

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Степанець Ярослав Вікторович

УДК 618.1:612.661:314.336:618.14-006:618.2:340.12:329.3:614.2:314.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки
на тлі посттравматичного стресового розладу перед лікуванням
методами допоміжних репродуктивних технологій**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела



Ярослав СТЕПАНЕЦЬ

Науковий керівник: Камінський Анатолій Вячеславович, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Степанець Я. В. Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки на тлі посттравматичного стресового розладу перед лікуванням методами допоміжних репродуктивних технологій. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2025.

Дисертаційна робота присвячена вивченню підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції та настання вагітності у жінок з лейоміомою матки на тлі посттравматичного стресового розладу (ПТСР) шляхом диференційного підходу до хірургічного лікування в прегравідарній підготовці перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні завдання: провести ретроспективний аналіз результатів відновлення репродуктивної функції та перебігу вагітності у жінок з лейоміомою матки, прооперованих в обсязі консервативної міомектомії в залежності від оперативного доступу, локалізації лейоміоматозних вузлів та настання вагітності і визначити схему диференційованого підходу щодо органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки [70, 71, 79]; проаналізувати поширеність порушення рецептивності ендометрія після консервативної міомектомії у разі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій [3, 8]; дослідити особливості клініко-анамнестичних даних у досліджуваних пацієнток встановити ультразвукові (товщина та макроструктура), доплерометричні (показники кровотоку) та виявити особливості та характерні риси морфофункціональної структури ендометрія в прегравідарній підготовці у пацієнток після консервативної міомектомії [10, 11, 44]; розробити методику двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом і призначенням комплексу препаратів,

які поліпшують репарацію внутрішнього шару матки, і визначити її вплив на характер репаративних процесів в ендометрії [33]; визначити вплив розробленої методики консервативної міомектомії на імплантаційні властивості ендометрія в прегравідарній підготовці перед застосуванням ДРТ за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів діагностики; оцінити ефективність застосування розробленої методики консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки на тлі ПТСР та частоти настання вагітності у них в клінічній практиці. Об'єкт дослідження: лейоміома матки у жінок репродуктивного віку на тлі ПТСР, частота настання вагітності [56-58].

Предмет дослідження: репродуктивна функція (імплантаційна здатність ендометрія) з жінок лейоміомою матки та методика консервативної міомектомії (КМЕ).

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, ультразвукові, доплерометричні, ендоскопічні, морфологічні, статистичні.

У роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної задачі сучасного акушерства та гінекології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції, та частоти настання вагітності після прегравідарної підготовки до циклу лікування методами ДРТ у жінок з лейоміомою матки на тлі ПТСР [61, 77, 80]. У роботі відзначено, що діагностика та профілактика порушень морфофункціонального стану ендометрія при прегравідарній підготовці важлива і вимагає комплексного підходу, заснованого на зборі клініко-анамнестичних даних і результатах гістологічних та імуногістохімічних методів дослідження [22, 28, 34]. Крім того, було розроблена методика двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом [38, 41]. А також вперше визначені доплерометричні показники ангіоархітекτονіки та морфологічні особливості тканини ендометрія в зоні післяопераційних рубців, результати відновлення репродуктивної функції після міомектомії при стандартній та розробленій методиці.

Дослідження складалось з чотирьох етапів. Відповідно до плану та задач дослідження, На I етапі проведено ретроспективний аналіз 390 історій хвороб пацієнток, які перенесли консервативну міомектомію. У першій групі 150 жінок репродуктивного віку з ПТСР прооперованих лапароскопічним та гістероскопічним доступом в обсязі консервативної міомектомії. У другій групі 240 пацієнток були прооперовані тільки гістероскопічним доступом.

На II етапі нами було проведено проспективний аналіз експресії до стероїдних гормонів рецепторів в ендометрії за допомогою імуногістохімічного методу у жінок репродуктивного віку з консервативною міомектомією в анамнезі (n=210). Пацієнтки були рандомізовані на дві групи: I група включала 108 жінок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі після консервативної міомектомії; II група складалась з 102 жінок із вдалими спробами ДРТ в анамнезі після консервативної міомектомії; контрольна група (КГ) включала 30 здорових жінок репродуктивного віку.

На III етапі було розроблено методику двохетапної консервативної міомектомії гістероскопічним доступом із оцінкою рецептивної здатності ендометрія у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки на тлі ПТСР. Пацієнток було рандомізовано на дві групи: I група складала 108 пацієнток, які були прооперовані за розробленою нами методикою; II група включала 102 пацієнтки, що прооперовані за стандартною методикою. Методика міомектомії з ендоскопічним доступом включала: імуногістохімічне дослідження для оцінки рецептивності ендометрія та візуальну оцінку ендометрія на другому етапі. Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарних реабілітаційних заходів (двохетапна консервативна міомектомія гістероскопічним доступом) дозволяє знизити частоту больового синдрому на 36,7%; порушень менструальної функції – на 33,3%; рецидивів захворювання (при загальноприйнятій реабілітації – 8,3%), а також на 18,0% підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у вигляді настання вагітності.

На IV етапі оцінювали ефективність запропонованої методики лікування безпліддя методами ДРТ у обстежуваних пацієнток. Жінкам проводили двохетапне хірургічне лікування, на другому етапі – візуальну оцінку функціональної спроможності порожнини матки та прицільну біопсію для гістологічного та імуногістохімічного дослідження з наступною корекцією рецептивності ендометрія, після запропонованої прегравідарної підготовки проводили ембріотрансфер девітріфікованого ембріона в порожнину матки. Ефективність лікування оцінювали за частотою настання вагітності та частотою ранніх репродуктивних втрат.

Так, при аналізі змін ендометрія за результатами УЗД, отриманими на тлі проведеного лікування, було встановлено потовщення внутрішнього шару слизової оболонки матки початковими показниками. У пацієнток I групи товщина ендометрія зросла з $8,4 \pm 1,3$ до $11,6 \pm 2,2$ мм, а у пацієнток II групи – з $11,7 \pm 1,1$ до $12,5 \pm 2,8$ мм ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Покращення узд-результатів спостерігалось у 81 (75,0%) пацієнток I групи та у 73 (71,5%) пацієнток II групи. В обох групах прослідковувалося скорочення частоти вираження неоднорідної структури ендометрія, зростання порожнини матки, існування газу чи вільної рідини у порожнині матки [51-55].

Також у процесі проведеного лікування, порівняно з початковими даними, у більшості жінок I групи було зафіксовано зниження середніх значень індексів кривих швидкостей кровотоку на всіх рівнях судинної системи матки. Рецептивність ендометрія, що має зв'язок з експресією ER та PR, передбачає достовірний зв'язок з показниками кровотоку (S/D, IR і PI) в базальних та спіральних артеріях матки [34-37]. Згадані показники встановлюють як в день введення тригера овуляції, так і в день перенесення ембріонів. У жінок I групи показники IR являлися достовірно зменшеними у маткових, аркуатних й радіальних артеріях ($0,82 \pm 0,04$, $p < 0,05$; $0,66 \pm 0,03$, $p < 0,01$ і $0,61 \pm 0,02$, $p < 0,01$ відповідно). Зазначене свідчить про скорочення тканинної перфузії у матці, що спричиняє порушення трофіки ендометрія й

невдалі спроби ДРТ [18, 31, 44]. Дисбаланс в експресії чинників проліферації (Ki-67 і PCNA) вважається максимально вираженим у процесі прогнозованого «вікна імплантації» в жінок, у яких є тромбофілія і невдалі спроби ДРТ [66, 69]. Показник Ki-67 в стромі ендометрія в разі тромбофілії і невдалих спроб ЕКЗ зростають у два рази (в першій групі $7,5 \pm 3,8$; у здорових жінок – $3,3 \pm 3,8$; $p < 0,01$); а в залозистому епітелії – у 8 разів (у першій групі $6,5 \pm 2,4$, у здорових жінок – $0,8 \pm 0,4$; $p < 0,001$).

Слід відзначити, що значне збільшення рецептивної здатності прогестеронових рецепторів відмічалось у пацієток II групи, а саме збільшення було на 22,0% (з $10,3 \pm 5,6$ до $13,1 \pm 7,4$), даний показник корелюється з показниками групи контролю. В ендометріальних залозах у пацієток I групи індекс прогестеронових рецепторів складав 7,7%, в порівнянні з початковим рівнем з $9,3 \pm 3,2$ до $10,1 \pm 4,8$). Слід зазначити, що у пацієнтів II групи відзначались наступні показники 5,6% (з $10,1 \pm 4,9$ до $10,7 \pm 4,2$). Співвідношення експресії естрогенових рецепторів (ЕР) до прогестеронових рецепторів (ПР) у стромі знизилося на 37%, а у залозах – на 4,0%. У II групі співвідношення ЕР до ПР у стромі стало нижче на 39,0%, тоді як у залозистому епітелії змін не відбулося. Після курсу здійсненої прегравідарної підготовки вагітність внаслідок ДРТ настала в 75,0% пацієток I групи. Внаслідок ДРТ вагітність у II групі настала в 90,2% пацієток.

Результати здійсненого дослідження свідчать про те, що у пацієток, в котрих в анамнезі була консервативна міомектомія, тривають зміни імплантацийної здатності ендометрія [4-7]. Згадані зміни мають вагоме значення щодо зростання невдач при спробах ДРТ. Найбільш значущі параметри для оцінювання стану ендометрія в циклах ДРТ в пацієток із ПТСР й консервативною міомектомією в анамнезі – морфофункціональні й імуногістохімічні зміни. Вони містять в собі пошкодження ендотелію судин, набряки й фіброз стромы, затримку децидуалізації стромы ендометрія, інфаркти, псевдоінфаркти, тромбози дрібних судин, утворення рубця у порожнині матки, гематоми й вира-

жену васкуляризацію. Найвагоміші показники стану ендометрія при здійсненні ДРТ – зростання індексу експресії ER та істотне пригнічення рецепторного апарату PR в стромі ендометрія [18-20]. Індекс експресії прогестеронових рецепторів у жінок із ПТСР, а також безпліддям в стромі складав $6,4 \pm 3,7$.

Рецептивність ендометрія, що має зв'язок з експресією ER та PR, передбачає достовірний зв'язок з показниками кровотоку (S/D, IR і PI) в базальних та спіральних артеріях матки. Згадані показники встановлюють як в день введення тригера овуляції, так і в день перенесення ембріонів. У жінок I групи показники IR були достовірно зменшеними у маткових, аркуатних й радіальних артеріях ($0,82 \pm 0,04$, $p < 0,05$; $0,66 \pm 0,03$, $p < 0,01$ і $0,61 \pm 0,02$, $p < 0,01$ відповідно). Зазначене свідчить про скорочення тканинної перфузії у матці, що спричиняє порушення трофіки ендометрія й невдалі спроби ДРТ [3, 9, 44].

Дисбаланс в експресії чинників проліферації (Ki-67 і PCNA) вважається максимально вираженим у процесі прогнозованого «вікна імплантації» у жінок, у яких є тромбофілія і невдалі спроби ДРТ. Показник Ki-67 в стромі ендометрія в разі тромбофілії і невдалих спроб ЕКЗ зростають у два рази (в I групі $7,5 \pm 3,8$, у здорових жінок – $3,3 \pm 3,8$, $p < 0,01$); а в залозистому епітелії – у 8 разів (у I групі $6,5 \pm 2,4$, у здорових жінок – $0,8 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Це потребує здійснення належної терапії перед проведенням ДРТ [44, 51, 60].

Проведення у прегравідарній підготовці жінок із ПТСР розробленої двохетапної консервативної міомектомії не призводить до формування рубців із незначними фібропластичними змінами. У таких випадках спостерігається переважно високий рівень вrostання м'язових волокон і гарна васкуляризація. При одноетапній міомектомії в зоні рубця спостерігається значно більш виражений фіброз, знижена васкуляризація та менший рівень вrostання м'язової тканини [40-42].

Розроблена нами методика двохетапної КМЕ у жінок гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ у жінок сприяли успішній

імплантації та зниженню частоти ранніх репродуктивних втрат. Цей результат можна вважати позитивним, оскільки в разі невикористання двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ забезпечує повне відновлення імплантаційної здатності ендометрія [77-79]. Це відбувається завдяки саморегенерації рецептивного шару ендометрія та природному відновленню м'язового шару до нормального функціонування. Отримані в результаті дослідження науково обґрунтовані результати дозволяють рекомендувати впровадження в практику акушерів-гінекологів, репродуктологів, а також запропоновано диференційований підхід до хірургічного лікування лейоміоми матки на тлі ПТСР і методика виконання двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом під час прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ [12, 34]. Отримані результати дослідження впроваджено в роботу гінекологічних відділень Хмельницька, Києва та Одеси.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на репродуктивної та пренатальної медицини. Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при підготовці лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та слухачів.

Ключові слова: безпліддя, лейоміома тіла матки, вагітність, прегравідарна підготовка, ембріотрансфер, консервативна міомектомія.

ABSTRACT

Stepanets Y. V. Restoration of reproductive function in women with uterine leiomyoma against the background of PTSR before treatment with DRT methods
Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, speciality 222 Medicine (scientific speciality «Obstetrics and Gynaecology»). Kyiv: Shupyk Healthcare University of Ukraine; 2025.

The dissertation is devoted to studying the improvement of reproductive function restoration and pregnancy onset in women with uterine leiomyoma

against the background of PTSD through a differential approach to surgical treatment in pre-pregnancy preparation before the use of ART.

To achieve this goal, the following tasks were set: to conduct a retrospective analysis of the results of reproductive function restoration and pregnancy in women with uterine leiomyoma who underwent conservative myomectomy depending on the surgical approach, localisation of leiomyomatous nodes and the onset of pregnancy, and to determine a differentiated approach to organ-preserving surgical treatment of uterine leiomyoma [70, 71, 79]; to analyse the prevalence of endometrial receptivity disorders after conservative myomectomy in cases of unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies [3, 8]; to investigate the characteristics of clinical and anamnestic data in the patients studied; to establish ultrasound (thickness and macrostructure) and Doppler (blood flow indicators) parameters and to identify the features and characteristics of the morphofunctional structure of the endometrium in pre-pregnancy preparation in patients after conservative myomectomy [10, 11, 44]; to develop a method of two-stage conservative myomectomy using endoscopic access and prescribing a complex of drugs that improve the repair of the inner layer of the uterus, and to determine its effect on the nature of reparative processes in the endometrium [33]; to determine the effect of the developed method of conservative myomectomy on the implantation properties of the endometrium in pre-pregnancy preparation before the use of ART using histological and immunohistochemical diagnostic methods; to evaluate the effectiveness of the developed method of conservative myomectomy in women of reproductive age with uterine leiomyoma against the background of PTSD and the frequency of pregnancy in them in clinical practice [56-58]. Object of study: uterine leiomyoma in women of reproductive age against the background of PTSD, frequency of pregnancy.

Subject of the study: reproductive function (implantation capacity of the endometrium) in women with uterine leiomyoma and the CME technique.

Research methods: clinical and anamnestic, anthropometric, ultrasound, Doppler, magnetic resonance imaging, endoscopic, morphological, statistical.

The paper presents a new solution to a pressing problem in modern obstetrics and gynaecology at the current methodological level: improving the effectiveness of reproductive function restoration and the frequency of pregnancy after pre-pregnancy preparation for a cycle of ART treatment in women with uterine leiomyoma against the background of PTSD [61, 77, 80]. The paper notes that the diagnosis and prevention of morphological and functional disorders of the endometrium during pre-pregnancy preparation is important and requires a comprehensive approach based on the collection of clinical and anamnestic data and the results of histological and immunohistochemical research methods. In addition, a method for two-stage conservative myomectomy using endoscopic access was developed [22, 28, 34]. For the first time, Doppler parameters of angi-architectonics and morphological features of endometrial tissue in the area of postoperative scars were determined, as well as the results of reproductive function recovery after myomectomy using standard and developed techniques [38, 41].

The study consisted of four stages. In accordance with the study plan and objectives, the first stage involved a retrospective analysis of 390 case histories of patients who underwent conservative myomectomy. Group I consisted of 150 women of reproductive age with PTSD who underwent laparoscopic and hysteroscopic surgery in the form of conservative myomectomy. In group II, 240 patients underwent surgery using only hysteroscopic access.

In the second stage, we conducted a prospective analysis of the expression of steroid hormone receptors in the endometrium using an immunohistochemical method in women of reproductive age with a history of conservative myomectomy (n=210). The patients were randomised into two groups: Group I included 108 women with a history of unsuccessful ART attempts after conservative myomectomy; Group II consisted of 102 women with a history of successful ART attempts after conservative myomectomy; The control group (CG) included 30 healthy women of reproductive age.

At stage III, a method was developed for two-stage conservative myomectomy using hysteroscopic access with assessment of endometrial receptivity

in patients of reproductive age with uterine leiomyoma against a background of PTSD. Patients were randomised into two groups: group I consisted of 108 patients who underwent surgery using the technique we developed; group II included 102 patients who underwent surgery using the standard technique. The endoscopic myomectomy technique included immunohistochemical examination to assess endometrial receptivity and visual assessment of the endometrium in the second stage. The use of our improved algorithm of pre-pregnancy rehabilitation measures (two-stage conservative myomectomy with hysteroscopic access) allows to reduce the frequency of pain syndrome by 36.7%; menstrual disorders – by 33.3%; disease recurrence (with conventional rehabilitation – 8.3%), as well as increase the effectiveness of reproductive function restoration in the form of pregnancy by 18.0%.

In stage IV, the effectiveness of the proposed infertility treatment method using ART was evaluated in the examined patients. Women underwent two-stage surgical treatment, with the second stage involving visual assessment of the functional capacity of the uterine cavity and targeted biopsy for histological and immunohistochemical examination, followed by correction of endometrial receptivity. After the proposed pre-pregnancy preparation, a devitrified embryo was transferred to the uterine cavity. The effectiveness of treatment was assessed by the frequency of pregnancy and the frequency of early reproductive losses.

Thus, when analysing changes in the endometrium based on ultrasound results obtained during treatment, thickening of the inner layer of the uterine mucosa was established at baseline. In patients of group I, the thickness of the endometrium increased from 8.4 ± 1.3 to 11.6 ± 2.2 mm, and in patients of group II – from 11.7 ± 1.1 to 12.5 ± 2.8 mm ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Improvements in ultrasound results were observed in 81 (75.0%) patients in group I and in 73 (71.5%) patients in group II. In both groups, there was a reduction in the frequency of heterogeneous endometrial structure, uterine cavity enlargement, and the presence of gas or free fluid in the uterine cavity.

Also, during the treatment, compared to the initial data, a decrease in the average values of blood flow velocity indices at all levels of the uterine vascular system was recorded in most women in group I. Endometrial receptivity, which is associated with ER and PR expression, is reliably correlated with blood flow parameters (S/D, IR and PI) in the basal and spiral arteries of the uterus [34-37]. These parameters are determined both on the day of ovulation trigger administration and on the day of embryo transfer. In women in the first group, IR indicators were significantly reduced in the uterine, arcuate and radial arteries (0.82 ± 0.04 , $p < 0.05$; 0.66 ± 0.03 , $p < 0.01$ and 0.61 ± 0.02 , $p < 0.01$, respectively). This indicates a reduction in tissue perfusion in the uterus, which causes endometrial trophism disorders and unsuccessful ART attempts [18, 31, 44]. The imbalance in the expression of proliferation factors (Ki-67 and PCNA) is considered to be most pronounced during the predicted 'implantation window' in women with thrombophilia and unsuccessful ART attempts [66, 69]. The Ki-67 index in the endometrial stroma in cases of thrombophilia and unsuccessful IVF attempts increases twofold (in the first group 7.5 ± 3.8 , in healthy women – 3.3 ± 3.8 , $p < 0.01$); and in the glandular epithelium – 8 times (in the first group 6.5 ± 2.4 , in healthy women – 0.8 ± 0.4 ; $p < 0.001$).

It should be noted that a significant increase in the receptive capacity of progesterone receptors was observed in patients in the second group, namely an increase of 22.0% (from 10.3 ± 5.6 to 13.1 ± 7.4), which correlates with the indicators of the control group. In the endometrial glands of patients in group I, the progesterone receptor index was 7.7%, compared to the initial level of 9.3 ± 3.2 to 10.1 ± 4.8). It should be noted that in patients in group II, the following indicators were observed: 5.6% (from 10.1 ± 4.9 to 10.7 ± 4.2). The ratio of oestrogen receptor (ER) to progesterone receptor (PR) expression in the stroma decreased by 37.0%, and in the glands by 4.0%. In group II, the ER to PR ratio in the stroma decreased by 39%, while no changes occurred in the glandular epithelium. After the course of pre-pregnancy preparation, 75.0% of patients in the first group became pregnant

as a result of ART. As a result of ART, 90.2% of patients in the second group became pregnant.

The results of the study indicate that patients with a history of conservative myomectomy continue to experience changes in endometrial implantation capacity [4-7]. These changes are significant in terms of the increased failure rate of ART attempts. The most important parameters for assessing the condition of the endometrium in ART cycles in patients with PCOS and a history of conservative myomectomy are morphofunctional and immunohistochemical changes. They include damage to the vascular endothelium, oedema and fibrosis of the stroma, delayed decidualisation of the endometrial stroma, infarcts, pseudoinfarcts, thrombosis of small vessels in the uterine cavity, haematomas and pronounced vascularisation. The most significant indicators of the condition of the endometrium during ART are an increase in the ER expression index and a significant suppression of the PR receptor apparatus in the endometrial stroma [18-20]. The progesterone receptor expression index in women with PTSD and infertility in the stroma was 6.4 ± 3.7 .

Endometrial receptivity, which is related to ER and PR expression, is associated with blood flow parameters (S/D, IR and PI) in the basal and spiral arteries of the uterus. These parameters are determined both on the day of ovulation trigger administration and on the day of embryo transfer. In women in the first group, IR indicators were significantly reduced in the uterine, arcuate and radial arteries (0.82 ± 0.04 , $p < 0.05$; 0.66 ± 0.03 , $p < 0.01$ and 0.61 ± 0.02 , $p < 0.01$, respectively). This indicates a reduction in tissue perfusion in the uterus, which causes endometrial trophism disorders and unsuccessful ART attempts. The imbalance in the expression of proliferation factors (Ki-67 and PCNA) is considered to be most pronounced during the predicted 'implantation window' in women with thrombophilia and unsuccessful ART attempts [3, 9, 44]. The Ki-67 index in the endometrial stroma in cases of thrombophilia and unsuccessful IVF attempts increases twofold (in the first group 7.5 ± 3.8 , in healthy women – 3.3 ± 3.8 , $p < 0.01$); and in the glandular

epithelium – 8 times (in the first group 6.5 ± 2.4 , in healthy women – 0.8 ± 0.4 ; $p < 0.001$). This requires appropriate therapy before ART [44, 51, 60].

The use of a two-stage conservative myomectomy developed for pre-pregnancy preparation of women with PTSD does not lead to the formation of scars with minor fibroplastic changes. In such cases, a predominantly high level of muscle fibre ingrowth and good vascularisation are observed. Whereas with single-stage myomectomy, significantly more pronounced fibrosis, reduced vascularisation and a lower level of muscle tissue ingrowth are observed in the scar area [40-42].

The two-stage KME technique we developed in women using hysteroscopic access in pre-pregnancy preparation for KRI-ET in women contributed to successful implantation and a reduction in the frequency of early reproductive losses [77-79]. This result can be considered positive, since in the absence of two-stage CMA with hysteroscopic access in pre-pregnancy preparation for CRYO-ET, it ensures complete restoration of the implantation capacity of the endometrium. This occurs due to the self-regeneration of the receptive layer of the endometrium and the natural restoration of the muscle layer to normal functioning [77-79]. The scientifically sound results obtained as a result of the study allow us to recommend their implementation in the practice of obstetricians-gynaecologists reproductologists, as well as a differentiated approach to the surgical treatment of uterine leiomyoma against the background of PTSD and a method for performing a two-stage conservative myomectomy by endoscopic access during pre-pregnancy preparation before ART cycles [12, 34]. The results of the study have been implemented in the work of gynaecological departments in Khmelnytskyi, Kyiv and Odesa.

The theoretical provisions and practical recommendations of the dissertation have been implemented in the educational process at the Department of Reproductive and Prenatal Medicine of Shupyk Healthcare University of Ukraine in the training of interns, clinical residents, postgraduate students and cadet doctors.

Keywords: infertility, uterine leiomyoma, pregnancy, pre-pregnancy preparation, embryo transfer, conservative myomectomy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Степанець ЯВ. Особливості імплантаційної здатності ендометрія після консервативної міомектомії. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):95–101. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-14.

2. Степанець ЯВ. Порівняльний аналіз різних підходів в хірургічному менеджменті лейоміоми матки у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):87–93. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-13.

3. Stepanets Ya. Effectiveness of conservative myomectomy for preservation of women's reproductive capacity. World Science. 2025 March;1(87):1–6. doi: 10.31435/ws.1(87).2025.3166.

4. Salmanov AG, Suslikova LV, Stepanets YV, Vdovychenko SY, Korniyenko SM, Rud VO, Kovalyshyn OA, Kokhanov IV, Butska VY, Tymchenko AG. Epidemiology of healthcare-associated endometritis after surgical abortion in Ukraine: results a multicenter study. Wiad Lek. 2024;77(5):894–901. doi: 10.36740/WLek202405103. . (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).
Видання Scopus (ISSN 0043-5147)

5. Serbeniuk A, Kaminsky A, Maistrenko M, Stepanec Y, Fedoruk A. Women's reproductive health in Ukraine during the fullscale military invasion. In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. EBCOG Abstracts 2023 (Krakov, 2023). 2024 Febr;293:125-6. doi: 10.1016/j.ejorb.2023.08.352.

6. Kaminskiy V, Vash-Margita A, Kaminsky A, Stepanec Y, Kumpnenko Y, Maistrenko M, Serbeniuk A. Endometrium expression of sex steroid receptors in women with PTSD due to the full-scale war in Ukraine. In: Int J Gynecol Obstet. Oral Abstracts (Paris, 2023). 2023 Oct;163(51):69-70. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.15057>

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ВІДНОВЛЕННЯ	
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ	
МАТКИ.....	28
1.1 Морфофункціональний стан ендометрія і його роль	
у програмах допоміжних репродуктивних технологій	28
1.2 Ймовірні причини невдалих спроб імплантації ембріона	35
1.3 Термінологія, поширеність та класифікація лейоміоми матки	42
1.4 Лікування лейоміми матки.....	47
1.5 Лейоміома матки і репродуктивні порушення.....	48
1.6 Постравматична регенерація тканини ендометрія	52
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	57
2.2 Методи дослідження	67
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ,	
В ОБСЯЗІ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ, ЖІНОК	
З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ТА ПТСР	78
3.1 Ретроспективний аналіз результатів лікування, в обсязі	
консервативної міомектомії ендоскопічним доступом.....	78
3.2 Методика виконання консервативної міомектомії	
лапароскопічним доступом	79
Висновки до розділу 3	87

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ

ЕНДОМЕТРІЯ В ПАЦІЄНТОК ІЗ ПТСР

ПІСЛЯ МІОМЕКТОМІЇ.....	89
4.1 Клініко-анамнестична характеристика	89
4.2 Морфофункціональні зміни ендометрія у пацієнток із ПТСР та лейоміомою	93
4.3 Імуногістохімічні зміни ендометрія. Стан рецепторів до статевих гормонів ендометрія пацієнток репродуктивного періоду, з лейоміомою та ПСТР в період вікна імплантації	96
4.4 Вплив на репродуктивний профіль у жінок з ПТСР та лейоміомою матки інфекційних агентів	98
Висновки до розділу 4	100

РОЗДІЛ 5

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ПТСР

ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ В ПРОГРАМАХ

ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ.....	102
5.1 Розроблена методика проведення консервативної міомектомії у пацієнток з ПТСР перед циклом ДРТ	102
5.2 Результати біометричної оцінки міометрію після виконання КМЕ за даними сонографії	103
5.3 Стан ендометрія в пацієнток після КМЕ та ПТСР після проведеної комплексної прегравідарної підготовки	105
5.4 Клінічні результати після виконання КМЕ за розробленою методикою в пацієнток з ПТСР в прегравідарній підготовці до ДРТ	108
Висновки до розділу 5	112

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	114
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМГ – антимюлерів гормон
ГС – гістероскопія
ГП/ ЕГП – гіперплазія ендометрія
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
Е – естроген/ естрогенові рецептори
ЗГЕ – зрілі гранульозні елементи
ЗГТ – замісна гормональна терапія
ІГХ – імуногістохімія
ІКСІ – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда
ІМТ – індекс маси тіла
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
КДК – кольорове доплерівське картування
КМЕ – консервативна міомектомія
КРІО-ЕТ – кріоцикл із ембріотрансфером
КСЯ – контрольована стимуляція яєчників
КУО/мл – колонієутворюючі одиниці в мілілітрі
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛФ – лейкоїд-інгібуючий фактор
ЛС – лапароскопія
МЕ – міомектомія
МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
ОМТ – органи малого таза
ПІ – пульсаційний індекс
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПР – прогестерон / прогестеронові рецептори
ПТСР – посттравматичний стресовий розлад
СДВ / S/D – систоло-діастолічне відношення
СЕФР – середня ефективність фолікулярної реакції

СПЯ – синдром полікістозних яєчників

ТФР- β – трансформуючий фактор росту β

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЧНВПЕ – частота настання вагітності на перенос ембріонів

ВСТУП

Актуальність теми. Серед жінок репродуктивного віку у 30-35% випадках зустрічається лейоміома матки [1-5]. Часто вона поєднується з порушеннями репродуктивної функції, а саме виникненням безпліддя та невиношування вагітності, акушерські ускладнення [6-10]. Останні роки зростає рівень захворюваності на лейоміому матки у жінок репродуктивного віку, соціальна активність сучасної жінки та розширення вікових меж фертильного періоду завдяки застосуванню сучасних методів ДРТ обумовлюють необхідність перегляду тактики ведення пацієнток з даною патологією [16-18].

Етіологічні чинники ЛМ численні [70, 71, 79]. Сьогодні не існує єдиної теорії цього захворювання [29–31, 46, 64]. У генезі виникнення ЛМ виділяють гормональні порушення [34, 35, 55, 56], інфекції [14, 71], травми [78–80], генетичні компоненти [45] тощо. Гістогенез лейоміоми уявляють як існування єдиної стовбурової клітини-попередниці пухлини.

У процесі росту ЛМ беруть участь понад 100 генів [49, 65, 69, 74].

У морфогенезі ЛМ проліферативного типу (без атипії) виділяють диспропорцію між процесами апоптозу, некрозу, метаболізму сполучної тканини (СТ), враховуючи сполучнотканинну основу лейоматозних вузлів, ендотелію судин [3, 4, 61], макро-, мікроелементів (МЕ). Проліферація в лейоматозних вузлах перебігає з різним рівнем проліферації [11, 66, 72]. В

Згідно з сучасними знаннями, ЛМ росте як генетично аномальний клон з однієї первинної міогенної клітини з нерегульованим ростом [21, 78–80]. Щодо терміну виникнення мутантних клітин-попередниць, то за даними вчених різних часів [20, 36–39, 42, 70, 78], недиференційовані гладком'язові клітини мезодермального походження виявляються ще в ембріональному періоді життя.

Проліферат незрілих гладком'язових клітин має властивість продукувати колаген за участі амінокислот і формувати первинні пучки гладко-

м'язових клітин з їх подальшою гіпертрофією. Ці процеси супроводжуються розростанням кількості капілярів і проліферативною активністю клітин [29–31, 146, 147]. У цьому аспекті важливим є фактор росту. Останнє може сприяти виникненню різних форм ЕГП і ГП, що певною мірою характеризує «міомну хворобу» і пояснює доцільність вивчення ЛМ як захворювання всього організму жінки.

Напрямок досліджень лейоміоми матки як цілісної проблеми організму може сприяти вдосконаленню ранньої індивідуальної онкопрофілактики проліферативних форм ЛМ, запобігати виникненню та прогресуванню соматичних, гінекологічних захворювань в прегравідарній підготовці перед лікуванням методами ДРТ.

Лейоміома матки є чинником хірургічних втручань в гінекології в 50–70 %, зокрема видалення матки, і, відповідно, основною причиною зниження працездатності та погіршення якості життя сучасної жінки [15]. Частка органозберігаючих оперативних втручань від загальної кількості проведених операцій з приводу міоми матки залишається незначною як через технічні труднощі виконання консервативної міомектомії, так і через монофункціональне відношення до матки більшості лікарів [19-20]. Але в даний час у вітчизняній і зарубіжній літературі з'явилася велика кількість досліджень, присвячених проблемі реконструктивно-пластичних операцій на матці у хворих на лейоміому матки поза вагітністю [21-25]. Аналіз цих робіт показує, що основною метою проведення таких операцій у жінок репродуктивного віку є прагнення залишити матку, онкопрофілактика та збереження або відновлення репродуктивної функції [26].

Проблема безпліддя глобальна, вона потребує індивідуального підходу до кожної окремої подружньої пари. Перше місце в структурі жіночого безпліддя займає трубно-перитонеальна форма. Підвищення результативності циклів лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в останні роки є актуальною проблемою сучасної репро-

дуктології. Незважаючи на вдосконалення методів ДРТ, успішно імплантуються тільки 15-20% ембріонів, а ефективність програм лікування безпліддя за останні роки кардинально не покращується. Велике значення при цьому має стан ендометрія.

Для успішної імплантації необхідний функціонально активний, зрілий ендометрій. Важливу роль у процесі росту, дозрівання та диференціювання ендометрія відіграють процеси ангіогенезу та апоптозу, кровопостачання в матці. Вважається, що причина імплантаційних втрат у 30% випадків пов'язана з ембріоном і в 70% – з порушеннями імплантаційних можливостей ендометрія.

На сьогодні існує багато невирішених питань у лікуванні методами ДРТ пацієнток з невдалими циклами в анамнезі. Відсутні методи прогнозування ефективності лікування безплідності за методами ДРТ і чіткі критерії вибору оптимальних лікувально-оздоровчих заходів перед проведенням наступних циклів ДРТ.

