

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису
УДК 618.3-06:618.14-006.55-08

Косюга Ольга Миколаївна
ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ

14.01.01 – акушерство і гінекологія

О22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ О.М. Косюга

Науковий керівник: Носенко Олена Миколаївна, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Косюга О.М. Профілактика та лікування ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (222 - медицина). - Одеський національний медичний університет МОЗ України; Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Зміст анотації:

Генітальний ендометріоз зустрічається у 10-15 % жінок репродуктивного віку, з яких у 20-70 % випадків реєструється аденоміоз. Діагностика аденоміозу представляє певні труднощі, але застосування сучасних інструментальних діагностичних технологій надало змогу з високою специфічністю і діагностичною чутливістю виявляти це захворювання. Вагітності у жінок з аденоміозом мають підвищений ризик численних акушерських ускладнень, особливо ранніх втрат вагітності, що свідчить про те, що нагляд за такими жінками повинен бути більш інтенсивним і ретельним, ніж раніше вважалося, і потребує розробки методик прееконтцепційної підготовки та лікувально-профілактичних методик ведення вагітності у першій половині гестаційного періоду.

Не дивлячись на відсутність статистично значимих відмінностей характеристик ембріонального фактору у безплідних пацієнок з аденоміозом порівняно з жінками з трубним безпліддям, частота біохімічних вагітностей у них в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) нижче в 1,49 раза (ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,28-0,85); клінічних – в 1,47 раза (ВШ 0,55; 95 % ДІ 0,31-0,99) та частота живонародження – в 2,20 раза (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,18-0,68), а питома вага викиднів вища у 2,87 раза (ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,05-9,33), що вказує на вирішальну роль маткового фактору у розвитку гестаційних ускладнень при аденоміозі. Проведення контрольованої оваріальної

стимуляції у хворих на аденоміоз за довгим знижувальним протоколом з агоністами гонадотропін-релізінг-гормону (аГнРГ) проти такої з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону (антГнРГ) має тенденцію щодо збільшення частоти живонароджень в 1,94 рази і зниження числа викиднів у 2,48 рази.

Встановлено, що важливими чинниками репродуктивних порушень у жінок з аденоміозом є: зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія в день очікуваного вікна імплантації, як то зниження експресії гомеобоксного гену 10 (НОХА 10) в стромі у 1,52 ($p < 0,01$) і у залозах в 1,46 рази ($p < 0,01$), лейкоїну інгібіторного фактору (LIF) у залозах – у 1,12 рази ($p < 0,01$) і розчинного глікопротеїну 130 (sgp130) – у 2,52 рази ($p < 0,01$), а також підвищення секреції у залозах інтерлейкіну-6 (IL-6) у 1,99 ($p < 0,01$) рази; підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами CD56+ у 11,84 рази ($p < 0,01$) і CD16+ – у 23,45 рази ($p < 0,01$), які є джерелом численних факторів росту та цитокінів; підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки, внаслідок ремоделювання в міометрії епітеліо-мезенхімальних співвідношень, підвищеної експресії окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фунда-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації в 5,59 рази. Контрактильність матки з аденоміозом в середню секреторну фазу менструального циклу має пряму кореляційну залежність від експресії окситоцинових рецепторів ($r = 0,76$, $p < 0,01$).

Проведення прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом з аГнРГ перед ДРТ приводить до статистично значимого зменшення кількості локусів кровоплину на одиницю площі міометрія порівняно з підготовкою дигестероном у 1,76 рази і порівняно з дієногестом – у 1,10 рази; зниження базального рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) – відповідно у 1,22 і у 1,21 рази; лютеїнізуючого гормону (ЛГ) – у 1,33 і 1,18 рази; пролактину – у 1,23 і 1,13 рази; естрадіолу (E_2) – у 1,34 і у 1,13 рази;

вільного тестостерону (Тв) – у 1,20 і у 1,18 раз; збільшення в ендометрії експресії НОХА 10 в залозах у 1,20 раз і в стромі – у 1,19 та у 1,12 раз; розчинного глікопротеїну 130 (sgp130) – у 1,52 і у 1,21 раз; зниження секреції інтерлейкіну-6 (IL-6) – у 1,44 і у 1,11 раз; CD56+ – у 2,20 і у 1,67 раз, CD16+ – у 4,91 і у 3,60 раз, що у сукупності знижує число випадків ретрохоріальних гематом у 4,90 раз (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,03-0,68) і у 4,77 раз (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84) раз, питомої ваги викиднів – у 4,89 раз (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,80) і у 4,77 раз (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84), а також збільшує живонародження у 2,76 раз (ВШ 4,42; 95 % ДІ 1,48-13,18) і у 2,15 раз (ВШ 3,25; 95 % ДІ 1,13-9,38).

У вагітних з аденоміозом порушені процеси плацентації, що у 7-8 тижнів гестації проявляється статистично значимим зниженням середнього об'єму хоріону – $(16,87 \pm 0,24) \text{ см}^3$ проти $(17,58 \pm 0,30) \text{ см}^3$; підвищенням у спіральних артеріях середнього індексу резистентності у 1,18 та пульсаційного індексу – у 1,55 раз; зниження сироваткових концентрацій прогестерону у 1,22 раз, плацентарного лактогену – у 1,21, β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) – у 1,37, естріолу – у 1,28, протеїну А, асоційованого з вагітністю (РАРР-А), – у 1,67, а ендотеліальна дисфункція проявляється зниженням вільного L-аргініну – у 1,18 та NO₂- – у 1,32 раз.

Застосування запропонованої патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення жінок з аденоміозом приводить до вірогідного поліпшення морфофункціональних показників плацентації й надає змогу знизити кількість таких ускладнень в першій половині вагітності, як загрози переривання вагітності у 2,56 раз (ВШ 0,22; 95% ДІ 0,09-0,55), ретрохоріальних гематом – у 2,13 раз (ВШ 0,36; 95% ДІ 0,13-0,99), ранніх викиднів – у 3,07 раз (ВШ 0,26; 95% ДІ 0,08-0,88), пізніх викиднів – у 2,05 раз (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,08-2,68), усього викиднів – у 2,73 раз (ВШ 0,27; 95% ДІ 0,09-0,77).

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що у роботі приведено нове рішення актуального завдання сучасного акушерства та гінекології – знизити кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом. На підставі проведення ретроспективного аналізу репродуктивних результатів циклів ДРТ у жінок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу доведений безпосередній негативний вплив саме маткового фактору на перебіг вагітності, що призводить до зниження частоти біохімічних, клінічних вагітностей та живонародження і підвищення питомої ваги викиднів порівняно з жінками з трубним безпліддям. Визначені такі морфофункціональні маткові чинники репродуктивних порушень при аденоміозі, як зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія із зниженням експресії *HOXA 10*, *LIF* і *sgp130* на тлі підвищення *IL-6*; підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія НК-клітинами; більш інтенсивна та дискоординувана перистальтична активність матки внаслідок ремоделювання в міометрії епітеліо-мезенхімальних співвідношень, підвищеної експресії окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації. Встановлена пряма кореляційна залежність контрактильності матки з аденоміозом в середню секреторну фазу менструального циклу (МЦ) від експресії окситоцинових рецепторів ($r=0,76$, $p<0,01$). Доведено, що оптимальною для поліпшення васкуляризації міометрія; гормонального статусу, протеомного профілю та імунореактивності ендометрія та зниження гестаційних ускладнень і підвищення частоти живонароджень в циклах ДРТ для безплідних жінок з аденоміозом є прекоцепційна підготовка аГнРГ. Встановлено, що у вагітних з аденоміозом порушені процеси плацентації, що у 7-8 тижнів гестації проявляється статистично значимим зниженням середнього об'єму хоріону, підвищенням у спіральних та маткових артеріях середнього індексу резистентності та пульсаційного індексу, зниження

сироваткових концентрацій прогестерону, плацентарного лактогену, β -ХГЛ, естріолу, РАРР-А, вільного L-аргініну та NO₂-. Вперше оцінена розроблена патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першому триместрі вагітності, і показано, що її застосування приводить до поліпшення досліджуваних факторів плацентації і надає змогу знизити кількість в першій половині вагітності випадків загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, ранніх і пізніх викиднів.

Для лікарів акушерів-гінекологів запропонована оптимальна методика преконцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом і патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першому триместрі вагітності. Отримані результати дослідження впроваджено в роботу в клінічну практику медичних закладів: м. Києва – у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини, м. Миколаєва – у КНП «Пологовий будинок № 2», м. Одеси – у КНП «Пологовий будинок № 7», ТОВ Медичний центр «Оксфорд Медикал на Котовського», ТОВ Медичний центр «Фірма «Оптикор»», м. Херсона – у КНП «Херсонська обласна клінічна лікарня Херсонської обласної ради», про що свідчать акти впровадження. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Ключові слова: аденоміоз, безпліддя, ранні гестаційні ускладнення, допоміжні репродуктивні технології, викидень, ретрохоріальна гематома, загроза переривання вагітності, преконцепційна підготовка, довгий протокол, агоністи гонадотропін-релізінг-гормона, протеомний профіль ендометрія, імунореактивність ендометрія, ендотеліальна дисфункція, окситоцинові рецептори, контрактильність міометрія, доплерографія, дидрогестерон, L-аргінін.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації

1. Носенко ОМ, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоров'я жінки*. 2016;5(111):117-119 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

2. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення *in vitro* (ЗІВ). *Вісник морської медицини*. 2016;4(73);105-108 (*Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку*).

3. Носенко ОМ, Оразов МР, Косюга ОМ. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. *Зб наук пр Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016:314-319 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

4. Гладчук ІЗ, Носенко ОМ, Чуєва-Павловська ТП, Косюга ОМ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ендометріюїдною хворобою. *Вісник морської медицини*. 2018;1(78):50-57 (*Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку*).

5. Носенко ОМ, Косюга ОМ, Рутинська ГВ. Особливості експресії рецепторів окситоцину в матці у пацієнок репродуктивного віку з аденоміозом. *Зб. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Рівне: ПП Естеро, 2017;2(40):197-202 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

Праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Носенко ОМ, Захаренко ІЛ, Косюга ОМ. Ефективність циклів запліднення *in vitro* (ЗІВ) у жінок з радіологічно встановленим діагнозом

аденоміозу. Зб Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015; 2 (36):176-180 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

7. Носенко ОМ, Чужик ОІ, Косюга ОМ. Роль судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в патогенезі ендометріозу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», м. Одеса, 6-7 лютого 2015 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015:75-78 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

8. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. Матеріали науково-практичної конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015; 2; додаток 1:14-15 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

9. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chuyeva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Features of the pregnancy and childbirth in women operated on for endometrioid disease. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018: 47 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

10. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Експресія НОХА-10 в ендометрії жінок з аденоміозом і порушеною фертильністю під час вікна імплантації. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019:96-98 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Nosenko O, Chaika A, Vasilyeva L, Kosuga O. Endometrioid cysts in the pregnant women as a cause of not-developed pregnancy. Giorn It Obst Gin. 2015;XXXVI;6:539-541 (Italy) *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

12. Носенко ОМ, Головатюк КП, Сейлова АІ, Гріценко ГС, Косюга ОМ. Особливості гормонального профілю крові пацієнок циклів запліднення *in vitro* (ЗІВ) з невиношуванням вагітності. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2016;14(14):96-100 *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

13. Дубинина ВГ, Носенко ЕН, Головатюк ЕП, Макшаева ЭТ, Пацкова АИ, Косюга ОН. Цитогенетические особенности повторных выкидышей после оплодотворения *in vitro* и естественного зачатия от женщин различного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3;URL: <http://www.science-education.ru /ru/article/view?id=24457> (Росія) *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

14. Nosenko OM, Kosyuga O M. Peculiarities of proteome profile of eutopic endometrium in women with adenomyosis depending on fertility. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(3):652-662. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3600575>; <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/ johs/article/view/7666> (Poland) *(Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).*

15. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org /10.5281/zenodo.3612163> <http://ojs.ukw.edu. pl/index.php/ johs/>(Poland). *(Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).*

ANNOTATION

Kosyguva O.M. Prevention and treatment of early gestational complications in women with adenomyosis. – Qualification scientific work as a manuscript. Thesis for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) in specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology" (222 - medicine). - Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020. - Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

Contents of the annotation:

Genital endometriosis occurs in 10-15% of women of reproductive age, of which 20-70% of cases are registered adenomyosis. Diagnosis of adenomyosis presents some difficulties, but the use of modern instrumental diagnostic technologies has made it possible to detect this disease with high specificity and diagnostic sensitivity. Pregnancy in women with adenomyosis has an increased risk of multiple obstetric complications, especially early pregnancy loss, which suggests that the surveillance of such women should be more intense and more thorough than previously thought, and requires the development of preconceptional training and treatment prophylactic techniques pregnancy in the first half of the gestational process.

Despite the absence of statistically significant differences in the characteristics of the embryonic factor in infertile patients with adenomyosis compared to women with tubal infertility, the frequency of biochemical pregnancies in them in assisted reproductive technologies (ART) cycles is 1.49-fold lower (OR 0.49, 95% CI 0.28-0,85); clinical pregnancies - in 1.47 (OR 0.55; 95% CI 0.31-0.99) and the rate of viviparity - in 2.20 (OR 0.32; 95% CI 0.18-0.68), and the specific gravity of the miscarriages is higher in 2.87 times (OR 3.12, 95% CI 1.05-9.33), indicating the crucial role of the uterine factor in the development of gestational complications in adenomyosis. Conducted controlled ovarian stimulation in patients with adenomyosis under a long downregulation

protocol with gonadotropin releasing hormone agonists (aGnRH) compared to that with gonadotropin releasing hormone antagonists (antGnRH) has a tendency to increase the frequency of live births in 1.94 times and a decrease in the number of miscarriages in 2.48.

It is established that important factors of reproductive disorders in women with adenomyosis are: changes in the proteomic profile of the eutopic endometrium on the day of the expected implantation window, such as a decrease in the expression of homeobox gene 10 (HOXA 10) in the stroma 1.52 times ($p < 0.01$) and in the glands – 1.46 times ($p < 0.01$), leukemia inhibitory factor (LIF) in the glands - 1.12 times ($p < 0.01$) and soluble glycoprotein 130 (sgp130) - 2.52 times ($p < 0.01$), as well as increased secretion interleukin-6 (IL-6) in glands - 1.99 times ($p < 0.01$); increased infiltration of eutopic endometrium by NK-cells of CD56 + - 11.84 times ($p < 0.01$) and CD16+ - 23.45 times ($p < 0.01$), which is the source of numerous growth factors and cytokines; increased and disorganized peristaltic activity of the uterus, due to remodeling in the myometrium of epithelio-mesenchymal ratios, increased expression of oxytocin receptors, and a decrease in the ratio of cervical-fundal and fundo-cervical waves in the period of the expected implantation window 5.59 times. Contractility of the uterus with adenomyosis in the middle secretory phase of the menstrual cycle has a direct correlation dependence on the expression of oxytocin receptors ($r = 0.76$, $p < 0.01$).

Preconceptional preparation of women with adenomyosis with aGnRH before ART leads to a statistically significant decrease in the number of blood flow loci per unit area of myometrium compared with the preparation of dydrogesteron 1.76 times and compared with dienogestom - 1.10 times; the reduction of the basal level of FSH, respectively, - 1.22 times and 1.21 times; LH - 1.33 and 1.18 times; prolactin - 1.23 and 1.13 times; E_2 - 1.34 and 1.13 times; free T - 1.20 and 1.18 times; an increase in the endometrium of the expression of HOXA 10 in glands in 1.20 times and in stroma - 1.19 and 1.12 times; sgp130 - 1.52 and 1.21 times; decrease in the secretion of IL-6 - 1.44 and 1.11 times; CD56 + - 2.20 and 1.67

times, CD16 + - 4.91 times and 3.60, which together reduces the number of cases of retrochoric hematoma 4.90 times (OR 0.14, 95% CI 0.03-0.68) and in 4.77 times (OR 0.16; 95% CI 0.03-0.84) times, the specific gravity of miscarriages - 4.89 times (OR 0.16; 95% CI 0.03-0.80) and 4.77 times (OR 0.16; 95% CI 0.03-0.84), and also increases the birth rate - 2.76 times (OR 4.42; 95% CI 1.48-13.18) and 2.15 times (OR 3.25; 95% CI 1.13-9.38).

In pregnant women with adenomyosis, the placental processes have been violated, which in 7-8 weeks of gestation is manifested by a statistically significant decrease in the mean volume of chorion – $(16.87 \pm 0.24) \text{ cm}^3$ versus $(17.58 \pm 0.30) \text{ cm}^3$; an increase in the spiral arteries of the mean resistance index 1.18 times and the pulsation index 1.55 times; reduction of serum concentrations of progesterone 1.22 times, placental lactogen 1.21 times, β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) - 1.37 times, free estriol - 1.28 times, protein A associated with pregnancy (PAPP-A) - 1.67 times, and endothelial dysfunction is manifested by a decrease in free L-arginine - 1.18 times and NO₂⁻ - 1.32 times.

The application of the proposed pathogenetically sound prophylactic treatment of women with adenomyosis leads to a probable improvement of morphofunctional indicators of placentation and allows to reduce the number of complications in the first half of pregnancy, such as the threat of abortion by 2.56 times (OR 0.22; 95% CI 0.09-0.55), retrochorial hematomas - 2.13 times (OR 0.36; 95% CI 0.13-0.99), early miscarriages - 3.07 times (OR 0.26; 95% CI 0.08-0.88), late miscarriages - 2.05 times (OR 0.47; 95% CI 0.08-2.68), total miscarriages - 2.73 times (OR 0.27; 95% CI 0.09-0.77).

Scientific novelty of the obtained results of the dissertation research is that in the work a new solution of the actual problem of modern obstetrics and gynecology is given - to reduce the number and severity of early gestational complications in women with adenomyosis. On the basis of a retrospective analysis of reproductive results of ART cycles in women of good responders with a radiologically diagnosed adenomyosis, direct negative influence of the uterus

factor on the course of pregnancy has been proved, which leads to a decrease in the frequency of biochemical, clinical pregnancies and live birth and an increase in the proportion of miscarriages compared with women with tubular infertility. The following morphofunctional uterine factors of reproductive disorders in adenomyosis have been determined as changes in the proteomic profile of the eutopic endometrium with a decrease in the expression of HOXA 10, LIF and sgp130 against the background of IL-6 elevation; increased infiltration of eutopic endometrium by NK cells; more intense and disorganized peristaltic activity of the uterus due to remodeling in the myometrium of epithelio-mesenchymal ratios, increased expression of oxytocin receptors, and a decrease in the ratio of cervical-fundal and fundus-cervical waves during the period of the expected implantation window. A direct correlation dependence of contractility of the uterus with adenomyosis in the middle secretory phase of the menstrual cycle from the expression of oxytocin receptors ($r = 0.76$, $p < 0.01$) was established. It is proved that the optimal for improving myometrium vascularization; the hormonal status, the proteomic profile and the immunoreactivity of the endometrium and the reduction of gestational complications and the increase in the frequency of live births in ART cycles for infertile women with adenomyosis is preconception preparation of aGnRH. It has been established that in pregnant women with adenomyosis, placental processes have been impaired, which shows a statistically significant reduction in the mean volume of chorion in 7-8 weeks of gestation, an increase in the spiral and uterine arteries of the mean index of resistance and pulsation index, reduction of serum concentrations of progesterone, placental lactogen, β -HCG, free estriol, PAPP-A, free L-arginine and NO₂⁻. The pathogenetically grounded prophylactic treatment method for the management of women with adenomyosis in the first trimester of pregnancy has been evaluated for the first time. It has been shown that its application leads to improvement of the investigated placental factors and allows to reduce the number of such

complications in the first half of pregnancy, such as the threat of abortion, retrochorous hematomas, early and late miscarriages.

For doctors obstetricians-gynecologists, reproductologist, an optimal method of preconceptional preparation in infertile women with adenomyosis and a pathogenetically grounded prophylactic and therapeutic method for the management of women with adenomyosis in the first trimester of pregnancy, which significantly reduces early gestational complications, are suggested. The obtained results of the research are implemented in the clinical practice of medical institutions: Kyiv - in the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Mykolayiv - in KNE "Maternity hospital № 2", Odessa - in KNE "Maternity hospital № 7", LLC Medical Center "Oxford Medical on Kotovsky", LLC Medical Center "Firm" Opticor", Kherson - in KNE "Kherson Regional Clinical Hospital of Kherson Regional Council", as evidenced by the acts of implementation. The theoretical positions and practical recommendations of the dissertation work are introduced into the educational process at the Departments of Obstetrics and Gynecology of ONMedU in the preparation of students, interns and doctors of cadets.

Key words: adenomyosis, infertility, early gestational complications, auxiliary reproductive technologies, miscarriage, retrochoric hematoma, risk of abortion, preconception preparation, long protocol, gonadotrophin-releasing hormone agonists, proteomic profile of endometrium, endometrial immunoreactivity, endothelial dysfunction, oxytocin receptors, contractility myometrium, dopplerography, dydrogesteron, L-arginine.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1	
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ, ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1. Дефініція, розповсюдженість, сучасна діагностика аденоміозу. ...	27
1.2. Вплив аденоміозу на фертильність.	29
1.3. Патогенез ранніх гестаційних ускладнень при аденоміозі	34
1.4. Вплив профілактично-лікувальних технологій при аденоміозі на фертильність.	44
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Дизайн та матеріал дослідження.	52
2.2. Методи дослідження	59
РОЗДІЛ 3	
РЕПРОДУКТИВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ГАРНИХ ВІДПОВІДАЧІВ З РАДІОЛОГІЧНО ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАГНОЗОМ АДЕНОМІОЗУ.....	67
РОЗДІЛ 4	
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕУТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІЯ ТА МАТКОВОЇ З'ЄДНУВАЛЬНОЇ ЗОНИ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ	74

4.1. Морфофункціональні особливості еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом	74
4.1.1. Протеомний профіль еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом.	75
4.1.2. Імунореактивність еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом.	81
4.2. Експресія окситоцинових рецепторів в міометрії жінок з аденоміозом, її взаємозв'язок з перистальтичною активністю матки . . .	84

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДИК ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ.	90
5.1. Методики преконцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом.	90
5.2. Характеристика клінічних груп з різними методиками преконцепційної підготовки.	91
5.2.1. Клініко-анамнестична характеристика.	91
5.2.2. Радіологічні дані.	98
5.2.3. Гормональний статус	107
5.3. Ефективність різних методик преконцепційної підготовки при лікуванні безпліддя у жінок з аденоміозом в циклах допоміжних репродуктивних технологій	110
5.3.1. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на васкуляризацію міометрія.	110
5.3.2. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на гормональний статус.	110
5.3.2. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на протеомний профіль та імунореактивність ендометрія.	115
5.3.3. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на репродуктивні результати.	118

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ВПЛИВУ РІЗНИХ МЕТОДИК ВЕДЕННЯ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ У ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА РОЗВИТОК РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ.....	121
6.1. Характеристика груп вагітних	122
6.1.1. Клініко-анамнестичні дані.	122
6.1.2. Сонографічні, доплерографічні та біохімічні маркери плацентації у вагітних з аденоміозом у 7-8 тижнів гестації.	129
6.2. Порівняльний аналіз перебігу вагітності у жінок з аденоміозом в залежності від профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у ранніх термінах гестації	133

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	146
ВИСНОВКИ	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	173
ДОДАТКИ.....	199

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

аГнРГ	–	агоніст гонадотропін-релізинг-гормону
АМГ	–	антимюлерів гормон
антГнРГ	–	антагоніст гонадотропін-релізинг-гормону
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ІР	–	індекс резистентності
КОС	–	контрольована оваріальна стимуляція
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МАТ	–	моноклональні антитіла
МЗЗ	–	маткова з'єднувальна зона
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МЦ	–	менструальний цикл
НПЗП	–	нестероїдні протизапальні препарати
ОНМедУ	–	Одеський національний медичний університет
ПАТ	–	поліклональні антитіла
ПІ	–	пульсаційний індекс
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
E ₁	–	естрон
E ₂	–	естрадіол

ER	–	естрогеновий рецептор
ERK	–	позаклітинна сигнально-регульована кіназа
FKBP5	–	імунофілін FK506 зв'язуючий білок-5
GTG-метод	–	метод диференційованого забарвлення хромосом
HIC-5/ARA55	–	клон 5 / коактиватор рецептора андрогена 55
HIF-1 α	–	гіпоксію-індуцибельний фактор-1 α
HOXA 10	–	гомеобоксний ген 10
Hscore	–	індекс імунореактивності
ICSI	–	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда
IL	–	інтерлейкін
KIRs	–	інгібуючі рецептори кілерних клітин
LIF	–	лейкемію інгібіторний фактор
LIFR	–	рецептор лейкемію інгібіторного фактору
NK-клітини	–	природні клітини-кілери
NO	–	окис азоту
NOS	–	синтаза окису азоту
PAPP-A	–	протеїн А, асоційований з вагітністю
PIBF	–	прогестерон-індукований блокуючий фактор
PR	–	прогестероновий рецептор
sgp130	–	розчинний глікопротеїн 130
STAT3	–	активатор транскрипції 3
TNF- α	–	фактор некрозу пухлини- α
VEGF	–	судинний ендотеліальний фактора росту

ВСТУП

Генітальний ендометріоз набув статусу «тихої епідемії» та може сміливо вважатися хворобою цивілізації. Він вражає кожную десяту жінку репродуктивного віку, а поширеність аденоміозу серед хворих на ендометріоз коливається в межах від 20 до 70 % [1-3]. Медичне та соціальне значення аденоміозу зумовлене не тільки хронічним тазовим болем і аномальними матковими кровотечами, зниженням працездатності, але й негативним впливом на сексуальну і репродуктивну функцію жінок [4-9].

Раніше існуючі дослідження внаслідок труднощів клініко-інструментальної діагностики та верифікації аденоміозу приділяли мало уваги його впливу на перебіг та результати вагітності. Протягом останніх років в кількох дослідженнях повідомлялося про кореляцію між ендометріозом і основними акушерськими негативними наслідками, такими як викидень, передчасний розрив навколоплідних оболонок та передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, гестаційний діабет, акушерські кровотечі, передлежання плаценти [10-17]. Інші дослідження [18,19] і систематичний огляд [20] не повністю підтвердили підвищений ризик акушерських ускладнень у хворих на генітальний ендометріоз. Тому потрібно вивчення безпосереднього впливу аденоміозу на характер перебігу вагітності з виключенням впливу ембріонального фактору.

Важливим питанням є з'ясування патогенетичних механізмів, які лежать в основі гестаційних ускладнень при аденоміозі. Є поодинокі дані, які пояснюють більш високий ризик акушерських ускладнень у жінок з ендометріозом наступними чинниками: аберантна експресія декотрих прозапальних цитокінів та простагландинів, резистентність ендометрія до селективної дії прогестерону, запалення, порушення скоротливості матки, надмірна активація ендометрія вільно-радикальними метаболітами, оксидативний та нітрозативний стрес і наявність аномального вторгнення в

маткову з'єднувальну зону через дефективне ремоделювання спіральних артерій міометрію [21-24]. Значна частина викиднів при ендометріозі, у тому числі й аденоміозі, може бути пов'язана з імунологічними чинниками [25, 26].

Вивчення особливостей патогенезу імплантаційних та гестаційних порушень при аденоміозі може сприяти розробці патогенетично обґрунтованої методики прекоцепційної підготовки та профілактично-лікувальних методик ведення вагітності у жінок з цією патологією, що може привести до зниження гестаційних ускладнень у першій половині вагітності.

Зв'язок з науковими програмами, планами й темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, затверджених МОЗ України «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (№ держреєстрації 0112U008308), «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ держреєстрації 0117U007494). Дисертантка є співвиконавцем означених тем.

Мета – знизити кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованої методики прекоцепційної підготовки та профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз репродуктивних результатів циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу для з'ясування його безпосереднього впливу на імплантацію та розвиток вагітності.

2. Визначити можливі морфофункціональні маткові чинники репродуктивних порушень при аденоміозі.

3. Дослідити вплив різних методик преконцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом на васкуляризацію міометрія; гормональний статус, протеомний профіль та імунореактивність ендометрія, репродуктивні результати.

4. Проаналізувати сонографічні, доплерографічні та біохімічні маркери плацентації, нітрозативний статус у жінок з аденоміозом у 7-8 тижнів вагітності.

5. Розробити, впровадити патогенетично обґрунтовану профілактично-лікувальну методику ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності, оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: ранні гестаційні ускладнення у жінок з аденоміозом.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, гормональний та нітрозативний статус, протеомний профіль та імунореактивність ендометрія, репродуктивні результати у безплідних жінок з аденоміозом, цитогенетичні особливості ворсин хоріону в абортівному матеріалі; сонографічні, доплерографічні та біохімічні маркери плацентації, нітрозативний статус периферичної крові у вагітних з аденоміозом; результати використання розробленої преконцепційної підготовки та профілактично-лікувальної методики ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні (ультразвукове дослідження з доплерометрією, магнітно-резонансна томографія), полімеразна ланцюгова реакція, імунохімічні, імуноферментні, цитогенетичні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна. У представленій роботі представлено нове рішення актуального завдання сучасного акушерства та гінекології – знизити

кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом.

На підставі проведення ретроспективного аналізу репродуктивних результатів циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу доведений безпосередній негативний вплив саме маткового фактору на перебіг вагітності, що призводить до зниження частоти біохімічних, клінічних вагітностей та живонародження і підвищення питомої ваги викиднів.

Визначені такі морфофункціональні маткові чинники репродуктивних порушень при аденоміозі, як зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія із зниженням експресії гомеобоксного гену 10, лейкемії інгібіторного фактору і розчинного глікопротеїну 130 на тлі підвищення інтерлейкіну-6; підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія натуральними кілерними клітинами; підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки внаслідок ремоделювання в міометрії епітеліо-мезенхімальних співвідношень, підвищеної експресії окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації.

Виявлена пряма кореляційна залежність контрактильності матки з аденоміозом в середню секреторну фазу менструального циклу від експресії окситоцинових рецепторів.

Доведено, що оптимальною для поліпшення васкуляризації міометрія; гормонального статусу, протеомного профілю та імунореактивності ендометрія та зниження гестаційних ускладнень і підвищення частоти живонароджень в циклах допоміжних репродуктивних технологій для безплідних жінок з аденоміозом є прекоцепційна підготовка агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів.

Встановлено, що у вагітних з аденоміозом порушені процеси плаценталії, які у 7-8 тижнів гестації проявляються статистично значимим

зниженням середнього об'єму хоріону, підвищенням у спіральних та маткових артеріях середнього індексу резистентності та пульсаційного індексу, зниженням сироваткових концентрацій прогестерону, плацентарного лактогену, β -хоріонічного гонадотропіну людини, естріолу, протеїну А, асоційованого з вагітністю, вільного L-аргініну та нітрит-аніонів.

Вперше оцінена розроблена патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-репродуктологів запропонована оптимальна методика прекоцепційної підготовки безплідних жінок з аденоміозом і патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.

Отримані результати дослідження впроваджено в клінічну практику медичних закладів: м. Києва – у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини, м. Миколаєва – у КНП «Пологовий будинок № 2», м. Одеси – у КНП «Пологовий будинок № 7», ТОВ Медичний центр «Оксфорд Медикал на Котовського», ТОВ Медичний центр «Фірма «Оптикор»», м. Херсона – у КНП «Херсонська обласна клінічна лікарня Херсонської обласної ради», про що свідчать акти впровадження.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Здобувач самостійно вивчила і узагальнила сучасний стан проблеми за даними інформаційних джерел. Особисто провела ретроспективний аналіз медичної документації, збирання матеріалу для проспективного дослідження. Самостійно відібрала пацієнтів та

рандомізувала їх на групи, провела їх обстеження, прекоцепційну підготовку і спостереження впродовж вагітності. Дисертант особисто провела аналіз і узагальнила отримані дані, сформулювала висновки і розробила практичні рекомендації, впровадила їх в клінічну практику, написала і оформила дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на: Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015); Науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова) (Київ, 2015); XVI Міжнародному конгресі з репродукції людини (Берлін, 2015); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 2018); На Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2019); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); засіданні кафедри акушерства та гінекології № 1 та Університетської проблемної комісії «Здоров'я матері і

дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету (Одеса, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 5 – статті у фахових виданнях України, 4 – статті у закордонних журналах; 1 – стаття в медичному нефаховому журналі, 1 – стаття в збірнику наукових праць, 4 – тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках тексту і складається з анотацій (16 сторінок), вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 211 посилань (35 – кирилицею, 176 – латиницею) і займає 26 сторінок, додатків (12 сторінок). Робота ілюстрована 37 таблицями та 39 рисунками, частина з яких займає 4 цілих сторінки. Обсяг основного тексту дисертації складає 152 сторінки.

РОЗДІЛ 1
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ
ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК
З АДЕНОМІОЗОМ, ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Дефініція, розповсюдженість, сучасна діагностика аденоміозу

Аденоміоз є доброякісним станом, що визначається як інвазія ендометрія в міометрій з подальшим дифузним збільшенням матки, яка з гістологічної точки зору має ектопічні ендометріальні залози і цитогенну строму, оточені гіперпластичним та гіпертрофічним міометрієм [27]. Сучасна дефініція аденоміозу – доброякісне захворювання матки, при якому інвазія залоз і стромы ендометрія в міометрій відбувається на глибину більше за 2,5 мм від ендометріально-міометрального сполучення з гіперплазією гладком'язової тканини навколо [28-31].

Дані за поширеність аденоміозу в літературі мінливі, коливаються в межах від 14 до 66 %, внаслідок різних гістологічних критеріїв, прийнятих для діагностики та методики отримання зразків [32]. Гістологічний аналіз зразків після гістеректомій, проведених у жінок, які більше не хочуть народжувати, припускає, що аденоміоз має приблизно одна з п'яти жінок після сорока років [33].

Актуальність проблеми аденоміозу обумовлена труднощами діагностики, особливо на початковому етапі розвитку захворювання [25, 34]. Протягом багатьох років діагноз аденоміозу базувався тільки на гістопатологічному дослідженні зразків гістеректомії. Радіологічні методи (гістеросальпінгографія) та гінекологічні ендоскопічні процедури (гістероскопія) для безпосереднього обстеження внутрішньоматкової порожнини не виправдали початкові очікування. У даний час

трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) можуть допомогти у діагностиці аденоміозу з чутливістю 72 % і 77 % і специфічністю 81 % і 89 % відповідно [29, 35-40].

У роботах останніх років показано, що тривимірне УЗД може виявитися точним діагностичним інструментом, який може застосовуватися легко і багаторазово у пацієток з аденоміозом [41]. Мета-аналіз 14 досліджень і 1985 учасниць повідомив чутливість та специфічність ультразвукового діагнозу аденоміозу на рівнях 82,5 і 84,6% відповідно [38].

Найбільш точною є діагностика аденоміозу за допомогою МРТ. МРТ дозволяє виявити маткову з'єднувальну (перехідну) зону (МЗЗ) у внутрішньому шарі міометрія з виразною щільністю сигналу на T2-зважених зображеннях. В нормальній матці МЗЗ визначається як темний шар у середньому близько 5 мм завтовшки. МЗЗ – це внутрішня частина міометрія, яка незважаючи на відсутність гістологічних відмінностей при світловій оптичній мікроскопії, має функціональні відмінності із зовнішнім міометрієм і функціональні подібності з ендометрієм. У невагітній матці міометральні скорочення поширюються виключно з МЗЗ, і їх амплітуда, частота і орієнтація корелюють з фазою менструального циклу (МЦ) [42]. Ці скорочення матки грають життєво важливу роль в декількох репродуктивних процесах, включаючи регуляцію МЦ, швидке спрямоване інтратубарне перенесення сперми, успішну імплантацію та глибоку плацентацию [43]. На T2-зважених МРТ матки аденоміозна зона міометрія може бути чітко відокремлена від ендометрія і зовнішнього міометрія дифузним або локальним потовщенням МЗЗ, що в даний час визнається в якості одного з найкращих маркерів аденоміозу [44].

Для аденоміозу характерно осередкове або дифузне розширення сигналу низької інтенсивності від МЗЗ, що у переважній більшості випадків перевищує 12 мм. Нерівномірність МЗЗ у жінок з аденоміозом значно більше, ніж у жінок без аденоміозу. Крім того, МРТ-рисами аденоміозу є: збільшення

розмірів матки, деформація і асиметрія її стінок, часто куляста форма; неоднорідність структури міометрія з наявністю зон гіпоінтенсивного магнітно-резонансного сигналу, дрібнокістозних включень і кістозних порожнин, заповнених різним рідинним вмістом, кров'ю; інколи формування вузлів [40].

Аденоміоз у половини жінок перебігає безсимптомно, а у іншій половини має клінічні прояви. Типові симптоми, пов'язані з аденоміозом, включають дисменорею, тазовий біль і рясну менструальну кровотечу; крім того, у жінок з цим захворюванням зафіксовано погіршення якості життя [45]. Аденоміоз часто пов'язаний із зовнішнім ендометріозом [46], особливо з глибоким інфільтративним ендометріозом [47].

Отже, аденоміоз є поширеним гінекологічним захворюванням, діагностика якого представляє певні труднощі. Застосування сучасних інструментальних діагностичних технологій надає змогу з високою специфічністю і діагностичною чутливістю виявляти це захворювання.

1.2. Вплив аденоміозу на фертильність

В останні роки потенційний негативний вплив аденоміозу на фертильність набрав обертів внаслідок отримання даних щодо можливого зв'язку цього стану з поганими акушерськими наслідками [142].

Факторами ризику для розвитку аденоміозу тривалий час вважалися похилий вік, багатонародження, ожиріння та попередня маткова хірургія [49]. Враховуючи ці фактори й, особливо те, що багатонародження вважалося як фактор ризику для аденоміозу, існувала точка зору про те, що аденоміоз не є чинником безпліддя. Крім того, аденоміоз в даний час не розглядається як поширена причина для імплантаційної недостатності під час лікування в циклах ДРТ [50, 51]. При цьому переважна більшість гінекологів не

проводять необхідного дослідження на наявність аденоміозу, його лікування або лікування перш, ніж приступати до циклів ДРТ [52].

Вплив аденоміозу на природне зачаття у людини ніколи не оцінювався; єдині дослідження, що аналізують цей результат, були проведені на моделях бабуїнів, у яких аденоміоз негативно впливав на спонтанне зачаття, навіть за відсутності зовнішнього ендометріозу [53].

Більш того, в останні роки внаслідок медикаментозної пролонгації вагітності й завдяки просуванню в технологіях лікування безпліддя загальна кількість вагітностей, ускладнених аденоміозом, збільшилася [10,54] і нещодавні дослідження показали підвищений ризик несприятливих результатів вагітності у цих жінок [10, 55, 56].

Більшість інформації надійшла з досліджень, що вивчають вплив аденоміозу щодо результатів лікування безпліддя методами ДРТ.

Деякі роботи показали негативний вплив на частоту імплантації й збільшення ризику викидня [50, 51, 57, 58], в той час як інші не виявили імплантаційної недостатності при аденоміозі [59, 60]. Недавній метааналіз [45] включав 11 порівняльних досліджень, які оцінювали клінічні результати лікування в циклах ДРТ безплідних жінок з (n=519) і без (n=1535) аденоміозу, діагностованого завдяки УЗД або МРТ. Гетерогенність серед включених досліджень була високою. Серед жінок з аденоміозом показники імплантації, частота клінічних вагітностей на цикл і на перенос ембріонів, вагітність, що продовжується, і живонародження були значно нижчими порівняно з тими, хто не хворів. Частота викиднів була більше, ніж удвічі у жінок з аденоміозом, ніж у жінок без аденоміозу (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,53-3,15). П'ять досліджень, включених в мета-аналізи [58, 60-63], оцінювали частоту народжуваності на цикл і виявили, що присутність аденоміозу призвела до зниження живонароджуваності приблизно на 40 % (ВШ 0,59; 95% СІ: 0,42-0,82). Ці результати узгоджуються з результатами, отриманими P. Vercellini et al. (2014) [64] в попередньому систематичному огляді літератури.

Доступні дані про епідеміологію аденоміозу при вагітності обмежені.

В останні роки частота зареєстрованих вагітностей, пов'язаних з цим станом, постійно зростає внаслідок покращення діагностики, прогресування материнського віку та зростання вагітності, досягнутої завдяки ДРТ [34].

Перші звіти відносяться до кінця 80-х років, коли R. Azziz et al. (1986) [54] опублікував звіт про 72 вагітності у жінок з аденоміозом. У 14 випадках, опублікованих до 1930 р., згадується термін «аденоміома», раніше прийнятий для дефініції одночасної наявності аденоміозу і ендометріозу. Автор виключив усі випадки, коли чітке розмежування між цими двома захворюваннями було недоступним. У решті когорти кількість акушерських або хірургічних ускладнень була високою (n=29) і наявність перфорації або розриву матки повідомлялася у 11 жінок. Крім того, в семи випадках діагностували ектопічні вагітності: дві з них були трубними, одна – шийкова, а чотири – інтрамуральні або в аденоміомах.

Кілька досліджень оцінювали результати пізньої вагітності у жінок з та без захворювання [10, 55, 56]. Діагноз аденоміозу встановлювався за результатами УЗД та МРТ. За даними A. Mochimaru et al.(2015) [56], у жінок з аденоміозом відмічався підвищений ризик передчасних пологів (ВШ 5,0; 95% ДІ: 2,2-11,4); передчасного розриву плідних оболонок (ВШ 5,5; 95% ДІ 1,7-17,7); розродження шляхом кесаревого розтину (ВШ 4,5; 95% ДІ 2,1-9,7); неправильного передлежання (ВШ 4,2; 95% ДІ 1,6-10,8); тяжких післяпологових кровотеч (ВШ 6,5; 95% ДІ 2,2-19,0); малих за гестаційним віком дітей (ВШ 4,3; 95% ДІ 1,8-10,3). F. Hashimoto et al. (2017) [10] у своїй роботі вказують, що у жінок з аденоміозом збільшений ризик пізніх викиднів (ВШ 11,2; 95% ДІ 2,2-71,2); передчасних пологів (ВШ 3,1; 95% ДІ 1,2-7,2); патологічного прикріплення плаценти (ВШ 4,9; 95% ДІ 1,4-16,3); розродження шляхом кесаревого розтину (ВШ 4,0; 95% ДІ 1,9-8,6); прееклампсії (ВШ 21,0; 95% ДІ 4,8-124,5); малих за гестаційним віком дітей (ВШ 3,5; 95% ДІ 1,2-9,0).

У 2007 році С.М. Juang et al. [55] провели дослідження випадок-контроль для того, щоб оцінити ризик передчасних пологів. Діагностика аденоміозу базувалася на даних МРТ або УЗД. Всього було зараховано 312 суб'єктів (випадки передчасних (n=104) і термінових пологів (n=208)), серед них аденоміоз був виявлений у 35 пацієток; жінки з аденоміозом представляли підвищений ризик передчасних пологів (скориговане ВШ 1,84; 95% ДІ 1,32-4,31) і передчасний розрив плідних оболонок (скориговане ВШ 1,98; 95% ДІ 1,39-3,15). Більш того, автори показали, що високий рівень дисменореї був більш поширений у групі передчасних пологів.

Ці результати були підтверджені в японському ретроспективному когортному дослідженні [56], де проаналізовані вагітності у 36 жінок з аденоміозом, діагностованим раніше за допомогою МРТ або УЗД, та у 144 пацієток без захворювання. Випадки показали підвищений ризик передчасних пологів (ВШ 5,0; 95% ДІ 2,2-11,4), передчасного розриву плідних оболонок (ВШ 5,5; 95% ДІ 1,7-17,7), кесаревого розтину (ВШ 4,5; 95% ДІ 2,1-9,7), малих для гестаційного віку дітей (ВШ 4,3; 95% ДІ 1,8-10,3), післяпологових кровотеч (ВШ 6,5; 95% ДІ 2,2-19,0) і неправильних передлежань (ВШ 4,2; 95% ДІ 1,6-10,8). Зокрема, передчасні пологи виявлено у 15 жінок з 36 (42 %) у групі аденоміозу порівняно з 18 з 144 в контрольній групі (13%). Частота кесаревого розтину була надзвичайно великою у групі аденоміозу і сягала майже 60 %, найчастішим показанням для кесаревого розтину було неправильне передлежання плода (25 %). Автори висунули гіпотезу, що правдоподібним поясненням цієї високої частоти плодового передлежання плода у жінок з аденоміозом можливою є зменшена розширюваність стінок матки і звуження внутрішньоматкової порожнини. Було б розумним припустити, що підвищена частота післяпологової кровотечі у жінок з аденоміозом може бути пов'язана з незначною здатністю маткових м'язів адекватно скорочуватися після пологів через наявність функціональних та структурних дефектів міометрія.

У 2017 р. А. Hashimoto et al. [10] виконали ретроспективне дослідження випадок-контроль, у тому числі 49 одноплідних вагітних жінок з захворюванням і 245 одноплідних вагітних жінок без аденоміозу як контроль. Випадки та контролі були однорідні за віком, паритетом і потребою в проведенні ДРТ для зачаття. Як і в попередніх дослідженнях, діагноз аденоміоз проводили методами візуалізації. Жінки з аденоміозом представляли підвищений ризик передчасних пологів (ВШ 3,1; 95% ДІ 1,2-7,2), кесаревого розтину (ВШ 4,0; 95% ДІ 1,9-8,6), малих для гестаційного віку дітей (ВШ 3,5; 95% ДІ 1,2-9,0), викидню другого триместру (ВШ 11,2; 95% ДІ 2,2-71,2), гіпертензивних розладів вагітності (ВШ 6,7; 95% ДІ 2,7-18,2), прееклампсії (ВШ 21,0; 95% ДІ 4,8-124,5), а також неправильного положення плаценти (ВШ 4,9; 95% ДІ 1,6-6,3). До цієї останньої категорії відносилися жінки з передлежанням плаценти і низько розташованою плацентою, що вимагало розродження шляхом кесаревого розтину. Вперше наявність аденоміозу була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку неправильного положення плаценти.

У літературі ненормальна плацентація була описана кілька разів у жінок з ендометріозом [12, 65-67]. Зокрема, жінки з ректовагінальним ендометріозом мали майже в шість разів більший ризик порівняно з жінками з перитонеальним ендометріозом та / або яєчниковою ендометріомою (ВШ 5,8; 95% ДІ 1,5-22,0) [65]. Аденоміоз неодноразово асоціювався з глибоким інфільтративним ендометріозом [33, 68, 69]. У японському дослідженні [10] відсоток жінок з супутнім ендометріозом не проаналізований; тому не можливо зробити висновки за асоціацію патологічної плацентації з формами ендометріозу. Таким чином, ми можемо міркувати, що аденоміоз може діяти як додатковий фактор ризику розвитку передлежання плаценти у жінок з супутнім ендометріозом, особливо для тих жінок, які страждають на глибокий інфільтративний ендометріоз. З іншого боку, на відміну від попереднього дослідження [56], не встановлено статистично значимої різниці

між двома групами дослідження щодо частоти неправильного передлежання плода. Цікаво, що Hashimoto et al. [10] повідомили про підвищений ризик у хворих на аденоміоз гіпертензивних розладів вагітності і прееклампсії, це можна пояснити дефективним ремоделюванням спіральних артерій міометрія від початку децидуалізації, що призводить до збільшення судинного опору і збільшеного ризику дефекту глибокої плацентації [70].

Додаткова подія, яку необхідно оцінити у вагітних жінок з аденоміозом є потенціальний ризик розриву матки, спонтанного або після аденоміомектомії. Розрив матки являє собою рідкісне акушерське надзвичайне ускладнення з материнською і неонатальною захворюваністю і смертністю, частота якого варіює від 0,5 до 3 на 10 000 пологів [71]. У останні десятиліття, декілька повідомлень про окремі клінічні випадки та серію випадків описані у жінок з аденоміозом [54, 72-82].

Отже, результати досліджень останніх років продемонстрували, що вагітності у жінок з аденоміозом мають підвищений ризик численних акушерських ускладнень, особливо втрат вагітності, що свідчить про те, що нагляд за такими жінками повинен бути більш інтенсивним і ретельним, ніж раніше вважалося.

1.3. Патогенез ранніх гестаційних ускладнень при аденоміозі

Численні теорії запропоновані для з'ясування шкідливого впливу аденоміозу на процеси імплантації та гестації.

Асоціацію між аденоміозом і втратами вагітності можна пояснити станом хронічного запалення, яке бере участь в розвитку обох станів. Простагландини являють собою маркер хронічного запалення і у жінок з аденоміозом виявлено підвищені рівні цих речовин [55, 83]. Так само, простагландини пов'язані, як біохімічний фактор, з патогенезом передчасних пологів, обумовленим їх здатністю стимулювати скоротливість матки і

контролювати запальну відповідь, відповідати за розширення і витончення шийки матки [84-86].

Захворювання характеризується аберантною експресією декотрих прозапальних цитокінів та простагландинів. Як результат, місцеве та загальне запалення стимулює контрактильність міометрія і викликає загрозу викидня або припинення вагітності [22].

Крім того, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були успішно прийняті в лікуванні передчасних пологів як у тварин, так і у людини через їх блокування виробництва простагландинів [87, 88]. Так само НПЗП корисні для зниження крововтрати і менструального болю у жінок з аденоміозом [89]. Таким чином, хронічний запальний процес відіграє центральну роль як при невиношуванні, так і при аденоміозі матки.

Ще більше «механістичне» пояснення може бути пов'язане з підвищеним внутрішньоматковим тиском, явищем, яке існує і при аденоміозі, і при передчасних пологах. Насправді, збільшений внутрішньоматковий тиск може бути відповідальним за інвазію міометрія в базальній ендометрій у жінок з аденоміозом, і модифікацію шийки матки у випадку передчасних пологів [90, 91].

Морфологічні дослідження виявили, що у жінок з аденоміозом як еутопічний ендометрій, так і внутрішній міометрій мають функціональні та структурні дефекти [92], які можуть бути залучені до дефективного ремоделювання спіральних артерій міометрія [70] і дефективної глибокої плацентації [48].

Були запропоновані альтернативні патогенетичні механізми, такі як вторинне порушення маткової системи перенесення сперматозоїдів внаслідок змін нормальної міометріальної структури і наявності дисперистальтики матки з подальшим зменшенням ембріональної імплантації [93, 94].

Є гарні біологічні причини підозрювати, що аденоміоз дійсно порушує імплантацію ембріонів гарної якості, перенесених під час лікування в циклах

ДРТ. Недавнє обсерваційне дослідження чітко зв'язало аденоміоз, який був діагностований при МРТ, зі збільшенням числа макрофагів і природних клітин-кілерів (НК-клітин) в ендометрії жінок з безпліддям [49].

Макрофаги, як відомо, продукують хімічні речовини, які можуть завдати шкоди ембріону, такі як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерферон- γ , а також шкідливі реактивні форми кисню. Більш ранні дослідження також пов'язують наявність аденоміозу зі збільшеними концентрації «вільних радикалів» в ендометрії [92], забезпечують можливий механізм, за допомогою якого аденоміоз може порушувати імплантацію й викликати викидень. Наявність окисного стресу і аномалій у вільнорадикальному метаболізмі може змінити маткову рецептивність [95].

НК-клітини є важливими ефекторами в імунній відповіді проти деяких вірусів, паразитів і внутрішньоклітинних бактерій, швидко реагують на інфекції і продукують цитокіни і хемокіни, такі як інтерферон- γ , TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, макрофагальний запальний білок-1 α та -1 β , хемокін, який експресується та секретується Т-клітинами при активації (RANTES) та інші [96], таким чином, також виступають в якості регуляторів адаптивної імунної відповіді [97].

Ендометрій у здорових жінок відрізняються переважною експресією субпопуляції НК-клітин CD56⁺CD16⁻, що має високу продукцію цитокінів, і малою чисельністю субпопуляції CD56⁺CD16⁺, що характеризується цитотоксичними здібностями, високим ангіогенним потенціалом і експресією кілерних Ig-подібних рецепторів [96]. Кількість великих гранульованих лімфоцитів, які експресують CD56⁺CD16⁻ і мають високу продукцію цитокінів, у разі зачаття та імплантації збільшується і досягає піку в кінці першого триместру вагітності. При відсутності імплантації CD56⁺CD16⁻ видаляються з матки разом з іншими ендометріальними клітинами під час менструації. Функції НК-клітин в людській децидуальній оболонці чітко не визначені, але зміни їх чисельності, співвідношення субпопуляцій

асоціюється з нездатністю до імплантації, з ранніми викиднями і порушеннями внутрішньоматкового зростання. Кілька досліджень показали, збільшення числа НК-клітин у жінок з рецидивуючою репродуктивною недостатністю [97-101].

