

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

РАК ЛІЛЯ МИХАЙЛІВНА

УДК: 618.145 + 618.14]- 085:618.173 – 089.888

**ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА
ПОРОЖНИНИ МАТКИ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ В ПРОГРАМІ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Юзько Олександр Михайлович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет ім. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології

Захист відбудеться 6 грудня 2005 року о 12 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. М.І. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018 м. Вінниця, вул. М.І. Пирогова, 56)

Автореферат розісланий 5 листопада 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

М.І. Покидько

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Активне впровадження в клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) робить актуальним питання підвищення їх ефективності та безпечності для здоров'я пацієнтки і майбутньої дитини (Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2000). Основною вимогою перед застосуванням ДРТ є нормальний анатомічний і функціональний стан матки та ендометрія (Чайка В.К., 2001; Рекомендации ESHRE по исследованию и лечению бесплодных пар, 2000). Сьогодні існує достатня кількість публікацій, які свідчать про недостатню інформативність трансвагінальної (ТВ) ехографії, метросальпінгографії (МСГ) (методів, які є першочерговими і загальноприйнятими на етапі підготовки до ДРТ) в діагностиці ряду патологічних факторів порожнини матки та ендометрія (Краснова И.А. и соавт., 2000; Озерская И.А. и соавт., 2002; Демидов В.Н. и соавт., 1999; Басков В.П. и соавт., 2002; Пенжоян Г.А. и соавт., 2003 та ін.). Серед багатьох науковців (Ayida G. et al., 1997; Alexis H. Kim et al., 1998; Мгалобишвили И.Б. и соавт., 2000; Каменецкий Б.А., 2001; Федорова Е.В. и соавт., 2002) продовжується дискусія стосовно вибору скринінгового методу дослідження стану матки та ендометрія в програмі ДРТ, зокрема, дискусійним і невирішеним залишається питання доцільності застосування гістероскопії в програмах ДР (Ayida G. et al., 1997; Kim A.H. et al., 1998; Мгалобишвили И.Б. и соавт., 2000; Flavio G. Olivera et al., 2003). Сьогодні немає також і єдиної думки щодо вибору стратегії – застосування гістероскопії вже перед першою спробою ДРТ, чи лише перед повторною (при неефективних попередніх спробах ДР). Не вирішеним є й питання достатності традиційного на сьогодні дослідження виділень цервікального каналу при інфекційному скринінгу пацієнток перед реалізацією програми ДРТ. Останнє набуває особливої ваги, враховуючи, що сьогодні погляди на уrogenітальні інфекції як на чисто місцеві процеси, які мало впливають на стан верхніх відділів репродуктивної системи, переглянуто (Узлова Т.В. и соавт., 2000; Дерябин Д.Г., и соавт., 2001). Це набуває особливого значення в програмах ДРТ, зважаючи на доведену 100 % активацію інфекцій TORCH-комплексу під впливом стимуляторів суперовуляції (Кузьмичев Л.Н. и соавт., 2001). Ці питання залишаються поза увагою спеціалістів, більшість з яких так і не проводять діагностичних заходів, спрямованих на виявлення внутрішньоматкової патології, у крайньому випадку, – до першої невдалої спроби ЕКЗ (Нерсесян Р.А., 1998).

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології БДМУ на тему: “Розробка та впровадження методів діагностики, лікування та профілактики в пренатальному періоді та при патологічних станах репродуктивної функції у дівчат та жінок” (№ держреєстрації 0101 У 005253).

Мета дослідження. Підвищення ефективності підготовки жінок з безплідністю до допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації комплексної діагностики і лікування патологічних станів порожнини матки та ендометрія за допомогою гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія та додатковим дослідженням біоптатів.

Задачі дослідження: 1. Дослідити особливості анатомічного і функціонального стану матки та ендометрія у жінок з безплідністю, включених у програму ДРТ та у репродуктивно здорових жінок за допомогою гістероскопії і морфологічного дослідження біоптатів ендометрія з метою з'ясування можливого впливу внутрішньоматкової патології на ефективність ДРТ.

2. Порівняти стан порожнини матки та ендометрія у пацієток з безплідністю, які в анамнезі мали безрезультатні спроби ДРТ та у жінок з уперше запланованими методиками ДРТ з метою вирішення питання доцільності обов'язкового застосування вищезазначених методів діагностики в програмі підготовки до ДРТ та визначення контингенту жінок, які їх потребують.

3. Вивчити особливості мікробіоценозу ендометрія пацієток з безплідністю, включених у програму ДРТ та в репродуктивно здорових жінок для оцінки можливого впливу інфекційного фактора на ефективність ДРТ та вирішення питання доцільності проведення в програмі ДРТ мікробіологічних досліджень ендометрія. Оцінити діагностичну цінність гістероскопії в даному напрямку.

4. Дослідити особливості інфікування ендометрія пацієток програми ДРТ бактеріальною мікрофлорою та збудниками сексуально-трансмисивних інфекцій, вивчити особливості мікробіоценозу ендометрія жінок з вперше запланованими ДРТ та жінок з невдачами ДРТ в анамнезі з метою визначення контингенту пацієток, які на етапі підготовки до ДРТ потребують проведення діагностики інфекційного статусу ендометрія.

5. Розробити комплекс підготовчого медикаментозного, а також хірургічного лікування внутрішньоматкової патології за допомогою гістероскопії у жінок із безплідністю в програмі ДРТ та уточнити покази до гістероскопічної корекції діагностованих патологічних змін матки та ендометрія.

6. Оцінити доцільність та ефективність запропонованих діагностично-лікувальних підходів у жінок з безплідністю на етапі підготовки до ДРТ.

Об'єкт дослідження – гістероскопічна діагностика та лікування внутрішньоматкової патології у жінок із безплідністю в програмі ДРТ.

Предмет дослідження – гістероскопічна картина порожнини матки та ендометрія, морфологічна картина та мікробіоценоз ендометрія жінок із безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ та репродуктивно здорових жінок.

Методи дослідження – клінічний, інструментальні, гістологічний, мікробіологічні (культуральний, імунофлуоресцентний, ПЛР), статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше ефективність ДРТ представлена у взаємозв'язку з патологічними станами порожнини матки та ендометрія, які несумісні з фізіологічною імплантацією плодового яйця. Встановлено персистенцію урогенітальної інфекції в ендометрії пацієнок з безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ та доведена її негативна роль як одного з можливих факторів неефективності лікування безплідності методами ДРТ. Досліджено структуру урогенітальної інфекції, що персистує в ендометрії жінок, які лікуються з використанням методів ДР, вивчено особливості його мікробної контамінації та колонізації.

Вперше встановлено та науково обґрунтовано доцільність застосування гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія, морфологічним та мікробіологічним дослідженням біоптатів як скринінгового методу на етапі підготовки жінок до застосування методів ДР. Доведено доцільність застосування даного комплексного обстеження як перед вперше-, так і перед повторно запланованими методиками ДР (при неефективності попередніх спроб); встановлено контингент пацієнок, які потребують застосування даного діагностично-лікувального етапу, сформовано підходи щодо проведення підготовчого лікування виявленої внутрішньоматкової патології перед застосуванням ДРТ.