Все вищевикладене свідчить про актуальність обраного напрямку наукових досліджень та диктує необхідність пошуку нових стратегій відновлення репродуктивної функції, частоти настання вагітності в наступних спробах лікування методами ДРТ, зниження частоти репродуктивних втрат та ускладнень при наступній вагітності у жінок з безпліддя маткового генезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки на тлі посттравматичного стресового розладу перед лікуванням методами допоміжних репродуктивних технологій» (номер 0123U102421, термін виконання 2022–2026 роки).

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції та настання вагітності у жінок з лейоміомою матки на тлі ПТСР

шляхом диференційного підходу до хірургічного лікування в прегравідарній підготовці перед застосуванням ДРТ.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі **завдання**.

1. Провести ретроспективний аналіз результатів відновлення репродуктивної функції та перебігу вагітності у жінок з лейоміомою матки, прооперованих в обсязі консервативної міомектомії в залежності від оперативного доступу, локалізації лейоміоматозних вузлів та настання вагітності і визначити схему диференційованого підходу щодо органозберігального хірургічного лікування лейоміоми матки.

2. Проаналізувати поширеність порушення рецептивності ендометрія після консервативної міомектомії у разі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій; дослідити особливості клініко-анамнестичних даних у досліджуваних пацієнток.

3. Встановити ультразвукові (товщина та макроструктура), доплерометричні (показники кровотоку) та виявити особливості та характерні риси морфофункціональної структури ендометрія в прегравідарній підготовці у пацієнток після консервативної міомектомії.

4. Розробити методику двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом і призначенням комплексу препаратів, які поліпшують репарацію внутрішнього шару матки, і визначити її вплив на характер репаративних процесів в ендометрії.

5. Визначити вплив розробленої методики консервативної міомектомії на імплантаційні властивості ендометрія в прегравідарній підготовці перед застосуванням ДРТ за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів діагностики.

6. Оцінити ефективність застосування розробленої методики консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки на тлі ПТСР та частоти настання вагітності у них в клінічній практиці.

Об'єкт дослідження – лейоміома матки у жінок репродуктивного віку на тлі ПТСР, частота настання вагітності.

Предмет дослідження – репродуктивна функція (імплантаційна здатність ендометрія) з жінок лейоміомою матки та методика КМЕ.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, ультразвукові, доплерометричні, ендоскопічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної задачі сучасного акушерства та гінекології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції, та частоти настання вагітності після прегравідарної підготовки до циклу лікування методами ДРТ у жінок з лейоміомою матки на тлі ПТСР.

Автором проведений ретроспективний аналіз результатів частоти настання вагітності та характеристик порушення імплантаційної здатності ендометрія після моделювання матки та характер відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки на тлі ПТСР, прооперованих в обсязі консервативної міомектомії за стандартною методикою, в залежності від оперативного доступу, локалізації міоматозних вузлів, на підставі чого визначена схема диференційованого підходу до оперативного лікування лейоміоми матки в повторних циклах лікування методами ДРТ.

У роботі відзначено, що діагностика та профілактика порушень морфофункціонального стану ендометрія при прегравідарній підготовці важлива і вимагає комплексного підходу, заснованого на зборі клініко-анамнестичних даних і результатах гістологічних та імуногістохімічних методів дослідження.

Розроблена методика двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом.

Вперше визначені доплерометричні показники ангіоархітекτονіки та морфологічні особливості тканини ендометрія в зоні післяопераційних рубців, результати відновлення репродуктивної функції після міомектомії при стандартній та розробленій методиці.

Практичне значення одержаних результатів. Для акушерів-гінекологів, репродуктологів розроблений та запропонований диференційований підхід до хірургічного лікування лейоміоми матки на тлі ПТСР та методика виконання двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом та прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ. Отримані результати дослідження впроваджено в роботу гінекологічних відділень Хмельницька, Києва та Одеси.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при підготовці лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та лікарів-курсантів.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2022 по 2025 рр. Автором самостійно проведений аналіз сучасних літературних джерел, клінічне, інструментальне обстеження, ведення та хірургічне лікування хворих, забір операційного матеріалу для морфологічних досліджень, забір біопсійного матеріалу ендометрія. Дисертантом самостійно проводилося накопичення, вкопіювання первинної документації, карт обстеження пацієнток як ретроспективного, так і проспективного етапів дослідження. Запропонований та впроваджений спосіб диференційованого підходу до хірургічного лікування лейоміоми матки, а також розроблена і впроваджена методика виконання двохетапної консервативної міомектомії ендоскопічним доступом. Самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на 28th EBCOG Congress (Краків, 2023); XXIV World Congress of Gynecology and Obstetrics (Париж, 2023) та міжкафедральному семінарі профільних кафедр акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, 2025).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 6 наукових праць, зокрема одна стаття у виданні, індексованому в базі аних Scopus, дві статті у фаховому виданні категорії Б, одна стаття у фаховому іноземному виданні (Польща), з них 3 одноосібні, 2 тези.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 151 сторінці друкованого тексту (список використаних джерел займає 15 окремих сторінок), складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям та лейоміомою матки, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 150 джерел всі латиною і кирилицею. Робота ілюстрована 15 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

1.1 Морфофункціональний стан ендометрія і його роль у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Дослідження, присвячені проблемам ДРТ, показують, що ефективність процедури та відповідно успіх імплантації залежить від тимчасового співвідношення між стадією розвитку ембріона та періодом вікна імплантації в ендометрії [11, 15, 74, 80]. Загальновідомо, що ультраструктура ендометрія постійно змінюється протягом менструального циклу під впливом статевих гормонів, від концентрації яких залежить рівень рецепції тканин-мішеней [24, 27, 28, 32]. Гістологічна картина нормального ендометрія в різні фази менструального циклу досить добре вивчена і представлена як у класичних посібниках, так і в інших численних публікаціях, присвячених цьому питанню [8, 12, 14]. Оскільки ендометрій є органом-мішенню для застосування стероїдних гормонів, необхідно зупинитися на основних морфологічних критеріях нормального ендометрія у класичному менструальному циклі. Так, при розподілі менструального циклу на фази виділяють проліферативну фазу, яка відбувається під впливом переважно естрогенів (естрадіолу- β) [17, 21]. Гістологічно виділяють ранню проліферацію (5-7 день), що характеризується наявністю прямих або злегка вигнутих залоз із округлим або овальним контуром у поперечному розрізі. У клітинах присутні поодинокі мітози. Далі, у фазу середньої проліферації (8-10 день менструального циклу), ядра зміщуються ближче до центру, з'являються дрібні ядерця, у них багато мітозів, строма набрякла, у клітинах проявляється вузька облямівка цитоплазми. У пізню фазу проліферації (11-14 день) залози набувають звивистості, просвіт їх розширений, ядра епітелію на різному рівні, збільшені в розмірах і містять дрібні ядерця, епітелій багаторядний, але не багат шаровий, в поодиноких епітеліальних клітинах є субнуклеарні клітини

з глікогеном. Строма більш набрякла, з'являються великі ядра сполучно-тканинних клітин. Цитоплазма клітин стає більшою вираженою, число мітозів зменшується, спіральні артерії, що ростуть з базального шару, що досягають поверхні ендометрія [15, 18, 21].

Наступним етапом фізіологічного розвитку ендометрія у репродуктивному періоді жінки є фаза секреції. Тут зміни структури пов'язані із впливом прогестерону. Тривалість фази ідеальному менструальному циклі становить $14,0 \pm 1,0$ днів. Зазначимо, що, за даними різних авторів, подовження або скорочення секреторної фази більш ніж на 2 дні характерно для стерильних циклів [13, 19, 27, 28].

Секреторна фаза також поділяється на стадії залежно від активності жовтого тіла, функціональна активність якого є визначальною для ендометрія. Так, морфологічні зміни ендометрія в ранню стадію секреції починаються через 36-48 годин після овуляції і характеризуються появою розширення просвіту залоз, збільшується їх звивистість, у всіх клітинах епітелію візуалізуються великі субнуклеарні вакуолі, що містять глікоген, ядра клітин відтісняються. Далі, до 18-го дня, глікоген разом із вакуолями переміщується в апікальну частину клітин, ядра знову зміщуються на різний рівень, стають круглими, мітози відсутні, в апікальних відділах клітин виявляються кислі мукоїди, активність лужної фосфатази знижується. Строма стає пухкою, у поверхневих шарах ендометрія зустрічаються осередкові крововиливи. При інтерпретації гістологічної картини ендометрія в цю стадію секреції морфологи зазначають, що субнуклеарні вакуолі не завжди є критерієм овуляції [29]. У репродуктивному віці вони можуть виникати при дії гормонів надниркових залоз, а також внаслідок негормонального лікування розладів менструальної функції, зокрема при електростимуляції шийки матки або під час проведення новокаїнової блокади верхніх шийних симпатичних гангліїв. Середня стадія фази секреції – 19-23 день менструального циклу – проходить під активним впливом прогестерону. Відповідно

до цього функціональний шар стає високим, чітко поділяється на глибокий, в якому містяться розвинені залози і трохи стромі, і поверхневий – компактніший, в ньому менше звивистих залоз і більше сполучної тканини. У залозах ядра округлі, світлі, апікальний відділ клітин – куполоподібний, у просвіті залоз міститься глікоген.

Далі, на 20-22-й день менструального циклу просвіт залоз ще більше розширюється, з'являється складчастість стінок, епітелій залоз однорядний, ядра розташовуються базально. На 23-й день менструального циклу секреція закінчується, в стромі з'являється периваскулярна децидуалізація, навколо судин з'являються великі, сполучно-тканні клітини з глікогеном в цитоплазмі. Пізніше процес предецидуального перетворення клітин поширюється дифузно по всьому компактному шару, більше в поверхневих відділах. Спіральні артерії звиваються, утворюють «клубки» та розташовуються по всьому функціональному шару та у поверхневих відділах компактно. Набряк зменшується, і стають чітко видно «клубки» спіральних артерій і навколишні переддецидуальні клітини. Саме таким чином створюються найкращі умови для імплантації [13, 22].

За відсутності імплантації настає регрес жовтого тіла, зниження рівня прогестерону в крові та відповідно відбуваються зміни ендометрія, які відносяться до пізньої стадії фази секреції (24-27-й день менструального циклу). Трофіка ендометрія порушується, наростають дегенеративні зміни, строма функціонального шару зморщується, складчастість залоз посилюється, на поперечних зрізах контури їх зірчасті, на поздовжніх – пилкоподібні. Ядра клітин зменшуються та зморщуються. У стромі переддецидуальні клітини зближуються і чітко визначаються по всьому компактному шару, серед них виявляються ендометріальні зернисті клітини. Аргірофільні волокна функціонального шару ендометрія розплавляються під дією релаксину, що виділяється зернистими клітинами [29, 33]. В останні два дні менструального циклу капіляри розширюються, утворюють лакуни, спостері-

гаються осередкові крововиливи в строму, з'являються ділянки роз'єднання клітин строми та епітелію залоз («анатомічна менструація»). Зазначимо, що лейкоцити проникають у ендометрій. безпосередньо перед менструацією.

Далі настає клінічна менструація (десквамація). Фаза кровотечі характеризується двома паралельно перебігаючими процесами – десквамацією та регенерацією. Вважається, що перед менструацією на тлі зниження рівня прогестерону та низького рівня естрогенів розвивається тривалий спазм спіральних артеріол, який призводить до гіпоксії та деструкції тканин, – стаз, утворення тромбів, ламкість та проникність судинної стінки, крововилив у строму. В результаті скручування спіральних артерій стає ще більш вираженим, циркуляція крові в них уповільнюється, а потім артерії розширюються, і раптовий приплив крові викликає деструкцію та відторгнення некротизованих тканин (власне менструальну кровотечу) [24, 25].

Регенерація, що відбувається паралельно із процесом десквамації і продовжується до 3-4-го дня чергового менструального циклу, полягає в епітелізації ранової поверхні шляхом розростання епітелію, а також із залоз базального шару за рахунок ділянок функціонального ендометрія, що зберігся. Одночасно починається розвиток функціонального шару ендометрія за рахунок активного зростання всіх елементів базального шару. Далі починається наступна фаза проліферації.

Крім цього стероїдні рецептори можуть впливати на генну експресію через проміжні молекули [63, 68, 74, 115]. В експерименті на тваринах було встановлено, що естрадіол стимулює транскрипцію та синтез як рецепторів естрогену, так і рецепторів прогестерону в матці [16, 117]. Водночас прогестерон пригнічує експресію естрогенреагуючого елемента, що знаходиться всередині кодуючої частини гена. Клініцисти, які проводили дослідження генетичних взаємовідносин формування рецепторів в ендометрії, зазначали, що рівні мРНК в ендометрії протягом менструального циклу не змінюються, незважаючи на циклічні варіації числа прогестеронових рецепторів [50, 51].

Це вказує на посттранскрипційне регулювання експресії прогестеронових рецепторів. Дослідники звертають увагу, що обидва типи рецепторів – як естрогенових, так і прогестеронових – регулюються стероїдними гормонами за клітинно-специфічним принципом [46, 47]. В останні роки, після відкриття ізоформ естрогенових та прогестеронових рецепторів почали розділяти місця їх експресії. Так, встановлено, що Е α експресується переважно в матці, тека-клітинах, яєчників, нирках, надниркових залозах і гіпофізі, в той час як Е β в жіночому організмі визначається в гранульозних клітинах яєчників, сечовому міхурі та головному мозку [43, 49, 71,]. Незважаючи на те, що в ранній проліферативній фазі менструального циклу естрогенові та прогестеронові рецептори відсутні в залозистому епітелії вони експресуються у стромальних клітинах. Далі, в процесі проліферації та секреції, рецептори обох груп експресуються у всіх клітинах, що локалізуються переважно у ядрах. У роботах дослідників було відображено результати дослідження діагностичних маркерів імплантації. Автори запропонували як прогноз успішності проведеної процедури використовувати показники вмісту лейкемій-інгібуючого фактора (ЛІФ) у цервікальному слизу і зіставляти їх із співвідношеннями прогестеронових та естрогенових рецепторів. Було показано, що рівень ЛІФ у цервікальному слизу менше 12 і більше 25 пг/мл у поєднанні із співвідношенням ПР/ЕР<10 та низьким числом епітеліальних клітин з піноподіями менше 40% може бути підставою для скасування перенесення ембріона. Крім того, автори виявили, що збільшення концентрації ЛІФ до значення більше 45 пг/мл є ознакою хронічного ендометриту, що також потребує корекції ефективності завершення ДРТ [35].

Проведені дослідження в яких показано, що успішна імплантація в програмах ДРТ забезпечується поєднанням значної кількості клітин, що містять зрілі піноподії, високої експресії прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія [11, 17, 113], високої експресії лейкемій-інгібіруючого шару високої експресії VEGF-A в сукупності з низькою експресією CLDN-5 в ендотелії

судин ендометрія [39, 41, 55, 57]. Зазначимо, що висновки щодо змісту ЛПФ у наведених дослідженнях мають певні розбіжності.

У сучасних клініках найчастіше використовується довгий протокол стимуляції овуляції, що включає препарати рекомбінантного фолітропіну або менопаузального людського гонадотропіну. Короткий (чистий) протокол без призначення аналогів гонадоліберину застосовується рідше, оскільки в такому протоколі висока ймовірність передчасної овуляції до проведення пункції [10, 55, 56, 79]. Довгий протокол зазвичай починається з 21-23-го дня циклу, що передує овуляції. Після введення аналога гонадоліберину настає менструація, і далі з 2-3 дні циклу проводиться контрольована стимуляція овуляції. Схема передбачає введення хоріонічного гонадотропіну для остаточного дозрівання фолікулів.

Дослідження ефективності ДРТ за довгим протоколом показало залежність результату процедури від рівня сироваткового прогестерону, який певною мірою визначає рецептивність ендометрія. Так, у деяких дослідженнях було показано, що рівень сироваткового прогестерону в день введення хоріонічного гонадотропіну корелюється з числом отриманих ооцитів і концентрацією естрадіолу в кінці стимуляції, а також із сумарною дозою гонадотропінів. Найбільш часто, на думку клініцистів, передчасна лютеїнізація спостерігається при використанні рекомбінантного фолітропіну. Авторами зазначено, що частота настання вагітності суттєво знижується при концентрації прогестерону $\geq 4,77$ нмоль/л на день введення хоріонічного гонадотропіну [40]. Наведено аналіз морфологічної структури, особливостей поверхневого епітелію та стану рецепторного статусу ендометрія у жінок із невдалими спробами ДРТ. Авторами показано, що у жінок з невдалими спробами ДРТ спостерігалися порушення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в ендометрії. При цьому автори виділили морфологічні критерії, за яких показано гормонотерапію: зниження рівня прогестеронових та естрогенових α -рецепторів у поєднанні із співвідношенням ПР/ЕРа >2 або

$PR/ER\alpha < 2$, гіперекспресія $ER\alpha$ в секреторну фазу МЦ поєднанні із співвідношенням $PR=ER\alpha$ або $PR/ER\alpha < 2$. В роботі зазначено, що найбільш несприятливою прогностичною ознакою для настання вагітності є гіперекспресія α -естрогенових рецепторів у період вікна імплантації. У програму підготовки до ДРТ жінок з недостатньою рецепцією ендометрія автори запропонували ввести гормонотерапію, що включає препарати естрадіолу (з 5-го по 25-й день менструального циклу) та прогестерону (з 16-го по 25-й день менструального циклу).

Також проводились дослідження морфофункціонального стану ендометрія у жінок з ендокринною безплідністю [81, 82, 83, 119]. У роботах вказано, що у жінок з ендокринним безпліддям зниження співвідношення рецепторів прогестерону (РП) до рецепторам естрогенів (РЕ) при помірному зменшенні кількості прогестеронових рецепторів проявляється морфологічно у вигляді ендометрія змішаного типу із недорозвиненням окремих залоз. При вираженому зниженні вмісту рецепторів прогестерону, зокрема показника співвідношення РП/РЕ, відзначено розвиток гіперплазії ендометрія. Часто цей процес розвивається на високому пролактину. При порвнотінній лютеїновій фазі МЦ при високому пролактині ендометрій по-різному реагує на гормональну стимуляцію яєчників, можливо залежно від концентрації стероїдних рецепторів у ньому. Зростання цитозольних РЕ в ендометрії, мабуть, сприяє посиленню естрогенної дії та розвитку гіперпластичних процесів ендометрія [72]. У ряді робіт вказується на необхідність додаткового введення препаратів прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу [40, 52, 66]. З метою поліпшення рецепції ендометрія в процесі підготовки до ДРТ окремими клініцистами пропонується, крім гормональних впливів, використання комплексної терапії хронічного ендометриту електротерапією [38]. В окремих роботах описується позитивний вплив на ендометрій ензимотерапії [41, 42, 81, 83]. Автори, які вивчали вплив імунотерапії на ефективність лікування безпліддя та невиношування вагітності, пропону-

вали включити імунотерапію до комплексу реабілітації жінок із хронічним ендометритом, які планують вагітність [75, 80, 90, 91].

Таким чином, наведений вище огляд досліджень, що стосуються морфологічної та імуногістохімічної структури ендометрія, його підготовки перед проведення ДРТ свідчить про неоднозначність проблеми і передбачає проведення подальших досліджень у цій області. До цього часу немає певного алгоритму підготовки жінок з безплідністю до ДРТ, що враховує гістохімічні та морфологічні характеристики ендометрія, а гістероскопічне дослідження з наступним ультраструктурним визначенням характеру тканин є більше ініціативою лікуючого лікаря, ніж стандартом обстеження. У зв'язку з викладеним конкретизація алгоритму використання діагностичних методів при підготовці жінок з безплідністю до ДРТ та забезпечення адекватної передімплантаційної підготовки дозволить підвищити ефективність ДРТ та сприятиме подальшому виношуванню вагітності.

1.2 Ймовірні причини невдалих спроб імплантації ембріона

Однією з проблем сучасного акушерства та гінекології продовжує залишатися безпліддя. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в останні десятиліття у сфері репродуктивних технологій, ефективність запропонованих заходів продовжує залишатися низькою [2, 12, 31]. За даними літератури, позитивні результати екстракорпорального запліднення становлять трохи більше 30%. Багато в чому ця ситуація зумовлена недостатньою оцінкою та підготовкою ендометрія [13, 22, 91]. У зв'язку з вищезазначеним, підготовка ендометрія перед застосуванням програм ДРТ, набуває особливого значення.

Багато лікарів підтверджують значення патології ендометрія в патогенезі безпліддя, тому що нормальна будова ендометрія є головним фактором для імплантаційної здатності [23, 29, 37, 95].

Слід зазначити, що у клінічній практиці діагностика хронічного ендометриту довгий час залишалася досить складною проблемою, оскільки є

певні особливості як структури, так і функції ендометрія [69]. Зокрема, циклічне відторгнення функціонального шару ендометрія під час менструації та його регенерація за рахунок клітинних елементів базального шару зумовлює набряк строми [54, 76, 77], накопичення великих гранулярних лімфоцитів, Т-лімфоцитів та нейтрофільних лейкоцитів [3, 55, 57, 70]. У зв'язку з цим найкращим тимчасовим проміжком для взяття біопсійного матеріалу ендометрія вважається 5-9-й день менструального циклу, коли зона відторгнення функціонального шару вільна від поверхневого функціонального шару [33, 69, 72].

У ряді робіт, що стосуються дослідження імуноморфологічних змін ендометрія, наголошується, що хронічний ендометрит слід розглядати як клініко-морфологічний синдром. При цьому оцінка лише клінічних симптомів захворювання верифікує його лише у половині випадків. У той же час, морфологічне дослідження підтверджує, що в основі хронічного ендометриту полягає каскад патологічних реакцій, що призводить до порушення не тільки циклічності трансформації тканини, але і її рецепції [18, 130]. Усі перелічені зміни призводять до порушень процесів імплантації та виношування вагітності [64, 65, 66, 131].

Що стосується морфологічних особливостей хронічного ендометриту, то клініцисти відзначають присутність в ендометрії великих гранулярних клітин та певні співвідношення лімфоцитів та цитокінів [5, 9, 19]. За даними літератури, для нормального ендометрія характерно наявність переважно великих гранулярних клітин [7], Т-лімфоцитів та макрофагів. При цьому В-лімфоцити зустрічаються дуже рідко [40, 42, 44, 48].

До останнього часу вважалося, що порожнина матки стерильна, у зв'язку з чим мікробному фактору при хронічному ендометриті не надавалося належного значення. Проте сучасні дослідження підтвердили високий ризик висхідного інфікування за наявності в статевих шляхах умовно-патогенних мікроорганізмів із групи факультативно анаеробних бактерій (ешерихії, протей,

золотистий стафілокок) та анаеробних бактерій типу гарднерелл, бактероїдів та вібріонів [46, 50, 52, 67]. Крім того, у літературі є відомості про персистенцію в ендометрії понад 20 видів мікроорганізмів умовно-патогенної групи [60, 77, 79].

Формування безпліддя обумовлено також наявністю персистуючої або перенесеної інфекції в малому тазі та маткових трубах і відповідно – можливістю обсіменіння ендометрія мікроорганізмами, що згодом також може призвести до формування хронічного ендометриту [24, 26, 28, 32, 93, 97]. Передбачається, що у відповідь на персистуючу інфекцію запускається імунна відповідь з реакцією гіперчутливості уповільненого типу, що надалі призводить до невиношування вагітності або порушень процесу імплантації [43, 45, 48, 62, 95]. Що стосується морфологічних проявів хронічного ендометриту, для нього характерна наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та залоз, нерівномірний фіброз стромы, склеротичні зміни стінок спіральних артерій [16, 28, 29, 32].

У процесі дослідження ультраструктури ендометрія та експресії рецепторів протягом менструального циклу при хронічному ендометриті було встановлено раннє виснаження рецептивного апарату, яке проявляється у значному зниженні експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів з початком фази секреції як у залозах, так і у стромі ендометрія [18, 36, 49, 59]. Відповідно порушувалися і процеси секреторної трансформації ендометрія, що надалі проявлялось в його неповноцінності; секреторна трансформація залоз та стромы мала асинхронний перебіг [71, 78, 79, 80, 86].

У зв'язку з даними дослідженнями структури та функціональних можливостей ендометрія у жінок, які готуються до ДРТ, є обґрунтованими. За даними дослідників, гістероскопія та подальша біопсія ендометрія у жінок, які планують ДРТ, є досить інформативним методом оцінки готовності ендометрія до імплантації [17, 33, 55, 67, 73, 76, 103]. Так, в роботах дослід-

ників було виділено так зване вікно імплантації, яке виникає при нормальному стані ендометрія на 7-10-й після овуляції, що відповідає 21-24-му дню «класичного» 28-денного менструального циклу [3, 8, 10, 18, 104]. Слід зазначити, що вивчення «вікна імплантації» становить значні труднощі. По причинах як технічного, так і етичного характеру. До цього часу жодна модель *in vitro* не здатна відобразити складність динамічної клітинної взаємодії в ендометрії протягом вікна імплантації [16, 18, 22]. Процеси, що відбуваються в організмі тварин, також не можна екстраполювати на людину. Етичною перешкодою є той факт, що дослідження імплантації не можливе без дослідження ембріона, але це неминуче призводить до деструкції останнього [43]. Однак біопсія ендометрія в передімплантаційний період дає певні уявлення про процеси, що відбуваються. В окремих роботах є відомості про імуногістохімічні маркери, що теж дають певне уявлення про стан ендометрія. Зокрема, досліджувалися такі показники, як Ki67, CD138, PCNA, MUK1, LIF, MAG, P27, циклін E та інші [8, 39, 11, 12, 50, 132]. Було показано, що у нормальному ендометрії під час повноцінної проліферації підвищується експресія CD138, Ki67, що пов'язані з збільшенням вмісту естрогенів, зокрема естрадіолу. Показники CD138, Ki67 тісно корелюють з експресією естрогенових та прогестеронових рецепторів [32, 33, 38, 46]. При гінекологічних захворюваннях, що супроводжуються ановуляцією та формуванням відносної або абсолютної гіперестрогенії, зокрема при полікістозі яєчників або гіперплазії ендометрія, відзначаються зміни експресії білків CD138 та Ki-67 [28, 63, 65, 66, 132]. Дослідження CD138 та Ki-67 при безплідності висвітлювалися в поодиноких роботах останнього часу [26, 64].

За даними дослідників, при хронічному ендометриті проліферативна активність стромы залоз проявляється в значне збільшення вмісту CD138 та Ki-67. Крім того, авторами відзначено висока експресія ТФР- β та СЕФР, що вказує на активність процесу неоангіогенезу та порушення у позаклітинному

матриксі. У роботах вказано, що хронічний запальний процес потенціює проліферативну активність епітелію та стромы ендометрія [78, 84]. З інших білків, які є маркерами стану ендометрія і схильних до впливу статевих гормонів, є фрагментарні відомості про експресію P27 і цикліну E [9, 61]. Крім того, було проаналізовано вміст цикліну E та білка P27, які були виявлені в цитоплазмі залозистих клітин з високою інтенсивністю проліферації, а також у цитоплазмі стромальних клітин ендометрія з помірною та високою інтенсивністю [4].

Крім білкових маркерів, важливу роль у визначенні повноцінності ендометрія в період формування «вікна імплантації» відіграє утворення піноподій – виростів цитоплазми на поверхні клітин ендометрія [1, 6, 20]. Вченими доведено, що формування піноподій визначається тими самими гормональними механізмами, що й стероїдна рецептивність ендометрія [15, 76, 77]. На думку деяких авторів, ефективність переносу ембріона під час проведення ДРТ корелює з періодом максимального розвитку піноподій. Підвищити шанси на вдалу імплантацію можна шляхом дослідження поверхневої ультраструктури ендометрія [53, 58, 82].

Під час дослідження структури ендометрія було показано, що «вікно імплантації» у нормальному менструальному циклі існує в середньому всього чотири дні – з 20-го по 24-й день – і формування його тісно пов'язане з координованою експресією хіміокінів, металопротеаз, молекул адгезії, матковою та плацентарною експресією факторів зростання [30, 34, 77, 80]. Крім того, у процесі формування «вікна імплантації» беруть участь прозапальні цитокіни, які спочатку забезпечують стадію апозиції, а згодом адгезії і регулюють базальну інвазію плацентарного конуса та клітин трофобласту в ендометрій [13, 20, 24].

Усі ці процеси регулюються, у свою чергу, яєчниковими гормонами. естрогенами та прогестероном [11, 12, 13, 113]. До теперішнього часу виявити структурні відмінності ендометрія в предімплантаційний період у

фертильних та безплідних жінок не вдалося. Була запропонована анатомо-морфологічна хронологічна система показників ендометрія, де автор вказує, що існує неузгодженість між хронологічною та гістологічною датацією ендометрія, тобто розбіжність більш ніж у 3 дні між фазою циклу та морфологічною будовою ендометрія [19]. Частина дослідників пов'язує невдалі спроби вагітності саме із цією хронологією [6, 9, 18].

Крім перерахованих факторів у складному механізмі імплантації важлива роль відводиться формуванню естрогенових та прогестеронових рецепторів, стан та число яких також визначається рівнем стероїдних гормонів у крові [5, 9, 10]. При цьому дослідники зазначають, що протягом менструального циклу естрадіол посилює синтез усіх стероїдних рецепторів, тоді як прогестерон пригнічує і синтез власних рецепторів, так і синтез рецепторів до естрогенів [51, 69, 71, 72, 80]. Крім того гормональні препарати мають значний вплив на систему рецепторів ендометрія, у жінок, які беруть участь у протоколах ДРТ та використовуються їх [10, 40, 44, 56]. Водночас порушення в рецепторному апараті, спричинені, наприклад, хронічними запальними або інфекційними процесами в ендометрії, можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до гормональної дії [25, 34, 52, 57, 58, 115]. Дані про гістологічній картині ендометрія у жінок, які страждають на безпліддя, представлені в ряді робіт [59, 61, 63, 72, 96]. Автори вказують, що основними ознаками порушення стану ендометрія були нерівномірна товщина з тенденцією до витончення, осередкова або дифузна інфільтрація тканин з перигландулярним та паравазальним розташуванням інфільтратів переважно по периферії спіральних артерій.

З боку стромальної тканини ендометрія відзначався набряк та вогнищеві розростання юної та зрілої сполучної тканини. Стромальна тканина також розташовувалася по периферії судин та залоз ендометрія. Детальний розгляд стромальної тканини свідчив про те, що кількість її елементів значно збільшилося, в інфільтратах строми переважали лімфоїдні та плазматичні клітини, зустрічалися макрофаги, плазматичні клітини, поодинокі еозинофіли

та поліморфно-ядерні лейкоцити. Залози ендометрія розташовувалися нерівномірно, мали різний розмір та форму. Все перелічене вище можна характеризувати як гістологічні ознаки хронічного ендометриту [34, 54, 58, 97].

При нормальному менструальному циклі у здорової жінки ендометрій змінюється залежно від гормонального профілю організму. Так, фаза десквамації (1-4-й день) характеризується наступним: функціональний шар ендометрія відсутній, є лише базальний шар, у верхній частині базального шару є екстравазати. Поверхня нерівна, з уривками тканини функціонального шару [80]. У фазі регенерації (5-6-й день) утворюється новий поверхневий функціональний шар епітелію за рахунок розростання епітелію залишків залоз.

Залози, що залишилися, морфологічно представлені прямими та короткими. У фазі ранньої проліферації (7-9-й день) функціональний шар слизової оболонки потовщується, починає відрізнятися від базального шару своєю пухкою будовою. Залози більш численні, витягнуті в довжину, вистелені циліндричним епітелієм з темними ядрами, розташованими у центрі клітин, цитоплазма забарвлюється ацидофільними фарбами. У клітинах епітелію численні мітози. У фазі пізньої проліферації (10-13-й день) функціональний шар досягає повного розквіту, численні залози, витягнуті в довжину, викруткоподібні, звивисті, число мітозів збільшується.

Фази розвитку ендометрія відповідають фазі розвитку та дозрівання фолікула зі збільшенням вмісту естрогенів. Після цього у фазі секреції (14-28-й день), яка відповідає в яєчнику овуляції, що нещодавно відбулася, розвитку і розквіту жовтого тіла, на ендометрій починає впливати прогестерон. При цьому в епітелії ендометрія з'являються світлі ділянки за рахунок скупчення клітин глікогену і жиру. Мітоз припиняється. Надалі відбувається переміщення світлих ділянок із базальних клітин у периферичні частини залози, ближче до просвіту. Звивистість залоз збільшується, їх просвіт розширюється.

З 19-20-го дня менструального циклу і до кінця секреторної фази порожнина залоз розширена, в їх стінках є бухтоподібні випинання, залози наповнюються слизом, добре забарвлюються муцинкармін, в клітинах є

зернятка глікогену. Клітини строми збільшуються обсягом, злегка округлені, нагадують децидуальні клітини, що утворюються при вагітності. Той факт, що гістологічна картина ендометрія тісно корелює з гормональним профілем жіночого організму: правильне чергування циклічних змін в ендометрії під час менструального циклу свідчить про нормальну функцію яєчників. Порушення циклічних змін в ендометрії свідчить про порушення функції яєчників [80]. Що ж до досліджень ендометрія у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, то було показано, що спостерігаються структурні зміни ендометрія, такі як витончення ендометрія, атрофія залоз, гіперплазія строми, виражена запальна інфільтрація, в ендометрії спостерігається зменшення обсягу залоз та судин [68, 85].

Крім того, за даними дослідників, відзначається зниження в ендометрії експресії рецепторів естрогенів та прогестерону.

Таким чином, наведені відомості дозволяють припустити, що механізм формування недостатності ендометрія досить складний і може бути пов'язаний із запальними захворюваннями та травматичним ураженням, що мали місце, як у самій матці, так і в інших органах репродуктивної системи. У зв'язку з викладеним питання підготовки ендометрія в протоколах ДРТ мають особливе значення – як щодо проведення протизапальних заходів, і у плані досліджень гормонального впливу, що, своєю чергою, зумовлює достатню рецепцію ендометрія.