У жінок з аденоміозом спостерігається зниження експресії інгібуючих рецепторів кілерних клітин (KIRs) NKВ1 і GL183 на НК-клітинах ендометрія, але не в міометрії. Однак, експресія KIRs на Т-клітинах, або CD4+, або CD8+, не відрізняється ні в міометрії, ні в ендометрії між жінками з аденоміозом і без нього. Зниження експресії KIRs на НК-клітинах у еутопічному ендометрії у жінок з аденоміозом може бути компенсаторним ефектом, при якому активується цитотоксичність НК-клітин з метою ліквідації аномальних клітин ендометрія, які могли б вийти з еутопічного ендометрія [102]. Існують лише поодинокі роботи, присвячені вивченню НК-клітин в міометрії при аденоміозі [103].

Оцінка товщини МЗЗ при МРТ на сьогодні також вважається найкращим негативним прогностичним фактором імплантаційної недостатності, а збільшення товщини МЗЗ зворотно корелює з частотою імплантації. Було встановлено, що збій в імплантації відбувається досить часто, коли середня товщина маткової сполучної зони перевищує 7 мм [35, 104].

МЗЗ є гормонзалежним компартментом матки і вузькоспеціалізовані хвилі скорочення відбуваються виключно з неї і беруть участь в регуляції різних репродуктивних подій, таких як транспорт сперматозоїдів, імплантація ембріона, глибока плацентація і менструальна кровотеча.

Загальновідомо, що окситоцин може значно збільшувати частоту перистальтичних скорочень матки і є одним з найбільш важливих медіаторів для регуляції скорочення матки не тільки під час вагітності, але і під час невагітного стану. Окситоцинові рецептори широко експресуються в епітеліальних і гладком'язових клітинах матки, в ендометріюїдних

гетеротопіях [43, 105]. УЗД в реальному часі продемонструвало перистальтичні рухи, які залежать від рівня окситоцину, обмежені ендометрієм і МЗЗ в невагітній матці [106]. Показані зміни амплітуди, частоти і напрямку скорочень МЗЗ в нормальній матці і матці з аденоміозом у відповідності з фазами МЦ [43], а також більш високий рівень окситоцину в сироватці крові й більш висока частота скорочень матки у пацієнок з аденоміозом [107].

Аномальна скорочувальна активність матки може лежати в основі важливих репродуктивних розладів при аденоміозі, таких як безпліддя, недостатність імплантації, спонтанний викидень або передчасні пологи. Найбільш переконливо про роль аденоміозу в патогенезі невиношування вагітності свідчать результати проспективних досліджень, проведених в циклах ДРТ. При штучному заплідненні показник викиднів першого триместру вище у жінок з аденоміозом у порівнянні з контролем [41, 64]. У пацієнок з аденоміозом при ДРТ з донорством ооцитів частота викиднів значимо вище в групі аденоміозу (13,1%), ніж в групі аденоміоз + ендометріоз (6,1%) і контролі (7,2%) [51].

Ще у 1991 році Y. Noda et al. [108] показали, що низькі концентрації вільних радикалів необхідні для створення відповідного середовища для раннього ембріонального розвитку. Аномальні рівні концентрації вільних радикалів у еутопічному ендометрії є можливим приводом для імплантаційної недостатності у хворих на аденоміоз, можуть пошкодити ембріон, пригнічувати його розвиток і припинити вагітність [61]. За наявності аномальних рівнів вільних радикалів ембріон може бути атакований активованими макрофагами або Т-клітинами або піддаватися впливу надлишку окису азоту (NO), що може призвести до раннього викидня [109].

Ряд досліджень зосереджувався на ферментах, що продукують або усувають вільні радикали: два з них є особливо цікавими в цьому контексті:

ксантиноксидаза, що виробляє супероксид і супероксиддисмутаза, що виключає її, одночасно виробляє гідроксильні радикали; у свою чергу, вони можуть бути усунені глутатіонпероксидазою. Показано, що у жінок з аденоміозом, синтази окису азоту (NOS), ксантиноксидази, супероксиддисмутази і каталази не коливаються і експресуються надмірно [110, 111]. Цікаво, що введення аГнРГ пригнічує експресію як ендотеліальної, так і індукцибельної NOS, а також утворення пероксинітриду у вогнищах аденоміозу [112].

Змінена рівновага оксидативного та нітрозативного стресу не є єдиним механізмом, за допомогою якого у жінок з аденоміозом може бути вироблено вороже ставлення матки до ембріона. Виявлено ще одну важливу аномалію, яка може призвести до порушення імплантації: у жінок з аденоміозом спостерігається аберантний розвиток ендометрія протягом усієї проліферативної фази, що може призвести до порушень секреторної фази. Це видається внаслідок зміненої васкуляризації ендометрія, збільшення регуляторних факторів, що беруть участь у проліферації судин ендометрія і змін молекулярних маркерів запалення ендометрія [113, 114]. Дійсно, у суб'єктів з аденоміозом як в еутопічному, так і ектопічному ендометрії спостерігається значно більша активність судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), щільності мікросудин [115, 116] і гіпоксію-індуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α) [117]. Крім того, було виявлено ряд аномалій у секреції інтерлейкінів як в еутопічному, так і ектопічному ендометрії суб'єктів з аденоміозом, що також призводить до порушення ранніх подій, пов'язаних з імплантацією. Ці аномалії включають нефізіологічну секрецію інтерлейкіну-6 (IL-6) [118], IL-8 [113] і IL-10 [119]. Аномальна запальна реакція у жінок з аденоміозом погіршує нідацію і може привести до викидня.

Аномальний внутрішньоендометріальний обмін речовин в зміненому ендометрії також може призвести до невдачі імплантації. Оскільки в

аденоміозі вміст IL-6 більш високий [118], це може призвести до підвищення експресії рецепторів естрогенів. Експресія різних ізоформ рецепторів естрогенів- α (ER- α) і - β (ER- β) і прогестеронового рецептора А (PR-A) і В (PR-B) диференційно модулюється в матці з аденоміозом порівняно з контролем [120]. Крім того, в ендометрії суб'єктів з аденоміозом спостерігається надекспресія цитохрому P450 [121]; це явище підвищує локальну продукцію естрогенів [122], і було показано, що надмірна експресія ароматази в ендометрії значно знижує частоту клінічних вагітностей [123]. У цих жінок також спостерігається дефект PR і резистентність до ендogenous прогестерону [124]; такий змінений баланс між естрогенами і прогестероном призводить до персистенції ER- α , враховуючи, що регулювання цього рецептора є однією з основних функцій прогестерону. Надекспресія ER- α в середині секреторної фази зменшує секрецію β -3-інтегринів, негативно регулюється естрогенами, тим самим змінює рецептивність ендометрія [125]. Спостерігається зниження експресії PRs, що може навіть пояснити погану реакцію на препарати прогестерону у жінок з аденоміозом [126].

Аберантна прогестеронова сигналізація в ендометрії відіграє значну роль у порушенні децидуалізації при аденоміозі. Еутопічні клітини ендометрія у жінки з ендометріозом не спроможні знизити регуляцію генів, необхідних для децидуалізації, таких як ті, що беруть участь у регуляції клітинного циклу, що призводить до нестримної проліферації. Було визначено кілька чинників резистентності до прогестерону в ендометрії [127], включаючи: генетичні і епігенетичні чинники [128-130]; поліморфізм гена PR [131]; вроджену "попередню підготовку", завдяки чому внутрішньоутробне середовище робить дітей, схильних до ендометріозу [132]; порушену експресію microRNAs [133]; зміни продукції ключових паракринних медіаторів дії прогестерону в ендометрії – ретиноїдів і резистентність до ретиноїдів [134]; формування стромальних фібробластів зі змінених клітин-попередників мезенхімальних стовбурових клітин, які

демонструють підвищення регуляції безліч прозапальних генів [135]. Дія прогестерону має вирішальне значення для зменшення запалення в ендометрії і девіантна прогестеронова сигналізація призводить до прозапального фенотипу [136]. І навпаки, хронічне запалення може викликати стійкий до прогестерону стан.

Цитокіни також відіграють важливу роль у резистентності до прогестерону через альтерації PRs. Фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) і IL-1 β безпосередньо зменшують рівні обох форм PRs, можливо, за допомогою епігенетичної модифікації. Наприклад, TNF- α -експозиція призводить до гіперметилування промотору ізоформи PR-B в ендометріюїдних клітинах, що викликає зниження експресії і збільшення співвідношення PR-A / PR-B [137]. Можливо також прозапальні цитокіни порушують функцію рецептора через зміни стероїду рецепторних білків-шаперонів, таких як імунофілін FK506 зв'язуючий білок-5 (FKBP5), і коактиватори рецептора, такий як клон 5 / коактиватор рецептора андрогена 55 (NIC-5 / ARA55) [63]. Інші механізми, через які прозапальні цитокіни порушують функцію PR, здійснюються шляхом прямої конкуренції за корегулятори PRs або інтерференції між функціональними мостами, що з'єднують PRs і інші транскрипційні фактори, такі як FOXO1, необхідні для експресії ключових мішеней PRs [138].

Генетичні причини резистентності до прогестерону включають поліморфізми гена рецептора прогестерону, змінену експресію мікроРНК та епігенетичні модифікації рецепторів прогестерону та їх мішеней. Наслідком резистентності до прогестерону є те, що гормональна терапія природнім прогестероном стає неефективною для підгрупи жінок з ендометріозом. Синтетичний прогестин, такий як дидрогестерон, має високу афінність до PR [139], стимулює синтез прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF), який запускає механізми імуносупресії під час вагітності: інгібування цитотоксичності NK-клітин, зміна шляху диференціювання Т-клітин в бік

Th2, переважання регуляторних протизапальних цитокінів (IL-4, IL-6, IL-10) [140].

У ектопічному ендометрії імунозабарвлення ER- α не змінюється протягом МЦ ні в залозах, ні в стромі, циклічні зміни його експресії у внутрішньому або зовнішньому міометрії відсутні. Крім того, експресія ER- β в проліферативній фазі статистично достовірно вище у функціональній частині залоз порівняно з контролем. Експресія аналогічно вище в базальних відділах, у стромі, у МЗЗ і зовнішньому міометрії, порівняно з контрольною тканиною, де експресія слабка і не демонструє статистично значущої варіації в залежності від фази МЦ [120]. Більш висока експресія ER- β в міометрії аденоміозної матки, таким чином, може сприяти наявності класично описаної гіперплазії міометрія [141].

До невдач імплантації можуть призвести зміни експресії деяких молекул, позначених як "маркери імплантації", які експресуються ендометрієм і необхідні для успішної взаємодії між зародком і ендометрієм [142]. Під час вікна імплантації деякі з цих маркерів знижуються в ендометрії жінок з аденоміозом, що свідчить про те, що зміни протеомного профілю ендометрія можуть порушувати процеси прогресування вагітності.

Зокрема, було продемонстровано, що LIF асоціюється з ендометріальною сприйнятливістю і нижчий у жінок з безпліддям порівняно зі здоровим контролем [143]. Також було показано, що експресія LIF знижується в ендометрії у жінок з аденоміозом під час секреторної фази, і коли ці жінки мають анамнез безпліддя, вони показують значно нижчі рівні LIF в промивній рідині матки у порівнянні з фертильним контролем [144]. Слід відмітити, що пацієнтки з аденоміозом показують не тільки суттєво знижені рівні експресії LIF в ендометрії, але й паралельно його рецептора – LIFR на тлі зменшення активності сигнального перетворювача і активатора транскрипції 3 (STAT3) та позаклітинної сигнально-регульованої кінази (ERK) фосфорилування. Значне зниження експресії LIFR та зменшення

активації подальшої передачі сигналів STAT3 і ERK підтримують порушення імплантації, зареєстровані у пацієток з аденоміозом [145].

Такі молекули імплантації, як $\alpha 4$, $\beta 3$ - інтегрини, з'являється на поверхні епітеліальних клітин як ембріона, так і ендометрія, а також на материнських поверхнях під час вікна імплантації і продовжують секретуватися під час вагітності [146]. У пацієток з аденоміозом порушується експресія адгезивних молекул інтегринів $\beta 3$ та $\alpha 4\beta 1$. Відзначається відсутність або слабка, нерівномірна експресія, запізнення виникнення експресії в периімплантаційний період [147].

Інформація щодо деяких інших білків, таких як глікоделін, остеопонтин і вітронектин, які, як вважають, опосередковують взаємодію трофобласта та ендометрія під час вікна імплантації та знижуються у жінок з ендометріозом [148, 149], все ще відсутня у випадку аденоміозу, але принаймні можна припустити, що такий механізм також може бути задіяний.

Важливим фактором, який може бути залученим у порушення імплантації у жінок з аденоміозом, є змінена функція гена НОХА-10. Цей ген є частиною транскрипційних факторів, що містять гомеобокс, необхідних для ембріонального розвитку та правильного росту ендометрія у дорослому періоді [150], а у жінок з аденоміозом його експресія значно нижча у середню секреторну фазу порівняно з фертильним контролем [151].

У парах, які страждають від невиношування вагітності, поширеність хромосомних аномалій варіює від 2 до 8 % [152]. Клінічні результати дисбалансів каріотипу, як правило, смертельні для розвитку ембріона, що призводить до повторюваних мимовільних абортів або до ранньої неонатальної смертності [153]. Роботи щодо вивчення цитогенетичних особливостей абортивного матеріалу при викиднях на тлі аденоміозу в доступній нам літературі не знайдено.

Розрив матки при наявності аденоміозу може бути пов'язаний зі структурними змінами міометрія, коли міоцити розділені пухкою сполучною

тканиною, яка заповнена менш еластичними колагеновими фібрилами [32, 75]. Ці модифікації можуть викликати таке зменшення еластичності тканини міометрія, що стінка матки після реконструкції може поступатися за розтяжністю, міцністю і мати відповідно збільшення ризик розриву матки [32].

Отже, вірогідні патогенетичні чинники репродуктивних порушень при аденоміозі численні і до кінця не з'ясовані. Основні з них стосуються порушень рецепторного апарату, протеомного профілю та імунореактивності, резистентності до прогестерону, дисперистальтичної активності матки. Необхідні подальші дослідження щодо визначення етіопатогенетичних механізмів впливу аденоміозу на імплантацію та плацентацію.

1.4. Вплив профілактично-лікувальних технологій при аденоміозі на фертильність

Ендометріоз відноситься до естроген-залежних захворювань. Ендометріодна тканина характеризується більш високою локальною сприйнятливістю естрадіолу (E_2), що може бути пов'язаним з підвищеним біосинтезом ферменту ароматази і порушенням конверсії потужного E_2 в менш сильний естрон (E_1). У нормі прогестерон сприяє перетворенню проліферативного ендометрія в секреторний. У ендометріодних гетеротопіях цей ефект пригнічений локальним збільшенням ендогенного E_2 , що приводить до неповної трансформації ендометрія. Це блокує вкрай важливий механізм захисту, викликаного естрогенами росту ендометрія. Гормональна терапія ендометріозу припускає пригнічення естрогенної активності і/або посилення ефектів прогестерону і/або протизапальну дію [154].

G. Younes et al. (2017) [45] провели окремий аналіз оцінки ефектів хірургічної або медикаментозної терапії аденоміозу на фертильність. У цей

аналіз було включено чотири ретроспективні дослідження. Два дослідження порівнювали консервативну хірургію плюс лікування аГнРГ проти самостійного лікування аГнРГ [155, 156]. Загальна кількість зарахованих пацієнтів була невеликою (n=105), тому остаточний висновок не може бути зроблений; однак, здається, хірургічне лікування плюс лікування аГнРГ було пов'язане з більшою частотою настання вагітності (ВШ 6,22; 95% СІ: 2,34-16,54).

Ефект передконцепційної підготовки аГнРГ перед лікуванням в циклах ДРТ був оцінений в двох дослідженнях [157, 158], які показали проспективні результати настання вагітності. аГнРГ повинні надавати сприятливу дію через індукцію апоптозу, зменшення запалення і ангіогенезу [159]. Зокрема, біопсія ендометрія у жінок з аденоміозом показала агрегацію макрофагів в межах поверхневих залоз ендометрія, що може заважати імплантації ембріона. Пролонговане гіпоестрогенне середовище, вторинне після введення аГнРГ, може викликати зміни МЗЗ, що може підвищити шанси імплантації ембріона [70]. Однак, використання аГнРГ пов'язане з деякими недоліками, у тому числі з більш тривалою стимуляцією яєчників і необхідністю використання більш високих доз гонадотропінів, особливо у свіжому циклі [45].

Попередні дослідження по вивченню впливу аденоміозу на результати ДРТ використовували довгі знижувальні протоколи, але не протоколи з антагоністами ГнРГ (антГнРГ), які в даний час стають стандартним лікуванням в циклах ДРТ через їх поліпшений профіль для пацієнтки та через низький рівень побічних ефектів [160]. Довгі знижувальні протоколи викликають тимчасовий дефіцит естрогенів, який може тимчасово інактивувати аденоміоз і нормалізувати деякі з порушених функцій ендометрія [161]. Цим може пояснити раніше опубліковані спостереження щодо відсутності ефекту аденоміозу на імплантацію ембріонів. Цей період потенційно терапевтичного дефіциту естрогенів не відбувається в циклах з

антГнРГ. Питання про те, чи погіршує аденоміоз імплантацію ембріонів в циклах з антГнРГ досі залишається відкритим.

У останньому огляді літератури J.-J. Li et al. (2018) [162], присвяченому практичним рекомендаціям щодо менеджменту аденоміозу у жінок, які бажають поліпшити або зберегти фертильність і планують проходити лікування в циклах ДРТ, рекомендується розглянути наступні стратегії менеджменту:

✓ *Терапія аГнРГ перед циклом ДРТ.* Декілька досліджень показали, що попередня терапія аГнРГ перед циклом ДРТ покращує результат вагітності. L.-M. Zhou et al. (2013) [163] проаналізували клінічну ефективність леупрореліну ацетату в лікуванні аденоміозу матки у пацієнок з безпліддям. Вони виявили, що після 2–6 місяців терапії леупрореліном ацетатом, середній об'єм матки значно зменшився з 180 ± 73 до 86 ± 67 см³, що призвело до поліпшення імплантації ембріона і частоти клінічної вагітності.

✓ *Довгий протокол КОС.* У жінок, які не приймали аГнРГ перед ДРТ, як описано вище, слід розглянути довгий протокол з аГнРГ, оскільки це сприяє індукції децидуалізації аденоміозних ділянок, що робить неактивним захворювання. T. Tao et al. (2015) [164] показали, що протокол з антГнРГ, здається, поступається довгому протоколу з аГнРГ, і останній виявився пов'язаним із збільшенням частоти настання вагітності та зниженням частоти викиднів.

✓ *Двоступінчасте запліднення in vitro.* Пацієнти можуть пройти КОС, забір овоцитів та їх запліднення з подальшою вітрифікацією, переносом вітрифікованих/відігрітих ембріонів на більш пізньому етапі. До переносу проводиться супресія аГнРГ протягом 3 місяців або більше до інактивації аденоміозу. Перенос вітрифікованих/відігрітих ембріонів здійснюється в першому циклі замісної гормонотерапії після терапії пригнічення аГнРГ, до початку відновлення аденоміозної поразки до

попереднього розміру і можливості її несприятливого впливу на імплантацію, може поліпшити результат.

✓ *Макетний трансфер ембріонів.* Виконання макетного перенесення ембріонів є бажаним у жінок з аденоміозом, оскільки це може допомогти оцінити довжину і положення порожнини матки, вибрати правильний катетер для переносу і попередити лікаря-репродуктолога про будь-які додаткові заходи безпеки (наприклад, використання дилатації тіла або шийки матки). Особливо бажаний макетний трансфер ембріонів у осіб з збільшеною маткою або спотвореною порожниною матки.

✓ *Перенесення одного ембріону.* Встановлено, що аденоміоз пов'язаний з підвищеною частотою передчасних пологів, прееклампсією та викиднем другого триместру порівняно з контрольною групою [10]. Отже, слід уникати багатоплідної вагітності, тому слід проконсультувати подружжя щодо доцільності трансферу одного ембріону. Жінкам, які мали аденоміомектомію до ДРТ, також рекомендується мати перенесення одного ембріону, щоб уникнути багатоплідної вагітності з метою мінімізації ризику розриву рубця.

✓ *Протокол замісної гормонотерапії перед трансфером вітрифікованих/відігрітих ембріонів.* Попереднє призначення аГнРГ для придушення вісі яєчники-гіпофіз до проведення замісної гормональної терапії для підготовки ендометрія в кріоциклах показало поліпшення результату порівняно з замісною гормональною терапією без призначення аГнРГ. У дослідженні, що включало 339 пацієнтів з аденоміозом, 194 отримували довгостроковий аГнРГ, а також замісну гормонотерапію і 145 – із замісною гормонотерапією. Частота клінічної вагітності, імплантації та тривалість вагітності у групі з аГнРГ та ЗГТ були значно вищими, ніж у групі, що одержувала тільки замісну гормонотерапію і становили 51,35 проти 24,83 %, 32,56 проти 16,07 % та 48,91 проти 21,38 % відповідно [157].

✓ *Скоротливість матки та терапія атосибаном.* Кілька функціональних досліджень показали, що надмірна скоротливість матки (> 5 скорочень в хвилину) існує приблизно у 30 % пацієнтів, яким перенесли ембріони, і це може мати значний негативний вплив на подальшу ембріональну імплантацію та клінічні показники вагітності [165]. Частота аномальної скоротливості виявилася вищою у жінок з аденоміозом [166], що може частково пояснити більш високу частоту репродуктивної недостатності, що спостерігається в цій групі жінок. Хоча останні дані свідчать про те, що рутинне застосування терапії атосибаном не покращує результат [167], можливо, що використання атосибану у вибраній групі жінок з аберантними скороченнями матки під час перенесення ембріонів може поліпшити результат. В ідеалі, жінок з аденоміозом рекомендується проаналізувати на наявність аномальних скорочень матки під час ембріотрансферу; якщо результати є аномальними, обговорюється терапія атосибаном; в альтернативному варіанті можна розглянути можливість проведення емпіричної терапії атосибаном у жінок з аденоміозом та рецидивуючими порушеннями імплантації.

✓ *Звична недостатність імплантації.* Звична імплантаційна недостатність діагностується, коли неможливо досягти клінічної вагітності після перенесення щонайменше чотирьох доброякісних ембріонів у мінімум трьох свіжих або кріоциклах у жінок віком до 40 років [168]. Відомо, що аденоміоз асоціюється із звичною недостатністю імплантації [169]. Жінкам із звичною недостатністю імплантації рекомендується запропонувати 3D сканування або МРТ, щоб встановити, чи є аденоміоз; якщо присутній аденоміоз, вищезгадані стратегії менеджменту повинні бути прийняті для поліпшення результату.

У 2014 р. систематичний огляд [47] оцінив вплив аденоміозу на репродуктивну функцію у жінок, які перенесли операцію з приводу ректовагінального та колоректального ендометріозу. П'ять обсерваційних

досліджень були включені в аналіз. У цілому серед жінок, які бажали мати вагітність, 7/59 (11,9%) з супутнім аденоміозом завагітніли, порівняно з 74/172 (43,0%) серед тих, хто не хворів. Таким чином, співіснування аденоміозу та глибокого інфільтративного ендометріозу було пов'язано з 68 %-им зниженням ймовірності вагітності. Консервативна хірургія глибокого інфільтративного ендометріозу являє собою складну процедуру зі значним ризиком серйозних інтра- та післяопераційних ускладнень [170, 171] і рецидивів симптомів [172]. Вибір між хірургічним проходом або направленням до циклів ДРТ повинний бути ретельно продуманим і кращим є індивідуальний підхід.

Проспективне іранське дослідження [80] оцінило результати вагітності після попередньої аденоміомектомії у 70 пацієток; частота вагітності досягала 30 % (n = 21, серед яких природне зачаття n = 7, ДРТ – n = 14); відбулося 2 випадки розриву матки при 32 і 37 тижнях вагітності, і народження живих дітей було зареєстровано у 16 жінок.

Y. Otsubo et al. (2016) [81] оцінили асоціацію товщини стінки матки з результатом вагітності у 23 жінок, які раніше лікувалися консервативною операцією при дифузному аденоміозі матки. У всіх випадках була виконана лапаротомія. З 23 жінок 8 (35 %) мали ранній викидень і 2 (9 %) розрив матки, відповідно на 16-ому і 19-ому тижнях вагітності. В обох випадках розриву матки вагітність була досягнута за допомогою ДРТ і товщина стінки матки перед зачаттям, виміряна за допомогою МРТ, склала ≤ 7 мм.

Крім того, в систематичному огляді G. Younes, T. Tulandi (2018) оцінили репродуктивні результати після консервативних операцій з приводу аденоміозу [173]. Було включено 11 досліджень, частота вагітності варіювала широко (25-100%), також, як і частота живонароджуваності (32-100%). Як передбачувалося, повне висічення вузлів аденоміозу призводило до більш високих коефіцієнтів вагітності порівняно з неповним висіченням, і

найкращі результати виявлено у тих жінок, які пройшли повне видалення кістозних аденоміом.

Дані епідеміологічних досліджень [10, 55, 56] припускають, що у вагітних з аденоміозом матки існує підвищений ризик деяких акушерських ускладнень, зокрема, викиднів, передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок. Ці результати вказують на доцільність пренатального консультування жінок з аденоміозом і припускають, що ця категорія жінок вимагає більш дбайливого допологового ведення, ніж очікувалося раніше.

Аденоміоз надає шкідливу дію на результати ДРТ, знижує частоту настання вагітності та живонароджуваності, підвищує рівень викиднів [45, 64, 174]. Поєднання аденоміозу з глибоким інфільтративним ендометріозом може погіршити цей згубний вплив, що стосується як шансів народжуваності, так і можливих ускладнень вагітності я, зокрема, ризик передлежання плаценти. Тому при передконцепційній підготовці необхідно проводити ретельний скринінг жінок на аденоміоз і оцінювати наявність глибокого ендометріозу.

При наявності аденоміозу застосування аГнРГ перед лікуванням в циклах ДРТ показало обнадійливі результати, однак для підтвердження потрібні додаткові дослідження, які б доводили цей благотворний ефект.

Перед запропонованим консервативним хірургічним лікуванням аденоміозу у жінок потрібно усвідомлювати потенційний збільшений ризик розриву матки в разі майбутньої вагітності. У разі консервативної операції при аденоміозі, слід мінімізувати видалення нормального міометрія, а також ретельно виконувати реконструкцію стінки матки з метою уникнення залишення мертвих просторів [173]. Найкраща хірургічна техніка залишається відкритим питанням, щоб визначитися з метою не лише надання допомоги і збільшення симптомів шансів зачаття, але й мінімізувати ризик розриву матки.

Важливим питанням є необхідність та доцільність медикаментозної підтримки вагітності у жінок з аденоміозом у ранні терміни гестації з погляду на те, що для цього захворювання характерна висока частота викиднів як при природній, так і при штучній концепції. У той же час звісно, що застосування вагінального мікронізованого прогестерону на протязі прегравідарної підготовки і під час гестації знижує ризик викидня у пацієнок зі звичним невиношуванням [175]. Перший триместр вагітності є найбільш відповідальним періодом гестації і багато в чому визначає її подальший перебіг і перинатальні наслідки. Медикаментозні інтервенції, спрямовані на збереження вагітності, повинні бути максимально обґрунтовані і доцільні, щоб застосовувані засоби не порушували складних гормональних і імунологічних взаємовідносин. Тому необхідні подальші дослідження у цьому напрямку при аденоміозі [176].

Отже, на підставі проведеного огляду використаних джерел можна зробити наступні висновки: аденоміоз приводить до виникнення під час вагітності різноманітних ускладнень. Це потребує проведення пошуку етіопатогенетичних порушень гестаційного процесу при аденоміозі та розробки патогенетично обґрунтованих методик преконцепційної підготовки, профілактично-лікувальних методик ведення вагітності у жінок з цією патологією. Тому актуальним є дослідження метою якого є знизити кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованої методики преконцепційної підготовки та профілактично-лікувальної тактики ведення вагітних у першій половині вагітності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріал дослідження

Дослідження проведено на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за період з 2015 по 2019 рр. (2015-2017 рр. – ректор академік НАМНУ, професор, д. мед. н. В.М. Запорожан; 2018-2019 – в.о. ректора, д. мед. н., професор В.Ю. Сухін); кафедри акушерства та гінекології № 1 (зав. каф. – проф., д.мед.н. І.З. Гладчук); КУ «Міська клінічна лікарня № 1» м. Одеси (головний лікар – Григор'єв Є.О.); КНП «Пологовий будинок № 7» (головний лікар – проф., д.мед.н. Москаленко Т.Ю.); Університетська клініка «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ (директор – доцент, к.мед.н. Муратова Т.М.). Морфологічні дослідження проводилися на базі відділення патологічної анатомії «Центру відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ – зав. к.мед.н., доц. Л.Г. Роша.

В основу роботи була покладена наступна робоча гіпотеза:

1. Основою профілактики будь-яких ранніх гестаційних ускладнень є проведення преконцепційної підготовки та застосування патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

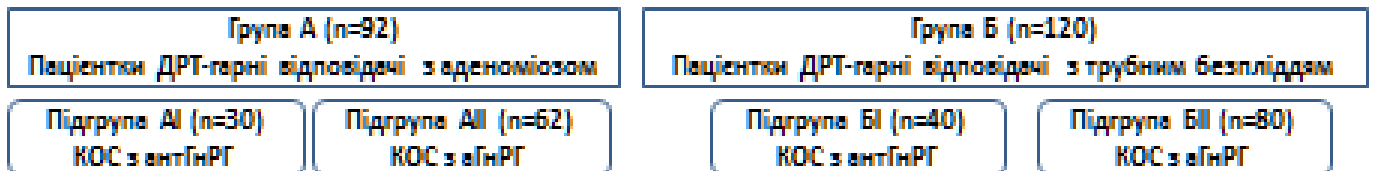
2. Репродуктивні порушення у жінок з аденоміозом пов'язані зі змінами епітеліо-мезенхімальних співвідношень в матці, протеомного профілю і імунореактивності ендометрія, контрактильності міометрія, дефективною глибокою плацентацією і дисфункцією плаценти, що потребує відповідної корекції.

3. Проведення преконцепційної підготовки аГнРГ та імунomodуляторами, підтримка гестагенами та препаратами L-аргініну в

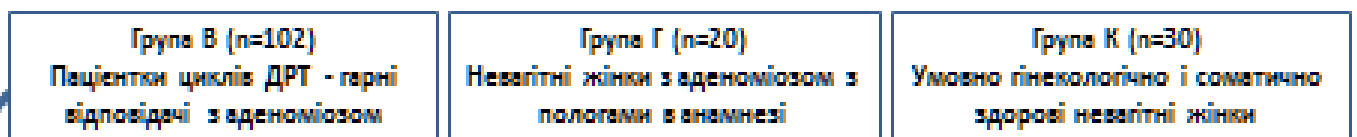
першій половині вагітності сприяють поліпшенню процесів імплантації та плацентації, що приводить до зниження раних гестаційних ускладнень.

На *першому етапі* для оцінки безпосереднього впливу аденоміозу на перебіг вагітності проведено ретроспективний аналіз репродуктивних результатів циклів ДРТ у 92 жінок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу (група А) порівняно із 120 жінками гарними відповідачами з відсутністю маткових труб (група Б), які також потребували лікування в циклах ДРТ (рис. 2.1).

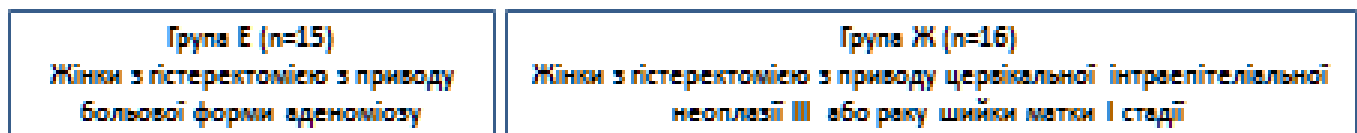
I. Оцінка безпосереднього впливу аденоміозу на репродуктивні результати



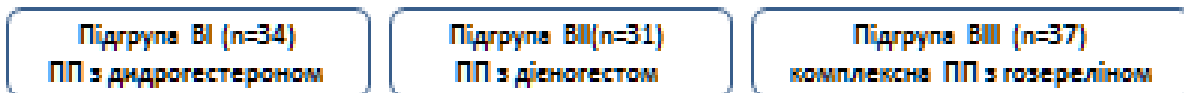
II. Вивчення патогенезу репродуктивних порушень у певній частині жінок з аденоміозом IIA. Оцінка протеомного профілю та імунореактивності ендометрія



IIБ. Оцінка експресії окситоцинових рецепторів в міометрії при аденоміозі та встановлення її взаємозв'язку з перистальтичною активністю матки



III. Оцінка ефективності різних методик прекоцепційної підготовки (ПП) при аденоміозі



IV. Оцінка впливу різних методик ведення вагітних у першій половині вагітності

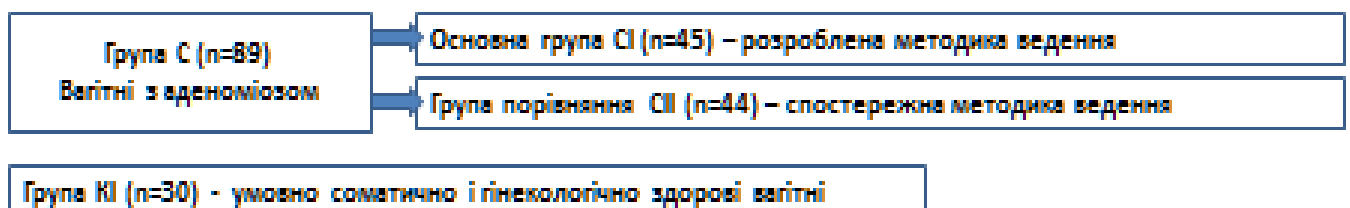


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Групи А і Б були однорідні за методикою проведення контрольованої оваріальної стимуляції (КОС). У 30 жінок групи А (підгрупа АІ) і 40 жінок групи Б (підгрупа БІ) КОС виконували за протоколом з антГнРГ, у 62 осіб групи А (підгрупа АІІ) і 80 групи Б (підгрупа БІІ) – за довгим знижувальним протоколом з аГнРГ. Пацієнтки були обстежені відповідно Наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 про порядок застосування ДРТ в Україні.

Критеріями включення в групу А були: наявність аденоміозу за даними МРТ або УЗД; регулярний МЦ; безпліддя; вік до 40 років; нормальний оваріальний резерв (кількість антральних фолікулів > 7 , антимюлерова гормону (АМГ) $> 1,1$ нг/мл, базальний рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в ранню фолікулінову фазу < 10 мМО/мл).

Критеріями виключення з групи А були погані відповідачі по Bologna criteria: і. вік жінки ≥ 40 років або будь який інший фактор поганої відповіді; іі. «погана відповідь» на КОС в анамнезі (≤ 3 овоцитів при застосуванні стандартного протоколу КОС); ііі. зниження показників оваріального резерву (кількість антральних фолікулів < 7 , АМГ до $1,1$ нг/мл, базальний рівень ФСГ в ранню фолікулінову фазу > 10 мМО/мл); жінки з відомою імунологічною недостатністю; наявність маткових аномалій (лейоміома, поліпи матки, маткова перетинка); цукровий діабет та інша ендокринна патологія; отримання менше двох ембріонів, доступних для переносу; товщина ендометрія < 8 мм до переносу ембріонів; вибуття з-під спостереження.

Вивчалися показники проведення ДРТ та репродуктивні результати. Також виконано цитогенетичні дослідження 11 зразків ворсин хоріона з абортівного матеріалу від пацієнток з аденоміозом і 5 зразків від осіб з трубним фактором безпліддя.

На *другому етапі* для з'ясування можливих патогенетичних механізмів репродуктивних порушень у певної частини жінок з аденоміозом було проведено порівняльний імуногістохімічний аналіз 102 пайпель-зразків еутопічного ендометрія від невагітних жінок репродуктивного віку з

аденоміозом та безпліддям (група В) і від 20 невагітних жінок з аденоміозом, у яких в анамнезі була бажана вагітність і закінчилася пологами та не реєструвалися епізоди мимовільного переривання вагітності (група Г), а також від 30 умовно гінекологічно здорових жінок, які звернулися для введення внутрішньоматкової системи з метою контрацепції (контрольна група К). Вивчений протеомний профіль та імунна реактивність еутопічного ендометрія.

Критерії включення в групу В: наявність безпліддя протягом 3-6 років; наявність аденоміозу I-II ступеня, підтвердженого радіологічними методами дослідження; вік не більше 35 років на момент включення в дослідження; регулярний МЦ 24-38 днів; відсутність протипоказань для проведення програми ДРТ (Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»; відсутність гормонотерапії протягом шести місяців; інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення з групи В були: вік пацієнок понад 35 років; інші локалізації ендометріозу, наявність рубця на матці, пороки розвитку матки, лейоміома матки, хронічний ендометрит та інша гінекологічна патологія; гідросальпінкс і / або тубооваріальне утворення в анамнезі; наявність хронічних екстрагенітальних захворювань в стадії субкомпенсації і декомпенсації протягом року до проведення дослідження; чоловічий та ендокринний фактор безпліддя; відмова пацієнтки від участі в дослідженні.

Для оцінки експресії окситоцинових рецепторів в міометрії при аденоміозі та встановлення її взаємозв'язку з перистальтичною активністю матки була обстежена 31 хвора репродуктивного віку. До основної групи Е увійшли 15 жінок, прооперованих з приводу больової форми аденоміозу, а до контрольної групи Ж – 16 пацієнок з регулярним МЦ, гістеректомія яким була виконана з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III або раку шийки матки I стадії без явищ генітального ендометріозу. Аналогічний

вибір контрольної групи вказується в інших дослідженнях, присвячених вивченню експресії окситоцинових рецепторів в клітинах гладенької мускулатури матки [54, 60].

Пацієнтки груп Е і Ж на протязі 6 місяців до операції не отримували будь-яку гормональну терапію, не використовували внутрішньоматкові системи, не мали в цей період будь-яких вагітностей і внутрішньоматкових маніпуляцій, були однорідні за Усі жінки пройшли повне інструментальне та лабораторне передопераційне обстеження. Реєстрацію скорочувальної активності субендометріальних шарів міометрія виконували при УЗД в сагітальній проекції цілої матки і фіксованим протягом 5 хв. становищем з відеозаписом всього сканування. При цьому спрямованість перистальтичних хвиль (цервіко-фундальна або фундо-цервікальна) диференціювали за методикою, описаної Е.А. Lyons в 1991 [177]. Оперативні втручання були проведені в плановому порядку в середині секреторної фази. У всіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно, проведено імуногістохімічне дослідження експресії окситоцинових рецепторів в міометрії.

На третьому етапі досліджень вплив різних методик прекоцепційної підготовки на васкуляризацію міометрія; гормональний статус, протеомний профіль та імунореактивність ендометрія, репродуктивні результати. Оцінені результати проведення прекоцепційної підготовки 102 безплідних жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу групи В, які потребували лікування в циклах ДРТ. У групі В виділено три підгрупи. Пацієнтки групи VI (n=34) отримували при прекоцепційній підготовці дидрогестерон по 10 мг двічі на добу протягом трьох місяців; групи VII (n=31) – дієногест по 5 мг один раз на добу три місяці; групи VIII (n=37) – гозерелін по 3,6 мг підшкірно один раз в 28 днів тричі та настоянку суміші лікарської рослинної сировини: коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок по 30-40

крапель, розведених в $\frac{1}{2}$ склянки перевареної води кімнатної температури за 30 хв. до їжі тричі на день три місяці, а також на третій місяць по 2 мл внутрішньом'язово через день десять ін'єкцій розчину, який вміщує 5 мг регуляторних пептидів, отриманих з плацентарної тканини великої рогатої худоби.

З метою виключення впливу методики КОС на репродуктивні результати в якості єдиного протоколу ДРТ для всіх жінок, включених в дослідження, застосовували довгий протокол КОС у знижувальному режимі з аГнРГ і рФСГ. Рекombінантний ФСГ починали вводити після досягнення десенситизації гіпофіза в протоколах з аГнРГ та з 2-5-го дня поточного МЦ в протоколах з антГнРГ в добовому дозуванні 150-375 МО підшкірно. Тригер овуляції рекombінантного ХГЛ застосовували в дозі 6500 МО підшкірно при наявності двох лідируючих фолікулів ≥ 20 мм в діаметрі або трьох фолікулів ≥ 18 мм в діаметрі. Введення рекombінантного ХГЛ здійснювалося за 34-36 годин до передбачуваної трансвагінальної пункції фолікулів, яка виконувалась під контролем ультразвукового сканера ESAOTE MyLab 50 XVision (Італія) або Honda Electronics HS-2000 (Японія).

Для преінкубації, запліднення ооцитів і культивування ембріонів використовували середовища для культивування фірми Vitrolife (Швеція). Підрахунок кількості отриманих овоцитів проводився за загальноприйнятою шкалою. Запліднення зрілих овоцитів в контрольній групі виконувалась методом інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в овоцит. Кількість перенесених ембріонів на трансфер не перевищувала двох.

Перенесення ембріонів проводили на 3-у або 5-у добу після трансвагінальної пункції фолікулів у свіжому циклі або розморожених ембріонів в сегментованому циклі з використанням одноразових катетерів (COOK MEDICAL INC., Австралія) під контролем УЗД. Посттрансферний період вели із застосуванням препаратів прогестерону, прийом яких починали через 24 години після трансферу ембріонів.

Оцінка ефективності ДРТ проводилася дослідженням рівня ХГЛ через 12-14 днів від моменту перенесення ембріонів (біохімічна вагітність) і ультразвуковим підтвердженням маткової вагітності через 28 діб після трансферу ембріонів (клінічна вагітність). Оцінювалися перебіг раннього гестаційного процесу і результат пологів.

На четвертому етапі проаналізований вплив різних методик ведення 89 вагітних з попередньо радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу (група С) на розвиток гестаційних ускладнень у першій половині вагітності. Групу С рандомізовано на дві групи СІ і СІІ. У основну групу СІ (n=45) увійшли жінки, які отримували дидрогестерон *per os* по 10 мг двічі на добу з моменту встановлення вагітності до 20 тижнів вагітності; фолієву кислоту *per os* по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12 тижнів вагітності; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу з 8-го до 10-го та з 14-го до 16-го тижня вагітності.

При виникненні симптомів загрози переривання вагітності жінки групи СІ приймали 40 мг дидрогестерону одноразово *per os*, потім по 10 мг кожні 8 годин до зникнення симптомів загрози аборту, продовжували лікування в ефективній дозі протягом тижня з подальшим зниженням дози (10 мг дидрогестерону двічі на добу) до 20 тижнів гестації; супозиторії ректально тричі на добу, один яких містив: *Atropa bella-donna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг до зникнення симптомів загрози аборту; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу два тижні; при наявності кров'янистих виділень з статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми призначали транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

Групу порівняння СІІ (n=44) склали жінки, які отримували фолієву кислоту по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12

тижнів вагітності. При виникненні загрози переривання вагітності жінкам призначали ректально засіб, один супозиторій якого містить: *Atropa belladonna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг, по одному супозиторію ректально тричі на добу; при наявності кров'янистих виділень зі статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми вагітні отримували транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

Контрольну групу КІ склали 30 умовно соматично та гінекологічно здорових вагітних.

Отже, усього було обстежено 514 пацієнток, з яких 318 з аденоміозом (229 невагітних та 89 вагітних), 120 осіб з трубним безпліддям, 16 – з пухлинною патологією шийки матки і 60 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок (30 невагітних і 30 вагітних) (див. рис 2.1).

2.2. Методи дослідження

У роботі використовувалися такі методи дослідження, як клініко-анамнестичні, інструментальні (ультразвукове дослідження з доплерометрією), імунохімічні, імуноферментні, цитогенетичні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Клініко-анамнестичні методи. У всіх жінок були ретельно вивчені скарги, акушерський, гінекологічний та соматичний анамнези.

Загальні заходи обстеження жінок з безпліддям здійснювали згідно наказу МОЗ України № 787 від 09 вересня 2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», вагітних жінок – згідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Інструментальні методи. При інструментальному обстеженні жінок проводили УЗД з доплерографією за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу та можливістю подальшої комп'ютерної обробки доплерограм. Оцінювали ехометричні параметри матки та яєчників, М-ехо, наявність вагітності, товщину та об'єм хоріону та плаценти в 7-8, 11-12 і 18 тижнів вагітності, визначали індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ) кровоплину у спіральних та маткових артеріях, внутрішньоутробний стан плода.

Імунохімічні та імуноферментні методи. Перед включенням до програми ДРТ у сироватці крові жінок на 2–3-й день МЦ на автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) при застосуванні імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією та реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія) вимірювали вміст АМГ, ФСГ, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E_2), пролактину, прогестерону, тестостерону.

Для оцінки функції жовтого тіла вагітності, хоріону і плаценти проводили визначення таких гормонів периферичної крові, як плацентарного лактогену методом імуноферментного твердофазного аналізу за допомогою аналізатора і тест-систем ELISA, IBL (Німеччина); β -ХГЛ і прогестерону – за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією з використанням аналізатора і тест-систем Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія); вільного естріолу і РАРР-А – імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією з використанням аналізатора і тест-систем Immulite.

Концентрацію сумарних нітрит-аніонів (NO_2^-) визначали з використанням реакції з реактивом Гресса-Глосвая. Кількісне визначення

нітрит-аніонів (NO_2^-) засновано на спектрофотометрії барвника, що утворюється у видимій і ультрафіолетовій частині спектру, так як азобарвник, що утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-аніонів. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Вміст *вільного L-аргініну* в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі, в основі якого лежить механізм утворення стійкого кольорового комплексу оранжево-червоного аргініну з α -нафтолом в присутності окислювача. Кількість аргініну розраховували за калібрувальним графіком, складеним у відповідності до умов проведення досліду і який являє собою криву залежності оптичної щільності від кількості аргініну.

Стан вагінальної мікробіоти оцінювали методом якісної та кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням тест-системи «Фемофлор-16» (Росія) на апплікаторі «ДТ-96» (Росія).

Цитогенетичні методи. Зразки абортивного матеріалу, що містили ворсини хоріону, промивали тричі фізіологічним розчином. Отриманий препарат ворсин хоріона поміщали в чашку Петрі з розчином Хенкса з гепарином (25000 од. / 5 мл) і з пеніциліном (50 МО) і стрептоміцином (25 мг) на 500 мл середовища (при $+37^\circ\text{C}$). За допомогою бінокулярної лупи відбирали ворсини та їх фрагменти, відмивали від крові і поміщали у флакон з гіпотонічним розчином (5 мл) і колхіцином (кінцева концентрація - 2,5 мкг / мл). Гіпотонічну обробку 0,9% розчином цитрату натрію здійснювали при кімнатній температурі або 35-40 хв. при $+37^\circ\text{C}$. Префіксації виконували за допомогою свіжоприготованого фіксатора (абсолютний метанол, оцтова кислота) протягом 45-90 хв. при кімнатній температурі. Для фіксації піпеткою видаляли увесь префіксуючий розчин. У флакон з ворсинками наливали 4-5 мл холодного фіксатора. Фіксацію проводили 1-2 години при $+4^\circ\text{C}$. В чистий пеніциліновий флакон наливали 3-4 мл свіжого фіксатора, поміщали в нього ворсинки (2-3 мг) і додавали рівний об'єм дистильованої

води. Через 2-5 хв., коли ворсинки опускалися на дно, їх витягували пінцетом, висушували на фільтрувальному папері і переносили на чисте знежирене скло, підігріте над полум'ям спиртівки до + 40-50°C, в краплю 60 %-вої оцтової кислоти. Мацерацію і вихід клітин спостерігали за допомогою інвертуючого мікроскопа. Надлишок суспензії із залишками досліджуваного зразка переносили на наступне предметне скло. На препарат наносили 0,3-0,5 мл фіксатора, висушували.

Фарбування хромосом проводили стандартним GTG-методом. Препарати хромосом поміщали в 0,25% розчин трипсину на 10-30 с при кімнатній температурі, потім тричі промивали в етиловому спирті з концентрацією 70°, 96° і 100°, з експозицією не менше 30 с в кожному розчині. Отримані препарати висушували на повітрі при кімнатній температурі. Для забарвлення препаратів застосовували 5% розчин барвника Гімзи, приготованого на фосфатному буфері (рН 6,8), протягом 4-5 хв. Потім препарати промивали дистильованою водою і знову висушували на повітрі при кімнатній температурі.

Мікроскопічний аналіз метафазних пластинок проводили при збільшенні $\times 1000$ з використанням мікроскопа AxioPlan 2 фірми Zeiss (Німеччина). Відбір метафазних пластинок і аналіз хромосом здійснювали відповідно до загальноприйнятих критеріїв [178].

Морфологічні та імуногістохімічні методи. Біопсію ендометрія у групі В, Г та К проводили на 21-й день МЦ, в період очікуваного вікна імплантації за допомогою аспіраційної пайпель-кюретки. Отримані зразки ендометрія поміщали в нейтральний забуферений 10% розчин формаліну (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін. На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS («Carl Zeiss», Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4 мкм, які потім фарбували гематоксиліном і еозином.

Для подальшого імуногістохімічного дослідження частину серійних парафінових зрізів поміщали на покриті адгезивом скла Super Frost Plus («Menzel», Німеччина).

Імуногістохімічне забарвлення НОХА10 в ендометрії виконували за допомогою моноклональних антитіл (МАТ) до НОХА10 (sc-17159, Santa Cruz Biotechnology, США). У якості негативного контролю використовували нормальний козячий IgG (Santa Cruz Biotechnology, США). Біотинильовані вторинні α -козячі антитіла фірми Vector Laboratories (Великобританія) накладали на 1 годину при 4°C. Слайди промивали PBS, інкубували в авідин-біотин-пероксидазному комплексі (Vector Laboratories, Великобританія) протягом 15 хв. при кімнатній температурі, промивали у PBS та інкубували протягом 5 хв. в діамінобензидині. 20-секундна експозиція гематоксиліном була використана як протилежна. Препарати регідратували через етанол протягом 3 хв. і промивали ксилолом. При кількісній оцінці НОХА10 використовували формулу H-score = $\sum P_i (i + 1)$, де інтенсивність НОХА10 ядерного фарбування мала значення 0, 1, 2 або 3 (жоден, слабкий, помірний, сильний), і P_i – відсоток забарвлених ядер для кожної інтенсивності.

Рівень імуногістохімічного забарвлення LIF в ендометрії визначали з використанням мишачих МАТ проти LIF (J-14F:SC-80159, Santa Cruz Biotechnology Inc., США). У якості вторинних реагентів застосовували ImmunoCruz™: sc-2050 або ABC:sc-2017 мишачі IgG фарбувальної системи відповідно інструкції фірми виробника.

Імунозабарвлення sgp130 проводили з первинними козячими поліклональними антитілами (ПАТ) анти-gp130 (BAF 228, що поставляється 50 мкг / мл, R&D Systems), які додавали протягом однієї години при розведенні 1:20 у 5 %-вій кролячій сироватці / 1%-ому BSA-PBS. Контрольне антитіло (I5256, козячий IgG, Sigma) додавали з тією ж концентрацією білка для контролю забарвлення зрізів.

Для імунозабарвлення IL-6 в ендометрії використовували первинні

кролячі антитіла (code No CXH1-066LS, що поставляються як кролячий IgG 20 мкг/мл; Cambridge Bioscience, Великобританія), які розбавляли 1:250 в 1%-ому BSA-PBS (бичачій сироватковий альбумін+натрій фосфатний буфер) та додавали до зрізів. Далі зрізи інкубували протягом 60 хв. при 37°C у зволоженій камері. Кролячий IgG (20 мкг/мл, DAKO Corp., Данія), розбавлений до тієї ж концентрації, використовували як негативний контроль.

При оцінці ендометріальної експресії досліджуваних цитокінів підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню не менше, ніж у 1000 клітинних елементів строми або залоз.

Дослідження вмісту в ендометрії NK-клітин проводили з використанням мишачих рідинних МАТ до антигенів CD16 (Product Code: NCL-L-CD16, клон 2H7, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія) та до CD56 (Product Code: Product Code: NCL-L-CD56-504, клон CD564, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія). В якості позитивного контролю для імунофарбування CD16 використовували тканину мигдалин, а CD56 – мозочку. Підраховували кількість клітин з пофарбованою в коричневий колір цитолеммою на тисячу стромальних клітин.