Практичне значення одержаних результатів визначається їх впровадженням у практику репродуктивної медицини для удосконалення підготовки жінок із безплідністю до ДРТ, підвищенням ефективності останніх. Доповнюються та поглиблюються знання про можливі причини невдач при застосуванні ДРТ, які пов'язані із вчасно не діагностованою внутрішньоматковою патологією та мікробним ураженням ендометрія, а також визначено діагностично-лікувальні можливості гістероскопії в діагностиці цих станів. Доведено доцільність та сформульовано підходи до застосування удосконаленої комплексної діагностики та лікування внутрішньоматкової патології в програмі підготовки пацієнок до ДРТ. Результати досліджень та практичні рекомендації впроваджені в практичну охорону здоров'я, роботу Буковинського центру репродуктивної медицини, гінекологічного відділення клінічного пологового будинку №1 м. Чернівці та спеціалізованих закладів інших міст (Вінниця, Києва). Матеріали роботи використовуються в педагогічному процесі при викладанні курсу акушерства і гінекології.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. У процесі виконання наукової роботи автором проведено аналіз вітчизняної та іноземної літератури за обраною проблемою; визначено мету, завдання роботи, укладено програму клінічних, інструментальних та клініко-лабораторних досліджень. Дисертантом та науковим керівником створено методологічну основу роботи, адекватну встановленій меті та задачам дисертації. Особисто дисертантом сформовано групи обстежуваних жінок, їх обстеження (згідно з поставленими задачами) та ведення відповідної медичної документації; виписка із наданням подальших рекомендацій; вивчення віддалених результатів.

Дисертантом проведена первинна обробка та клініко-статистичний аналіз результатів досліджень, математична обробка даних, їх аналіз та узагальнення, самостійно описані результати дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації; забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях за темою роботи, інформаційному листі, нововведенні, раціоналізаторських пропозиціях. Основні результати досліджень автором дисертації були оприлюднені на наукових форумах, науково-практичних конференціях.

Апробація результатів дисертації. Результати та фрагменти роботи обговорені на VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Чернівці, 2001); на науковій конференції “Розвиток санітарної мікробіології в Україні” (м. Чернівці, 2002); науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (м. Тернопіль, 2002); IV Всеукраїнській конференції по гінекологічній ендоскопії (м. Одеса, 2003); 85 підсумковій науковій конференції, присвяченій 60-річчю БДМА (м.Чернівці, 2004); науково-практичній конференції “Малоінвазивна хірургія. Нові напрямки і проблеми” (м. Тернопіль, 2004); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Дитяча гінекологія – основа репродуктивного здоров'я” (м. Чернівці, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (м.Тернопіль, 2004); на засіданні асоціації акушерів-гінекологів Чернівецької області (м.Чернівці, 2001); під час щорічних звітних науково-практичних конференцій професорсько-викладацького складу БДМУ (2001, 2002, 2004); на засіданнях кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології БДМУ (2001, 2005).

Публікації за темою дисертації. За результатами дисертації опубліковано 6 наукових статей у фахових виданнях ВАК України, 2 роботи – у матеріалах та тезах конференцій; отримано деклараційний патент України; видано інформаційний лист, 1 нововведення; внесено 3 раціоналізаторські пропозиції.

Обсяг та структура дисертації. Наукова робота викладена на 191 сторінці машинопису, обсяг основного тексту – 151 сторінка. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, має два розділи (включають п'ять підрозділів) власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, який містить 157 україно- та російськомовних джерел та 121 роботу іноземних авторів. Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 15 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено всебічне обстеження 147 жінок 2-х груп: основної (103 пацієнтки з безплідністю різного генезу) і контрольної (44 практично здорові жінки репродуктивного віку, які народжували і не мали проблем із зачаттям). Основна група була

розділена на дві підгрупи – I (18 пацієток з безрезультатними спробами ДРТ в анамнезі та II – (85 жінок з безплідністю, яким ДРТ планували провести вперше).

Окрім загальноклінічного та гінекологічного обстеження жінок загальноприйнятими методами, використовували і спеціальні методи діагностики (ТВ ехографія, МСГ, гістероскопія, мікробіологічні та гістологічне дослідження ендометрія).

Для визначення стану ендоцервікса, порожнини матки та ендометрія застосовували рідинну гістероскопію (“Karl Storz”, Німеччина) з використанням жорсткої оптики або фіброгістероскопів. У пацієток контрольної групи (жінки, яких обстежували перед операцією добровільної лапароскопічної стерилізації, в т.ч., при підозрі на патологію ендометрія (за даними УЗД) та для вилучення ВМС, з метою контролю за станом порожнини матки через рік після консервативної міомектомії, при синдромі тазових болей) застосовували діагностичну фіброгістероскопію без розширення цервікального каналу.

Для оцінки функціонального стану ендометрія проводили морфологічне дослідження біоптатів та вишкребів слизової оболонки матки за методикою гістологічних досліджень (Хмельницький О.К., 2000). Біоптати отримували шляхом прицільної ендоскопічної біопсії. Дослідженню також підлягали усі гістероскопічно видалені поліпи.

Мікробіологічні дослідження біоптатів ендометрія були спрямовані на уточнення наявності збудників інфекції в ендометрії обстежуваних жінок, вивчення їх видового складу та популяційного рівня, провідних збудників запалення. У групу обстеження включали жінок з відсутністю явних ознак запалення, збудників урогенітальної інфекції у цервікальному каналі. Для вивчення мікробіоценозу ендометрія (проводили діагностику аеробної патогенної та умовно патогенної бактеріальної мікрофлори, а також ЗПСШ – хламідії, мікоплазми, уреаплазми, вірус простого герпесу II типу, цитомегаловірус) досліджували гістеробіоптати ендометрія, які отримували в стерильних умовах під час гістероскопії. У 15 жінок контрольної групи забір ендометрія для дослідження проведений одноразовою щіточкою uterobrush. Бактеріологічне дослідження біоптатів ендометрія культуральним методом проведено у 38 пацієток основної групи і 29 жінок групи контролю; ідентифікацію ЗПСШ проводили за допомогою ППФЛ та ПЛР. В основній групі діагностика хламідіозу проведена у 41 пацієтки, мікоплазмозу – у 39, уреаплазмозу – у 39, герпетичної інфекції – у 38, цитомегаловірусу – у 21, в контролі, відповідно, на всі збудники обстежено 44 жінки, на цитомегаловірус – 15 жінок. При ідентифікації збудників урогенітальних інфекцій в ендометрії користувались рекомендаціями Маврова І.І. та співавт. (2000) стосовно уніфікації лабораторних методів дослідження. В стерильних умовах на початку гістероскопії (до початку профілактичної антибіотикотерапії) проводили забір біоптатів ендометрія. Для подальшого бактеріологічного дослідження біоптат вносили у пробірку з рідким поживним середовищем, яку одразу після операції доставляли в діагностичну лабораторію, де

проводили висівання досліджуваного матеріалу в чашки Петрі на тверді селективні поживні середовища, оптимальні для кожної групи мікроорганізмів. Для постановки ПЛР інший біоптат вносили в стерильну поліпропіленову пробірку на 1,5 мл типу "Eppendorf" із 100 мкл фізіологічного розчину, після чого проводили обробку клінічних проб та ампліфікацію ДНК згідно з методикою проведення ПЛР. При культуральному дослідженні виділені мікроорганізми ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями відповідно до визначника бактерій Дж.Берджі (1997); проводили мікроекологічний аналіз результатів мікробіологічних досліджень – використовували показник індексу постійності (С) (характеризує ступінь домінування того чи іншого збудника гнійно-запального процесу і визначається частотою виділення виду мікроорганізму в патологічному матеріалі), а також використовували показник зустрічання (Рі) для оцінки частоти виявлення популяцій різних мікроорганізмів у патологічному матеріалі (визначається числом штамів даного виду по відношенню до загальної кількості штамів, що виділені в обстежених жінок). Для оцінки інтенсивності контамінації ендометрія враховували СР мікроорганізмів на поживних середовищах (Мавров І.І. (2000)). Для вибору адекватної протизапальної терапії проводили визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків методом стандартних індикаторних дисків.