1.3 Термінологія, поширеність та класифікація лейоміоми матки

Лейоміома матки-одне із найпоширеніших гінекологічних захворювань у жінокрепродуктивного віку. За даними різних досліджень, поширеність лейоміоми становить від 10% до 30% серед жінок репродуктивного віку. Під час профілактичних оглядів лейоміома вперше виявляється у 1-5% обстежуваних, а серед гінекологічних хворих у 30-35%. Найчастіше це захворювання діагностується у жінок віком від старше 35 років, середній вік виявлення становить 32-33 роки. Пік захворюваності припадає на 35-45 років.

Останнім часом зростає частота виявлення лейоміоми у дівчат і жінок молодого віку (до 20-25 років), що може бути пов'язано зі спадковою природою захворювання, а також із впровадженням нових, більш точних методів діагностики» [29, 32, 99].

Лейоміома матки – це доброякісна, зазвичай множинна пухлина, що розвивається з незрілих міоцитів судинної стінки.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10), лейоміома матки поділяється на:

- D25 Лейоміома матки;
- D25.0 Підслизова лейоміома;
- D25.1 Інтрамуральна лейоміома;
- D25.2 Субсерозна лейоміома;
- D25.9 Неуточнена лейоміома.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала класифікацію лейоміоми залежно від ступеня їх диференціації:

- лейоміома неуточнена (8892/0);
- гістологічні варіанти –
 - міотично активний варіант,
 - клітинний варіант (8892/0),
 - геморагічний клітинний варіант,
 - епітеліоїдний варіант(8891/0),
 - міксоїдний варіант (8896/0),
 - атиповий варіант (8893/0),
 - ліполейоміоматозний варіант (8890/0);
- варіанти зростання –
 - дифузний лейоміоматоз (8890/1),
 - лейоміома, яка розшаровує,
 - внутрішньовенозний лейоміоматоз (8890/1),
 - лейоміома, яка метастазує (8898/1).

Згідно з класифікацією FIGO (PALM-COIN), лейоміома поділяється на два підтипи:

1. LSM – для пацієнток із міомами, що уражають слизову оболонку –
 - тип 0 – внутрішньопорожнинна лейоміома на ніжці,
 - тип 1 – <50% інтрамурального розташування,
 - тип 2 – >50% інтрамурального розташування;
2. LO – для пацієнток із міомами, що не уражають слизову оболонку –
 - тип 3 – контактує з ендометрієм, 100% інтрамуральна,
 - тип 4 – інтрамуральна,
 - тип 5 – субсерозна, <50 % інтрамуральна,
 - тип 6 – субсерозна, >50% інтрамуральна,
 - тип 7 – субсерозна на ніжці,
 - тип 8 – інші (пришийкова, паразитарна).

Особливості лейоміоми матки:

- це найпоширеніша пухлина у жінок, особливо у віці 35-45 років;
- лейоміома може зростати, регресувати або зникати в менопаузі (природній чи штучній);
- пухлина може зберігати стабільні розміри або збільшуватися повільно, швидко чи раптом («стрибок зростання»);
- лейоміома має різноманітні клінічні варіанти (симптомна та безсимптомна);
- вона неоднорідна за локалізацією, розмірами, розташуванням та морфологічними особливостями [33].

Ще в 1979 році І. А. Яковлева та Б. Г. Кукуте провели аналіз проліферативної активності міоцитів у лейоміоматозних вузлах і встановили, що в більшості міоматозних вузлів (близько 75% випадків) строма переважає над паренхімою, а мітотична активність міоцитів практично відсутня. У цих вузлах мітози не спостерігаються. Водночас, в інших вузлах міоми (приблизно 25%) міогенні елементи є численнішими, хоча й не атиповими, а

мітотична активність підвищена. Автори дійшли висновку, що саме друга група міом частіше проявляється клінічно швидким і множинним зростанням, що дозволяє виділити два клініко-морфологічних варіанти: просту та проліферувальну лейоміому матки [34]. Подальші дослідження підтвердили доцільність поділу лейомім на ці два клініко-морфологічні варіанти. Встановлено діагностичні критерії для кожного з них: осередки неоваскуляризації з низькорезистентним і високошвидкісним кровотоком, які виявляються за допомогою кольорового доплерівського картування у вузлах проліферувальної лейоміоми, а також підвищення проліферативної активності міоцитів, яке підтверджується імуногістохімічними дослідженнями [36-39, 130].

Проста лейоміома матки є доброякісною, неактивною, повільно зростаючою пухлиною з переважанням сполучнотканинних елементів, фенотиповою трансформацією міоцитів і зниженням кровотоку у міометрії та лейоміоматозних вузлах. Проліферувальна лейоміома матки є доброякісною, активною, множинною, швидкозростаючою пухлиною з підвищеним проліферативним потенціалом. Вона часто супроводжується проліферативними процесами в ендометрії, пухлиноподібними утвореннями, а також доброякісними й злоякісними пухлинами яєчників [40, 88].

Проліферувальні лейоміоми зустрічаються приблизно у кожній четвертій хворій. У проліферувальних лейоміомах міогенні елементи численніші, ніж у простих лейоміомах, але залишаються неатиповими. У простих лейоміомах мітози практично відсутні, тоді як у проліферувальних мітотична активність підвищена. Виділення цих двох форм лейоміоми матки має велике практичне значення, особливо при виборі тактики лікування [38, 108].

Лейоміома матки є гормонзалежною пухлиною. Незважаючи на те, що механізми, які запускають її зростання, залишаються невідомими, центральна роль статевих стероїдів (естрогенів, прогестерону) та їхніх рецепторів у регуляції росту, диференціювання й функції міометрія є безсумнівною. Естрогени відіграють ключову роль у контролі росту міоматозних вузлів, про

результати досліджень у цьому напрямку залишаються неоднозначними [41, 42, 109].

У деяких роботах було виявлено підвищений вміст рецепторів естрадіолу та прогестерону в лейоміоматозних вузлах порівняно з віддаленими ділянками міометрія, але нижчий, ніж в ендометрії. Інші дослідження показали, що кількість рецепторів естрадіолу та прогестерону в лейоміоматозних вузлах може відповідати рівню, характерному для здорових жінок у нормальному менструальному циклі. Також було зафіксовано збільшення кількості рецепторів до прогестерону в лейоміоматозних вузлах [43, 44].

Гальмування апоптозу також може бути одним із механізмів утворення лейоміоми [31, 45]. Доведено, що статеві стероїди впливають як на проліферативні процеси, так і на регуляцію апоптозу в міометрії. Протеїн Bcl-2, який пригнічує апоптоз, значно менше експресується у лейоміомах порівняно з нормальним міометрієм. Естрадіол, пригнічуючи експресію цього протеїну, знижує апоптоз [37].

Розвиток лейоміоми може бути обумовлений не лише підвищеною проліферацією клітин, алей ослабленням індукції апоптозу. Ангіогенез розглядається як ключовий фактор у розвитку пухлинних процесів, зокрема й у патогенезі лейоміоми матки [46]. Основними індукторами ангіогенезу є судинний ендотеліальний фактор росту, ангіогенін та основний фактор фібробластів.

Основними клінічними проявами лейоміоми матки у репродуктивному віці: збільшення розмірів матки; чітко визначені лейоміоматозні вузли; больовий синдром (у нижній частині живота та попереку); гіперполіменорея; аномальні маткові кровотечі, які можуть бути наслідком порушення циклічної секреції гормонів; передчасного зниження функціональної активності яєчників або хронічного запального процесу; підвищення частоти ановуляторних циклів або циклів із недостатністю лютеїнової фази, що часто є причиною безпліддя; порушення функції суміжних органів; ускладнений

перебіг вагітності; безсимптомний перебіг при невеликих розмірах вузлів із підчервинно-міжм'язовою локалізацією та повільним зростанням [33, 47]. Проста лейоміома матки частіше перебігає безсимптомно, тоді як проліферувальна лейоміома супроводжується рясними менструальними кровотечами, анемією та частіше потребує екстренної госпіталізації.

Лейоміома матки є доброякісним гіперпроліферативним захворюванням, яке широко поширено серед жінок репродуктивного віку. Виділення простого та проліферувального варіантів лейоміоми є важливим для вибору консервативної або оперативної тактики лікування. Подальші дослідження з використанням сучасних методів діагностики необхідні для визначення параметрів, що дозволяють диференціювати ці два види лейоміоми.

1.4 Лікування лейоміоми матки

Лікування лейоміоми матки вважається складною проблемою, тому що, попри її гормональну залежність, ця пухлина – вкрай гетерогенна [28]. З метою органозберігаючого лікування використовуються гормональні методи (селективні модулятори прогестеронових рецепторів) й хірургічні методи (міомектомія, емболізація, сфокусована ультразвукова абляція).

Актуальність проблеми лейоміоми матки, насамперед у контексті обрання органозберігаючого лікування, спричинена новітньою тенденцією відтермінування виконання репродуктивних планів на пізній репродуктивний період. Зазначений період відзначається піком клінічних виявів лейоміоми матки, зменшенням оваріального резерву й збільшенням необхідності в застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У разі наявності симптомної лейоміоми матки можливості застосування ДРТ значно обмежуються, а планування вагітності може стати неможливим через порушення репродуктивної функції [48, 109]. Проте, незважаючи на це, хірургічні методи, особливо радикальні операції, досі займають значне місце у лікуванні пацієнток із лейоміомою матки [34, 103].

Об'єм хірургічного втручання значним чином залежить від віку пацієнтки. До 40 років, при прямих показах до хірургії, коли це технічно можливо, виконують КМЕ, пріоритетний напрямок – лапароскопія [65, 74, 102].

Під час розв'язання питання щодо консервативної міомектомії потрібно зважати на морфологічний тип пухлини. У випадку проліферативної лейоміоми можливо видалити кілька вузлів, проте подальший розвиток будуть продовжувати велика кількість інших зачатків. Видалення багатьох вузлів (більше 5) при проліферувальній лейоміомі матки вважають недоречним, зважаючи на тривале збільшення решти вузлів впродовж найближчих трьох-п'яти років. У випадку простої лейоміоми матки найдоцільнішою вважається міомектомія. Досить зробити видалення 1-3 домінантних вузлів, що дає змогу зберегти репродуктивну функцію [53].

Один з головних способів збереження репродуктивного органу на тлі фіброміоми – міомектомія, котру можливо робити як через ендоскопічний доступ, так і відкритим хірургічним втручання. Потрібне подальше вивчення стосовно порівняльної результативності зазначених двох методів хірургічного лікування лейоміоми.

1.5 Лейоміома матки і репродуктивні порушення

Питання лейоміоми як причини безпліддя досі неоднозначне та обговорюється, залишаючись спірним [56]. Загальноприйнятою є думка, що великі підслизові міоми асоціюються з підвищеним ризиком викиднів і зниженням рівня народжуваності, а видалення підслизових лейоміом покращує репродуктивні результати [32, 102]. Підслизові лейоміоми не були включені в дане дослідження.

Очевидно, що субсерозні міоми не мають жодного впливу на здатність до зачаття, але свідчення щодо впливу інтрамуральних лейоміом на репродуктивну функцію є суперечливими [48]. У нещодавньому систематичному огляді було встановлено, що за наявності інтрамуральної міоми швидкість

імплантації та частота вагітностей є значно нижчими, тоді як частота спонтанних абортів суттєво вища [32, 96]. Надання консультацій пацієнткам з безпліддям й інтрамуральними лейоміомами стосовно потреби хірургічного втручання – спірне з огляду на обмеженість інформації щодо впливу міомектомії на поліпшення фертильності [32, 57]. Рекомендовано ухвалювати рішення про хірургічне втручання, зважаючи на наступні чинники: вік жінки; розташування, розмір та кількість лейоміоматозних вузлів; супутнє існування симптомів, які мають зв'язок з лейоміомою, таких як метрорагія чи гіперменорагія; та існування інших причин безпліддя й показання щодо виконання запліднення *in vitro* [58, 59, 107].

У дослідженні ретроспективно дослідили 2540 жінок міста Аакара (Індія) впродовж чотирнадцяти років [60]. У жінок, вік яких варіював від 23 до 51 року, безпліддя тривало не менше трьох років. У пацієнток встановили лейоміоми у кількості від 1 до 17 вузлів, розмір котрих варіювався від 2 до 18 сантиметрів, а вузли локалізувалися субмукозно, інтрамурально, серозно, цервікально чи у широкій зв'язці.

З дослідження виключили жінок, котрим робили гістероскопічну резекцію лейоміоми чи лапароскопічну міомектомію, проведену не для того, щоб лікувати безпліддя. В жінок з лейоміомами й безпліддям, як головна скарга, крім того, прослідковувалися МК в 33% випадків, тазовий біль в 10%, симптоми тиску в 3%, випадковий вияв великого утворення у животі в 5%, що стало головними показаннями до лапароскопічної міомектомії. Частота настання вагітності після того, як було видалено міому й виконано активне лікування безпліддя, становила 42%, в донорів ооцитів у програмах запліднення «*in vitro*» – 50%, рівень мимовільних абортів – 5%, пологи за допомогою КС – 64%, ВП – 31%. Не зафіксували жодного факту розриву матки серед жінок, в котрих вагітність наступила після лапароскопічної міомектомії. Базуючись на одержаному досвіді, дослідниками було запропоновано такі критерії для видалення лейоміоми в безплідних жінок: (А)

наявність понад 4-х міом, розмір яких – більше 4 см в діаметрі; (Б) великі міоми розміром від 5 до 18 см в діаметрі в разі зареєстрованого безпліддя більше як 3 роки; (С) фіброїд, що виступає у порожнину матки; (D) фіброїд, що стискає трубні устя чи змінює анатомію трубно-оваріальної області; (Е) лейоміома, що має зв'язок із підвищеною васкуляризацією й надмірними кровотечами; (F) будь-які фіброїди на ніжці розміром понад 5 см в діаметрі в пацієнток, котрим потрібне лікування безпліддя у циклах ДРТ.

Визнано, що якщо пацієнткам все ж таки доведеться пройти через хірургічне втручання перед здійсненням репродуктивних планів, то для них слід вибрати найбільш вдалий підхід, аби уникнути наступних компромісів з репродуктивною функцією [61]. Також не всі міомектомії, виконані в жінок дітородного віку, проводяться в безплідних пацієнток. Зважаючи на те, що дедалі більша кількість жінок ухвалюють рішення відкласти народження дітей на більш пізній вік, міомектомії нерідко виконуються в симптомних пацієнток, котрі планують вагітність в майбутньому [62, 121].

Таким чином, значуще встановити, котрий підхід вважається найбільш вдалим для симптомних пацієнток або жінок із безпліддям задля поліпшення ефектів народжуваності. Сьогодні існують окремі рандомізовані контрольовані дослідження, в котрих порівнюються доступні результати фертильності після того, як проведено лапароскопічну й лапаротомну міомектомію [26, 63, 64] В першому з них дослідили 131 пацієнтку, що мали нез'ясоване безпліддя, й не встановлено ніяких значних відмінностей в частоті настання вагітності й абортів між цими двома групами [36].

У випадках безпліддя не було виявлено жодної відмінності у динаміці кумулятивної частоти настання вагітності, рівнях абортів та живонародження між лапароскопією і мінілапаротомією.

Отже, лапароскопія, що проводиться з метою видалення симптомних міом, здатна містити переваги не тільки у короткострокових результатах, а й у поліпшенні фертильності.

У майбутньому необхідні масштабні, перспективні, рандомізовані дослідження для підтвердження цих висновків ми досліджували, які клінічні характеристики впливають на частоту вагітності та народжуваність після міомектомії. Було вивчено клінічні характеристики та репродуктивні результати 471 пацієнтки, які прагнули завагітніти і яким було проведено лапаротомну або лапароскопічну міомектомію у шпиталі в Китаї із початку 2008 р. по середину 2012 р. Аборти до міомектомії, вид операції, кількість, розміщення та класифікація міоми, проникнення у порожнину матки, а також об'єм матки, за інформацією дослідників, не мали впливу на частоту вагітності ($p > 0,05$). Середній інтервал між міомектомією та вагітністю складав $16,0 \pm 8,7$ місяців, й не існувало ніякої різниці між лапаротомною ($17,2 \pm 8,6$ міс.) та лапароскопічною ($15,2 \pm 8,8$ міс.) групами ($P = 0,102$). Інтервал в групі живонародження становив $15,0 \pm 8,4$ місяців, а у групі без живонародження склав $18,9 \pm 9,3$ місяців; різниця виявилася суттєвою ($p = 0,005$). Автори дійшли висновку, що вік пацієнток, величина лейоміоми, а також місце її розташування й інтервал між міомектомією та вагітністю здатні мати вплив на частоту вагітності й народжуваності після міомектомії, проте не оперативний доступ [27].

Ризик звичного невиношування вагітності зростає із віком та індексом маси тіла. Малі лейоміоми матки (< 3 см), а також ті, що розміщені підслизово, незначним чином посилювали ризик спонтанних абортів, порівнюючи із більш великими лейоміомами, що розміщені субсерозно чи інтрамурально, та не посилювали ризик втрати вагітності. Існування лейоміоми не збільшувало ризик передчасних пологів. Середній період зачаття був однаковий між жінками із лейоміомою та без неї.

Базуючись на цій вибірці, вдалося дійти висновку, що існування лейоміоми не має зв'язку з затримками зачаття чи зростанням ризиків викидня або передчасних пологів. Попри брак доказів того, що значні за розміром чи субсерозні лейоміоми матки мають істотний вплив на ризик,

малі інтрамуральні та підслизові лейоміоми матки вимагають додаткового оцінювання.

Докази щодо впливу інтрамуральної лейоміоми на фертильність продовжують залишатися суперчутливими. Відповідно до однієї інформації, швидкість імплантації й частота спонтанних абортів є істотно вищою. Інша інформація вказує на те, що в переважної частини жінок, які мають лейоміому, нормальні ефекти вагітності. Щоб підтвердити перераховані висновки, зважаючи на обмеженість вивчень стосовно впливу лейоміоми матки на результати вагітності, потрібні додаткові дослідження.

1.6 Постравматична регенерація тканини ендометрія

Наразі постравматична регенерація тканини вважається до цього часу актуальною проблемою у медичній сфері.

Процес загоєння післяопераційних рубців на матці залежить від їх місцезнаходження, що конкретно засвідчено під час дослідження загоєння рубців після кесаревого розтину. В разі корпорального розрізу через одну добу після того, як зроблено операцію, злипаються краї рани за рахунок колагенових пучкам та ниток фібрину. На початкових стадіях регенерації прослідковується розмноження міоцитів й утворення нових лімфатичних та кровоносних судин. Збільшення міоцитів закінчується орієнтовно до двадцятого дня. Відновлення розрізу на матці триває завдяки грануляційній тканині, котра послідовно змінюється сполучною тканиною із вrostанням в неї м'язових волокон. Однак кровоносні судини в місці рубця розміщуються нерівномірним чином, а їх деференціація зазнає порушення. Морфологічні дослідження тканин рубців на матці після того, як виконано корпоральний кесарський розтин, продемонстрували, що в усіх ситуаціях стає помітною сукупність загальнопатологічних процесів, що вказують на дезорганізацію сполучної тканини та судин у рубці. Подібні процеси здатні стати причиною неповноцінності рубця, насамперед зважаючи на функціональний характер матки.

Щоб відбувалася повноцінна регенерація розсіченої стінки матки, велике значення має судинний чинник. Утворення нових дрібних судин потрібне для повноцінного вrostання міоцитів у сполучну тканину, що здійснюється на початкових стадіях загоєння розсіченої стінки матки.

В клінічному розрізі поняття «рубець на матці» застосовується, щоб позначати ситуацію, що утворюється після розрізу на матці, незважаючи на особливості загоєння розсіченої стінки, іншими словами, свідчить про факт розсічення матки у ході операції. З морфологічного погляду термін «рубець на матці» трапляється в разі, коли встановлене суттєве розростання гіалінізованої чи фіброзної тканини. Відповідно до морфологічної інформації, повноцінна зона розрізу за своїм структурним і функціональним характером є наближеною до нормальної тканини міометрія. В такій ситуації м'язовий елемент суттєво домінує над сполучнотканним, а особливості розміщення судинної мережі продовжують залишатися незмінними [13].

Неповноцінна регенерація міометрія, що спричиняє утворення неспроможного рубця, в переважному числі ситуацій відзначається надмірним розростанням сполучної тканини. Прослідковуються дистрофічні зміни міоцитів, деструкція м'язової тканини у формі некрозу й некробіозу, та, крім того, порушення кровообігу. Зміни судин склеротичного характеру стають на заваді повноцінній регенерації м'язової тканини. Вищевказані процеси запускають каскад порушення обміну речовин та локальну тканину гіпоксію, що сприяє утворенню грубої сполучної тканини з явищем гіалінозу. Зважаючи на те, що в разі корпорального розрізу склероз розвивається, постає питання вагомості терміну між операцією та вагітністю, що настала. Найменшим ризик розриву матки в зоні рубця під час вагітності та пологів є через 2 роки після операції, автори наголошують на терміні не більше ніж через 4 роки. В разі поперечного розрізу в нижній матковій частині термін між втручання та вагітністю не передбачає суттєвого впливу негативного характеру на спроможність рубця [12, 102, 108].

Осмислення характеру процесів регенерації м'язової тканини та, крім того, значення специфічної форми клітин – міосателіцитів – у регенераторному процесі здатне допомогти індукуванню репаративних процесів із утворенням функціонально повноцінних тканин [31-32].

Розвиток репаративної регенерації відбувається після того, як ушкоджені м'язові волокна. Однак під час великих ушкоджень процесу регенерації м'язів властиві значні відмінності [33-36].

У випадку великих ушкоджень м'язового волокна прослідковується інтенсивна проліферація міосателітів у місці ушкодження й на прилеглих зонах, після чого зазначені клітини мігрують в місце дефекту, в якому утворюють міотрубки. Однак репаративна регенерація й відновлення цілісності м'язових волокон ймовірні тільки у випадку відповідних передумов, а саме, по-перше, при умові збереження рухової інервації м'язових волокон, та, по-друге, коли у зону ушкодження не попадають фібробласти. В іншому разі в зоні дефекту м'язового волокна утворюється сполучнотканний рубець.

Розгляд молекулярних маркерів різних фаз диференціювання попередників міоцитів, здійснений останнім часом, дав змогу чітко виявляти міогенні клітини через імуноморфологічні методи. У випадку активації сателітні клітини експресують своєрідні м'язові транскрипційні фактори Myf5 і MyoD, що супроводжується наступною експресією міогеніна та диференціюванням [45-46]. Myf5 здатний здійснювати експресію навіть в ще неактивних сателітних клітинах [18]. Експресія фактора Pax7 відбувається як в неактивних, так і в проліферуючих сателітах [41, 47]. Миші, в яких є мутація у гені Sox15, продовжують залишатися життєздатними, проте у них прослідковуються порушення регенерації м'язів [18].

Для здійснення своїх функцій щодо підтримки, гіпертрофії й відновлення м'язів міосателіти мають активуватися задля формування дочірніх міобластів. Міобласти, одержані із сателітів, відзначаються тими само маркерами, що й міобласти, визначені на будь-якому етапі онтогенезу. Під час

активації міосателіти динамічно здійснюють експресію MyoD, трансформуються в іншу ізоформу CD34, продовжуючи експресувати Pax7, М-кадгеріни та Myf5 [39-41].

Вікові зміни мають значний вплив на здатність м'язової тканини до відновлення. Однією з основних причин зниження регенеративного потенціалу м'язів у старшому віці вважається зменшення активності міосателітів. Їх функціональні порушення, як джерела міобластів, можуть бути викликані скороченням кількості цих клітин. Проте, як показали дослідження, навіть зменшена популяція сателітів може ефективно брати участь у процесі міогенезу *in vitro* [106]. Більше того, міосателіти, пов'язані зі старими м'язовими волокнами, демонструють здатність активно відновлювати тканини та поповнювати пул сателітів у м'язі-господарі.

Окрім цього, дослідження підтвердили, що стовбурові клітини здатні стимулювати та омолоджувати міосателіти. Наприклад, первинні міобласти, які культивувалися разом із ембріональними стовбуровими клітинами людини, проявляли високу здатність до формування міотрубок. Навколо колоній ембріональних стовбурових клітин формувалися великі міотрубки, які містили близько 50-70 ядер.

Для успішного відновлення структури та функцій м'язової тканини необхідно, щоб пул сателітних клітин поповнювався після кожного процесу репарації. Подальше вивчення цих клітин, а також розробка методів регулювання їхньої поведінки та диференціювання є важливим напрямком сучасної науки. Це відкриває нові можливості для контролю процесів регенерації тканин та органів.

Сьогодні активно застосовується метод стимуляції регенерації тканин за допомогою багатоклітинних тромбоцитів автоплазми, розроблений Р.Р. Ахмедовим та Р.Ф. Заруддя. Цей метод, відомий як плазмоліфтинг, передбачає місцеве ін'єкційне введення плазми крові, збагаченої тромбоцитами. У нормі концентрація тромбоцитів у крові становить близько 200 тис./мкл, а стиму-

люючий ефект плазми проявляється, якщо рівень тромбоцитів досягає 1 000 000/мкл.

Ефективність багатой тромбоцитами плазми пояснюється наявністю у тромбоцитах великої кількості факторів росту, які транслюють біохімічні сигнали до рецепторів на поверхні пошкоджених клітин, стимулюючи їх поділ та ріст. При цьому вони активують клітинну проліферацію та апоптоз, не викликаючи гіперпластичних або пухлинних процесів.

У рамках експерименту було проведено порівняння якості рубця після лапаротомної та лапароскопічної міомектомії на самках кроликів із використанням плазмоліфтингу. На 7-й та 30-й день після операції виконувалася гістеректомія для вивчення післяопераційних рубців. Отримані зрізи тканин фарбували за допомогою гематоксилін-еозину та антитіл проти альфа-гладком'язового актину, десміну, кальпоніну.

Результати дослідження показали, що процес відновлення тканин у зоні рубця міометрія був більш ефективним при застосуванні лапароскопії разом із плазмоліфтингом. Уже на 7-й день після операції тканини міометрія демонстрували більш зрілу морфологічну структуру порівняно з контрольною групою. Аналіз зразків на 30-й день дозволив припустити, що рубець після лапароскопічного втручання стане значно повноціннішим у функціональному аспекті.

Метод стимуляції регенерації тканин міометрія через ін'єкції PRP у зону післяопераційного рубця – перспективний вектор, який дає змогу поліпшити якість відновлення тканин.

Це сприяє формуванню повноцінного рубця, здатного витримати наступну вагітність та пологи. Однак для остаточного підтвердження ефективності цього методу необхідні подальші порівняльні дослідження.

Напрямок післяопераційної регенерації тканини ендометрія потребує вдосконалення та оптимізації хірургічних методик у жінок з репродуктивними планами в першу чергу та в жіночій популяції в цілому.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження виконано на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини (до 2025 року – акушерства, гінекології та репродуктології) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Усі дані, включаючи тексти статей та електронні таблиці Microsoft Excel 2016, пройшли розгляд і були схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Дослідження складалося з чотирьох етапів, дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.

На I етапі проведено **ретроспективний аналіз** 390 історій хвороб пацієнток, які перенесли консервативну міомектомію. У першій групі 30% пацієнток були прооперовані з використанням комбінованого доступу (лапароскопія плюс гістероскопія), 70% – гістероскопічним. У другій групі всі пацієнтки були прооперовані гістероскопічним доступом.

Було проведено ретроспективний аналіз 390 історій хвороб пацієнток репродуктивного віку з інтрамуральним, інтрамурально-субмукозним та субмукозним розташуванням лейоміоматозних вузлів на тлі ПТСР, які перенесли консервативну міомектомію за стандартною методикою ендоскопічним доступом у гінекологічних відділеннях у зазначений період.

Пацієнтки були розподілені на дві групи: перша група (150 жінок) включала пацієнток, яким було проведено консервативну міомектомію лапароскопічним або гістероскопічним доступом, друга група (240 жінок) складалася з пацієнток, яким було виконано міомектомію лише гістероскопічним доступом.

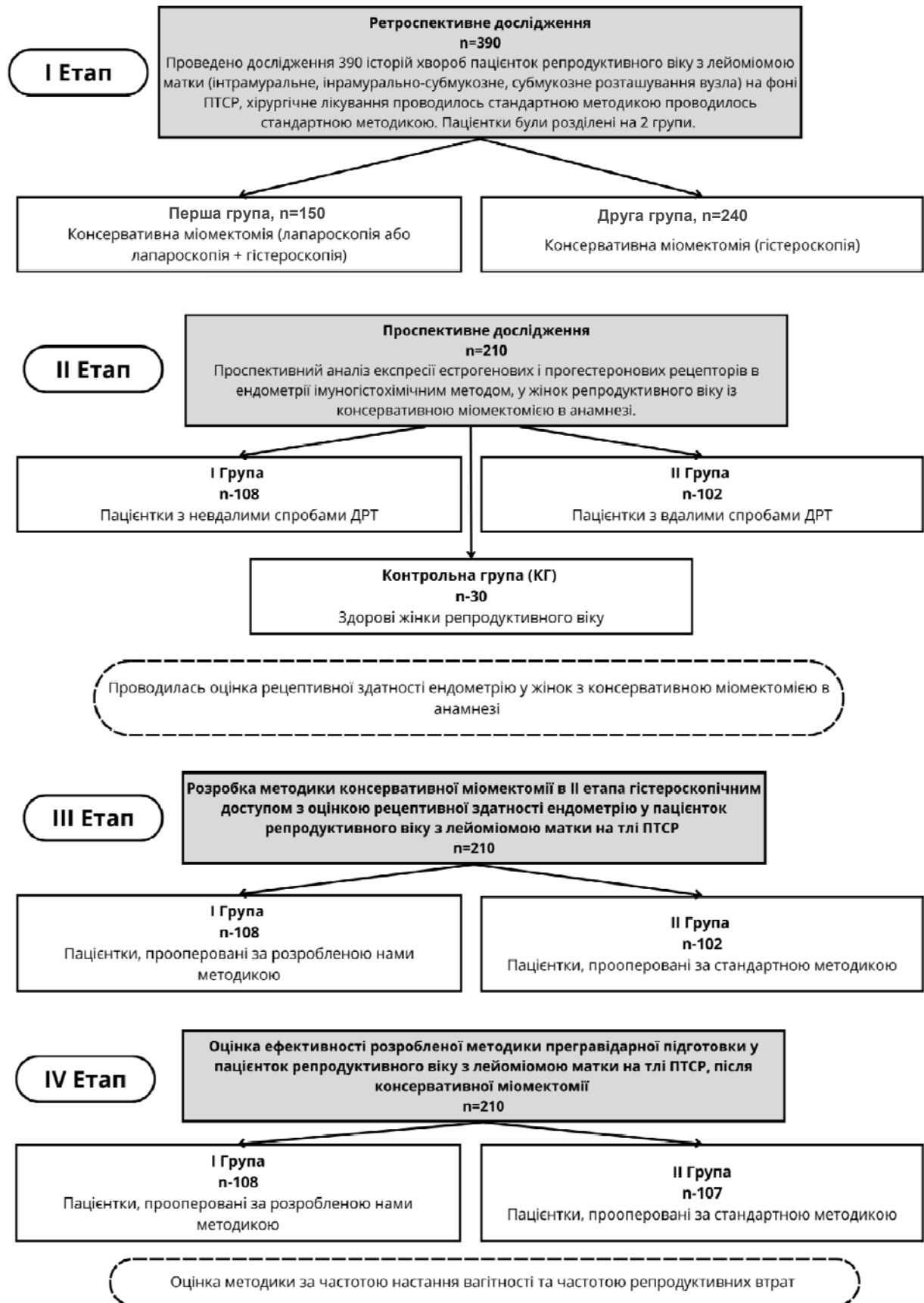


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Аналіз результатів хірургічного втручання проводився залежно від типу оперативного доступу (лапаро- або гістероскопічного, чи комбінованого), розташування вузлів та наступного настання вагітності. На основі отриманих даних було запропоновано диференційований підхід до органозберігаючого лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з ПТСР.

Усі пацієнтки отримали консультацію на кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Діагноз ПТСР встановлював психіатр згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Реакція на важкий стрес і розлади адаптації» [135]. Пацієнтки відповідали на опитувальник для самооцінки ступеня стресу відповідно до шкали PCL, що ґрунтується на критеріях DSM-IV та містить сімнадцять пунктів – особливостей ПТСР [20, 27,146]. Для скринінгу ПТСР застосовувалася анкета PCL-C, а результати внесли до таблиць.

Клініко-анамнестичні методи дозволили детально вивчити гінекологічний, репродуктивний, соматичний та оперативний анамнез пацієнток. Усі жінки пройшли обстеження відповідно до чинних клінічних наказів МОЗ України, включаючи визначення ваги, зросту та індексу маси тіла (ІМТ). Пацієнток розділили відповідно до типів статури, зокрема астенічна ($ІМТ \leq 18 \text{ кг/м}^2$), нормостенічна ($ІМТ 18\text{-}25 \text{ кг/м}^2$) й гіперстенічна ($ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$).

Ультразвукове обстеження виконували на 5–7-й день менструального циклу за допомогою апарату «TOSHIBA ALOLIO MX», який забезпечує 2D і 3D зображення та функцію доплерографії за загальноприйнятою методикою [141]. Оцінювали максимальну швидкість кровотоку, індекс резистентності у маткових артеріях та венах, а також васкуляризаційні показники (VI, FI, VFI), які автоматично розраховувалися за допомогою програми VOCALTM.

Морфологічне дослідження тканин виконували із застосуванням фарбування гематоксиліном і еозином та за Ван Гізоном [142]. Аналіз проводили на мікроскопі Olympus BX51 із цифровою камерою DP70. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Excel та методів аналітичної та варіаційної статистики [137].

На II етапі проведено *проспективний аналіз* експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії за допомогою імуногістохімічного методу, у жінок репродуктивного віку з консервативною міомектомією в анамнезі, кількість пацієнток $n=210$. Вони були поділені на групи: I група, $n=108$ – з невдалими спробами ДРТ, II група, $n=102$ – із вдалими спробами ДРТ. Контрольна група (КГ), $n=30$ – здорові жінки репродуктивного віку.