Проведено морфологічне та імуногістохімічне вивчення маток 31 хворої репродуктивного віку, з яких у 15 випадках від жінок, прооперованих з приводу больової форми аденоміозу, у 16 – з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III (CIN III) або раку шийки матки I стадії без явищ генітального ендометріозу. Зразки операційних матеріалів, що містили ендометрій і МЗЗ, були вирізані з істмічних і фундальних областей передньої стінки матки після її розтину в сагітальній площині. Отримані зразки тканин поміщали в нейтральний забуферений 10% розчин формаліну (рН 7,4) и фіксували протягом доби. Після дегідратації шматочки заливали в парафін.

На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS («Carl Zeiss», Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4 мкм і обробляли їх для імуногістохімічного фарбування. Після депарафінізації і регідратації зрізи нагрівали в мікрохвильовій печі (700 Вт) в цитратно-буферному сольовому розчині (9,0) протягом 12 хв. і охолоджували при кімнатній температурі для отримання антигену. Кожен розділ інкубували з краплею 3% H_2O_2 деіонізованої води (PV-6000, Wuxi, Китай) протягом 20 хв. при температурі 37°C. Після двох промивок з фосфатно-сольовим буфером зрізи інкубували з кролячими ПАТ до окситоцинових рецепторів (розведення 1:100, bs-1314R, Bioss, Китай) протягом ночі при температурі 4°C. Секції негативного контролю обробляли шляхом пропускання первинного антитіла. В якості позитивного контролю використовували міометрій вагітної матки після кесарського розтину.

Вивчення гістологічних препаратів в світлі проводили на мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з'єднаною з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометрію виконували з використанням програми «ANALYSIS Pro 3.2» (SoftImaging, Німеччина).

Статистичні методи. Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжируваною шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програми EXEL і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками; відношення шансів (ВШ) – для оцінки відношення шансів події в порівнюваних групах; 95% довірчий інтервал (ДІ)

– інтервал, у межах якого може коливатися величина ефекту. Значення ВШ від нуля до одиниці відповідало зниженню ризику, більше за одиницю – його збільшенню, а рівне одиниці – відсутність ефекту.

РОЗДІЛ 3

РЕПРОДУКТИВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ГАРНИХ ВІДПОВІДАЧІВ З РАДІОЛОГІЧНО ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАГНОЗОМ АДЕНОМІОЗУ

Проведено вивчення репродуктивних результатів пацієнток гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу в циклах ДРТ взагалі та в залежності від використання протоколів з аГнРГ та антГнРГ.

Під спостереженням знаходилося 92 пацієнтки з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу матки (група А) та 120 жінок з відсутністю маткових труб (група Б), які потребували лікування в циклах ДРТ. У 30 жінок групи А (підгрупа АІ) і 40 жінок групи Б (підгрупа БІ) КОС проводили за протоколом з антГнРГ, у 62 осіб групи А (підгрупа АІІ) і 80 групи Б (підгрупа БІІ) – за довгим знижувальним протоколом з аГнРГ. Підтримка лютеїнової фази проводилася препаратами прогестерону. Вивчалися показники проведення ДРТ та репродуктивні результати.

Середній вік пацієнток групи А дорівнював ($31,73 \pm 0,27$) років, групи Б – ($32,18 \pm 0,25$, $p > 0,05$) (табл. 3.1). У обох групах переважали пацієнтки нормостенічної конституції: ІМТ у жінок з аденоміозом був ($21,54 \pm 0,32$) $\text{кг}/\text{м}^2$, з трубним безпліддям – ($21,62 \pm 0,34$ $\text{кг}/\text{м}^2$, $p > 0,05$).

Групи А і Б були гомогенні за розподілом первинного та вторинного безпліддя: на первинне безпліддя у групі А страждали 20,65 % (19) осіб і на вторинне – 79,35 % (73), у групі Б – відповідно 27,50 % (33) і 72,50 % (87). Тривалість безпліддя у групі А склала у середньому ($5,12 \pm 0,21$) років, у групі Б – ($5,33 \pm 0,20$ років, $p > 0,05$).

Оваріальний резерв у досліджуваних групах не мав вірогідних відмінностей: середній рівень АМГ у групі А складав ($1,75 \pm 0,05$) нг/мл, у групі Б – ($1,68 \pm 0,04$) нг/мл. Але базальний рівень ФСГ у жінок з

аденоміозом перевищував аналогічний у пацієток з трубним безпліддям в 1,20 раза – $(5,83 \pm 0,09)$ МО/л проти $(4,86 \pm 0,09)$ МО/л ($p < 0,01$), базальний рівень E_2 був більший у 1,24 раза – $(83,59 \pm 2,11)$ пг/мл проти $(67,44 \pm 1,22)$ пг/мл ($p < 0,01$). Середня кількість антральних фолікулів $(9,88 \pm 0,24)$ і $(10,34 \pm 0,22)$ і середня кількість одержаних овоцитів на одну пацієнтку $(7,61 \pm 0,20)$ і $(7,92 \pm 0,21)$ не мали вірогідних відмінностей. Понад 90 % у кожній групі складала овоцити гарної якості (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Характеристика пацієток і результати проведення допоміжних репродуктивних в когорті хворих на аденоміоз і трубний фактор безпліддя

Показник	Група А (n=92)	Група Б (n=120)
Середній вік, $M \pm SE$, у роках	$31,73 \pm 0,27$	$32,18 \pm 0,25$
Середній ІМТ, $M \pm SE$, у $кг/м^2$	$21,54 \pm 0,32$	$21,62 \pm 0,34$
Первинне безпліддя, n (%)	19/92 (20,65)	33/120(27,50)
Вторинне безпліддя, n (%)	73/92 (79,35)	87/120(72,50)
Тривалість безпліддя, $M \pm SE$, у роках	$5,12 \pm 0,21$	$5,33 \pm 0,20$
АМГ, $M \pm SE$, нг/мл	$1,75 \pm 0,05$	$1,68 \pm 0,04$
Базальний рівень ФСГ, $M \pm SE$, МО/л	$5,83 \pm 0,09^b$	$4,86 \pm 0,09^a$
Базальний рівень E_2 , $M \pm SE$, пг/мл	$83,59 \pm 2,11^b$	$67,44 \pm 1,22^a$
Середня кількість антральних фолікулів, $M \pm SE$	$9,88 \pm 0,24$	$10,34 \pm 0,22$
Середня кількість одержаних овоцитів на одну пацієнтку, $M \pm SE$	$7,61 \pm 0,20$	$7,92 \pm 0,21$
Примітка. ^{a, б} – статистично значима відмінність з показниками груп А, Б, $p < 0,05$.		

Аналіз проведення циклів ДРТ показав, що у пацієток з аденоміозом репродуктивні результати були гірші, ніж при трубному безплідді (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Результати проведення допоміжних репродуктивних технологій в когорті хворих на аденоміоз і трубний фактор безпліддя, n (%)

Показник	Група А (n=92)	Група Б (n=120)
Частота біохімічних вагітностей	33 (35,87) ^б	64 (53,33) ^а
Частота клінічних вагітностей	26 (28,26) ^б	50 (41,67) ^а
Частота викиднів	11 (17,39) ^б	5 (5,83) ^а
Частота живонародження	15 (16,30) ^б	43 (35,83) ^а
Примітка. ^{а, б} – статистично значима відмінність з показниками груп А, Б, $p < 0,05$.		

Як видно з табл. 3.2, частота біохімічних вагітностей у жінок з аденоміозом була нижче за аналогічну у пацієток з трубним безпліддям у 1,49 раза (35,87 % (33) проти 53,33 % (64), $p < 0,02$; ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,28-0,85); клінічних вагітностей – у 1,47 (28,26 % (26) проти 41,67 % (50), $p < 0,05$; ВШ 0,55; 95 % ДІ 0,31-0,99) та живонародження – у 2,20 (16,30 % (15) проти 35,83 % (43), $p < 0,01$; ВШ 0,33; 95% ДІ 0,18-0,68). Частота викиднів у групі А (11,96 % (11)) перевищувала таку у групі Б (5,83 % (5)) у 2,87 раза ($p < 0,04$; ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,05-9,33).

У досліджуваних пацієток КОС у циклах ДРТ проводилася з використанням антГнРГ в підгрупах АІ і Бі і аГнРГ у підгрупах АІІ і БіІ. Було вирішено провести оцінку впливу використання виду КОС на репродуктивні результати в циклах ДРТ.

Підгрупи АІ і АІІ, підгрупи Бі і БіІ не мали вірогідних відмінностей між собою за середнім віком, характером безпліддя (первинне або вторинне), тривалістю безпліддя, ІМТ, рівнем АМГ, базальними рівнями ФСГ і Е₂, середньою кількістю антральних фолікулів і числом отриманих овоцитів, що дозволяє порівнювати результати ДРТ з різними видами КОС (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Характеристика хворих на аденоміоз і трубний фактор безпліддя в залежності від протоколу контрольованої оваріальної стимуляції

Показник	Підгрупа АІ, КОС з антГнРГ (n=30)	Підгрупа АІІ, КОС з аГнРГ (n=62)	Підгрупа БІ, КОС з антГнРГ (n=40)	Підгрупа БІІ, КОС з аГнРГ (n=80)
Середній вік, М ± SE, у роках	31,93 ± 0,38	31,63 ± 0,36	31,68 ± 0,40	32,42 ± 0,32
Первинне безпліддя, n(%)	6(20,00)	13(20,97)	10(25,00)	23(28,75)
Вторинне безпліддя, n(%)	24(80,00)	49(79,03)	30(75,00)	57(71,25)
Тривалість безпліддя, М ± SE, у роках	5,13 ± 0,36	5,11 ± 0,26	5,41 ± 0,27	5,30 ± 0,26
Індекс маси тіла, М ± SE, у кг/м ²	22,01 ± 0,43	21,32 ± 0,42	22,05 ± 0,60	21,39 ± 0,42
АМГ, М ± SE, нг/мл	1,70 ± 0,09	1,78 ± 0,06	1,57 ± 0,08	1,75 ± 0,05
Базальний рівень ФСГ, М ± SE, МО/л	5,72 ± 0,17 ^{бІ}	5,89 ± 0,11 ^{бІІ}	4,92 ± 0,15 ^{аІ}	4,82 ± 0,11 ^{аІІ}
Базальний рівень Е ₂ , М ± SE, пг/мл	81,08 ± 4,09 ^{бІ}	84,81 ± 2,43 ^{бІІ}	69,03 ± 2,64 ^{аІ}	66,60 ± 1,27 ^{аІІ}
Середня кількість антральних фолікулів, М ± SE	10,20 ± 0,41	9,73 ± 0,29	10,58 ± 0,45	10,23 ± 0,25
Середня кількість отриманих овоцитів на одну пацієнтку, М ± SE	7,97 ± 0,31	7,44 ± 0,26	8,13 ± 0,40	7,79 ± 0,24
Примітка. ^{аІ, аІІ, бІ, бІІ} – статистично значима відмінність з показниками підгруп АІ, АІІ, БІ, БІІ, p<0,05.				

У жінок з аденоміозом при використанні КОС з антГнРГ частота біохімічних вагітностей у підгрупі АІ (40,00 % (12/30)) була невірогідно менше за таку у групі БІ (57,50 % (23/30)) у 1,44 раза (p>0,05), тоді як при застосуванні КОС з аГнРГ – у 1,51 (33,87 % (21) проти 51,25 % (41), p<0,04; ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,25-0,97) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Результати проведення допоміжних репродуктивних технологій у хворих на аденоміоз і трубне безпліддя в залежності від протоколу контрольованої оваріальної стимуляції, n(%)

Показник	Підгрупа АІ, КОС з антГнРГ (n=30)	Підгрупа АІІ, КОС з аГнРГ (n=62)	Підгрупа БІ, КОС з антГнРГ (n=40)	Підгрупа БІІ, КОС з аГнРГ (n=80)
Частота біохімічних вагітностей	12 (40,00)	21 (33,87) ^{бІІ}	23 (57,50)	41 (51,25) ^{аІІ}
Частота клінічних вагітностей	9 (30,00)	17 (27,42)	18 (45,00)	32 (40,00)
Частота викиднів	6 (20,00) ^{бІ}	5(8,06)	2 (7,50) ^{аІ}	3(3,75)
Частота живонародження	3 (10,00) ^{бІ}	12 (19,35) ^{бІІ}	16 (40,00) ^{аІ}	29 (36,25) ^{аІІ}
Примітка. ^{аІ, аІІ, бІ, бІІ} – статистично значима відмінність з показниками підгруп АІ, АІІ, БІ, БІІ, p<0,05.				

Як видно з табл. 3.4, проведення КОС у хворих на аденоміоз за довгим знижувальним протоколом з аГнРГ проти КОС з антГнРГ мало тенденцію щодо збільшення частоти живонароджень у 1,94 раза (19,35 % (12/62) проти 10,00 % (3/30), p>0,05) і зниження числа викиднів у 2,48 раза (8,06 % (5/62) проти 20,00 % (6/30), p>0,05). Крім того, на тлі використання в циклах ДРТ КОС з антГнРГ частота живонароджень у хворих на аденоміоз (10,00 % (3/30) була менша за аналогічну у жінок з трубним фактором безпліддя у 4,00 раза (40,00 % (16/40), p<0,01; ВШ 0,17; 95 % ДІ 0,04-0,64), а з аГнРГ – у 1,87 (19,35 % (12/62) проти 36,25 % (29/80), p<0,03; ВШ 0,42; 95 % ДІ 0,19-0,92).

Проведено цитогенетичні дослідження 11 зразків ворсин хоріона з абортівного матеріалу від пацієток з аденоміозом і 5 зразків від осіб з трубним фактором безпліддя. У групі А в 1/11 випадку (9,09 %) в абортівному матеріалі спостерігали аутосомні трисомії (рис. 3.1), у групі Б

аутосомні трисомії виявлені у 6,60 раза частіше – у 3/5 випадків (60,00 %, $p < 0,03$), з яких множинні трисомії – у 1/5 (20,00 %).

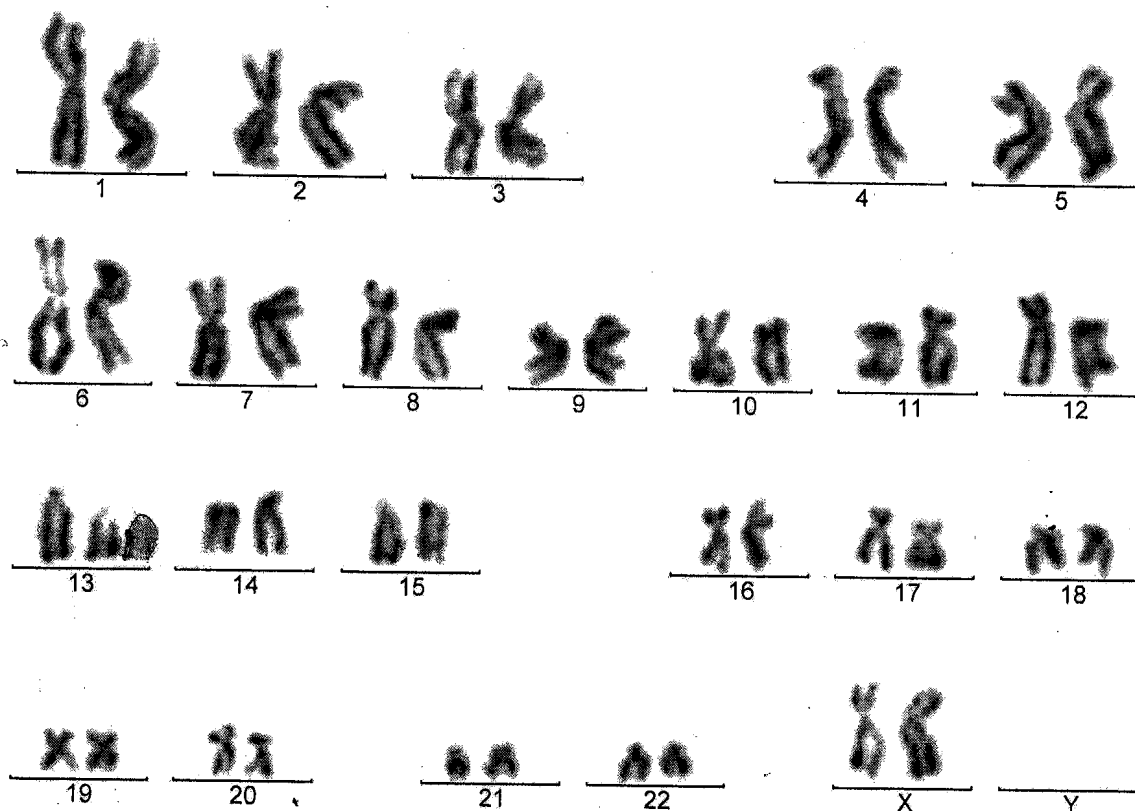


Рисунок 3.1 – Цитогенетичне дослідження ворсин хоріону в абортівному матеріалі від пацієнтки з аденоміозом – трисомія по хромосомі 13.

Отже,

➤ у безплідних пацієнток з аденоміозом гарних відповідачів в циклах ДРТ ембріони гарної якості спостерігаються у понад 90 % випадків; викидні з аномальним каріотипом порівняно з пацієнтками з трубним безпліддям зустрічаються рідше у 6,60 раза (9,09 проти 60,00 %, $p < 0,03$), частота біохімічних вагітностей нижча у 1,49 раза (35,87 проти 53,33 %, $p < 0,02$; ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,28-0,85); клінічних вагітностей – у 1,47 раза (28,26 проти 41,67 %, $p < 0,05$; ВШ 0,55; 95 % ДІ 0,31-0,99) та живонародження – у 2,20 раза (16,30 проти 35,83 %, $p < 0,01$; ВШ 0,32; 95%

ДІ 0,18-0,68), а питома вага викиднів вища у 2,87 раза (11,96 проти 5,83 %, $p < 0,04$; ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,05-9,33); що у сукупності підтверджує провідну роль маткового, а не ембріонального фактору в невдачах циклів ДРТ у пацієнток з аденоміозом;

➤ проведення КОС у хворих на аденоміоз за довгим знижувальним протоколом з аГнРГ проти КОС з антГнРГ має тенденцію щодо збільшення частоти живонароджень в 1,94 раза (19,35 проти 10,00 %, $p > 0,05$) і зниження числа викиднів у 2,48 раза (8,06 проти 20,00 %, $p > 0,05$), тому протоколом вибору КОС при проведенні ДРТ у пацієнток з аденоміозом може бути довгий протокол з аГнРГ;

➤ потрібні подальші дослідження з метою пошуку чинників невдач ДРТ при аденоміозі.

Матеріали розділу представлені в друкованих працях:

1. Дубинина ВГ, Носенко ЕН, Головатюк ЕП, Макшаева ЭТ, Пацкова АИ, Косюга ОН. Цитогенетические особенности повторных выкидышей после оплодотворения *in vitro* и естественного зачатия от женщин различного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24457>.

2. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення *in vitro* (ЗІВ). Вісник морської медицини. 2016;4(73);105-108.

3. Гладчук ІЗ, Носенко ОМ, Чуєва-Павловська ТП, Косюга ОМ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ендометріюїдною хворобою. Вісник морської медицини. 2018;1(78):50-57.

4. Носенко ОМ, Захаренко ІЛ, Косюга ОМ. Ефективність циклів запліднення *in vitro* (ЗІВ) у жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу. Зб Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015; 2 (36):176-180.

РОЗДІЛ 4

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕУТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІЯ ТА МАТКОВОЇ З'ЄДНУВАЛЬНОЇ ЗОНИ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ

4.1. Морфофункціональні особливості еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом

Для з'ясування можливих патогенетичних механізмів репродуктивних порушень у певної частини жінок з аденоміозом було проведено вивчення морфофункціональних особливостей еутопічного ендометрія та МЗЗ у жінок з аденоміозом з та без репродуктивних порушень порівняно з умовно гінекологічно здоровими жінками. Здійснено порівняльний імуногістохімічний аналіз 102 пайпель-зразків еутопічного ендометрія від невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом та безпліддям (група В); від 20 невагітних жінок з аденоміозом, у яких в анамнезі була бажана вагітність, котра закінчилася пологами, та не реєструвалися викидні (група Г), а також від 30 умовно гінекологічно здорових жінок, які звернулися для введення внутрішньоматкової системи з метою контрацепції (контрольна група К).

Середній вік жінок групи В склав $(28,23 \pm 0,28)$ роки, групи Г – $(29,15 \pm 0,64)$ роки, групи КІ – $(27,50 \pm 0,46)$ роки і статистично значимо між групами не відрізнявся. Розподіл пацієток у групах за масо-ростовими характеристиками також був гомогенним: ІМТ у безплідних жінок з аденоміозом склав $(22,29 \pm 0,34)$ кг/м², у плідних осіб з аденоміозом – $(23,10 \pm 0,85)$ кг/м², у контрольній групі – $(23,20 \pm 0,38)$ кг/м². Тривалість безпліддя у групі В дорівнювала $(5,15 \pm 0,36)$ років. Критерієм виключення з дослідження була наявність хронічного ендометриту, наявність експресії в ендометрії CD 138+.

4.1.1. Протеомний профіль еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом

При оцінці протеомного профілю еутопічного ендометрія вивчали експресію в день очікуваного вікна імплантації НОХА10, LIF, gp130, IL-6.

Імунозабарвлення НОХА10 в еутопічному ендометрії відмічалось як в стромі, так і в залозах. У невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом та репродуктивними порушеннями експресія НОХА10 в стромі склала $(434,64 \pm 9,42)$ % і в залозах – $(171,51 \pm 4,36)$ %; у невагітних жінок з аденоміозом, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі і не було викиднів, – $(446,13 \pm 21,88)$ % і $(222,94 \pm 11,67)$ %, а також умовно гінекологічно здорових невагітних жінок без аденоміозу, у яких в анамнезі бажана вагітність закінчилася пологамі, – $(660,27 \pm 11,54)$ % і $(250,61 \pm 6,92)$ % (рис. 4.1, рис. 4.2).

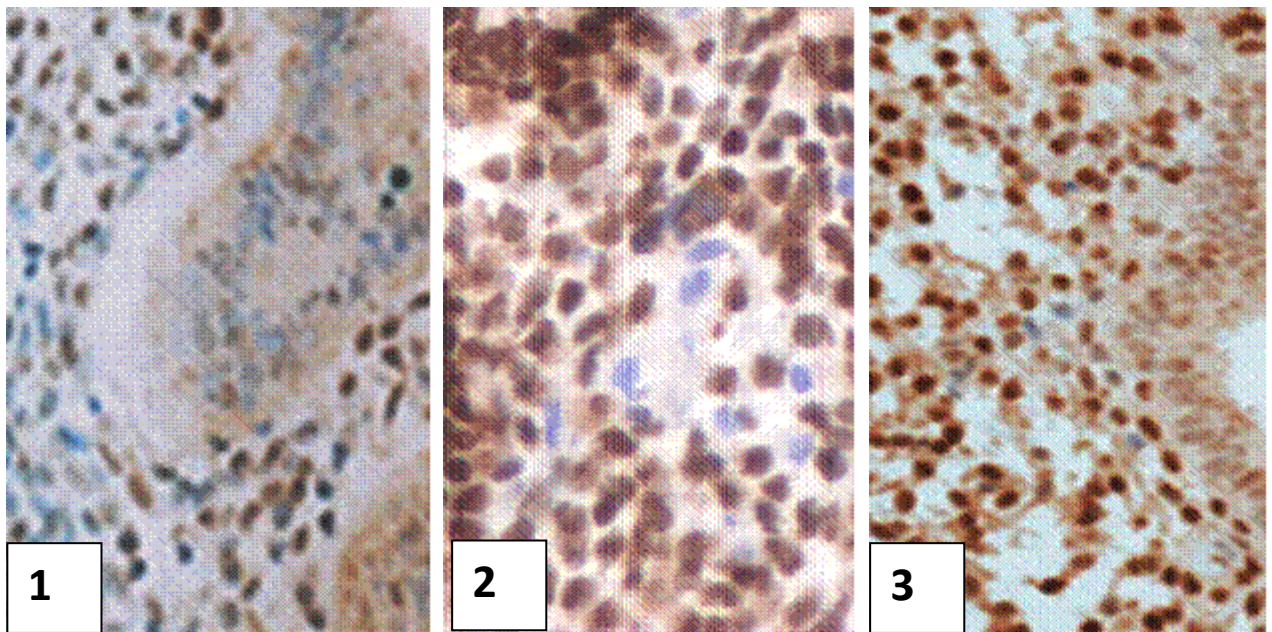


Рисунок 4.1 – Експресія НОХА10 в еутопічному ендометрії на Р+6 день: 1 – у безплідних пацієток з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з МАТ до НОХА10, зб. \times 150.

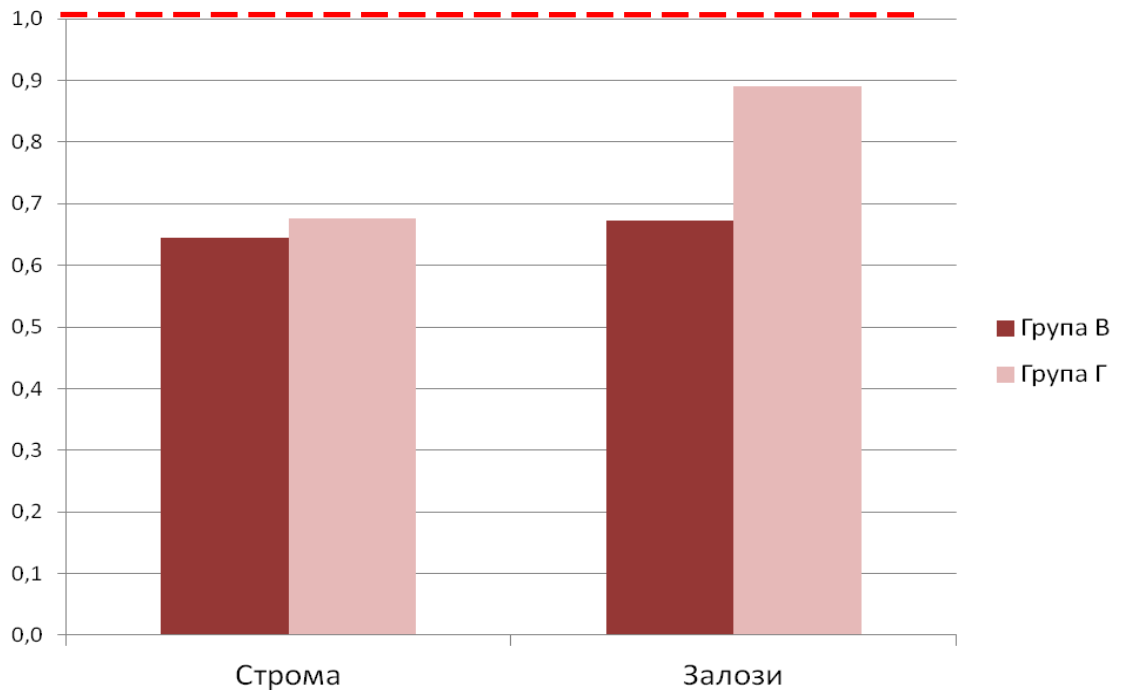


Рисунок 4.2 – Зміщення експресії NOXA10 в еутопічному ендометрії у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно показників контрольної групи (- - -) на P+6 день.

Отже, як видно з рис. 4.2, експресія NOXA10 в стромі еутопічного ендометрія у безплідних жінок з аденоміозом в 1,52 раза ($p < 0,01$) і у фертильних жінок з аденоміозом в 1,48 раза ($p < 0,01$) була менша за таку у жінок контролю, тоді як в залозах статистично значимо була менша в 1,46 раза ($p < 0,01$) лише у групі В, а у групі Г була вірогідно не відрізнялася.

Імунозобарвлення LIF спостерігалось в цитоплазмі залоз ендометрія з переважною локалізацією в апікальній частині, в поверхневому епітелії, незначно – в стромі. У дослідженні була оцінена тільки епітеліальна експресія LIF в ендометрії. Hscore LIF в еутопічному ендометрії осіб з безпліддям та аденоміозом складала ($250,60 \pm 3,69$) %, у фертильних жінок з аденоміозом – ($264,49 \pm 8,97$) %, в контролі – ($280,81 \pm 3,53$) % (рис. 4.3, рис. 4.4).

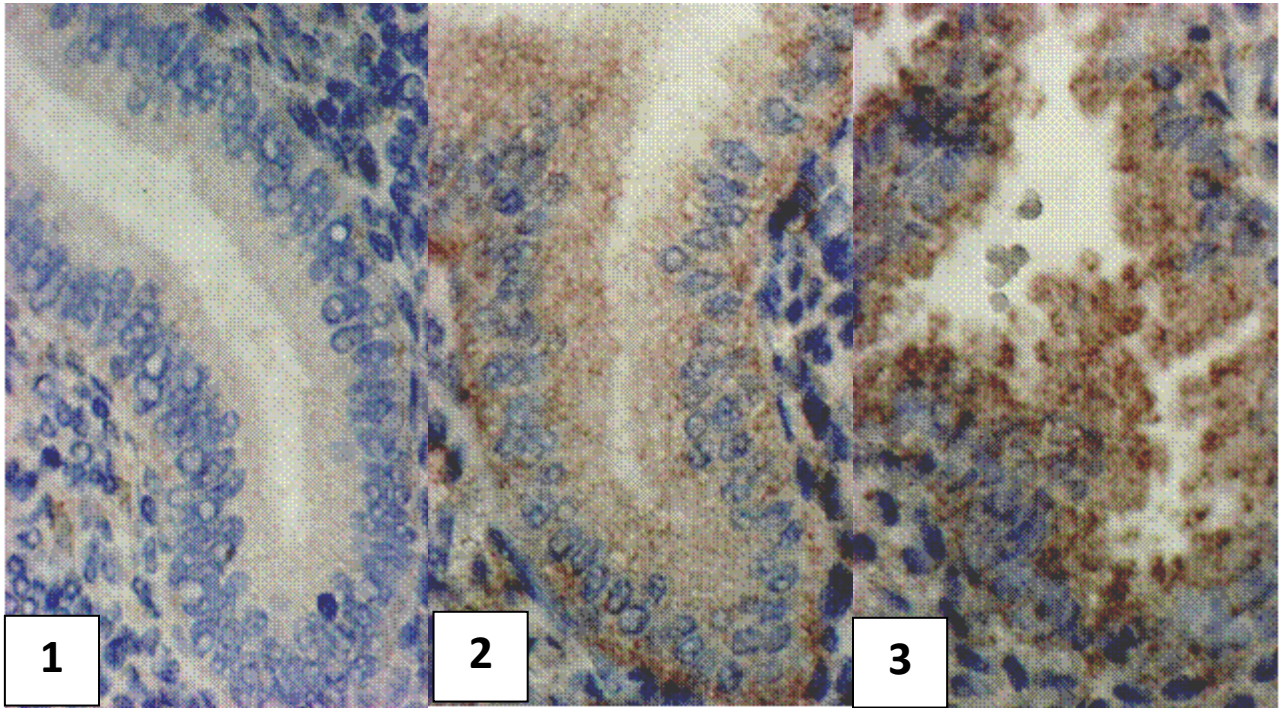


Рисунок 4.3 – Експресія LIF в еутопічному ендометрії на P+6 день: 1 – у безплідних пацієток з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з МАТ до LIF, зб. $\times 300$.

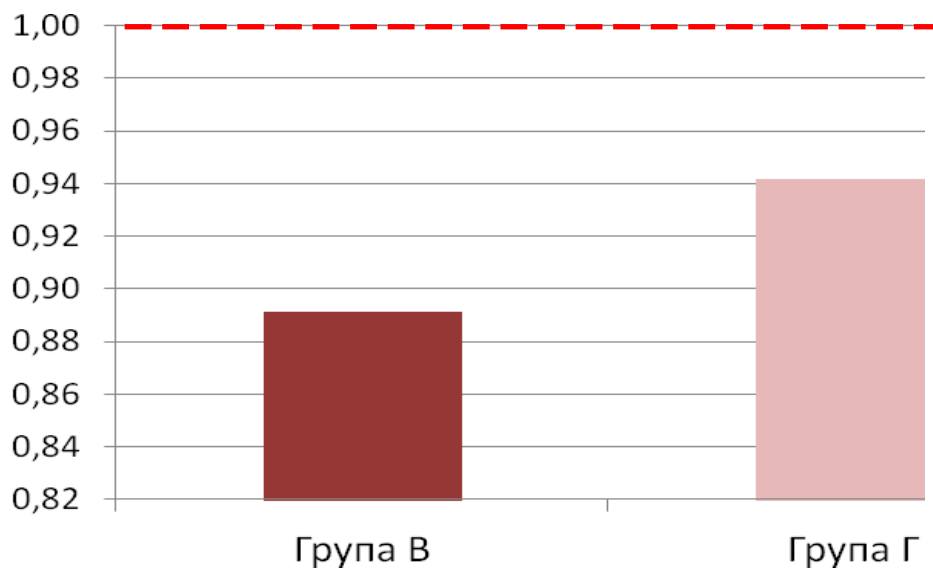


Рисунок 4.4 – Зміщення експресії LIF в еутопічному ендометрії у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно показників контролю (---) на P+6 день.

Як видно з рис. 4.4, експресія LIF в еутопічному ендометрії у безплідних відносно показників контрольної групи була зниженою відповідно в 1,12 раза ($p < 0,01$), а у фертильних жінок з аденоміозом вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$).

Експресія в еутопічному ендометрії sgp130, рецептора LIF і IL-6, виявлялася переважно в цитоплазмі епітеліальних клітин залоз, а також зустрічалася в ендотелії судин. Hscore sgp130 дорівнював у групі В ($311,52 \pm 4,67$) %, у групі Г – ($397,42 \pm 13,48$) % і у групі К – ($786,27 \pm 9,88$) % (рис. 4.5, рис. 4.6).

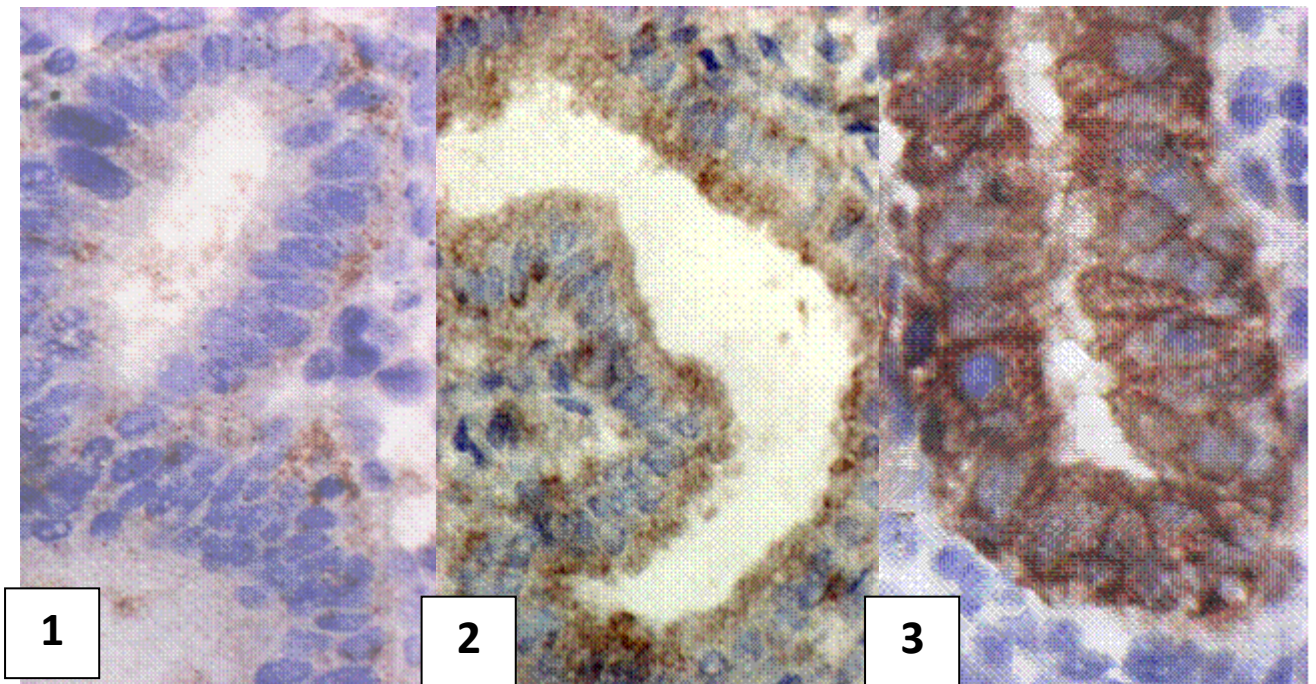


Рисунок 4.5 – Експресія sgp130 в еутопічному ендометрії на P+6 день: 1 – у безплідних пацієток з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з ПАТ проти gr130, збільшення $\times 300$ (1, 2), $\times 400$ (3).

Як видно з рис. 4.6, експресія sgr130 в еутопічному ендометрії безплідних пацієнток з аденоміозом була зниженою відносно аналогічного показника контрольної групи у 2,52 раза ($p < 0,01$), а у фертильних пацієнток з аденоміозом – у 1,98 раза ($p < 0,01$). Характерною рисою було більш виражене зменшення експресії sgr130 у жінок з аденоміозом і безпліддям – у 1,28 раза ($p < 0,01$), ніж у плідних осіб з аденоміозом.

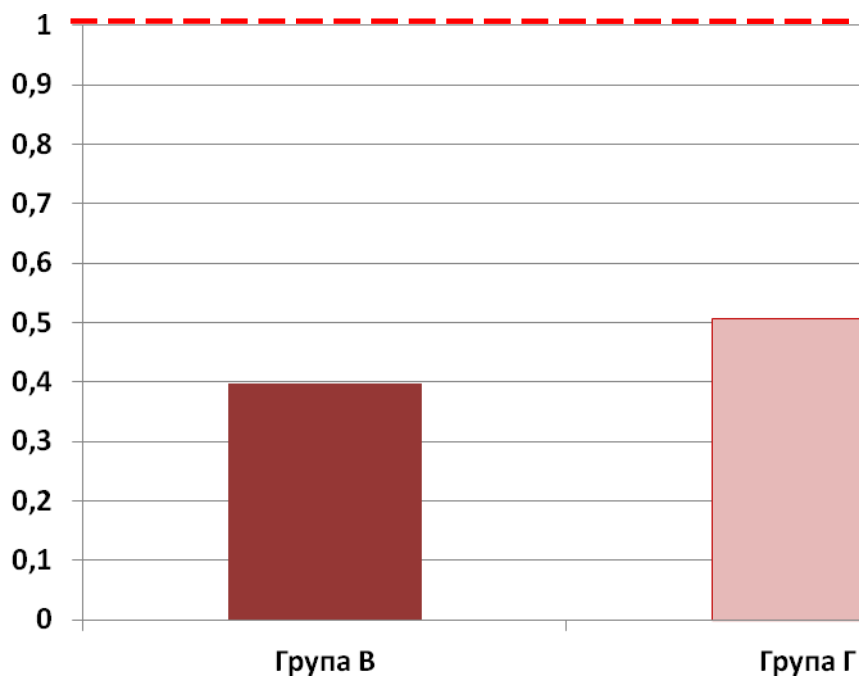


Рисунок 4.6 – Зміщення експресії sgr130 в еутопічному ендометрії у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно показників контрольної групи (---) на P+6 день.

Експресія IL-6 була найбільш інтенсивною в клітинах залозистого і поверхневого епітелію, тому у дослідженні оцінювали епітеліальне забарвлення IL-6. Найбільш виражене імуногістохімічне забарвлення цитоплазми залозистого епітелію МАТ проти IL-6 відмічалось у безплідних жінок з аденоміозом ($(447,15 \pm 3,47) \%$), яке було більше, ніж у фертильних осіб з аденоміозом ($(241,68 \pm 7,37) \%$) у 1,85 раза ($p < 0,01$) і у жінок

контрольної групи ($(224,66 \pm 3,47) \%$) – у 1,99 раза ($p < 0,01$). Експресія ІЛ-6 в еутопічному ендометрії статистично не відрізнялася між групами Г і К (рис. 4.7, рис. 4.8).

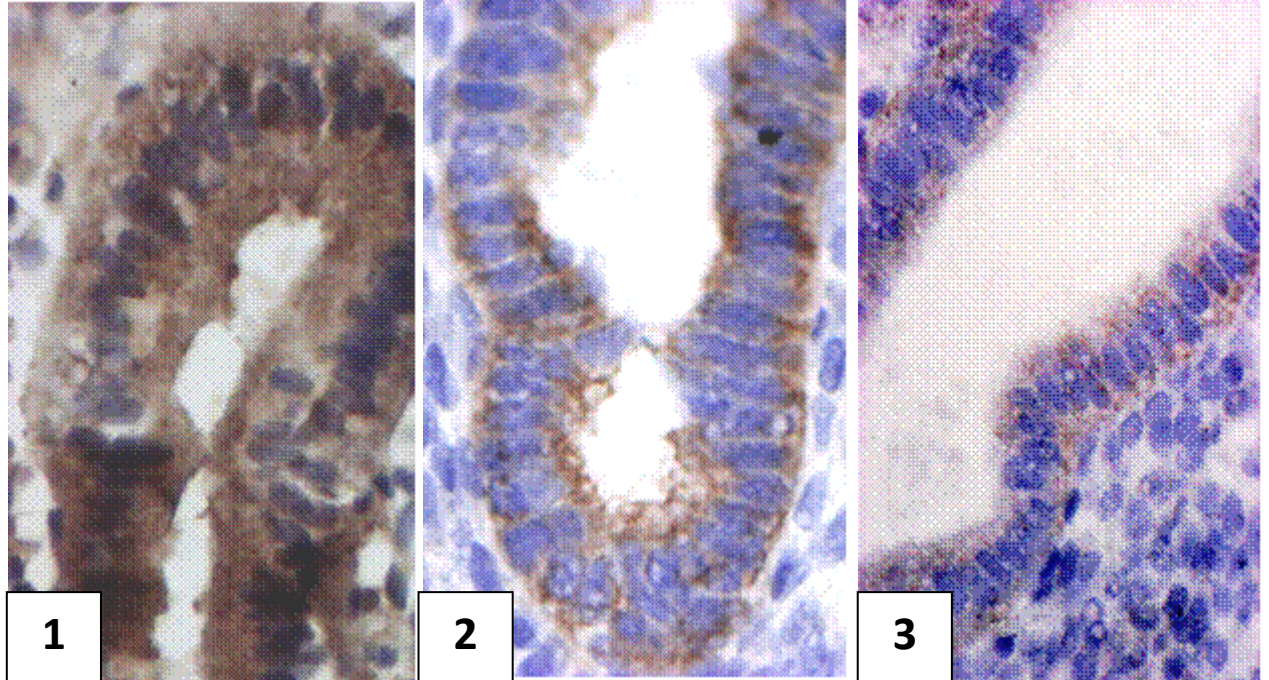


Рисунок 4.7 – Експресія ІЛ-6 в еутопічному ендометрії на Р+6 день: 1 – у безплідних пацієнок з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з МАТ проти ІЛ-6, збільшення $\times 400$ (1, 2), $\times 300$ (3).

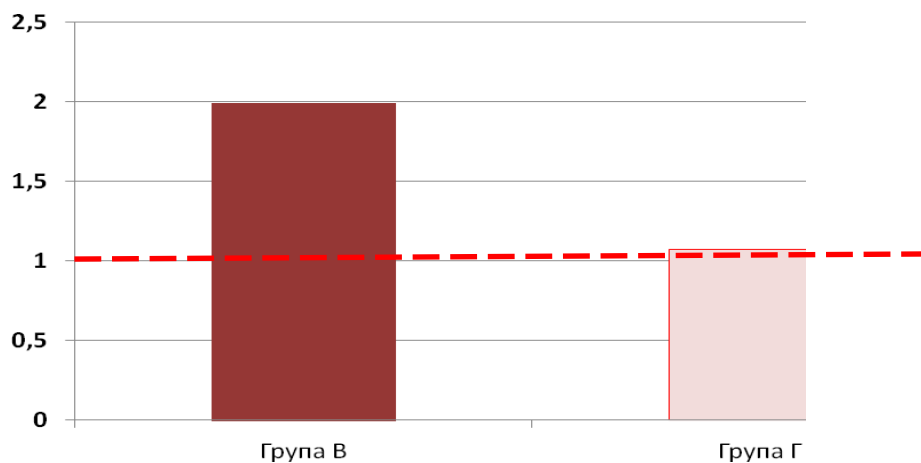


Рисунок 4.8 – Зміщення експресії ІЛ-6 в еутопічному ендометрії у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно показників контрольної групи (---).

Отже, одним з чинників репродуктивних порушень у жінок з аденоміозом і безпліддям є зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія в день очікуваного вікна імплантації, які включають зниження експресії НОХА 10 порівняно з контролем в стромі у 1,52 раза ($p < 0,01$) і у залозах в 1,46 раза ($p < 0,01$); зменшення у залозах експресії LIF у 1,12 раза ($p < 0,01$) і sgp130 – у 2,52 раза ($p < 0,01$), а також підвищення секреції у залозах IL-6 у 1,99 ($p < 0,01$) раза. У фертильних жінок з аденоміозом спостерігаються менш виражені зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія, що створює умови для успішної реалізації репродуктивних намірів, у тому числі реєструється зниження експресії НОХА 10 у стромі в 1,48 раза ($p < 0,01$); секреції у залозах sgp130 – в 1,98 раза ($p < 0,01$); підвищення IL-6 в 1,08 раза ($p < 0,05$).

4.1.2. Імунореактивність еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом.

При оцінці імунореактивності еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом вивчали кількість і розподіл CD56+NK-клітин і CD16+NK-клітин. В обох групах пацієток з аденоміозом в день очікуваного вікна імплантації спостерігалася підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія порівняно з пацієтками контрольної групи CD56+NK-клітинами і CD16+NK-клітинами, але серед жінок групи В з аденоміозом і безпліддям ((84,52 ± 5,37) ‰ і (45,12 ± 2,45) ‰) вміст імунопозитивних клітин був вищий, ніж в групі С ((25,22 ± 4,32) ‰ і (13,65 ± 1,29) ‰) відповідно в 3,35 раза ($p < 0,01$) і в 3,31 раза ($p < 0,01$), а порівняно з контролем ((7,14 ± 0,25) ‰ і (1,92 ± 0,08) ‰) – в 11,84 раза ($p < 0,01$) і в 23,45 раза ($p < 0,01$). Вміст CD56+NK-клітин і CD16+NK-клітин в ендометрії жінок групи Г також перевищував аналогічний вміст у пацієток групи К, але значно менше, – в 3,53 раза ($p < 0,01$) і в 7,09 раза ($p < 0,01$) (рис. 4.9, рис. 4.10, рис. 4.11).

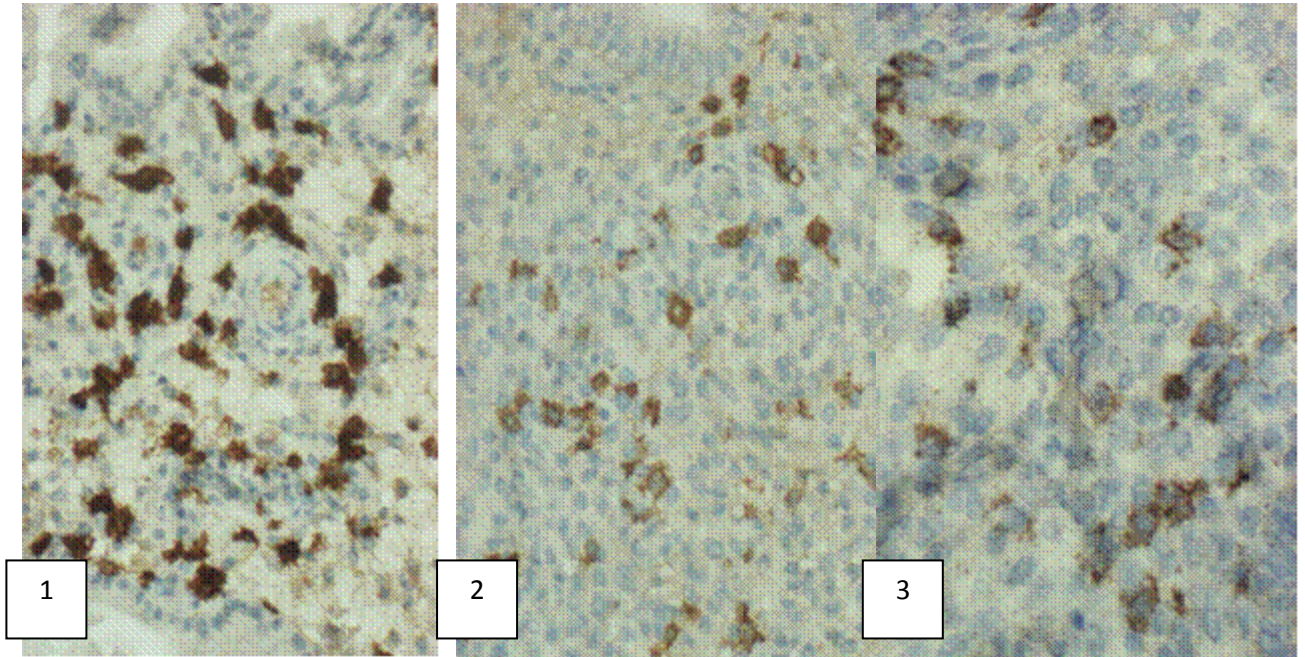


Рисунок 4.9 – Інфільтрація еутопічного ендометрія CD56+ імунопозитивними НК-клітинами на P+6 день: 1 – у безплідних пацієток з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з МАТ до CD56+, зб. $\times 150$ (1, 2), $\times 200$ (3).

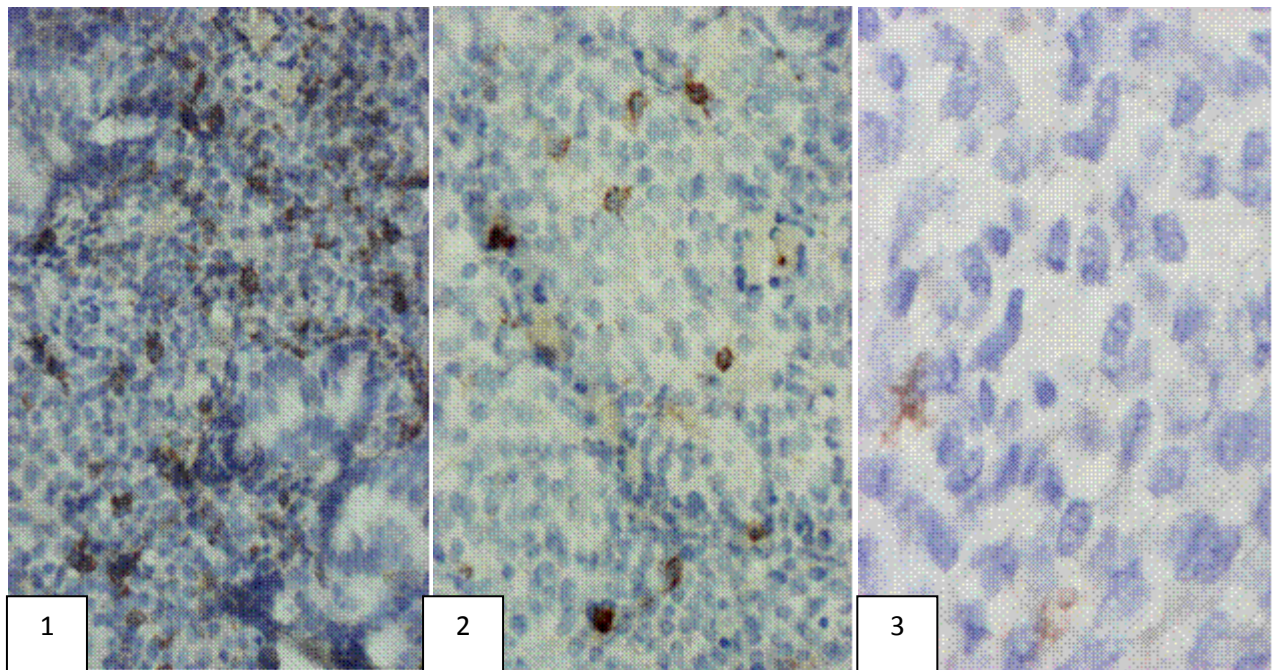


Рисунок 4.10 – Інфільтрація еутопічного ендометрія CD16+ імунопозитивними НК-клітинами на P+6 день: 1 – у безплідних пацієток з аденоміозом; 2 – у фертильних осіб з аденоміозом; 3 – у жінок контрольної групи. ІГХ з МАТ до CD16+, зб. $\times 150$ (1, 2), зб. $\times 250$ (3).