Для постановки реакції ППФЛ готували мазки-відбитки біоптатів ендометрія, які досліджували (після відповідної обробки згідно із вимогами виконання ППФЛ) при люмінесцентній мікроскопії з використанням діагностичних тест-систем (біотехнологічна компанія "БІОСЕРВІС", Москва): "Хламі-Скан", "Міко-Скан", "Уреа-Скан", "Герпес-Скан". У випадку невеликої кількості дослідного матеріалу (менше 50 епітеліальних клітин у препараті), великої кількості слизу результат дослідження вважали недостовірним.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методами варіаційної статистики. Достовірність вибіркової різниці вимірювалася довірливим критерієм точності. При порівнянні невеликих вибірок застосовували непараметричний метод ϕ (кутового перетворення Фішера). Величину p (достовірність різниці) визначали за таблицею Ст'юдента-Фішера. Різницю між середніми величинами, які порівнювалися, вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Групи обстежених жінок були репрезентативними за віком (від 20 до 39 років), соціальною зайнятістю, наявністю соматичної патології. В анамнезі пацієнток І групи відмічено від однієї до шести безрезультатних спроб ДРТ (ЕКЗ/ПЕ, ЩС, ІСЧ, ІСД, ІСЧ+СД), які проводились в стимульованих циклах. Аналіз результатів їх застосування у цих жінок показав, в основному, порушення процесів імплантації (у 94,44% жінок). Пацієнтки І та ІІ груп практично не відрізнялись за структурою, тривалістю безплідності та запланованими методами ДРТ.

На першому етапі за допомогою гістероскопії у 100 жінок основної групи та 29 пацієнок групи контролю проведена діагностика порушень анатомічного стану порожнини матки (до них ми віднесли патологію ендочервікса, аномалії розвитку, синехії, міому матки та аденоміоз). Виявлено достовірно більшу частоту зустрічання патології у жінок з безплідністю (патологія цервікального каналу виявлена лише в пацієнок основної групи – у 6,0% (6) жінок; анатомічні зміни порожнини матки та ендометрія – у 51 (51,0%) пацієнтки основної групи та у 2 (6,9%) жінок – контрольної ($p < 0,01$)). В структурі виявленої патології – 3,0% склали поліпи ендочервікса, 2,0% – стеноз і деформація цервікального каналу з порушенням його прохідності; істміко-цервікальна недостатність (1,2% жінок II групи), аномалії розвитку матки (24,0%) жінок; синехії (18,0%), аденоміоз (8,0%); інтерстиційно-субмукозна міома матки (1,0%). В контрольній групі діагностована аномалія розвитку матки (дворога матка) ($3,5 \pm 3,4\%$ проти $24,0 \pm 4,3\%$ аномалій розвитку в основній групі – $p < 0,001$) та в одному випадку – синехії ($3,5 \pm 3,4\%$ проти $18,0 \pm 3,8\%$, $p < 0,01$).

Виявлено достовірно більшу частоту зустрічання вищевказаної патології у жінок I групи в порівнянні з такою в контрольній ($33,3 \pm 11,1\%$ проти $6,9 \pm 4,7\%$, $p < 0,001$). Встановлено, що серед патології, яка може негативно впливати на ефективність проведення ДРТ, порушувати процеси імплантації – стеноз ендочервікса з порушенням його прохідності та поліпи (по 5,6% в I групі, в контролі – відсутні); внутрішньоматкова перетинка ($11,1 \pm 7,4\%$ в I групі, в групі контролю – відсутня), виражений (II та III ступені) злукового процесу в матці (в контролі – лише синехії I ступеня – $3,5 \pm 3,4\%$ проти $9,0 \pm 2,9\%$ жінок з синехіями мінімального ступеня в основній групі, $p > 0,05$) та аденоміоз (5,6% в I групі), що підкреслює доцільність проведення вчасної діагностики та корекції цих патологічних станів до початку програми ДРТ.

При порівнянні результатів гістероскопії в I та II групах встановлено однотипність та відсутність достовірних відмінностей між частотою зустрічання патології ($11,1 \pm 7,4\%$ та $4,9 \pm 2,4\%$ випадків патології цервікального каналу ($p > 0,05$), зокрема, в групах порівняння – $5,6 \pm 5,4\%$ випадків поліпів, $5,6 \pm 5,4\%$ випадків стійкої оклюзії ендочервікса в I групі та, відповідно, $2,4 \pm 1,7\%$ і $1,2 \pm 1,2\%$ таких жінок у II групі, $p > 0,05$ в обох випадках; $11,1 \pm 7,4\%$ та $9,8 \pm 3,3\%$ жінок з внутрішньоматковою перетинкою в групах порівняння ($p > 0,05$); $11,1 \pm 7,4\%$, та $8,5 \pm 3,1\%$ випадків синехій II-III ступенів ($p > 0,05$); $5,6 \pm 5,4\%$ та $8,5 \pm 3,1\%$ випадків аденоміозу ($p > 0,05$). Таким чином, дана патологія підлягає вчасній діагностиці і корекції як перед вперше запланованими методиками ДРТ, так і в жінок із безрезультатними (в т.ч. утрудненими) в анамнезі спробами ДРТ.

Заключна оцінка функціонального стану ендометрія встановлена за результатами гістологічного дослідження ендометрія з урахуванням особливостей гістероскопічної картини. Морфологічна оцінка стану ендометрія проведена у 90 жінок основної групи (у 17 – I та в 73 – II-ї) та у 29 жінок групи контролю. Патологія морфологічної будови ендометрія діагностована у

70,0±4,8% (63) жінок основної групи: у 56 (62,2±5,1%) виявлено один патологічний фактор, у 7 (7,8±2,8%) – поєднана патологія. У 14,4±3,7% жінок при дослідженні біоптатів ендометрія, отриманих прицільно з різних ділянок слизової під час гістероскопії діагностована вогнищева патологія. Необхідність оцінки взаєморозташування та характеру поєднаної та вогнищевої патології важлива при виборі подальшої лікувальної тактики. В роботі розглянута структура патології морфологічної будови ендометрія у пацієнок програми ДРТ; на підставі оцінки результатів гістероскопічного та морфологічного досліджень проведені паралелі гістероскопічної та морфологічної картини ендометрія; вивчено особливості хронічного ендометриту.

Порівняльна оцінка частоти зустрічання патології ендометрія в основній і контрольній групах (70,0±4,8% проти 13,8±6,4%, $p<0,001$), зокрема, в I та в контрольній (76,5±10,3% проти 13,8±6,4%, $p<0,001$) беззаперечно підкреслила важливість функціонального стану ендометрія для успішної імплантації. Спектр порушень морфологічної будови ендометрія у безплідних жінок в програмі ДРТ є ширшим, ніж у здорових: GE діагностована в 12 (13,3±3,6%) випадках, в 14 (15,6±3,8%) – поліпи, в 16 (17,8±4,0%) – ХЕ та його наслідки у вигляді фіброзу стромы, в 13 (14,4±3,7%) жінок – порушення відторгнення слизової оболонки, в 6 (6,7±2,6%) – її гіпоплазію та у 10 (11,1±3,3%) – невідповідність морфологічної будови терміну біопсії. В контролі діагностовано поліп ендометрія секреторного типу (функціональний варіант) на фоні нормального функціонального стану слизової оболонки матки (3,5±3,4 %) та у трьох жінок (10,3±5,7%) – невідповідність морфологічної картини ендометрія дню біопсії ($p>0,05$ в порівнянні з такими випадками в основній групі, однак, якщо в основній групі виявлено суттєву (в межах 3-8 днів) невідповідність морфоструктури ендометрія, що, відповідно, має негативний вплив на його імплантаційні здатності, то в ендометрії жінок з непорушеною репродуктивною функцією спостерігалось запізнення лише частини залоз у межах 2-х днів).