Робоча гіпотеза проспективного етапу дослідження включала такі положення:

1) хірургічна тактика повинна враховувати симптоми лейоміоми, її гістологічний тип, розмір, кількість і розташування вузлів, а також репродуктивний анамнез пацієнток;

2) у передопераційному періоді доцільно проводити комплексне обстеження, включаючи УЗД і доплерографію для оцінки ангіоархітекtonіки вузлів;

3) експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів залежить від морфологічних і функціональних властивостей ендометрія після хірургічного лікування та впливу ПТСР.

На III етапі розроблено методику консервативної міомектомії в два етапи гістероскопічним доступом з оцінкою рецептивної здатності ендометрія у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки на тлі ПТСР, $n=210$. I група, $n=108$ – пацієнтки, прооперовані за розробленою нами методикою; II група, $n=102$ пацієнтки, прооперовані за загальноприйнятою методикою [108].

Методика міомектомії з ендоскопічним доступом включала імуногістохімічне дослідження для оцінки рецептивності ендометрія. Встановлено зв'язок між гістологічними даними та здатністю ендометрія до імплантації.

На IV етапі оцінювали ефективність запропонованої методики для лікування безпліддя у пацієнток I групи, шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Жінкам проводили хірургічне лікування,

в два етапи корекцію рецептивності ендометрія та оцінку гормонального і метаболічного гомеостазу. Ефективність лікування оцінювалася за частотою настання вагітності.

Критеріями включення пацієнток були: згода на участь у дослідженні, вік 21-41 рік, ФСГ ≤ 11 МО/л, АМГ 1,0-2,5 нг/л, 6-12 антральних фолікулів при УЗД, нормогонадотропний стан, ІМТ ≤ 28 кг/м².

Критеріями виключення були: відмова жінки від участі в дослідженні на будь-якому етапі, недотримання рекомендацій лікаря, тяжкі екстрагенітальні захворювання, гіпо- або гіпергонадотропна недостатність, гіперандрогенія, СПЯ, ЗГЕ III–IV ступеня, ожиріння (ІМТ > 28 кг/м²).

Процедури ДРТ проводилися відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» із змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я у 2024 році [133, 134]. Середній вік пацієнток становив $26,3 \pm 0,6$ років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл за віком жінок основної групи

Вік (років)	Основна група, n=108	
	Абс.	%
21-25	15	13,8
26-30	32	29,6
31-35	35	32,5
36-41	26	24,1
Усього	108	100

У переважної більшості жінок, котрі були задіяні в дослідженні, діагностували первинне безпліддя (71,4%), що тривало від трьох до сімнадцяти років при умові регулярного статевого життя без використання

контрацептивів. У 33 (36,6%) жінок, в котрих було вторинне безпліддя, у минулому були аборти, а 12 (13,2%) мали нормальні чи патологічні пологи. Ймовірно, аборт міг бути підставою для того, щоб відбулося порушення репродуктивної функції.

Для встановлення причин розвитку безпліддя та оцінки можливості здійснення репродуктивних планів було проведено дослідження та аналіз сексологічного анамнезу та менструальної функції досліджуваних. Вік початку статевого життя (табл. 2.2) був близький до середньоевропейських показників та коливався від 16 до 27 років, середні показники становили в основній групі $14,8 \pm 1,3$ роки, в групі порівняння – $15,1 \pm 1,2$ роки.

Таблиця 2.2

Сексологічний анамнез досліджуваних жінок

Початок статевого життя	Кількість жінок, n=108	%
16-17 років	39	36,1
18-19 років	31	28,7
20-25 років	21	19,5
26 років і пізніше	17	15,7
Усього	108	100,0

Аналіз характеру становлення менструальної функції показав становлення в перші півроку від начало менархе, менструації були регулярними, кількість днів та інтенсивність кров'янистих виділень в обстежуваних представлена в таблиці 2.3. З представлених даних видно, що у більшості обстежуваних менструальна кровотеча була помірною ($70,21 \pm 5,02$ і $65,33 \pm 4,81\%$ відповідно), її тривалість становила 4-6 днів. В обох обстежуваних групах приблизно однакова чисельність жінок за довжиною менсис ($4,82 \pm 2,31$ і $7,11 \pm 2,62\%$) та рясність ($3,51 \pm 2,01$ і $2,01 \pm 1,42\%$). Скудні кровотечі тривалістю

менше трьох днів відмічалися у $4,71 \pm 2,32$ та $6,01 \pm 2,31\%$ обстежуваних жінок відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 2.3

Характеристика менструальної функції в обстежуваних жінок

Показники менструальної функції	І група, n=108		ІІ група, n=102		Контрольна група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний менструальний цикл	38	35,2	41	40,0	25	83,4
Дисфункціональні маткові кровотечі	41	38,0	33	32,6	2	6,6
Дисменорея	29	26,8	28	27,4	3	10,0

Також була оцінена довжина менструального циклу як одного з факторів успішної реалізації протоколу ДРТ та стимуляції суперовуляції.

Відмітимо, що у більшості обстежуваних в обох групах довжина менструального циклу була класичною, що дозволило зменшити ризи під час протоколів ДРТ.

В той самий момент в обох групах було приблизно однакова кількість жінок з коротким циклом ($17,91 \pm 4,21$ і $18,03 \pm 3,91\%$) та довгим (більше 33 днів) менструальним циклом – $8,32 \pm 3,01$ і $9,11 \pm 2,92\%$ відповідно. Відсутність вірогідних розбіжностей серед показників також підтверджує ідентичність обраних груп.

У жінок, які брали участь у досліджуванні, спостерігалися фонові захворювання шийки матки, такі як ерозії, ендоцервіцити, наботієві кісти, а також кольпіти (табл. 2.4). Ці патології, ймовірно, впливали на якість цервікального слизу, що могло ускладнювати проведення допоміжних репродуктивних технологій.

Серед гінекологічних захворювань у жінок із невдачами ДРТ або вагітністю, яка настала після проведення ДРТ, були відзначені: безпліддя трубного

Таблиця 2.4

Гінекологічний анамнез жінок з безпліддям

Захворювання	Кількість жінок, n=108	
	абс.	%
Хронічний двобічний аднексит	31	28,7
Гострий аднексит	7	6,5
Ерозія шийки матки	23	21,3
Ендоцервіцит	15	13,9
Наботієві кісти	11	10,2
Кісти яєчників	1	0,9
Кольпіт	20	18,5

фактору (відсутність обох маткових труб); трубно-перитонеальне безпліддя, що не підлягає консервативному або хірургічному лікуванню; інтрамурально-субсерозні міоматозні вузли різних розмірів; ендокринне безпліддя, коли вагітність не наставала протягом 12 місяців гормональної терапії; безпліддя, спричинене ендометріозом, за умови безрезультатного лікування протягом двох років; безпліддя невизначеного генезу (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Основні фактори безпліддя у обстежуваних жінок

Причини безпліддя	Кількість жінок, n=108	
	абс.	%
Трубне безпліддя	31	28,7
Трубно-перитонеальне безпліддя	21	19,4
Ендометріоз	16	14,8
Ендокринне безпліддя	12	11,1
Безпліддя неясного генезу	13	12,0
Чоловічий фактор безпліддя	15	13,9

З дослідження виключили жінок із хромосомними абераціями, анатомічними дефектами, а також вираженими ендокринними порушеннями, що мають різне походження.

У більшості жінок, які брали участь у дослідженні, були виявлені екстрагенітальні захворювання. Їх частота та характер наведені в таблиці 2.6. Серед найпоширеніших соматичних захворювань у жінок основної групи виділено гострі респіраторні вірусні інфекції, дитячі інфекції, бронхіт.

Таблиця 2.6

Структура соматичних захворювань у жінок основної групи

Захворювання	Кількість жінок, n=108	
	абс.	%
Гострі респіраторні інфекції	41	37,96
Дитячі інфекції	26	24,07
Бронхіт	21	19,44
Пневмонія	3	2,78
Хвороба Боткіна	2	1,85
Пієлонефрит	1	0,93
Хронічний гастрит	11	10,19
Виразкова хвороба шлунка	3	2,78

Результати бактеріального дослідження кількісного та якісного складу виділень з цервікального каналу та піхви дозволили розрізнити 928 штамів мікроорганізмів. Розподіл по мікроорганізмам (табл. 2.7) показав, що в обох обстежуваних групах 21,1% були представлені аеробами, 78,8% – анаеробними та анаеробно-аеробними асоціаціями, при цьому співвідношення анаеробів/аеробів становило в основній групі 1,4:1,0, а в групі порівняння – 1,6:1,0.

Таблиця 2.7

Епідеміологічний анамнез у досліджуваних жінок, абс (%)

Збудник	I група, n=108	II група, n=102
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (4,6%)	3 (3,0%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	14 (13,0%)	21 (20,6%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	38 (35,2%)	19 (18,6%)
Herpes simplex (тип 1) IgG IgM	11 (10,2%) — —	13 (12,7%) — —
Herpes simplex (тип 2)	—	—
Cytomegalovirus IgG	4 (3,8%) —	2(2,0%) —
Бактеріальний вагіноз	21(19,4,0%)	31(30,4%)
Кандидоз	15 (13,8,0%)	13(12,7%)

Згідно з даними таблиці 2.7, перед проведенням ДРТ пацієнтки потребували відповідної терапії проти виявлених збудників та санації піхви.

Під час об'єктивного огляду було встановлено, що в усіх пацієнток була правильна статура, а їх зріст був у діапазоні 155-175 см. Ознак адипозогенітального або гіпотиреоїдного ожиріння не було встановлено. Гірсутизм був зафіксований у 12 (15,0%) пацієнток.

Дані гінекологічного огляду показують, що розміри матки у переважного числа пацієнток – в межах норми. Рентгенографія турецького сідла не виявила патологічних змін у жодному випадку. Концентрація пролактину в усіх пацієнток перебувала в межах норми.

Спермограма чоловіків, які були партнерами обстежених жінок, не виявила патологічних змін. Результати тесту контакту сперми з шийковим слизом продемонстрували відсутність імунологічного конфлікту, і в усіх ситуаціях результати мали позитивний характер.

2.2 Методи дослідження

Клінічне обстеження пацієнток. Всім подружнім парам, котрі здійснили підготовку для виконання програми ДРТ, робили стандартне обстеження згідно з чинним на період набору матеріалу наказом Міністерства охорони здоров'я України №787 від 9 вересня 2013 року [133].

Обстеження жінок включало загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та спеціальні методи дослідження. Здійснювалося збирання анамнезу, загальноклінічних досліджень подружньої пари, встановлення овуляції в жінок, сумісності сперми й слизу, прохідність маткових труб та, крім того, виконувалися додаткові спеціальні дослідження.

Усі результати обстеження фіксувалися у спеціально розробленій карті. Під час збору анамнезу ретельно аналізуючи менструальну (вік менархе, регулярність, тривалість та характер менструацій) та репродуктивну (кількість й результати попередніх вагітностей) функції жінок. Особливу увагу приділяли факторам, які могли вплинути на рецептивність ендометрія, таким як перенесені інфекції, що можуть передаватися статевим шляхом, оперативні втручання (гістероскопія, консервативна міомектомія, вишкрібання порожнини матки, біопсія ендометрія).

Здійснювали оцінку кількості перенесених операцій і результати гістологічних висновків. Особливе значення приділяли попередньому лікуванню безпліддя та результативності застосованих методів. У разі виявлення хронічної соматичної патології пацієнтка консультувалася у відповідних фахівців і отримувала етіотропну терапію, яка іноді застосовувалась впродовж циклу ДРТ.

Реальне дослідження містило загальний огляд, загальносоматичне й гінекологічне обстеження та, крім того, стандартні лабораторні дослідження (клінічний аналіз сечі, крові, бактеріологічне дослідження мазків із уретри, піхви й цервікального каналу, реакція Васермана, коагулограма, аналіз крові на загальний білок та його фракції) за загальновизнаними методиками [136, з'ясування групи крові й резус-приналежності.

При огляді сконцентровували увагу на типі статури, стані грудних залоз, вираженості й формі оволошіння. Гінекологічний огляд включав оцінку стану зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки, розміри матки, її положення та рухливості, а також стану придатків.

Дослідження причин безпліддя та невдалих програм ДРТ передбачало гормональні дослідження, УЗД, гістероскопію та гістеросальпінгографію, морфометрію, дослідження системи гемостазу й інфекційного профілю, що проводилися відповідно до показань в залежності від клінічного випадку.

Гістероскопію проводили з розширенням порожнини фізіологічним розчином під внутрішньовенній анестезії за загальноприйнятою методикою [103]. В асептичних умовах шийка матки фіксувалась кульовими шипцями, в цервікальний канал водили адаптер з канюлею, після в порожнину матки водили гістероскоп без оптичної трубки, через який в порожнину водили 50 мл ізоточного розчину хлорида натрію, після чого відсмоктувачем розчин прибирався (зробили змиви для досліджень). До оптичної трубки гістероскопа підключався світловод, оптичну систему фіксували на корпусі гістероскопа та коректували фокус. Через вентиль в порожнині матки під тиском вводили фізичний розчин та оглядали порожнину матки, проводили перший, а згодом і другий етап консервативної міомектомії. Проводили класичний огляд порожнини після маніпуляцій, вічок маткових труб, гістеросальпінгографію, огляд цервікального каналу. Гістеросальпінгографія застосовувалася для оцінки прохідності та форми маткових труб, рельєфу слизових оболонок матки, порушень цілісності слизового та м'язового шару, а також ймовірних аномалій і вад розвитку жіночих статевих органів [105]. Дослідження здійснювали на 11–21-й день менструального циклу, оскільки ці дні вважаються оптимальним для використання процедури [102].

Трансвагінальне сканування за загальновизнаними рекомендаціями [141] здійснювали на гінекологічному кріслі, яке використовували в якості маніпуляційного стола, що є найбільш зручним. Однією з умов підготовки до транс-

вагінальної ехографії було спорожнення сечового міхура. Для виключення повітряного прошарку поверхню датчика покривали акустичним гелем. Під час дослідження ендометрія давали оцінку його М-ехо розміру в передньо-задньому напрямку, структуру, форму й контури. Одержану інформацію співвідносили із фазою менструального циклу й гормональним профілем пацієнтки. УЗД органів малого таза і доплерометричне дослідження кровотоку в судинах матки при циклі ДРТ здійснювали на 2-3-й день менструального циклу, до початку стимуляції суперовуляції, в усіх пацієнток. Під час дослідження оцінювали стан й розміри матки, структуру міометрія (включно з наявністю, структурою та локалізацією міоматозних вузлів, рівнем вираженості аденоміозу), середнє М-ехо (ехогенність, структура й максимальна величина передньозаднього розміру ендометрія). Під час оцінки яєчників з'ясовували їхню топографію, розміри, товщину оболонки й строму. Фолікулярний апарат розглядали для того, щоб підібрати оптимальну стартову дозу препаратів рекомбінантного ФСГ (Гонал-Ф, Merk-Serono; Пурегон MSD) перед початком стимуляції суперовуляції в циклі ДРТ.

Наступний ультразвуковий моніторинг фолікулогенезу й збільшення ендометрія робили з проміжком один раз на 3-4 дні до часу призначення тригера овуляції (Овітсел, Serono; Прегніл, Organon). За потреби корегували дозу призначеної терапії. Антагоністи гонадоотропінів (Цетротид, Serono; Оргалутран, Organon) використовували з часу, коли лідируючий фолікул становив у діаметрі 13-14 мм. Коли відбувалося досягнення трьох або більше фолікулами діаметра 17-18 мм, здійснювали введення тригера овуляції. Через тридцять шість годин після того, як було введено «овуляторну» дозу хоріонічного гонадотропіну, під внутрішньовенною анестезією через вагінальний датчик робили трансвагінальну пункцію преовуляторних фолікулів, щоб одержати яйцеклітини з наступним їхнім заплідненням та культивуванням відповідно до стандартного протоколу ДРТ чи IVF/ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів) [133].

Щоб підтримати лютеїнову фазу, використовували мікродозований прогестерон (Крайнон, Serono; Утрожестан, BesinsHealthcare). Ембріони в порожнину матки переносили під ультразвуковим контролем, використовуючи абдомінальний датчик, на 3-5-ту добу культивування в залежності від інтенсивності їх росту й розвитку. Морфологічно якісні ембріони, які залишилися, підлягали кріоконсервуванню за допомогою методу вітрифікації [128, 129].

Діагностику вагітності проводили на 14-й день після перенесення ембріону, а також УЗ-методом на 21-й день менструального циклу.

Для оцінки роботи яєчників та виключення ендокринного фактору безпліддя всім жінкам в обстежуваних групах проводили дослідження гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі: естрадіол, прогестерон, фолікуло-стимулюючий і лютеїнізуючий гормони, пролактин, тестостерон загальний за загальноприйнятими методиками [136, 138], що стали базовими для дослідження. Оваріальний резерв оцінювали за рівнем АМГ в сироватці крові на 2-3-й день менструального циклу за допомогою методу ІФА. АМГ менше 1,0 нг/мл вказував на невисокий оваріальний резерв, від 1,5 до 2,5 нг/мл – на нормальний, а понад 2,5 нг/мл – про значний оваріальний резерв.

Забір крові проводили в динаміці одного менструального циклу з 8 до 10 ранку натще на 6-8, 13-16, 21-23 день менструального циклу. Отриманий зразок крові центрифугували, сироватку відділяли від формених елементів, заморожували при температурі 22-24° С та зберігали в морозильній камері в пробірках Епендорф. Надалі партія розморожувалась та тестувалася в дуплеті [136].

Проводився імуноферментний аналіз на стандартному аналізаторі STAT FAX (США) за загальноприйнятою методикою [136]. В якості реактивів використовували стандартні набори. Вміст естрадіолу в сироватці у жінок в фолікулярну фазу складав <700 пмоль/л, в фазі овуляції – 125-1500 пмоль/л, в лютеїнову фазу – 100-960 пмоль/л. Вміст прогестерону в сироватці крові

жінок з нормальним менструальним циклом в фолікулярну фазу становить $<0,5-6$ нмоль/л, в лютеїнову фазу – $10-89$ нмоль/л. Отримані результати в кожній пробірці крові були середнім показником від результатів двох паралельних проб. Нормальними вважалися показники, які не входили в перцентиль вказаних контрольних значень.

Для об'єктивізації отриманих лабораторним шляхом результатів також використовували базальну термометрію та ультразвукову фолікулометрію в поєднанні з ехографією показників ендометрія (М-ехо) та ознаками наявності «жовтого тіла» [141]. Нормальними вважалися двофазні показники базальної температури, з гіпертермічною фазою терміном не менше 8 діб.

Методи визначення гормонів (естрадіола і прогестерона) в сироватці крові. Гістологічне дослідження ендометрія здійснювали після того, як одержано зразки, шляхом пайпель-біопсії відповідно до загальноустановленої методики [142]. Зразки заливали у парафін, після чого на роторному мікротомі робили зрізи. Одержані мікропрепарати фарбували гематоксиліном, еозином за методом Ван-Гізона (щоб виявити колагенові волокна сполучної тканини). У пацієнток основної групи морфологічне дослідження виконували два рази, з проміжком в шість місяців – до й після терапії, орієнтованої на підготовку ендометрія.

З метою здійснення імуногістохімічного дослідження [144] застосовували парафінові зрізи ендометрія, що мають товщину 4-6 мм, і котрі одержали завдяки мікротому Microtom HM-340. Одержані зрізи накладали на адгезивні предметні скельця SuperFrostPlus, потім їх депарафінізовували. Наступним етапом було проведення теплового індукційного антигенного звороту (heat induction of epitope retrieval) у цитратному буфері з $\text{pH}=6,0$, який виконували в автоклаві протягом 8 хвилин при температурі $+121^{\circ}\text{C}$.

Як первинні антитіла застосовували моноклональні антитіла до рецепторів до стероїдних гормонів: естрогену-ER (клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) та прогестерону – PR (клон SP2, LabVision), кон'югованих із

лужною фосфатазою. Матеріал фіксували в 10%-му забуференому формаліні (рН 7,2), потім обробляли відповідно до стандартного протоколу [144]:

- 1) парафінові зразки на скельцях депарафінували та регідратували в TBS (Dako TBS, з додаванням 0,05% Tween 20);
- 2) надлишок рідини прибирали, скельця обробляли 1% розчином закису водню 10 хв;
- 3) промивали в TBS;
- 4) надлишок рідини прибирали навколо зрізів;
- 5) наносили первинні антитіла в розведенні 1:1000 та інкубували 30 хв при кімнатній температурі в вологій камері;
- 6) промивали в TBS;
- 7) надлишок рідини прибирали навколо зрізів;
- 8) наносили вторинні антитіла та інкубували 30 хв при кімнатній температурі в вологій камері;
- 9) промивали в TBS;
- 10) надлишок рідини прибирали навколо зрізів;
- 11) наносили кон'югований з пероксидазою стрептовідин і знову інкубували 30 хв при кімнатній температурі у вологій камері;
- 12) промивали в TBS.

Після цього препарати поміщали в гліцерин-желатин та переглядали в світлому мікроскопі при збільшенні 40, окуляра 10 в трьох полях зору.

Наступна стадія імуногістохімічного дослідження здійснювалася з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (LabVision). Вторинні антитіла, що включали багато молекул пероксидази хрому, наносили на зрізи й інкубували у вологих камерах впродовж пів години. Між кожною стадією зрізи промивали у ТРИС-буферному розчині впродовж десяти хвилин. Ідентифікацію реакції здійснювали за допомогою нанесення хромогену (DAB, LabVision), водночас процедура виконувалася під контролем мікроскопа. Час нанесення хромогену складала від 20 секунд

до 3 хвилин, а вияв реакції залежав від маркера та супроводжувався забарвленням деяких структур (інтрануклеарна, цитоплазматична, мембранна реакція). Щоб додатково диференціювати тканини, робили фарбування зрізів гематоксиліном Майєра впродовж однієї-трьох хвилин. Потім виконували дегідратацию зрізів і додавання в бальзам згідно зі стандартною методикою [144].

Імуногістохімічна реакція позитивного характеру відзначалася коричневим кольором різного рівня інтенсивності. Клітини, що показали позитивну реакцію на експресію маркерів, вивчали щонайменше в чотирьох-шести випадковим чином вибраних. Підраховували кількість позитивно прокрашених клітин в кожному полі зору, при невеликому розходженні показників в кожному полі зору визначали середнє арифметичне значення. При кількості профарбованих клітин від 0 до 10 в полі зору ендометрій оцінювався як нормальний. Крім того, в морфологічно змінених клітинах. Імуногістохімічну реакцію оцінювали, зважаючи на інтенсивність забарвлення та розподіл імуно-позитивних клітин згідно з наявними рекомендаціями [144].

Стан естрогенових та прогестеронових рецепторів встановлювали, базуючись на рівні їхньої експресії в ядрах епітеліальних клітин, котрі вивчали у процесі імуногістохімічного аналізу біоптату. Під час дослідження зважали на число ядер клітин, які прореагували, та, крім того, інтенсивність забарвлення.

З метою оцінювання експресії стероїдних рецепторів застосовували такі діапазони: негативна реакція – понад 10% клітин з імуногістохімічною міткою. Залежно від рівня забарвлення клітинам давали оцінку за такими критеріями: «-» – відсутність забарвлення (відсутність експресії); «+» – слабе забарвлення (слабка експресія); «++» – помірне забарвлення (помірна експресія); «+++» – виразне забарвлення (виразна експресія). Потім обчислювали індекс Н для 100 досліджуваних клітин за формулою: $H = (1C \times \% \text{ інтенсивно забарвлених клітин})$.

Індекси проліферації (ІП) на базі експресії Ki-67 встановлювали як відсоток клітин із інтрануклеарною реакцією, попри інтенсивність забарв-

лення, до загальної чисельності клітин в середньому за підсумками всіх вивчених ділянок.

При оцінюванні імуногістохімічного забарвлення VEGF використовували напівкількісний метод, котрий визначав розподіл на чотири категорії: 0 – негативна реакція (відсутність будь-якої позитивно забарвленої клітини, яка адекватна нормальному епітелію); 1 – слабе забарвлення (позитивно забарвлені клітини, що розміщені дискретно, чи забарвленість, яка розповсюджується на весь епітелій, проте їй властива слабка інтенсивність); 2 – помірним чином виражене забарвлення (багато позитивно забарвлених клітин); 3 – інтенсивне забарвлення практично всіх клітин епітелію.

Імуногістохімічне дослідження для встановлення ступеня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів і, крім того, LIF виконували на серійних парафінових зрізах біоптатів ендометрія. Демаскування антигенів робили через ретривер за температури $+100^{\circ}\text{C}$. Здійснювали промивку зрізів у дистильованій воді й буферному розчині. Неспецифічне зв'язування антитіл блокували за допомогою інкубації з 10% ембріонально телячою сироваткою впродовж двадцяти хвилин, затим вводили моноклеальні мишачі антитіла до естрогенових рецепторів α -clone 1D5 (Dako, США; розведення 1:35), моноклеальні антитіла до прогестеронових рецепторів-clone 636 (Dako, США; розведення 1:50) і мишачі моноклеальні антитіла до LIF – clone 9824, mouse anti-human antibody (R@D Systems, США; розведення 1:100). Для перевірки результатів ставили позитивні та негативні контролю. Для трансформуючого фактора росту- β , 1,2,3 людини, некон'юговані (R@D Systems, США, розведення 1:40).

Вивчення результатів для ER- α і PR проводили, зважаючи на чисельність забарвлених клітин, а також інтенсивність забарвлення в поверхневому епітелії, залозах та стромі ендометрія, використовуючи метод гістохімічного рахунку H-score відповідно до формули: $HS=1a+2b+3c$, де a – відсоток слабо забарвлених клітин, b – відсоток помірно забарвлених клітин, c – відсоток

інтенсивно забарвлених клітин, а 1, 2, 3 – інтенсивність фарбування, виражена у балах. Запліднення й культивування ембріонів здійснювали в ембріоблоці в умовах інкубатора із 5% CO₂ за температури +37° С. Запліднення проводили за допомогою методу ДРТ (ІКСІ), в залежності від якості еякуляту. Результативність запліднення оцінювали через 18-19 годин. Культивування зигот з нормальним заплідненням (два чітких пронуклеуса) здійснювали із застосуванням поступової системи культуральних середовищ ISM/Blastassist.

Морфологічно якісні ембріони переносили в порожнину матки на третій чи п'ятий день розвитку. На фазі дроблення здійснювали оцінку якості ембріонів за наявністю фрагментації цитоплазми й чисельністю бластомерів [10]. На третій день робили перенесення ембріонів А та В з 8-10 бластомерами. Ембріон класу А – симетрично розвинений ембріон, в якого фрагментація не більше 10% фрагментації й обсяг бластомерів, що є відповідним дню культивування. Ембріон класу В – симетрично розвинений ембріон, який має фрагментацію не більше 20% та число бластомерів, що відповідає дню культивування. Морулою третього класу є ембріон правильного округлого вигляду із компактизованими бластомерами і фрагментацією не більше 10%. Морулою четвертого класу є ембріон, що має правильні округлі форми із повністю компактизованими бластомерами без фрагментації. На 5-й день культивування здійснювали перенесення бластоцисти з рівнем експансії 3-5, що відзначалися якістю розвитку трофодерми й внутрішньоклітинної маси А і В. Інші морфологічно якісні ембріони кріоконсервували за допомогою методу вітрифікації [19, 29].

Бактеріоскопічний метод застосовувався з метою оцінювання стану мікробіоценозу піхви. Матеріал для дослідження отримували за допомогою ложки Фолькмана з уретри й парауретральних ходів (після того, як зроблено масаж уретри), з цервікального каналу, заднього склепіння піхви й анального каналу прямої кишки. Зібраний матеріал рівномірним чином наносили тонким

шаром на два предметних скла, потім їх фарбували відповідно до методу Романовського-Гімзи. Одержані мазки розглядали під мікроскопом. Щоб виділити й ідентифікувати *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticum* застосовувався культуральний метод дослідження, який дозволяв не лише провести кількісну оцінку, але й визначити чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Матеріалом для дослідження слугували виділення з піхви та цервікального каналу.

Для зниження надлишкової активності естрогенових рецепторів використовували препарати мікронізованого прогестерону, починаючи з 14-го дня менструального циклу. Пацієнткам II групи, у яких спостерігалось пригнічення як прогестеронових, так і естрогенових рецепторів, призначали гормональну терапію препаратом, що містив гестаген норгестрел та естрадіолу валерат. У разі виявлення особливостей хронічного ендометриту робили призначення антибактеріальної терапії зі зважанням на чутливість мікрофлори до антибіотиків. Крім антимікробної терапії, пацієнтки одержували неспецифічну імуностимулюючу терапію, препарати з біфідобактеріями, а також гепатопротектори. Ефективність лікування оцінювали через 4 тижні після завершення терапії.

У разі *виявлення інфекцій*, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), антимікробна терапія призначалася одночасно для пацієнтки та її статевого партнера.

Оцінювання ПТСР. Усі пацієнтки проходили консультацію на кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Діагноз встановлював психіатр відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [135]. Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, заповнювали анкету для самооцінки рівня стресу. Для оцінки використовувалася шкала PCL, яка ґрунтується на критеріях DSM-IV й міс-

тять сімнадцять пунктів, що описують ознаки посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [20, 27, 146]. Для скринінгу ПТСР використовувався опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення), а отримані результати заносили до таблиць.

Статистичні методи. Обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері за допомогою стандартного програмного забезпечення «Microsoft Excel» та програмного пакету «Statistica for Windows» версія 6.0 (StatSoft Inc., США), а також SPSS-19. Застосовувалися методи параметричної й непараметричної статистики, орієнтовані на аналіз біомедичних даних. Для описової статистики обчислювали середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою t -критерію Ст'юдента. З метою вивчення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r) і з'ясуванням його важливості за критерієм t . Коефіцієнт кореляції $< 0,25$ визнавали статистично незначущим, значення в межах $0,25-0,75$ вказували на помірний зв'язок, $> 0,75$ характеризували сильний кореляційний зв'язок. Для визначення основних чинників, які мають вплив на настання вагітності після циклу допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), виконували логістичний регресійний аналіз. До переліку можливих предикторів вносили змінні, котрі попередньо визначали як такі, які мають зв'язок із настанням вагітності, зі ступенем важливості $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ, В ОБСЯЗІ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ, ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ТА ПТСР

3.1 Ретроспективний аналіз результатів лікування, в обсязі консервативної міомектомії ендоскопічним доступом

Проаналізовано 390 історій хвороб пацієнток репродуктивного віку, котрим зробили операцію у виді консервативної міомектомії, здійсненої відповідно до стандартної методики в гінекологічних відділеннях. Дослідження провели на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. За видом дослідження воно ретроспективне (2022–2023 роки).

Ця група жінок була поділена на дві категорії: до першої категорії увійшли 150 жінок репродуктивного віку з ПТСР, яким виконали операцію лапароскопічним та гістероскопічним доступом у рамках консервативної міомектомії; до другої категорії включено 240 жінок репродуктивного віку з ПТСР, яким провели консервативну міомектомію лише гістероскопічним доступом.

Під час виконання міомектомії здійснювали доступ до черевної порожнини. Після прямої візуалізації органів малого таза встановлювали потрібний обсяг хірургічного втручання. У випадку з'ясування злук виконували адгезіолізис, а при технічній змозі відновлювали нормальні анатомічні взаємовідносини органів малого таза. Визначали місце й напрямок розрізу на матці, вилущували міоматозні вузли, ушивали їх ложе. За потреби, відповідно до показань, виконували хірургічні втручання на придатках матки, перевіряли прохідність маткових труб, і, крім того, відновлювали цілісність передньої черевної стінки. Для виконання міомектомії застосовували ендоскопічний доступ, який залежав від типу вузла: лапароскопія, гістероскопія або комбінований підхід.

3.2 Методика виконання консервативної міомектомії лапароскопічним доступом

Після дворазової антисептичної обробки операційного поля виконували розріз шкіри довжиною 10 мм в зоні пупкового кільця по його нижньому краю. Передню черевну стінку у цій зоні піднімали за допомогою цапок, після чого через зроблений розріз у черевну порожнину вводили голку Вереща, через котру формували карбоперитонеум.

Вводили 4 троакари: пупковий та правий боковий діаметром 10 мм, лівий боковий та надлобковий – 5 мм. Після входження до черевної порожнини здійснювали огляд органів малого таза й черевної порожнини.

При відсутності протипоказань в міоматозні вузли й міометрій вливали 400 мкг терліпресину ацетату, що розведений у 10 мл фізіологічного розчину натрію хлориду, з метою зменшення крововтрати під час операції. Потім над найбільш виступаючою частиною вузла виконували розріз міометрія. Вузол вилущували частково тупим, частково гострим методом.

Якщо вузлів було декілька, розріз робили таким чином, щоб через нього можна було видалити максимальну кількість вузлів. Робили ушивання ложа вузлів пошарово вікриловими швами (м'язово-м'язові, серозно-серозні).

У разі, якщо під час вилущування вузла розкривали порожнину матки, у неї встановлювали дренаж-протектор. Міоматозні вузли видаляли шляхом морцеляції або через задній кольпотомний отвір. Останній ушивали вікриловими швами. Після цього контролювали гемостаз. В усіх ситуаціях робилося контрапертурне дренивання черевної порожнини. Накладали косметичні шви й асептичні пов'язки на шкіру.

До відносних протипоказань зараховували ожиріння II–III ступеня й виражений спайковий процес після попередніх лапаротомій.

Гістероскопію робили через жорсткий гістероскоп Hopkins II виробництва KARL STORZ (Німеччина) із зовнішнім діаметром дистальної частини 2,0 мм, що оснащений операційним тубусом для гарантування безперебійного зрошення діаметром 4,2 мм.

Ретроспективний аналіз 390 історій хвороб пацієнток репродуктивного віку, котрих прооперували в обсязі консервативної міомектомії за стандартною методикою ендоскопічним доступом, показав наступні результати. У першій групі пацієнток ($n=150$) 30,0% операцій виконували з використанням комбінованого лапароскопічного та гістероскопічного доступу, тоді як 70,0% – лише гістероскопічним доступом. У другій групі пацієнток ($n=240$) всі операції (100,0%) проводили гістероскопічним доступом.