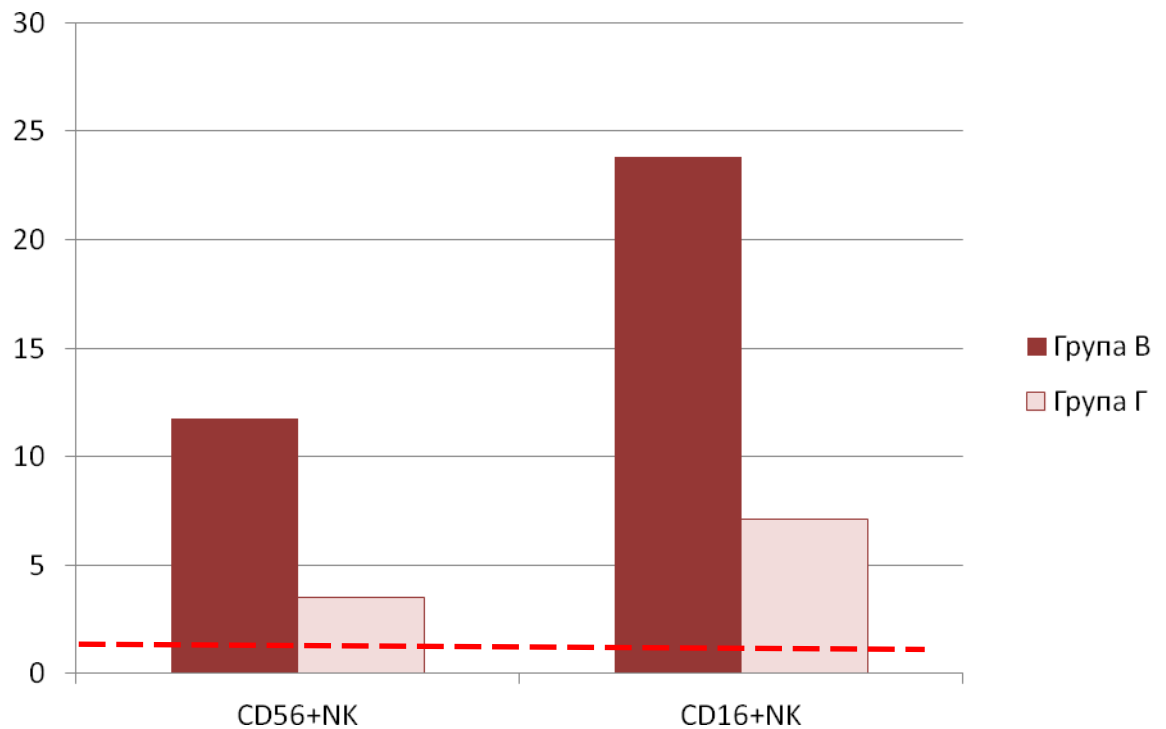


Рисунок 4.11 – Зміщення інфільтрації еутопічного ендометрія CD16+- і CD56+-імунопозитивними NK-клітинами на P+6 день у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно аналогічних показників контрольної групи (---).

В еутопічному ендометрії жінок з аденоміозом реєстрували нерівномірний вміст NK-клітин в одному полі зору і різних ділянках препарату ендометрія. В окремих ділянках NK-клітин безпосередньо контактували з клітинами залозистого епітелію, місцями спостерігалось інтраепітеліальне розташування CD56+-позитивних NK-клітин. Більш характерною була структурна колокалізація NK-клітин з судинами і стромальними елементами. Для безплідних жінок з аденоміозом було притаманне більш інтенсивне імунозabarвлення як CD16+-, так і CD56+-імунопозитивних NK-клітин на P+6 день

Отже, інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами у у безплідних і фертильних пацієнок з аденоміозом в день очікуваного вікна

імплантації підвищена, але серед жінок з аденоміозом і безпліддям інфільтрація еутопічного ендометрія CD16+-імунопозитивними NK-клітинами на P+6 день ((84,52 ± 5,37) ‰ і (45,12 ± 2,45) ‰) вище, ніж у фертильних жінок з аденоміозом ((25,22 ± 4,32) ‰ і (13,65 ± 1,29) ‰) відповідно в 3,35 раза (p<0,01) і в 3,35 раза (p<0,01), порівняно з контролем ((7,14 ± 0,25) ‰ і (1,92 ± 0,08) ‰) – в 11,84 раза (p<0,01) і в 23,45 раза (p<0,01). Визначення вмісту NK-клітин в еутопічному ендометрії у жінок з аденоміозом можна використовувати на етапі передгравідарної підготовки для прогнозу імплантаційного успіху і проведення необхідної імунокорекції. NK-клітини є джерелом численних факторів росту та цитокінів і тому можуть викликати загрозу викидня або припинення вагітності. Потребуються подальші дослідження щодо визначення доцільності проведення імунокорекції при передгравідарній підготовці безплідних жінок з аденоміозом.

4.2. Експресія окситоцинових рецепторів в міометрії жінок з аденоміозом, її взаємозв'язок з перистальтичною активністю матки

Проведено морфологічне та імуногістохімічне вивчення маток 62 хворих репродуктивного віку. До основної групи Е увійшли 15 жінок, прооперованих з приводу больової форми аденоміозу, а до контрольної групи Ж – 16 пацієнок з регулярним менструальним циклом, гістеректомія яким була виконана з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III або раку шийки матки I стадії без явищ генітального ендометріозу. Пацієнтки груп Е і Ж на протязі 6 місяців до операції не отримували будь-яку гормональну терапію, не використовували внутрішньоматкові системи, не мали в цей період будь-яких вагітностей і внутрішньоматкових маніпуляцій.

Усі жінки пройшли повне інструментальне та лабораторне передопераційне обстеження. Оперативні втручання були проведені в

плановому порядку в середині секреторної фази. У всіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно.

В усіх випадках аденоміозу спостерігали відходження ендометріюїдних гетеротопій від базального шару еутопічного ендометрія. У 12 жінок з аденоміозом була його друга стадія, у 3 – третя.

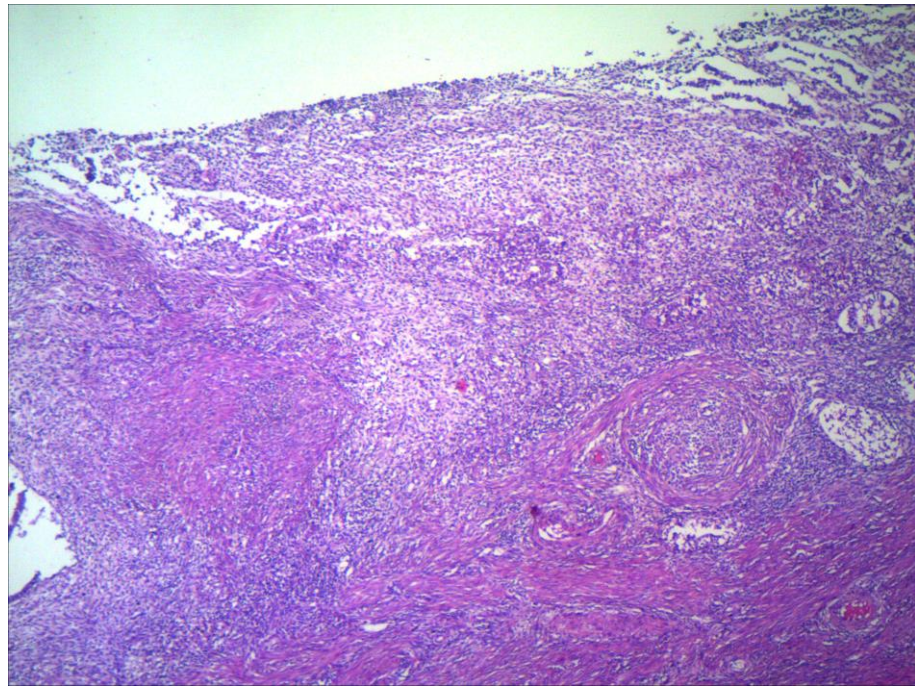


Рисунок 4.12 – Відходження ендометріюїдних гетеротопій від базального шару еутопічного ендометрія. Гіперплазія м'язових волокон. Зб. $\times 80$.

Проведено вивчення експресії окситоцинових рецепторів в матці з аденоміозом у жінок репродуктивного віку в секреторну фазу менструального циклу.

При проведенні дослідження спостерігали цитоплазматичне імунозбарвлення окситоцинових рецепторів у коричневий колір. При аденоміозі експресія окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки в секреторній фазі була значимо вище в 1,28 раза ($(0,177 \pm 0,005)$ ум.од. проти $(0,138 \pm 0,004)$ ум. од., $p < 0,01$) (рис. 4.13, рис. 4.14).

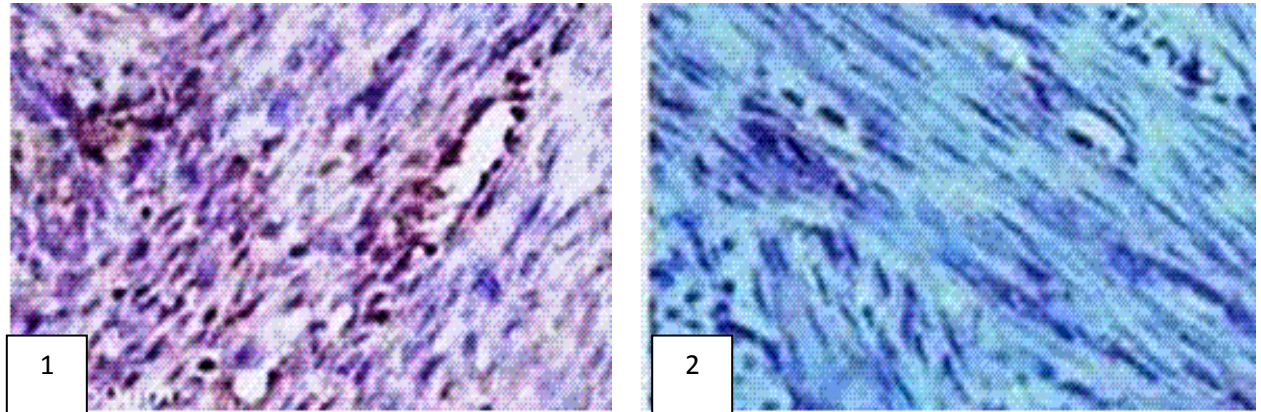


Рисунок 4.13 – Експресія окситоцинових рецепторів у клітинах міометрія МЗЗ в області дна матки у жінок при аденоміозі (1) і в контролі (2) на P+6 день. ІГХ з ПАТ до окситоцинових рецепторів, збільшення $\times 100$.

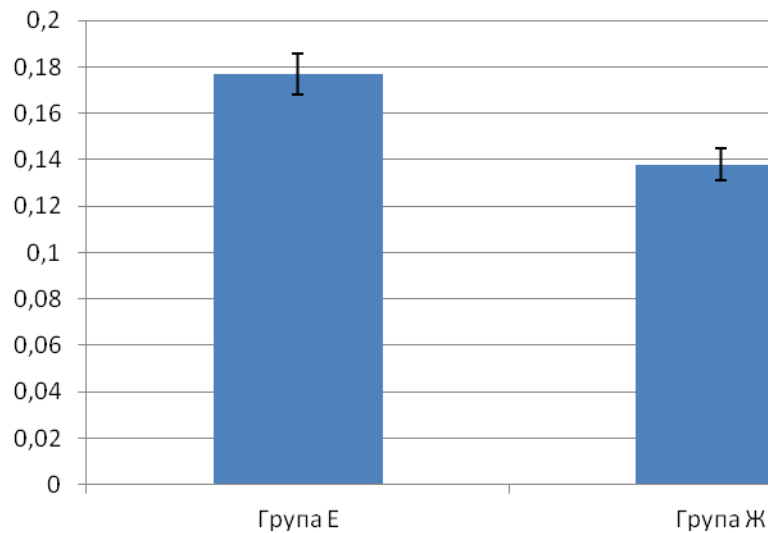


Рисунок 4.14 – Оптична щільність забарвлення окситоцинових рецепторів в матковій з'єднувальній зоні дна матки в секреторній фазі у досліджуваних груп.

Передопераційне дослідження перистальтичної активності матки засвідчило, що у середині лютеїнової фази у жінок з аденоміозом реєструвалися статистично значимі відмінності.

У контролі у середині лютеїнової фази спостерігалися більш активні цервіко-фундальні хвилі ($(1,51 \pm 0,05)$ хвиль/хв.) і менш інтенсивні фунда-

цервікальні хвилі ($0,12 \pm 0,01$) хвиль/хв., $p < 0,01$). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль склало у групі КІІ 12,58.

При аденоміозі у середині лютеїнової фази інтенсивність цервіко-фундальних хвиль дорівнювала $2,43 \pm 0,03$ хвиль/хв., а фундо-цервікальних хвиль – $1,08 \pm 0,02$ хвиль/хв. ($p < 0,01$). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль було у групі КІІ 2,25.

Зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації при аденоміозі в 5,59 раз, можливо, є одним з важливих чинників репродуктивних розладів: причому як безпліддя, так і невиношування вагітності.

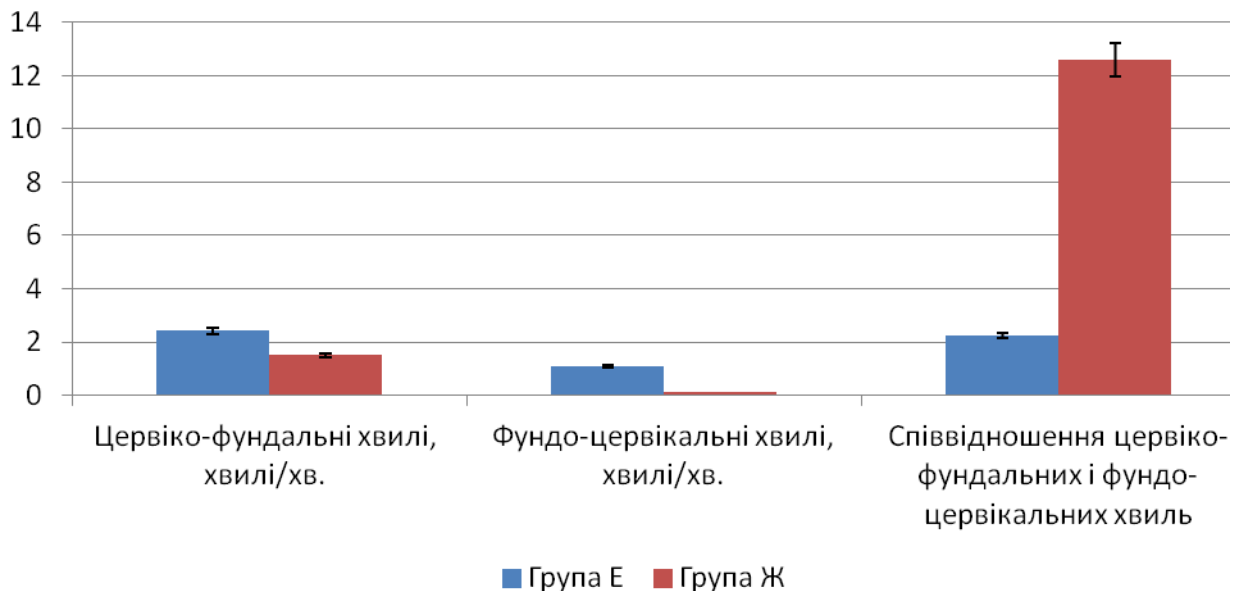


Рисунок 4.15 – Характеристика перистальтичної активності матки у середині секреторної фази.

Статистично значуще збільшення контрактильності матки у пацієнок з аденоміозом у порівнянні з жінками, які не страждають на хворобу, можна пояснити підвищеною кількістю окситоцинових рецепторів при аденоміозі, що може привести до репродуктивних порушень.

Проведення кореляційного аналізу показало, що контрактильність матки у середині лютеїнової фази має пряму кореляційну залежність з експресією окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки ($r=0,76$, $p<0,01$). Закон цієї відповідності найкраще апроксимується поліноміальною залежністю (рис. 4.16).

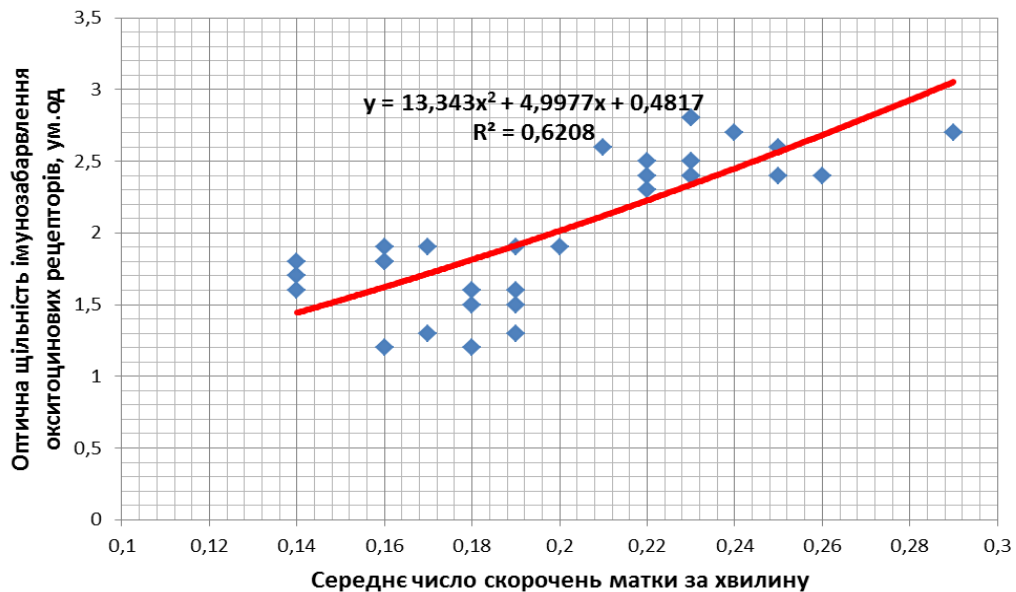


Рисунок 4.16 – Кореляційне поле, формула регресії та коефіцієнт апроксимації рівнів експресії окситоцинових рецепторів в матковій з'єднувальній зоні дна матки та контрактильності матки.

Отже, при аденоміозі спостерігається порушення епітеліо-мезенхімальних співвідношень внаслідок ремоделювання міометрія. Це супроводжується підвищеною експресією окситоцинових рецепторів в середню секреторну фазу, що супроводжується зниженням співвідношення цервіко-фундальних і фунда-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації в 5,59 раза. Контрактильність матки в середню секреторну фазу менструального циклу має пряму кореляційну залежність від експресії окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки ($r=0,76$, $p<0,01$). Аномальна експресія рецепторів окситоцину в середню секреторну фазу менструального циклу в МЗЗ у жінок з аденоміозом може привести до підвищеної та

дискоординованої перистальтичної активності матки, зниження фертильності та невиношування вагітності.

Матеріали розділу викладені у друкованих працях:

1. Носенко ОМ, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоров'я жінки*. 2016;5(111):117-119.
2. Носенко ОМ, Косюга ОМ, Рутинська ГВ. Особливості експресії рецепторів окситоцину в матці у пацієнток репродуктивного віку з аденоміозом. *Зб. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Рівне: ПП Естеро, 2017;2(40):197-202.
3. Nosenko OM, Kosyuga O M. Peculiarities of proteome profile of eutopic endometrium in women with adenomyosis depending on fertility. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(3):652-662. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3600575>; <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7666>.
4. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. Матеріали науково-практичної конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2015; 2; додаток 1:14-15.
5. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Експресія НОХА-10 в ендометрії жінок з аденоміозом і порушеною фертильністю під час вікна імплантації. *Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Чернівці: Медуніверситет, 2019:96-98.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДИК ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ

5.1. Методики прекоцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом

Проведено дослідження 102 безплідних жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу групи В, які потребували лікування в циклах ДРТ. Пацієнтки групи ВІ (n=34) отримували при підготовці до вагітності дидрогестерон по 10 мг двічі на добу протягом трьох місяців; групи ВІІ (n=31) – дієногест по 5 мг один раз на добу три місяці; групи ВІІІ (n=37) – гозерелін по 3,6 мг підшкірно один раз в 28 днів тричі та настойку суміші лікарської рослинної сировини: коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок по 30 - 40 крапель, розведених в ½ склянки перевареної води кімнатної температури за 30 хв. до їжі тричі на день три місяці, а також на третій місяць по 2 мл внутрішньом'язово через день десять ін'єкцій розчину, який вміщує 5 мг регуляторних пептидів, отриманих з плацентарної тканини великої рогатої худоби, на курс. Контрольну групу К склали 30 умовно гінекологічно і соматично здорових жінок.

Оцінка ефективності ДРТ проводилася дослідженням рівня β -ХГЛ через 12-14 днів від моменту перенесення ембріонів (біохімічна вагітність) і ультразвуковим підтвердженням маткової вагітності через 28 діб після трансферу ембріонів (клінічна вагітність). Оцінювалися перебіг раннього гестаційного процесу і результат пологів.

5.2. Характеристика клінічних груп з різними методиками прекоцепційної підготовки

5.2.1. Клініко-анамнестична характеристика.

Вік обстежених безплідних жінок з аденоміозом коливався від 24 до 35 років і в середньому склав у групі В $28,23 \pm 0,28$ років, у контрольній групі К – $27,50 \pm 0,46$ ($p > 0,05$).

Статистично значимих відмінностей між групами VI, VII, VIII і К за віковими категоріями не виявлено (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Віковий розподіл пацієток досліджуваних груп

Група	Середній вік, $M \pm SE$, у роках	Вік 24-29 років, n(%)	Вік ≥ 30 років, n(%)
В, n=102	$28,23 \pm 0,28$	68(66,67)	34(33,33)
VI, n=34	$28,26 \pm 0,46$	22(64,71)	12(35,29)
VII, n=31	$28,23 \pm 0,53$	21(67,74)	10(32,26)
VIII, n=37	$28,19 \pm 0,48$	25(67,57)	12(32,43)
К, n=30	$27,60 \pm 0,46$	24(80,00)	6(20,00)
Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$).			

Як видно з табл. 5.1, у групі безплідних жінок з аденоміозом 66,67 % пацієток були у віці 24-29 років, 33,33 % – 30-35 років; у контрольній групі – 80,00 % і 20,00 % відповідно.

Аналіз антропометричних даних показав, що середня маса тіла у жінок групи В дорівнювала ($60,53 \pm 0,99$) кг проти ($58,27 \pm 2,24$) кг у групі К; середній зріст – відповідно ($1,65 \pm 0,01$) м проти ($1,63 \pm 0,01$) м; середній ІМТ – ($22,29 \pm 0,34$) $\text{кг}/\text{м}^2$ проти ($21,92 \pm 0,72$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Розподіл середніх показників маси тіла, росту, ІМТ у досліджуваних групах VI, VII і VIII був гомогенним (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Розподіл антропометричних даних досліджуваних пацієнток, $M \pm SE$

Група	Середня маса тіла, кг	Середній зріст, м	Середній ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$
В, n=102	$60,53 \pm 0,99$	$1,65 \pm 0,01$	$22,29 \pm 0,34$
ВІ, n=34	$59,56 \pm 1,60$	$1,64 \pm 0,01$	$22,06 \pm 0,58$
ВІІ, n=31	$62,13 \pm 1,90$	$1,65 \pm 0,01$	$22,72 \pm 0,59$
ВІІІ, n=37	$60,08 \pm 1,69$	$1,65 \pm 0,01$	$22,13 \pm 0,60$
К, n=30	$58,27 \pm 2,24$	$1,63 \pm 0,01$	$21,92 \pm 0,72$

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$).

При оцінці менструальної функції встановлено, що середній вік менархе (табл. 5.3) у безплідних пацієнток з аденоміозом склав $13,47 \pm 0,15$ проти $12,67 \pm 0,16$ років ($p < 0,01$), середня тривалість менструації – $5,72 \pm 0,09$ проти $5,07 \pm 0,19$ днів ($p < 0,01$), середня тривалість МЦ – $27,95 \pm 0,23$ проти $28,13 \pm 0,27$ днів ($p > 0,05$). Усі перераховані показники менструальної функції значимо не відрізнялися між досліджуваними групами ВІ, ВІІ і ВІІІ, а також з контролем.

Таблиця 5.3 – Характеристика менструальної функції у досліджуваних жінок, $M \pm SE$

Група	Вік менархе, у роках	Середня тривалість менструації, у днях	Середня тривалість МЦ, у днях
В, n=102	$13,47 \pm 0,15^{\text{к}}$	$5,72 \pm 0,09^{\text{к}}$	$27,95 \pm 0,23$
ВІ, n=34	$13,41 \pm 0,25^{\text{к}}$	$5,85 \pm 0,16^{\text{к}}$	$28,21 \pm 0,35$
ВІІ, n=31	$13,39 \pm 0,24^{\text{к}}$	$5,84 \pm 0,15^{\text{к}}$	$27,81 \pm 0,53$
ВІІІ, n=37	$13,59 \pm 0,24^{\text{к}}$	$5,49 \pm 0,16$	$27,84 \pm 0,35$
К, n=30	$12,67 \pm 0,16$	$5,07 \pm 0,19$	$28,13 \pm 0,27$

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).

Жінок групи В від осіб групи К статистично значимо відрізняла більша кількість випадків болісних менструацій у 2,32 раза – 61,76% (63) проти

26,67% (8) випадків ($p<0,01$); менша помірних у 1,56 – 49,02 (50) проти 76,67 (23) ($p<0,01$); більша рясних у 2,55 – 50,98 % (52) проти 20,00 % (6) ($p<0,01$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Характеристика менструацій у досліджуваних жінок, n (%)

Група	Болісні	Скудні	Помірні	Рясні
В, n=102	63(61,76) ^к	0(0,00)	50(49,02) ^к	52(50,98) ^к
ВІ, n=34	22(64,71) ^к	0(0,00)	15(44,12) ^к	19(55,88) ^к
ВІІ, n=31	19(61,29) ^к	0(0,00)	15(48,39) ^к	16(51,61) ^к
ВІІІ, n=37	22(59,46) ^к	0(0,00)	20(54,05) ^к	17(45,95) ^к
К, n=30	8(26,67)	1(3,33)	23(76,67)	6(20,00)

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p<0,05$).

Досліджувані групи з аденоміозом ВІ, ВІІ і ВІІІ були гомогенними за характеристиками менструацій.

Середній вік початку статевого життя у хворих на аденоміоз склав $18,26 \pm 0,23$ років і статистично не відрізнявся від такого у контрольній групі ($17,83 \pm 0,37$ роки) (табл. 5.5). Розподіл віку статевого дебюту у досліджуваних групах з аденоміозом був гомогенним.

Таблиця 5.5 – Вік статевого дебюту та наявність диспареунії у пацієнок досліджуваних груп

Група	Вік статевого дебюту $M \pm SE$, у роках	Диспареунія, n (%)		
		відсутня	помірна	виражена
В, n=102	$18,26 \pm 0,23$	65(63,73) ^к	33(32,35) ^к	4(3,92)
ВІ, n=34	$17,88 \pm 0,35$	21(61,76) ^к	12(36,29) ^к	1(2,94)
ВІІ, n=31	$18,94 \pm 0,47$	20(64,52) ^к	10(32,26) ^к	1(3,23)
ВІІІ, n=37	$18,05 \pm 0,36$	24(64,86) ^к	11(29,73) ^к	2(5,41)
К, n=30	$17,83 \pm 0,37$	30(100)	0(0,00)	0(0,00)

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p<0,05$).

Як видно з табл. 5.5, жінки контрольної групи не страждали на диспареунію, тоді як пацієнтки з аденоміозом у 32,35 % (33) випадків скаржилися на помірну диспареунію ($p < 0,01$), а 3,92 % (4) – на виражену.

Усі жінки групи В страждали на безпліддя, з приводу якого вони звернулися для проведення циклів ДРТ. 34,31 % (35) пацієнток групи В раніше вагітніли 31,16%, тоді як у групі К – 100% (30) ($p < 0,01$), при цьому в середньому на одну жінку з аденоміозом приходилося $0,42 \pm 0,07$ вагітностей, у контрольній групі у 3,64 раза більше – $1,53 \pm 0,14$ ($p < 0,01$) (табл. 5.6).

9,80 % (10) ($p < 0,01$) пацієнток з аденоміозом мали в анамнезі пологи, 8,82 % (9) ($p < 0,01$) – штучні аборти, 19,61 % (20) – викидні, тоді як в контрольній групі відповідно 100 % (30), 27,59 (8) % і 0,00 % (0). Середня кількість штучних абортів у групі В була менша за таку у групі К у 3,67 рази ($p < 0,01$), пологів – в 10,20 ($p < 0,01$). Середня кількість викиднів у групі В дорівнювала $0,24 \pm 0,05$ на одну жінку ($p < 0,01$). Досліджувані групи з аденоміозом за репродуктивним анамнезом не мали вірогідних відмінностей між собою (табл. 5.7).

Таблиця 5.6 – Наявність вагітностей в анамнезі обстежених жінок

Група	Кількість жінок з вагітностями в анамнезі, n(%)	Середня кількість вагітностей, $M \pm SE$
В, n=102	35(34,31) ^к	$0,42 \pm 0,07^к$
ВІ, n=34	12(35,29) ^к	$0,44 \pm 0,12^к$
ВІІ, n=31	10(32,26) ^к	$0,35 \pm 0,10^к$
ВІІІ, n=37	13(35,14) ^к	$0,46 \pm 0,12^к$
К, n=30	30(100)	$1,53 \pm 0,14$
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).		

Таблиця 5.7 – Репродуктивний анамнез досліджуваних жінок

Група	Кількість жінок зі штучними абортами, n (%)	Середня кількість штучних абортів, $M \pm SE$	Кількість жінок з викиднями, n (%)	Середня кількість викиднів, $M \pm SE$	Кількість жінок з пологами, n (%)	Середня кількість пологів, $M \pm SE$
В, n=102	9(8,82) ^к	0,09 ± 0,03 _к	20(19,61) ^к	0,24 ± 0,05 _к	10(9,80) ^к	0,10 ± 0,03 _к
VI, n=34	4(11,76) ^к	0,12 ± 0,06	6(17,65) ^к	0,21 ± 0,08 _к	4(11,76) ^к	0,12 ± 0,06 _к
VII, n=31	2(6,45) ^к	0,06 ± 0,04 _к	6(19,35) ^к	0,23 ± 0,09 _к	2(6,45) ^к	0,06 ± 0,04 _к
VIII, n=37	3(8,11) ^к	0,05 ± 0,05 _к	8(21,62) ^к	0,27 ± 0,09 _к	4(10,81) ^к	0,11 ± 0,05 _к
К, n=30	8(27,59)	0,33 ± 0,10	0(0,00)	0,00 ± 0,00	30(100)	1,20 ± 0,07
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К (p<0,05).						

Серед обстежених пацієнток з аденоміозом переважало первинне безпліддя, яке спостерігалось у 65,69 % (67) випадків. 34,31 % (35) жінок мали вторинне безпліддя. Як видно з рис. 5.1, розподіл первинного та вторинного безпліддя у групах з аденоміозом не мав статистично значимих відмінностей. Групи VI, VII і VIII були однорідними за показником тривалості безпліддя.

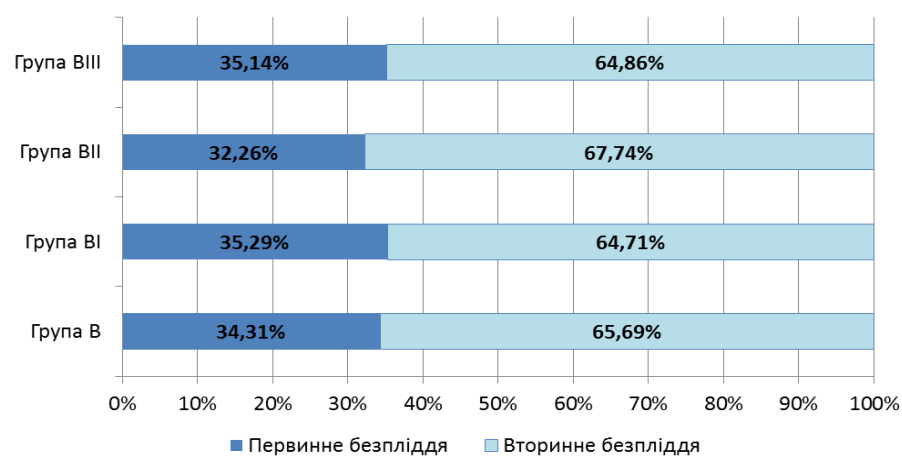


Рисунок 5.1 – Розподіл первинного та вторинного безпліддя в досліджуваних групах з аденоміозом.

Середня тривалість безпліддя в групі В варіювала від 1 до 13 років, в середньому дорівнювала $(3,60 \pm 0,18)$ років (рис. 5.2).

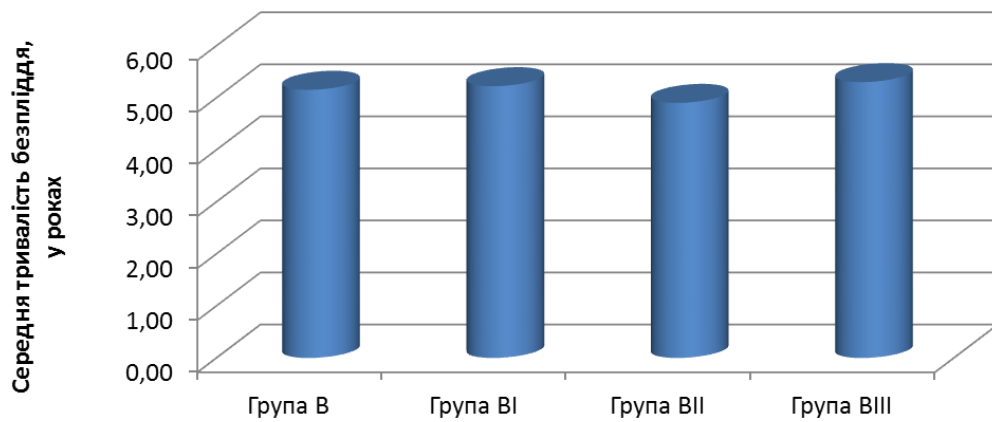


Рисунок 5.2 – Середня тривалість безпліддя в досліджуваних групах з аденоміозом.

Аналіз інфектологічного анамнезу показав, що 41,18 % (42) жінок з аденоміозом хворіли на урогенітальні інфекції і/або вагінальний дисбіоз ($p < 0,01$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Наявність урогенітальних інфекцій та бактеріального вагінозу в анамнезі пацієток досліджуваних груп, n (%)

Група	Наявність урогенітальних інфекцій і/або вагінального дисбіозу	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Тріхомоніаз	Гонорея	Вагінальний дисбіоз
В, n=102	42(41,18) ^к	14(13,73) ^к	18(17,65) ^к	4(3,92)	0(0,00)	40(39,22) ^к
ВІ, n=34	13(38,24) ^к	2(5,88)	5(14,71) ^к	2(5,88)	0(0,00)	11(32,35) ^к
ВІІ, n=31	12(38,71) ^к	6(19,35) ^к	5(16,13) ^к	1(3,23)	0(0,00)	12(38,71) ^к
ВІІІ, n=37	17(45,95) ^к	6(16,22) ^к	8(21,62) ^к	1(2,70)	0(0,00)	17(45,95) ^к
К, n=30	3(10,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	3(10,00)
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).						

Урогенітальний хламідіоз зустрічався у 13,73 % (14) пацієнток групи В ($p < 0,03$), уреоплазмоз – у 17,65 % (18) ($p < 0,01$), трихомоніаз – у 3,92 % (4) ($p > 0,05$) і вагінальний дисбіоз – у 39,22 % (40) ($p < 0,01$). Перед проведенням прекоцепційної підготовки усі пацієнтки були обстежені методом ПЛР у режимі реального часу, а також було проведено бактеріологічний посів урогенітального відділяемого. При необхідності проведена санація урогенітального тракту.

Урогенітальні інфекції і/або вагінальний дисбіоз зустрічалися у групах з аденоміозом з статистично значимо однаковою частотою. У жінок контрольної групи урогенітальні інфекції і/або вагінальний дисбіоз були відсутні в анамнезі.

При аналізі гінекологічного анамнезу встановлено, що жінки з аденоміозом у 22,55 % (23) мали фонові захворювання шийки матки, у контрольній групі – 16,67 % (5) ($p > 0,05$). Групи VI, VII і VIII були однорідними за розподілом цієї патології.

Вивчення соматичного анамнезу показало (табл. 5.9), що у 44,12% (445) пацієнток групи В спостерігалися екстрагенітальні захворювання ($p < 0,01$). Патологія серцево-судинної системи реєструвалися у 11,76 % жінок (12) ($p < 0,05$), дихальної системи – у 6,86 % (7) ($p > 0,05$), шлунково-кишкового тракту – у 15,69 % (16) ($p < 0,02$), жовчовидільної системи – 9,80 % (10) ($p > 0,05$), сечовидільної системи – 9,80 % (10) ($p > 0,05$). Розподіл соматичних захворювань у групах з аденоміозом був представлений з вірогідно однаковою частотою.

Отже, за віковим розподілом, основними анамнестичними характеристиками, структурою і ступенем обтяженості інфекційного, соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу, антропометричними даними групи безплідних жінок з аденоміозом були однорідні, що свідчить за можливість об'єктивізувати наступні порівняльні дослідження.

Таблиця 5.9 – Соматичні захворювання у пацієнок досліджуваних груп, n (%)

Група	Захворювання систем організму					
	наявність	серцево-судинної	дихальної	шлунково-кишкової	жовчовидільної	сечовидільної
В, n=102	45(44,12) ^к	12(11,76) ^к	7(6,86)	16(15,69) ^к	10(9,80)	10(9,80)
ВІ, n=34	13(38,24) ^к	3(8,92)	1(2,94)	6(17,65) ^к	3(8,82)	3(8,82)
ВІІ, n=31	17(54,84) ^к	4(12,90) ^к	3(9,68)	5(16,13) ^к	3(9,68)	4(12,90) ^к
ВІІІ, n=37	15(40,54) ^к	5(13,51) ^к	3(8,11)	5(13,51) ^к	4(10,81)	3(9,68)
К, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К (p<0,05).						

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що у безплідних пацієнок з аденоміозом, які потребують лікування в циклах ДРТ, реєструється більш пізній вік менархе ((13,47 ± 0,15) років проти (12,67 ± 0,16) років, p<0,01), більша тривалість менструації ((5,72 ± 0,09) днів проти (5,07 ± 0,19) днів, p<0,01); більша кількість випадків болісних менструацій у 2,32 рази (p<0,01), менша – помірних менструацій у 1,56 рази і більша рясних менструацій – у 2,55 рази; наявність помірної диспареунії у 32,35 % (33) випадків (p<0,01) і у 3,92 % (4) – вираженої; менша частота штучних абортів у 3,67 рази (p<0,01), пологів – в 10,20 рази (p<0,01); наявність у 41,18 % випадків урогенітальних інфекцій і/або вагінального дисбіозу (p<0,01), у 44,12 % – екстрагенітальної патології, серед якої переважала патологія серцево-судинної системи (11,76 %, p<0,05) і шлунково-кишкового тракту (15,69 %, p<0,02).

5.2.2. Радіологічні дані.

Усі пацієнтки групи В пройшли УЗД та МРТ з контрастуванням органів малого тазу.

За даними УЗД, на 5-й день МЦ довжина матки у групі В перевищувала таку в контролі у 1,17 раза ($5,68 \pm 0,08$ проти $4,86 \pm 0,08$ см, $p < 0,01$); товщина – у 1,52 ($5,38 \pm 0,09$ проти $3,55 \pm 0,07$ см, $p < 0,01$); ширина – у 1,32 ($5,65 \pm 0,07$ проти $4,27 \pm 0,10$ см, $p < 0,01$); товщина М-ехо – у 1,34 ($6,65 \pm 0,23$ проти $4,97 \pm 0,30$ мм, $p < 0,01$) (табл. 5.10). Як видно з табл. 5.10, рис. 5.3, за розмірами матки та товщиною М-ехо досліджувані групи з аденоміозом були однорідними.

Таблиця 5.10 – Дані ехометрії маток на 5-й день менструального циклу, $M \pm SE$

Група	Довжина, у см	Товщина, у см	Ширина, у см	М-ехо, у мм
В, n=102	$5,68 \pm 0,08^k$	$5,38 \pm 0,09^k$	$5,65 \pm 0,07^k$	$6,65 \pm 0,23^k$
VI, n=34	$5,81 \pm 0,15^k$	$5,31 \pm 0,18^k$	$5,75 \pm 0,14^k$	$6,23 \pm 0,42^k$
VII, n=31	$5,48 \pm 0,10^k$	$5,38 \pm 0,13^k$	$5,50 \pm 0,11^k$	$6,58 \pm 0,41^k$
VIII, n=37	$5,73 \pm 0,15^k$	$5,44 \pm 0,15^k$	$5,69 \pm 0,13^k$	$7,10 \pm 0,35^k$
К, n=30	$4,86 \pm 0,08$	$3,55 \pm 0,07$	$4,27 \pm 0,10$	$4,97 \pm 0,30$
Примітка. ^k – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).				

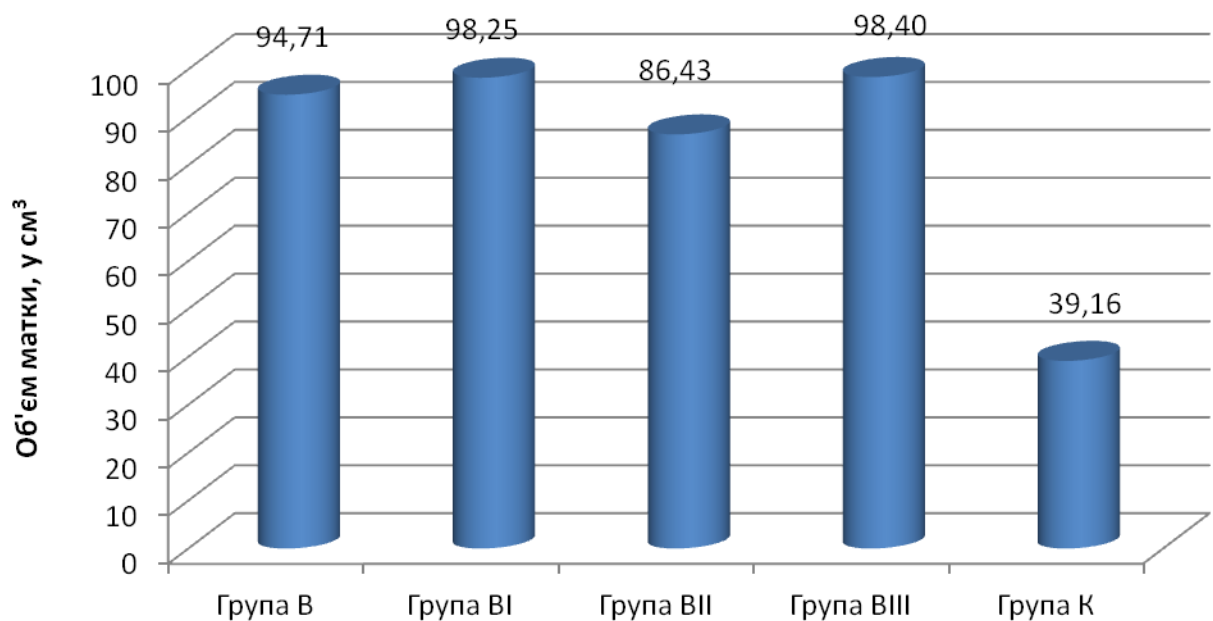


Рисунок 5.3 – Дані вольонометрії маток у пацієнок досліджуваних груп.

При УЗД для жінок групи В з аденоміозом I-II стадії були характерні (табл. 5.11, рис. 5.4): куляста форма матки у 97,06 % (99) пацієток; асиметрія товщини стінок матки – 95,10 % (97); нерівномірність товщини базального шару ендометрія – у 98,04 % (100); зазубреність або порізаність базального шару ендометрія – у 83,33 % (85); реєстрація нерівномірної товщини МЗЗ у вигляді зони підвищеної ехогенності – 86,27 % (88); смугастість міометрія – у 42,16 % (43); наявність в міометрії невеликих округлої або овальної форми гіпо- та анехогенних структур невеликого діаметру – у 31,37 % (32); гетерогенність міометрія – у 84,31 % (86); вузли аденоміозу – у 11,76 % (12); виражена васкуляризація міометрія – у 53,92 % (55).

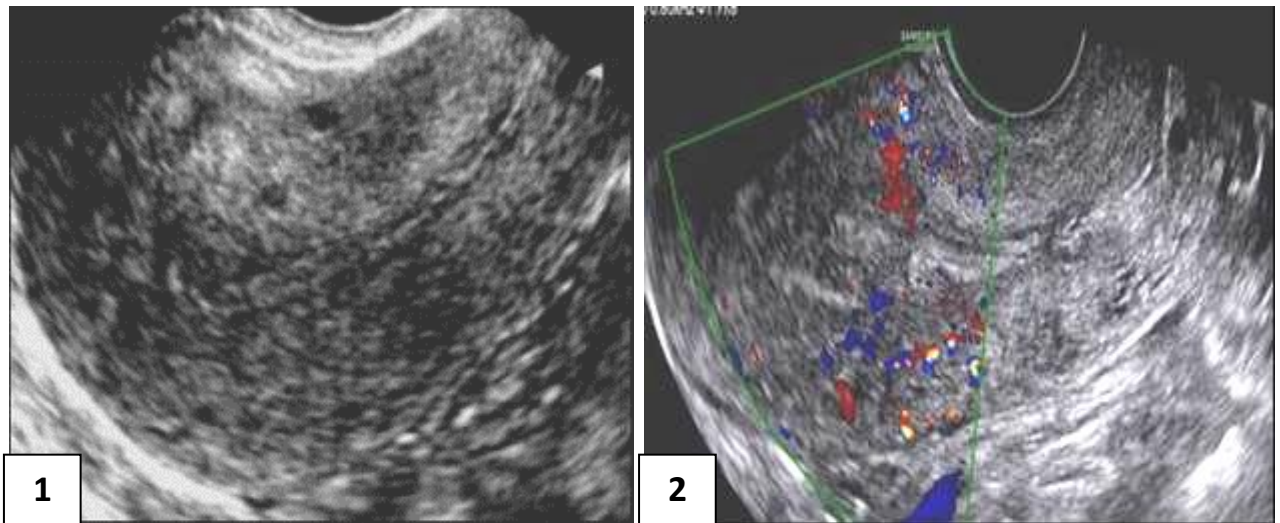


Рисунок 5.4 – УЗД маток безплідних жінок з аденоміозом: 1. Куляста форма матки, нерівномірність товщини базального шару ендометрія; зазубреність базального шару ендометрія; нерівномірна товщина МЗЗ; смугастість міометрія; наявність в міометрії округлої або овальної форми гіпо- та анехогенних структур невеликого діаметру; гетерогенність міометрія. 2. Кольорове доплерівське картування: виражена васкуляризація міометрія у зоні активно функціонуючих ендометріюїдних гетеротопій.

При дослідженні тканинного кровоплину була виявлена статистично значима різниця в кількості колірних локусів кровоплину при стандартизованих налаштуваннях приладу на одиницю площі міометрія між хворими на аденоміоз і пацієнтками контрольної групи (див. табл. 5.11): $0,77 \pm 0,01$ проти $0,41 \pm 0,01$ локусів на см^2 .

Таблиця 5.11 – Дані УЗД та доплерографії маток обстежених пацієнток

Показник	Група В, n=102	Група ВІ, n=34	Група ВІ, n=31	Група ВІІ, n=37	Група К, n=30
Куляста форма матки, n(%)	99 (97,06) ^к	33 (97,06) ^к	30 (96,77) ^к	36 (97,30) ^к	0 (0,00)
Асиметрія товщини стінок матки, n(%)	97 (95,10) ^к	33 (97,06) ^к	29 (93,55) ^к	35 (94,59) ^к	0 (0,00)
Нерівномірність товщини базального шару ендометрія, n(%)	100 (98,04) ^к	34 (100) ^к	30 (96,77) ^к	36 (97,30) ^к	0 (0,00)
Заубреність або порізаність базального шару ендометрія, n(%)	85 (83,33) ^к	28 (82,35) ^к	25 (80,65) ^к	32 (86,49) ^к	0 (0,00)
Нерівномірна товщина МЗЗ, n(%)	88 (86,27) ^к	33 (97,06) ^к	29 (93,55) ^к	36 (97,30) ^к	0 (0,00)
Смугастість міометрія, n(%)	43 (42,16) ^к	14 (41,18)	13 (41,94)	16 (43,24)	0 (0,00)
Наявність в міометрії кістозних включень, n(%)	32 (31,37) ^к	9 (26,47)	10 (32,26)	13 (35,14)	0 (0,00)
Гетерогенність міометрія, n(%)	86 (84,31) ^к	29 (85,29) ^к	27 (87,10)	30 (81,08)	0 (0,00)
Вузли аденоміозу, n(%)	12 (11,76) ^к	4 (11,76)	2 (6,45)	6 (16,22) ^к	0 (0,00)
Виражена васкуляризація міометрія, n(%)	55 (53,92) ^к	18 (52,94) ^к	16 (51,61) ^к	21 (56,76) ^к	0 (0,00)
Кількість локусів кровоплину на 1 см^2 площі міометрія, $M \pm SE$	$0,77 \pm$ $0,01$ ^к	$0,79 \pm$ $0,02$ ^к	$0,74 \pm$ $0,02$ ^к	$0,78 \pm$ $0,02$ ^к	$0,41 \pm$ $0,01$

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників доплерометрії кривих швидкостей кровоплину в маткових артеріях дозволив виявити у хворих з аденоміозом зниження значень ПІ у 1,67 раза ($1,74 \pm 0,03$ проти $2,91 \pm 0,03$), ІР – у 1,10 раза ($0,83 \pm 0,01$ проти $0,91 \pm 0,01$) і систоло-діастолічного співвідношення – у 1,34 раза ($7,19 \pm 0,11$ проти $9,62 \pm 0,11$) на тлі підвищення максимальної систолічної у 1,22 раза ($(34,74 \pm 0,52)$ м/хв. проти $(28,43 \pm 0,32)$ м/хв.) і кінцевої діастолічної швидкості – у 1,51 раза ($(4,28 \pm 0,06)$ м/хв. проти $(2,83 \pm 0,03)$ м/хв.) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Порівняльні характеристики показників кривих кровоплину в маткових артеріях у безплідних жінок з аденоміозом, $M \pm SE$

Група	ПІ	ІР	V max систолічна, м/хв.	V max кінцева діастолічна, м/хв.	Систоло-діастолічне відношення
В, n=102	$1,74 \pm 0,03$ _к	$0,83 \pm 0,01$ _к	$34,74 \pm 0,52$ _к	$4,28 \pm 0,06$ ^к	$7,19 \pm 0,11$ ^к
ВІ, n=34	$1,79 \pm 0,04$ _к	$0,85 \pm 0,02$ _к	$35,70 \pm 0,81$ _к	$4,40 \pm 0,10$ ^к	$7,38 \pm 0,17$ ^к
ВІІ, n=31	$1,67 \pm 0,05$ _к	$0,80 \pm 0,02$ _к	$33,27 \pm 0,95$ _к	$4,10 \pm 0,12$ ^к	$6,88 \pm 0,20$ ^к
ВІІІ, n=37	$1,76 \pm 0,05$ _к	$0,84 \pm 0,02$ _к	$35,09 \pm 0,90$ _к	$4,32 \pm 0,11$ ^к	$7,26 \pm 0,19$ ^к
К, n=30	$2,91 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,01$	$28,43 \pm 0,32$	$2,83 \pm 0,03$	$9,62 \pm 0,11$

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).

Дослідження доплерометричних показників в аркуатних артеріях і в радіальних артеріях міометрія виявили ті ж закономірності. Групи з аденоміозом не мали вірогідних відмінностей за даними УЗД і показників кривих кровоплину в маткових артеріях.