За результатами вивчення морфологічної картини ендометрія жінок I групи в порівнянні з контролем встановлено, що умови, адекватні для імплантації заплідненої яйцеклітини порушують гіперпластичні процеси, в т.ч. поліпи (35,3±11,6% проти 3,5±3,4% поліпів у контролі, $p<0,001$ та жодного випадку GE у контролі) та гіпоплазія ендометрія (11,8±7,8% в I групі, в контролі – відсутні), неадекватна секреторна трансформація із суттєвою (3-8 денною) невідповідністю дню біопсії (17,7±9,3%, в контролі – відсутні), а також хронічні запальні зміни (11,8±7,8%, в контролі – відсутні). Таким чином, доведено доцільність проведення морфологічної діагностики стану ендометрія з відповідним етіопатогенетичним лікуванням у контингенту жінок I групи, а також вже перед вперше запланованими ДРТ – патологія виявлена у 76,5±10,3% (13) жінок I групи та в 68,5±5,4% (50) пацієнок II-ї групи ($p>0,05$), що вказує на можливий рівнозначний негативний вплив виявленої патології на ефективність уперше запланованих ДРТ. Водночас, за аналізом стану ендометрія у жінок I та II груп встановлено достовірно вищу частоту зустрічання поліпів

ендометрія у жінок I групи – $35,3 \pm 11,6$ % (6) проти $10,9 \pm 3,7$ (8) випадків в II групі ($p < 0,001$), що може свідчити про негативний вплив на ендометрій попередньо застосованих спроб ДРТ (швидше всього, стимуляторів овуляції) і диктує доцільність проведення діагностики вихідного стану ендометрія при запланованих ДРТ в стимульованих циклах. Частота решти патологічних станів у групах порівняння не мала достовірної різниці ($11,8 \pm 7,8$ % (2) та $13,7 \pm 4,0$ % (10) випадків ГЕ ($p > 0,05$); $11,8 \pm 7,8$ % (2) та $19,18 \pm 4,6$ % (14) жінок з ХЕ ($p > 0,05$); $17,7 \pm 9,3$ % (3) та $9,6 \pm 3,5$ % (7) жінок з суттєвою невідповідністю циклічних перетворень ендометрія дню біопсії ($p > 0,05$); $11,8 \pm 7,8$ % (2) та $5,5 \pm 2,7$ % (4) – з гіоплазією ендометрія ($p > 0,05$). У пацієток I групи не відмічено порушень відторгнення слизової, що не дозволяє зробити остаточний висновок про імплантаційні можливості такого ендометрія. Однак відсутність даної патології у репродуктивно здорових жінок доводить доцільність медикаментозної корекції даної патології перед початком програми.

Проведений аналіз комплексного обстеження 89 жінок основної групи (з урахуванням і анатомічного і функціонального стану порожнини матки та ендометрія) показав, що абсолютно нормальний стан вищезазначених структур спостерігається у $15,7 \pm 3,9$ % (14) жінок основної групи, що достовірно рідше, ніж в контролі ($89,7 \pm 5,7$ %, $p < 0,001$). Гістероскопія з морфологічною оцінкою стану ендометрія дозволила провести комплексну оцінку стану порожнини матки та ендометрія і діагностувати внутрішньоматкову патологію, яка може знижувати ефективність програми ДРТ у $70,8 \pm 4,8$ % (63) жінок з безплідністю ($77,8 \pm 9,8$ % (14) пацієток I групи та $69,0 \pm 5,5$ % (49) – II групи ($p > 0,05$)); встановлено відсутність негативного впливу на імплантаційні здатності ендометрія невиражених патологічних змін виключно анатомічного стану матки зі здоровим ендометрієм; підтверджено негативний вплив патології функціонального стану ендометрія (в I групі виключно функціональні зміни ендометрія зустрічались на $32,7$ % частіше, ніж у жінок II групи ($p < 0,02$), в основному, за рахунок поліпів ендометрія; встановлено, що при поєднаній анатомо-функціональній патології спільний негативний вплив патологічних факторів на імплантацію усугублюється ($32,6$ % поєднаної патології в основній групі та жодного випадку в контролі, водночас, у I та II групах достовірної різниці між даними показниками не виявлено – $16,7 \pm 8,8$ % проти $32,1 \pm 5,2$ %, $p > 0,05$).

Результатами мікробіологічних досліджень встановлено достовірно вищу частоту контамінації ендометрія жінок основної групи патогенною та умовно-патогенною бактеріальною флорою ($81,6 \pm 6,3$ % (31) жінок, що на $71,2$ % перевищило таку в контрольній групі, де виділені лише умовно-патогенні мікроорганізми (у $10,3 \pm 5,7$ % (3), $p < 0,001$); ЗПСШ діагностовано лише в ендометрії пацієток з безплідністю (у 12 ($29,3 \pm 7,1$ %) жінок). Серед виявлених мікроорганізмів у жінок основної групи були: золотистий стафілокок ($47,4$ %), дріжджоподібні гриби роду *Candida* ($26,3$ %), кишкова паличка ($13,2$ %), гонокок ($10,5$ %) та епідермальний стафілокок ($10,5$); серед ЗПСШ – хламідії ($12,2$ %), мікоплазми ($10,3$ %), уреоплазми ($5,1$ %), цитомегаловірус ($4,8$ %), вірус

простого герпесу (2,6%); в 1 випадку (8,3%) виявлено асоціацію двох ЗПСШ (мікоплазми та цитомегаловірусу). В ендометрії 3-х репродуктивно здорових жінок виявлено лише умовно патогенні мікроорганізми – *S. aureus* (3,5%) та *C. albicans* (6,9%) у вигляді моноінфекції, в той час як в основній групі значну частку (25,8%) склали 2–3-х-компонентні мікробні асоціації. Встановлено вищий ступінь мікробної контамінації ендометрія жінок з безплідністю в порівнянні з показниками в контрольній групі. Так, з ендометрія пацієток основної групи виділено 41 штам патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, в той час як у жінок групи контролю – 3 штами, відповідно, інтенсивність контамінації (кількість штамів на одну жінку) склала 1,32 штами проти 0,1 штама в контролі. В основній групі контамінація ендометрія мікроорганізмами супроводжується II, III та IV СР, у той час, як в групі контролю виявлено лише II СР мікроорганізмів, що свідчить лише про персистенцію збудників інфекції в ендометрії, без ініціації ними запального процесу. Наявність випадків III і IV СР мікроорганізмів, виділених з ендометрія 19 (61,3±8,8%) жінок основної групи свідчить про можливу етіопатогенетичну роль мікробів у виникненні патологічних процесів у слизовій оболонці матки.