Жінки другої групи рідше скаржилися на рясні менструації – у 1,29 рази (46,2% проти 59,8%, $p<0,01$). Для зазначеної групи властива менше середнє число видалених вузлів – у 1,99 рази ($2,03\pm0,05$ проти $4,03\pm0,24$, $p<0,01$), а також менший середній діаметр найбільшого вузла – у 1,57 рази ($5,99\pm0,09$ проти $9,42\pm0,23$ см, $p<0,01$). Діаметр найбільшого вузла ≤ 5 см частіше фіксувався серед пацієнток, прооперованих шляхом комбінації лапароскопії та гістероскопії, у 4,08 рази частіше, ніж серед тих, кому вузли видаляли гістероскопічним доступом (24,5% проти 6,0%, $p<0,01$). Вузли з діаметром від 5 до 10 см зустрічалися у 1,45 рази частіше (74,4% проти 51,3%, $p<0,01$). У групі ГС лише 1,1% пацієнток мали вузли >10 см, тоді як у групі ЛС+ГС цей показник становив 42,7% ($p<0,01$).

В жінок групи ЛС+ГС вузли найчастіше локалізувалися по задній стінці матки (64,8%), а у групі ГС – в області дна матки (80,3%). Загалом у групі ГС спостерігалось збільшення кількості вузлів у всіх компартментах матки: по передній стінці – у 1,53 рази (69,2% проти 45,1%; $p<0,01$), по задній – у 1,19 рази (64,8% проти 76,9%; $p<0,02$), у дні – у 1,42 рази (80,3% проти 56,4%; $p<0,01$), у перешийку – у 3,47 рази (20,5% проти 5,9%; $p<0,01$), в інших локалізаціях – у 26,86 рази (18,8% проти 0,7%; $p<0,01$). У всіх пацієнток, які прооперовані тільки гістероскопічним доступом, спостерігалися субмукозні міоми, тоді як у жінок, яким операцію виконували комбінованим методом (лапароскопія + гістероскопія), такі міоми фіксувалися у 78,0% випадків, що рідше у 1,28 рази ($p<0,01$). Тип 3 міом

реєструвався у пацієнток групи ЛС+ГС у 2,65 рази частіше (100% проти 37,7%; $p<0,01$), тип 4 – у 1,99 рази частіше (84,6% проти 42,5%; $p<0,01$), тип 5 – у 1,39 рази частіше (50,4% проти 36,3%; $p<0,01$). Інтраопераційне проникнення в порожнину матки при вилущуванні вузлів відзначалося при гістероскопії у 2,6% випадків, а при комбінації лапароскопії та гістероскопії – у 5,92 рази частіше (15,4%).

Хоча час виконання операції при комбінованому доступі (ЛС+ГС) перевищував час операції при гістероскопічному доступі у 1,44 рази ($95,4\pm 8,9$ проти $66,2\pm 11,7$ хв., $p<0,01$), об'єм оперованих маток у групі ЛС+ГС був у 2,61 рази меншим, ніж у групі ГС ($325,1\pm 9,5$ проти $848,1\pm 31,5$ см³, $p<0,01$), а після операції ці показники не відрізнялися.

Короткострокові операційні ефекти, зокрема інтраопераційна крововтрата й термін перебування в стаціонарі, були менші в другій групі, порівнюючи із першою: $109,8\pm 12,4$ проти $137,2\pm 7,6$ мл ($p<0,01$) і $5,5\pm 0,8$ днів проти $6,8\pm 1,1$ днів ($p<0,01$) відповідно.

Серед досліджених пацієнток у 181 випадку вузли були субмукозними, а у 209 – сполученням інтрамуральних і субмукозних. При вилущуванні вузлів зі сполученням інтрамуральних та субсерозних комбінований доступ (ЛС+ГС) використовували у 2,02 рази частіше, ніж гістероскопічний (66,9% проти 33,1%, $p<0,01$). Середня кількість видалених вузлів зі сполученням інтрамурально-субмукозного розташування склала $3,49\pm 0,14$ і була більшою у першій групі ($1,21\pm 0,04$), ніж у другій ($2,50\pm 0,10$) у 2,88 рази ($p<0,01$). Середній діаметр найбільшого вузла теж був найбільшим у першій групі ($8,01\pm 0,17$ см) і перевищував відповідний показник у другій групі ($5,39\pm 0,19$ см) у 1,49 рази ($p<0,01$).

У другій групі переважали пацієнтки з вузлами діаметром ≤ 5 см (57,0%), тоді як у першій групі в більшості пацієнток (72,7%) були вузли, діаметр котрих – від 5 до 10 см. Вузли діаметром більше 10 сантиметрів прооперували в 24,9% пацієнток першої групи.

З 390 жінок, включених у дослідження, у яких вагітність настала після міомектомії, 15 вибули з-під нагляду. Аналіз перебігу вагітності проведено у 375 жінок (230 – група II, 145 – група I). При вагітності анемія простежувалася в 44,4% жінок, до того ж згаданий показник в групах розподілявся однорідно. Найчастішими ускладненнями були загроза переривання вагітності (43,0%) та загроза передчасних пологів (24,4%). У 21,5% вагітних спостерігалася плацентарна дисфункція, а у 8,9% – затримка внутрішньо-утробного росту плода.

Одним із серйозних ускладнень вагітності стала неспроможність рубця на матці, котра прослідковувалася в 24,4% випадків. Клінічні особливості неспроможності рубця (біль у нижньому сегменті матки, нудота, блювота, неприємні відчуття в епігастрії, хворобливе ворухіння плода) фіксувалися у 12,6% вагітних, з яких у 70,6% випадків неспроможність рубця було підтверджено при кесаревому розтині. У 18,8% вагітних, розроджених шляхом кесаревого розтину, неспроможність рубця була безсимптомною. Таким чином, у 52,0% пацієнток із підтвердженою неспроможністю рубця це ускладнення мало безсимптомний перебіг.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.1, серед жінок групи ЛС+ГС тільки в 3 (1,1%) пацієнток найбільший діаметр міоматозних вузлів перевищував 10 см, тоді як у групі ГС таких пацієнток було 41 (42,7%); $p < 0,01$.

Таблиця 3.1

Ретроспективне дослідження щодо результатів міомектомії
ендоскопічним методом

Показник	Перша група (ЛС+ГС з ЛС), n=150	Друга група (ГС), n=240	p
Вік, роки	32,91±0,35	32,62±0,58	>0,05
Рясні менструації, абс. (%)	126 (46,2%)	70 (59,8%)	<0,01
Аборти перед міомектомією	136 (49,8%)	55 (47,0%)	>0,05
Середня кількість вузлів	2,03±0,05	4,03±0,24	<0,01

Продовження табл. 3.1

Показник	Перша група (ЛС+ГС з ЛС), n=150	Друга група (ГС), n=240	p
Діаметр найбільшого вузла : • ≤ 5 см • 5-10 см • > 10 см	5,99 $\pm$ 0,09 67 (24,5%) 203 (74,4%) 3 (1,1%)	9,42 $\pm$ 0,23 23 (6,0%) 176 (51,3%) 41 (42,7%)	<0,01
Локація міоматозних вузлів: • передня стінка матки • задня стінка матки • дно матки • перешийок • інші	123 (45,1%) 177 (64,8%) 154 (56,4%) 16 (5,9%) 2 (0,7%)	81 (69,2%) 90 (76,9%) 94 (80,3%) 24 (20,5%) 22 (18,8%)	<0,01 <0,02 <0,01 <0,01 <0,01
Класифікація міом:* ▣ Інтрамуральні • Тип 3 • Тип 4 ▣ Субсерозні • Тип 5 • Тип 6 • Тип 7	213 (78,0%) 103 (37,7%) 116 (42,5%) 192 (70,3%) 99 (36,3%) 117 (42,9%) 108 (39,6%)	117 (100%) 117 (100%) 99 (84,6%) 77 (65,0%) 59 (50,4%) 51 (43,6%) 49 (41,9%)	<0,01 <0,01 <0,01 >0,05 <0,01 >0,05 >0,05
Інтраопераційне проникнення в порожнину матки при вилущуванні вузлів	7 (2,6%)	18 (15,4%)	<0,01
Об'єм матки • до операції, см³ • після операції, см³	325,1 $\pm$ 9,5 108,1 $\pm$ 3,6	848,1 $\pm$ 31,5 95,2 $\pm$ 3,9	<0,01 >0,05
Час операції, хв	95,4 $\pm$ 8,9	66,2 $\pm$ 11,7	<0,01
Крововтрата, мл	109,8 $\pm$ 12,4	137,2 $\pm$ 7,6	<0,01
Час госпіталізації, днів	5,5 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 1,1	<0,01
Рецидив протягом року	7 (2,56%)	4 (3,42%)	>0,05

Продовження табл. 3.1

Показник	Перша група (ЛС+ГС з ЛС), n=150	Друга група (ГС), n=240	p
Настання вагітності впродовж року після операції	103 (37,7%)	103 (37,7%)	>0,05
Інтервал між операцією та настанням вагітності	9,21±0,21	10,32±0,21	>0,05

Примітка. * – у однієї пацієнтки було можливим поєднання вузлів різної локалізації.

У пацієнток групи ЛС вузли найчастіше були розташовані по задній стінці матки (64,8%), тоді як у групі ЛС+ГС вузли найчастіше локалізувалися в області дна матки (80,3%). Взагалі, здійснюючи аналіз розміщення міоматозних вузлів у групі ЛС+ГС, констатовано зростання чисельності випадків вузлів у всіх компартментах матки: по передній стінці матки у 1,53 рази (69,2% проти 45,1%; $p<0,01$), по задній стінці – у 1,19 рази (64,8% проти 76,9%; $p<0,02$), у дні матки – у 1,42 рази (80,3% проти 56,4%; $p<0,01$), у перешийку – у 3,47 рази (20,5% проти 5,9%; $p<0,01$), в інших локалізаціях – у 26,86 рази (18,8% проти 0,7%; $p<0,01$).

В усіх пацієнток, прооперованих комбінованим методом ЛС+ГС, прослідковувалися інтрамуральні міоми (100%), в той час, як серед жінок, які були прооперовані гістероскопічним доступом, такі міоми траплялися в 213 (78,0%) випадках, що рідше в 1,28 рази ($p<0,01$).

Інтраопераційне проникнення в порожнину матки під час вилущування вузлів спостерігалось у 7 (2,6%) випадках при гістероскопії, тоді як при поєднанні лапароскопії та гістероскопії цей показник був у 5,92 рази вищим – 18 (15,4%) випадків ($p<0,01$).

Попри те, що час здійснення операції в разі комбінованого гістероскопічного доступу перевершував такий при лапароскопічному й гістеро-

скопічному доступі в 1,44 рази ($95,4 \pm 8,9$ проти $66,2 \pm 11,7$ хв., $p < 0,01$), кількість прооперованих маток в групі ГС була меншою, ніж у групі ЛС+ГС, у 2,61 рази – $325,1 \pm 9,5$ проти $848,1 \pm 31,5$ см³ ($p < 0,01$), проте після оперативного втручання згадані показники не мали значної різниці (див. табл. 3.1).

Як і передбачалося, операційні результати короткострокового характеру, зокрема інтраопераційна крововтрата й тривалість перебування в стаціонарі, мали менший показник в групі ГС, порівнюючи з ЛС+ГС – відповідно $109,8 \pm 12,4$ проти $137,2 \pm 7,6$ мл ($p < 0,01$) й $5,5 \pm 0,8$ проти $6,8 \pm 1,1$ днів ($p < 0,01$).

Під час ретроспективного аналізу післяопераційних результатів міомектомії в залежності від локалізації міоматозних вузлів (див. табл. 3.1) не виявили значних відмінностей за віком жінок, існуванням в них рясних менструацій і кількістю абортів перед міомектомією.

При вилущуванні інтрамуральних вузлів й сполученні інтрамуральних та субсерозних вузлів лапароскопічний доступ використовували, відповідним чином, в 2,02 й 1,72 рази частіше, аніж лапаротомний – 66,9% проти 33,1% ($p < 0,01$) і 63,2% проти 36,8% випадків ($p < 0,01$), в той час як видалення субсерозних вузлів виконували винятково лапароскопічним доступом.

В обстежуваних домінували пацієнтки, які мають вузли розміром ≤ 5 см (57,0%), в той час як у групах II (98,3%) та I (72,7%) превалювали вузли, розмір яких – від 5 до 10 см.

Розподіл видів інтрамуральних та субсерозних вузлів відповідно до класифікації в I та II групах передбачав однорідність (див. табл. 3.1).

Найбільший об'єм матки, як і передбачалося, був у групі I – $575,6 \pm 25,5$ см³, що переважало такий само показник в групі I ($367,3 \pm 25,6$ см³) у 3,79 рази ($p < 0,01$), а також у групі I ($101,1 \pm 7,0$ см³) у 1,43 рази ($p < 0,01$). Після того, як зроблене оперативне втручання, розміри маток в групах, що досліджувалися, значно не різнилися.

Вагітність наставала впродовж року після оперативного втручання найбільш часто в групі з інтрамуральними вузлами – в 59 (48,8%) жінок, в той час

як в групах із тільки субсерозними вузлами й зі сполученням субсерозних та інтрамуральних вузлів зазначений показник мав нижче значення в 1,47 рази (20 (33,3%), $p<0,05$) та у 1,44 рази (71 (34,0%), $p<0,01$) відповідно.

У 39% жінок групи I після виконаної міомектомії впродовж року вагітність настала. Здійснено аналіз післяопераційних результатів в залежності від настання вагітності (див. табл. 3.1).

Не вдалося встановити значних відмінностей між групами жінок, у котрих настала вагітність, порівнюючи з пацієнтками, котрі впродовж року після міомектомії не завагітніли, за наступними показниками: вік, наявність рясних менструацій, кількість абортів перед міомектомією, хірургічний доступ, локалізація міоматозних вузлів по передній стінці матки та інших місцях, кількість випадків інтрамуральних вузлів, зокрема типів 3 та 4, кількість пацієнок, у котрих у ході оперативного втручання сталося проникнення в порожнину матки. Інтергенетичний інтервал між міомектомією і настанням вагітності в групі I становив $9,56\pm 0,30$ міс.

Як бачимо із таблиці 3.1, групи I та II значно різнилися за середньою кількістю лейоміоматозних вузлів у однієї пацієнтки у 1,29 рази ($2,24\pm 0,10$ проти $2,88\pm 0,18$, $p<0,01$).

Середній діаметр найбільшого вузла в жінок, у яких настала вагітність, був меншим в 1,35 рази ($5,76\pm 0,16$ проти $7,80\pm 0,15$ см, $p<0,01$). У жінок I групи спостерігався більший в 3,54 рази відсоток пацієнок з вузлами діаметра ≤ 5 см (34,0% проти 9,6%, $p<0,01$); серед тих, у кого вагітність не настала, частіше прослідковувалася найбільший вузол діаметром 5–10 см (73,3% проти 58,0%, $p<0,01$).

Серед жінок, у яких, міоматозні вузли найбільш часто розміщувалися по задній стінці матки (74,7%), в той час як серед тих, у кого не настала вагітність, локалізувалися в дні матки (71,3%). В групі жінок, які завагітніли після міомектомії, вузли більш часто локалізувалися в дні матки (у 1,39 рази) та в зоні перешийка – в 2,51 рази ($p<0,01$).

В обох групах жінок домінували інтрамуральні вузли (86,7% і 83,3%), розподіл котрих відповідно до класифікації став однорідним. В групі II більш часто встановлювали субсерозні вузли типів 5, 6 і 7 відповідно у 1,31 ($p<0,04$), у 1,36 ($p<0,01$) та в 1,38 ($p<0,02$) рази

Об'єм матки до операції в жінок, в котрих настала вагітність, став меншим у 1,44 рази ($379,0\pm 17,2$ проти $546,3\pm 24,1$ см³, $p<0,01$). Після оперативного втручання об'єм матки між групами ймовірно не різнився і складав у групі I $108,9\pm 4,3$ см³ і в групі II $99,3\pm 3,9$ см³. Вагітність у групі I настигла в середньому через $9,56\pm 0,30$ міс.

Висновки до розділу 3

Під час виконання міомектомії можна використовувати як гістероскопічний, так і комбінований (лапароскопічний із гістероскопічним) доступ. Передумова обрання ендоскопічного доступу – існування потрібного устаткування та, крім того, належної кваліфікації й досвіду хірурга. Встановлено об'єктивну відмінність під час застосування гістероскопічного й комбінованого доступу за об'ємом матки після операції, кількістю пацієнток з настанням вагітності впродовж року після оперативного втручання, тривалістю інтергенетичного інтервалу та, крім того, за числом рецидивів вузлів впродовж року після міомектомії. До переваг гістероскопічного доступу належать косметичний результат, більш короткий термін перебування у стаціонарі, а також менша крововтрата.

Впродовж року 38,46% пацієнток після виконаної міомектомії вагітніють. Жінок, котрі після міомектомії вагітніють, порівнюючи із пацієнтками, в котрих вагітність не настає, вирізняє менший відсоток міоматозних вузлів у однієї жінки в 1,29 рази ($2,24\pm 0,10$ проти $2,88\pm 0,18$, $p<0,01$); менший середній діаметр найбільшого вузла у 1,35 рази ($5,76\pm 0,16$ проти $7,80\pm 0,15$ см, $p<0,01$); більший у 3,54 рази відсоток пацієнток з вузлами найбільшого діаметра ≤ 5 см (34,0% проти 9,6%, $p<0,01$); найбільш часто локалізація вузлів по задній стінці матки (74,7%). В групі жінок, котрі не вагітніють після

міомектомії, вузли частіше локалізуються у дні матки – в 1,39 рази та в зоні перешийка – в 2,51 рази ($p<0,01$); більш часто прослідковується найбільший вузол діаметром 5-10 см (73,3%, $p<0,01$).

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Stepanets Ya. Effectiveness of conservative myomectomy for preservation of women's reproductive capacity. World Science. 2025 March;1(87):1–6. doi: 10.31435/ws.1(87).2025.3166.

2. Kaminskiy V, Vash-Margita A, Kaminsky A, Stepanec Y, Kumpanenko Y, Maistrenko M, Serbeniuk A. Endometrium expression of sex steroid receptors in women with PTSD due to the full-scale war in Ukraine. In: Int J Gynecol Obstet. Oral Abstracts (Paris, 2023). 2023 Oct;163(51):69-70. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.15057>

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ В ПАЦІЄНТОК ІЗ ПТСР ПІСЛЯ МІОМЕКТОМІЇ

4.1 Клініко-анамнестична характеристика

Стандартними способами нами було визначено зміст естрадіолу та прогестерону в крові пацієнток, після чого ми провели зіставлення отриманих результатів з гістологічними та імуногістохімічними показниками у кожному індивідуальному випадку. Для отримання повного уявлення про гормональний профіль обстежуваних жінок показники концентрації гормонів ми зіставляли зі значеннями базальної температури, функціональними та ультразвуковими даними. Забір крові та аналіз гормонального профілю проводився протягом трьох менструальних циклів, що передували протоколу ДРТ.

Зазначимо, що у жінок у обох виділених групах менструальні цикли були овуляторними. Разом з тим, для виключення недостатності лютеїнової фази менструального циклу або синдрому фолікула, що неовулює, обстеження всіх жінок проводилося в повному обсязі. Середні значення концентрації естрадіолу в крові жінок із нормальним менструальним циклом відповідали наступним показникам: у фолікулярній фазі $62 < 700$ пмоль/л, у фазі овуляції – $125-1500$ пмоль/л, у лютеїновій фазі – $100-960$ пмоль/л. Вміст прогестерону: у фолікулярній фазі $< 0,5-6$ нмоль/л, у лютеїновій фазі – $10-89$ нмоль/л. Згідно з отриманими нами даними, у жінок основної групи концентрації естрадіолу не виходили за межі представлених значень і у фолікулярну фазу склали $245,4 \pm 10,3$ пмоль/л, у 12-14 дні менструального циклу – $823,7 \pm 11,4$ пмоль/л, у лютеїнову фазу пмоль/л. У групі порівняння ці показники були $253,8 \pm 11,4$ пмоль/л, $793,9 \pm 15,3$ пмоль/л та $369,4 \pm 15,2$ пмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту прогестерону свідчили про те, що ознак, що вказують на його недостатність, не мали жодна жінка в порівнюваних групах. Середні значення концентрації прогестерону у групах розподілилися в такий спосіб. В основній групі на 6-8 день менструального циклу його вміст був $3,2 \pm 0,7$ нмоль/л, 12-14 дні циклу – $6,1 \pm 0,3$ нмоль/л, а 21-23 дні – $55,6 \pm 1,3$ нмоль/л. У групі порівняння показники не мали достовірних відмінностей та склали $4,1 \pm 0,5$ нмоль/л, $5,9 \pm 0,4$ та $53,8 \pm 1,8$ нмоль/л відповідно ($p > 0,05$).

Для об'єктивізації уявлення про характер менструального циклу у жінок, що обстежуються, ми зіставили також показники базальної температури, отримані протягом трьох менструальних циклів (табл. 4.1)

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика показників базальної температури
у досліджуваних жінок ($M \pm m$)

Дні циклу	Базальна температура		p
	I група, n=210	II група, n=108	
2-3	$36,2 \pm 0,01$	$36,1 \pm 0,01$	$>0,05$
4-6	$36,3 \pm 0,01$	$36,3 \pm 0,01$	$>0,05$
7-9	$36,5 \pm 0,03$	$36,4 \pm 0,01$	$>0,05$
10-12	$36,2 \pm 0,02$	$36,6 \pm 0,01$	$>0,05$
13-14	$36,7 \pm 0,01$	$36,4 \pm 0,01$	$>0,05$
15-16	$37,1 \pm 0,01$	$37,0 \pm 0,01$	$>0,05$
17-18	$37,2 \pm 0,01$	$37,1 \pm 0,01$	$>0,05$
19-20	$37,1 \pm 0,02$	$37,1 \pm 0,01$	$>0,05$
21-22	$37,1 \pm 0,01$	$37,2 \pm 0,01$	$>0,05$
23-24	$37,1 \pm 0,01$	$37,1 \pm 0,01$	$>0,05$
25-26	$36,7 \pm 0,03$	$36,8 \pm 0,01$	$>0,05$
27-28	$36,3 \pm 0,02$	$36,2 \pm 0,01$	$>0,05$

Динаміка базальної температури (див. табл. 4.1) вказувала на наявність овуляторного менструального циклу з повноцінною лютеїновою фазою, тривалість якої становила не менше 8 днів, що теоретично дозволяло припустити повноцінне дозрівання ендометрія. Для уточнення стану ендометрія та готовності останнього до імплантації неінвазивними методами нами було також проведено рутинне ультразвукове дослідження.

Дослідження показали, що, залежно від фази менструального циклу, у всіх жінок в обох групах зміни ендометрія відповідали нормальним показникам. На 6-8 день менструального циклу М-Ехо коливалося від 3 до 5 мм, структура ендометрія була однорідною, передньо-задній розмір варіював від 4 до 6 см. Стан ендометрія у фолікулярну фазу менструального циклу (власне спостереження, пацієнтка М., 1982 р.н. – основна група) Нижче нами представлені типові ультразвукові картини, відповідні різним фазам менструального циклу. На рис. 4.1 показана матка в першу фазу менструального циклу, чітко видно її структура, чітка лінія М-Ехо, товщина якого відповідає фолікулярній фазі менструального циклу.

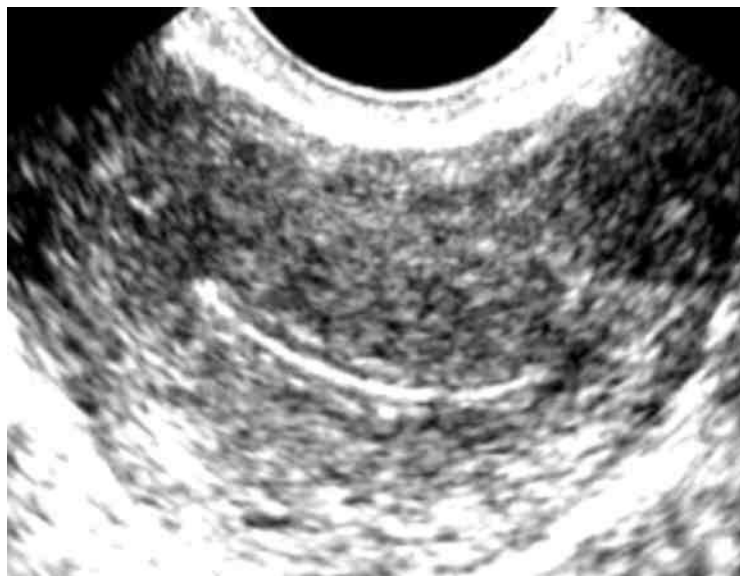


Рис. 4.1. Ультразвукове зображення матки в першу фазу МЦ.

Далі представлена типова трансформація ендометрія в другу фазу менструального циклу (рис. 4.2).

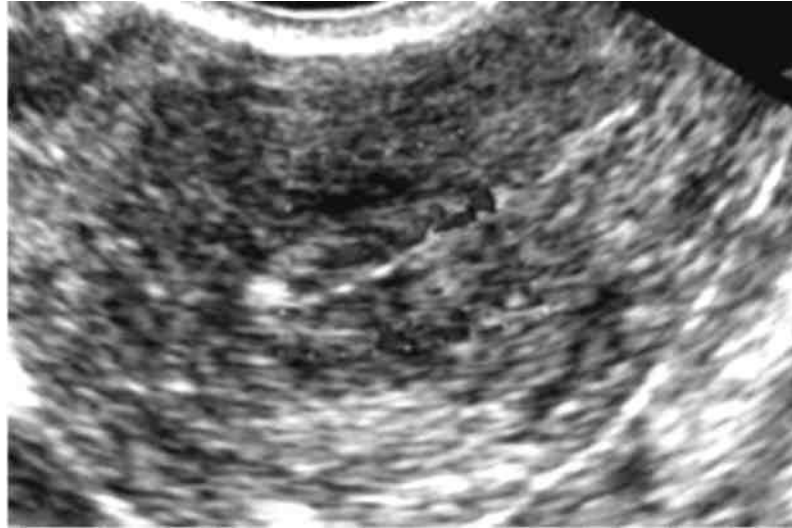


Рис. 4.2. Стан ендометрія в лютеїнову фазу менструального циклу.

Крім стану ендометрія, нам було важливо визначити стан яєчників, наявність домінантного фолікула та подальше формування «жовтого тіла». Як видно з рис. 4.3 і 4.4, ультразвукові параметри у жінок обох групах відповідали нормальним показникам менструального циклу. Раніше вже говорилося, що у всіх жінок цикл був овуляторним і без ознак недостатності лютеїнової фази. У зв'язку з цим для об'єктивізації уявлення про стан ендометрія нами було проведено гістологічне та імуноцитохімічне дослідження слизової матки, про що докладніше сказано в наступному підрозділі.

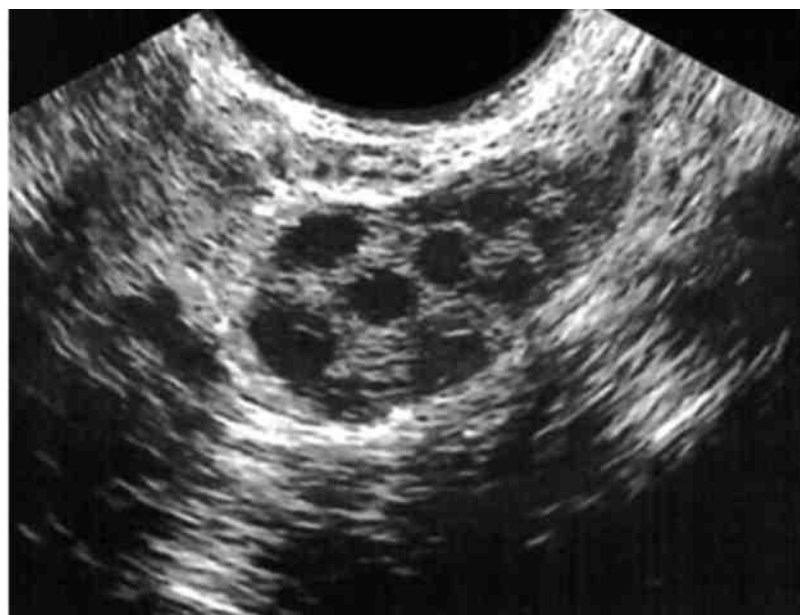


Рис. 4.3. Домінантний фолікул.

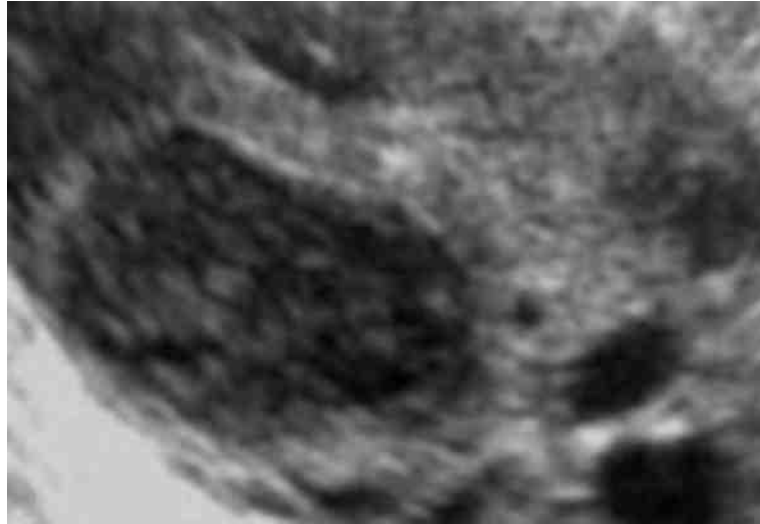


Рис. 4.4. Стигма овуляції.

4.2 Морфофункціональні зміни ендометрія у пацієток із ПТСР та лейоміомою

Як було зазначено вище, у процесі роботи нами було проведено імуногістохімічне дослідження біоптатів із порожнини матки жінок, планують увійти до протоколу ДРТ. Перед проведенням біопсії, яка здійснювалася під час планової гістероскопії, проводилася підготовка всіх жінок у групах, що включала загальноклінічне обстеження, а безпосередньо перед втручанням підготовку кишечника (очисна клізма), випорожнення сечового міхура, санацію піхви 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату. Після зазначеної підготовки пацієнтці проводили внутрішньовенну анестезію. Після обробки шийки матки напівспиртовим розчином її фіксували кульовими щипцями, проводили зондування порожнини матки, потім розширювали цервікальний канал розширювачами Гегара до № 11. Після цього через цервікальний канал порожнину матки вводили гістероскоп з промивною системою, тиск в якій нагнеталось. Використовувався ізотонічний розчин хлориду натрію або 5% розчин глюкози. У нашій роботі дослідження проводилися на обладнанні Karl Storz з оптичною системою Hopkins (кути огляду 30°, 70° і 90°) на 21-23 дні менструального циклу. Гістероскопію було проведено всім жінкам в обох групах. Нами зазначалося, що гістероскопічна картина в більшості випадків

була типовою і в основному відображала нормальний стан слизової оболонки матки в лютеїнову фазу менструального циклу. У переважної більшості жінок в обох групах ендометрій характеризувався значною товщиною, соковитістю, був багатий судинний малюнок, колір ендометрія коливався від жовто-рожевого до соковитого червоного, іноді складки ендометрія мали поліпоподібну форму. Вічка маткових труб були видно не при кожному дослідженні. Ендометрій був набряклим, виразно проглядалися протоки залоз у вигляді прозорих плям (рис. 4.5).

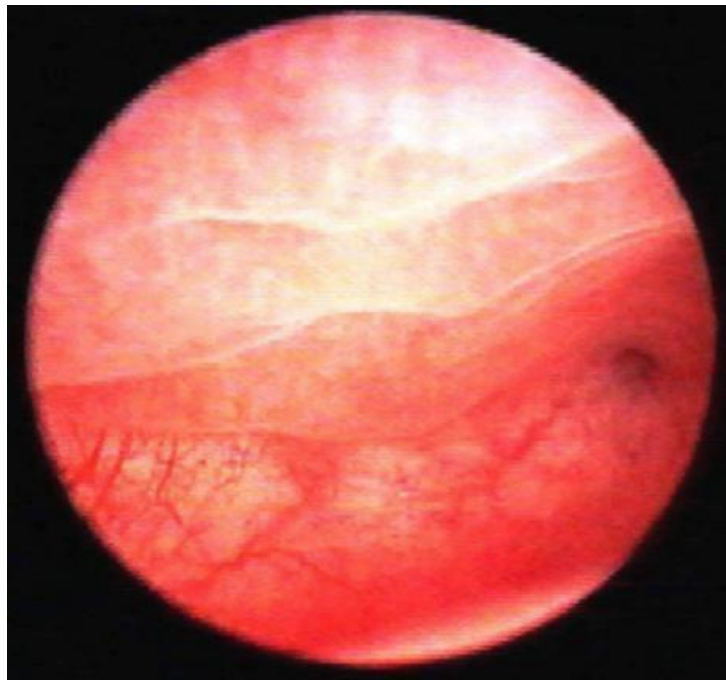


Рис. 4.5. Ендометрій в лютеїнову фазу менструального циклу.

Далі нами була проведена біопсія ендометрія та визначена його гістологічна структура. У лютеїнову фазу менструального циклу у більшості пацієнток обох групах спостерігалася наступна картина ендометрія: товщина його в середньому становила $10,1 \pm 0,2$ мм, строма базального шару складалася переважно із сполучної тканини, в якій розташовувалося велика кількість аргірофільних та тонких колагенових волокон. Залози ендометрія були вузькими, епітелій циліндричний та однорядний, апікальний край був переважно рівним, ядра клітин займали третину ендометрія, у цитоплазмі містилося багато вакуолей. Серед клітин циліндричного епітелію зустрічалися великі

«бульбашкові» клітини, розташовані впритул до базальної мембрани, та лімфоцити. У 15 жінок I групи та у 17 жінок II групи порівняння у базальному шарі виявлялися лімфатичні фолікули з осередковими перигландулярними чи периваскулярними інфільтратами, що вказувало на наявність запального процесу. Товщина функціонального шару в середньому становила $6,8 \pm 0,3$ мм, в ньому також фіксувалися тісно розташовані навколо судин і залоз аргірофільні волокна.