При аналізі ехометричних характеристик яєчників пацієнток з аденоміозом встановлено, що усі їх середні розміри були статистично значимо більше, ніж у контрольній групі (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Дані ехометрії яєчників пацієнток досліджуваних груп, $M \pm SE$, у см

Група	Довжина		Ширина		Товщина	
	Правий	Лівий	Правий	Лівий	Правий	Лівий
В, n=102	3,38 ± 0,02 ^к	3,36 ± 0,04 ^к	2,50 ± 0,07 ^к	2,51 ± 0,06 ^к	1,87 ± 0,04 ^к	1,90 ± 0,04 ^к
ВІ, n=34	3,44 ± 0,06 ^к	3,45 ± 0,09 ^к	2,39 ± 0,08 ^к	2,37 ± 0,08 ^к	1,92 ± 0,06 ^к	1,94 ± 0,07 ^к
ВІІ, n=31	3,39 ± 0,04 ^к	3,30 ± 0,04 ^к	2,55 ± 0,15 ^к	2,58 ± 0,12 ^к	1,86 ± 0,07 ^к	1,90 ± 0,08 ^к
ВІІІ, n=37	3,31 ± 0,03 ^к	3,31 ± 0,08 ^к	2,55 ± 0,14 ^к	2,57 ± 0,14 ^к	1,85 ± 0,06 ^к	1,86 ± 0,06 ^к
К, n=30	3,14 ± 0,07	3,06 ± 0,07	1,98 ± 0,08	1,93 ± 0,07	1,58 ± 0,04	1,56 ± 0,04
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К (p<0,05).						

Довжина правого яєчника перевищувала аналогічний розмір у жінок контрольної групи у 1,08 раза ((3,38 ± 0,02) см проти (3,14 ± 0,07) см), лівого – у 1,10 раза ((3,36 ± 0,04) см проти (3,06 ± 0,07) см); ширина правого яєчника – 1,26 раза ((2,50 ± 0,07) см проти (1,98 ± 0,08) см); лівого – у 1,30 раза ((2,51 ± 0,06) см проти (1,93 ± 0,07) см); товщина правого яєчника – у 1,18 раза ((1,87 ± 0,04) см проти (1,58 ± 0,04) см), лівого – у 1,22 раза ((1,90 ± 0,04) см проти (1,56 ± 0,04) см).

Проведення оваріальної волюмометрії показало, що середній об'єм правого яєчника у жінок з аденоміозом проти такого у осіб контрольної групи був більше у 1,64 раза ((7,94 ± 0,28) см³ проти 4,85 ± 0,22 см³), лівого – у 1,69 раза ((7,91 ± 0,25) см³ проти (4,69 ± 0,30) см³) (рис. 5.5).

Усі ехометричні показники яєчників не мали статистично значимих відмінностей між групами ВІ, ВІІ і ВІІІ.

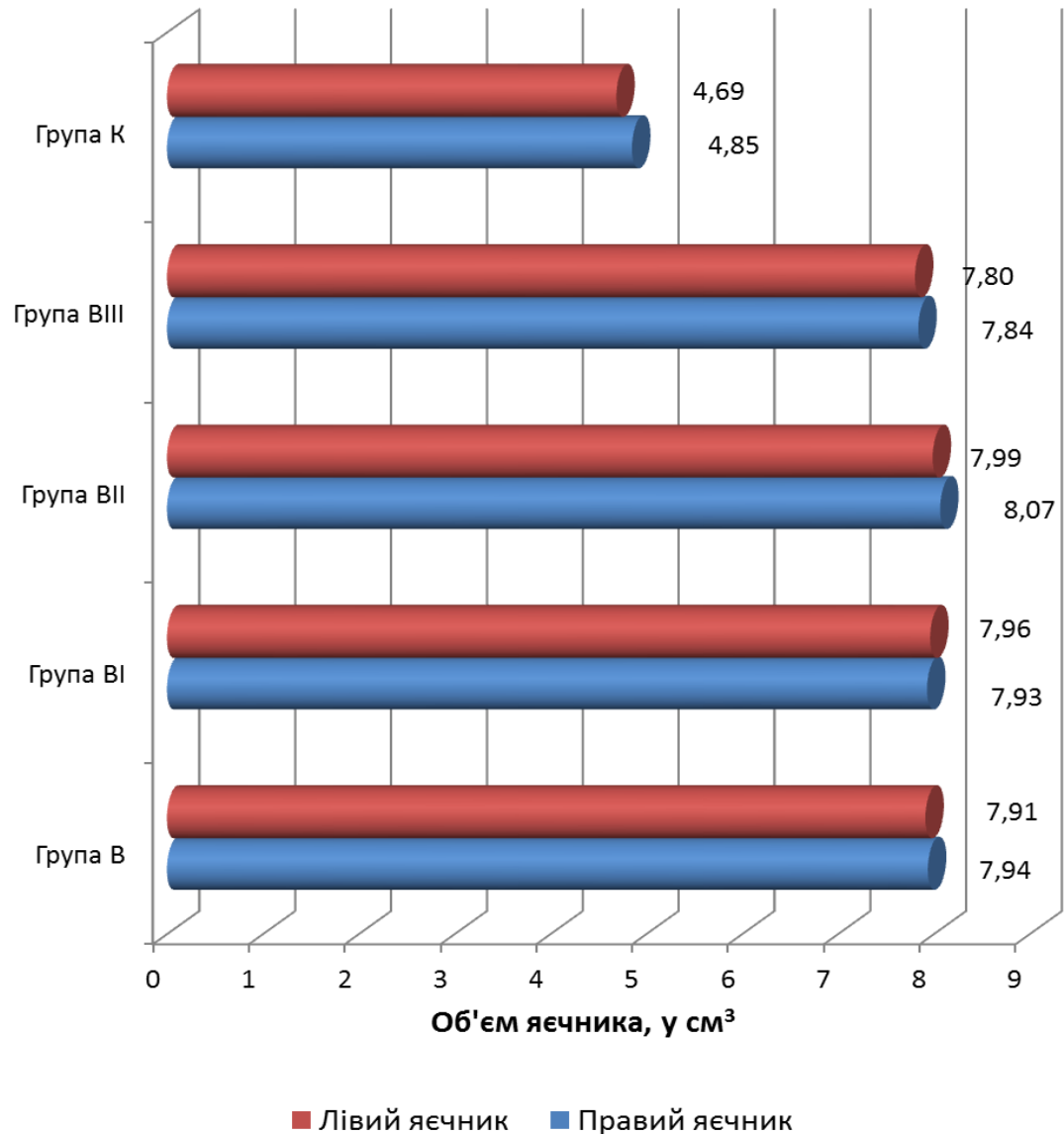


Рисунок 5.5 – Дані волюмометрії яєчників у жінок досліджуваних груп.

Під час МРТ при аденоміозі на Т2-зваженому зображенні реєстрували ті ж самі ознаки як й при 3Д-УЗД (збільшення матки, асиметрію міометрія, дифузне або локальне потовщення МЗЗ, різницю між мінімальною та максимальною товщиною МЗЗ на різних ділянках, кістозні вклучення в міометрії та ін.), в Т1-зваженому зображенні – гіперінтенсивні сигнали (кров), але у всіх випадках візуалізація МЗЗ була чіткою (рис 5.6), що надало можливість провести її вимірювання.

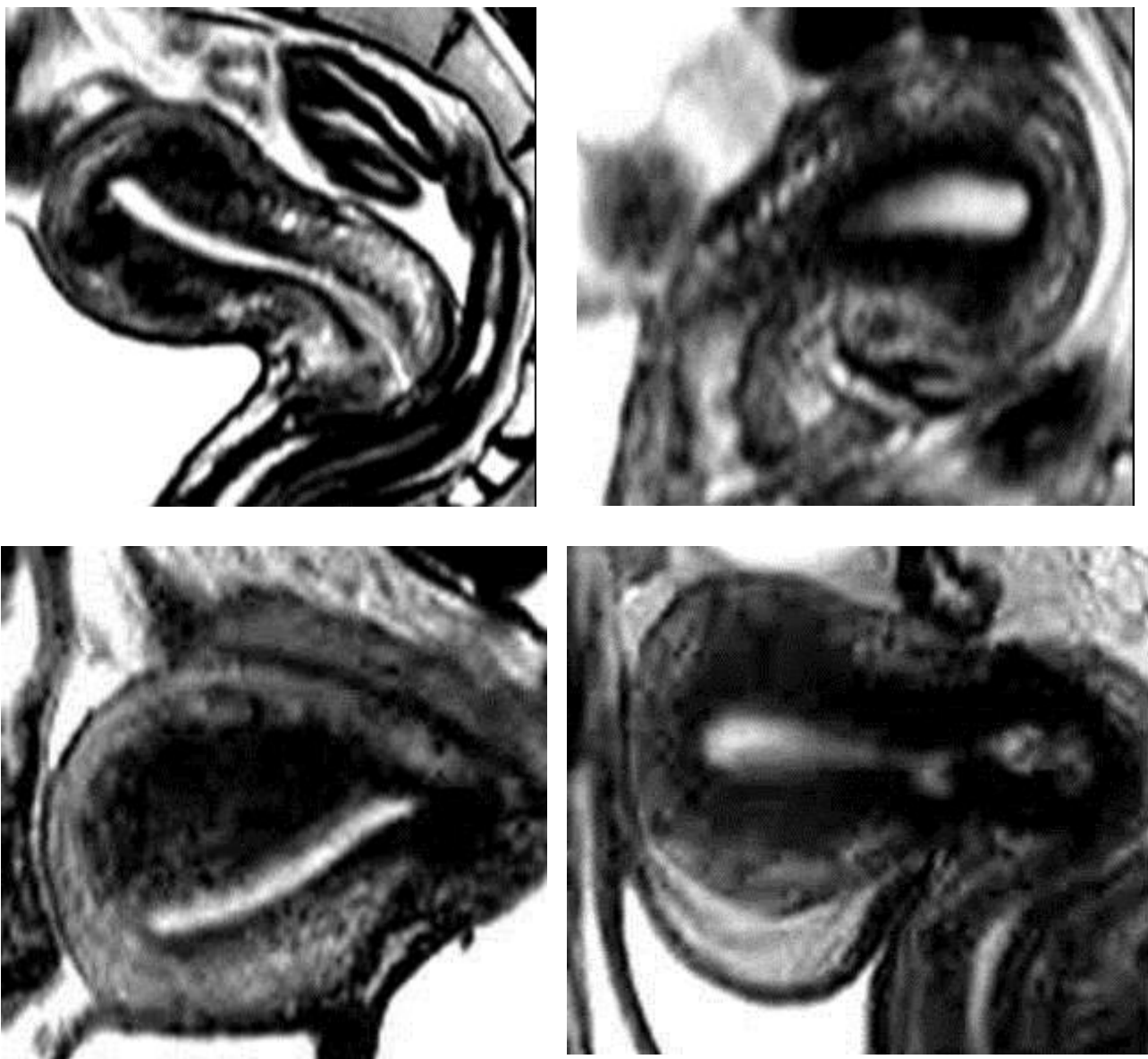


Рисунок 5.6 – МРТ маток з аденоміозом. T2-зважене зображення. Сагітальна проекція.

Максимальна товщина МЗЗ у безплідних жінок з аденоміозом перевищувала аналогічну у жінок контрольної групи у 2,06 раза ($0,97 \pm 0,03$) см проти ($0,47 \pm 0,02$) см, $p < 0,01$); співвідношення максимальної товщини МЗЗ до товщини міометрія у районі вимірюваної ділянки МЗЗ – у 1,68 раза ($0,52 \pm 0,01$ проти $0,31 \pm 0,01$); різниця між максимальною і мінімальною товщиною МЗЗ – у 10,83 раза ($0,65 \pm 0,04$) см проти ($0,06 \pm 0,01$) см), а альтерації МЗЗ виявлялася у 79,41 % (81) пацієток (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Характеристика маткової з'єднувальної зони за даними МРТ

Показник	Група В, n=102	Група ВІ, n=34	Група ВІІ, n=31	Група ВІІІ, n=37	Група К, n=30
Максимальна товщина МЗЗ, см, М ± SE	0,97 ± 0,02 ^к	0,95 ± 0,04 ^к	0,92 ± 0,03 ^к	0,98 ± 0,05 ^к	0,47 ± 0,02
Співвідношення максимальної товщини МЗЗ до товщини міометрія у районі вимірюваної ділянки МЗЗ, М ± SE	0,52 ± 0,01 ^к	0,53 ± 0,01 ^к	0,50 ± 0,01 ^к	0,51 ± 0,01 ^к	0,31 ± 0,01
Різниця між максимальною і мінімальною товщиною МЗЗ, см, М ± SE	0,65 ± 0,04 ^к	0,68 ± 0,05 ^к	0,62 ± 0,03 ^к	0,66 ± 0,0 ^к	0,06 ± 0,01
Альтерації МЗЗ, n(%)	81 (79,41) ^к	26 (76,47) ^к	27 (87,10) ^к	28 (75,68) ^к	0 (0,00)
Примітка. ^к – статистично значима відмінність з групою К (p<0,05).					

Отже, усі жінки групи В мали радіологічно підтверджений діагноз аденоміозу. Групи ВІ, ВІІ і ВІІІ однорідні за радіологічними показниками, що дозволяє проводити подальші порівняльні дослідження.

У безплідних жінок активного репродуктивного віку з аденоміозом І-ІІ стадії реєструються збільшення довжини матки у 1,17 раза, товщини – у 1,52 раза, ширини – у 1,32 раза, товщини М-ехо – в 1,34 раза. Характерними ультразвуковими ознаками аденоміозу І-ІІ стадії є: куляста форма матки у 97,06 % пацієток; асиметрія товщини стінок матки – у 95,10 %; нерівномірність товщини базального шару ендометрія – у 98,04 %; зазубреність або порізаність базального шару ендометрія – у 83,33 %; реєстрація нерівномірної товщини МЗЗ у вигляді зони підвищеної ехогенності – у 86,27 %; смугастість міометрія – у 42,16 %; наявність в міометрії невеликих округлої або овальної форми гіпо- та анехогенних структур невеликого діаметру – у 31,37 %; гетерогенність міометрія – у

84,31 %; вузли аденоміозу – у 11,76 %; виражена васкуляризація міометрія – у 53,92 %.

Існує збільшення кількості колірних локусів кровоплину при стандартизованих налаштуваннях приладу на одиницю площі міометрія у хворих на аденоміоз у 1,75 раза, що можна розцінити як ознаку функціональної активності аденоміозу – посилення судинного компоненту в зонах, де активно функціонують ендометріюїдні гетеротопії.

У хворих з аденоміозом реєструється зниження значень ІІ маткових артерій у 1,67 раза, ІР – у 1,10 раза і систоло-діастолічного співвідношення – у 1,34 раза на тлі підвищення максимальної систолічної швидкості у 1,22 раза і кінцевої діастолічної швидкості – у 1,51 раза.

Усі середні розміри яєчників у безплідних жінок статистично значимо більше, ніж у контрольній групі: середній об'єм правого яєчника більше у 1,64 раза, лівого – у 1,69 раза.

Під час МРТ при аденоміозі реєструються ті ж самі ознаки, як й при ЗД-УЗД, але візуалізація МЗЗ у всіх випадках чітка, що дозволяє з більшою вірогідністю діагностувати аденоміоз. Максимальна товщина МЗЗ у безплідних жінок з аденоміозом перевищує аналогічну у жінок контрольної групи у 2,06 раза; співвідношення максимальної товщини МЗЗ до товщини міометрія у районі вимірюваної ділянки МЗЗ – у 1,68 раза; різниця між максимальною і мінімальною товщиною МЗЗ – у 10,83 раза. Альтерації МЗЗ зустрічаються у 79,41 % осіб.

5.2.3. Гормональний статус.

Гормональний статус безплідних пацієнток характеризувався статистично значимим підвищенням рівня ФСГ в 1,46 раза ($(5,97 \pm 0,09)$ мМО/мл проти $(4,10 \pm 0,16)$ мМО/мл), ЛГ – в 1,61 раза ($(8,10 \pm 0,09)$ мМО/мл проти $(5,03 \pm 0,20)$ мМО/мл), ПРЛ – в 1,28 раза ($(12,08 \pm 0,33)$ нг/мл проти

($9,40 \pm 0,64$) нг/мл) і невіргодним підвищенням ТТГ в 1,14 раза ($(1,57 \pm 0,08)$ мкМО/мл проти ($1,39 \pm 0,11$) мкМО/мл) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15 – Рівні гіпофізарних гормонів на 2-3-й день менструального циклу, $M \pm SE$

Група	ФСГ, мМО/л	ЛГ, мМО/л	ПРЛ, нг/мл	ТТГ, мкМО/мл
В, n=102	$5,97 \pm 0,09^k$	$8,10 \pm 0,09^k$	$12,08 \pm 0,33^k$	$1,57 \pm 0,08$
ВІ, n=34	$6,14 \pm 0,15^k$	$8,06 \pm 0,19^k$	$12,59 \pm 0,6^k$	$1,46 \pm 0,12$
ВІІ, n=31	$5,74 \pm 0,16^k$	$8,12 \pm 0,11^k$	$11,85 \pm 0,51^k$	$1,73 \pm 0,14$
ВІІІ, n=37	$6,01 \pm 0,16^k$	$8,11 \pm 0,14^k$	$11,80 \pm 0,56^k$	$1,55 \pm 0,15$
К, n=30	$4,10 \pm 0,16$	$5,03 \pm 0,20$	$9,40 \pm 0,64$	$1,39 \pm 0,11$
<i>Норма</i>	<i>3,5-12,5</i>	<i>2,4-12,6</i>	<i>4,79-23,3</i>	<i>0,27-4,2</i>
Примітка. ^k – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).				

Розподіл рівнів ЛГ, ФСГ, ПРЛ і ТТГ у групах з аденоміозом був гомогенним. При цьому вміст усіх статевих стероїдів на 2-3-й день МЦ в сироватці крові пацієток групи В, як і вміст гонадотропних і тропних гормонів, знаходився в межах референтних значень (табл. 5.16). Але порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи синтез статевих стероїдних гормонів у безплідних жінок з аденоміозом характеризувався на 2-3-й день МЦ підвищенням рівня E_2 в 1,52 раза ($(95,73 \pm 2,68)$ пг/мл проти ($62,87 \pm 2,57$) пг/мл, $p < 0,01$), прогестерону – в 1,36 раза ($(0,98 \pm 0,09)$ нг/мл проти ($0,77 \pm 0,05$) нг/мл, $p < 0,01$); Тв – в 1,30 раза ($(6,19 \pm 0,08)$ пг/мл проти ($4,76 \pm 0,28$) пг/мл, $p < 0,01$); а на 22-й день МЦ – зниженням концентрації прогестерону в 1,35 раза ($(11,07 \pm 0,14)$ нг/мл проти ($15,04 \pm 0,86$) нг/мл, $p < 0,01$).

Таблиця 5.16 – Рівні сироваткових статевих гормонів у досліджуваних пацієнток, $M \pm SE$

Група	E_2 на 2-3-й день МЦ, пг/мл	Прогестерон на 2-3-й день МЦ, нг/мл	Прогестерон на 22-й день МЦ, нг/мл	T_v на 2-3-й день МЦ, пг/мл
В, n=102	$95,73 \pm 2,68^k$	$0,98 \pm 0,09^k$	$11,70 \pm 0,21^k$	$6,19 \pm 0,08^k$
ВІ, n=34	$94,41 \pm 5,09^k$	$0,91 \pm 0,09^k$	$11,41 \pm 0,43^k$	$6,09 \pm 0,18^k$
ВІІ, n=31	$94,01 \pm 4,10^k$	$0,98 \pm 0,20$	$11,58 \pm 0,25^k$	$6,25 \pm 0,10^k$
ВІІІ, n=37	$98,39 \pm 4,66^k$	$1,03 \pm 0,15$	$12,06 \pm 0,36^k$	$6,23 \pm 0,14^k$
К, n=30	$62,87 \pm 2,57$	$0,77 \pm 0,05$	$15,83 \pm 0,84$	$4,76 \pm 0,28$
<i>Норма</i>	<i>12,5-166,6</i>	<i>0,2-1,5</i>	<i>1,7-27</i>	<i>< 9</i>
Примітка. ^k – статистично значима відмінність з групою К ($p < 0,05$).				

При аналізі гормональних показників оваріального резерву було встановлено, що середній рівень ФСГ у групі В в 1,46 раза перевищував аналогічний у групі К, але не виходив за межі, характерні для гарних відповідачів. Сироватковий вміст АМГ ($(1,61 \pm 0,03)$ нг/мл проти $(1,71 \pm 0,06)$ нг/мл) та інгібіну-В ($(44,58 \pm 0,26)$ нг/мл проти $(47,58 \pm 2,03)$ нг/мл) у безплідних жінок з аденоміозом не мав вірогідних відмінностей з аналогічними показниками у групі К (табл. 5.17).

Таблиця 5.17 – Гормональні показники оваріального резерву, $M \pm SE$, нг/мл

Група	АМГ	Інгібін-В
В, n=102	$1,61 \pm 0,03$	$44,58 \pm 0,26$
ВІ, n=34	$1,59 \pm 0,06$	$44,85 \pm 2,26$
ВІІ, n=31	$1,62 \pm 0,05$	$42,18 \pm 1,89$
ВІІІ, n=37	$1,64 \pm 0,04$	$46,35 \pm 2,30$
К, n=30	$1,71 \pm 0,06$	$47,58 \pm 2,03$
<i>Норма</i>	<i>1-2,5</i>	<i>30-90</i>
Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p < 0,05$).		

Концентрації статевих гормонів та АМГ і інгібіну-В у групах VI, VII і VIII не мали статистично значимих відмінностей.

Отже, гормональний статус безплідних жінок з аденоміозом характеризується відносною гіпергонадотропінемією, підвищенням рівнів пролактину, гіперсекреції стероїдних гормонів на 2-3-й день менструального циклу зі зниженням синтезу прогестерону в секреторну фазу менструального циклу порівняно з фертильними жінками контрольної групи.

Гормональний профіль периферичної крові у групах VI, VII і VIII гомогенний, що дозволяє порівнювати результати подальших досліджень.

Зниження рівнів прогестерону в секреторну фазу МЦ потребує призначення препаратів прогестерону для підтримки лютеїнової фази і вагітності у першому триместрі.

Такі гормональні показники оваріального резерву, як АМГ і інгібін-В у безплідних жінок з аденоміозом не відрізняються від аналогічних у фертильних жінок.

5.3. Ефективність різних методик преконцепційної підготовки при лікування безпліддя у жінок з аденоміозом в циклах допоміжних репродуктивних технологій

5.3.1. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на васкуляризацію міометрія.

Була проведена оцінка впливу різних видів преконцепційної підготовки на кількість локусів кровоплину на 1 см^2 площі міометрія у пацієток з різними видами преконцепційної підготовки. Як видно з табл. 5.18, у всіх групах з аденоміозом відмічалось статистично значиме зменшення кількості локусів кровоплину через 3 місяці від початку підготовки: у групі VI – з $0,79 \pm 0,02$ до $0,74 \pm 0,02$ ($p_d < 0,04$), у групі VII – з $0,74 \pm 0,02$ до $0,46 \pm 0,01$ ($p_d < 0,01$) і у групі VIII – з $0,78 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,01$ ($p_d < 0,01$). Але у групах

ВІ і VІІ кількість локусів кровоплину на 1 см² площі міометрія після проведення прекоцепційної підготовки перевищувала аналогічну у групі VІ у 1,61 (p<0,01) і 1,76 (p<0,01) рази.

Таблиця 5.18 – Динаміка васкуляризації міометрія у пацієнток з аденоміозом за даними кольорового доплерівського картування (з підрахунком кількості локусів кровоплину на 1 см² площі міометрія) на тлі проведення прекоцепційної підготовки, M ± SE

Показник	Час обстеження	Група VІ, n=34	Група VІІ, n=31	Група VІІІ, n=37	Група К, n=30
Кількість локусів кровоплину на 1 см ² площі міометрія	до	0,79 ± 0,02 ^к	0,74 ± 0,02 ^к	0,78 ± 0,02 ^к	0,41 ± 0,01
	після	0,74 ± 0,02 ^{к, VІ, VІІ, д}	0,46 ± 0,01 ^{к, VІ, VІІ, д}	0,42 ± 0,01 ^{VІ, VІІ, д}	
Примітки: 1. ^{к, VІ, VІІ, VІІІ} – статистично значима відмінність з групою К, VІ, VІІ, VІІІ (p<0,05); 2. ^д – статистично значима відмінність з показниками до початку проведення прекоцепційної підготовки (p<0,05).					

Отже, проведення розробленої методики прекоцепційної підготовки при лікуванні жінок з аденоміозом приводить за даними кольорового доплерівського картування до зменшення кількості локусів кровоплину на одиницю площі міометрія порівняно з підготовкою дидрогестероном в 1,76 рази (p<0,01) і порівняно з дієногестом – в 1,10 рази (p<0,01).

5.3.2. Вплив різних методик прекоцепційної підготовки на гормональний статус.

Аналіз динаміки сироваткового вмісту гормонів аденогіпофізу у безплідних жінок з аденоміозом при різних видах прекоцепційної підготовки зареєстрував вірогідну динаміку у групі VІІ змін секреції ЛГ у 1,15 рази (з (8,12 ± 0,11) мМО/л до (7,07 ± 0,44) мМО/л, p_д<0,03) і у групі VІІІ ФСГ – у 1,21 рази (з (6,01 ± 0,16) мМО/л до (4,98 ± 0,25) мМО/л,

$p_d < 0,01$), ЛГ – у 1,35 раза (з $(8,11 \pm 0,14)$ мМО/л до $(5,99 \pm 0,31)$ мМО/л, $p_d < 0,01$), ПРЛ – у 1,19 раза (з $(11,80 \pm 0,56)$ нг/мл до $(9,93 \pm 0,56)$ нг/мл, $p_d < 0,01$) (табл. 5.17).

Рівень ФСГ у групі VIII після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою був менше за аналогічний у групі VI ($(6,10 \pm 0,20)$ мМО/л) у 1,22 раза ($p < 0,01$), у групі VII ($(6,05 \pm 0,28)$ мМО/л) – у 1,21 раза ($p < 0,01$); ЛГ ($(7,94 \pm 0,28)$ мМО/л і $(7,07 \pm 0,44)$ мМО/л) – відповідно у 1,33 раза ($p < 0,01$) і 1,18 раза ($p < 0,05$); пролактину ($(12,24 \pm 0,63)$ нг/мл і $(11,21 \pm 0,51)$ нг/мл) – у 1,23 раза ($p < 0,01$) і 1,13 раза ($p > 0,05$).

Статистично значимої різниці між рівнями гормонів гіпофіза між групами VI і VII після проведення прекоцепційної підготовки не відмічено (див. табл. 5.19).

Таблиця 5.19 – Рівні гіпофізарних гормонів на 2-3-й день МЦ в динаміці прекоцепційної підготовки, $M \pm SE$

Група	Час обстеження	ФСГ, мМО/л	ЛГ, мМО/л	ПРЛ, нг/мл
VI, n=34	до	$6,14 \pm 0,15^k$	$8,06 \pm 0,19^k$	$12,59 \pm 0,6^k$
	після	$6,10 \pm 0,20_{k,viii}$	$7,94 \pm 0,28^{k,viii}$	$12,24 \pm 0,63^{k,viii}$
VII, n=31	до	$5,74 \pm 0,16^k$	$8,12 \pm 0,11^k$	$11,85 \pm 0,51^k$
	після	$6,05 \pm 0,28_{k,viii}$	$7,07 \pm 0,44_{k,viii,d}$	$11,21 \pm 0,51^{k,viii}$
VIII, n=37	до	$6,01 \pm 0,16^k$	$8,11 \pm 0,14^k$	$11,80 \pm 0,56^k$
	після	$4,98 \pm 0,25_{k,vi,vii,d}$	$5,99 \pm 0,31_{k,vi,vii,d}$	$9,93 \pm 0,56_{k,vi,vii,d}$
K, n=30		$4,10 \pm 0,16$	$5,03 \pm 0,20$	$9,40 \pm 0,64$
Норма		3,5-12,5	2,4-12,6	4,79-23,3
Примітки: 1. $^k, ^{vi}, ^{vii}, ^{viii}$ – статистично значима відмінність з групою K, VI, VII, VIII ($p < 0,05$);				
2. d – статистично значима відмінність з показниками до початку проведення прекоцепційної підготовки ($p < 0,05$).				

При аналізі змін рівнів стероїдних гормонів у сироватці крові в динаміці проведення прекоцепційної підготовки відмічалися статистично значимі зміни E_2 і Тв на 2-3-й день МЦ у групах ВІ і ВІІІ, а прогестерону на 22-й день МЦ – у всіх групах з аденоміозом (табл. 5.20).

Таблиця 5.20 – Рівні статевих стероїдів на 2-3-й день МЦ в динаміці прекоцепційної підготовки, $M \pm SE$

Група	Час обстеження	E_2 на 2-3-й день МЦ, пг/мл	Прогестерон на 2-3-й день МЦ, нг/мл	Прогестерон на 22-й день МЦ, нг/мл	Тв на 2-3-й день МЦ, пг/мл
ВІ, n=34	до	$94,41 \pm 5,09^k$	$0,91 \pm 0,09^k$	$11,41 \pm 0,43^k$	$6,09 \pm 0,18^k$
	після	$89,30 \pm 5,09_{k,VI,VIII}$	$0,95 \pm 0,09$	$13,46 \pm 0,41_{k,VI,VIII,d}$	$6,04 \pm 0,17_{k,VI,VIII}$
ВІІ, n=31	до	$94,01 \pm 4,10^k$	$0,98 \pm 0,20$	$11,58 \pm 0,25^k$	$6,25 \pm 0,10^k$
	після	$75,23 \pm 2,18_{k,VI,VIII,d}$	$0,90 \pm 0,20$	$13,81 \pm 0,27_{k,VI,VIII,d}$	$5,93 \pm 0,11_{k,VI,VIII,d}$
ВІІІ, n=37	до	$98,39 \pm 4,66^k$	$1,03 \pm 0,15$	$12,06 \pm 0,36^k$	$6,23 \pm 0,14^k$
	після	$66,43 \pm 2,39_{VI,VI,II,d}$	$0,82 \pm 0,05$	$14,94 \pm 0,34_{VI,VI,II,d}$	$5,04 \pm 0,12_{VI,VI,II,d}$
К, n=30		$62,87 \pm 2,57$	$0,77 \pm 0,05$	$15,83 \pm 0,84$	$4,76 \pm 0,28$
Норма		$12,5-166,6$	$0,2-1,5$	$1,7-27$	< 9
Примітки: 1. ^{k, VI, VII, VIII} – статистично значима відмінність з групою К, ВІ, ВІІ, ВІІІ ($p < 0,05$); 2. ^d – статистично значима відмінність з показниками до початку проведення прекоцепційної підготовки ($p < 0,05$).					

Вміст E_2 у групі ВІІ знизився у 1,25 раза (з $(94,01 \pm 4,10)$ пг/мл до $(75,23 \pm 2,18)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і був нижче, ніж у групі ВІ у 1,19 раза ($(89,30 \pm 5,09)$ пг/мл, $p < 0,01$) (див. табл. 5.20). Сироватковий вміст E_2 після проведення прекоцепційної підготовки був найменшим у групі ВІІІ з використанням розробленої методики, де він знизився у 1,48 раза (з $(98,39 \pm 4,66)$ пг/мл до $(66,43 \pm 2,39)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і порівняно з аналогічним вмістом у групі ВІ був менше у 1,34 раза ($p < 0,01$) і у групі ВІІ – у 1,13 раза ($p < 0,01$).

Сироваткова концентрація Тв у групі ВІІ зменшилася у 1,05 раза (з $(6,25 \pm 0,10)$ пг/мл до $(5,93 \pm 0,11)$ пг/мл, $p_d < 0,04$) і статистично не відрізнялася від аналогічної у групі ВІ ($(6,04 \pm 0,17)$ пг/мл). Сироватковий рівень Тв після проведення преконцепційної підготовки був найменшим у групі ВІІІ з використанням розробленої методики, де він став менше у 1,24 раза (з $(6,23 \pm 0,14)$ пг/мл до $(5,04 \pm 0,12)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і порівняно з аналогічним вмістом у групі ВІ був менше у 1,20 раза ($p < 0,01$) і у групі ВІІ – у 1,18 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий рівень прогестерону після проведення преконцепційної підготовки піднявся у всіх групах: у групі ВІ – у 1,18 раза (з $(11,41 \pm 0,43)$ нг/мл до $(13,46 \pm 0,41)$ нг/мл, $p_d < 0,01$), у групі ВІІ – у 1,19 раза (з $(11,58 \pm 0,25)$ нг/мл до $(13,81 \pm 0,27)$ нг/мл, $p_d < 0,01$), у групі ВІІІ – у 1,24 раза (з $(12,06 \pm 0,36)$ нг/мл до $(14,94 \pm 0,34)$ нг/мл, $p_d < 0,01$) (див. табл. 5.18). Найбільшим сироватковий вміст прогестерону після проведення преконцепційної підготовки був у групі ВІІІ з використанням розробленої методики, де він порівняно з аналогічним вмістом у групі ВІ був більше у 1,11 раза ($p < 0,01$) і у групі ВІІ – у 1,08 раза ($p < 0,01$).

Отже, після проведення преконцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою порівняно із застосуванням дідрогестерону базальний рівень ФСГ знижується у 1,22 раза ($p < 0,01$) і з підготовкою дієногестом – у 1,21 раза ($p < 0,01$); ЛГ – відповідно у 1,33 раза ($p < 0,01$) і 1,18 раза ($p < 0,05$); пролактину – у 1,23 раза ($p < 0,01$) і 1,13 раза ($p > 0,05$); Е₂ – у 1,34 раза ($p < 0,01$) і у 1,13 раза ($p < 0,01$); Тв – у 1,20 раза ($p < 0,01$) і у 1,18 раза ($p < 0,01$) на тлі підвищення прогестерону на 22-й день МЦ у 1,11 раза ($p < 0,01$) і у 1,08 раза ($p < 0,01$).

5.3.2. Вплив різних методик преконцепційної підготовки на протеомний профіль та імунореактивність ендометрія.

При оцінці динаміки показників імуногістохімічного дослідження протеомного профілю у жінок з аденоміозом встановлено, що при усіх видах проведеної преконцепційної підготовки збільшилася експресія НОХА-10, LIF і sgp130 в період очікуваного вікна імплантації (табл. 5.21).

Таблиця 5.21 – Динаміка показників імуногістохімічного дослідження протеомного профілю ендометрія у жінок з аденоміозом при різних видах преконцепційної підготовки, $M \pm SE$, у %

Група	Час обстеження	НОХА10		LIF	sgp130	IL-6
		залози	строма			
ВІ, n=34	до	166,14 ± 5,92 ^к	419,00 ± 15,04 ^к	249,60 ± 5,98 ^к	304,77 ± 7,32 ^к	445,96 ± 5,25 ^к
	після	204,29 ± 8,98 ^{к,вІІІ,д}	515,05 ± 15,64 ^{к,вІІ,вІІІ,д}	257,06 ± 8,94 ^{к,вІІІ,д}	459,65 ± 21,40 ^{к,вІІ,вІІІ,д}	363,11 ± 5,21 ^{к,вІІ,вІІІ,д}
ВІІ, n=31	до	171,38 ± 8,63 ^к	433,85 ± 17,18 ^к	251,03 ± 7,16 ^к	319,15 ± 9,10 ^к	448,01 ± 7,07 ^к
	після	219,86 ± 8,12 ^{к,вІІІ,д}	574,77 ± 15,89 ^{к,вІ,д}	264,59 ± 6,40 ^{к,вІІІ,д}	574,71 ± 34,21 ^{к,вІ,вІІІ,д}	281,09 ± 6,94 ^{к,вІ,вІІІ}
ВІІІ, n=37	до	176,54 ± 8,00 ^к	449,67 ± 16,63 ^к	251,16 ± 6,27 ^к	311,32 ± 7,93 ^к	447,51 ± 5,88 ^к
	після	245,78 ± 5,63 ^{вІ,вІІ,д}	611,69 ± 13,61 ^{к,вІ,д}	281,04 ± 3,34 ^{вІ,вІІ,д}	696,82 ± 26,09 ^{к,вІ,вІІ,д}	252,36 ± 5,87 ^{вІ,вІІ,д}
К, n=30		250,61 ± 6,92	660,27 ± 11,54	280,81 ± 3,53	786,27 ± 9,88	224,66 ± 3,47
Примітки: 1. ^{к, вІ, вІІ, вІІІ} – статистично значима відмінність з групою К, ВІ, ВІІ, ВІІІ (p<0,05); 2. ^д – статистично значима відмінність з показниками до початку проведення преконцепційної підготовки (p<0,05).						

Експресія НОХА10 у жінок у групі ВІ у залозах ендометрія підвищилася з (166,14 ± 5,92) % до (204,29 ± 8,98) % ($p_d < 0,01$) і у стромі – з

(419,00 ± 15,04) % до (515,05 ± 15,64) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІ – з (171,38 ± 8,63) % до (219,86 ± 8,12) % ($p_d < 0,01$) і з (433,85 ± 17,18) % до (574,77 ± 15,89) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІІ – з (176,54 ± 8,00) % до (245,78 ± 5,63) % ($p_d < 0,01$) і з (449,67 ± 16,63) % до (611,69 ± 13,61) % ($p_d < 0,01$). Експресія НОХА10 у групі ВІІІ після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою була більша за аналогічну у групі ВІ в залозах у 1,20 раза ($p < 0,01$) і в стромі – у 1,19 ($p < 0,01$), за таку у групі ВІІ – у 1,12 ($p < 0,01$) і у 1,06 ($p > 0,05$).

Секреція LIF в ендометрії у групі ВІ підвищилася з (249,60 ± 5,98) % до (257,06 ± 8,94) % ($p_d > 0,05$); у групі ВІІ – з (251,03 ± 7,16) % до (264,59 ± 6,40) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІІ – з (251,16 ± 6,27) % до (281,04 ± 3,34) % ($p_d < 0,01$). При цьому секреція LIF в ендометрії у групі ВІІІ після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою була вище за аналогічну у групі ВІ у 1,09 раза ($p < 0,01$), за таку у групі ВІІ – у 1,06 ($p < 0,03$).

Імунозabarвлення sgp130 у жінок у групі ВІ в ендометрії збільшилося з (304,77 ± 7,32) % до (459,65 ± 21,40) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІ – з (319,15 ± 9,10) % до (574,71 ± 34,21) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІІ – з (311,32 ± 7,93) % до (696,82 ± 26,09) % ($p_d < 0,01$). Імунозabarвлення sgp130 в ендометрії пацієнток у групі ВІІІ після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою зустрічалося частіше за аналогічне у групі ВІ у 1,52 раза ($p < 0,01$), за таку у групі ВІІ – у 1,21 ($p < 0,01$).

Експресія IL-6 в ендометрії у пацієнток у групі ВІ знизилася з (445,96 ± 5,25) % до (363,11 ± 5,21) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІ – з (448,01 ± 7,07) % до (281,09 ± 6,94) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІІ – з (447,51 ± 5,88) % до (252,36 ± 5,87) % ($p_d < 0,01$). При цьому експресія IL-6 в ендометрії у групі ВІІІ після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою була менша за аналогічну у групі ВІ у 1,44 раза ($p < 0,01$), за таку у групі ВІІ – у 1,11 ($p < 0,01$).

Аналіз показників імуногістохімічного дослідження імунореактивності ендометрія у жінок з аденоміозом при різних видах прекоцепційної підготовки показав статистично значиме зниження інфільтрації ендометрія CD56+NKK і CD16+NKK в усіх групах (табл. 5.22).

Таблиця 5.22 – Динаміка показників імуногістохімічного дослідження імунореактивності ендометрія у жінок з аденоміозом при різних видах прекоцепційної підготовки, $M \pm SE$, у %

Група	Час обстеження	CD56+NK	CD16+NK
ВІ, n=34	до	81,43 ± 8,83 ^к	43,17 ± 3,94 ^к
	після	55,63 ± 3,52 ^{к,ВІ,ВІІ,д}	34,15 ± 2,07 ^{к,ВІ,ВІІ,д}
ВІІ, n=31	до	86,49 ± 9,43 ^к	48,53 ± 4,92 ^к
	після	42,21 ± 3,73 ^{к,ВІ,ВІІ,д}	25,04 ± 3,30 ^{к,ВІ,ВІІ,д}
ВІІІ, n=37	до	85,70 ± 9,72 ^к	44,05 ± 4,03 ^к
	після	25,29 ± 3,06 ^{к,ВІ,ВІІ,д}	6,96 ± 0,37 ^{к,ВІ,ВІІ,д}
К, n=30		7,14 ± 0,25	1,92 ± 0,08
Примітки: 1. ^{к, ВІ, ВІІ, ВІІІ} – статистично значима відмінність з групою К, ВІ, ВІІ, ВІІІ ($p < 0,05$); 2. ^д – статистично значима відмінність з показниками до початку проведення прекоцепційної підготовки ($p < 0,05$).			

У групі ВІ спостерігали зниження кількості CD56+NKK з (81,43 ± 8,83) % до (55,63 ± 3,52) % ($p_d < 0,01$) і CD16+NKK – з (43,17 ± 3,94) % до (34,15 ± 2,07) % ($p_d < 0,05$); у групі ВІІ – з (86,49 ± 9,43) % до (42,21 ± 3,73) % ($p_d < 0,01$) і з (48,53 ± 4,92) % до (25,04 ± 3,30) % ($p_d < 0,01$); у групі ВІІІ – з (85,70 ± 9,72) % до (25,29 ± 3,06) % ($p_d < 0,01$) і з (44,05 ± 4,03) % до (6,96 ± 0,37) % ($p_d < 0,01$).

Після проведення прекоцепційної підготовки за розробленою методикою відмічалася найменша інфільтрація ендометрія під час очікуваного вікна імплантації як CD56+NKK, так і CD16+NKK.

Так кількість імунопозитивних клітин до CD56+NKK у групі ВІІІ була менша за аналогічну у групі ВІ у 2,20 раз (p<0,01) і у групі ВІІ – у 1,67 (p<0,01); до CD16+NKK – відповідно у 4,91 (p<0,01) і 3,60 раз (p<0,01).

Отже, після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою порівняно із застосуванням дідрогестерону експресія НОХА-10 збільшується в залозах у 1,20 раз (p<0,01) і в стромі – у 1,19 (p<0,01) і порівняно із підготовкою діенгестом більша у 1,12 (p<0,01) і у 1,06 (p>0,05); LIF в ендометрії – відповідно у 1,09 раз (p<0,01) і у 1,06 (p<0,03); sgp130 – у 1,52 раз (p<0,01) і у 1,21 (p<0,01), а експресія ІЛ-6 в ендометрії знижується у 1,44 раз (p<0,01) і у 1,11 (p<0,01), кількість імунопозитивних клітин до CD56+NKK – у 2,20 раз (p<0,01) і у 1,67 (p<0,01); до CD16+NKK – у 4,91 (p<0,01) і 3,60 раз (p<0,01).

5.3.3. Вплив різних методик прекоцепційної підготовки на репродуктивні результати.

Була проведена оцінка репродуктивних результатів у пацієнток з аденоміозом в залежності від методики прекоцепційної підготовки.

Досліджувані групи ВІ, ВІІ і ВІІІ були однорідними за питомою вагою біохімічних (61,76 %, 64,52 % і 64,86 %) і клінічних вагітностей (47,06 %, 48,39 % і 54,05 %).

Ретрохоріальні гематоми різних розмірів були виявлені при УЗД у групі ВІІІ у 5,41 % (2) вагітних, що було рідше, ніж у групі ВІ у 4,90 раз (29,41 % (10); ВІІ 0,14; 95 % ДІ 0,03-0,68; p<0,01) і у групі ВІІ – у 4,77 (25,81 % (8); ВІІІ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84; p<0,02).

Питома вага викиднів у групі з розробленою прекоцепційною підготовкою дорівнювала 5,41 % (2), тоді у групі з підготовкою дідрогестероном була більша у 4,89 раз (26,47 % (8); ВІІІ 0,16; 95 % ДІ 0,03-

0,80; $p < 0,02$), у групі з підготовкою дієногестом – у 4,77 рази (25,81 % (8); ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84; $p < 0,02$).

Кількість випадків живонародження у групі VIII (48,65 % (18/37)) перевищувала таку у групі VI (17,65 % (6/34)) у 2,76 рази (ВШ 4,42; 95 % ДІ 1,48-13,18; $p < 0,02$) і у групі VII (22,58 % (7/31)) – у 2,15 рази (ВШ 3,25; 95 % ДІ 1,13-9,38; $p < 0,03$) (табл. 5.23).

Таблиця 5.23 – Результати запліднення у циклах ДРТ в залежності від методики прекоцепційної підготовки, n(%)

Показник	Група		
	VI, n=34	VII, n=31	VIII, n=37
Частота біохімічних вагітностей	21(61,76)	20 (64,52)	24 (64,86)
Частота клінічних вагітностей	16 (47,06)	15 (48,39)	20 (54,05)
Частота ретрохоріальних гематом	10 (29,41) ^{VIII}	8 (25,81) ^{VIII}	2 (5,41) ^{VI, VII}
Частота викиднів	9 (26,47) ^{VIII}	8 (25,81) ^{VIII}	2 (5,41) ^{VI, VII}
Частота живонародження	6 (17,65) ^{VIII}	7 (22,58) ^{VIII}	18 (48,65) ^{VI, VII}
Примітка. ^{VI, VII, VIII} – статистично значима різниця з показниками груп VI, VII, VIII, $p < 0,05$.			

Отже, проведення прекоцепційної підготовки у безплідних пацієнток з аденоміозом перед циклом ДРТ за розробленою методикою порівняно з підготовкою дидрогестероном і дієногестом приводить до зниження розвитку ретрохоріальних гематом у 4,90 рази (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,03-0,68) і у 4,77 рази (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84) рази та питомої ваги викиднів – у 4,89 рази (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,80) і у 4,77 рази (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84), а також до збільшення кількості випадків живонародження у 2,76 рази (ВШ 4,42; 95 % ДІ 1,48-13,18) і у 2,15 рази (ВШ 3,25; 95 % ДІ 1,13-9,38).

Матеріали розділу представлені у наступних друкованих працях:

1. Носенко ОМ, Оразов МР, Косюга ОМ. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. Зб наук пр Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016:314-319.
2. Носенко ОМ, Головатюк КП, Сейлова АІ, Гріценко ГС, Косюга ОМ. Особливості гормонального профілю крові пацієток циклів запліднення ін вітро (ЗІВ) з невиношуванням вагітності. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2016;14(14):96-100.
3. Носенко ОМ, Захаренко ІЛ, Косюга ОМ. Ефективність циклів запліднення ін витро (ЗІВ) у жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу. Зб Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015; 2 (36):176-180.
4. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення in vitro (ЗІВ). Вісник морської медицини. 2016;4(73);105-108.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ВПЛИВУ РІЗНИХ МЕТОДИК ВЕДЕННЯ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ У ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА РОЗВИТОК РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Був проаналізований вплив різних методик ведення 89 жінок з попередньо радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу (група С) на розвиток гестаційних ускладнень у першій половині вагітності. Групу С рандомізовано на дві групи СІ і СІІ. У основну групу СІ (n=45) увійшли жінки, які отримували дидрогестерон *per os* по 10 мг двічі на добу з моменту встановлення вагітності до 20 тижнів вагітності; фолієву кислоту *per os* по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12 тижнів вагітності; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу з 8-го до 10-го та з 14-го до 16-го тижня вагітності.

При виникненні симптомів загрози переривання вагітності жінки групи СІ приймали 40 мг дидрогестерону одноразово *per os*, потім по 10 мг кожні 8 годин до зникнення симптомів загрози аборту, продовжували лікування в ефективній дозі протягом тижня з подальшим зниженням дози (10 мг дидрогестерону двічі на добу) до 20 тижнів гестації; супозиторії ректально тричі на добу, один з яких містив: *Atropa bella-donna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг до зникнення симптомів загрози аборту; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу два тижні; при наявності кров'янистих виділень з статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми призначали транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

Групу порівняння СІІ (n=44) склали жінки, які отримували фолієву кислоту по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12

тижнів вагітності. При виникненні загрози переривання вагітності жінкам призначали гомеопатичний препарат, один супозиторій якого містить: *Atropa bella-donna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг, по одному супозиторію ректально тричі на добу; при наявності кров'янистих виділень зі статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми вагітні отримували транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

Контрольну групу КІ склали 30 умовно соматично та гінекологічно здорових вагітних.

Усі препарати дозволені до застосування в Україні.

6.1. Характеристика груп вагітних

Для оцінки впливу різних методик ведення вагітності у жінок з аденоміозом у першому триместрі вагітності на розвиток ранніх гестаційних ускладнень проведено дослідження гомогенності досліджуваних груп СІ та СІІ за клініко-анамнестичними, сонографічними та доплерометричними даними, рівнем гормонів, які беруть участь у плацентазії та розвитку вагітності (плацентарний лактоген, β -ХГЛ, естріол, прогестерон, РАРР-А) та вмістом нітритів та вільного L-аргініну у периферичній крові.

6.1.1. Клініко-анамнестичні дані.

Термін взяття вагітних на облік у жіночій консультації у групі С склав $(6,65 \pm 0,07)$ тижнів вагітності, у групі СІ – $(6,60 \pm 0,09)$ тижнів, у групі СІІ – $(6,70 \pm 0,12)$ тижнів, у групі КІ – $(6,63 \pm 0,09)$ тижнів і значимо між групами не відрізнявся.

Вік вагітних з аденоміозом групи С в середньому становив ($26,62 \pm 0,39$) років, групи СІ – ($26,49 \pm 0,65$) років, СІІ – ($26,75 \pm 0,52$) років, КІ – ($26,73 \pm 0,65$) років, $p > 0,05$.

При зверненні до лікаря 68,54 % (61) вагітних з аденоміозом мали скарги на біль в нижніх відділах живота або попереку, з яких 31 (68,89 %) у групі СІ і 30 (68,18 %) – у групі СІІ ($p > 0,05$). Переважним був тягнучий (46,07 % (41)) і періодичний (48,31 % (43)) характер болю. Рідше вагітні групи С скаржилися на біль при фізичному навантаженні (39,33 % (35)), переймоподібний (19,10 % (17)) та постійний біль (17,98 % (16)). У групах СІ і СІІ характер болю у 6-7 тижнів вагітності унизу живота та поясниці не мав вірогідних відмінностей (рис. 6.1).

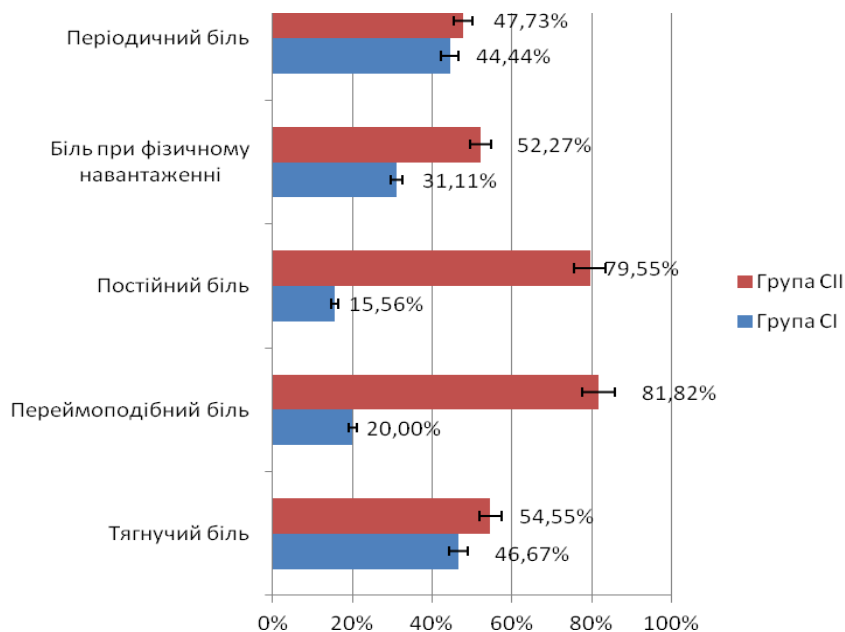


Рисунок 6.1 – Характер болю унизу живота та попереку у вагітних з аденоміозом у 6-7 тижнів вагітності.