Порівняльний аналіз результатів мікробіологічних досліджень ендометрія жінок I та II груп вказує на доцільність ідентифікації персистуючої в ендометрії патогенної та умовно патогенної мікрофлори та ЗПСШ у контингенту жінок обидвох груп (достовірної різниці між основними порівнюваними показниками не виявлено: 76,9±11,7% та 84,0±7,3% – частота інфікування бактеріальною флорою, $p>0,05$; з них у 70,0±14,5% та 76,2±9,3% жінок мала місце моноінфекція, $p>0,05$; у 30,0±14,5% та у 23,8±9,3% – асоціації мікроорганізмів, $p>0,05$; показник інтенсивності контамінації ендометрія мікроорганізмами – однаковий в обох групах – 1,3 штама; виділена мікрофлора виявилась однотипною, без достовірних відмінностей між частотою зустрічання: у групах порівняння – 46,2±13,9% (6) та 48,0±10,0% (12) випадків діагностики *S. aureus*, $p>0,05$, 23,1±11,7% (3) та 4,0±3,9% (1) – *S. epidermidis*, $p>0,05$; 7,7±7,4% (1) та 12,0±6,5% (3) випадків *N. gonorrhoeae*, $p>0,05$; 7,7±7,4% (1) та 16,0±7,3% (4) – *E. coli*, $p>0,05$, 15,4±10,0% (2) та 32,0±9,3% (8) – частота зустрічання *C. albicans*, $p>0,05$); аналіз видового складу ідентифікованих ЗПСШ в пацієток I та II груп також показав однотипність виявлених збудників інфекції та відсутність достовірної різниці між частотою їх зустрічання (7,7±7,4% проти 14,3±6,6% хламідій; 7,7±7,4% проти 11,5±6,3% мікоплазм; 7,7±7,4% проти 3,9±3,8% уреоплазм та 9,1±8,7% проти 3,7±3,6% вірусних агентів, $p>0,05$).

Оцінка популяційного рівня провідних збудників – умовно патогенних мікроорганізмів – показала (див. табл.1), що *S. aureus* персистує в ендометрії у критичній популяції для умовно патогенних мікроорганізмів, що доводить роль *S. aureus* у виникненні в ендометрії запального процесу. Виявлений популяційний рівень *E. coli* та *C. albicans* також підтверджує їх патогенетичну роль у запаленні. *S. epidermidis* слід розглядати як мікроб, який контамінував біотоп і знаходиться

на експотенціальній стадії розвитку або захисні сили макроорганізма стримують його проліферацію. Нами не вивчався популяційний рівень гонокока, оскільки даний мікроб є обов'язково патогенним для досліджуваного біотопа.

Таблиця 1

Популяційний рівень мікрофлори, виділеної з біоптатів ендометрія жінок з безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ

Мікроорганізми	Популяційний рівень (M±m)	Коефіцієнт значимості (С)	Коефіцієнт кількісного домінування (КД)
S. aureus	3,38±0,35	0,57	61,35
S. epidermidis	1,3±0,01	0,03	7,67
E. coli	2,93±0,16	0,11	11,82
C.albicans	2,21±0,28	0,10	11,14

Аналіз мікробіологічного обстеження 36 жінок основної групи та 29 жінок групи контролю, в яких була проведена діагностика всього спектру інфекційних агентів (як бактеріальної флори, так і збудників ЗПСШ) високу частоту інфікування ендометрія жінок основної групи – 83,3±6,2% (30) випадків, що достовірно перевищило такі показники в групі контролю, де виявлено лише умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді моноінфекції в 10,3±5,7% обстежених пацієнток ($p<0,001$ у порівнянні з основною групою). У 13 випадках (36,1±8,1%) виявлено 2-3-членні асоціації бактеріальної флори зі ЗПСШ.

Встановлено існуючий взаємозв'язок між персистенцією мікроорганізмів в ендометрії та виникненням патологічних змін у ньому, а також синехіями в порожнині матки. В роботі показано, що патогенна дія бактеріальної флори реалізується переважно за умов наявності їх асоціацій, високого ступеня контамінації ендометрія (III – IV CP) або персистенції ЗПСШ з переважним внутрішньоклітинним паразитуванням. В 14,7% випадків відмічена безсимптомна персистенція збудників інфекції (виділені мікроорганізми без порушень морфологічної будови ендометрія).

Вищенаведені дані свідчать про безумовне негативне етіопатогенетичне значення персистуючої патогенної та умовно-патогенної бактеріальної мікрофлори, а також ЗПСШ, зокрема їх асоціацій, на імплантаційні здатності ендометрія та розвиток заплідненої яйцеклітини, а також доводять доцільність проведення мікробіологічного скринінгу ендометрія в програмі підготовки до ДРТ. Гістероскопія дозволяє провести забір біоптатів ендометрія з порожнини матки для мікробіологічного дослідження без контамінації матеріала флорою цервікального каналу, оскільки біоптати виводяться через операційний канал тубуса гістероскопа.

На основі отриманих даних та огляду літератури стосовно підготовки порожнини матки та ендометрія до ДРТ розроблено комплекс підготовчого лікування внутрішньоматкової патології перед реалізацією програми ДРТ. Гістероскопія дозволила одразу провести необхідну її хірургічну корекцію під візуальним контролем за якістю маніпуляцій, що забезпечило повноту їх виконання, попередження виникнення рецидивів та зменшення травматизації сусідніх незмінених ділянок ендометрія. При необхідності проведення гістероскопічної корекції внутрішньоматкової патології ми дотримувались обмеження застосування електричної ГРС і надавали перевагу механіко-хірургічній ГС для запобігання термічного пошкодження ендометрія. Гістероскопія, застосована в пацієнок основної групи мала виключно діагностичне значення у 39,0 % обстежених (39 випадків), а в 61 жінки (61,0%) – діагностично-лікувальне.

При стенозі цервікального каналу проводили відновлення його прохідності з використанням жорсткого фіброгістероскопа малого діаметру (3,6 мм) на 3-й (останній) день менструації (для більш чіткої візуалізації напрямку та ходу цервікального каналу та уникнення псевдоходу). В одному випадку доступ до порожнини матки отримано після пластичної операції, під час якої був сформований повноцінний цервікальний канал. Гістероскопію проводили через 1 місяць після пластичної операції.

Поліпектомії підлягали всі виявлені поліпи. Поліпи цервікального каналу видаляли під контролем цервікоскопії, застосовуючи коагуляцію їх ложа з метою профілактики рецидивів; поодинокі поліпи ендометрія невеликих розмірів видаляли за допомогою гістероскопічних щипців або мікроножиць разом з ніжкою, перевагу надавали механіко-хірургічній поліпектомії. Прицільне видалення ділянок гіперплазованого ендометрія при вогнищевій гіперплазії проводили за допомогою гістероскопічних щипців або маленької кюретки лише в необхідному місці. При тотальній гіперплазії ендометрія, в т.ч. при тотальному поліпозі слизової, проводилось її тотальне видалення (вишкрібання) без застосування електрохірургії з морфологічною верифікацією діагнозу та наступною медикаментозною терапією.

Внутрішньоматковий адгезіолізис проводили за допомогою механіко-хірургічної гістерорезектоскопії за допомогою мікроножиць у жінок зі щільними внутрішньоматковими злуками, тонкі синехії роз'єднували тубусом гістероскопа або біопсійними щипцями. Звільнення трубних вічок від патологічних утворень проводили біопсійними щипцями. При наявності стенозу та деформації порожнини матки за рахунок злукового процесу проводили адгезіолізис з наступною корекцією форми порожнини матки інтраопераційно шляхом розширення її в поперечнику частково гострим (за допомогою мікроножиць), частково тупим (гістероскопічними щипцями) шляхом, після чого в порожнину матки вводили одну або дві (в залежності від форми та ступеня деформації порожнини) Т-подібні ВМС та перевіряли за допомогою ГС ефективність їх введення (розташування в порожнині матки). У подальшому такі жінки отримували замісну

гормональну терапію протягом 3х місяців з контрольною гістероскопією через зазначений термін для перевірки ефективності лікування.

Повторні ГС (для перевірки ефективності відновлення форми та розмірів порожнини матки при її стенозі та деформації, після адгезіолізу, резекції внутрішньоматкової перетинки та видалення залозисто-фіброзних поліпів ендометрія) проведено в 5 жінок. В усіх випадках відмічено позитивний ефект лікування.