Позначалися спонгіозний та компактний шари – в останньому переважала набрякла цитогенна строма. До 23-го дня циклу було чітко видно децидуальні зміни. Були зернисті клітини, поодинокі лімфоцити та огрядні клітини. Судини в більшості препаратів були спіралеподібними, окремих місцях утворювали синусоїди та клубки (рис. 4.6 і 4.7).

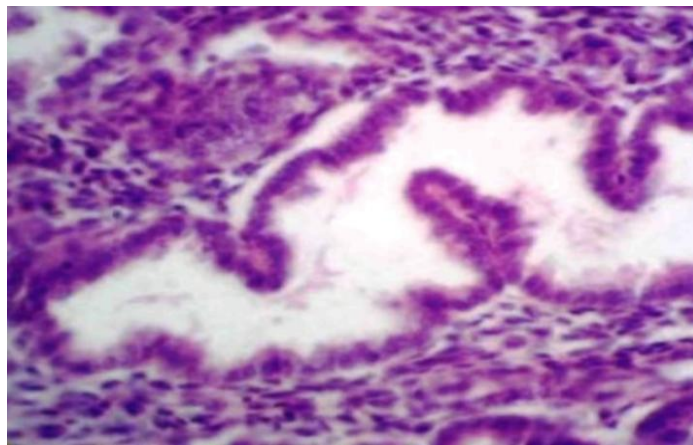


Рис. 4.6. Ендометрій в лютеїнову фазу менструального циклу (фарбування гематоксиліном та еозином, $\times 100$).



Рис. 4.7. Ендометрій в лютеїнову фазу менструального циклу (фарбування гематоксиліном та еозином, $\times 100$).

4.3 Імуногістохімічні зміни ендометрія. Стан рецепторів до статевих гормонів ендометрія пацієнток репродуктивного періоду, з лейоміомою та ПСТР в період вікна імплантації

Імуноцитохімічними методами нами було визначено експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів у тканинах ендометрія, а також експресія маркерів CD138. Дослідження показали, що за змістом виявлених рецепторів у виділених нами групах жінок були певні відмінності. Так, у жінок основної групи, у яких гістологічно виявлено ознаки запалення (15 осіб); середня експресія естрогенових рецепторів (EP) склала в залозах $7,5 \pm 1,7\%$, у стромі $22,4 \pm 1,3\%$, у пацієнток груп порівняння (17 осіб) – $6,8 \pm 2,1\%$ та $20,1 \pm 1,5\%$ відповідно ($p > 0,05$). У той же час при нормальній гістологічній картині середній вміст EP в основній групі пацієнток у залозах становило $38,6 \pm 2,4\%$, у стромі – $34,6 \pm 2,2\%$. У групі порівняння аналогічні показники – $36,9 \pm 2,2\%$ та $35,2 \pm 2,4\%$ відповідно ($p > 0,05$).

Щодо прогестеронових рецепторів (ПР), їх число було трохи більше. Зазначимо, що дослідження проводилося нами на 21-23 день овуляторного менструального циклу. Так, в основній групі вміст ПР у залозах становило $45,4 \pm 2,5\%$, у стромі – $70,1 \pm 1,3\%$, групі порівняння $42,7 \pm 2,2\%$ та $68,4 \pm 2,3\%$ відповідно. Приклади типового розподілу естрогенових та прогестеронових рецепторів наведено на рис. 4.8. Розподіл EP в ендометрії у лютеїнову фазу менструального циклу представлені на рис. 4.8 і 4.9.

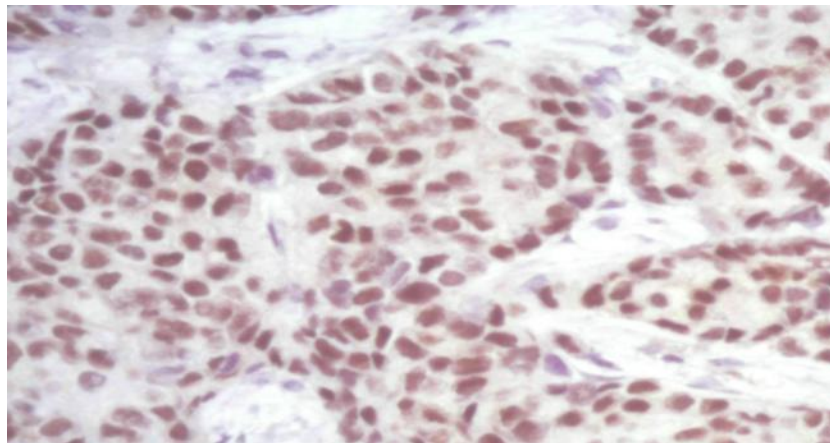


Рис. 4.8. Розподіл прогестеронових рецепторів в ендометрії в лютеїнову фазу менструального циклу (збільшення $\times 200$).

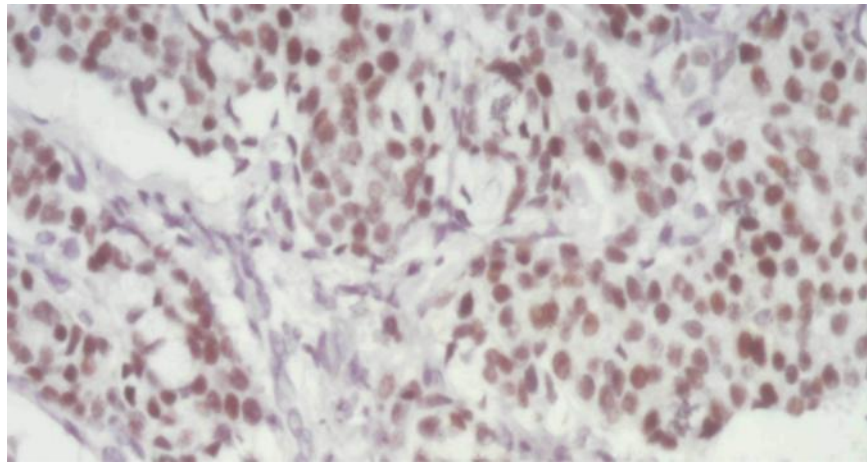


Рис. 4.9. Розподіл прогестеронових рецепторів в ендометрії в лютеїнову фазу менструального циклу (збільшення $\times 200$).

Далі нами було розглянуто вміст CD138 в ендометрії. Для зручності подачі отриманої інформації ми поділили всі отримані результати на 2 групи. Нормальним станом ендометрія ми вважали вміст клітин, що експресують CD138, від 0 до 10. Згідно з прийнятим нами за основу методом при підвищенні числа клітин, що експресують CD138, понад 10 нами виставлявся діагноз хронічного ендометриту. Отримані результати представлені нами у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл жінок досліджуваних груп за імуногістохімічному стані ендометрія

Вміст CD138	І група, n=210		ІІ група, n=108		p1-2
	абс.	%	абс.	%	
Нормальний ендометрій	20	9,5 $\pm$ 3,2	12	11,1 $\pm$ 3,2	>0,05
Хронічний ендометрит	108	51,4 $\pm$ 5,4	50	46,3 $\pm$ 5,0	>0,05

Як видно з даних, наведених у таблиці, більшість жінок страждали на хронічний ендометрит у тій чи іншій формі. При цьому майже у половини жінок як в І групі – 108 (51,4 $\pm$ 5,4%), так і у ІІ групі – 50 (46,3 $\pm$ 5,0%) – діагностовано хронічний ендометрит, який міг бути реальною перешкодою у реалізації репродуктивної функції. Таким чином, узагальнюючи отримані нами результати, можна зробити висновок у тому, що з плануванні про-

токолу ДРТ необхідно проведення імуноцитохімічного дослідження ендометрія, оскільки гормональне, ні сонографічне, ні навіть гістологічне дослідження не дають повного уявлення про патологічні процеси, що відбуваються в ендометрії. Тільки комплексне обстеження жінок, які страждають безпліддям, з урахуванням усіх компонентів діагностичного процесу дозволить визначити тактику наступного ведення пацієнток. У наступному підрозділі нами представлена мікробіологічна картина стану ендометрія у жінок, які планують завагітнити за допомогою ДРТ.

4.4 Вплив на репродуктивний профіль у жінок з ПТСР та лейоміомою матки інфекційних агентів

Для визначення тактики подальшої підготовки жінок із безпліддям з лейоміомою матки до ДРТ нами було проведено бактеріологічне дослідження аспіратів із порожнини матки. Отримані результати бактеріологічного дослідження ми зіставили з імуногістохімічним станом ендометрія. Зазначимо, що зростання колоній мікроорганізмів виявлено у 24 жінок I групи та у 29 жінок II групи. В інших жінок зростання флори в аспіратах із порожнини матки не відзначено. Розподіл жінок з наявністю мікроорганізмів, що висіваються, представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Розподіл жінок за наявністю росту мікробних колоній в аспіраті
з порожнини матки

Імуногістохімічний стан ендометрія	I група, n=210		II група, n=108		p1-2
	абс.	%	абс.	%	
Хронічний ендометрит без клінічних проявів	12	5,7±2,6	8	7,4±2,6	>0,05
Хронічний ендометрит з клінічними проявами в анамнезі	10	4,7±2,3	6	5,5±2,2	>0,05
Хронічний ендометрит із загостренням	37	17,6±4,2	19	17,5±3,8	>0,05

Як видно з даних, представлених у таблиці, зростання мікрофлори виявлено у всіх жінок із загостренням хронічного ендометриту, у 37 ($17,6 \pm 1,8\%$), з хронічним ендометритом з клінічними проявами в анамнезі – у 10 ($4,7 \pm 2,3$) жінок та у 12 ($5,7 \pm 2,6$) жінок з хронічним ендометритом без активації процесу. Частка таких жінок у кожній групі була приблизно рівною. Далі нами було проаналізовано склад мікробної флори, який показав, що практично у всіх випадках присутня анаеробна флора, і суттєво відрізнявся від отриманих посівів з піхви та цервікального каналу. Зазначимо, що загальна кількість мікроорганізмів у посівах досягала 5-8 lg КУО/мл. Найчастіше висівалися грампозитивні неспороутворюючі палички *Propionibacterium* і *Eubacterium* і коки роду *Peptococcus* і *Peptostreptococcus*. Усього було виділено 284 штамів анаеробів – 197 в I групі та 87 у II групі (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Співвідношення облигатної анаеробної флори в аспіратах із порожнини матки жінок досліджуваних груп

Види мікроорганізмів	I група, n=210		II група, n=108	
	Чисельність виявлених штамів, n/% (M±m)	Кількість мікроорганізмів в 1 мл, Ig (M±m)	Чисельність виявлених штамів, n/% (M±m)	Кількість мікроорганізмів в 1 мл, Ig (M±m)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	53 $5,2 \pm 4,8$	$2,15 \pm 0,39$	25 $23,1 \pm 4,3$	$2,22 \pm 0,34$
<i>Propionibacterium</i> spp.	48 $22,8 \pm 4,6$	$4,38 \pm 0,32$	24 $22,2 \pm 4,2$	$4,12 \pm 0,34$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	55 $26,2 \pm 4,8$	$5,42 \pm 0,38$	20 $18,5 \pm 3,9$	$5,38 \pm 0,39$
<i>Eubacterium</i> spp.	41 $19,5 \pm 4,3$	$8,51 \pm 0,42$	18 $16,6 \pm 3,7$	$8,24 \pm 0,35$
Всього:	197 штамів		87 штамів	

Примітка. * – у однієї пацієнтки було можливим поєднання вузлів різної локалізації.

З даних таблиці 4.4 видно, що біфідобактерії виявлялися у 53 (25,2%) жінок групи I та у 25 (23,1%) жінок групи II у кількості $2,15 \pm 0,39$ lg КУО/мл і $2,22 \pm 0,34$ lg КУО/мл відповідно ($p > 0,05$). Пептострептококи у жінок в I групі виділено в 55 (26,2%) пацієнток у кількості $5,42 \pm 0,38$ lg КУО/мл, у II групі – у 20 (18,5%) у кількості $5,38 \pm 0,39$ lg КУО/мл ($p > 0,05$). Пропіобактерії виділені в групі I у 48 (22,8%) пацієнток у кількості $4,38 \pm 0,32$ lg КУО/мл та у II групі – у 24 (22,2%) у кількості $4,12 \pm 0,34$ lg КУО/мл ($p > 0,05$). Еубактерії були також виявлені в обох групах (у 41 і 18 жінок відповідно) у значних кількостях: $8,51 \pm 0,42$ і $8,24 \pm 0,35$ lg КУО/мл відповідно ($p > 0,05$).

Висновки до розділу 4

Таким чином, наявність навіть запального процесу в ендометрії передбачає наявність патогенної флори у порожнині матки. На нашу думку, це пов'язані з особливостями як загальної реактивності організму, і місцевого імунітету. У зв'язку з викладеним перед проведенням ДРТ до комплексу обстежень жінок із лейоміомою матки та безпліддям необхідно включити бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження аспірату порожнини матки, який може бути взятий у процесі гістероскопії після проведення антибактеріальної підготовки, що враховує картину мікробної флори статевих шляхів загалом. Потім нами було проведено порівняльну оцінку результатів терапії та оцінено ефективність проведення ДРТ у виділених групах жінок.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Степанець ЯВ. Особливості імплантаційної здатності ендометрія після консервативної міомектомії. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):95–101. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-14.

2. Kaminskiy V, Vash-Margita A, Kaminsky A, Stepanec Y, Kumpanenko Y, Maistrenko M, Serbeniuk A. Endometrium expression of sex steroid receptors in women with PTSD due to the full-scale war in Ukraine. In: *Int J Gynecol Obstet. Oral Abstracts* (Paris, 2023). 2023 Oct;163(51):69-70. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.15057>.

РОЗДІЛ 5

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ ПТСР ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

5.1 Розроблена методика проведення консервативної міомектомії у пацієнток з ПТСР перед циклом ДРТ

Розроблена нами методика включала два етапи: на першому етапі виконувалась консервативна міомектомія гістероскопічним доступом із частковою резекцією вузла (70-80%). Після отримання результатів патогістологічного дослідження пацієнтці призначалось медикаментозна реабілітаційна терапія, яка тривала протягом трьох місяців.

На другій стадії здійснювалося остаточне видалення фіброматозного вузла гістероскопічним доступом. Крім того, оцінювався функціональний стан ендометрія, біопсія ендометрія з подальшим імуногістохімічним дослідженням, що включало визначення експресії рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону. Ця методика дозволяє оцінити рецептивну здатність ендометрія після завершення двохетапного хірургічного лікування. Застосування вдосконалених нами прегравідарних реабілітаційних заходів (двохетапна консервативна міомектомія гістероскопічним доступом) дозволяє зменшити частоту больового синдрому на 36,7%, порушень менструальної функції на 33,3%, порушень рецептивної спроможності ендометрія (при загальноприйнятій реабілітації – 28,3%), та, крім того, покращити результативність відновлення репродуктивної функції на 18,0% у формі настання вагітності.

З метою практичної охорони здоров'я можливо рекомендувати таке:

- головний метод діагностики субмукозної лейоміоми матки – комплексне обстеження, що передбачає гістероскопію в поєднанні з клінічною й ехографічною інформацією;
- під час окреслення тактики оперативного лікування субмукозної міоми матки варто зважати на двохетапну гістерорезектоскопію, при якій на

першому етапі видаляється 75-80% вузла, а через два місяці виконується другий етап – видалення залишків (20-25%) вузла та прицільна біопсія ендометрія для дослідження маркерів рецетивності;

- гістологічне дослідження міоматозних вузлів, видалених на першому етапі, дозволяє розробити ефективний алгоритм прегравідарних реабілітаційних заходів із застосуванням спрямованої гормональної корекції та відновленням репродуктивної функції.

5.2 Результати біометричної оцінки міометрію після виконання КМЕ за даними сонографії

При аналізі змін ендометрія за результати УЗД, отриманими на тлі проведеного лікування, було встановлено потовщення внутрішнього шару слизової оболонки матки початковими показниками. У пацієток I групи товщина ендометрія зросла з $8,4 \pm 1,3$ мм до $11,6 \pm 2,2$ мм, а у пацієток II групи – з $11,7 \pm 1,1$ мм до $12,5 \pm 2,8$ мм ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Покращення УЗД-результатів спостерігалось у 81 (75,0%) пацієток I групи та у 73 (71,5%) пацієток II групи. В обох групах прослідковувалося скорочення частоти вираження неоднорідної структури ендометрія, зростання порожнини матки, існування газу чи вільної рідини у порожнині матки. У процесі проведеного лікування, порівняно з початковими даними, у більшості жінок I групи було зафіксовано зниження середніх значень індексів кривих швидкостей кровотоку на всіх рівнях судинної системи матки. Це вказувало на відновлення кровотоку в матці (табл. 5.1). При проведенні сонографічного дослідження судин матки з використанням метода Доплера використовували кольорове доплерівське картування. При лікуванні у жінок групи I були виявлені зміни перфузійної здатності матки, а саме зменшення показника S/D на 36,5% в маткових артеріях та на 42,6% в аркуатних артеріях, а також в радіальних артеріях – на 30,5%.

Таблиця 5.1

Показники гемодинаміки судин матки в пацієнок основної групи
до і після лікування

Артерії	S/D		IR		PI	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
Маточні	6,82±1,12	4,33±0,8*	0,92±0,09	0,82±0,06*	2,9±0,2	2,2±0,3*
Аркуатні	5,4±1,4	3,1±0,7**	0,84±0,07	0,74±0,05*	2,0±0,2	1,9±0,2
Радіальні	3,6±1,09	2,5±0,7*	0,77±0,06 *	0,65±0,04	1,5±0,5	1,45±0,6

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достовірність показників, статистично значуща в динаміці терапії

Значення PI скоротилося у маткових артеріях на 24% (з 2,9±0,2 до 2,2±0,3), $p < 0,05$; в аркуатних артеріях – на 5% (з 2,0±0,2 до 1,9±0,2); у радіальних артеріях – на 3% (з 1,5±0,5 до 1,45±0,6).

Індекс резистентності (IR) скоротився у маткових артеріях на 10,9% (з 0,92±0,09 до 0,82±0,06), $p < 0,05$; в аркуатних артеріях – на 11,9% (з 0,84±0,07 до 0,74±0,05), $p < 0,05$; у радіальних артеріях – на 15,6% (з 0,77±0,06 до 0,65±0,04), $p < 0,05$.

Змінам всіх індексів була притаманна односпрямованість, вони відзначалися скороченням та стали достовірними ($p < 0,05$, $p < 0,01$) порівнюючи із вихідним показником. Показник S/D скоротився в маткових артеріях на 5,4% (з 3,13±0,8 до 2,96±0,4), $p < 0,05$; в аркуатних артеріях – на 23,6% (з 3,05±0,9 до 2,33±0,3); у радіальних артеріях – на 3,6% (з 2,5±0,8 до 2,41±0,3).

Слід зазначити, що визначалось зниження PI в артеріях матки на 9,0% та IR на 18,2%, а також було відмічено зниження PI в аркуатних артеріях на 4,0% а в радіальних артеріях на 11,4%.

Наша робота довела, що метод сонографії з ефектом доплера з метою діагностики стану судин органів малого таза слід використовувати в якості додаткового методу діагностування механізмів регенерації тканин, оцінювання відновлення після консервативної міомектомії й встановлення дієвості терапії. Допплерометрія кровотоку судин матки не тільки дає можливість одержати характеристику кровотоку, а також створює відповідні умови для змоги окреслення критеріїв готовності ендометрія до імплантації.

5.3 Стан ендометрія в пацієнток після КМЕ та ПТСР після проведеної комплексної прегравідарної підготовки

Активне спостереження за морфологічним станом ендометрія дало можливість встановити ряд значних відхилень між жінками досліджуваних груп, яких не було встановлено при початковому обстеженні. Впродовж чотирьох місяців проведення комплексної прегравідарної підготовки (табл. 5.2)

Таблиця 5.2

Морфологічне дослідження ендометрія в пацієнток основної групи
на тлі проведеної терапії

Параметри дослідження	І група, n=108		ІІ група, n=102	
	до лікування	через 6 міс. після лікування	до лікування	через 6 міс. після лікування
Запальні зміни:				
- інфільтрати лімфоїдних клітин	22 (20,4%)	8* (7,4 %)	11 (10,7 %)	— —
- інфільтрати лімфоїдних клітин дифузні	23 (21,4 %)	3** (2,8 %)	13 (12,7 %)	— —
- наявність у стромі плазматичних клітин	25 (23,2%)	—	16 (15,7 %)	— —

Продовження табл. 5.2

Параметри дослідження	І група, n=108		ІІ група, n=102	
	до лікування	через 6 міс. після лікування	до лікування	через 6 міс. після лікування
Склеротичні зміни спіральних артерій	18 (16,6%)	3*** (2,8 %)	21** (20,6 %)	1 (0,98%)
НЛФ	12 (11,1 %)	3** (2,8 %)	19*** (18,7 %)	2 (1,96%)
Гіперплазія ендометрія	4 (3,7%)	— —	5 (4,9 %)	— —
Поліпи ендометрія	3 (2,7 %)	— —	10 (9,8 %)	— —
Атрофія ендометрія	1 (0,9 %)	— —	7 (6,9 %)	— —

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ достовірність показників, статистично значуща в динаміці терапії.

в основній групі було виявлене достовірне ($p < 0,01$) зменшення числа запальних компонентів: кількість вогнищевих інфільтратів лімфоїдних клітин зменшилась на 86,0 %, $p < 0,01$; кількість дифузних інфільтратів знизилась на 90% (з 10 до 1 пацієнтки), $p < 0,01$; плазматичні клітини взагалі не виявлялись.

Слід зазначити, що в ендотелії спіральних судин відмічалось відкладення склеротичних бляшок навіть після проведеної терапії залишились лише у 3 пацієнток І групи, що свідчить про зменшення кількості пацієнток із цією патологією на 82,6% ($p < 0,001$). У І групі запальних елементів після лікування не виявлено. Склеротичні зміни стінок артерій спостерігались лише у 1 пацієнтки, що свідчить про зниження цього показника на 87,5% ($p < 0,05$). Крім того, було встановлено асинхронний розвиток залоз тільки в 1 пацієнтки, що свідчить про зменшення цього показника на 90% ($p < 0,01$).

Гіпер- та гіпопластичних змін в стані внутрішньої оболонки матки у жінок досліджуваних груп не виявлялись. Але в рецептивній здатності ендометрія у пацієнток були виявлені значні зрушення. Так, у пацієнток І групи активність естрогенових рецепторів в стромальній частині ендометрія була зменшена з $12,1 \pm 5,2$ до $10,4 \pm 3,7$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Стан рецепторного апарату ендометрія на тлі проведеної комплексної прегравідарної підготовки

Показник		І група, n=108		ІІ група, n=102		Конт- рольна група, n=30
		до ліку- вання	через 6 міс. після лікування	до ліку- вання	через 6 міс. після лікування	
Індекс ЕР, %	Строма	$12,3 \pm 5,4$	$10,1 \pm 3,2$	$7,6 \pm 2,2$	$7,2 \pm 2,1$	$8,2 \pm 2,6$
	Залозистий епітелій	$9,6 \pm 4,9$	$9,1 \pm 4,2$	$5,6 \pm 3,2$	$5,5 \pm 3,2$	$6,8 \pm 3,5$
Індекс ПР, %	Строма	$6,4 \pm 3,7$	$11,2 \pm 5,4^{**}$	$10,5 \pm 5,8$	$13,5 \pm 7,1^{*}$	$14,3 \pm 7,2$
	Залозистий епітелій	$9,5 \pm 3,6$	$10,3 \pm 4,3$	$10,0 \pm 4,3$	$10,6 \pm 4,4$	$12,8 \pm 6,8$
ЕР/ПР	Строма	1,9	1,2	1,8	1,1	0,8
	Залозистий епітелій	1,04	1,0	0,56	0,56	0,6

Також відмічалось, що рецептивна здатність ендометрія до естрогену була змінена в залозистій частині незначно. В І групі даний показник був знижений з $9,2 \pm 4,7$ до $9,1 \pm 4,3$, що склало менше на 5,2%. У ІІ групі зменшення даного показника було 1,78% (з $5,4 \pm 3,1$ до $5,2 \pm 3,9$).

Нами було встановлено, що експресія прогестеронових рецепторів в стромальній та залозистій частинах були значно змінені. Відмічалось зростання активності прогестеронових рецепторів у жінок І групи на 42,7% (з $6,2 \pm 3,5$ до $11,9 \pm 5,3$).

Значне збільшення рецептивної здатності прогестеронових рецепторів відмічалось у пацієток другої групи, а саме збільшення було на 22% (з $10,3 \pm 5,6$ до $13,1 \pm 7,4$), даний показник корелюється з показниками групи контролю. В ендометріальних залозах у пацієток I групи індекс прогестеронових рецепторів складав 7,7%, в порівнянні з початковим рівнем з $9,3 \pm 3,2$ до $10,1 \pm 4,8$). Слід зазначити, що у пацієнтів II групи відзначались наступні показники 5,6% (з $10,1 \pm 4,9$ до $10,7 \pm 4,2$).

Співвідношення експресії естрогенових рецепторів (ЕР) до прогестеронових рецепторів (ПР) у стромі знизилася на 37%, а у залозах – на 4%. У II групі співвідношення ЕР до ПР у стромі стало нижче на 39%, тоді як у залозистому епітелії змін не сталося.

Після курсу здійсненої прегравідарної підготовки вагітність внаслідок ДРТ настала в 75,0% пацієток першої групи. Внаслідок використання ДРТ вагітність у II групі настала в 90,2% пацієток.

5.4 Клінічні результати після виконання КМЕ за розробленою методикою в пацієток з ПТСР в прегравідарній підготовці до ДРТ

Таким чином, у жінок із посттравматичним стресовим розладом після консервативної міомектомії з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій спостерігалось існування анамнестичних чинників ушкодження ендометрія, в основному механічного й запального плану. Зазначені чинники здатні стати передумовами затримки росту і розвитку ендометрія та порушення його імплантаційної здатності.

Як продемонстрували одержані результати, призначення додатко препаратів естрогенів у програмі традиційної прегравідарної підготовки перед лікуванням методами допоміжних репродуктивних технологій не забезпечило збільшення товщини ендометрія до норми дня введення ЛХГ. У жінок, котрі додатково не одержували препарати естрогенів, теж не простежувалося

жодного факту відновлення товщини ендометрія до норми до дня, коли введено ЛХГ.

У програмі стандартної контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з ембріотрансфером (ЕТ) під час дослідження залежності значення частоти настання вагітності на перенос ембріонів (ЧНВПЕ) від товщини ендометрія у день введення ЛХГ й від наявності чи відсутності чинника додаткової естрогенової підтримки в жінок після КМЕ за традиційною методикою естрогенової підтримки у жінок після КМЕ за традиційною методикою тенденція відновлення та розвитку ендометрія була наступною.

У жінок першої групи, котрі приймали і не приймали естрогени із сьомого дня циклу стимуляції (ЦС), частота настання вагітності на ембріотрансфер становила, відповідним чином, 38% (41 з 108) і 40,5% (12 з 30), що стало абсолютно порівнянним ($p < 0,05$) із групою контролю. У пацієток другої групи розвиток ендометрія в разі застосування чи незастосування естрогенів із сьомого дня ЦС теж був приблизно однаковим, проте водночас істотно меншим, аніж в жінок, які мають нормальну товщину ендометрія, становивши, відповідно, 14,2% (5 з 35) і 13,1% (5 з 38). Для порівняння, у жінок, в яких спостерігалася нормальна товщина ендометрія (154 особи), частота настання вагітності на ембріотрансфер становила 70 (45,4%) клінічних вагітностей. Встановлені відмінності щодо показника частоти настання вагітності на ембріотрансфер між цими двома групами й групою контролю були достовірними ($p < 0,001$).

У вагітних жінок першої групи прояв ранніх репродуктивних втрат з'являвся майже в два рази вище ніж в контрольній групі, як з-поміж тих, хто не приймав естрогени в ЦС – 24,4% (10 з 41, $p = 0,084$), так і з-поміж тих, хто отримував таке лікування – 34,3% (23 з 67, $p = 0,12$). У жінок другої групи частота переривання вагітності у першому триместрі доходила ще вище показників, збільшуючись до 50% серед пацієток, котрі одержували 33,3%

(21 із 63) й не одержували 28,2% (11 з 39) лікування естрогенами у ЦС. Для порівняння, у жінок контрольної групи частота переривання вагітності в першому триместрі в жінок, які мають нормальну товщину ендометрія, не переважала 13,6% (11 з 81). Встановлені відмінності щодо показників ранніх репродуктивних втрат між контрольною групою й порівнюваними із нею пацієнткам, котрі одержували чи не одержували лікування естрадіолом, мали вагоме значення в статистичному плані ($p=0,022$).

У програмі кріоциклу із ембріотрансфером (КРІО-ЕТ) призначення підвищених доз естрадіолу (максимум до 12 мг/добу) жінкам першої групи до кінця однотижневого застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) зі стартовою дозою естрадіолу (4 мг/добу) гарантувало відновлення до норми товщини ендометрія до дня початку застосування прогестерону в 63% (17 з 27) пацієнток. Таке само призначення підвищення доз естрадіолу дев'ятьом пацієнткам другої групи до часу закінчення естрогенної підтримки зі стартовою дозою естрадіолу не спричинило відновлення товщини ендометрія до норми в жодної із них до дня початку застосування прогестерону.

Стосовно впливу на клінічні результати у програмі КРІО-ЕТ зростання естрогенної підтримки в ЗГТ в разі затримки розвитку ендометрія, результати були такими. В пацієнток групи контролю й першої групи до часу призначення прогестерону зареєстровані значення частоти настання вагітності достовірно не розрізнялися ($p=0,436$) та становили, відповідним чином, 7,2% (51 з 108) та 46,6% (13 з 30). В жінок другої групи частота настання вагітності становила тільки 10,7% (лише 11 клінічних вагітностей зі 102 пацієнток), що було практично у чотири рази нижче ніж в жінок контрольної групи ($p=0,027$).

Частота втрат в першому триместрі у вагітних пацієнток першої групи на день призначення прогестерону (контрольна група) не переважала 7% (8 з 108) (рис. 5.1).

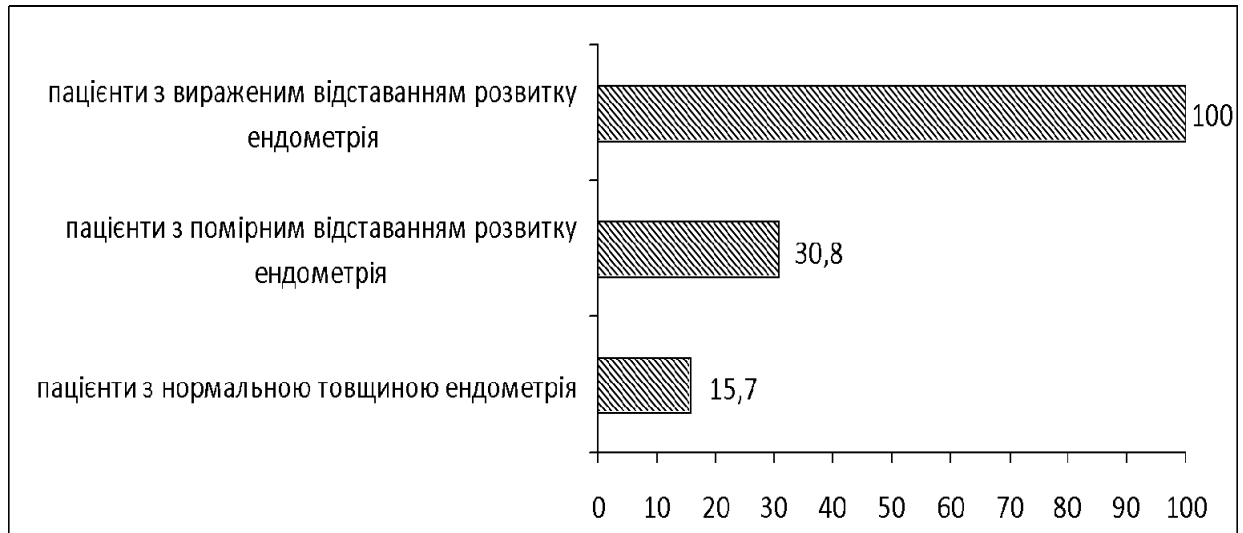


Рис. 5.1. Залежність частоти раннього переривання вагітності в досліджуваних групах у програмі КРІО-ЕТ, %.

Порівнюючи з контрольною групою, у вагітних жінок із I групи частота ранніх репродуктивних втрат зросла до 29,6% (15 з 51), тоді як у пацієнток II групи вона склала 100% (11 з 11). Встановлена різниця від контролю мала значущість в статистичному плані лише у пацієнток II групи ($p=0,022$), тоді як у жінок I групи вона не була достовірною ($p=0,245$).

Здійснені дослідження дали можливість визначити, що найвищий показник ЧНВПЕ спостерігався у I групі – 25,5% (13 з 51), що було досягнуто при використанні двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ. У випадках застосування традиційної методики прегравідарної підготовки у пацієнток із лейоміомою матки ефективність лікування методами ДРТ відповідно до показника частоти настання вагітності була достовірно нижчою, складаючи II групи 9,0% (1 з 11). Відмінності між показниками частоти настання вагітності у групі контролю й порівнюваних із нею першій і другій групах мали вагоме значення в статистично контексті ($p=0,048$ і $p=0,028$ відповідно).

Під час моніторингу перебігу індукованих вагітностей впродовж першого триместру вдалося визначити, що частота ранніх репродуктивних втрат в I групі становила 23,1% (12 з 51), а в II групі – 63,6% (7 з 11). Відмінності

між групою контролю й порівнюваним з нею першою й другою групами щодо цього показника не мали важливості в статистичному аспекті ($p=0,211$ та $p=0,531$ відповідно).