29,21 % (26) вагітних групи С при першому зверненні до лікаря мали скарги на кров'яністі виділення зі статевих шляхів, з яких 31,11 % (14) у групі СІ і 27,27 (12) у групі СІІ ($p > 0,05$).

При аналізі характеру менструальної функції встановлено, що вік менархе у групі С був більший за такий в групі КІ у 1,07 раза ($p < 0,01$), кількість менструальних циклів на рік – менша в 1,10 раза ($p < 0,01$), тривалість менструації довша в 1,15 раза ($p < 0,02$) раза і МЦ – в 1,29 раза ($p < 0,02$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1– Характер менструальної функції у обстежених вагітних

Група	Вік менархе, М ± SE, у роках	Кількість МЦ на рік, n(%)	Тривалість менструації, М ± SE, у днях	Тривалість МЦ, М ± SE, у днях
С, n=89	13,38 ± 0,09 ^{кІ}	11,84 ± 0,27 ^{кІ}	5,81 ± 0,13 ^{кІ}	35,99 ± 2,96 ^{кІ}
СІ, n=45	13,42 ± 0,14 ^{кІ}	11,82 ± 0,43 ^{кІ}	5,69 ± 0,29 ^{кІ}	37,47 ± 4,76 ^{кІ}
СІІ, n=44	13,35 ± 0,13 ^{кІ}	11,86 ± 0,35 ^{кІ}	5,93 ± 0,15 ^{кІ}	34,48 ± 3,52 ^{кІ}
КІ, n=30	12,47 ± 0,22	13,08 ± 0,09	5,03 ± 0,14	27,93 ± 0,17
Примітки: 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, $p < 0,05$. 2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, $p > 0,05$.				

Групи СІ і СІІ були гомогенними за віком менархе, кількістю МЦ на рік, тривалістю менструації та МЦ.

При порівнянні характеру менструацій у вагітних з аденоміозом порівняно з контролем виявлено, що за розподілом регулярних і нерегулярних менструацій групи були однорідними, але у групі С кількість жінок з болісними менструаціями була більша у 1,72 раза (62,92 % (56) проти 36,67 % (11), $p < 0,02$) і з рясними – у 2,70 раза (44,94 % (40) проти 16,67 % (5), $p < 0,01$), тоді як у групі КІ було більше осіб з безболісними менструаціями у 1,71 раза (68,33 % (19) проти 37,08 % (33), $p < 0,02$) і з помірними – у 1,55 раза (83,33% (25) проти 53,93 % (48), $p < 0,01$). Групи СІ і СІІ були однорідними за розподілом регулярних, нерегулярних, болісних, скудних, помірних та рясних менструацій (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Характер менструацій у обстежених жінок, n (%)

Група	Регулярні	Нерегулярні	Болісні	Скудні	Помірні	Рясні
С, n=89	83(93,26)	6(6,74)	56(62,92) кІ	1(1,12)	48(53,93) кІ	40(44,94) кІ
СІ, n=45	41(91,11)	4(8,89)	27(60,00) кІ	1(2,22)	25(55,56) кІ	19(42,22) кІ
СІІ, n=44	42(95,45)	2(4,55)	29(65,91) кІ	0(0,00)	23(52,27) кІ	21(47,73) кІ
КІ, n=30	30(100)	0(0,00)	11(36,67)	1(3,33)	25(83,33)	5(16,67)
Примітки: 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, p<0,05. 2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, p>0,05.						

Середній вік початку статевого життя у групі С ((18,89 ± 0,21) років), СІ ((18,76 ± 0,28) років), СІІ (19,02 ± 0,32 років) і КІ ((18,00 ± 0,29) років) не мав статистично значимих відмінностей.

Серед гінекологічних захворювань в анамнезі у групі С у 22,47 % (20) жінок і у групі КІ у 26,67 % (8) спостерігалася ектопія шийки матки (p>0,05). Оперативних втручань на органах черевної порожнини у досліджуваних пацієнток не було.

Жінки з аденоміозом та умовно гінекологічно здорові відрізнялися за контрацептивною поведінкою. Застосування контрацепції до планування вагітності у групі С використовували 64,04 % (57) осіб, тоді як у групі КІ – 93,33 % (28), тобто у 1,46 раза рідше. Відмінності в основному були зумовлені частішим використанням жінками з аденоміозом гормональних контрацептивів у 2,07 раза 48,31 % (43) проти 23,33 % (7), p<0,02). За використанням ритм-методу, бар'єрної, внутрішньо-маткових систем, перерваного статевого акту значимої різниці між усіма досліджуваними групами не відмічалось. Групи СІ і СІІ були гомогенними за частотою використання усіх видів контрацепції (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Контрацептивна поведінка в анамнезі обстежених вагітних, n (%)

Група	Використовували контрацепцію	Вид контрацепції				
		Ритм-метод	Бар'єрний	Внутрішньоматкова система	Перерваний статевий акт	Гормональна
С, n=89	57(64,04) ^{кІ}	6(6,74)	30(33,71)	6(6,74)	28(31,46)	43(48,31) ^{кІ}
СІ, n=45	25(55,56) ^{кІ}	3(6,67)	14(31,11)	1(2,22)	12(26,67)	23(51,11) ^{кІ}
СІІ, n=44	32(72,73) ^{кІ}	3(6,82)	16(36,36)	5(11,36)	16(36,36)	6(50,00) ^{кІ}
КІ, n=30	28(93,33)	0(0,00)	11(36,67)	2(6,67)	12(40,00)	7(23,33)

Примітка. : 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, $p < 0,05$.
2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, $p > 0,05$.

Урогенітальні інфекції і/або вагінальний дисбіоз в анамнезі відмічали 17,98 % (16) вагітних з аденоміозом та 13,33 % (4) жінок групи контролю (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Перенесені урогенітальні інфекції у обстежених вагітних, n(%)

Група	Наявність в анамнезі	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Трихомоніаз	Бактеріальний вагіноз
С, n=89	16(17,98)	7(7,87)	8(8,99)	0(0,00)	11(12,36)
СІ, n=45	6(13,33)	4(8,89)	3(6,67)	0(0,00)	5(11,11)
СІІ, n=44	10(22,73)	3(6,82)	5(11,36)	0(0,00)	6(13,64)
КІ, n=30	4(13,33)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	4(13,33)

Примітка. Статистично значимої різниці між показниками досліджуваних груп не виявлено, $p > 0,05$.

Порушення урогенітальної мікробіоти найчастіше проявлялося в усіх групах бактеріальним вагінозом, який відмічався у кожної восьмої-дев'ятої жінки.

При вивченні репродуктивного анамнезу виявлено, що вагітність раніше мали 49,44 % (44) жінок групи С, у тому числі 55,56 % (25) – групи СІ, 43,18 % (19) – групи СІІ, а у групі КІ – 40,00 % (18). Середня кількість попередніх вагітностей відповідно склала $0,94 \pm 0,12$; $1,00 \pm 0,16$; $0,89 \pm 0,19$ і $1,10 \pm 0,20$, $p > 0,05$. Досліджувані групи С, СІ, СІІ і КІ були гомогенними не тільки за частотою наявності в анамнезі і середньою кількістю вагітностей, але й пологів (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Репродуктивний анамнез обстежених жінок

Група	Кількість жінок з вагітностями в анамнезі, n (%)	Середня кількість вагітностей, $M \pm SE$	Кількість жінок зі пологами в анамнезі, n (%)	Середня кількість пологів, $M \pm SE$	Кількість жінок із штучними абортами в анамнезі, n (%)	Середня кількість штучних абортів, $M \pm SE$
С, n=89	44(49,44)	$0,94 \pm 0,12$	27(30,34)	$0,37 \pm 0,06$	16(17,98) ^{кІ}	$0,20 \pm 0,05$ ^{кІ}
СІ, n=45	25(55,56)	$1,00 \pm 0,16$	15(33,33)	$0,40 \pm 0,09$	9(20,00) ^{кІ}	$0,22 \pm 0,07$ ^{кІ}
СІІ, n=44	19(43,18)	$0,89 \pm 0,19$	12(27,27)	$0,34 \pm 0,07$	7(15,91) ^{кІ}	$0,18 \pm 0,07$ ^{кІ}
КІ, n=30	18(40,00)	$1,10 \pm 0,20$	9(30,00)	$0,37 \pm 0,11$	13(43,33)	$0,70 \pm 0,17$

Примітки: 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, $p < 0,05$.
 2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, $p > 0,05$.

Пологи відмічала в анамнезі кожна третя з досліджуваних жінок з аденоміозом і в контролі. Середня кількість пологів на одну жінку дорівнювала у групі С $0,37 \pm 0,06$ і у групі КІ – $0,37 \pm 0,11$.

Як видно з табл. 6.5, серед жінок з аденоміозом вагітність у 2,41 раза рідше закінчувалася штучним абортom (17,98 % (16) проти 43,33 % (13),

$p < 0,01$), відповідно середня кількість штучних абортів на одну жінку була менша в 3,50 раза ($0,20 \pm 0,05$ проти $0,70 \pm 0,17$, $p < 0,01$).

Характерною рисою репродуктивного анамнезу жінок з аденоміозом була більша частота викиднів в 7,42 раза (24,72 % (22) проти 3,33 % (1), $p < 0,01$) і середня кількість викиднів на одну жінку в 12,33 раза ($0,37 \pm 0,08$ проти $0,03 \pm 0,03$, $p < 0,01$) (рис. 6.2). Частота (26,67 % (12) проти 22,73 % (10)) та середня кількість викиднів ($0,38 \pm 0,11$ проти $0,36 \pm 0,11$) між групами СІ і СІІ не мала значимих відмінностей

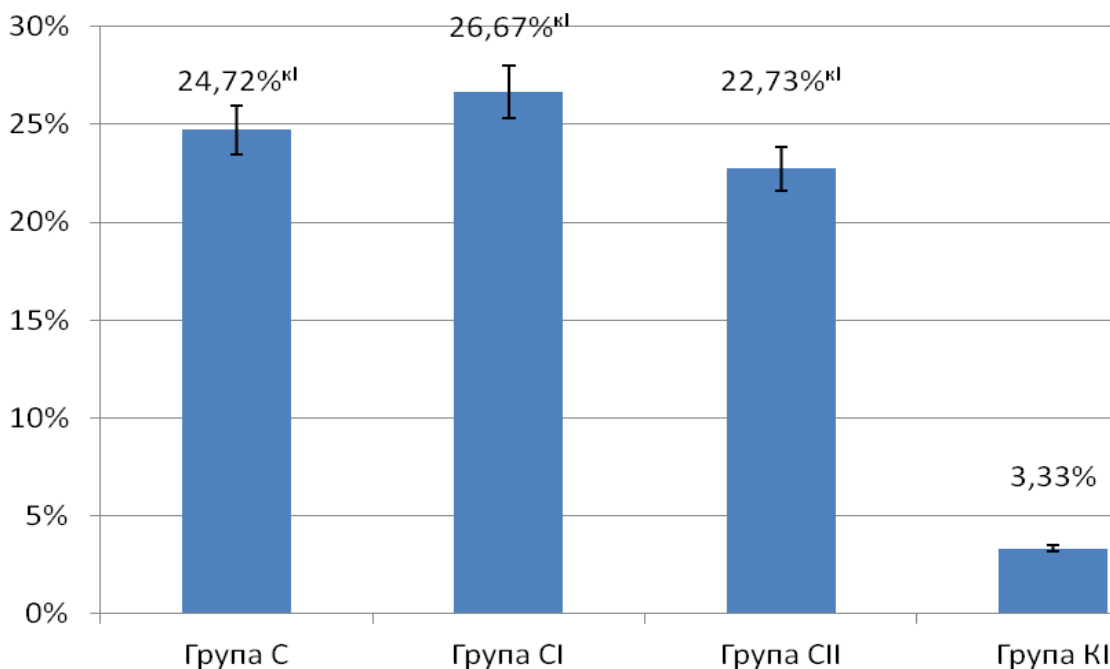


Рисунок 6.2. – Частота викиднів у обстежених жінок в анамнезі.

Примітка. ^{κI} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, $p < 0,05$.

Вивчення соматичного анамнезу показало (табл. 6.6), що у 29,21 % (26) пацієток групи С спостерігалися екстрагенітальні захворювання ($p < 0,01$) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Соматичні захворювання у обстежених вагітних, n (%)

Група	Захворювання систем організму					
	наявність	серцево-судинної	дихальної	шлунково-кишкової	жовчовидільної	сечовидільної
С, n=89	26(29,21) ^{кІ}	9(10,11)	3(3,37)	14(15,73) ^{кІ}	8(8,99)	7(7,87)
СІ, n=45	14(31,11) ^{кІ}	5(11,11)	1(2,22)	7(15,56) ^{кІ}	4(8,89)	4(8,89)
СІІ, n=44	12(27,27) ^{кІ}	4(9,09)	2(4,55)	7(15,91) ^{кІ}	4(9,09)	3(6,82)
Примітки: 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, p<0,05. 2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, p>0,05.						

Патологія серцево-судинної системи реєструвалися у 10,11 % (9) жінок групи С (p>0,05), дихальної системи – у 3,37 % (3) (p>0,05), шлунково-кишкового тракту – у 15,73 % (14) (p<0,03), жовчовидільної системи – у 8,99 % (10) (p>0,05), сечовидільної системи – у 7,87 % (7) (p>0,05). Розподіл соматичних захворювань у групах з аденоміозом не мав статистично значимих відмінностей.

Отже, досліджувані групи СІ і СІІ були гомогенними за симптомами загрози викидня (біль унизу живота та попереку, кров'янисті виділення зі статевих шляхів), середнім віком, віком менархе, кількістю МЦ на рік, характером менструальної функції, віком початку статевого життя, контрацептивною поведінкою, частотою і розподілом уrogenітальних інфекцій і гінекологічної захворюваності, характером репродуктивного анамнезу, наявністю та розподілом соматичної патології, терміном взяття на облік, що дозволяє порівнювати подальші результати дослідження.

6.1.2. Сонографічні, доплерографічні та біохімічні маркери плацентації у вагітних з аденоміозом у 7-8 тижнів гестації.

У вагітних досліджуваних груп, крім комплексного УЗД, за допомогою модуля тривимірної реконструкції нами було проведено дослідження об'єму

хоріона і за допомогою функції ADF – показників матково-(пре-) плацентарного кровоплину, що формується, та кровоплину в маткових судинах.

Як видно з табл. 6.7, об'єм хоріону у вагітних з аденоміозом був менший за такий у вагітних контролю – $(16,87 \pm 0,24)$ см³ проти $(17,58 \pm 0,30)$ см³.

Таблиця 6.7 – Сонографічні та доплерографічні маркери плацентації у вагітних у 7-8 тижнів гестації

Група	Об'єм хоріону, см ³	Середній показник кровоплину у спіральних артеріях		Середній показник кровоплину у маткових артеріях	
		ІР	ПІ	ІР	ПІ
С, n=89	$16,87 \pm 0,24$ кІ	$0,66 \pm 0,01$ кІ	$1,33 \pm 0,02$ ^{кІ}	$0,88 \pm 0,01$	$1,84 \pm 0,02$ ^{кІ}
СІ, n=45	$16,83 \pm 0,30$ кІ	$0,66 \pm 0,01$ кІ	$1,33 \pm 0,02$ ^{кІ}	$0,88 \pm 0,01$	$1,83 \pm 0,02$ ^{кІ}
СІІ, n=44	$16,91 \pm 0,39$ кІ	$0,67 \pm 0,01$ кІ	$1,34 \pm 0,03$ ^{кІ}	$0,89 \pm 0,02$	$1,85 \pm 0,03$ ^{кІ}
КІ, n=30	$17,58 \pm 0,30$	$0,56 \pm 0,01$	$0,86 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,01$	$1,74 \pm 0,02$
Примітки: 1. ^{кІ} – статистично значима різниця з показниками групи КІ, p<0,05. 2. Статистично значимої різниці між показниками СІ і СІІ не виявлено, p>0,05.					

Дефективна глибока плацентація у групі С у 7-8 тижнів вагітності проявлялася підвищенням у спіральних артеріях середнього ІР у 1,18 та ПІ – у 1,55 раза ($0,66 \pm 0,01$ проти $0,56 \pm 0,01$ ($p<0,01$) і $1,33 \pm 0,02$ проти $0,86 \pm 0,02$ ($p<0,01$)) та середнього ПІ у маткових артеріях – в 1,06 раза ($1,84 \pm 0,02$ проти $1,74 \pm 0,02$ ($p<0,01$)).

Профіль гормонів, які беруть участь у розвитку та підтримці вагітності, характеризувався у вагітних з аденоміозом в 7-8 тижнів гестації зниженням сироваткових концентрацій прогестерону в 1,22 раза ($(21,52 \pm 0,57)$ нг/мл проти $(26,28 \pm 0,55)$ нг/мл), плацентарного лактогену – в 1,21 раза ($(0,151 \pm$

0,003) мг/л проти $(0,182 \pm 0,009)$ мг/л), ХГЛ – в 1,37 раза ($(81,50 \pm 2,68)$ нг/мл проти $(112,07 \pm 9,24)$ нг/мл), естріолу – в 1,28 раза ($(1,49 \pm 0,04)$ нмоль/л проти $(1,90 \pm 0,09)$ нмоль/л), РАРР-А – в 1,67 раза ($(0,29 \pm 0,01)$ мМО/л проти $(0,48 \pm 0,05)$ мМО/л) (рис. 6.3).

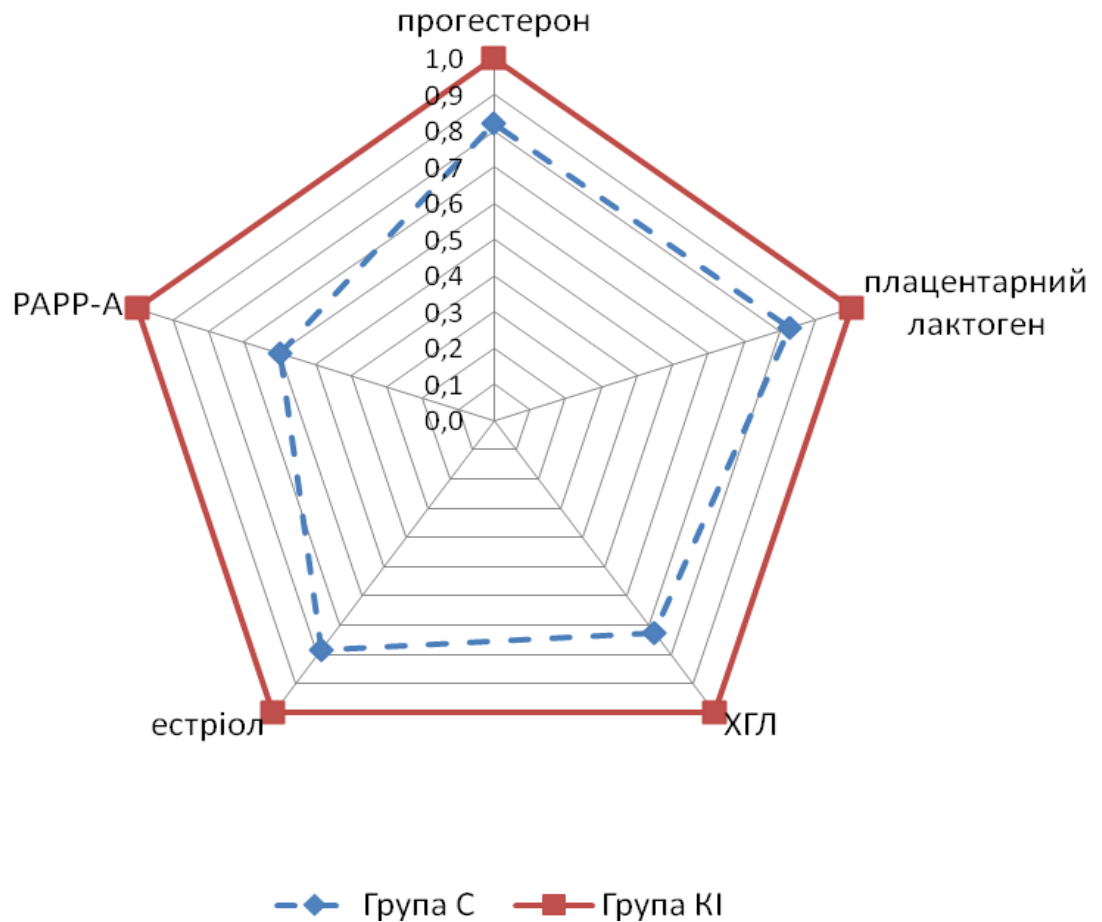


Рисунок 6.3 – Зміщення відносно контрольних показників гормонів, які беруть участь у плацентазії, у вагітних з аденоміозом в 7-8 тижнів гестації.

Нітрозативний статус вагітних з аденоміозом відрізняв знижений у 1,18 раза рівень вільного L-аргініну ($29,63 \pm 0,44$ проти $34,96 \pm 0,40$ мг/л) та у 1,32 – NO₂- ($20,15 \pm 0,32$ проти $26,51 \pm 0,30$ мкмоль/л) (рис. 6.4).

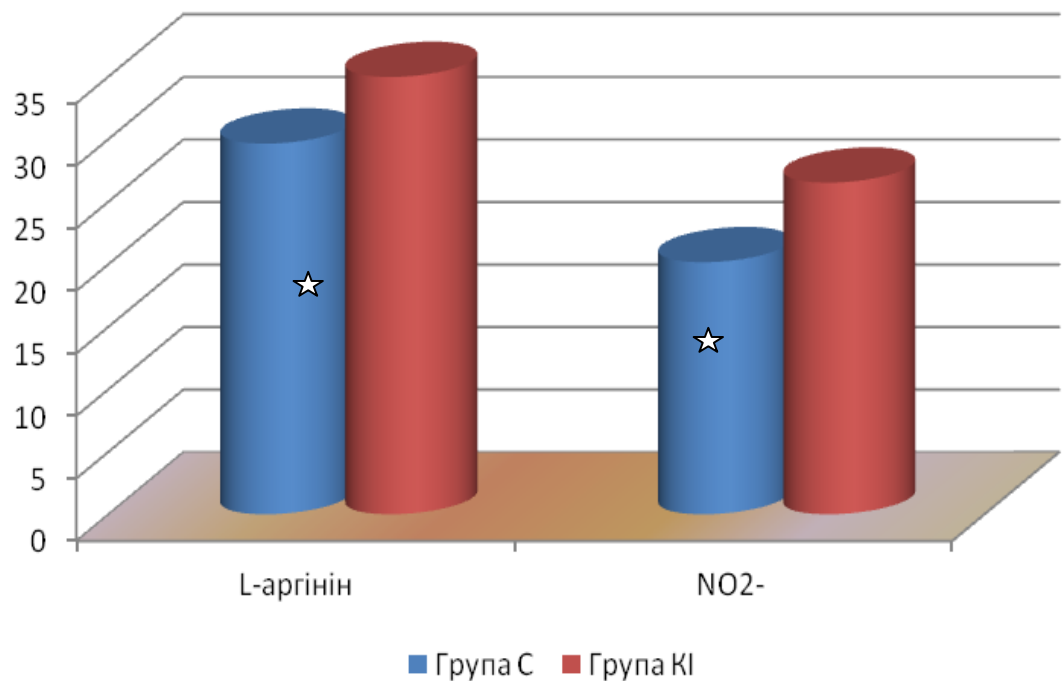


Рисунок 6.4 – Нітрозативний статус обстежених вагітних.

Примітка. ☆ – статистично значима різниця з показником групи К1, $p < 0,05$.

Групи СІ і СІІ були гомогенні за усіма досліджуваними сонографічними, доплерографічними та біохімічними маркерами плацентації у 7-8 тижнів вагітності.

Отже, для вагітних з аденоміозом у 7-8 тижнів гестації було притаманне статистично значиме зниження середнього об'єму хоріону – $(16,87 \pm 0,24)$ см³ проти $(17,58 \pm 0,30)$ см³; підвищення у спіральних артеріях середнього ІР у 1,18 та ІІІ – у 1,55 раза та середнього ІІІ у маткових артеріях – в 1,06; зниження сироваткових концентрацій прогестерону в 1,22 раза, плацентарного лактогену – в 1,21, β -ХГЛ – в 1,37, естріолу – в 1,28, РАРР-А – в 1,67, вільного L-аргініну – у 1,18 та нітрит-аніонів (NO₂-) – у 1,32.

6.2. Порівняльний аналіз перебігу вагітності у жінок з аденоміозом в залежності від профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у ранніх термінах гестації

Проведення профілактично-лікувальної медикаментозної підтримки при ранніх термінах гестації у вагітних з аденоміозом за розробленою схемою привело до ранніх викиднів до 12-го тижня вагітності у 4 вагітних групи СІ і у 12 групи СІІ і пізніх викиднів – відповідно у 2 і 4 жінок. Тому порівняльна оцінка досліджуваних сонографічних, доплерографічних і біохімічних показників у 12 тижнів вагітності проводилася між 41 вагітною групи СІ та 32 вагітними групи СІІ і у 18 тижнів між 39 вагітними групи СІ та 28 вагітними групи СІІ.

Аналіз вивчення динаміки наявності больового синдрому показав статистично значимо більшу ефективність ведення вагітних з аденоміозом за розробленою схемою (рис. 6.4).

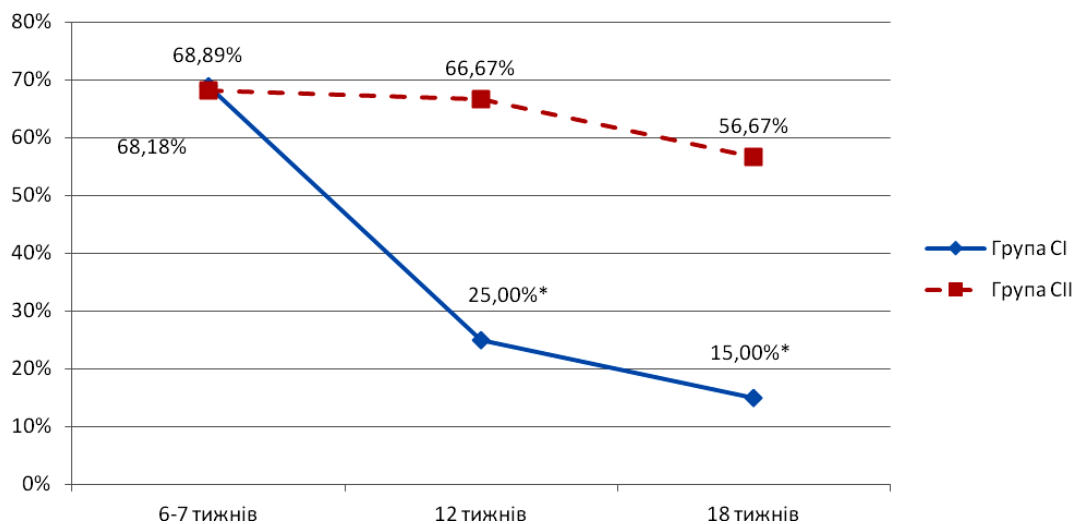


Рисунок 6.5 – Динаміка больового синдрому у жінок з аденоміозом в залежності від медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації.

Больовий синдром у 12 тижнів гестації відмічався у вагітних групи СІ у 2,67 раза рідше, ніж у групі СІІ – 25,00 % (10) проти 66,67 % (20) (ВШ

0,17; 95 % ДІ 0,06-0,47; $p<0,01$); у 18 тижнів у 3,78 – 15,00 % (8) проти 56,67 % (17) (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,04-0,42; $p<0,01$) (див. рис. 6.4). Питома вага усіх видів болю у 12 та 18 тижнів гестації у групі СІ була статистично значимо менша за аналогічну у групі СІІ: тягнучого – у 2,22 і 3,47 раза; переймоподібного – на 13,33% і 10,00%; постійного – у 6,67 і 8,00 раза; при фізичному навантаженні – у 4,67 і 5,33; періодичного – у 4,00 раза (рис. 6.6).

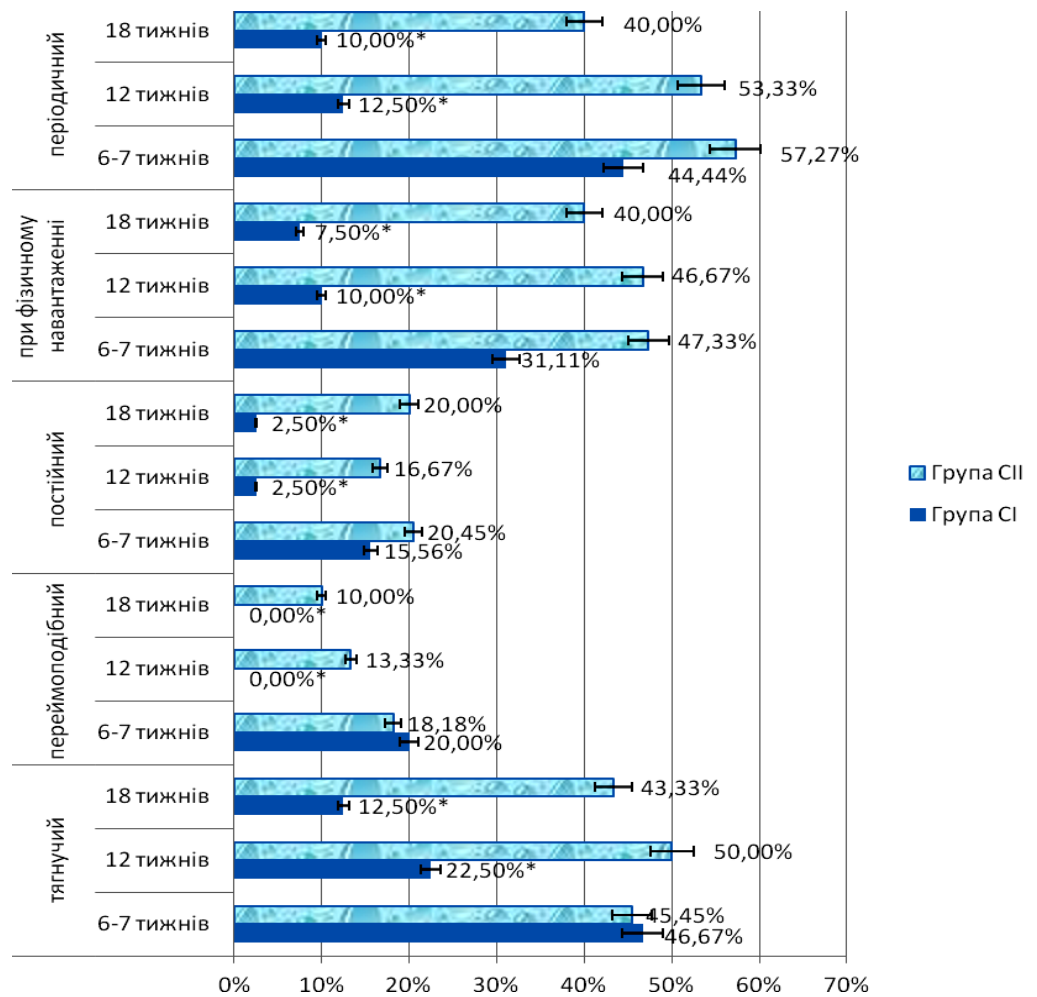


Рисунок 6.6 – Динаміка наявності видів болю у жінок з аденоміозом в залежності від медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації. Примітка: * – статистично значима різниця з відповідним показником групи СІІ, $p<0,05$.

Аналіз динаміки показників хоріальної та плацентарної волюмометрії за даними УЗД у жінок з аденоміозом в залежності від

медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації виявив статистично значиме зниження об'єму плаценти порівняно з контрольними показниками у 12 та 18 тижнів гестації у групах CI у 1,08 раза і у 1,14 раза ($(83,82 \pm 1,53) \text{ см}^3$ і $(178,53 \pm 3,27) \text{ см}^3$) і CII – у 1,51 раза і у 1,74 раза ($(60,15 \pm 1,48) \text{ см}^3$ і $(117,04 \pm 3,01) \text{ см}^3$) ($(90,72 \pm 1,82) \text{ см}^3$ і $(204,12 \pm 4,09) \text{ см}^3$) ($p < 0,01$) (рис. 6.7).

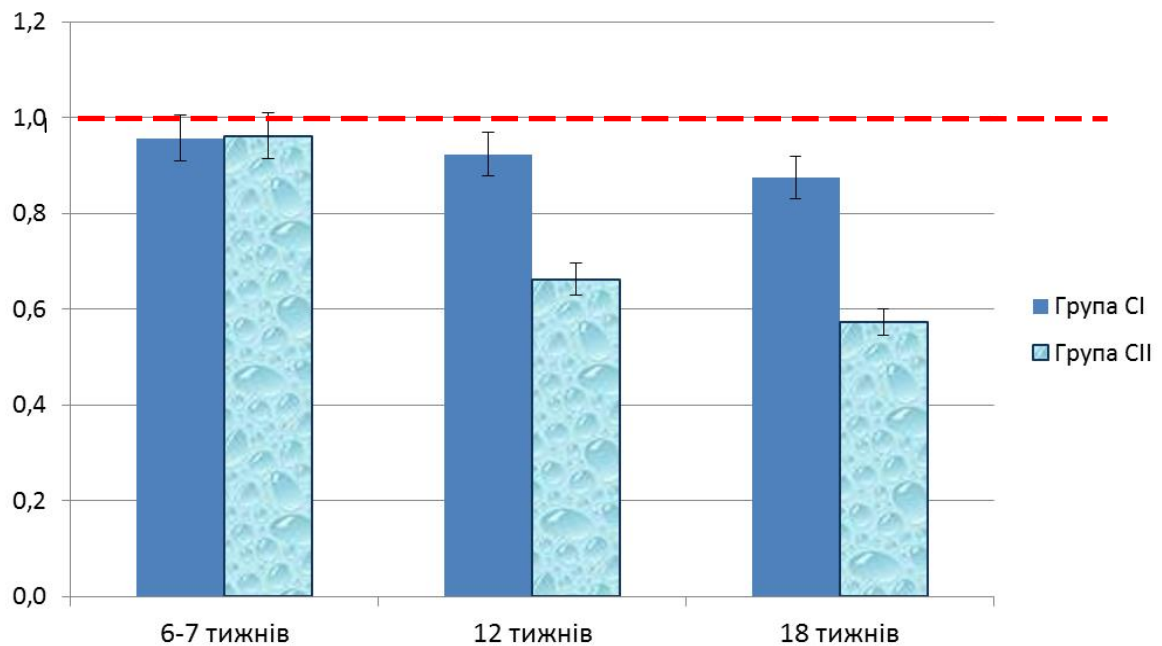


Рисунок 6.7 – Динаміка зміщення об'єму хоріону та плаценти за даними УЗД у жінок з аденоміозом в залежності від медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації. Примітка. - - - - показник об'єму хоріону та плаценти за даними УЗД у групі КІ, прийнятий за одиницю.

Як видно з рис. 6.7, рис. 6.8, рис. 6.9, об'єм плаценти у вагітних з аденоміозом, які отримали запропоновану медикаментозну підтримку, перевищував відповідний показник у групі жінок з традиційною в 12 тижнів у 1,39 раза ($p < 0,01$), а у 18 тижнів – у 1,53 ($p < 0,01$).

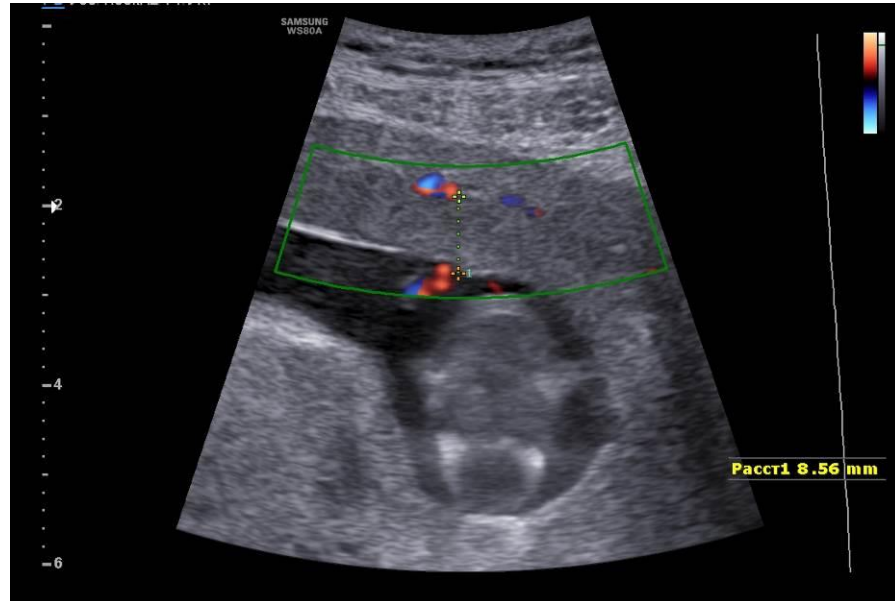


Рисунок 6.8 – Стоншення плаценти та зменшення її об'єму у жінки з аденоміозом групи СІІ з традиційною методикою ведення вагітності у 12 тижнів гестації.

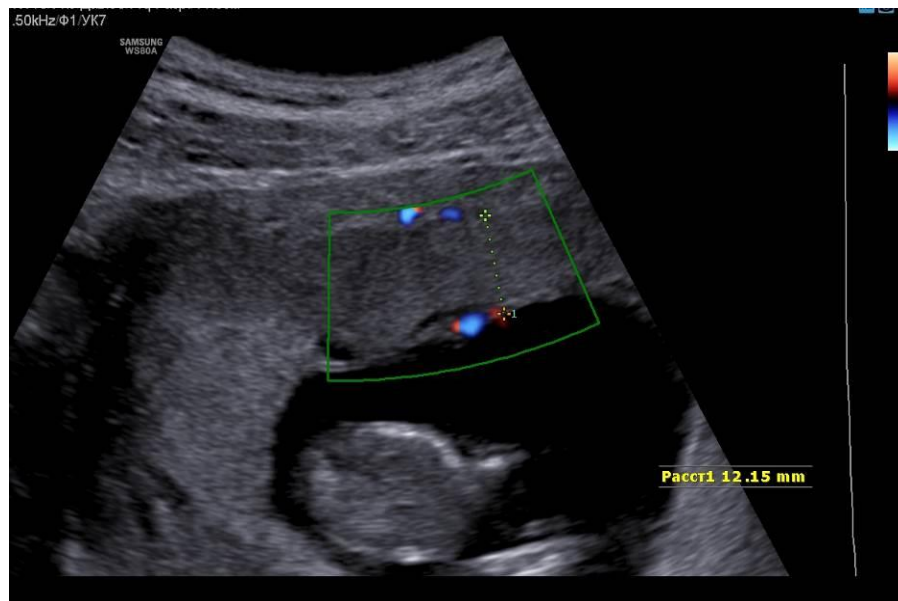


Рисунок 6.9 – Нормальна товщина і об'єм плаценти у жінки з аденоміозом групи СІ з розробленою методикою схемою ведення вагітності у 12 тижнів гестації.

Аналіз доплерографічних маркерів плацентації у вагітних з аденоміозом в динаміці першої половини вагітності показав переваги

застосування розробленої методики ведення раннього гестаційного періоду при аденоміозі (рис. 6.10, рис. 6.11, рис. 6.12).

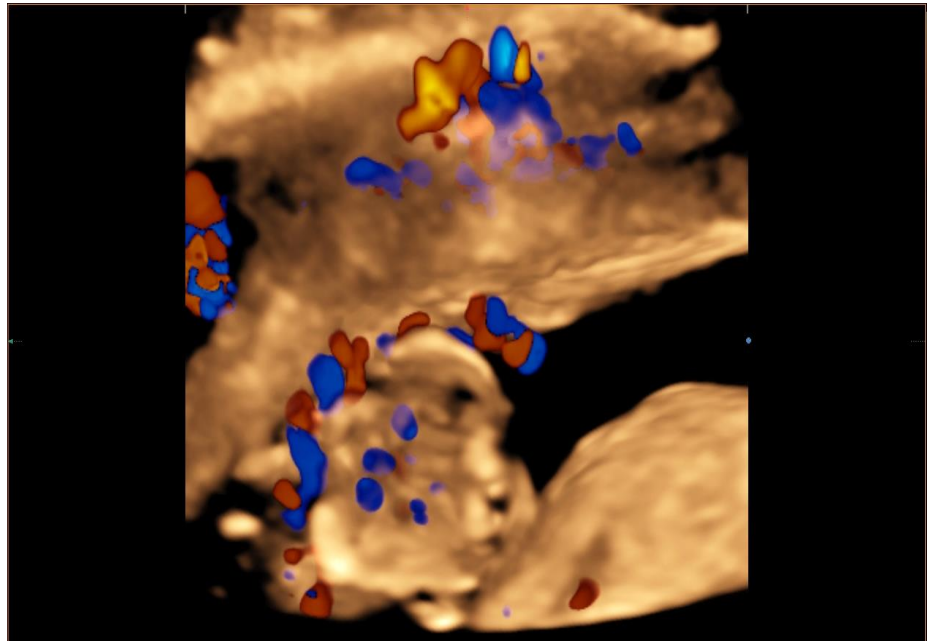


Рисунок 6.10 – Кольорова доплерографія. Недостатність ремоделювання спіральних артерій, яка компенсується підвищеним опором кровоплину у вагітної групи СІІ.

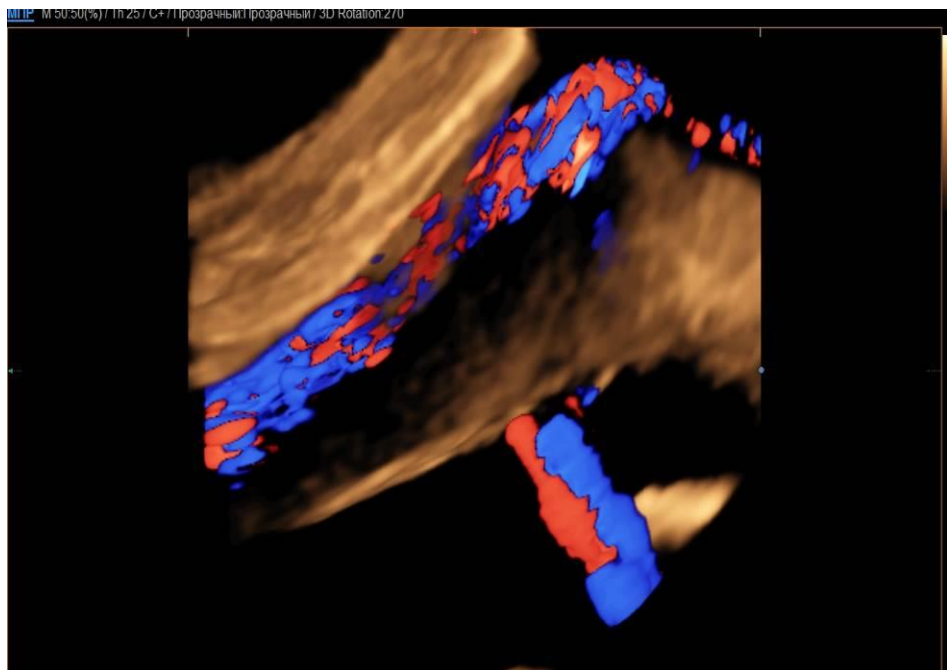


Рисунок 6.11 – Кольорова доплерографія. Повноцінне ремоделювання спіральних артерій з нормальними показниками опору кровоплину у вагітної групи СІ.

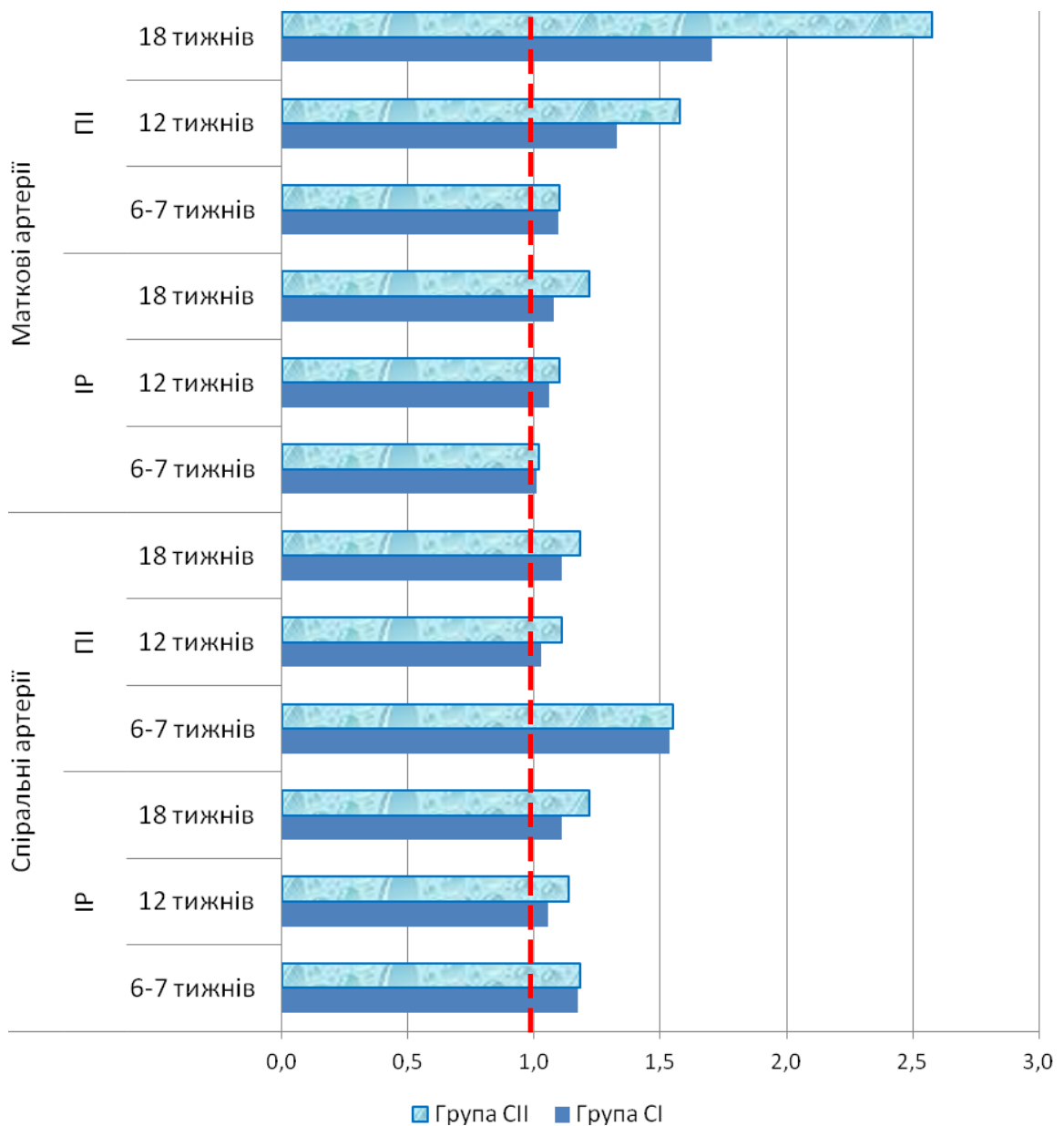


Рисунок 6.12 – Динаміка зміщення доплерографічних показників кровоплину у маткових та спіральних артеріях у вагітних з аденоміозом в динаміці першої половини вагітності відносно контролю в залежності від медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації. Примітка. - - - - показник кровоплину у маткових та спіральних артеріях у групі КІ, прийнятий за одиницю.

Як видно з рис. 6.12, 6.13, у групі СІ ІР у спіральних артерій в 11-12 тижнів вагітності був нижчий за аналогічний у групі СІІ в 1,08 раза ($0,56 \pm$

0,01 проти $0,61 \pm 0,01$, $p < 0,02$); в 18 тижнів – у 1,10 ($0,44 \pm 0,01$ проти $0,48 \pm 0,01$, $p < 0,01$), а у маткових артеріях – відповідно у 1,04 раза ($0,79 \pm 0,02$ проти $0,82 \pm 0,01$, $p > 0,05$) і у 1,13 ($0,59 \pm 0,02$ проти $0,67 \pm 0,01$, $p < 0,01$). ПІ був менший у групі СІ за такий показник у групі СІІ у спіральних артеріях в 11-12 тижнів вагітності в 1,08 раза ($0,85 \pm 0,01$ проти $0,92 \pm 0,01$, $p < 0,01$); в 18 тижнів – у 1,07 ($0,66 \pm 0,01$ проти $0,71 \pm 0,01$, $p < 0,04$), а у маткових артеріях – відповідно у 1,19 раза ($2,49 \pm 0,03$ проти $2,97 \pm 0,01$, $p > 0,04$) і у 1,51 ($1,73 \pm 0,06$ проти $2,62 \pm 0,04$, $p < 0,01$).

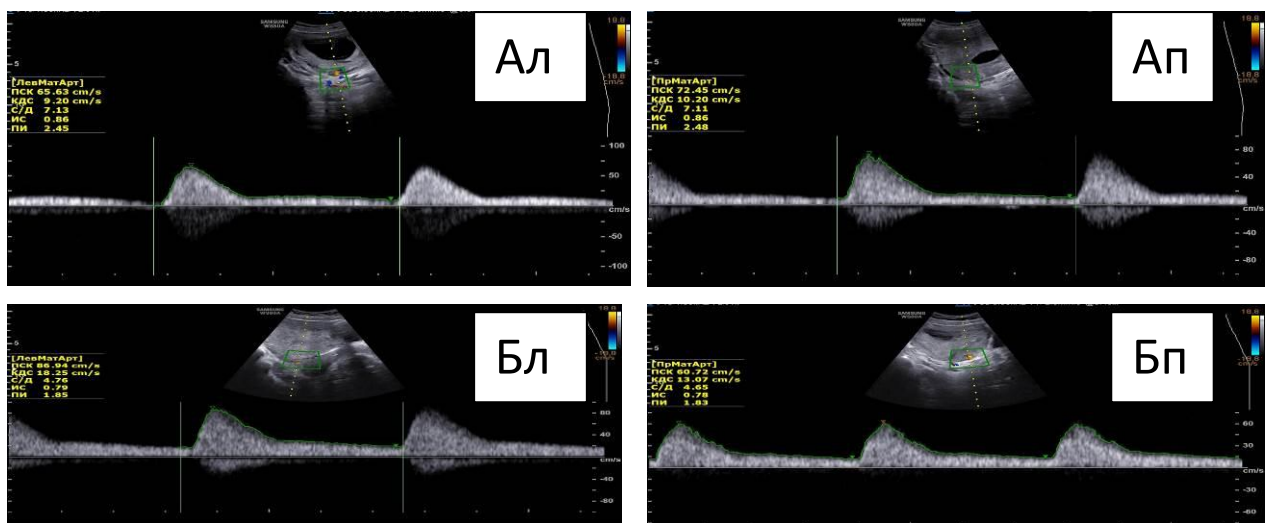


Рисунок 6.13 – Кольорова та спектральна доплерографія: А – у вагітної З. групи СІІ з традиційним веденням в 11 тижнів і 4 дні: Ал – підвищений ПІ кровоплину у лівій (2,45) матковій артерії, Ап – у правій (2,48); Б – у вагітної Ш. групи СІ в 11 тижнів і 5 днів з веденням відповідно розробленій методиці: Бл – відповідний фізіологічній нормі ПІ кровоплину у лівій матковій артерії (1,85); Бп – ПІ кровоплину у правій матковій артерії (1,83).

Проведено дослідження рівнів та зміщення біохімічних маркерів плаценталії у вагітних з аденоміозом відносно контролю в динаміці першої половини вагітності в залежності від медикаментозної підтримки (табл. 6.8, рис. 6.14).