У випадку проведення оперативної корекції патології профілактику інфекційних ускладнень здійснювали за допомогою внутрішньовенного введення ципрофлоксацину (по 200,0 мг у 200,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду двічі з інтервалом 8 годин). Інтра- та післяопераційних ускладнень не було у жодної пацієнтки.

Етіопатогенетичну замісну гормональну терапію з урахуванням результатів обстеження призначали при порушеннях функціонального стану ендометрія за стандартними схемами і методиками (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2000). Так, при гіперпластичних процесах, поліпах ендометрія, які супроводжувались порушенням будови оточуючого ендометрія, порушенні секреторної трансформації ендометрія (відставання в розвитку) пацієнткам призначали гестагени в II фазу МЦ протягом 14 днів (дюфастон по 10-20 мг на добу); при порушенні процесів відторгнення слизової дюфастон призначали за 10 днів до початку менструації в циклічному режимі протягом 3–6 місяців у залежності від вираженості та клінічних проявів патологічного процесу. При ГЕ за змішаним типом, гіпопластичних процесах, у т.ч. при гіпоплазії ендометрія за змішаним типом призначали препарати замісної естроген-гестагенної терапії (фемоден, циклопрогенову протягом 3-х місяців) з першого по 21-й дні ОМЦ. Пацієнткам I та II стадіями аденоміозу призначали консервативну терапію (золадекс по 3,75 мг 1 раз на місяць протягом 3 – 6 місяців).

Жінкам, в яких діагностовано інфекційне ураження ендометрія, призначали протизапальну терапію за загальноприйнятими схемами в стандартних дозах, рекомендованих для лікування урогенітальних інфекцій (Адаскевич В.П., 2001; Мавров І.І., 2001; Наказ МОЗ України від 15.12.2003 №582, 2004) з урахуванням рекомендацій стосовно передгравідарної підготовки жінок до програми ДРТ (Кузьмичев Л.Н., Кулаков В.И., Леонов Б.В., 2001). Протимікробне лікування призначали усім пацієнткам, незалежно від інтенсивності контамінації ендометрія мікробними агентами, враховуючи доведену можливість загострення інфекції під впливом стимуляторів овуляції, самої вагітності, стресу (Адаскевич В.П., 2001; Кузьмичев Л.Н. и соавт., 2001). При хламідіозі, мікоплазмозі, уреоплазмозі пацієнткам призначали препарати напівсинтетичних макролідів: азитроміцин (сумамед) або макропен (протягом 7-10 днів). При герпетичній та цитомегаловірусній інфекціях рекомендували системний противірусний препарат ацикловір (зовіракс). При виділенні з біоптатів ендометрія неспецифічної бактеріальної інфекції призначали

антибіотики в стандартних дозах з урахуванням чутливості до них виділених мікроорганізмів. Лікування антибіотиками рекомендували проводити на фоні загострення хронічного процесу пірогеналом. Антибіотикотерапію та противірусні препарати призначали на фоні циклоферону. При кандидозному ураженні ендометрія, а також для профілактики виникнення кандидозу під час лікування антибіотиками застосовували флуконазол. При наявності в ендометрії інфекції, яка потребувала застосування антибіотиків та супутньої кандидозної інфекції, на першому етапі проводили лікування кандидозної інфекції (однократний прийом флуконазолу в дозі 150-300 мг – в залежності від ступеня контамінації ендометрія кандидами, з наступного дня – антибіотики на фоні профілактичного прийому флуконазолу (50 мг на добу на весь період антибіотикотерапії та повторний прийом флуконазолу в дозі 150 мг на другий день наступного менструального циклу для профілактики рецидиву кандидозу). Рекомендували також антигістамінні препарати (супрастин), вітамінотерапію в стандартних дозах і схемах. В I фазу МЦ (з 8-9-го по 13-14 дні МЦ) рекомендували вітаміни групи В, фолієву кислоту (стимуляція гіпоталамо – гіпофізарних центрів регуляції ОМЦ); в II фазу – аскорбінову кислоту та вітамін Е (як природний антиоксидант для зниження гіпоксично – ішемічних проявів в ендометрії, які мають місце при ХЕ), а також з метою посилення гормональної активності жовтого тіла. Після завершення курсу протизапальної терапії пацієнткам рекомендували 5 процедур УФОК. В комплексне протизапальне лікування жінок, а також після проведення гістероскопічної корекції внутрішньоматкової патології рекомендували прийом вобензиму (по 5 драже 3 рази на день за 35-40 хвилин до їди протягом 2-х тижнів, а потім по 3 драже 3 рази на день протягом двох тижнів). Місцево призначали вагінальні супозиторії широкого спектру дії (нео-пенотран, тержинан, гіналгін, при кандидозі – клотримазол). При виявленні збудників ППСШ застосування вагінальних супозиторіїв поєднували з місцевим застосуванням вагінальних тампонів, зрошених 0,01 % розчином мірамістину протягом 8 годин на добу. Після завершення курсу загальної та місцевої терапії з метою відновлення нормальної мікрофлори піхви призначали ацилакт (вагінальні супозиторії) протягом 10 днів.

Контрольний забір зскрібків ендометрія для мікробіологічного дослідження проводили за допомогою спеціальної стерильної щітки *uterobrash* для одноразового застосування. Програму ДРТ розпочинали лише після отримання негативного результату контрольного мікробіологічного дослідження матеріалу з порожнини матки.

Таким чином, у результаті проведених досліджень ми дійшли висновку, що на етапі підготовки жінок з безплідністю до ДРТ (пацієнтки, в яких планують застосовувати програму контрольованого зачаття, ЕКЗ з ПЕ в порожнину матки, внутрішньоматкову інсемінацію в стимульованих циклах, а також при неефективності застосування перерахованих методик в нестимульованих циклах протягом 6 місяців) як скринінговий метод дослідження стану

цервікального каналу, порожнини матки та ендометрія слід проводити діагностичну гістероскопію з прицільною біопсією ендометрія, морфологічним та мікробіологічним дослідженням біоптатів.

З метою оцінки ефективності та доцільності проведення запропонованої нами передімплантаційної підготовки порожнини матки та ендометрія до ДРТ, ми вивчили віддалені результати лікування безплідності у 38 обстежених нами жінок – пацієнок Буковинського центру репродуктивної медицини, які продовжили лікування безплідності. Групу порівняння склали 32 жінки, яким гістероскопію з додатковим дослідженням ендометрія перед застосуванням аналогічних методик ДРТ не проводили. Про стан матки та ендометрія у цих жінок орієнтувались за даними МСГ та ТВ ехографії; про інфекційний статус репродуктивної системи пацієнок – за результатами мікробіологічних досліджень виділень піхви і цервікального каналу. Позитивним результатом лікування ми вважали настання маткової вагітності. У 4-х (10,5%) з цих пацієнок після відповідного проведеного лікування настала спонтанна вагітність, решта 34 пацієнок повторили спробу ДРТ, з них з різних причин 4 пацієнтки були зняті з програми, таким чином спроба ДРТ проведена у 30 жінок. Ефективність лікування безплідності склала 38,2 % (маткова вагітність настала у 13 з 34 жінок), відповідно, ефективність ДРТ склала 30,0%. Заслуговує на увагу також те, що у 2-х з 4-х пацієнок з безрезультатними спробами ДРТ в анамнезі після проведеної підготовки настала двоплідна маткова вагітність після ЕКЗ з ПЕ, яка в обох жінок завершилась нормальними пологамі. В групі порівняння ефективність лікування безплідності виявилась на 16,4% нижчою, зокрема, ефективність ДРТ виявилась нижчою на 8,1% (після застосування ДРТ вагітність настала у 21,9 % (7) жінок). Вищевказані дані є безперечним підтвердженням доцільності обов'язкового включення гістероскопії з ретельним дослідженням ендометрія в програму підготовки жінок до ДРТ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення наукового завдання нового удосконаленого підходу до комплексної підготовки ендометрія та порожнини матки у жінок з безплідністю в програмі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) шляхом розробки відповідного алгоритму, який потребує обов'язкового застосування гістероскопії, морфологічного та мікробіологічного дослідження біоптатів ендометрія та етіопатогенетичної підготовчої терапії, орієнтованої на результати цих обстежень.