Частота переривання вагітності в першому триместрі (рис. 5.2) у пацієнток І групи (основної) була помітно меншою, ніж у пацієнток ІІ групи порівняння – 23,1% проти 63,6% відповідно. Виявлені відмінності свідчать про тенденцію до зменшення ранніх репродуктивних втрат при використанні двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ.

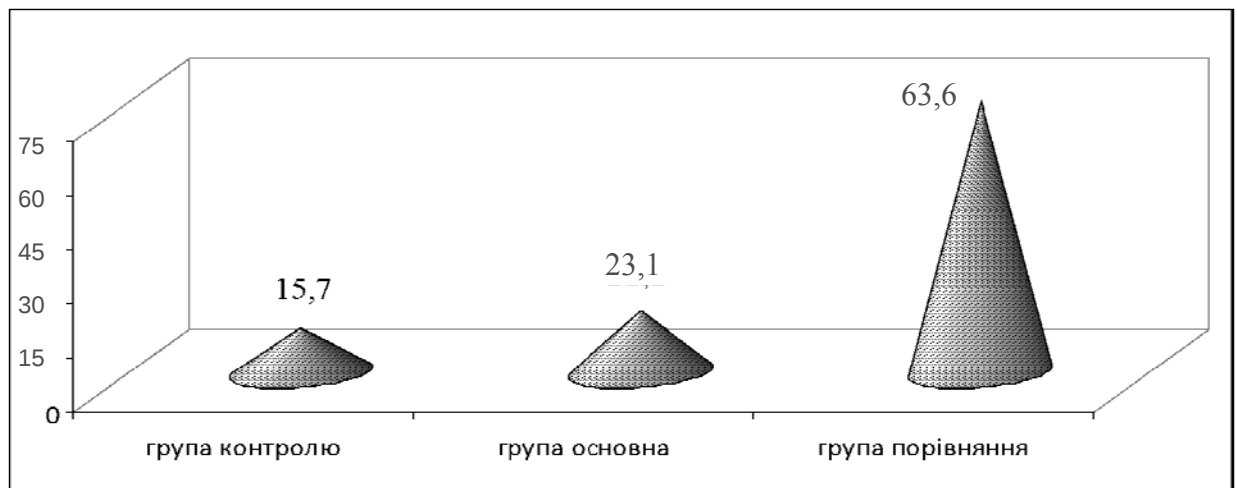


Рис. 5.2. Частота переривання вагітностей в І триместрі в програмі підготовки до ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів у досліджуваних пацієнток, %

Різниця між порівнюваними показниками була статистично значущою ($p=0,027$), що свідчить про існування негативного впливу вираженого відставання розвитку ендометрія після традиційних методів прегравідарної підготовки у циклах ДРТ у пацієнток з лейоміомою матки на ймовірність успішної імплантації.

Висновок до розділу 5

Виконання двохетапної консервативної міомектомії гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ у жінок ІІ групи у ви-

падах наступної вдалої імплантації допомогло зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат до 22,2% (2 з 9) порівняно зі 100% показником частоти репродуктивних втрат в решті випадків. Зазначену обставину можливо вважати позитивним результатом дослідження, тому що в іншій ситуації (під час невикористання двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегра-відарній підготовці до КРІО-ЕТ) ймовірність втрати індукованої вагітності була б значно вищою.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Степанець ЯВ. Порівняльний аналіз різних підходів в хірургічному менеджменті лейоміоми матки у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):87–93. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-13.

2. Salmanov AG, Suslikova LV, Stepanets YV, Vdovychenko SY, Korniyenko SM, Rud VO, Kovalyshyn OA, Kokhanov IV, Butska VY, Tymchenko AG. Epidemiology of healthcare-associated endometritis after surgical abortion in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek.* 2024;77(5):894–901. doi: 10.36740/WLek202405103.

3. Serbeniuk A, Kaminsky A, Maistrenko M, Stepanec Y, Fedoruk A. Women's reproductive health in Ukraine during the fullscale military invasion. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. EBCOG Abstracts 2023 (Krakov, 2023).* 2024 Febr;293:125-6. doi: 10.1016/j.ejorb.2023.08.352.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема підвищення результативності допоміжних репродуктивних технологій залишається однією з найважливіших тем у сучасній репродуктології. Безсумнівною є роль патології ендометрія у розвитку безпліддя, адже саме належний морфофункціональний стан ендометрія виступає одним із ключових факторів, які забезпечують успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини та розвиток ембріона [15, 81, 82]. Імплантаційна здатність ендометрія має значення у процесі прегравідарної підготовки.

Ендометрій бере участь у регуляції процесів міграції та інвазії трофобласту, а молекули імплантації ендометрія, водночас виконуючи функцію негативного регулятора інвазії трофобласту [36, 83, 90]. Після хірургічних втручань, таких як консервативна міомектомія, відбуваються зміни будови й функції ендометрія, які супроводжуються недостатньою реакцією на статеві гормони в ендометрії, навіть при нормальному рівні прогестерону й естрадіолу сироватки крові [77, 93, 94, 95]. Вірогідно, під час післяопераційного періоду в жінки із посттравматичним розладом простежується істотне зменшення чутливості рецепторного апарату ендометрія.

Рецептивність ендометрія являє собою сукупність структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими часовими та просторовими межами, що формують його потенціал до імплантації. Стан якнайбільшої рецептивності ендометрія, його чутливість до молекулярних сигналів, надходження котрих відбувається від ембріона, гарантує вдалу імплантацію.

Відповідно до даних сучасної наукової літератури, перший необхідний етап імплантації – апозиція, іншими словами, налагодження «діалогу» між ембріоном та ендометрієм [82, 83, 92]. Згаданий «діалог» – базис для синхронізації дозрівання ендометрія й розвитку ембріона, й він виявляється через паракринні регулятори, зокрема простогландини, чинники росту, молекули адгезії, складові міжклітинної речовини. Другим етапом імплантації є адгезія

бластоцисти, що зводиться до утворення міцних функціональних зв'язків між мембранами клітин трофобласту й епітелію, що викриває порожнину матки в зоні планованого проникнення ембріона. Третій етап передбачає інвазію трофобласту між епітеліальними клітинами, а також його потрапляння в строму базального шару. Інвазія строми обумовлює децидуальне перетворення клітинної складової.

Ендометрій є гормонозалежною тканиною, яка складається з базального та функціонального шарів. Функціональний шар має високу чутливість та сприйнятливність, у зв'язку з чим упродовж останніх років дослідники зосередили свою увагу на дослідженні впливу на процес імплантації таких факторів як вплив естрогенів, прогестерону й андрогенів [113, 115, 117, 118]. У природному циклі в ендометрії відбувається низка морфологічних та біологічних змін, які потрібні для «відкриття» імплантаційного вікна й утворення рецептивного ендометрія, що створює відповідні умови для процедури імплантації [119].

З часу виникнення імунологічної концепції [53] особливу увагу науковці зосереджують на значенні цитокінів, факторах росту, молекулах адгезії тощо [36, 66, 72]. Стосовно новітнього розуміння ранніх етапів імплантації між ембріоном та ендометрієм, здійснюються різні молекулярні взаємодії, регулювання котрих відбувається через велику кількість паракринних факторів: цитокінів, хемокінінів, факторів росту, простагландинів, молекул адгезії, а також їхні рецептори.

Найбільше поширення отримав імуногістохімічний метод дослідження експресії молекулярних факторів, проте його проведення має зв'язок з інвазивним процесом, зокрема біопсією ендометрія, через що обмежується його застосування в циклах ДРТ [18, 144]. Відтак відбувається активний пошук змог для неінвазивного оцінювання рецептивності ендометрія прямо в циклі стимуляції суперовуляції. Відповідно до різних наукових праць, після проведення міомектомії за допомогою лапаротомічного доступу вагітність відбува-

ється тільки в 10-30% жінок, що мають безпліддя [11, 122]. Частота настання вагітності в жінок, які мають безпліддя й лейоміому матки, після міомектомії за допомогою ендоскопічного доступу і, крім того, чинники, які мають вплив на зазначену частоту, наразі досліджені недостатнім чином. Вважається, що на морфофункціональний стан міометрія після міомектомії мають вплив наступні фактори: розмір і чисельність видалених вузлів, їхня локалізація, методологія хірургічного втручання, якість шовного матеріалу і, крім того, обраний хірургічний метод [49, 103, 105]. Зокрема, відповідно до деякої інформації, електрокоагуляційне втручання зумовлює суттєву операційну термічну травму і відтермінований некроз інтактного міометрія [34, 108]. Наразі міомектомія ендоскопічним доступом продовжує залишатися найбільш поширеним методом виконання згаданої операції.

Зважаючи на важливість адекватного кровообігу, регенеративної функції та здатності до самовідновлення у функціонуванні будь-якої тканини організму, з-поміж неінвазивних методів оцінювання рецептивності ендометрія останніми роками знайшла широке застосування доплерометрична характеристика кровотоку в судинах матки [9, 20, 23, 28, 81].

Однак, на сьогодні не розроблено чітких нормативів доплерометричних показників кровотоку у судинах матки після хірургічного лікування лейоміоми матки методом консервативної міомектомії у рамках прегравідарної підготовки та перед циклами ДРТ, а також не визначено оптимального часу для виконання цього дослідження.

Дослідження було проведено на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Усі дані, включаючи тексти статей та електронні таблиці Microsoft Excel 2016, пройшли розгляд і були схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Було проведено ретроспективний аналіз 390 історій хвороби пацієнток репродуктивного віку з інтрамуральним, інтрамурально-субмукозним та суб-

мукозним розташуванням вузлів на фоні ПТСР, які були прооперовані шляхом консервативної міомектомії за стандартною методикою ендоскопічним доступом у гінекологічних відділеннях у період з 2022 по 2023 роки. Ця когорта жінок була розділена на дві групи: до першої групи увійшли 150 жінок репродуктивного віку з ПТСР, які були прооперовані лапароскопічним та гістероскопічним доступом у рамках консервативної міомектомії. Другу групу склали 240 жінок репродуктивного віку з ПТСР, прооперованих гістероскопічним доступом у рамках консервативної міомектомії.

Було визначено результати міомектомії залежно від використаного оперативного доступу – лапароскопічного, гістероскопічного або змішаного (Ls + Gs), від розташування лейоматозних вузлів.

Морфологічна оцінка зрізів вузлів і настання вагітності: базуючись на інформації здійсненого ретроспективного дослідження, рекомендовано диференційований підхід до органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку із ПТСР.

Під час здійснення ретроспективного розгляду 390 історій хвороб пацієнток репродуктивного віку, яких прооперували в масштабі консервативної міомектомії відповідно до стандартної методики ендоскопічним доступом, визначено, що в першій групі пацієнток ($n=150$) 30,0% було прооперовані з використанням комбінації лапароскопічного та гістероскопічного доступу, 70% – гістероскопічним доступом. У другій групі пацієнток ($n=240$) 100,0% були прооперовані гістероскопічним доступом. Жінки другої групи рідше скаржилися на рясні менструації – в 1,29 рази (46,2 проти 59,8%, $p<0,01$), їм була притаманна менша середня кількість видалених вузлів у 1,99 рази ($2,03\pm0,05$ проти $4,03\pm0,24$, $p<0,01$) та менший середній діаметр найбільшого вузла – у 1,57 рази ($5,99\pm0,09$ проти $9,42\pm0,23$ см, $p<0,01$). Діаметр найбільшого вузла ≤ 5 см спостігався серед прооперованих через поєднання лапароскопії й гістероскопії жінок у 4,08 рази частіше ніж серед хворих, вузли котрих видалили за допомогою гістероскопічного доступу (24,5 проти

6,0%, $p<0,01$); діаметр від 5 до 10 см – в 1,45 рази (74,4 проти 51,3%, $p<0,01$). У групі ГС тільки 1,1% пацієнток мали вузли > 10 см, в той час як у групі ЛС+ГС – 42,7%, $p<0,01$.

У жінок групи ЛС+ГС найбільш часто можна було зустріти вузли по задній стінці матки (64,8%), у групі ГС – в зоні дна матки (80,3%). Загалом за розташуванням лейоміоматозних вузлів у групі ГС фіксувалося зростання числа випадків вузлів у всіх компартментах матки – по передній стінці матки в 1,53 рази (69,2 проти 45,1%; $p<0,01$), по задній – в 1,19 рази (64,8 проти 76,9%; $p<0,02$), в дні матки – в 1,42 рази (80,3 проти 56,4%; $p<0,01$), в перешийку – в 3,47 рази (20,5% проти 5,9%; $p<0,01$), інших місцях – у 26,86 рази (18,8 проти 0,7%; $p<0,01$). В усіх пацієнток, яких прооперували за допомогою гістероскопічного доступу, прослідковувалися субмукозно розташовані міоми, в той час, як з-поміж жінок, яких прооперували за допомогою комбінованого (лапароскопічно з гістероскопічним) доступу, – в 78,0% випадків, що є рідшим в 1,28 рази ($p<0,01$). Тип 3 міом фіксувався в пацієнток групи ЛС+ГС у 2,65 рази частіше (100,0 проти 37,7%; $p<0,01$); тип 4 – в 1,99 рази (84,6 проти 42,5%; $p<0,01$); тип 5 – в 1,39 рази (50,4 проти 36,3%; $p<0,01$). Інтраопераційне проникнення у порожнину матки під час вилучування вузлів прослідковувалося при гістероскопії в 2,6% випадків, а в разі поєднання лапароскопії із гістероскопією – в 5,92 разв частіше (15,4%).

Попри те, що тривалість проведення оперативного втручання під час комбінованого (ЛС+ГС) доступні переважав такий за гістероскопічного у 1,44 рази ($95,4\pm 8,9$ проти $66,2\pm 11,7$ хв., $p<0,01$), кількість прооперованих маток у групі ЛС+ГС була меншою за подібний у групі ГС в 2,61 рази – $325,1\pm 9,5$ проти $848,1\pm 31,5$ см³, $p<0,01$, а після оперативного втручання достовірно не вирізнявся.

Як і варто було сподіватися, короткотермінові результати операцій, зокрема інтраопераційна крововтрата й період знаходження у стаціонарі, стали меншими у другій групі проти першої – відповідним чином $109,8\pm 12,4$ проти $137,2\pm 7,6$ мл ($p<0,01$) та $5,5\pm 0,8$ проти $6,8\pm 1,1$ днів ($p<0,01$).

З-поміж досліджених пацієнток локалізація вузлів була у 181 – субмукозними і в 209 відзначали сполучення інтрамуральних та субмукозних вузлів. Під час вилущування сполучених інтрамуральних та субсерозних вузлів комбінований (ЛС+ГС) доступ застосовували відповідно в 2,02 рази частіше, ніж гістероскопічний – 66,9 проти 33,1% ($p<0,01$).

Середня кількість видалених вузлів з локалізацією інтрамурально-субмукозно становила $3,49\pm0,14$ та була більшою в першій групі у 2,88 рази ($p<0,01$) проти такої у другій групі. Середній діаметр найбільшого становив $8,01\pm0,17$ см.

У другій групі домінували пацієнтки із розмірами вузлів ≤ 5 см (57,0%), а в першій групі (72,7%) – з вузлами від 5 до 10 см. Вузли діаметром > 10 см прооперовано у 24,9% жінок першої групи, найчастіше розташовувалися зі сполученням інтрамуральних і субсерозних вузлів – по задній стінці (81,8%) та в дні (80,9%) матки. Об'єм матки, як і передбачалося, був більшим у першій групі ($575,0\pm25,5$ см³) – переважав такий у другій ($367,3\pm25,6$ см³) в 3,79 рази ($p<0,01$). Після того, як було проведене оперативне втручання, розміри маток в обстежених групах достовірно не різнилися. Настання вагітності впродовж року після оперативного втручання відбулося частіше в другій групі (48,8%), тоді як в першій групі траплялося рідше (33,3%) – відповідно в 1,47 рази ($p<0,05$).

Загалом у 38,46% (150/390) жінок після здійсненої міомектомії впродовж року настала вагітність – через $9,56\pm0,30$ міс. в другій групі, в той час як у першій групі вагітність впродовж року після міомектомії не відбулася. Перша й друга групи достовірно не різнилися за середнім обсягом лейоматозних вузлів у однієї жінки в 1,29 рази ($2,24\pm0,10$ проти $2,88\pm0,18$, $p<0,01$). Середній діаметр найбільшого вузла в жінок, у котрих настала вагітність, був меншим у 1,35 рази ($5,76\pm0,16$ проти $7,80\pm0,15$ см, $p<0,01$). Жінки другої групи різнилися більшим в 3,54 рази відсотком жінок, які мали вузли з діаметром найбільшого вузла ≤ 5 см (34,0% проти 9,6%, $p<0,01$); з-поміж

жінок, в котрих не настала вагітність, більш часто виявлявся найбільший вузол діаметром 5-10 см (73,3% проти 58,0%, $p<0,01$). З-поміж осіб, у яких настала вагітність, міоматозні вузли найбільш часто локалізувалися по задній стінці матки (74,7%), а серед тих, у кого вагітність не відбулася, – у дні матки (71,3%). В групі жінок, які не завагітніли після міомектомії, за розташуванням більш часто виявлялися вузли у дні матки в 1,39 рази та в зоні перешийка – в 2,51 рази ($p<0,01$).

З 390 осіб, які брали участь в дослідженні, в котрих після міомектомії відбулася вагітність, 15 вибули з-під нагляду. Через це розгляд перебігу вагітності після міомектомії виконаний в 375 породіль, з котрих 230 жінок з другої групи та 145 із першої групи. При вагітності анемію виявляли в 44 % осіб, до того ж розподілу її у групах була притаманна однорідність. Крім того, одним з найчастіших ускладнень стала загроза переривання вагітності, що була в 43,0% випадків, в той час як загроза передчасних пологів – в 24,4%. У кожної п'ятої особи, яку досліджували, (21.5%) вагітність проходила на фоні плацентарної дисфункції. В 8,9% вагітних простежувалася затримка внутрішньоутробного росту плода.

Небезпечним ускладненням вагітності стала неспроможність рубця на матці, що становило 24,4% випадків. Клінічний характер неспроможності рубця у виді неприємних відчуттів в епігастрії, нудоти, блювання, болю в зоні нижнього сегмента матки, місцевої болючості під час пальпації в області рубця, хворобливого ворухіння плода відзначалися в 12,6% вагітних. Із них неспроможність рубця підтверджено при кесаревому розтині в 70,6% жінок. Водночас із 69 вагітних, розроджених за допомогою операції кесаревого розтину, на фоні відсутності клінічних виявів у 18,8% рубець був неспроможним. Отже, в 52,0% осіб, що мали підтверджену під час операції неспроможність рубця на матці, вона була безсимптомною.

Вагітні, що мають міомектомію в анамнезі, відносяться до групи високого ризику розвитку анемії (44,4%), загрози переривання (43,0%), неспро-

можності рубця на матці (24,4%), плацентарної дисфункції (21,5%). Під час розродження за допомогою кесаревого розтину після міомектомії у малому тазі в 40,7% випадків фіксується спайковий процес. Рекомендовано визначати рецептивність ендометрія усім жінкам з наявністю консервативної міомектомії в анамнезі для планування вагітності.

Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 210 осіб репродуктивного віку, котрі відповідали наступним критеріям: вік 18-40 років; наявність лейоміоми матки з субмукозним розташуванням, яка пролікована хірургічним методом; наявність вітрифікованих ембріонів задовільної якості; травмуюча подія в анамнезі з формуванням ПТСР; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усім пацієнткам надано консультацію на кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Діагноз було встановлено психіатром згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [135]. Пацієнтки, котрі були задіяні в дослідженні, заповнювали опитувальник з метою самооцінки щодо існування й ступеня стресу. PCL є шкалою самооцінки, сформованою, базуючись на критеріях DSM-IV, що включає сімнадцять пунктів – особливостей ПТСР [20, 27, 146]. З метою скринінгу ПТСР застосовувалася анкета PCL-C (версія для цивільного населення), а одержані результати занесено у відповідні таблиці.

Дана когорта жінок методом рандомізації була розподілена на дві групи: до I групи увійшли 108 пацієнток з ПТСР, у яких було проведене оперативне лікування за вдосконаленою та оптимізованою нами хірургічною методикою і яким призначали розробку комплексну схему прегравідарної реабілітації з урахуванням гістохімічних даних; II групу склали 102 жінки з ПТСР, яких прооперовано за загальноприйнятою методикою і які отримували лікування лише на підставі гістологічного дослідження міоми та ендометрія.

Розроблена нами методика складалася з двох етапів: на першому етапі проводилася консервативна міомектомія гістероскопічним доступом з частковою резекцією вузла (70-80%), після отримання результатів терапії патогістології пацієнтка отримувала медикаментозну реабілітаційну терапію протягом трьох місяців. На другому етапі проводилося остаточне видалення фіброматозного вузла гістероскопічним доступом. Також проводилася оцінка функціонального стану ендометрія, біопсія ендометрія з подальшим проведенням імуногістохімічного дослідження з визначенням експресії рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону.

Дана методика надає можливість оцінити рецептивну здатність ендометрія після проведеного двохетапного хірургічного лікування. Результати здійснених досліджень показують, що частота порушень репродуктивної функції в жінок із субмукозною міомою матки та ПТСР складає 83,3% з переважанням вторинного безпліддя (50,0%) над первинним (33,3%). Основними причинами порушення репродуктивної функції в жінок, які мають субмукозну міому матки та ПТСР, окрім наявності основної патології, є перенесені хронічні процеси ендометрія (43,3%) та кістозні ураження яєчників (13,3%). Субмукозна міома матки є самостійною причиною безпліддя лише у 30,0% випадків, тоді як у 70,0% випадків приєднується імунологічні та ендокринні чинники, які часто спостерігаються при ПТСР. Головним методом оперативного лікування субмукозної міоми матки є гістерорезектоскопія (63,3%) у порівнянні з лапароскопією (36,7%), під час якої у 13,3% випадків проводять резекцію або каутеризацію яєчників, а у 11,7% – роз'єднання спайок з сальпінооговаріолізисом та сальпінгостоматопластиком. Результати імуногістохімічних досліджень вузлів, які видалені, вказують на те, що в їх тканинах рецепторна залежність стосовно естрогену й прогестерону домінують помірна (36,7%) й сильна (36,7%), порівнюючи зі слабкою (20,0%), а також її відсутністю (6,7%).

Застосування удосконалених прегравідарних реабілітаційних заходів (двохетапна консервативна міомектомія шляхом шістероскопічного доступу) дає змогу скоротити частоту больового синдрому на 36,7%; порушень менструальної функції – на 33,3%; порушення рецептивної здатності ендометрія (під час загальноновизнаної реабілітації – 28,3%), та, крім того, на 18,0% покращити результативність відновлення репродуктивної функції у формі настання вагітності. Задля практичної охорони здоров'я можливо пропонувати таке:

- головний метод діагностики субмукозної лейоміоми матки – комплексне обстеження, що передбачає гістероскопію в поєднанні з клінічною, а також ехографічною інформацією;
- під час напрацювання тактики оперативного лікування субмукозної міоми матки потрібно зважати на двохетапну гістерорезектоскопію, за котрої на першому етапі відбувається видалення 75-80% вузла, а через 2 місяці виконують другий етап – видаляють залишки (20-25%) вузла й роблять прицільну біопсію ендометрія, щоб дослідити маркери рецептивності;
- гістологічне дослідження видалених на першому етапі міоматозних вузлів дає можливість напрацювати результативний порядок прегравідарних реабілітаційних заходів із застосуванням орієнтованої гормональної корекції й відновленням репродуктивної функції.

Під час оцінювання змін ендометрія, за інформацією УЗД, на основі лікування зафіксовано зростання товщини ендометрія, порівнюючи з вихідними показниками у I групі з $8,3 \pm 1,2$ до $10,6 \pm 2,1$ мм, а в II групі – з $10,7 \pm 2,1$ до $13,5 \pm 2,9$ мм ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

З огляду на терапію позитивні ехографічні зміни констатовано в 81 (75,0%) пацієнтки I групи та в 73 (71,5%) в II групі. В обох групах встановлено зменшення частоти неоднорідної структури ендометрія, зростання порожнини матки, існування в порожнині матки газу чи вільної рідини. Під час здійсненого лікування зменшилися, порівнюючи з вихідною інформацією

цією, середні показники величин індексів кривих швидкостей кровотоку на всіх рівнях судинної системи матки в переважного числа пацієнток першої групи, що вказувало на те, що відновлюється кровоток у матці.

У разі доплерометрії судин матки із КДК в контексті терапії у I групі зафіксовані наступні зміни перфузії матки: S/D зменшився на фоні лікування на 36,5% на рівні маткових артерій (з $6,82 \pm 1,12$ до $4,33 \pm 0,8$), $p < 0,05$; на 42,6% в аркуатних артеріях (з $5,4 \pm 1,4$ до $3,1 \pm 0,7$), $p < 0,01$ і на 30,5% в радіальних артеріях (з $3,6 \pm 1,09$ до $2,5 \pm 0,7$), $p < 0,05$. PI скоротився в маткових артеріях на 24,0% (з $2,9 \pm 0,2$ до $2,2 \pm 0,3$) $p < 0,05$; в аркуатних на 5% (з $2,0 \pm 0,2$ до $1,9 \pm 0,2$) і в радіальних на 3% (з $1,5 \pm 0,5$ до $1,45 \pm 0,6$). IR скоротився у маткових артеріях на 10,9% (з $0,92 \pm 0,09$ до $0,82 \pm 0,06$), $p < 0,05$; в аркуатних – на 11,9% (з $0,84 \pm 0,07$ до $0,74 \pm 0,05$), $p < 0,05$. Зміни всіх індексів мали односпрямовані ознаки в напрямку зменшення й являлися достовірними ($p < 0,05$, $p < 0,01$), порівнюючи з вихідними показниками. S/D зменшився у маткових артеріях на 5,4% (з $3,13 \pm 0,8$ до $2,96 \pm 0,4$), $p < 0,05$; в аркуатних – на 23,6% (з $3,05 \pm 0,9$ до $2,33 \pm 0,3$) та в радіальних – на 3,6% (з $2,5 \pm 0,8$ до $2,41 \pm 0,3$).

Зауважено зменшення PI у маткових артеріях на 9% (з $2,3 \pm 0,24$ до $2,2 \pm 0,3$), IR на 18,2% (з $0,88 \pm 0,04$ до $0,72 \pm 0,03$) $p < 0,05$; в аркуатних PI скоротився від вхідного рівня на 4% (з $1,96 \pm 0,3$ до $2,88 \pm 0,6$), $p < 0,01$, IR – на 11,4% (з $0,79 \pm 0,05$ до $0,70 \pm 0,03$) $p < 0,05$; у радіальних зменшився з $1,8 \pm 0,02$ до $1,42 \pm 0,04$ (на 21%) ($p < 0,01$), IR – на 6,8% (з $0,73 \pm 0,04$ до $0,98 \pm 0,02$) $p < 0,01$.

Здійснене дослідження продемонструвало, що УЗД сканування й доплерометрію судин матки можна застосувати як додатковий метод для того, щоб діагностувати регенерацію тканин і відновити після консервативної міомектомії й оцінювання дієвості терапії. Доплерометрія кровотоку судин матки не лише дає змогу одержати опис кровотоку, а також і дозволяє одержати критерії готовності ендометрія до імплантації. Активний моніторинг морфологічного стану ендометрія дав можливість встановити ряд достовірних даних між пацієнтками обстежуваних груп, котрих не було на момент, коли

розпочато дослідження. Через чотири місяці комплексної прегравідарної підготовки в головній групі констатовано достовірне ($p<0,01$) скорочення числа запальних компонентів: скорочення на 86% (з п'ятнадцяти до двох пацієнтів) вогнищевих інфільтратів лімфоїдних клітин ($p<0,01$), на 90% – дифузних інфільтратів (з 10 до 1 людини), $p<0,01$ та абсолютна відсутність детекції плазматичних клітин. Склеротичні зміни стінок спіральних артерій після терапії виявлені тільки в трьох осіб I групи – сталося виражене скорочення пацієнток із такою патологією на 82,6% ($p<0,001$). В I групі запальних елементів після того, як виконано комплексну терапію, не встановлено. Склеротичні зміни у стінках артерій зафіксовані тільки в однієї жінки (скорочення ознаки на 87,5%, $p<0,05$). Асинхронний розвиток залоз встановлено, крім того, тільки в однієї особи (знизився на 90%, $p<0,01$). Гіперплазії ендометрія, поліпів, а також атрофії ендометрія не встановлено.

В рецепторному апараті жінок груп, які обстежували, теж сталися помітні зміни. Індекс експресії естрогенових рецепторів (ЕР) у I групі скоротився у стромі з $12,3\pm5,4$ до $10,1\pm3,2$ – на 17,8%, в II групі – з $7,6\pm2,2$ до $7,2\pm2,1$ – на 5,2%. В залозах встановлені менш виражені зміни. В I групі індекс експресії ЕР скоротився з $9,6\pm4,9$ до $9,12\pm4,2$ (на 5,2%). В II групі – на 1,78% (з $5,6\pm3,2$ до $5,4\pm3,1$). Індекс прогестеронових рецепторів (ПР) теж суттєво зріс у стромі: в I групі – на 42,6% (з $6,4\pm3,7$ до $11,2\pm5,4$), в II групі – на 22% (з $10,5\pm5,8$ до $13,5\pm7,1$) та майже сягнув ступеня контрольної групи. В залозах ендометрія жінок I групи зростання сталося на 7,7% від вихідного рівня прогестеронового індексу (з $9,5\pm3,6$ до $10,3\pm4,3$), а в II групі – на 5,6% (з $10,0\pm4,3$ до $10,6\pm4,6$).

Індекс співвідношення ЕР до ПР скоротився в стромі з 1,9 до 1,2 – на 36,8% й на 3,8% (з 1,04 до 1,0) в залозах в I групі. В II групі – в стромі скоротився на 38,7% (із 1,8 до 1,1) та у залозистому епітелії не зазнав змін. Проліферативна активність у I групі зазнала змін. Кі 67 у стромі скоротилася на 49,3% (з $7,5\pm3,8$ до $3,8\pm1,1$) та на 64,4% у залозистому епітелії (з $6,5\pm2,4$

до $2,3 \pm 1,1$), $p < 0,01$. PCNA скоротився у стромі на 56,9% (з $7,2 \pm 4,1$ до $3,1 \pm 1,2$). У II групі чинник проліферації Ki-67 у стромі скоротився на 20,5% (з $3,9 \pm 1,5$ до $3,1 \pm 1,2$), а в залозах на 3,8% (з $2,6 \pm 1,3$ до $2,5 \pm 1,1$). PCNA зменшився незначним чином: в стромі на 13% (з $4,6 \pm 1,3$ до $4,0 \pm 1,1$), а в залозах сталося зростання на 11,1% (з $4,0 \pm 1,1$ до $4,5 \pm 1,2$).

Імуногістохімічне дослідження продемонструвало, що здійснене знову відзначалося ослабленням динамічності процесів проліферації. В обох групах зафіксовано скорочення експресії ядерного білка Ki-67, PCNA.

Після курсу виконаної прегравідарної підготовки вагітність внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) відбулася в 81 (75,0%) жінки першої групи. Вагітність за допомогою ДРТ у II групі настала в 92 жінок (90,2%).

Отже, в пацієнток із ПТСР, в котрих після КМЕ були неуспішні спроби ДРТ, встановили типову наявність анамнестичних чинників пошкодження ендометрія, переважно механічного й запального походження. Зазначені чинники здатні зумовити ризик затримки розвитку ендометрія, а також порушення його здатності до імплантації.

Результати дослідження показали, що додаткове призначення естрогенних препаратів у рамках програми традиційної прегравідарної підготовки перед лікуванням методами допоміжної репродуктивної медицини не сприяло збільшенню товщини ендометрія до нормального рівня на день введення ЛХГ. У пацієнток, котрі не одержували додаткових естрогенних препаратів, теж не встановлено жодного факту відновлення до норми товщини ендометрія на момент введення ЛХГ.

У програмі стандартної КСЯ+ЕТ досліджено залежність частоти настання вагітності на перенос ембріонів (ЧНВПЕ) від товщини ендометрія на день введення ЛХГ та, крім того, від існування або відсутності додаткової естрогенної підтримки в пацієнток, котрі пройшли КМЕ за традиційною методикою. Тенденція відновлення та розвитку ендометрія була наступною.

У пацієнток I групи, котрі отримували й не отримували естрогени на сьомий день ЦС, частота настання вагітності на ембріотрансфер складала відповідно 38% (41 із 108) і 40,5% (12 з 30), що стало повністю порівнянним ($p < 0,05$) зі значенням контрольної групи. В жінок II групи, незважаючи на застосування чи незастосування естрогенів із сьомого дня ЦС, частота настання вагітності на ембріотрансфер теж стала орієнтовно однаковою, проте істотно меншою, аніж в пацієнток із нормальною товщиною ендометрія, та складала відповідно 14,2% (5 з 35) й 13,1% (5 з 38). Для порівняння, в пацієнток, що мають нормальну товщину ендометрія (154 особи), частота настання вагітності на ембріотрансфер складала 70 (45,4 %) індукованих вагітностей. Зафіксовані відмінності в значенні частоти настання вагітності на ембріотрансфер між двома групами й контрольною групою були достовірними ($p < 0,001$).

У вагітних пацієнток I групи репродуктивні втрати прослідковувалися орієнтовно в два рази частіше, аніж в контрольній групі, як з-поміж тих, хто не приймав естрогени в ЦС – 18,5% (5 з 27, $p = 0,084$), так і серед жінок, котрі одержували таке лікування – 17% (2 з 13, $p = 0,12$). В осіб II групи частота переривання вагітності під час першого триместру стала ще вищою, сягаючи 50% як серед тих, хто одержував лікування естрогенами в ЦС (2 з 4), так і серед тих, хто не одержував (теж 2 із 4). Для порівняння, в пацієнток контрольної групи, які мають нормальну товщину ендометрія, частота переривання вагітності під час першого триместру не переважала 9,7% (18 з 185). Встановлені відмінності за значенням ранніх репродуктивних втрат між контрольною групою і жінками, котрі одержували чи не одержували лікування естрадіолом, мали статистичну значущість ($p = 0,022$).