Таблиця 6.8 – Рівні біохімічних маркерів плацентації у вагітних з аденomioзом в залежності від медикаментозної підтримки, $M \pm SE$

Гормон	Термін дослідження	Група СІ	Група СІІ	Група КІ
РАРР-А, МОд/мл	7-8 тижнів	$0,31 \pm 0,01^{кІ}$	$0,26 \pm 0,01^{кІ}$	$0,48 \pm 0,05$
	11-12 тижнів	$2,31 \pm 0,02^{кІ,сІІ}$	$2,02 \pm 0,04^{кІ,сІ}$	$2,66 \pm 0,09$
	18 тижнів	$7,78 \pm 0,31^{сІІ}$	$6,55 \pm 0,40^{кІ,сІ}$	$8,29 \pm 0,28$
Естріол, нг/мл	7-8 тижнів	$1,51 \pm 0,05^{кІ}$	$1,48 \pm 0,07^{кІ}$	$1,90 \pm 0,09$
	11-12 тижнів	$6,18 \pm 0,24^{кІ,сІІ}$	$5,43 \pm 0,35^{кІ,сІ}$	$6,63 \pm 0,24$
	18 тижнів	$14,82 \pm 0,58^{сІІ}$	$12,74 \pm 0,38^{кІ,сІ}$	$15,47 \pm 0,53$
β -ХГЛ, нг/мл	7-8 тижнів	$79,63 \pm 3,55^{кІ}$	$83,42 \pm 4,03^{кІ}$	$112,07 \pm 9,24$
	11-12 тижнів	$32,02 \pm 2,30^{сІІ}$	$27,29 \pm 1,39^{кІ,сІ}$	$36,17 \pm 2,26$
	18 тижнів	$6,92 \pm 0,42^{кІ,сІІ}$	$4,61 \pm 0,34^{кІ,сІ}$	$8,87 \pm 0,51$
Плацентарний лактоген, мг/л	7-8 тижнів	$0,155 \pm 0,005^{кІ}$	$0,146 \pm 0,009^{кІ}$	$0,182 \pm 0,009$
	11-12 тижнів	$0,656 \pm 0,009^{кІ,сІІ}$	$0,586 \pm 0,008^{кІ,сІ}$	$0,728 \pm 0,013$
	18 тижнів	$2,715 \pm 0,052^{кІ,сІІ}$	$1,670 \pm 0,090^{кІ,сІ}$	$2,987 \pm 0,078$
Прогестерон, нг/мл	7-8 тижнів	$21,32 \pm 0,79^{кІ}$	$21,71 \pm 0,84^{кІ}$	$26,28 \pm 0,55$
	11-12 тижнів	$32,43 \pm 0,51^{кІ,сІІ}$	$30,30 \pm 0,88^{кІ,сІ}$	$35,92 \pm 0,39$
	18 тижнів	$42,95 \pm 0,77^{сІІ}$	$37,90 \pm 0,81^{кІ,сІІ}$	$43,13 \pm 0,20$
Примітка. ^{кІ, сІ, сІІ} – статистично значима різниця з групами КІ, СІ, СІІ ($p < 0,05$).				

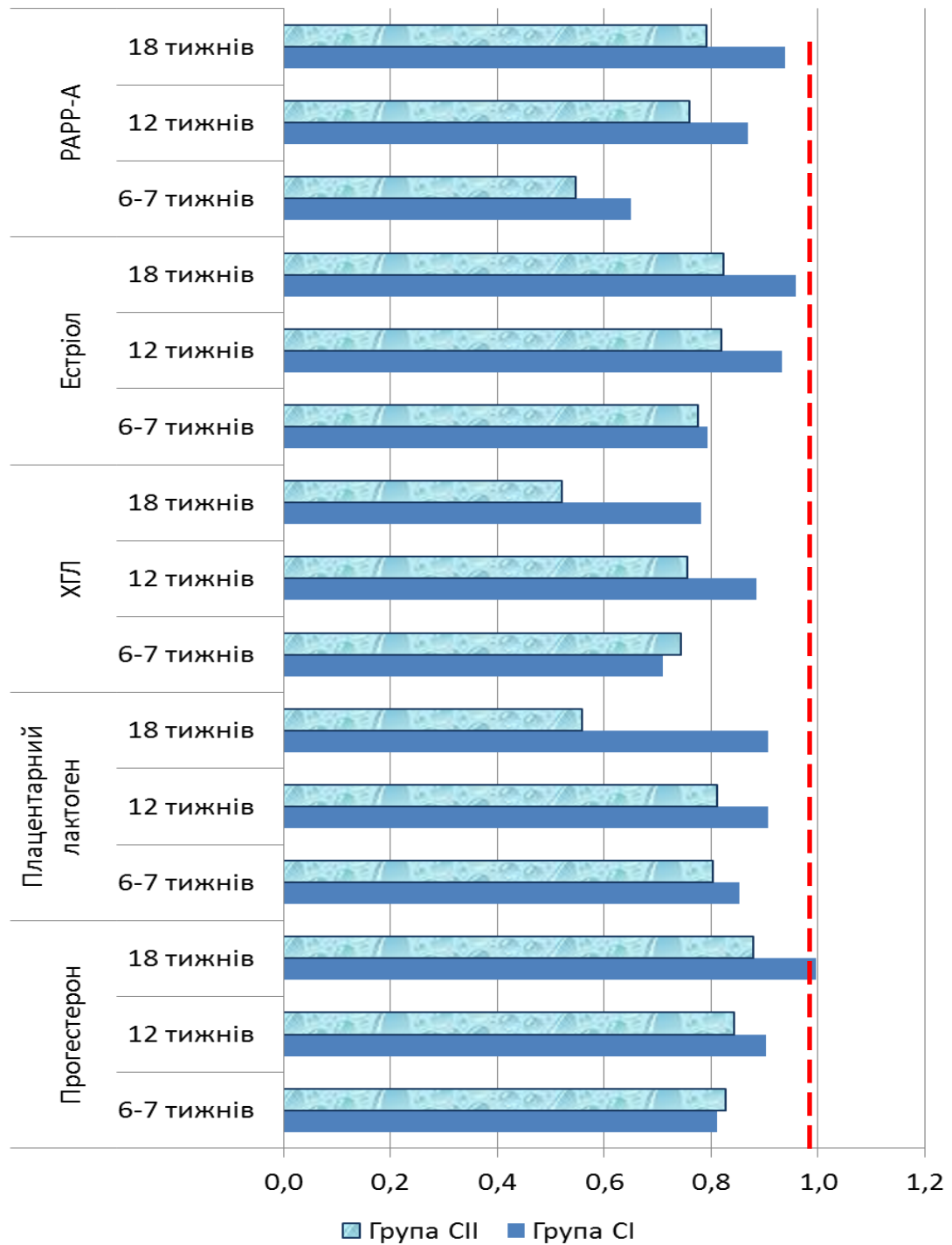


Рисунок 6.14 – Динаміка зміщення сироваткових рівнів біохімічних маркерів плацентації у вагітних з аденоміозом в динаміці першої половини вагітності відносно контролю в залежності від медикаментозної підтримки.

Примітка. - - - - біохімічний показник плацентації у групі КІ, прийнятий за одиницю.

Як видно з табл. 6.8, рис. 6.14, ведення вагітних за розробленою методикою привело до нормалізації у групі СІ у 18 тижнів вагітності таких показників, як РАРР-А, естріол, прогестерон, тоді як у групі СІІ жоден з вивчаємих маркерів плацентації не нормалізувався.

Ефективність розробленої методики ведення вагітних з аденоміозом продемонструвало те, що у групі СІ сироваткові рівні прогестерону в 11-12 тижнів вагітності були статистично значимо більші порівняно з такими у групі СІІ у 1,07 раза ((32,43 ± 0,61) нг/мл проти (30,30 ± 0,88) нг/мл) і в 18 тижнів – у 1,13 раза ((42,95 ± 0,77) нг/мл проти (37,90 ± 0,81) нг/мл); плацентарного лактогену – у 1,12 раза ((0,66 ± 0,01) мг/л проти (0,59 ± 0,01) мг/л) і у 1,63 раза ((2,71 ± 0,05) мг/л проти (1,67 ± 0,09) мг/л); β-ХГЛ – у 1,17 раза ((32,02 ± 2,30) нг/мл проти (27,29 ± 1,39) нг/мл) і у 1,50 раза ((6,92 ± 0,42) нг/мл проти (4,61 ± 0,34) нг/мл); вільного естріолу – у 1,14 раза ((6,18 ± 0,24) нг/мл проти (5,43 ± 0,35) нг/мл) і у 1,16 раза ((14,82 ± 0,58) нг/мл проти (12,74 ± 0,38) нг/мл); РАРР-А – у 1,14 раза ((2,31 ± 0,02) МОД/мл проти (2,02 ± 0,04) МОД/мл) і у 1,19 раза ((7,78 ± 0,31) МОД/мл проти (6,55 ± 0,40) МОД/мл).

Застосування розробленої методики ведення вагітних у групі СІ привело у 18 тижнів вагітності до нормалізації досліджуваних показників нітрозативного гомеостазу, таких як вільного L-аргініну і нітрит-аніонів (NO₂⁻). Показники нітрозативного гомеостазу при традиційному веденні вагітних з аденоміозом статистично значимо відрізнялися від таких в контролі протягом усієї першої половини вагітності.

У терміні 11-12 тижнів гестації рівні L-аргініну у групі СІ перевищували аналогічні у групі СІІ в 1,07 раза ((34,14 ± 0,55) мг/л проти (31,88 ± 0,71) мг/л, p<0,03) і у терміні 18 тижнів – у 1,18 раза ((46,91 ± 0,36) мг/л проти (41,17 ± 0,37) мг/л, p<0,01); а нітрит-аніонів (NO₂⁻) – у 1,07 раза ((24,38 ± 0,63) нмоль/л проти (22,86 ± 0,54) нмоль/л, p<0,01) і у 1,19 раза

((29,72 ± 0,44) нмоль/л проти (28,62 ± 0,30) нмоль/л, $p < 0,01$) (табл. 6.9, рис. 6.15).

Таблиця 6.9 – Нітрозативний статус периферичної крові у вагітних з аденоміозом в залежності від медикаментозної підтримки, $M \pm SE$

Гормон	Термін дослідження	Група СІ	Група СІІ	Група КІ
Вільний L-аргінін, мг/л	7-8 тижнів	29,01 ± 0,55 ^{кІ}	30,26 ± 0,70 ^{кІ}	34,96 ± 0,40
	11-12 тижнів	34,14 ± 0,55 ^{кІ,сІІ}	31,88 ± 0,71 ^{кІ,сІ}	38,35 ± 0,40
	18 тижнів	46,91 ± 0,36 ^{сІІ}	41,17 ± 0,37 ^{кІ,сІ}	47,85 ± 0,37
NO ₂ -, нмоль/л	7-8 тижнів	20,34 ± 0,49 ^{кІ}	19,97 ± 0,39 ^{кІ}	28,72 ± 0,44
	11-12 тижнів	24,38 ± 0,63 ^{кІ,сІІ}	22,86 ± 0,54 ^{кІ,сІ}	24,16 ± 0,68
	18 тижнів	29,72 ± 0,44 ^{сІІ}	28,62 ± 0,30 ^{кІ,сІ}	29,43 ± 0,25

Примітка: ^{кІ, сІ, сІІ} – статистично значима різниця з групами КІ, СІ, СІІ ($p < 0,05$).

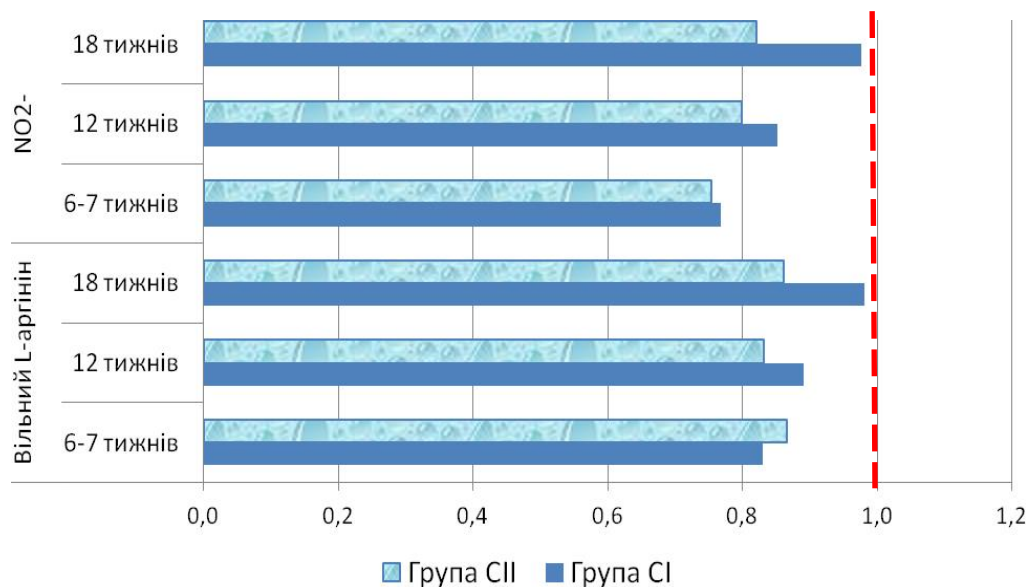


Рисунок 6.15 – Динаміка зміщення сироваткових рівнів вільного L-аргініну та нітриту-аніонів (NO₂-) у вагітних з аденоміозом в динаміці першої половини вагітності відносно контролю в залежності від медикаментозної підтримки. Примітка. - - - - біохімічний показник плацентації у групі КІ, прийнятий за одиницю.

Застосування розробленої методики ведення вагітності у жінок з аденоміозом привело до статистично значимого зниження ускладнень в першій половині вагітності: загрози переривання вагітності у 2,56 раза (22,22 % (10) проти 56,82 % (25), $p < 0,01$; ВШ 0,22; 95% ДІ 0,09-0,55), числа випадків ретрохоріальної гематоми – у 2,13 раза (15,55 % (7) проти 34,09 % (15), $p < 0,04$; ВШ 0,36; 95% ДІ 0,13-0,99), ранніх викиднів – у 3,07 раза (8,89 % (4) проти 27,27 (12), $p < 0,02$; ВШ 0,26; 95% ДІ 0,08-0,88), пізніх викиднів – у 2,05 раза (4,44 (2) проти 9,09 (4), $p > 0,05$; ВШ 0,47; 95% ДІ 0,08-2,68), усього викиднів – у 2,73 раза (13,39 % (6) проти 36,36 % (16), $p < 0,01$; ВШ 0,27; 95% ДІ 0,09-0,77) (табл. 6.10).

Таблиця 6.10 – Ранні ускладнення вагітності у обстежених жінок, n(%)

Показник	Група СІ	Група СІІ	Група КІ
Загроза переривання вагітності	10(22,22) ^{кІ, сІІ}	25(56,82) ^{кІ, сІ}	1(3,33)
Ретрохоріальна гематома	7(15,55) ^{кІ, сІІ}	15(34,09) ^{кІ, сІ}	0(0,00)
Ранній токсикоз вагітності	3(6,67)	4(9,09)	1(3,33)
Викидень ранній	4(8,89) ^{кІ, сІІ}	12(27,27) ^{кІ, сІ}	0(0,00)
Викидень пізній	2(4,44)	4(9,09)	0(0,00)
Усього викиднів	6(13,39) ^{кІ, сІІ}	16(36,36) ^{кІ, сІ}	0(0,00)
Залізодефіцитна анемія	16(35,56)	19(43,18)	7(23,33)
Примітка: ^{кІ, сІ, сІІ} – статистично значима різниця з групами КІ, СІ, СІІ ($p < 0,05$).			

Отже, проведення медикаментозної підтримки при ранніх термінах гестації у вагітних з аденоміозом за розробленою схемою привело до зниження числа наявності больового синдрому у 12 тижнів гестації у 2,67 раза (ВШ 0,17; 95 % ДІ 0,06-0,47; $p < 0,01$); у 18 тижнів – у 3,78 раза (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,04-0,42; $p < 0,01$); зниження об'єму плаценти у 1,39 раза ($p < 0,01$) і у

1,53 ($p < 0,01$); ПІ у спіральних артеріях у 1,08 рази ($p < 0,01$) і у 1,07 ($p < 0,04$), а у маткових артеріях – відповідно у 1,19 рази ($p > 0,04$) і у 1,51 ($p < 0,01$); плацентарного лактогену – у 1,12 рази ($p < 0,01$) і у 1,63 рази ($p < 0,01$); β -ХГЛ – у 1,17 рази ($p < 0,01$) і у 1,50 рази ($p < 0,01$); вільного естріолу – у 1,14 рази ($p < 0,01$) і у 1,16 рази ($p < 0,01$); РАРР-А – у 1,14 рази ($p < 0,01$) і у 1,19 рази ($p < 0,04$), вільного L-аргініну в 1,07 рази ($p < 0,03$) і у 1,18 рази ($p < 0,01$); нітрит-аніонів (NO_2^-) – у 1,07 рази ($p < 0,01$) і у 1,19 рази ($p < 0,01$).

Застосування розробленої методики ведення вагітності у жінок з аденоміозом привело до статистично значимого зниження ускладнень в першій половині вагітності: загрози переривання вагітності у 2,56 рази (ВШ 0,22; 95% ДІ 0,09-0,55), числа випадків ретрохоріальної гематоми – у 2,13 рази (ВШ 0,36; 95% ДІ 0,13-0,99), ранніх викиднів – у 3,07 рази (ВШ 0,26; 95% ДІ 0,08-0,88), пізніх викиднів – у 2,05 рази (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,08-2,68), усього викиднів – у 2,73 рази (ВШ 0,27; 95% ДІ 0,09-0,77).

Матеріали розділу представлені у наступних друкованих працях:

1. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5):709-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3612163> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7672>.
2. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chuyeva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Features of the pregnancy and childbirth in women operated on for endometrioid disease. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018: 47.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Генітальний ендометріоз є хронічною гіперпроліферативною, запальною хворобою, яка спостерігається у 10-15% жінок репродуктивного віку [3, 4]. У 70-80% випадків при генітальному ендометріозі спостерігається внутрішній ендометріоз тіла матки – аденоміоз [46, 179]. Ендометріоз і аденоміоз визначаються наявністю ендометріальних залоз і стромы, розташованих поза матки і в міометрії відповідно [3, 4]. Еутопічний ендометрій, а також внутрішній міометрій, у хворих, уражених ендометріозом та / або аденоміозом, проявляється морфофункціональними порушеннями [92]. Ці відмінності пов'язані, головним чином, з аномальною експресією генів, що беруть участь у місцевій естрогенній продукції, та з резистентністю до прогестерону, зміненої реакції окисного та нітрозативного стресу, імунною дизреактивністю, наявністю гіперекспресії прозапальних цитокінів, інших медіаторів запалення та маркерів апоптозу [180-184].

Альтерації в МЗЗ при аденоміозі можуть приводити до дефективного ремоделювання спіральних артерій в міометрії з початком децидуалізації, приводити до васкулярної резистентності і збільшення ризику дефективної глибокої плацентації [21].

Останні епідеміологічні дослідження підтверджують, що жінки з окремими формами ендометріозу можуть мати підвищену частоту втрат вагітності, передчасних пологів, прееклампсії, затримки росту плода [11-17]. Інші дослідники отримали протилежні результати, за якими не спостерігається вірогідної різниці за частотою мимовільних абортів, субхоріальної гематоми, передчасних пологів, гестаційного віку під час пологів, маси плода, синдрому затримки росту плода між пацієнтками з ендометріозом та без ендометріозу [18-19]. Тому актуальні дослідження для

з'ясування питання, чи пов'язаний аденоміоз з гестаційними ускладненнями і якщо так, то як їх профілакувати.

Отже, метою дійсної роботи стало знизити кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованої методики прекоцепційної підготовки та профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

Був проведений ретроспективний аналіз репродуктивних результатів циклів ДРТ у жінок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу для оцінки безпосереднього впливу захворювання на розвиток імплантаційної недостатності та перебіг вагітності; вивчені можливі морфофункціональні чинники репродуктивних порушень при аденоміозі; досліджений вплив різних методик прекоцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом на васкуляризацію міометрія, гормональний статус, протеомний профіль та імунореактивність ендометрія, репродуктивні результати; визначені сонографічні, доплерографічні характеристики та рівні біохімічних маркерів плацентації у жінок з аденоміозом у 7-8 тижнів вагітності; розроблена, впроваджена патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності, оцінена її ефективність.

У роботі використовувалися такі методи дослідження, як клініко-анамнестичні, інструментальні (ультразвукове дослідження з доплерометрією), імунохімічні, імуноферментні, цитогенетичні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Для оцінки безпосереднього впливу аденоміозу на гестаційні ускладнення проведено вивчення репродуктивних результатів пацієнток гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу в циклах ДРТ взагалі та в залежності від використання протоколів з аГнРГ та антГнРГ. Під спостереженням знаходилося 92 пацієнтки з радіологічно

встановленим діагнозом аденоміозу (група А) та 120 жінок з відсутністю маткових труб (група Б), які потребували лікування в циклах ДРТ. У 30 жінок групи А (підгрупа АІ) і 40 жінок групи Б (підгрупа БІ) КОС проводили за протоколом з антГнРГ, у 62 осіб групи А (підгрупа АІІ) і 80 групи Б (підгрупа БІІ) – за довгим знижувальним протоколом з аГнРГ. Підтримка лютеїнової фази проводилася препаратами прогестерону. Вивчалися показники проведення ДРТ та репродуктивні результати.

Середній вік пацієток групи А дорівнював ($31,73 \pm 0,27$) років, групи Б – ($32,18 \pm 0,25$) років ($p > 0,05$). Підгрупи АІ і АІІ, підгрупи БІ і БІІ не мали вірогідних відмінностей між собою за характером безпліддя (первинне або вторинне), тривалістю безпліддя, ІМТ, рівнем АМГ, базальними рівнями ФСГ і E_2 , середньою кількістю антральних фолікулів і числом отриманих овоцитів, що дозволяло порівнювати результати ДРТ з різними видами КОС.

Було виявлено, що у безплідних пацієток з аденоміозом в репродуктивному віці переважали ембріони гарної якості у понад 90 % випадків ($p > 0,05$); але частота викиднів з аномальним каріотипом була менша у 6,60 раза (9,09 проти 60,00 %, $p < 0,03$) [153, 185], що у сукупності підтверджує незначну роль ембріонального фактора як чинника невдач у циклах ДРТ пацієток з аденоміозом. У той же час частота біохімічних вагітностей у жінок з аденоміозом була нижче за аналогічну у пацієток з трубним безпліддям у 1,49 раза (35,87 проти 53,33 %; ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,28-0,85); клінічних вагітностей – у 1,47 (28,26 проти 41,67 %; ВШ 0,55; 95 % ДІ 0,31-0,99) та живонародження – у 2,20 (16,30 проти 35,83 %; ВШ 0,35; 95% ДІ 0,18-0,68). Частота викиднів у групі А перевищувала таку у групі Б у 2,87 раза (11,96 проти 5,83 %; ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,05-9,33) [185].

У жінок з аденоміозом при використанні КОС з антГнРГ частота біохімічних вагітностей у підгрупі АІ була невірогідно менше за таку у групі БІ у 1,44 раза (40,00 проти 57,50 %), тоді як при застосуванні КОС з аГнРГ – у 1,51 раза (33,87 проти 51,25 %, $p < 0,04$; ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,25-0,97).

На тлі використання в циклах ДРТ КОС з антГнРГ частота живонароджень у хворих на аденоміоз була статистично значимо менша за аналогічну у жінок з трубним безпліддям у 4,00 раза (10,00 проти 40,00 %; ВШ 0,17; 95 % ДІ 0,04-0,64), а з аГнРГ – у 1,87 раза (19,35 проти 36,25 %; ВШ 0,42; 95 % ДІ 0,19-0,92) [161]. Отримані дані співпадають з даними S. Sharma et al. (2019) [186].

Для з'ясування можливих патогенетичних механізмів репродуктивних порушень у певної частини жінок з аденоміозом було проведено вивчення морфофункціональних особливостей еутопічного ендометрія та МЗЗ у жінок з аденоміозом з та без репродуктивних порушень порівняно з умовно гінекологічно здоровими жінками. Здійснено порівняльний імуногістохімічний аналіз 102 пайпель-зразків еутопічного ендометрія від невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом та безпліддям (група В); від 20 невагітних жінок з аденоміозом, у яких в анамнезі була бажана вагітність і закінчилася пологами та не реєструвалися викидні (група Г), а також від 30 умовно гінекологічно здорових жінок, які звернулися для введення внутрішньоматкової системи з метою контрацепції (контрольна група К1).

Середній вік жінок групи В склав ($28,23 \pm 0,28$) роки, групи Г – ($29,15 \pm 0,64$) роки, групи К1 – ($27,50 \pm 0,46$) роки. Розподіл пацієток у групах за віком, а також за масо-ростовими характеристиками також був гомогенним. Тривалість безпліддя у групі В дорівнювала ($5,15 \pm 0,36$) років. Критерієм виключення з дослідження була наявність хронічного ендометриту, підтверджена відсутністю експресії в ендометрії CD 138+. Біопсію еутопічного ендометрія проводили на P+6 день МЦ, в період очікуваного вікна імплантації. При оцінці протеомного профілю еутопічного ендометрія вивчали в день очікуваного вікна імплантації експресію NOXA10, LIF, sgp130, IL-6.

Імунозабарвлення НОХА10 в еутопічному ендометрії відмічалось як в стромі, так і в залозах, було переважним в стромальних клітинах. У невагітних жінок репродуктивного віку з аденоміозом та репродуктивними порушеннями експресія НОХА10 в стромі складала $(434,64 \pm 9,42)$ % і в залозах – $(171,51 \pm 4,36)$ %; у невагітних жінок з аденоміозом, у яких бажана вагітність закінчилася пологамі і не було викиднів, – $(446,13 \pm 21,88)$ % і $(222,94 \pm 11,67)$ %, а в умовно гінекологічно здорових невагітних жінок без аденоміозу, у яких в анамнезі бажана вагітність закінчилася пологамі, – $(660,27 \pm 11,54)$ % і $(250,61 \pm 6,92)$ % [188]. Експресія НОХА10 в стромі еутопічного ендометрія у безплідних жінок з аденоміозом в 1,52 рази ($p < 0,01$) і у фертильних жінок з аденоміозом в 1,48 рази ($p < 0,01$) була менша за таку у жінок контролю, тоді як в залозах була статистично значимо знижена в 1,46 рази ($p < 0,01$) лише у групі В, а у групі Г була менша в 1,12 рази, але невірогідно. Отримані дані співпадають з даними С.Р. Fischer et al. (2011) про те, що у жінок з аденоміозом експресія НОХА10 значимо нижча у середню секреторну фазу порівняно з фертильним контролем [150].

А. Winship et al. (2015) в опитах на мишах встановили, що LIF відіграє важливу роль у вторгненні трофобласту *in vivo* і може полегшити перехресний зв'язок між трофобластом і децидуальними імунними клітинами, щоб забезпечити адекватне ремоделювання спіральних артерій [189]. У проведеному дослідженні імунозабарвлення LIF спостерігалось в цитоплазмі залоз ендометрія з переважною локалізацією в апікальній частині, в поверхневому епітелії, незначно – в стромі. У нашій роботі була оцінена тільки епітеліальна експресія LIF в ендометрії. Hscore LIF в еутопічному ендометрії осіб з безпліддям та аденоміозом складала $(250,60 \pm 3,69)$ %, у фертильних жінок з аденоміозом – $(264,49 \pm 8,97)$ %, в контролі – $(280,81 \pm 3,53)$ %. Секреція LIF в еутопічному ендометрії у безплідних і фертильних жінок з аденоміозом відносно показників контрольної групи була зниженою відповідно в 1,12 рази ($p < 0,01$) і 1,06 рази ($p > 0,05$). С.Ф. Yen et al. (2017)

також показали значне зниження експресії LIFR та зменшення активації подальшої передачі сигналів, що сильно вказує на робочу модель того, як такі маркери імплантації, як LIF, можуть впливати на ендометрій пацієток з аденоміозом. Ці молекулярні зміни підтримують знижену швидкість імплантації, зареєстровану у пацієнтів з аденоміозом [190].

За даними Н. Pitman et al. (2013), змінена експресія IL-6 та його рецепторів спостерігається в різних типах клітин у плацентарному руслі (stroma міометрія, залозистий епітелій, інтерстиціальні екстравільозні трофобластні клітини, клітини гладких м'язів судин і ендотеліальні клітини) при спонтанному невиношуванні [191]. Експресія IL-6 у проведеному дослідженні була найбільш інтенсивною в клітинах залозистого і поверхневого епітелію, тому у роботі оцінювали епітеліальне забарвлення IL-6. Найбільш виражене імуногістохімічне забарвлення цитоплазми залозистого епітелію МАТ проти IL-6 відмічалось у безплідних жінок з аденоміозом ($447,15 \pm 3,47$ %), яке було більше, ніж у фертильних осіб з аденоміозом ($241,68 \pm 7,37$ %) у 1,85 рази ($p < 0,01$) і у жінок контрольної групи ($224,66 \pm 3,47$ %) – у 1,99 ($p < 0,01$). Експресія IL-6 в еутопічному ендометрії статистично не відрізнялася між групами Г і КІ.

Експресія в еутопічному ендометрії sgp130, рецептора LIF і IL-6, виявлялася переважно в цитоплазмі епітеліальних клітин залоз, а також зустрічалася в ендотелії судин. Hscore sgp130 дорівнював у групі В ($311,52 \pm 4,67$ %), у групі Г – ($397,42 \pm 13,48$ %) і у групі КІ – ($786,27 \pm 9,88$ %). Експресія sgp130 в еутопічному ендометрії безплідних пацієток з аденоміозом була зниженою відносно аналогічного показника контрольної групи у 2,52 рази ($p < 0,01$), а у фертильних пацієток з аденоміозом – у 1,98 рази ($p < 0,01$). Характерною рисою було більш виражене зменшення експресії sgp130 у жінок з аденоміозом і безпліддям у 1,28 рази ($p < 0,01$), ніж у плідних осіб з аденоміозом.

Функції НК-клітин в людській децидуальній оболонці чітко не

визначені, але зниження їх числа, зміна субпопуляцій асоціюється з нездатністю до імплантації, з ранніми викиднями і порушеннями внутрішньоматкового зростання. Кілька досліджень показали збільшення числа НК-клітин у жінок з рецидивуючими втратами вагітності [97-101]. При оцінці імунореактивності еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом ми вивчали кількість і розподіл CD56+НК-клітин і CD16+НК-клітин. В обох групах пацієток з аденоміозом в день очікуваного вікна імплантації спостерігалася підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія порівняно з пацієтками контрольної групи CD56+НК-клітинами і CD16+НК-клітинами, але серед жінок групи В з аденоміозом і безпліддям ((84,52 ± 5,37) ‰ і (45,12 ± 2,45) ‰) вміст імунопозитивних клітин був вищий, ніж в групі Г ((25,22 ± 4,32) ‰ і (13,65 ± 1,29) ‰) відповідно в 3,35 рази (p<0,01) і в 3,31 рази (p<0,01), а порівняно з контролем ((7,14 ± 0,25) ‰ і (1,92 ± 0,08) ‰) – в 11,84 рази (p<0,01) і в 23,45 рази (p<0,01). Вміст CD56+НК-клітин і CD16+НК-клітин в ендометрії жінок групи Г також перевищував аналогічний вміст у пацієток групи КІ, але значно менше, – в 3,53 рази (p<0,01) і в 7,09 рази (p<0,01) [101].

В еутопічному ендометрії жінок з аденоміозом реєстрували нерівномірний вміст НК-клітин в одному полі зору і різних ділянках препарату ендометрія. В окремих ділянках НК-клітин безпосередньо контактували з клітинами залозистого епітелію, місцями спостерігалася інтраепітеліальне розташування CD56+-позитивних НК-клітин. Більш характерною була структурна колокалізація НК-клітин з судинами і стромальними елементами. Для безплідних жінок з аденоміозом було притаманне більш інтенсивне імунозабарвлення як цитотоксичних CD16+-клітин, так і CD56+- імунопозитивних НК-клітин на P+6 день

З метою вивчення експресії окситоцинових рецепторів в матці з аденоміозом у жінок репродуктивного віку в секреторну фазу МЦ проведено морфологічне та імуногістохімічне вивчення маток 62 хворих

репродуктивного віку. До основної групи Е увійшли 15 жінок, прооперованих з приводу больової форми аденоміозу, а до контрольної групи Ж – 16 пацієток з регулярним МЦ, гістеректомія яким була виконана з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III або раку шийки матки I стадії без явищ генітального ендометріозу. Аналогічний вибір контрольної групи вказується в інших дослідженнях, присвячених вивченню експресії окситоцинових рецепторів в клітинах гладкої мускулатури матки [54, 60]. Пацієнтки груп Е і Ж на протязі 6 місяців до операції не отримували будь-яку гормональну терапію, не використовували внутрішньоматкові системи, не мали в цей період будь-яких вагітностей і внутрішньоматкових маніпуляцій.

Усі жінки пройшли повне інструментальне та лабораторне передопераційне обстеження. Оперативні втручання були проведені в плановому порядку в середині секреторної фази. У всіх випадках діагноз був підтверджений гістологічно. У 12 жінок з аденоміозом була його друга стадія, у 3 осіб – третя. При проведенні ПГХ дослідження спостерігали цитоплазматичне імунозабарвлення окситоцинових рецепторів у коричневий колір. При аденоміозі експресія окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки в секреторній фазі була значимо вище, ніж в контрольній групі в 1,28 раза ((0,177 ± 0,005) ум.од. проти (0,138 ± 0,004) ум. од., $p < 0,01$) [105].

Передопераційне дослідження перистальтичної активності матки засвідчило, що у середині лютеїнової фази у жінок з аденоміозом існують статистично значимі відмінності. У контролі у середині лютеїнової фази спостерігалися більш активні цервіко-фундальні хвилі ((1,51 ± 0,05) хвиль/хв.) і менш інтенсивні фундо-цервікальні хвилі ((0,12 ± 0,01) хвиль/хв.) ($p < 0,01$). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль склало у групі Ж 12,58. При аденоміозі у середині лютеїнової фази інтенсивність цервіко-фундальних хвиль дорівнювала (2,43 ± 0,03) хвиль/хв., а фундо-цервікальних хвиль – (1,08 ± 0,02) хвиль/хв. ($p < 0,01$), співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних дорівнювало 2,25.

Зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації при аденоміозі порівняно з контролем в 5,59 раз, можливо, є одним з важливих чинників репродуктивних розладів: причому як безпліддя, так і втрат вагітності.

Статистично значуще збільшення контрактильності матки у пацієток з аденоміозом у порівнянні з жінками, які не страждають на хворобу, можна пояснити підвищеною кількістю окситоцинових рецепторів при аденоміозі, що може привести до репродуктивних порушень. Отримані дані узгоджуються з даними літератури, згідно з якими частота перистальтичної активності при аденоміозі подвоюється на ранній і середній стадії МЦ в порівнянні із жінками без аденоміозу [192]. При цьому, частота перистальтичної активності подібна частоті, що реєструється у нормальних жінок з внутрішньовенною ін'єкцією окситоцину [193]. Крім того, звісно, що міоцити з МЗЗ та зовнішній міометрій мають відмінні ультраструктурні особливості у пацієток з та без аденоміозу. Якщо в нормі реєструються циклічні зміни ультраструктури міоцитів МЗЗ, то у пацієток з аденоміозом циклічні зміни міоцитів МЗЗ не спостерігаються, що сприяє порушенням фертильності при цій патології [30].

Проведення кореляційного аналізу показало, що контрактильність матки у середині лютеїнової фази має пряму кореляційну залежність з експресією окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки ($r=0,76$, $p<0,01$). Закон цієї відповідності найкраще апроксимувався поліноміальною залежністю $y=13,343x^2+4,9977x+04817$, $R^2=0,63$.

З метою оптимізації прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом проведено порівняння різних методик прекоцепційної підготовки. Для цього проведено обстеження 102 безплідних жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу групи В, які потребували лікування в циклах ДРТ. Пацієнтки групи ВІ (n=34) отримували при підготовці до вагітності дидрогестерон по 10 мг двічі на добу протягом трьох місяців;

групи ВІІ (n=31) – дієногест по 5 мг один раз на добу три місяці; групи ВІІІ (n=37) – гозерелін по 3,6 мг підшкірно один раз в 28 днів тричі та настойку суміші лікарської рослинної сировини: коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок по 30 - 40 крапель, розведених в ½ склянки перевареної води кімнатної температури за 30 хв. до їжі тричі на день три місяці, а також на третій місяць по 2 мл внутрішньом'язово через день десять ін'єкцій розчину, який вміщує 5 мг регуляторних пептидів, отриманих з плацентарної тканини великої рогатої худоби, на курс. Контрольну групу К склали 30 умовно гінекологічно і соматично здорових жінок.

За даними Н.І. Саp et al. (2016) [194], прогестагени часто призначають для запобігання викидням, загрозливого викидня, і подальших викиднів при повторних втратах вагітності. Прогестагени впливають на імплантацію, баланс цитокінів, активність природних кілерів, вивільнення арахідонової кислоти та скоротливість міометрію. Недавній Кокрановський огляд повідомив, що прогестагени ефективні для лікування загрозливого викидня без шкідливого впливу на матір або плід. Результати не були статистично різними, коли вагінальний прогестерон порівнювався з плацебо (RR = 0,47, 95% СІ 0,17-1,30), тоді як пероральний прогестаген (дидрогестерон) був ефективним (RR = 0,54, СІ 0,35-0,84). В огляді було зроблено висновок, що невелика кількість прийнятних досліджень і невелика кількість учасників обмежують силу метааналізу. Пізній метааналіз п'яти рандомізованих контрольованих досліджень загрози викидня включав 660 пацієнтів. Результати 335 жінок, які отримали дидрогестерон, порівняно з 325 жінками, які отримували або плацебо, або постільний режим. Спостерігалось зниження коефіцієнта шансів на викидень на 47% (ВІІ 0,47, 95% ДІ 0,31-0,7). Спостерігалось 13% (44/335) частота викиднів після введення дидрогестерону порівняно з 24% у контрольних жінок. Метааналіз

прогестагенів показує 26 %-ве зростання живонароджуваності. Знову ж, дидрогестерон був пов'язаний з більш значним збільшенням живонароджуваності, ніж інші прогестагени, включені в метааналіз [194-197].

Синтетичний гестаген дієногест часто застосовують у жінок, які отримують консервативне лікування ендометріозу. Гестагени призводять до значного зниження амплітуди скорочень матки і зниження загального тиску внутрішньоматкового тиску на перешийок і дно матки [198]. Результати, отримані P. G. Orpelt (2018) et al. [198] підтверджують відому інгібуючу дію прогестерону на скоротливість матки (щодо амплітуди скорочень і загальної скоротливості), що впливає на весь орган. Як вказують автори, перфузія матки за допомогою дієногесту також призводить до загального зниження скоротливості матки, схожою з ефектом прогестерону

аГнРГ надають сприятливу дію через індукцію апоптозу, зменшення запалення і ангиогенезу [159]. Зокрема, біопсія ендометрія у жінок з аденоміозом показала агрегацію макрофагів в межах поверхневих залоз ендометрія, що може заважати імплантації ембріона. Пролонговане гіпоестрогенне середовище, вторинне після введення аГнРГ, може викликати зміни МЗЗ, що може підвищити шанси імплантації ембріона [70].

За даними Т.Ф. Татарчук та співавт. (2013) [199], В.О. Потапова та співавт. [200], настоянка (1:10) суміші лікарської рослинної сировини: кореня гадючника шестипелюсткового, свіжого кореня петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонка звичайного, квіток календули обумовлює ритмічне вироблення і нормалізацію співвідношення гонадотропних гормонів, нормалізує другу фази МЦ; проявляє антиестрогенну, антиандрогенну, прогестеронмодулюючу, протизапальну, спазмолітичну, антипроліферативну, протинабрякову, заспокійливу та загальнозміцнюючу дію.

Комплекс плацентарних регуляторних пептидів, включений в методику преконцепційної підготовки, надає імуотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, підвищує синтез протизапальних цитокінів, впливає на активність регуляторних субпопуляцій лімфоцитів. Має виражену протизапальну і розсмоктуючу дію, знижує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток злукового процесу, за впливом на проліферативну і ексудативну фази запалення істотно перевершує екстракт плаценти [201].

За віковим розподілом, основними анамнестичними характеристиками, структурою і ступенем обтяженості інфекційного, соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу, антропометричними даними, результатами сонографічного та доплерометричного дослідження, гормональним статусом, оваріальним резервом групи безплідних жінок з аденоміозом були однорідні, що свідчило за можливість об'єктивізувати наступні порівняльні дослідження.

При оцінці впливу різних видів преконцепційної підготовки на васкуляризацію міометрія вивчена кількість локусів кровоплину на 1 см² площі міометрія. У всіх групах з аденоміозом відмічалось статистично значиме зменшення кількості локусів кровоплину через 3 місяці від початку підготовки: у групі VI (дидрогестерон) – з $0,79 \pm 0,02$ до $0,74 \pm 0,02$ ($p_d < 0,04$), у групі VII (дієногест) – з $0,74 \pm 0,02$ до $0,46 \pm 0,01$ ($p_d < 0,01$) і у групі VIII (гозерелін) – з $0,78 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,01$ ($p_d < 0,01$). Але у групах VII і VIII кількість локусів кровоплину на 1 см² площі міометрія після проведення преконцепційної підготовки перевищувала аналогічну у групі VI у 1,61 раза ($p < 0,01$) і 1,76 раза ($p < 0,01$).

При аналізі впливу різних видів преконцепційної підготовки на гормональний статус зареєстровано вірогідну динаміку у групі VII змін секреції ЛГ у 1,15 раза (з $(8,12 \pm 0,11)$ мМО/л до $(7,07 \pm 0,44)$ мМО/л,

$p_d < 0,03$) і у групі VIII ФСГ – у 1,21 раза (з $(6,01 \pm 0,16)$ мМО/л до $(4,98 \pm 0,25)$ мМО/л, $p_d < 0,01$), ЛГ – у 1,35 раза (з $(8,11 \pm 0,14)$ мМО/л до $(5,99 \pm 0,31)$ мМО/л, $p_d < 0,01$), ПРЛ – у 1,19 раза (з $(11,80 \pm 0,56)$ нг/мл до $(9,93 \pm 0,56)$ нг/мл, $p_d < 0,01$).

Рівень ФСГ у групі VIII після проведення прекоцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою був менше за аналогічний у групі VI ($(6,10 \pm 0,20)$ мМО/л) у 1,22 раза ($p < 0,01$), у групі VII ($(6,05 \pm 0,28)$ мМО/л) – у 1,21 раза ($p < 0,01$); ЛГ ($(7,94 \pm 0,28)$ мМО/л і $(7,07 \pm 0,44)$ мМО/л) – відповідно у 1,33 раза ($p < 0,01$) і 1,18 раза ($p < 0,05$); пролактину ($(12,24 \pm 0,63)$ нг/мл і $(11,21 \pm 0,51)$ нг/мл) – у 1,23 раза ($p < 0,01$) і 1,13 раза ($p > 0,05$).

При аналізі змін рівнів стероїдних гормонів у сироватці крові в динаміці проведення прекоцепційної підготовки відмічалися статистично значимі зміни E_2 і Тв на 2-3-й день МЦ у групах VII і VIII, а прогестерону на 22-й день МЦ – у всіх групах з аденоміозом.

Вміст E_2 у групі VII знизився у 1,25 раза (з $(94,01 \pm 4,10)$ пг/мл до $(75,23 \pm 2,18)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і був нижче, ніж у групі VI у 1,19 ($(89,30 \pm 5,09)$ пг/мл, $p < 0,01$). Сироватковий рівень E_2 після проведення прекоцепційної підготовки був найменшим у групі VIII з використанням розробленої методики, де він знизився у 1,48 раза (з $(98,39 \pm 4,66)$ пг/мл до $(66,43 \pm 2,39)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і порівняно з аналогічним вмістом у групі VI був менше у 1,34 раза ($p < 0,01$) і у групі VII – у 1,13 раза ($p < 0,01$).

Сироваткова концентрація Тв у групі VII зменшилася у 1,05 раза (з $(6,25 \pm 0,10)$ пг/мл до $(5,93 \pm 0,11)$ пг/мл, $p_d < 0,04$) і статистично не відрізнялася від аналогічної у групі VI ($(6,04 \pm 0,17)$ пг/мл). Сироватковий рівень Тв після проведення прекоцепційної підготовки був найменшим у групі VIII з використанням розробленої методики, де він став менше у 1,24 раза (з $(6,23 \pm 0,14)$ пг/мл до $(5,04 \pm 0,12)$ пг/мл, $p_d < 0,01$) і порівняно з аналогічним вмістом у групі VI був менше у 1,20 раза ($p < 0,01$) і у групі VII – у 1,18 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий рівень прогестерону після проведення преконцепційної підготовки піднявся у всіх групах: у групі VI – у 1,18 раза (з $(11,41 \pm 0,43)$ нг/мл до $(13,46 \pm 0,41)$ нг/мл, $p_d < 0,01$), у групі VII – у 1,19 раза (з $(11,58 \pm 0,25)$ нг/мл до $(13,81 \pm 0,27)$ нг/мл, $p_d < 0,01$), у групі VIII – у 1,24 раза (з $(12,06 \pm 0,36)$ нг/мл до $(14,94 \pm 0,34)$ нг/мл, $p_d < 0,01$). Найбільшим сироватковий вміст прогестерону після проведення преконцепційної підготовки був у групі VIII з використанням розробленої методики, де він порівняно з аналогічним вмістом у групі VI був більше у 1,11 раза ($p < 0,01$) і у групі VII – у 1,08 раза ($p < 0,01$).

При оцінці динаміки показників імуногістохімічного дослідження протеомного профілю ендометрія у жінок з аденоміозом встановлено, що при усіх видах проведеної преконцепційної підготовки збільшилася експресія НОХА10, LIF і sgp130 в період очікуваного вікна імплантації.

Експресія НОХА10 у жінок у групі VI у залозах ендометрія підвищилася у 1,23 раза (з $(166,14 \pm 5,92)$ % до $(204,29 \pm 8,98)$ %, $p_d < 0,01$) і у стромі у 1,23 раза (з $(419,00 \pm 15,04)$ % до $(515,05 \pm 15,64)$ %, $p_d < 0,01$); у групі VII – у 1,28 раза (з $(171,38 \pm 8,63)$ % до $(219,86 \pm 8,12)$ %, $p_d < 0,01$) і у 1,32 раза (з $(433,85 \pm 17,18)$ % до $(574,77 \pm 15,89)$ %, $p_d < 0,01$); у групі VIII – у 1,39 раза (з $(176,54 \pm 8,00)$ % до $(245,78 \pm 5,63)$ %, $p_d < 0,01$) і у 1,36 раза (з $(449,67 \pm 16,63)$ % до $(611,69 \pm 13,61)$ %, $p_d < 0,01$). Експресія НОХА-10 у групі VIII після проведення преконцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою була більша за аналогічну у групі VI в залозах у 1,20 раза ($p < 0,01$) і в стромі – у 1,19 раза ($p < 0,01$), за таку у групі VII – у 1,12 раза ($p < 0,01$) і у 1,06 раза ($p > 0,05$).

Секреція LIF в ендометрії у групі VI (з $(249,60 \pm 5,98)$ % до $(257,06 \pm 8,94)$ %, $p_d > 0,05$) вірогідно не змінилася, а у групі VII збільшилася у 1,05 раза (з $(251,03 \pm 7,16)$ % до $(264,59 \pm 6,40)$ %, $p_d < 0,01$) і у групі VIII – у 1,12 раза (з $(251,16 \pm 6,27)$ % до $(281,04 \pm 3,34)$ %, $p_d < 0,01$). При цьому секреція LIF в ендометрії у групі VIII після проведення преконцепційної підготовки за

запропонованою комплексною методикою була вище за аналогічну у групі VI у 1,09 раза ($p < 0,01$), за таку у групі VII – у 1,06 раза ($p < 0,03$).

Імунозобарвлення sgp130 у жінок у групі VI в ендометрії збільшилося у 1,51 раза (з $(304,77 \pm 7,32) \%$ до $(459,65 \pm 21,40) \%$, $p_d < 0,01$); у групі VII – у 1,80 раза (з $(319,15 \pm 9,10) \%$ до $(574,71 \pm 34,21) \%$, $p_d < 0,01$); у групі VIII – у 2,24 раза (з $(311,32 \pm 7,93) \%$ до $(696,82 \pm 26,09) \%$, $p_d < 0,01$). Імунозобарвлення sgp130 в ендометрії пацієток у групі VIII після проведення преконцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою зустрічалося частіше за аналогічне у групі VI у 1,52 раза ($p < 0,01$), за таку у групі VII – у 1,21 ($p < 0,01$).

Експресія IL-6 в ендометрії у пацієток у групі VI знизилася у 1,23 раза (з $(445,96 \pm 5,25) \%$ до $(363,11 \pm 5,21) \%$, $p_d < 0,01$); у групі VII – у 1,59 раза (з $(448,01 \pm 7,07) \%$ до $(281,09 \pm 6,94) \%$, $p_d < 0,01$); у групі VIII – у 1,77 раза (з $(447,51 \pm 5,88) \%$ до $(252,36 \pm 5,87) \%$, $p_d < 0,01$). При цьому експресія IL-6 в ендометрії у групі VIII після проведення преконцепційної підготовки за запропонованою комплексною методикою була менша за аналогічну у групі VI у 1,44 раза ($p < 0,01$), за таку у групі VII – у 1,11 раза ($p < 0,01$).

Аналіз показників імуногістохімічного дослідження імунореактивності ендометрія у жінок з аденоміозом при різних видах преконцепційної підготовки показав статистично значиме зниження інфільтрації ендометрія CD56+NKK і CD16+NKK в усіх групах. У групі VI спостерігали зниження кількості CD56+NKK у 1,46 раза (з $(81,43 \pm 8,83) \%$ до $(55,63 \pm 3,52) \%$, $p_d < 0,01$) і CD16+NKK – у 1,26 раза (з $(43,17 \pm 3,94) \%$ до $(34,15 \pm 2,07) \%$, $p_d < 0,05$); у групі VII – у 2,05 раза (з $(86,49 \pm 9,43) \%$ до $(42,21 \pm 3,73) \%$, $p_d < 0,01$) і у 1,94 раза (з $(48,53 \pm 4,92) \%$ до $(25,04 \pm 3,30) \%$, $p_d < 0,01$); у групі VIII – у 3,39 раза (з $(85,70 \pm 9,72) \%$ до $(25,29 \pm 3,06) \%$, $p_d < 0,01$) і у 6,33 раза (з $(44,05 \pm 4,03) \%$ до $(6,96 \pm 0,37) \%$, $p_d < 0,01$). Саме після проведення преконцепційної підготовки за розробленою методикою відмічалася найменша інфільтрація ендометрія під час очікуваного вікна імплантації як

CD56+NKK, так і CD16+NKK. Так кількість імунопозитивних клітин до CD56+NKK у групі ВІІІ була менша за аналогічну у групі ВІ у 2,20 раза ($p<0,01$) і у групі ВІІ – у 1,67 раза ($p<0,01$); до CD16+NKK – відповідно у 4,91 раза ($p<0,01$) і 3,60 раза ($p<0,01$).

Була проведена оцінка репродуктивних результатів у пацієнток з аденоміозом в залежності від методики преконцепційної підготовки.

Досліджувані групи ВІ, ВІІ і ВІІІ були однорідними за питомою вагою біохімічних (61,76 %, 64,52 % і 64,86 %) і клінічних вагітностей (47,06 %, 48,39 % і 54,05 %).

Ретрохоріальні гематоми різних розмірів були виявлені при УЗД у групі ВІІІ у 5,41 % вагітних, що рідше, ніж у групі ВІ у 4,90 раза (29,41 %; ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,03-0,68; $p<0,01$) і у групі ВІІ – у 4,77 раза (25,81 %; ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84; $p<0,02$).

Питома вага викиднів у групі з розробленою преконцепційною підготовкою дорівнювала 5,41 %, тоді у групі з підготовкою дидрогестероном була більша у 4,89 раза (26,47 %; ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,80; $p<0,02$), у групі з підготовкою дієногестом – у 4,77 раза (25,81 %; ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84; $p<0,02$).

Кількість випадків живонародження у групі ВІІІ (48,65 %) перевищувала таку у групі ВІ (17,65 %) у 2,76 раза (ВШ 4,42; 95 % ДІ 1,48-13,18; $p<0,02$) і у групі ВІІ (22,58 %) – у 2,15 раза (ВШ 3,25; 95 % ДІ 1,13-9,38; $p<0,03$).

Було проведено вивчення впливу різних методик ведення 89 жінок з попередньо радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу (група С) на розвиток ранніх гестаційних ускладнень у першій половині вагітності. Групу С рандомізовано на дві групи СІ і СІІ. У основну групу СІ ($n=45$) увійшли жінки, які отримували дидрогестерон *per os* по 10 мг двічі на добу з моменту встановлення вагітності до 20 тижнів вагітності; фолієву кислоту *per os* по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12 тижнів

вагітності; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу з 8-го до 10-го та з 14-го до 16-го тижня вагітності.