1. У жінок з безплідністю, які лікуються методами ДРТ в результаті комплексного обстеження з використанням гістероскопії та морфологічного дослідження ендометрія, встановлено, що абсолютно нормальний анатомічний і функціональний стан порожнини матки та ендометрія спостерігається в 5,7 разів рідше, ніж у репродуктивно здорових жінок – у $15,7 \pm 3,9\%$ проти

89,7±5,7%, $p<0,001$; решту випадків складає внутрішньоматкова патологія, що створює реальну загрозу її негативного впливу на ефективність ДРТ.

2. Внутрішньоматкова патологія, що несумісна з фізіологічною імплантацією плодового яйця або здатна утруднювати застосування методик допоміжної репродукції, може мати рівнозначний негативний вплив і потребує вчасної діагностики та корекції як у пацієток, які в анамнезі мають безрезультатні спроби ДРТ, так і в жінок, у яких ДРТ заплановані вперше (77,8±9,8% та 69,0±5,5%, $p>0,05$).
3. Інфекційне ураження ендометрія – одна з можливих причин порушення імплантації при застосуванні ДРТ. У пацієток програми ДРТ спостерігається висока частота та інтенсивність контамінації ендометрія патогенною та умовно патогенною бактеріальною флорою (виявлено 41 штам мікроорганізмів у 81,6±6,3% жінок, що на 71,3 % перевищило таку в контрольній групі, де виділені лише умовно патогенні мікроорганізми (3 штами у 10,3±5,7 %, $p<0,001$); ЗПСШ діагностовано лише в ендометрії пацієток з безплідністю (29,3±7,1%). Дослідження мікробіоценозу ендометрія більш достовірно визначає мікробний агент, який підтримує запальний процес саме в ендометрії. Гістероскопія дозволяє прицільно отримати матеріал для дослідження, виключивши контамінацію його флорою цервікального каналу.
4. В ендометрії жінок з безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ провідними збудниками запалення за популяційним рівнем та мікроекологічними показниками виявились гонокок (10,5%) та золотистий стафілокок (47,4%), ешерихії (13,2%) та гриби роду *Candida* (26,3%). Епідермальний стафілокок виявляється у 10,5% випадків, його роль у напрямку ініціації запалення сумнівна. Серед сексуально–трансмисивних інфекцій зустрічається міко- уреаплазменна інфекція (15,4%), хламідії (12,2%) та вірусні агенти – цитомегаловірус (4,8%) і герпетична інфекція (2,6%). У пацієток з безрезультатними спробами ДРТ в анамнезі та перед вперше запланованими ДРТ достовірних відмінностей між видовими та кількісними показниками мікробіоценозу ендометрія немає.
5. Окрім значних діагностичних можливостей, гістероскопія має провідне лікувальне значення на етапі підготовки до ДРТ, оскільки дозволяє одразу виконати необхідну малотравматичну корекцію діагностованої патології. Оперативній корекції підлягають стеноз та поліпи цервікального каналу, синехії, стеноз та деформація порожнини матки, внутрішньоматкова перетинка, гіперплазія ендометрія та поліпи будь-яких розмірів.
6. Гістероскопія з прицільною біопсією ендометрія, морфологічним та мікробіологічним дослідженням біоптатів потребує застосування як перед повторними, так і перед уперше запланованими спробами ДРТ.

7. Проведення удосконаленого діагностично-лікувального підготовчого етапу забезпечує виключення з програми ДРТ жінок з недіагностованою внутрішньоматковою патологією та інфікованим ендометрієм, сприяє підвищенню ефективності лікування безплідності на 16,4%, зокрема, ефективності ДРТ на 8,1%, настанню спонтанних вагітностей у 10,5% жінок, а також настанню вагітностей у жінок, які в минулому мали безрезультатні спроби ДРТ, що підтверджує його доцільність та клінічну ефективність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рак Л.М. Гістероскопічна картина ендометрія та порожнини матки у пацієток з безпліддям в програмі допоміжних репродуктивних технологій // Вісник наукових досліджень. – 2002. – №2. – С.171-173
2. Морфологічне та мікробіологічне дослідження ендометрія при обстеженні хворих на етапі підготовки до штучного запліднення / О.М. Юзько, Л.М. Рак, Т.А. Юзько, С.П. Польова // Одеський медичний журнал. – 2003. – Т.78, №4. – С.77-79. (Автором особисто проведено обстеження хворих, аналіз та інтерпретація даних, забезпечено викладення основних положень та публікацію матеріалів).
3. Рак Л.М. Інфекційне ураження ендометрія у жінок з безпліддям в програмі допоміжних репродуктивних технологій // Буковинський медичний вісник. – 2004. – №2. – С. 105-108.
4. Рак Л.М. Обґрунтування необхідності застосування гістероскопії у жінок з безпліддям на етапі підготовки їх до допоміжних репродуктивних технологій // Вісник наукових досліджень. – 2004. – №2. – С.120-122.
5. Рак Л.М. Ендоскопія і мікрохірургія при безплідді в програмі допоміжних репродуктивних технологій // Шпитальна хірургія. – 2004. – №2. – С. 203-205.
6. Рак Л.М. Проблема діагностики аденоміозу в жінок із безплідністю, які лікуються за програмою допоміжних репродуктивних технологій // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, №4. – С.59-62.
7. Рак Л.М. Роль оперативної гістероскопії в підвищенні ефективності підготовки пацієток до допоміжних репродуктивних технологій //Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини (Матеріали 85-ї підсумкової наукової конференції, присвяченої 60-річчю БДМА). – Чернівці, 2004. – С. 204 – 208.
8. Юзько О.М., Рак Л.М. Мікробіологічне дослідження ендометрія пацієток з безпліддям при підготовці їх до допоміжних репродуктивних технологій // Тези доповідей наукової конфер. "Розвиток санітарної мікробіології в Україні". – Чернівці. – 2002. – С.109-110. (Здобувачем особисто обстежено всіх хворих, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, оформлено тези).

9. Деклараційний пат. 20041008629 України, UA 7 A61P5/00. Спосіб підвищення ефективності передімплантаційної підготовки жінок з безпліддям до допоміжних репродуктивних технологій: Пат. 20041008629 України, UA 7 A61P5/00 / Юзько О.М., Рак Л.М. (Україна). – №5915; Заявл. 22.10.04; Опубл. 15.03.05; Бюл. ПВ №3. – (особисто проведено обстеження та асистенція при оперативному лікуванні всіх хворих на етапі передімплантаційної підготовки до застосування ДРТ, надані рекомендації щодо подальшого їх ведення в спеціалізованих центрах репродукції, проведено аналіз отриманих результатів, оформлено патент).
10. Оптимізація передімплантаційної підготовки жінок з безпліддям до допоміжних репродуктивних технологій // О.М. Юзько, Л.М. Рак, С.П. Польова, Т.А. Юзько / Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я №43-2004 (Затверджено ПК "Акушерство і гінекологія", випуск 6, протокол №4 від 21.04.2003 р.) (самостійно сформована і викладена суть впровадження на підставі отриманих результатів обстеження, які виконані за безпосередньої участі самого дисертанта; забезпечено оформлення інформаційного листа);
11. Юзько О.М., Рак Л.М. Оптимізація передімплантаційної підготовки порожнини матки та ендометрія у жінок з безплідністю до допоміжних репродуктивних технологій // Реєстр галузевих нововведень. – 2005. – № 22-23 (П№18) (особисто обстежено жінок з безплідністю, проведено аналіз та інтерпретацію отриманих даних, забезпечено відображення їх у матеріалах нововведень)

АНОТАЦІЯ

Рак Л.М. Підвищення ефективності комплексної підготовки ендометрія та порожнини матки у жінок з безплідністю в програмі допоміжних репродуктивних технологій. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2005.