У програмі КРІО-ЕТ призначення підвищених доз естрадіолу (максимально до 12 мг/добу) пацієнткам I групи після однотижневого застосування ЗГТ з початковою дозою естрадіолу (4 мг/добу) дало можливість здійснити відновлення нормальної товщини ендометрія до дня початку застосування

прогестерону в 63% (17 з 27) жінок. У жінок II групи таке само призначення підвищених доз естрадіолу (9 жінок) до закінчення естрогенної підтримки із безперервною стартовою дозою естрадіолу не спричинило відновлення товщини ендометрія до норми в жодної із них до дня початку застосування прогестерону.

Стосовно впливу клінічних результатів КРІО-ЕТ зростання естрогенної підтримки в ЗГТ в разі затримки розвитку ендометрія, результати стали наступними: в жінок контрольної та I груп на час призначення прогестерону значення частоти настання вагітності достовірно не різнилися ($p=0,436$) та складала відповідно 47,2% (51 з 108) й 46,6% (12 з 30). У пацієток II групи частота настання вагітності становила тільки 10,7% (11 клінічних вагітностей зі 102 осіб), що стало орієнтовно в чотири рази нижче, аніж в жінок контрольної групи ($p=0,027$). Частота репродуктивних втрат під час першого триместру серед вагітних жінок I групи на час призначення прогестерону (контрольна група) не переважала 7,4% (8 з 108).

Порівнюючи із контрольною групою, у вагітних пацієток I групи ранні репродуктивні втрати зросли до 29,6% (15 з 51), тоді як у пацієток II групи вони досягли 100% (11 з 11). При цьому достовірна відмінність від контролю була виявлена лише у жінок II групи ($p=0,022$), тоді як у пацієток I групи статистична значущість відмінностей була відсутня ($p=0,245$).

Спостереження показали, що найшвидший показник ЧНВПЕ був у групі I – 25,5% (13 з 51), тобто при застосуванні доетапної КМЕ гістероскопічним доступом у процесі прегравідарної підготовки до КРІО-ЕТ. У випадках використання традиційної методики прегравідарної підготовки у пацієток із лейоміомою матки ефективність лікування методами ДРТ за показником частоти настання вагітності була достовірно нижчою і становила у II групі 9,0% (1 з 11). Відмінності між значеннями частоти настання вагітності в контрольній групі і в I та II групах мали статистичну важливість ($p=0,048$ і $p=0,028$).

Під час відстеження перебігу індукованих вагітностей у першому триместрі зафіксовано, що частота ранніх репродуктивних втрат становила

в I групі – 23,1% (12 з 51), а у II групі – 63,6% (7 з 11). Відмінності між контрольною групою та I та II групами за цим показником не були статистично достовірними ($p=0,211$ і $p=0,531$).

Частота переривання вагітності у першому триместрі серед пацієнток I групи була помітно нижчою, ніж у пацієнток II групи – 23,1% проти 63,6% відповідно. Виявлені відмінності свідчили про тенденцію до зменшення частоти ранніх репродуктивних втрат при застосуванні двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом під час прегравідарної підготовки до КРІО-ЕТ.

Різниця між порівнюваними значеннями стала достовірною ($p=0,027$), що свідчить про негативний вплив значного відставання розвитку ендометрія після традиційних методів прегравідарної підготовки у циклах ДРТ у пацієнток з лейоміомою матки на ймовірність успішної імплантації.

Виконання двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ у жінок групи II у випадках успішної імплантації допомогло зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат до 22,2% (2 з 9), порівнюючи зі 100% частотою репродуктивних втрат в подібних ситуаціях. Цю обставину можливо вважати позитивним результатом дослідження, оскільки без застосування двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ вірогідність втрати індукованої вагітності стала істотно вище. Однак, порівнюючи із пацієнтками контрольної групи, частота ранніх репродуктивних втрат у пацієнток II групи, які не використовували двохетапну КМЕ гістероскопічним доступом на дотрансферному етапі, була в 1,6 рази вищою (22,2% проти 15,7%). Це свідчить про те, що двохетапна КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ забезпечує повне відновлення імплантаційної здатності ендометрія шляхом саморегенерації рецептивного шару та природного відновлення м'язового шару до нормального функціонування на ранніх термінах гестації у ході підготовки препаратами естрогенів.

ВИСНОВКИ

1. Результати здійсненого дослідження свідчать про те, що в пацієнток, в котрих в анамнезі була консервативна міомектомія, тривають зміни імплантаційної здатності ендометрія. Згадані зміни мають вагоме значення щодо зростання невдач при спробах ДРТ.

2. Найбільш значущі параметри для оцінювання стану ендометрія в циклах ДРТ в пацієнток із ПТСР й консервативною міомектомією в анамнезі – морфофункціональні й імуногістохімічні зміни. Вони містять в собі пошкодження ендотелію судин, набряки й фіброз строми, затримку децидуалізації строми ендометрія, інфаркти, псевдоінфаркти, тромбози дрібних судин, утворення рубця у порожнині матки, гематоми й виражену васкуляризацію. Найвагоміші показники стану ендометрія при здійсненні ДРТ – зростання індексу експресії ER та істотне пригнічення рецепторного апарату PR в стромі ендометрія. Індекс експресії прогестеронових рецепторів у жінок із ПТСР, а також безпліддям в стромі складав $6,4 \pm 3,7$.

3. Рецептивність ендометрія, що має зв'язок з експресією ER та PR, передбачає достовірний зв'язок з показниками кровотоку (S/D, IR і PI) в базальних та спіральних артеріях матки. Згадані показники встановлюють як в день введення тригера овуляції, так і в день перенесення ембріонів. В жінок першої групи показники IR являлися достовірно зменшеними у маткових, аркуатних й радіальних артеріях ($0,82 \pm 0,04$, $p < 0,05$; $0,66 \pm 0,03$, $p < 0,01$ і $0,61 \pm 0,02$, $p < 0,01$ відповідно). Зазначене свідчить про скорочення тканинної перфузії у матці, що спричиняє порушення трофіки ендометрія й невдалі спроби ДРТ.

4. Дисбаланс в експресії чинників проліферації (Ki-67 і PCNA) вважається максимально вираженим у процесі прогнозованого «вікна імплантації» в жінок, у яких наявні невдалі спроби ДРТ. Показник Ki-67 в стромі ендометрія в разі тромбофілії і невдалих спроб ЕКЗ зростають у два рази

(в першій групі $7,5 \pm 3,8$, в здорових жінок – $3,3 \pm 3,8$, $p < 0,01$); а в залозистому епітелії – у 8 разів (у першій групі $6,5 \pm 2,4$, у здорових жінок – $0,8 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Це потребує здійснення належної терапії перед проведенням ДРТ.

5. Проведення у прегравідарній підготовці жінок із ПТСР розробленої двохетапної консервативної міомектомії не призводить до формування рубців із незначними фібропластичними змінами. У таких випадках спостерігається переважно високий рівень вrostання м'язових волокон і гарна васкуляризація. У той час, як при одноетапній міомектомії в зоні рубця спостерігається значно більш виражений фіброз, знижена васкуляризація та менший рівень вrostання м'язової тканини.

6. Розроблена нами методика двохетапної КМЕ у жінок гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ у жінок сприяли успішній імплантації та зниженню частоти ранніх репродуктивних втрат. Цей результат можна вважати позитивним, оскільки в разі невикористання двохетапної КМЕ гістероскопічним доступом у прегравідарній підготовці до КРІО-ЕТ забезпечує повне відновлення імплантаційної здатності ендометрія. Це відбувається завдяки саморегенерації рецептивного шару ендометрія та природному відновленню м'язового шару до нормального функціонування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок репродуктивного віку, які мають лейоміому матки та бажають реалізувати генеративну функцію, необхідно використовувати диференційований підхід до хірургічного лікування. Після проведення всебічного передопераційного обстеження, що включає збір скарг, анамнез, ультразвукове дослідження з доплерометрією, магнітно-резонансну томографію, клініко-лабораторні показники та визначення локалізації лейоміоми матки, приймається рішення щодо застосування медикаментозного чи хірургічного лікування.

2. Для вибору методики хірургічного втручання, яка не призводить до утворення рубців із фібропластичними змінами, з переважно високим рівнем вrostання м'язових волокон і доброю васкуляризацією, доцільно використовувати методику, яка складається з двох етапів: на першому етапі виконується консервативна міомектомія гістероскопічним доступом із частковою резекцією вузла (70-80%). Після отримання результатів патогістологічного дослідження пацієнтка приходить медикаментозну реабілітаційну терапію протягом трьох місяців. На другому етапі проводять остаточне видалення фіброматозного вузла також за допомогою гістероскопічного доступу. Крім того, здійснюється оцінка функціонального стану ендометрія, проводиться біопсія ендометрія з подальшим імуногістохімічним дослідженням, яке дозволяє визначити експресію рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону. Ця методика дає змогу оцінити рецептивність ендометрія після завершення двохетапного хірургічного втручання.

3. У післяопераційному періоді, для профілактики рецидиву лейоміоми та запобігання розвитку спайкового процесу, доцільно застосовувати двокомпонентну цикліну замісну гормональну терапію протягом трьох місяців.

4. Усім пацієнткам, які перенесли консервативну міомектомію та страждають на ПТСР через порушення імплантаційного потенціалу ендомет-

рія, рекомендується включати до схеми лікування натуральні естрогени у вигляді естрадіолу валерату. Препарат застосовується у першій фазі менструального циклу з 1 по 13 день у дозі 2 мг один раз на день.

5. Щоб зменшити надмірну експресію естрогенових і прогестеронових рецепторів у пацієнток, які мають невдалі спроби ДРТ, в алгоритм лікування потрібно включати препарати мікронізованого прогестерону, котрі призначають із чотирнадцятого дня циклу в дозі 100 мг два рази на день.

6. У жінок, які мають пригнічення як прогестеронових, так і естрогенових рецепторів, на стадії підготовки до програм ДРТ доречно зробити призначення гормональних препаратів, до складу яких входить не тільки гестаген норгестрел, а й естрадіолу валерат.

7. У випадку встановлення ознак хронічного ендометриту антибактеріальну терапію призначають, враховуючи чутливість флори до антибіотиків. Крім антимікробної терапії, жінкам призначають неспецифічну імуностимулюючу терапію і, крім того, гепатопротектори та препарати біфідобактерій. Контролювання дієвості здійсненого лікування відбувається через 4 тижні після закінчення терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kliman HJ. Noyes, Hertig, and Rock revisited: dating the endometrial biopsy. *Reprod Sci*. 2019;26(6):724–33.
2. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Tobias A, Rajkhowa M, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–23.
3. Enciso M, Carrascosa JP, Sarasa J, Martínez-Ortiz PA, Munné S, Horcajadas JA, Aizpurua J. Development of a new comprehensive NGS-based endometrial receptivity test. *Hum Reprod*. 2018;33(2):220–8.
4. Altmäe S, Tamm-Rosenstein K, Esteban J, Simm J, Kolberg L, Peterson H, et al. Endometrial transcriptome analysis indicates superiority of natural over artificial cycles in recurrent implantation failure. *Hum Reprod*. 2017;31(4):630–41.
5. Song D, Li TC, Zhang Y, Xia E, Xiao Y, Xie W, Li CT. Prevalence and confounders of chronic endometritis in reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78–83.
6. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Sardo ADS, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on IVF outcome in repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2018;110(5):218–9.
7. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: infertility and obstetric complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jan;75(1):13–22.
8. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR. Endometrial microbiota and implantation failure. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2–3):139–46.
9. Ilic J, Issa J, Varinot J, Bouaziz J, Massin N, Haddad B, et al. Chronic endometritis diagnosis and fertility outcomes: an old unresolved question. *Reprod Fertil*. 2025 Oct 1;6(4):e250016. doi: 10.1530/RAF-25-0016.
10. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K. Chronic endometritis in recurrent implantation failure. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):315–9.

11. Hirata JD, Ortiz BV, Pineda MM. Curettage for antibiotic-resistant chronic endometritis. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):476–84.
12. Ughade PA, Shrivastava Deepti. Unveiling the Role of Endometrial CD-138: A Comprehensive Review on Its Significance in Infertility and Early Pregnancy. *Cureus*. 2024 Feb 23;16(2):e54782. doi: 10.7759/cureus.54782.
13. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota – new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32–9.
14. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. Diagnosis of chronic endometritis: comparative methods. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16.
15. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Gen*. 2020;37:2897–2911.
16. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T, et al. Endometritis: new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–50.
17. Liu J, Liu ZA, Liu Y, Cheng L, Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front. Med*. 2022;9:1–11. doi: 10.3389/fmed.2022.980511.
18. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–12.
19. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Busnelli A, Piani LL, Vercellini P. Fibroids and natural fertility: meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(1):100–10.
20. Practice Committee of ASRM. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416–25.
21. Fatima K, Ansari HW, Ejaz A, Khalid F, Naz A, Waqar A, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a systematic review and meta-analysis.

SAGE Open Med. 2024 May 14;12:20503121241236141. doi: 10.1177/20503121241236141.

22. Practice Committee of ASRM. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1416–23.

23. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815–24.

24. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent implantation failure: update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121.

25. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low progesterone on ET day predicts lower pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2437–42.

26. Schütt M, Suske Martha Kalff, Macharey G. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in *in vitro* fertilization: A retrospective analysis from daily clinical practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2021 Aug 9;48(3):262–7.

27. Gao G, Cui X, Li S, Ding P, Zhang S, Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jan;40(1):124–33.

28. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Racca A, Tournaye H. FET: optimal preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234–42.

29. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Empiric treatment in RIF: evidence review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(3):185–90.

30. ESHRE Guideline Group on recurrent implantation failure. Good practice recommendations. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(2):112–5. doi: 10.1093/hropen/hoad023.

31. ESHRE Guideline Group on Unexplained Infertility. ESHRE guideline. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(4):124–32. doi: 10.33590/emjreprohealth/10305594.

32. Barbieri RL. The endometrium and infertility. In: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 2019. p. 699–728.
33. Giudice LC, Lessey BA. Pathology of endometrial receptivity. In: Textbook of Assisted Reproductive Techniques. 2018. p. 199–214.
34. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martínez-Conejero JA, Alamá P, et al. Accuracy and reproducibility of ERA. Fertil Steril. 2017;108(3):605–12.
35. Hashimoto T, Koizumi M, Doshida M. ERA-guided pET in RIF. J Assist Reprod Genet. 2017;34(5):671–77.
36. Lippi G, Di Pietro C. Transcriptomics of endometrial receptivity. Reprod Sci. 2018;25(9):1390–8.
37. Mahajan N. ERA: Pros and cons. J Hum Reprod Sci. 2017;10(3):228–34.
38. Blesa D, Ruiz-Alonso M, Simón C. Omics in endometrial receptivity. Fertil Steril. 2019;111(4):653–60.
39. Sebastian-Leon P. Stability of endometrial gene expression. Reprod Biomed Online. 2018;36(4):455–63.
40. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraic G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. J Assist Reprod Genet. 2018 Apr;35(4):683–92.
41. Bassil R, Casper RF, Samara N, Hsieh TB, Barzilay E, Orvieto R, Haas J. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? J Assist Reprod Genet. 2018 Jul;35(7):1301–5.
42. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T. Endometrial receptivity markers after stimulation. Fertil Steril. 2021;115(2):420–30.
43. Labarta E. Progesterone levels and ERA reproducibility. Hum Reprod. 2021;36(9):2442–53.
44. Aprajita P, Swarankar V, Sharma S, Choudhary M, V. S. Nahata , Bharadwaj F, Dodeja H. Role of CD 138 for the diagnosis of chronic endometritis

in unexplained infertility and recurrent pregnancy loss. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2025;14(4):1155–61. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20250854.

45. Zolghadri J. Antibiotics for chronic endometritis. *Reprod Sci.* 2017; 24(7):1234–40.

46. Moreno I, Franasiak JM. Microbiota and implantation failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):646.e1–646.e16.

47. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz M. Endometrial microbiota insights. *BJOG.* 2018;125(2):149–58.

48. Liu Y, Yan J. Microbiota in RIF. *Fertil Steril.* 2019;112(4):755–66.

49. Kitaya K. Chronic endometritis as microinflammation. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(6):e13182.

50. Sarah L, Parry JP, Carugno A. Immune markers in chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2021;148:103431.

51. Riemma G, Parry JP, De Franciscis P, Carugno J, Lettieri D, Cobellis L, et al. Hysteroscopic criteria for the diagnosis of chronic endometritis: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;233(1):12–24. doi: 10.1016/j.ajog.2025.03.005.

52. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R. Chronic endometritis and miscarriage risk. *Fertil Steril.* 2021;116(6):1521–29.

53. Chen C. Metagenomics of endometrial microbiota. *Reprod Biomed Online.* 2021;44(3):479–89.

54. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J. What is recurrent implantation failure? *Hum Reprod.* 2017;32(6):1203–14.

55. Bulletti FM, Sciorio R, Conforti A, De Luca R, Bulletti C, Palagiano A, et al. Causes of embryo implantation failure: A systematic review and metaanalysis of procedures to increase embryo implantation potential. *Front Endocrinol.* 2024;15:1-17. doi: 10.3389/fendo.2024.1429193.

56. Amaluddin MI, Sherlock K, SenGupta S, Mavrellos D. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy and Endometrial Receptivity Assay in Recurrent

Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro Fertilisation Outcomes. *Hum Reprod.* 2025 June;40(1):eaf097.497. doi: 10.1093/humrep/deaf097.497.

57. Li R, Chen T, Lai C. Immunological biomarkers in recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(4):e13150.

58. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent implantation failure: update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):121.

59. Makrigiannakis A. Immune tolerance and implantation. *J Reprod Immunol.* 2020;142:103183.

60. Finley EP, Chrystal JG, Gable AR, Fletcher EH, Palma A, Canelo I, et al. The rapid implementation feedback (RIF) report: real-time synthesis of qualitative data for proactive implementation planning and tailoring. *Implement Sci Commun.* 2024 Jun 21;5:69. doi: 10.1186/s43058-024-00605-9.

61. Silva CR, de Almeida AB, Lemos C, Leal C, Ferreira H, Barreiro M. Association between serum progesterone levels on the day of frozen-thawed embryo transfer and pregnancy and neonatal outcomes. *Reprod Med.* 2025;6(4):39. doi: 10.3390/reprodmed6040039.

62. Lim YC, Hamdan M, Maheshwari A, Cheong Y. Progesterone level in assisted reproductive technology: a systematic review and metaanalysis. *Sci Reports.* 2024;14:30826. doi: 10.1038/s41598-024-81539-z.

63. Labarta E, Yildiz S, Yildiz S. Subcutaneous vs vaginal progesterone. *Hum Reprod.* 2018;33(2):209–17.

64. Tesarik J, Conde-López C, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R. Luteal phase in assisted reproductive technology. *Front Reprod Health.* 2020 Dec 7;2:595183.

65. Zhang P, Wang G. Progesterone resistance in endometriosis: current evidence and putative mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 10;24(8):6992. doi: 10.3390/ijms24086992.

66. Gaggiotti-Marre S, Sarno B, Yildiz S. Natural vs artificial FET cycles. *Fertil Steril*. 2018;109(4):769–76.
67. Groenewoud ER. FET protocols: Cochrane review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD011184.
68. Mizrachi Y, Weissman A, Rozen G, Rogers P, Stern C, Polyakov A. Timing of progesterone luteal support in natural cryopreserved embryo transfer cycles: back to basics. *Reprod BioMed Online*. 2021;45(1):63-8.
69. Eftekhar M, Mehrjardi SZ, Molaei B, Taheri F, Mangoli E. The correlation between endometrial thickness and pregnancy outcomes in fresh ART cycles with different age groups: a retrospective study. *Mid East Fertil Soc J*. 2019;24:10. doi: 10.1186/s43043-019-0013-y.
70. Borini A, Fellow B/ Endometrial preparation in ART. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(2):221–35.
71. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Fibroids: diagnosis and reproductive impact. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):665–86.
72. Vollenhoven B. Fibroids and infertility. *Maturitas*. 2019;123:76–82.
73. Moreno JLG, López SS. Fibroid burden and infertility. In: *Infertility and Assisted Reproduction* / Wang WH, ed. 2021. 244 p.
74. Pitter MC, Gargiulo AR, Bonaventura LM, Lehman JS, Srouji SS. Reproductive outcomes after myomectomy. *Fertil Steril*. 2017;108(5):864–71.
75. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: updated review. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–7.
76. Salman L, Ferrou V, Stor G. Fibroids and IVF success. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1):79–88.
77. Manyonda IT, Erry C, Nour T. Long-term outcomes after UAE vs myomectomy. *BJOG*. 2022;129(2):268–76.
78. Lumsden MA. FIGO fibroid management recommendations. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):3–9.

79. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C. Luteal phase support for ART cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004830.
80. Lensen S, Ferrero F, Cianci A, Barra F. Endometrial scratching for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD009517.
81. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57–64. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262794.
82. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:111–7.
83. Takeshima K, Ezoe K, Onogi S, Kawasaki N, Hayashi H, Kuroda T, Kato K. Endometrial preparation and maternal and obstetrical outcomes after frozen blastocyst transfer. *AJOG Glob Rep*. 2022 Aug 7;2(4):100081. doi: 10.1016/j.xagr.2022.100081.
84. Бадюк ОО, Адамчук НВ, Охабська ІІ, Скорейко РС, Марущак МІ. Патогенетичне обґрунтування безпліддя за умови запальних захворювань органів малого таза. *Health & Education*. 2025;3;3–14. doi: 10.32782/health-2025.3.1.
85. Трохимович ОВ, Корнацька АГ, Чубей ГВ, Полуянова ОМ, Калюта АО, Пустовалова ОІ. Вплив чинників військової агресії на перебіг лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;4:79–84. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335428.
86. Lozano FM, Lledó B, Morales R, Cascales A, Hortal M, Bernabeu A, Bernabeu R. Characterization of the Endometrial Microbiome in Patients with Recurrent Implantation Failure. *Microorganisms*. 2023 Mar 14;11(3):741. doi: 10.3390/microorganisms11030741.
87. Huang D, Magaoay B, Rosen MP, Cedars MI. Fibroid prevalence and burden by race in an asymptomatic, diverse cohort of reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2022;118(4):37–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.125

88. Сидоренко АВ, Запорожченко МБ, Булгар АВ. Ретроспективний аналіз поширеності лейоміоми та аденоміозу у жінок репродуктивного віку з поєднаною патологією матки. Вісник морської медицини. 2021;2:131–2.

89. Diaz I, Lumsden MA, Zeppernick M. Medical treatment of fibroids: FIGO best practice guidance. *Int J Gynaecol Obstet* 2025 Nov;171(2):507–12. doi: 10.1002/ijgo.70497.

90. Kuroda K, Ishiyama S, Shiobara K, Nakao K, Moriyama A, Kataoka H, et al. Therapeutic efficacy of gentle endometrial curettage on antibiotic-resistant chronic endometritis in infertile women. *Reprod Med Biol*. 2023 Jul 4;22(1):e12525. doi: 10.1002/rmb2.12525.

91. Hue HJ. Clinical pregnancy after antibiotic treatment of chronic endometritis. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;51(1):10–7.

92. Гулієва Г. Рецепторність ендометрія у пацієнток з безпліддям та лейоміомою матки. Лікарська справа. 2024;2:41–5. doi: 10.31640/LS-2024-2-05.

93. Liu Y, Chen X, Huang J. Prevalence of chronic endometritis by histology and IHC. *Fertil Steril*. 2018;109(4):32.

94. Вовк-Шульга СО, Хміль СВ. Епідеміологія і фактори ризику лейоміоми матки та генітального ендометріозу. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2024;1:81–8. doi: 10.11603/1681-2786.2024.1.14629.

95. Giulini S, Grisendi V, Sighinolfi G, Di Vinci P, Tagliasacchi D, Botticelli L, et al. Chronic endometritis in recurrent implantation failure: Use of prednisone and IVF outcome. *J Reprod Immunol*. 2022 Sep;153:103673. doi: 10.1016/j.jri.2022.103673.

96. Vitagliano A, Vitale SG, Cianci A, Ferrero S, Barra F, Andrisani A, Ambrosini G. Endometrial scratching for infertility: The never-ending story. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(6):101743. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101743.

97. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Chronic endometritis and implantation: meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2018;129:38–46.
98. Manyonda IT, Belli AM, Lumsden MA. UAE vs myomectomy. *N Engl J Med*. 2020;383(5):440–451.
99. Кузьоменська МЛ, Нікітіна ІМ. Оптимізація методів лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку. Суми: СумДУ; 2022. 216 с.
100. Коцабин НВ. Нові горизонти в лікуванні лейоміоми матки. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2025;2(159):3–10.
101. Fatima K, Ansari HW, Ejaz A, Khalid F, Naz A, Waqar A, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*. 2024;12:1–9. doi: 10.1177/20503121241236141.
102. Татарчук ТФ, Булаченко ОВ, Грищенко ОВ, Артьоменко ВВ, Дубоссарська ЮО, Занько ОВ. Клінічна настанова, заснована на доказах «Тактика ведення пацієнток з лейоміомою матки». Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я [Інтернет]. [цитовано 2025 Жовт 20]. Доступно: <https://repo.dma.dp.ua/8246/>
103. Флаксемберг МА. Роль гістерорезектоскопії в діагностиці та лікуванні жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:61–4.
104. Song J. Hysteroscopy in CE diagnosis. *Reprod Sci*. 2020;27(7):1506–1514.
105. Флаксемберг М. Результати комбінованого лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):132–7.
106. Saridoğan E, Saridoğan E. Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019 Feb 26;20(1):55–9.
107. Хміль СВ, Бойчук АВ, Геряк СМ, Хміль МС, Дроздовська ЮБ, Корда ІВ, et al. Сучасні концепції лікування жінок із безпліддям на тлі

лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2022;2:159–165. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13146.

108. Голяновський ОВ, Качур ОЮ, Будченко МА, Супрунюк КВ, Фролов СВ. Лейоміома матки: сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;5:7–18.

109. Агоді МК, Бойчук ОГ. Роль комплексного лікування лейоміоми матки у жінок з непліддям та відновлення репродуктивної функції. Art of Medicine. 2020;4:8–12.

110. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent implantation failure: update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):121.

111. Голяновський ОВ, Супрунюк КВ, Фролов СВ. Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношування у вагітних із лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5:45–50. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265478.

112. Железов ДМ. Лейоміома та репродуктивна функція. Фронтир репродуктології та сучасного акушерства. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;2:62–7.

113. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low progesterone on ET day predicts lower pregnancy rates. Hum Reprod. 2017;32(12):2437–42.

114. Labarta E, Mariani G, Bosch E, et al. Vaginal vs subcutaneous progesterone. Reprod Biomed Online. 2017;35(4):443–51.

115. Хміль СВ, Петришин НЯ. Особливості гормонального профілю у пацієнток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Буковинський медичний вісник, 2023;27(3):69–74. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.12.

116. Melo P. Progesterone support in ART. Hum Reprod Update. 2019;25(6):816–32.

117. Turkgeldi E, Hanege BY, Yildiz S, Keles I, Ata B. Subcutaneous versus vaginal progesterone for vitrified-warmed blastocyst transfer in artificial cycle. *Reprod Biomed Online*. 2020 Aug;41(2):248-53.

118. Andersen YC. Luteal physiology in ART. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(3):347–55.

119. Хміль СВ, Петришин НЯ. Оцінка ефективності стимуляції супер-овуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023;23(3):63–8. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.63.

120. Santos-Ribeiro S, Ivancho T, Di Capro N. Progesterone resistance in implantation failure. *Reprod Sci*. 2021;28(10):2761–70.

121. Бойчук АВ, Хміль СВ, Геряк СМ, Хміль МС, Дроздовська ЮБ, Корда ІВ, та ін. Сучасні концепції лікування жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;2:159–65. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13146.

122. Хміль СВ, Дроздовська ЮБ. Характеристика параметрів фолікулогенезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2021;7(1):100–6. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12095.

123. Хміль СВ, Петришин НЯ. Порівняльна характеристика змін гормонального профілю у безплідних пацієнток на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування. *Медична та клінічна хімія*. 2023;3:134–43.

124. Alsbjerg B, Borges E. Progesterone and FET pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(4):560–7.

125. Santos-Ribeiro S. Progesterone resistance in implantation failure. *Reprod Sci*. 2021;28(10):2761–70.

126. Santos-Ribeiro S, Cimadomo D. Timing of progesterone in FET. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1631–43.
127. Roelens C, Blockeel C. Cycle management in frozen embryo transfer: the best of all worlds? *Reprod BioMed Online*. 2025;50(4):104789. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104789.
128. Шевчук ОВ, Дубчак АЄ, Корнацька АГ, Ревенько ОО. Особливості перебігу другої половини вагітності у жінок репродуктивного віку після різних методів лікування лейоміоми матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;2:123–8. doi: 10.11603/24116-4944.2023.2.14387.
129. Юрчук ТО, Петрушко МП. Результати 25-річного досвіду кріоконсервування ооцитів людини методом вітрифікації. Чого ми досягли і що далі? Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2023;33(3):177–192. doi: 10.15407/cryo33.03.177.
130. Cavalcante MB, Sarno M, Barini R. Immune biomarkers in cases of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Minerva Obstet Gynecol*. 2025 Feb;77(1):34–44. doi: 10.23736/S2724-606X.24.05549-0.
131. Wu HM, Chen LH, Hsu LT, Lai CH. Immune tolerance of embryo implantation and pregnancy: the role of human decidual stromal cell- and embryonic-derived extracellular vesicles. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 2;23(21):13382. doi: 10.3390/ijms232113382.
132. Bouet PE, Ninamch V, Yori D. CD138 diagnostic accuracy. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(2):137–143.
133. Наказ МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» із змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я № 165 від 06.03.2014, № 383 від 06.03.2024, № 2197 від 30.12.2024 [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
134. Данченко О. Зміни до наказу МОЗ України № 787 «Про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»: очікування

та реальність [Інтернет]. Доступно: <https://pravo.ua/zminy-do-nakazu-moz-ukrainy-787-poriadok-zastosuvannia-dopomizhnykh-reproduktyvnykh-tekhnologii-v-ukraini-ochikuvannia-ta-realnist>.

135. Наказ МОЗ України від 19.07.2024 № 1265 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» [Інтернет]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-19-07-2024-1265-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gostra-reakciya-na-stres-posttravmatichnij-stresovij-rozlad-porushennya-adaptaciyi>.

136. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

137. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

138. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

139. Татарчук ТФ, Сольський ЯП. Ендокринна гінекологія. Київ: Заповіт; 2013. 303 с.

140. Аббас АК, Ліхтман ЕГ, Піллай Ш, ред. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е вид., пер. з англ. Київ: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина»; 2020. 336 с.

141. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

142. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.

143. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
144. Гончаренко ВМ. Організація та проведення імуногістохімічних досліджень. Методичні рекомендації. Київ; 2015. 33 с.
145. Рубан ЯА. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2019;6:8–3.
146. Пилягіна ГЯ, ред. Спеціальна медична психологія. Вінниця: Нова Книга; 2020. 496 с.
147. Степанець ЯВ. Особливості імплантаційної здатності ендометрія після консервативної міомектомії. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики* [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):95–101. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-14.
148. Степанець ЯВ. Порівняльний аналіз різних підходів в хірургічному менеджменті лейоміоми матки у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики* [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):87–93. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-13.
149. Stepanets Ya. Effectiveness of conservative myomectomy for preservation of women's reproductive capacity. *World Science*. 2025 March;1(87):1–6. doi: 10.31435/ws.1(87).2025.3166.
150. Salmanov AG, Suslikova LV, Stepanets YV, Vdovychenko SY, Korniyenko SM, Rud VO, Kovalyshyn OA, Kokhanov IV, Butska VY, Tymchenko AG. Epidemiology of healthcare-associated endometritis after surgical abortion in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2024;77(5):894–901. doi: 10.36740/WLek202405103.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Степанець ЯВ. Особливості імплантаційної здатності ендометрія після консервативної міомектомії. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(1):95–101. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-14. **Фахове видання** категорії Б (ISSN 2788-6190)

2. Степанець ЯВ. Порівняльний аналіз різних підходів в хірургічному менеджменті лейоміоми матки у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4(2):87–93. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-13. **Фахове видання** категорії Б (ISSN 2788-6190)

3. Stepanets Ya. Effectiveness of conservative myomectomy for preservation of women's reproductive capacity. World Science. 2025 March;1(87):1–6. doi: 10.31435/ws.1(87).2025.3166. **Фахове видання** категорії Б (ISSN 2414-6404)

4. Salmanov AG, Suslikova LV, Stepanets YV, Vdovychenko SY, Korniyenko SM, Rud VO, Kovalyshyn OA, Kokhanov IV, Butska VY, Tymchenko AG. Epidemiology of healthcare-associated endometritis after surgical abortion in Ukraine: results a multicenter study. Wiad Lek. 2024;77(5):894–901. doi: 10.36740/WLek202405103. (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку). **Видання Scopus** (ISSN 0043-5147)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Serbeniuk A, Kaminskyu A, Maistrenko M, Stepanec Y, Fedoruk A. Women's reproductive health in Ukraine during the fullscale military invasion.

In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. EBCOG Abstracts 2023 (Krakov, 2023). 2024 Febr;293:125-6. doi: 10.1016/j.ejorb.2023.08.352.

6. Kaminskiy V, Vash-Margita A, Kaminskyy A, Stepanec Y, Kumpantenko Y, Maistrenko M, Serbeniuk A. Endometrium expression of sex steroid receptors in women with PTSD due to the full-scale war in Ukraine. In: Int J Gynecol Obstet. Oral Abstracts (Paris, 2023). 2023 Oct;163(51):69-70. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.15057>

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- 28th EBCOG Congress (Polska, 2023), the topic «Women's reproductive health in Ukraine during the fullscale military invasion» (report, theses);
- XXIV World Congress of Gynecology and Obstetrics (Paris, 2023), the topic «Endometrium expression of sex steroid receptors in women with PTSD due to the full-scale war in Ukraine» (report, theses).