При виникненні симптомів загрози переривання вагітності жінки групи СІ приймали 40 мг дидрогестерону одноразово *per os*, потім по 10 мг кожні 8 годин до зникнення симптомів загрози аборту, продовжували лікування в ефективній дозі протягом тижня з подальшим зниженням дози (10 мг дидрогестерону двічі на добу) до 20 тижнів гестації; супозиторії ректально тричі на добу, один яких містив: *Atropa bella-donna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг до зникнення симптомів загрози аборту; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу два тижні; при наявності кров'янистих виділень з статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми призначали транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

У теперішній час застосування прогестагенів розглядається як терапія першої лінії при ендометріозі. Ефекти прогестерону запускаються через внутрішньоклітинні PR: PR-A і PR-B. Резистентність до прогестерону – один з можливих чинників ендометріозу, який характеризується зменшенням PR - A і відсутністю PR-B у порівнянні з нормальним ендометрієм. Прогестини, антипрогестини і селективні модулятори PR відносяться до препаратів, які знижують резистентність до прогестерону при ендометріозі за рахунок прямого впливу на PR [154]. Дидрогестерон – це ретропрогестерон, високоселективний до рецепторів прогестерону, не володіє естрогенною, андрогенною і глюкокортикоїдною дією [202]. Вибір у якості гестагенної підтримки дидрогестерону пов'язаний з тим, що цей гестаген володіє більшою ефективністю в зниженні частоти спонтанного викидня, ніж плацебо або відсутність терапії. Таке лікування компенсує зниження концентрації прогестерону у випадку недостатності його

лютеоплацентарного синтезу [194, 203, 204]. Дидрогестерон може знижувати резистентність судин у жінок з невиношуванням вагітності до прогестерону. Вірогідно встановлено, що пероральне призначення дидрогестерону ефективно поліпшує кровоплин в ендометрії, у тому числі під час гестації [205]. В.Е. Радзинский и соавт. (2015) вважають, що можливості корекції резистентності судин відкривають перспективи терапевтичного впливу дидрогестерону на плацентарний кровоплин [206]. Дидрогестерон ефективно знижує ризик спорадичного і звичного невиношування вагітності [207], відповідно рекомендаціям ESHRE 2017 року саме він рекомендований при рецидивуючих втратах вагітності.

Ректальні супозиторії, які містять *Atropa bella-donna* D2, *Calcium carbonicum* Hahnemanni D8, *Matricaria recutita* D1, *Plantago major* D3, *Pulsatilla pratensis* D2, *Solanum dulcamara* D4, мають протизапальну, знеболювальну, седативну, дезінтоксикаційну, спазмолітичну дію, яка базується на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального походження, які входять до складу препарату [208].

Дисфункція ендотелію лежить в основі розвитку багатьох судинних порушень під час вагітності, що призводять до розвитку ускладненого перебігу вагітності – звичного невиношування, плацентарної дисфункції, синдрому затримки розвитку плода, прееклампсії. Дефіцит і зниження біодоступності окису азоту (NO) призводить до генералізованого спазму судин з підвищенням периферичного опору і внутрішньосудинними коагуляційними порушеннями. Виникає гіпоперфузія тканин внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові і гіперкоагуляції неминуче призводить до ішемічних пошкоджень в тканинах різних органів, в тому числі матці і плаценті. Застосування L-аргініну з метою корекції дисфункції ендотелію робить його перспективним для широкого використання в акушерській практиці при аденomioзі з метою

профілактики розвитку акушерських ускладнень [209], у тому числі для профілактики та лікування загрози викидня.

Групу порівняння СІІ (n=44) склали жінки, які отримували фолієву кислоту по 5 мг один раз на добу з моменту встановлення вагітності до 12 тижнів вагітності. При виникненні загрози переривання вагітності жінкам призначали гомеопатичний препарат, один супозиторій якого містить: *Atropa bella-donna* D2 – 1,1 мг, *Calcium carbonicum Hahnemanni* D8 – 4,4 мг, *Matricaria recutita* D1 – 1,1 мг, *Plantago major* D3 – 1,1 мг, *Pulsatilla pratensis* D2 – 2,2 мг, *Solanum dulcamara* D4 – 1,1 мг, по одному супозиторію ректально тричі на добу; при наявності кров'янистих виділень зі статевих шляхів або розвитку ретрохоріальної гематоми вагітні отримували транексамову кислоту по 500 мг чотири рази на добу протягом 4-5 днів.

Контрольну групу КІ склали 30 умовно соматично та гінекологічно здорових вагітних.

Термін взяття вагітних на облік у жіночій консультації у групі С склав ($6,65 \pm 0,07$) тижнів вагітності, у групі СІ – ($6,60 \pm 0,09$) тижнів, у групі СІІ – ($6,70 \pm 0,12$) тижнів, у групі КІ – ($6,63 \pm 0,09$) тижнів і значимо між групами не відрізнявся.

Вік вагітних з аденоміозом групи С в середньому становив ($26,62 \pm 0,39$) років, групи СІ – ($26,49 \pm 0,65$) років, СІІ – ($26,75 \pm 0,52$) років, КІ – ($26,73 \pm 0,65$) років, $p > 0,05$.

Досліджувані групи СІ і СІІ були гомогенними за симптомами загрози викидня (біль унизу живота та попереку, кров'яністі виділення зі статевих шляхів), середнім віком менархе, характером менструальної функції, віком початку статевого життя, контрацептивною поведінкою, частотою і розподілом урогенітальних інфекцій і гінекологічної захворюваності, характером репродуктивного анамнезу, наявністю та розподілом соматичної патології, терміном взяття на облік, що дозволяє порівнювати подальші результати дослідження.

У вагітних досліджуваних груп, крім комплексного УЗД, за допомогою модуля тривимірної реконструкції нами було проведено дослідження об'єму хоріона і за допомогою функції ADF – показників матково-(пре-) плацентарного кровоплину, що формується, та кровоплину в маткових судинах. Об'єм хоріону у вагітних з аденоміозом був менший за такий у вагітних контролю – $(16,87 \pm 0,24)$ см³ проти $(17,58 \pm 0,30)$ см³.

Дефективна глибока плацентація у групі С у 7-8 тижнів вагітності проявлялася підвищенням у спіральних артеріях середнього ІР у 1,18 та ІІ – у 1,55 раза ($0,66 \pm 0,01$ проти $0,56 \pm 0,01$ ($p < 0,01$)) і $1,33 \pm 0,02$ проти $0,86 \pm 0,02$ ($p < 0,01$)) та середнього ІІ у маткових артеріях – в 1,06 раза ($1,84 \pm 0,02$ проти $1,74 \pm 0,02$ ($p < 0,01$)).

Профіль гормонів, які беруть участь у розвитку та підтримці вагітності, характеризувався у вагітних з аденоміозом в 7-8 тижнів гестації зниженням сироваткових концентрацій прогестерону в 1,22 раза ($(21,52 \pm 0,57)$ нг/мл проти $(26,28 \pm 0,55)$ нг/мл), плацентарного лактогену – в 1,21 раза ($(0,151 \pm 0,003)$ мг/л проти $(0,182 \pm 0,009)$ мг/л), β -ХГЛ – в 1,37 раза ($(81,50 \pm 2,68)$ нг/мл проти $(112,07 \pm 9,24)$ нг/мл), естріолу – в 1,28 раза ($(1,49 \pm 0,04)$ нмоль/л проти $(1,90 \pm 0,09)$ нмоль/л), РАРР-А – в 1,67 раза ($(0,29 \pm 0,01)$ мМО/л проти $(0,48 \pm 0,05)$ мМО/л).

Нітрозативний статус вагітних з аденоміозом відрізняв знижений у 1,18 раза рівень вільного L-аргініну ($(29,63 \pm 0,44)$ мг/л проти $(34,96 \pm 0,40)$ мг/л) та у 1,32 раза – NO₂- ($(20,15 \pm 0,32)$ мкмоль/л проти $(26,51 \pm 0,30)$ мкмоль/л).

Групи СІ і СІІ були гомогенні за усіма досліджуваними сонографічними доплерографічними та біохімічними маркерами плацентації у 7-8 тижнів вагітності.

Проведення медикаментозної підтримки при ранніх термінах гестації у вагітних з аденоміозом за розробленою схемою привело до ранніх викиднів до 12-го тижня вагітності у 4 вагітних групи СІ і у 12 групи СІІ і пізніх викиднів – відповідно у 2 і 4 жінок. Тому порівняльна оцінка досліджуваних

сонографічних, доплерографічних і біохімічних показників у 12 тижнів вагітності проводилася між 41 вагітною групи СІ та 32 вагітними групи СІІ і у 18 тижнів між 39 вагітними групи СІ та 28 вагітними групи СІІ.

Аналіз вивчення динаміки наявності больового синдрому показав статистично значимо більшу ефективність ведення вагітних з аденоміозом за розробленою схемою.

Больовий синдром у 12 тижнів гестації відмічався у вагітних групи СІ у 2,67 разів рідше, ніж у групі СІІ – 25,00 % проти 66,67 % (ВШ 0,17; 95 % ДІ 0,06-0,47; $p < 0,01$); у 18 тижнів у 3,78 разів – 15,00 % проти 56,67 % (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,04-0,42; $p < 0,01$). Питома вага усіх видів болю у 12 та 18 тижнів гестації у групі СІ була статистично значимо менша за аналогічну у групі СІІ: тягнучого – у 2,22 разів і 3,47 разів; переймоподібного – на 13,33 % і 10,00 %; постійного – у 6,67 разів і 8,00 разів; при фізичному навантаженні – у 4,67 разів і 5,33 разів; періодичного – у 4,00 разів.

Аналіз динаміки показників хоріальної та плацентарної волюмометрії за даними УЗД у жінок з аденоміозом в залежності від медикаментозної підтримки у ранніх термінах гестації виявив статистично значиме зниження об'єму плаценти порівняно з контрольними показниками у 12 та 18 тижнів гестації у групах СІ у 1,08 разів і 1,14 разів ($(83,82 \pm 1,53) \text{ см}^3$ і $(178,53 \pm 3,27) \text{ см}^3$) і СІІ – у 1,51 разів і у 1,74 разів ($(60,15 \pm 1,48) \text{ см}^3$ і $(117,04 \pm 3,01) \text{ см}^3$ та $(90,72 \pm 1,82) \text{ см}^3$ і $(204,12 \pm 4,09) \text{ см}^3$) ($p < 0,01$). Об'єм плаценти у вагітних з аденоміозом, які отримали запропоновану медикаментозну підтримку, перевищував відповідний показник у групі жінок з традиційною в 12 тижнів у 1,39 разів ($p < 0,01$), а у 18 тижнів – у 1,53 ($p < 0,01$). Отримані дані співпадають з результатами досліджень М.Тургал et al. (2017) [176], які встановили, що гормональна підтримка оральним прогестероном пов'язана зі збільшенням обсягу плаценти в першому триместрі при загрозі переривання вагітності порівняно з контрольною групою.

Аналіз доплерографічних маркерів плацентації у вагітних з аденоміозом в динаміці першої половини вагітності показав переваги застосування розробленої методики ведення раннього гестаційного періоду при аденоміозі. У групі СІ ІР у спіральних артерій в 11-12 тижнів вагітності був нижчий за аналогічний у групі СІІ в 1,08 раза ($0,56 \pm 0,01$ проти $0,61 \pm 0,01$, $p < 0,02$); в 18 тижнів – у 1,10 ($0,44 \pm 0,01$ проти $0,48 \pm 0,01$, $p < 0,01$), а у маткових артеріях – відповідно у 1,04 раза ($0,79 \pm 0,02$ проти $0,82 \pm 0,01$, $p > 0,05$) і у 1,13 ($0,59 \pm 0,02$ проти $0,67 \pm 0,01$, $p < 0,01$). ІІІ був менший у групі СІ за такий показник у групі СІІ у спіральних артерій в 11-12 тижнів вагітності в 1,08 раза ($0,85 \pm 0,01$ проти $0,92 \pm 0,01$, $p < 0,01$); в 18 тижнів – у 1,07 ($0,66 \pm 0,01$ проти $0,71 \pm 0,01$, $p < 0,04$), а у маткових артеріях – відповідно у 1,19 раза ($2,49 \pm 0,03$ проти $2,97 \pm 0,01$, $p > 0,04$) і у 1,51 ($1,73 \pm 0,06$ проти $2,62 \pm 0,04$, $p < 0,01$).

Проведено дослідження біохімічних маркерів плацентації у вагітних з аденоміозом порівняно з контролем в динаміці першої половини вагітності в залежності від медикаментозної підтримки.

Ведення вагітних за розробленою методикою привело до нормалізації у групі СІ у 18 тижнів вагітності таких показників, як РАРР-А, естріол, прогестерон, тоді як у групі СІІ жоден з вивчаємих маркерів плацентації не нормалізувався. Ефективність розробленої методики ведення вагітних з аденоміозом продемонструвало те, що у групі СІ сироваткові рівні прогестерону в 11-12 тижнів вагітності були статистично значимо більші порівняно з такими у групі СІІ у 1,07 раза ($32,43 \pm 0,61$) нг/мл проти ($30,30 \pm 0,88$) нг/мл) і в 18 тижнів – у 1,13 раза ($42,95 \pm 0,77$) нг/мл проти ($37,90 \pm 0,81$) нг/мл); плацентарного лактогену – у 1,12 раза ($0,66 \pm 0,01$) мг/л проти ($0,59 \pm 0,01$) мг/л) і у 1,63 ($2,71 \pm 0,05$) мг/л проти ($1,67 \pm 0,09$) мг/л); β -ХГЛ – у 1,17 раза ($32,02 \pm 2,30$) нг/мл проти ($27,29 \pm 1,39$) нг/мл) і у 1,50 раза ($6,92 \pm 0,42$) нг/мл проти ($4,61 \pm 0,34$) нг/мл); вільного естріолу – у 1,14 раза ($6,18 \pm 0,24$) нг/мл проти ($5,43 \pm 0,35$) нг/мл) і у 1,16 раза ($14,82 \pm 0,58$) нг/мл

проти ($12,74 \pm 0,38$) нг/мл); PAPP-A – у 1,14 раза ($(2,31 \pm 0,02)$ МОД/мл проти ($2,02 \pm 0,04$) МОД/мл) і у 1,19 раза ($(7,78 \pm 0,31)$ МОД/мл проти ($6,55 \pm 0,40$) МОД/мл).

Застосування розробленої методики ведення вагітних у групі СІ привело у 18 тижнів вагітності до нормалізації досліджуваних показників нітрозативного гомеостазу, таких як вільний L-аргінін і нітрит-аніони (NO_2^-). Показники нітрозативного гомеостазу при традиційному веденні вагітних з аденоміозом статистично значимо відрізнялися від таких в контролі протягом усієї першої половини вагітності. У терміні 11-12 тижнів гестації рівні L-аргінину у групі СІ перевищували аналогічні у групі СІІ в 1,07 раза ($(34,14 \pm 0,55)$ мг/л проти ($31,88 \pm 0,71$) мг/л, $p < 0,03$) і у терміні 18 тижнів – у 1,18 раза ($(46,91 \pm 0,36)$ мг/л проти ($41,17 \pm 0,37$) мг/л, $p < 0,01$); а нітрит-аніонів (NO_2^-) – у 1,07 раза ($(24,38 \pm 0,63)$ нмоль/л проти ($22,86 \pm 0,54$) нмоль/л, $p < 0,01$) і у 1,19 раза ($(29,72 \pm 0,44)$ нмоль/л проти ($28,62 \pm 0,30$) нмоль/л, $p < 0,01$).

Застосування розробленої методики ведення вагітності у жінок з аденоміозом привело до статистично значимого зниження ускладнень в першій половині вагітності: загрози переривання вагітності у 2,56 раза (22,22 % проти 56,82 %, $p < 0,01$; ВШ 0,22; 95% ДІ 0,09-0,55), числа випадків ретрохоріальних гематом – у 2,13 раза (15,55 % проти 34,09 %, $p < 0,04$; ВШ 0,36; 95% ДІ 0,13-0,99), ранніх викиднів – у 3,07 раза (8,89 % проти 27,27 %, $p < 0,02$; ВШ 0,26; 95% ДІ 0,08-0,88), пізніх викиднів – у 2,05 раза (4,44 % проти 9,09 %, $p > 0,05$; ВШ 0,47; 95% ДІ 0,08-2,68), усього викиднів – у 2,73 раза (13,39 % проти 36,36 %, $p < 0,01$; ВШ 0,27; 95% ДІ 0,09-0,77) [210].

Отже, розроблені методики прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом та профілактично-лікувальна методика ведення вагітних з аденоміозом можуть бути рекомендовані до широкого впровадження у широку клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання акушерства та гінекології, що полягає у зниженні кількості та вираженості ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованої методики преконцепційної підготовки та профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

1. Генітальний ендометріоз зустрічається у 10-15 % жінок репродуктивного віку, з яких у 20-70 % випадків реєструється аденоміоз. Вагітності у жінок з аденоміозом мають підвищений ризик численних акушерських ускладнень, особливо ранніх втрат вагітності, що потребує більш ретельного нагляду за такими жінками, ніж раніше вважалося, і потребує розробки методик преконцепційної підготовки та лікувально-профілактичних методик ведення вагітності у першій її половині.

2. У безплідних пацієнток з аденоміозом гарних відповідей порівняно з жінками з трубним безпліддям частота біохімічних вагітностей в циклах ДРТ нижче в 1,49 раза (ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,28-0,85); клінічних – в 1,47 раза (ВШ 0,55; 95 % ДІ 0,31-0,99) та частота живонародження – в 2,20 раза (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,18-0,68), а питома вага викиднів вище у 2,87 раза (ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,05-9,33), що вказує на вирішальну роль маткового фактору у розвитку імплантаційної недостатності та гестаційних ускладнень при аденоміозі.

3. Встановлено, що важливими чинниками репродуктивних порушень у жінок з аденоміозом є: зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія в день очікуваного вікна імплантації, як то зниження експресії НОХА 10 в стромі у 1,52 раза ($p < 0,01$) і у залозах в 1,46 раза ($p < 0,01$), лейкемії інгібіторного фактора у залозах – у 1,12 раза ($p < 0,01$) і розчинного глікопротеїну 130 – у 2,52 раза ($p < 0,01$), а також підвищення секреції у

залозах інтерлейкіну-6 у 1,99 раза ($p < 0,01$); підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія природними кілерними клітинами CD56+ в 11,84 раза ($p < 0,01$) і цитотоксичними CD16+ – в 23,45 раза ($p < 0,01$), які є джерелом численних факторів росту та цитокінів; підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки, внаслідок ремоделювання в міометрії епітеліо-мезенхімальних співвідношень, підвищеної експресії окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації в 5,59 раза. Контрактильність матки з аденоміозом в середню секреторну фазу менструального циклу має пряму кореляційну залежність від експресії окситоцинових рецепторів ($r = 0,76$, $p < 0,01$).

4. Проведення преконцепційної підготовки жінок з аденоміозом з агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів перед ДРТ приводить до статистично значимого зменшення кількості локусів кровоплину на одиницю площі міометрію порівняно з підготовкою дидрогестероном в 1,76 раза і порівняно з дієногестом – в 1,10 раза; зниження базального рівня фолікулостимулюючого гормону – відповідно у 1,22 і у 1,21 раза; лютеїнізуючого гормону – у 1,33 і 1,18 раза; пролактину – у 1,23 і 1,13 раза; естрадіолу – у 1,34 і у 1,13 раза; вільного тестостерону – у 1,20 і у 1,18 раза; збільшення в ендометрії експресії НОХА-10 в залозах у 1,20 і в стромі – у 1,19 раза; розчинного глікопротеїну 130 – у 1,52 і у 1,21 раза; зниження секреції інтерлейкіну-6 – у 1,44 і у 1,11 раза; CD56+ – у 2,20 і у 1,67 раза, CD16+ – у 4,91 і 3,60 раза, що у сукупності знижує число випадків ретрохоріальних гематом у 4,90 раза (ВШ 0,14; 95 % ДІ 0,03-0,68) і у 4,77 раза (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84), питомої ваги викиднів – у 4,89 раза (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,80) і у 4,77 раза (ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,03-0,84), а також збільшує живонародження у 2,76 раза (ВШ 4,42; 95 % ДІ 1,48-13,18) і у 2,15 раза (ВШ 3,25; 95 % ДІ 1,13-9,38).

5. У вагітних з аденоміозом порушені процеси плацентації, що у 7-8 тижнів гестації проявляється статистично значимим зниженням середнього об'єму хоріону – $(16,87 \pm 0,24) \text{ см}^3$ проти $(17,58 \pm 0,30) \text{ см}^3$; підвищенням у спіральних артеріях середнього індексу резистентності у 1,18 раза та пульсаційного індексу – у 1,55 раза; зниження сироваткових концентрацій прогестерону в 1,22 раза, плацентарного лактогену – в 1,21 раза, β -ХГЛ – в 1,37 раза, естріолу – в 1,28 раза, РАРР-А – в 1,67 раза, а ендотеліальна дисфункція проявляється зниженням вільного L-аргініну – у 1,18 та нітріт-аніонів (NO_2^-) – у 1,32 раза.

6. Застосування запропонованої патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення жінок з аденоміозом приводить до вірогідного поліпшення морфофункціональних показників плацентації й надає змогу знизити кількість таких ускладнень в першій половині вагітності, як загроза переривання вагітності у 2,56 раза (ВШ 0,22; 95% ДІ 0,09-0,55), ретрохоріальних гематом – у 2,13 раза (ВШ 0,36; 95% ДІ 0,13-0,99), ранніх викиднів – у 3,07 раза (ВШ 0,26; 95% ДІ 0,08-0,88), пізніх викиднів – у 2,05 раза (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,08-2,68), усього викиднів – у 2,73 раза (ВШ 0,27; 95% ДІ 0,09-0,77).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Основою профілактики ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом є проведення преконцепційної підготовки та застосування патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

2. Оптимальною методикою преконцепційної підготовки у безплідних пацієнок з аденоміозом є застосування депо-форм агоністів гонадотропін-релізінг гормонів на протязі трьох місяців у сукупності з настоянкою суміші лікарської рослинної сировини: коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок по 30-40 крапель, розведених в $\frac{1}{2}$ склянки перевареної води кімнатної температури за 30 хв. до їжі тричі на день три місяці, а також на третій місяць по 2 мл внутрішньом'язово через день десять ін'єкцій розчину, який вміщує 5 мг регуляторних пептидів, отриманих з плацентарної тканини великої рогатої худоби.

3. Доцільним протоколом вибору при проведенні допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнок з аденоміозом є довгий протокол з агоністами гонадотропін-релізінг гормонів.

4. Пацієнтки з аденоміозом представляють групу високого ризику ранніх гестаційних ускладнень: загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом і викиднів. У схему ведення таких вагітних доцільно включати поряд з препаратами фолієвої кислоти дидрогестерон *per os* по 10 мг двічі на добу з моменту встановлення вагітності до 20 тижнів вагітності; розчин L-аргініну аспартату *per os* по 5 мл чотири рази на добу з 8-го до 10-го та з 14-го до 16-го тижня вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Татарчук НФ. Прогнозування розвитку важких форм ендометріозу в жінок репродуктивного віку. 2018; 1(39): 34-37. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.34-37>.
2. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):364-369.
3. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, Mousa R, Libda Y. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights Imaging.* 2019 Dec; 10: 48. Published online 2019 Apr 27. doi: 10.1186/s13244-019-0732-8.
4. Вдовиченко ЮП, Гніп ІП, Воробій ВД. Оптимізація діагностики і ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції. *Здоровье женщины.* 2015; 6: 149–151.
5. Борис ЕН, Каминский АВ, Суменко ВВ, Онищик ЛН, Сербенюк АВ. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в комплексной терапии эндокринного бесплодия. *Здоровье женщины.* 2015;3:162-168.
6. Алтібаєва ДМ. Діагностика та лікування аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку [автореферат дис. ... канд. мед. наук]. Київ: Нац. мед. ун-т; 2017. 20 с.
7. Гладчук ИЗ, Рожковская НН, Гарбузенко НД, Стамова НА. Возрастные особенности маточной перистальтики у бесплодных женщин с аденомиозом, миомой матки и их сочетанием. *Здоровье женщины.* 2016;3(109):149–152.

8. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Альтернатива гормональным и нестероидным противовоспалительным средствам в лечении вторичной дисменореи, обусловленной аденомиозом. *Здоровье женщины*. 2018;4:66-70.
9. Маланчук ЛМ, Мартинюк ВМ, Маланчук СЛ. Сучасні аспекти етіопатогенетичної терапії внутрішнього генітального ендометріозу у жінок із дисгормональними захворюваннями молочних залоз. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2018;4;2: 46-50.
10. Скрипченко НЯ, Павлова ОМ. Профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом. *Здоров'я жінки*. 2019;1(137):69–73.
11. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2016; 106: 1129-1135 e1121.
12. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):751-760.
13. Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017 Oct; 16(4): 330-336. doi: 10.1002/rmb2.12050.
14. Mannini L, Sorbi F, Noci I, Ghizzoni V, Perelli F, Di Tommaso M, et al. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 141-151.
15. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril*. 2017; 107: 160-166.
16. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, Konishi M, Ohya Y, Saito H, Sago H, et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Feb 20; 19(1):77. doi: 10.1186/s12884-019-2213-y.

17. Harada T, Taniguchi F, Amano H, Kurozawa Y, Ideno Y, Hayashi K, Harada T, Japan Environment and Children's Study Group. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One*. 2019;14(8):e 0220256. doi: 10.1371/journal.pone.0220256.
18. Mekar K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T et al. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 172: 36-39.
19. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod*. 2016; 31: 2730-2736.
20. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016; 22: 70-103.
21. Мельник ЮМ, Жук СИ, Атаманчук ІМ. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. *Здоровье женщины*. 2016;9:47-51.
22. Носенко ЕН, Жук СИ, Рутинская АВ. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов. *Жіночий лікар*. 2017. Березень-квітень: 28-35.
23. Sofic A, Husic-Selimovic A, Carovac A, Jahic E, Smailbegovic V, Kupusovic J. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis. *Acta Inform Med*. 2016 Apr; 24(2): 103-106. doi: 10.5455/aim.2016.24.103-106.
24. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep; 25(5): 647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024.

25. Гнип ІП. Оптимізація діагностики і лікування аденоміозу та порушень репродуктивної функції [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика, 2016. 19 с.
26. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018 Sep; 24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004.
27. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112:583-93.
28. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod Biomed Online*. 2015 Mar;30(3):220-32. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.005.
29. Sofic A, Husic-Selimovic A, Carovac A, Jahic E, Smailbegovic V, Kupusovic J. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis. *Acta Inform Med*. 2016 Apr;24(2):103-6. doi: 10.5455/aim.2016.24.103-106.
30. Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Mar 15;7(4):1469-77.
31. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
32. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, et al. Adenomyosis: what the patient needs. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23:476-88. Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;157:206-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003.
33. Agostinho I, Cruz L, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2017 Dec; 8(6): 549–556. doi: 10.1007/s13244-017-0576-z

34. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun;36(3):611-8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x.
35. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996;199:151-8.
36. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:505-12.
37. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:107.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.021.
38. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8.
39. Носенко ОМ, Оразов МР, Косюга ОМ. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. *Зб наук пр Асоціації акушерів-гінекологів України.* Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016:314-319.
40. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod BioMed Online.* 2012;25:273–277. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.05.003
41. De ZD, Bulletti C, Farichin R, Epinery M, Broschi PA. Contractility of the non-pregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 943: 172–84.
42. Zhang Y, Yu P, Sun F, Li TC, Cheng Jm, Duan H. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(4): 412-8. doi: 10.1111/aogs.12595.

43. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug;17(2):244-8.
44. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108:483-490.e3.
45. Nosenko O, Chaika A, Vasilyeva L, Kosuga O. Endometrioid cysts in the pregnant women as a cause of not-developed pregnancy. *Giorn It Obst Gin*. 2015;XXXVI;6:539-541.
46. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:704-13.
47. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol*. 2018 Jun;70(3):295-302. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04163-6.
48. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California teachers study *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):415-24.
49. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):374-92. doi: 10.1093/humupd/dms006.
50. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation *Fertil Steril*. 2011 Oct; 96(4):943-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088.
51. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG*. 2005 Jun;112(6):773-80.

52. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril.* 2004;82(Suppl 3):1091-4.
53. Azziz R. Adenomyosis and pregnancy. A review. *J Reprod Med.* 1986;31:224-7.
54. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG.* 2007;114:165-9.
55. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:529-33.
56. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Daraï E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod.* 2012 Apr;27(4):1043-9. doi: 10.1093/humrep/des012.
57. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:1135-40. doi: 10.1007/s10815-011-9640-7.
58. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long term pituitary down regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jul;151(1):62-5. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2010.02.047.
59. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilization and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:229-34.
60. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online.* 2012;24:35-46.
61. Yan L, Ding L, Tang R, Chen ZJ. Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77:14-8.

62. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TT, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization–embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:369-72.
63. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:964-77.
64. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012;119:1538-43.
65. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG.* 2017;124:444-52.
66. Vercellini P, Frattaruolo MP, Barbara G, Buggio L, Somigliana E. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilisation, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women. *BJOG.* 2017 Jun 15.
67. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004;232:379-89.
68. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, et al. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:3-25.
69. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013;34:100-5.
70. Markou GA, Muray JM, Poncelet C. Risk factors and symptoms associated with maternal and neonatal complications in women with uterine rupture. A 16 years multicentric experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:126-30.

71. Bensaïd F, Kettani F, el Fehri S, Chraïbi C, Alaoui MT. Obstetrical complications of adenomyosis. Literature review and two case reports. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25:416-8.
72. Mueller MD, Saïle G, Brühwiler H. Spontaneous uterine rupture in the 18th week of pregnancy in a primigravida patient with adenomyosis. *Zentralbl Gynakol*. 1996;118:42-4.
73. Pafumi C, Farina M, Pernicone G, Russo A, Bandiera S, Giardina P, et al. Adenomyosis and uterus rupture during labor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001;64:244-6.
74. Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Colleoni GG, Venturoli S, et al. Uterine rupture in a primigravida with adenomyosis recently subjected to laparoscopic resection of rectovaginal endometriosis: case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15:360-1.
75. Dim CC, Agu PU, Dim NR, Ikeme AC. Adenomyosis and uterine rupture during labour in a primigravida: an unusual obstetric emergency in Nigeria. *Trop Doct*. 2009;39:250-1.
76. Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, Geronatsiou K, Adonakis G, Decavalas G. Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39:727-32.
77. Indraccolo U, Iannicco A, Micucci G. A novel case of an adenomyosis-related uterine rupture in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:810-1.
78. Wada S, Kudo M, Minakami H. Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy: a case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13:166-8.
79. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak K, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:753-60.

80. Nagao Y, Osato K, Kubo M, Kawamura T, Ikeda T, Yamawaki T. Spontaneous uterine rupture in the 35th week of gestation after laparoscopic adenomyomectomy. *Int Med Case Rep J*. 2015;9:1-4.
81. Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterus-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56:88-91.
82. Koike H, Ikenoe T, Mori N. Studies on prostaglandin production relating to the mechanism of dysmenorrhea in endometriosis. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994;70:43-56.
83. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med*. 1999;27:5-20.
84. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann NY Acad Sci*. 2001;943:225-34.
85. Fidel PL, Romero R, Wolf N, Catright J, Ramirez M, Araneda H, et al. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1467-75.
86. Kaga N, Katsuki Y, Obata M, Shibutani Y. Repeated administration of low-dose lipopolysaccharide induced preterm delivery in mice: a model for human preterm parturition and for assessment of the therapeutic ability of drugs against preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:754-9.
87. Besinger RE, Neibyl JR, Keyes WB. Randomized comparative trials in indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:981-8.
88. Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. *Ann NY Acad Sci*. 2000;900:237-44.
89. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4:312-22.

90. Pierzynski P, Lemancewicz A, Reinheimer T, Akerlund M, Laudanski T. Inhibitory effect of barusiban and atosiban on oxytocin-induced contractions of myometrium from preterm and term pregnant women. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:384-7.
91. Brosens I, Kunz G, Benagiano G. Is adenomyosis the neglected phenotype of an endomyometrial dysfunction syndrome? *Gynecol Surg.* 2012;9:131-7.
92. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegatz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG.* 2006;113:902-8.
93. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2014;29:606-11.
94. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014 May-Jun;20(3):386-402. doi: 10.1093/humupd/dmt052.
95. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография. Под ред. ВК Чайки, АВ Чайки, ЕН Носенко. Донецк: Изд-во «Ноулидж», 2011. 243 с.
96. Liu B, Mariee N, Laird S, Smith J, Li J, Li TC. The prognostic value of uNK cell count and histological dating in the mid-luteal phase of women with reproductive failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Oct;181:171-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.010.
97. Носенко ЕН, Саенко АИ, Постолюк ИГ. Иммунная реактивность эндометрия у пациенток с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Таврійський медико-біологічний вісник.* 2012;15;2, ч. 2 (58):157-159.

98. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2007 Aug;22(8):2208-13.

99. Backström E, Kristensson K, Ljunggren HG. Activation of natural killer cells: underlying molecular mechanisms revealed. *Scand J Immunol.* 2004 Jul-Aug;60(1-2):14-22.

100. Носенко ОМ, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоров'я жінки.* 2016;5(111):117-119.

101. Yang JH, Chen MJ, Chen HF, Lee TH, Ho HN, Yang YS. Decreased expression of killer cell inhibitory receptors on natural killer cells in eutopic endometrium in women with adenomyosis. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):1974-8.

102. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. *Матеріали Науково-практичної конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2015; 2; додаток 1:14-15.

103. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71(9): 557–568. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346

104. Носенко ОМ, Косюга ОМ, Рутинська ГВ. Особливості експресії рецепторів окситоцину в матці у пацієнток репродуктивного віку з аденоміозом. *Зб. Асоціації акушерів-гінекологів України.* Рівне: ПП Естеро, 2017;2(40):197-202.

105. Lesny P, Killick SR. The junctional zone of the uterus and its contractions. *VJOG.* 2004; 111(11):1182–9.

106. He Y, Wu H, He XJ, Xing Q, Zhou P, Cao Y, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2016; 106(2):416–22.
107. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):416-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.019.
108. Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Molecular Reproduction and Development*. 1991 Apr;28(4):356-60.
109. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Human Reproduction Update*. *Hum Reprod Update*. 1998 Jul-Aug;4(4):360-7.
110. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 1999 Jul;72(1):129-34.
111. Ota H, Igarashi S, Sato N, Tanaka H, Tanaka T. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):804-9.
112. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshihara H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79 Suppl 1:735-42.
113. Ulukus M1, Ulukus EC, Seval Y, Cinar O, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):714-20.
114. Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech*. 2003 Mar 1;60(4):445-9.

115. Li T1, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(4):229-35.

116. Носенко ОМ, Чужик ОІ, Косюга ОМ. Роль судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в патогенезі ендометріозу. Матеріали міжнар наук-практ конф-ції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», м. Одеса, 6-7 лютого 2015 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015: 75-78.

117. Goteri G1, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazotti D, Fabris G, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2009 Mar;28(2):157-63. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be.

118. Yang JH1, Wu MY, Chang DY, Chang CH, Yang YS, Ho HN. Increased interleukin-6 messenger RNA expression in macrophage-cocultured endometrial stromal cells in adenomyosis. *Am J Reprod Immunol.* 2006 Mar;55(3):181-7.

119. Qin X, Zhang H, Wang F, Xue J, Wen Z. Expression and possible role of interleukin-10 receptors in patients with adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Apr;161(2):194-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.12.011.

120. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2228-35, 2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051.

121. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997 Sep;57(3):514-9.

122. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Lininger RA. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4 Suppl 1:S9.
123. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):352-6.
124. Kraus WL, Weis KE, Katzenellenbogen BS. Inhibitory cross-talk between steroid hormone receptors: differential targeting of estrogen receptor in the repression of its transcriptional activity by agonist- and antagonist-occupied progesterin receptors. *Mol Cell Biol*. 1995 Apr;15(4):1847-57.
125. Franco HL, Jeong JW, Tsai SY, Lydon JP, DeMayo FJ. In vivo analysis of progesterone receptor action in the uterus during embryo implantation. *Semin Cell Dev Biol*. 2008 Apr;19(2):178-86. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.12.001.
126. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998 Jul-Aug;4(4):323-36.
127. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156.
128. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15:587-607.
129. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo SW. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:371-80.
130. Wu Y, Shi X, Guo S. The knockdown of progesterone receptor isoform B (PR-B) promotes proliferation in immortalized endometrial stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;90:1320-3.

131. Pabalan N, Salvador A, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:1015–22.
132. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014;20:591–8.
133. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of microRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:441–9.
134. Pavone ME, Dyson M, Reirstad S, Pearson E, Ishikawa H, Cheng YH, et al. Endometriosis expresses a molecular pattern consistent with decreased retinoid uptake, metabolism and action. *Hum Reprod.* 2011;26:2157–216.
135. Barragan F, Irwin JC, Balayan S, Erikson DW, Chen JC, Houshdaran S, et al. Human endometrial fibroblasts derived from mesenchymal progenitors inherit progesterone resistance and acquire an inflammatory phenotype in the endometrial niche in endometriosis. *Biol Reprod.* 2016;94:118.
136. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update.* 2015;21:155–73.
137. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil Steril.* 2008;90:234–7.
138. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;25:208–15.

139. Сукновалова МВ, Бехбудова ЛХ, Клименко МП. Относительная связывающая активность дидрогестерона с рецепторами прогестерона мононуклеарных клеток периферической крови пациенток, включенных в программу ЭКО. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76;7:24-26.
140. Федотчева ТА, Шимановский НЛ. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. Проблемы эндокринологии. 2018;64;1:54-61.
141. Liu H, Lang J, Wang X, Wu S. Comparative proteomic analysis of human adenomyosis using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. Fertil Steril. 2008 Jun;89(6):1625-31.
142. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Implantation markers are decreased in endometrium of women with adenomyosis during the implantation windows. Reprod Sci. 2016 Jan;23(1):124-33. doi: 10.1177/1933719115597761.
143. Mikolajczyk M, Wirstlein P, Skrzypczak J. Leukaemia inhibitory factor and interleukin-11 levels in uterine flushings of infertile patients with endometriosis. Hum Reprod. 2006 Dec;21(12):3054-8.
144. Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. Fertil Steril. 2010 Jun;94(1):85-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.012.
145. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, et al. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window. Reprod Sci. 2017 Aug;24(8):1176-1186. doi: 10.1177/1933719116681515.
146. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Aug;79(2):643-9.

147. Судома Ю. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз [автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. Київ: мед. акад. післядипломної освіти ім. ПЛ Шупика, 2006. 36 с.
148. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease. Based implantation failure and infertility, *Endocrinology*. 2003 Jul;144(7):2870-81.
149. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1686-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.121.
150. Xu B, Geerts D, Bu Z, Ai J, Jin L, Li Y, et al. Regulation of endometrial receptivity by the highly expressed HOXA9, HOXA11 and HOXD10 HOX-class homeobox genes. *Hum Reprod*. 2014 Apr;29(4):781-90. doi: 10.1093/humrep/deu004.
151. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1133-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.060.
152. Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Feb;28(2):145-9. doi: 10.1007/s10815-010-9492-6.
153. Дубинина ВГ, Носенко ЕН, Головатюк ЕП, Макшаева ЭТ, Пацкова АИ, Косюга ОН. Цитогенетические особенности повторных выкидышей после оплодотворения *in vitro* и естественного зачатия от женщин различного возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24457>.

154. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, Omar MH, Abdul Ghani NA, Lim PS, et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jul 25;1-7. doi: 10.1080/09513590.2018.1490404.
155. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J*. 2011;26:178-81.
156. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:495-502.
157. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:1026-30.
158. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43:169-73.
159. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod* 2010;25:2878-90.
160. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2050-5. doi: 10.1093/humrep/den219.
161. Носенко ОМ, Захаренко ІЛ, Косюга ОМ. Ефективність циклів запліднення ін витро у жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу. *Зб Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015; 2 (36):176-180.

162. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 15;2018:6832685. doi: 10.1155/2018/6832685.
163. Zhou L-M, Zheng J, Sun Y-T, Zhao Y-Y, Xia A-L. Study on leuprorelin acetate in treatment of uterine adenomyosis with infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(5):334–337.
164. Tao T, Chen S, Chen X, Ye D, Xu L, Tian X, et al. Effects of uterine adenomyosis on clinical outcomes of infertility patients treated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET). *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015 Feb;35(2):248-51.
165. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, Zeyrek T, Batioglu S. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reproductive BioMedicine Online.* 2010;21(3):338–343. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.009.
166. Guo S-W, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertility and Sterility.* 2013;99(1):231–240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.038.
167. Ng EHY, Li RHW, Chen L, Lan VTN, Tuong HM, Quan S. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment. *Human Reproduction.* 2014;29(12):2687–2694. doi: 10.1093/humrep/deu263.
168. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reproductive BioMedicine Online.* 2014;28(1):14–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.

169. Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;51(3):280–283. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01276.x.
170. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118:285-91.
171. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG*. 2011;118:292-8.
172. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*. 2009;15:177-88.
173. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Feb;25(2):265-276. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.014.
174. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:715-26.
175. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):684-690.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.029.
176. Turgal M, Aydin E, Ozyuncu O. Effect of micronized progesterone on fetal-placental volume in first-trimester threatened abortion. *J Clin Ultrasound*. 2017 Jan;45(1):14-19. doi: 10.1002/jcu.22384.
177. Lyons EA, Taylor PJ, Zheng XH, Ballard G, Levi CS, Kredentser JV. Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil Steril*. 1991; 55:771–775.

178. Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, et al. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings *Turk Patoloji Derg.* 2015;31(2):111-8. doi: 10.5146/tjpath.2015.01303.
179. Сорокина АВ. Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза [автореф. дис. д-ра мед. наук]. Москва, 2011. - 39 с.
180. Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. *Fertil Steril.* 2012; 98: 36-40.
181. Benagiano G, Brosens G, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 386-402.
182. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. Матеріали Науково-практичної конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015; 2; додаток 1:14-15.
183. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chuyeva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Features of the pregnancy and childbirth in women operated on for endometrioid disease. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018:47.
184. Носенко ОМ, Головатюк КП, Сейлова АІ, Гріценко ГС, Косюга ОМ. Особливості гормонального профілю крові пацієнток циклів запліднення ін вітро з невиношуванням вагітності. *Південноукраїнський медичний науковий журнал.* 2016;14(14):96-100.

185. Гладчук ІЗ, Носенко ОМ, Чуєва-Павловська ТП, Косюга ОМ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ендометріюїдною хворобою. Вісник морської медицини. 2018;1(78):50-57.
186. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення *in vitro* (ЗІВ). Вісник морської медицини. 2016;4(73);105-108.
187. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online*. 2019 Jan;38(1):13-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014.
188. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Експресія НОХА-10 в ендометрії жінок з аденоміозом і порушеною фертильністю під час вікна імплантації. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019:96-98.
189. Nosenko OM, Kosyuga O M. Peculiarities of proteome profile of eutopic endometrium in women with adenomyosis depending on fertility. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(3):652-662. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3600575>; <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7666>.
190. Winship A, Correia J, Zhang JG Nicola NA, Dimitriadis E. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Inhibition during Mid-Gestation Impairs Trophoblast Invasion and Spiral Artery Remodeling during Pregnancy in Mice. *PLoS One*. 2015 Oct 19;10(10):e0129110. doi: 10.1371/journal.pone.0129110.
191. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, et al. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window. *Reprod Sci*. 2017 Aug;24(8):1176-1186. doi: 10.1177/1933719116681515.

192. Pitman H, Innes BA, Robson SC, Bulmer JN, Lash GE. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2075-86. doi: 10.1093/humrep/det233.
193. Richter ON, Bartz C, Dowaji J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, et al. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri. *Hum Reprod*. 2006;21(1):36–45.
194. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998; 4(5): 752–62.
195. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058.
196. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102:1357–63.
197. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373:2141–8.
198. Dhillon R, Hillman S, Morris R, McMullan D, Williams D, Coomarasamy A, et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2014;121:11–21.
199. Oppelt PG, Weber M, Mueller A, Boosz A, Hoffmann I, Raffel N, et al. Comparison of dienogest and progesterone effects on uterine contractility in the extracorporeal perfusion model of swine uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Nov;97(11):1293-1299. doi: 10.1111/aogs.13428.

200. Татарчук ТФ, Ганжий Ю, Педаченко НЮ, Капшук ІМ. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням. Репродуктивна ендокринологія. 2013; 5(13):14-21.
201. Потапов ВА, Польщиков ПИ, Финкова ЕП. Таргетные механизмы антипролиферативного эффекта растительного препарата Тазалок при лейомиоме матки. Здоровье женщины. 2013;8 (84): 38-41.
202. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография. Под общей ред. ВК Чайки, АВ Чайки, ЕН Носенко. Донецк: Изд-во «Ноулидж», 2011. 243 с.
203. Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD, Srivastava S, Malik S. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Oct;23 Suppl 1:73-6.
204. Eshre Guideline Group, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. (2018hoy004-hoy004). *Human Reproduction Open.* 2018.
205. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD005943.
206. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B, Ganesh A. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jul;40(7):1871-6. doi: 10.1111/jog.12456.
207. Симоновская ХЮ, Алеев ИА. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и невынашиванию беременности. Информационное письмо. Под ред ВЕ Радзинского. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
208. Pallacks C, Hirchenhain J, Krüssel JS, Fehm TN, Fehr D. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Jun;213:33-38. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.008.

209. Авраменко ТВ, Мошич АП. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Вибуркол для подготовки шейки матки к родам и профилактики аномалий родовой деятельности. Здоровье женщины. 2016; 7(113):73-78.

210. Корниец АИ. Применение L-аргинина в акушерской практике (обзор литературы). Український ревматологічний журнал. Клінічні та експериментальні дослідження. 2014; 4:210-214.

211. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3612163> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7672>.

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Носенко ОМ, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоров'я жінки*. 2016;5(111):117-119 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
2. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення *in vitro* (ЗІВ). *Вісник морської медицини*. 2016;4(73);105-108 (Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
3. Носенко ОМ, Оразов МР, Косюга ОМ. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. *Зб наук пр Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016:314-319 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
4. Гладчук ІЗ, Носенко ОМ, Чуєва-Павловська ТП, Косюга ОМ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ендометріюїдною хворобою. *Вісник морської медицини*. 2018;1(78):50-57(Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
5. Носенко ОМ, Косюга ОМ, Рутинська ГВ. Особливості експресії рецепторів окситоцину в матці у пацієнток репродуктивного віку з аденоміозом. *Зб. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Рівне: ПП Естеро, 2017;2(40):197-202 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
6. Носенко ОМ, Захаренко ІЛ, Косюга ОМ. Ефективність циклів запліднення ін витро (ЗІВ) у жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу. *Зб Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015; 2 (36):176-180 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

7. Носенко ОМ, Чужик ОІ, Косюга ОМ. Роль судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в патогенезі ендометріозу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», м. Одеса, 6-7 лютого 2015 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015:75-78 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

8. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. Матеріали науково-практичної конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015; 2; додаток 1:14-15 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

9. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chuyeva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Features of the pregnancy and childbirth in women operated on for endometrioid disease. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018: 47 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

10. Носенко ОМ, Косюга ОМ. Експресія НОХА-10 в ендометрії жінок з аденоміозом і порушеною фертильністю під час вікна імплантації. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Чернівці: Медуніверситет, 2019:96-98 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

11. Nosenko O, Chaika A, Vasilyeva L, Kosuga O. Endometrioid cysts in the pregnant women as a cause of not-developed pregnancy. Giorn It Obst Gin.

2015;XXXVI;6:539-541 (Italy) (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

12. Носенко ОМ, Головатюк КП, Сейлова АІ, Гріценко ГС, Косюга ОМ. Особливості гормонального профілю крові пацієнток циклів запліднення *in vitro* (ЗІВ) з невиношуванням вагітності. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2016;14(14):96-100 (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

13. Дубинина ВГ, Носенко ЕН, Головатюк ЕП, Макшаева ЭТ, Пацкова АИ, Косюга ОН. Цитогенетические особенности повторных выкидышей после оплодотворения *in vitro* и естественного зачатия от женщин различного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24457> (Росія) (*Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку*).

14. Nosenko OM, Kosyuga OM. Peculiarities of proteome profile of eutopic endometrium in women with adenomyosis depending on fertility. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(3):652-662. eISSN 2391-8306. (Poland) (*Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку*).

15. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720. (Poland) (*Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку*).

Додаток 2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика», м. Одеса, 6-7 лютого 2015 р. (*публікація тез*);

Науково-практична конференція «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова), м. Київ, 5 листопада 2015 р. (*публікація тез*);

16th World Congress on Human Reproduction, 18th-21st. March 2015, Grand Hyatt, Berlin (*публікація статті та постерна доповідь*);

науково-практична конференція з міжнародною участю та Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні», м. Київ, 24-25 вересня 2015 р. (*публікація статті і усна доповідь*);

XIV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах», м. Київ, 22-23 вересня 2016 р. (*публікація статті та усна доповідь*);

науково-практична конференція з міжнародною участю та Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», м. Одеса, 21-22 вересня 2017 р. (*публікація статті та усна доповідь*);

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», м. Яремче, 29-30 листопада 2018 р. (*публікація тез та усна доповідь*);

Міжнародний медичний конгрес «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2019) (*усна доповідь*);

науково-практична конференція з міжнародною участю та Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 4-5 жовтня 2019 р. (*усна доповідь*); засідання кафедри акушерства та гінекології № 1 та Університетської проблемної комісії «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 17 грудня 2019 р. (*усна доповідь*).

Додаток 3

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Київського міського центру
репродуктивної та перинатальної медицини

чл.-кор. НАМНУ,
проф., д.мед.н. Камінський В.В.

10. 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, вересень-грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження частоти ускладнень вагітності у жінок з аденоміозом в першій половині вагітності.
7. Заклучення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності ефективна і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження

Заб. ВЕХА Психаревський РВ

(посада, підпис)





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство Миколаївської міської ради «Пологовий будинок № 2», з вересня 2019 по грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів у жінок з аденоміозом в першій половині вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності доцільна, ефективна і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Заступник головного лікаря
з медичної частини

Ольга Карякіна

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Пологовий будинок № 7»

Одеської міської ради



Т.Я. Москаленко

«17» 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, з вересня 2019 по грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень в першій половині вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів у жінок з аденоміозом.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник директора з медичної частини

Чернівська С.Г.
(посада, підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
Медичного центру ТОВ «ФІРМА «ОПТИКОР», м. Одеси

О.В. Гулла
« 03 » 12 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: Медичний центр ТОВ «ФІРМА «ОПТИКОР»,» м. Одеса, вересень 2019 - грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень в першій половині вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів у жінок з аденоміозом.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження директор Медичний центр ТОВ «ФІРМА «ОПТИКОР», м. Одеси


 О.В. Гулла
 (посада, підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
ТОВ «Оксфорд Медикал на Котовського»



М.П. Піщанська
2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Оксфорд Медикал на Котовського», м. Одеса, з вересня 2019 по грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень в першій половині вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів у жінок з аденоміозом.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження директор ТОВ «Оксфорд Медикал на Котовського»

Піщанська М.П.
(посада, підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заступник директора
з хірургічної допомоги
Комунального некомерційного
підприємства «Херсонська обласна клінічна лікарня
Херсонської обласної ради»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна
3. Джерело інформації: Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Херсонська обласна клінічна лікарня Херсонської обласної ради», вересень-грудень 2019 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.
6. Ефективність впровадження: зниження частоти ускладнень вагітності (випадків загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, ранніх і пізніх викиднів) у жінок з аденоміозом в першій половині вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності ефективна і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

про науково-педагогічної роботи
 кафедри акушерства та гінекології медичного університету
 МОЗ України, д. мед. н., професор Р.С. Вастьянов

Р.С. Вастьянов 2019 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Косюга Ольга Миколаївна

3. Джерела інформації:

Носенко ОМ, Оразов МР, Косюга ОМ. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. Зб наук пр Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016:314-319;

Носенко ОМ, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. Здоров'я жінки, 2016;5(111):117-119;

Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):709-720.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства і гінекології № 1 і № 2 Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності»; 2016-2019 рр.

5. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Косюги О.М. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та курсантів щодо ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності.

6. Заключення і пропозиції (ефективність, впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Косюги О.М. доцільно в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:
 професор кафедри акушерства і гінекології № 2
 Одеського національного медичного університету
 МОЗ України, д.мед.н., професор

М.В. Шаповал М.В. Шаповал