Робота присвячена питанню удосконалення передімплантаційної діагностики внутрішньоматкової патології та інфекційного ураження ендометрія, а також розробці підходів до їх корекції на етапі підготовки жінок з безплідністю до допоміжних репродуктивних технологій.

На основі вивчення і порівняння стану порожнини матки, ендометрія та мікробіоценозу слизової оболонки матки у репродуктивно здорових жінок та у пацієнток з безплідністю, які лікуються за програмою ДРТ, доведено важливість нормального функціонального стану вищезазначених структур для процесів фізіологічної імплантації заплідненої яйцеклітини в програмах допоміжної репродукції; вивчена структура патології, що може порушувати

фізіологічну імплантацію і потребує вчасної корекції, доведено доцільність застосування гістероскопії з додатковим (морфологічним та мікробіологічним) дослідженням біоптатів ендометрія. Сформовано підходи до проведення лікувального етапу діагностованої патології. Результатами порівняння ефективності лікування безплідності у пацієнок із застосованим запропонованим підготовчим етапом та у жінок, у яких він не проведений, підтверджена його доцільність та клінічна ефективність в програмі підготовки до ДРТ.

Ключові слова: безплідність, допоміжні репродуктивні технології, гістероскопія, порожнина матки, ендометрій, інфекційний фактор, імплантація.

АННОТАЦІЯ

Рак Л.М. Повышение эффективности комплексной подготовки эндометрия и полости матки у женщин с бесплодием в программе вспомогательных репродуктивных технологий. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2005.

В работе впервые на современном уровне установлена и научно обоснована необходимость применения гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия, морфологическим и микробиологическим исследованием биоптатов на этапе подготовки пациенток к проведению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в качестве скрининга предимплантационного эндометрия и полости матки.

На основе изучения состояния полости матки, эндометрия и микробиоценоза слизистой оболочки матки репродуктивно здоровых женщин и пациенток с бесплодием, которым показано лечение методами ВРТ, доказано существенное значение нормального функционального состояния вышеперечисленных структур для процессов физиологической имплантации. Установлено, что абсолютно нормальное состояние анатомического и функционального состояния полости матки и эндометрия) имеет место у $15,7 \pm 3,9\%$ пациенток программы ВРТ, что достоверно реже, чем у репродуктивно здоровых женщин ($89,7 \pm 5,7\%$, $p < 0,001$). Остальные случаи составляет различная внутриматочная патология, что создает реальную угрозу негативного влияния последней на эффективность ВРТ. Впервые изучена структура внутриматочной патологии у пациенток с безрезультатными попытками ВРТ в анамнезе.

Результатами микробиологических исследований эндометрия установлена интенсивная его контаминация аэробной бактериальной патогенной и условно патогенной микрофлорой (81,6%) и возбудителями сексуально трансмиссивных инфекций (29,3%) у пациенток, которым показаны ВРТ. Доказано, что инфицирование эндометрия – одна из возможных причин нарушений имплантации в циклах ВРТ, показана недостаточность микробиологических исследований флоры

цервикального канала для характеристики инфицированности эндометрия в программах ВРТ. Впервые изучена структура урогенитальной инфекции, персистирующей в эндометрии бесплодных женщин-пациенток программы ВРТ. С эндометрия этих женщин выделен 41 штамм микроорганизмов, как в виде моноинфекции (74,2%), так и в виде микробных ассоциаций (25,8%). Впервые установлен спектр необходимых для исследования микроорганизмов. С помощью результатов анализа популяционного уровня и микрoэкологических показателей выявленной микрофлоры установлены проводящие возбудители воспаления в эндометрии. Сравнение результатов исследований состояния полости матки и эндометрия, а также особенностей микробиоценоза эндометрия женщин с безрезультатными и с впервые запланированными попытками ВРТ показали необходимость обязательного комплексного обследования контингента женщин обеих групп ввиду отсутствия достоверных различий между сравниваемыми количественными и качественными показателями.

Показано важное значение гистероскопии не только для диагностики, но и для своевременной коррекции внутриматочной патологии. Учитывая результаты наших исследований и литературные данные, разработан комплекс подготовительной гистероскопической и медикаментозной терапии предимплантационного эндометрия и полости матки.

Результаты сравнения эффективности лечения бесплодия 34 пациенток, которым был проведен предложенный скрининговый комплекс мероприятий с результатами эффективности лечения аналогичными методами ВРТ 32 женщин, которым соответствующий скрининг не проведен, доказали его необходимость и клиническую эффективность на этапе подготовки к ВРТ, поскольку с программы ВРТ своевременно исключены женщины с недиагностированной патологией, инфицированным эндометрием, установлено повышение эффективности лечения бесплодия, в частности, эффективности ВРТ; а также наступление спонтанных беременностей после проведенного лечения, что исключило потребность в проведении ВРТ; отмечено наступление беременностей после экстракорпорального оплодотворения у женщин с ранее безрезультатными попытками ВРТ.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, гистероскопия, полость матки, эндометрий, инфекционный фактор, имплантация.

SUMMARY

Rak L.M. Improvement of the efficacy of the endometrium and uterine cavity complex preparation in women with infertility in the program of assisted reproductive technologies. – Manuscript

Thesis to obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science on speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, the Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnitsa, 2005.

The present research deals with the questions to improve preimplantation diagnostics of intrauterine pathology and infectious diseases of the endometrium, and to work out a new approach to their correction in the period of preparation of women with infertility to accessory reproductive technologies.

On the basis of examination and comparison of the uterine cavity, endometrium and microbiocenosis of the uterine mucosa in healthy women and in patients with infertility, who are treated by means of the program of accessory reproductive technologies, we have proved the importance of normal functioning of the above mentioned structures for the processes of physiological implantation of the fertilized ovum in the programs of accessory reproduction; we have studied the structure of pathology which can interfere with physiological implantation and demands timely correction and application of hysteroscopy with additional (morphologic and microbiologic) examination of the endometrium has been found reasonable. The approaches to conduct a therapeutic stage of diagnosed intrauterine pathology and microbic lesions of the endometrium before the realization of accessory reproduction programs have been formulated. The results of comparison of the efficacy of treating infertility in patients with the applied introduced preparatory period and in patients without it have proved its clinical efficacy and reasonability during the period of preparation to the accessory reproductive techniques.

Key words: infertility, accessory reproductive techniques, hysteroscopy, uterine cavity, endometrium, infections factor, implantation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЕ – гіперплазія ендометрія

ГРС – гістерорезектоскопія

ГС – гістероскопія

ДР – допоміжна репродукція

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

МСГ – метросальпінгографія

ОМЦ – оваріально-менструальний цикл

ПФЛ – пряма імунофлуоресценція

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПМЦ – порушення менструального циклу

СР – ступінь росту мікроорганізмів

ТВ УЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

ХЕ – хронічний ендометрит

ІСД – інсемінація спермою донора

ІСЧ – інсемінація спермою чоловіка

ІЩІС – інтрацитоплазматична ін'єкція спермія