

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

КОСЮГА Ольга Миколаївна

УДК 618.3-06:618.14-006.55-08

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РАННІХ ГЕСТАЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Одеса – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України, м. Одеса.

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
НОСЕНКО Олена Миколаївна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
професор кафедри акушерства та гінекології № 1,
м. Одеса

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
МАЛАНЧУК Лариса Михайлівна
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2,
м. Тернопіль

доктор медичних наук, професор
БОРИС ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри акушерства, гінекології та
репродуктології,
м. Київ

Захист відбудеться «19» жовтня 2020 р. – о 13-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65026, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65026, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «18» вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
доктор медичних наук, професор

Н. В. Котова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Генітальний ендометріоз набув статусу «тихої епідемії» та може сміливо вважатися хворобою цивілізації. Він вражає кожен десяту жінку репродуктивного віку, а поширеність аденоміозу серед хворих на ендометріоз коливається в межах від 20 до 70 % (Н. Ф. Захаренко, 2018; А. Hashimoto et al., 2018; R. Dessouky et al., 2019). 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 (Ю. П. Вдовиченко та ін., 2015; Е. Н. Борис и др., 2015; И. З. Гладчук и др., 2016; Д. М. Алтібаєва, 2017; В. В. Каминский, Е. В. Прокопович, 2018; Л. М. Маланчук та ін., 2018).

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, прееклампсія, гестаційний діабет, акушерські кровотечі, передлежання плаценти (Н. Я. Скрипченко, О. М. Павлова, 2019; С. Exacoustos et al., 2016; J. F. Berlac et al., 2017; Н. Tamura et al., 2017; L. Mannini et al., 2017; M. T. Glavind et al., 2017; С. Nagata et al., 2019; Т. Harada et al., 2019). Інші дослідження (К. Mekaru et al., 2014; L. Venaglia et al., 2016) і систематичний огляд (U. Leone Roberti Maggiore et al., 2016) неповністю підтвердили підвищений ризик акушерських ускладнень у хворих на 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 гестаційних 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 (Ю. М. Мельник та ін., 2016; Е. Н. Носенко и др., 2017; А. Sofic et al., 2016; M. J. Harmsen, 2019). Значна частина викиднів при ендометріозі, у тому числі й аденоміозі, може бути пов'язана з імунологічними чинниками (І. П. Гнип, 2016; L. K. Symons et al., 2018).

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-дослідних 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» (№ державної реєстрації 0112U008308), «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494). Дисертантка є співвиконавцем означених тем.

Мета – знизити кількість та вираженість ранніх гестаційних ускладнень у жінок з аденоміозом шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованої 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 відповідей 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 прекоцепційної 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 обгрунтовану 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 прекоцепційної 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 плацентації, 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 нітріт-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.

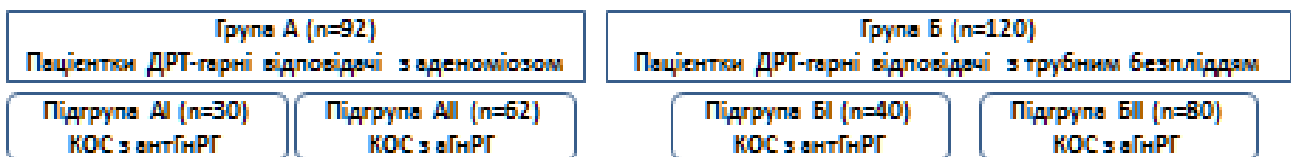
Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках тексту і складається з анотацій (16 сторінок), вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

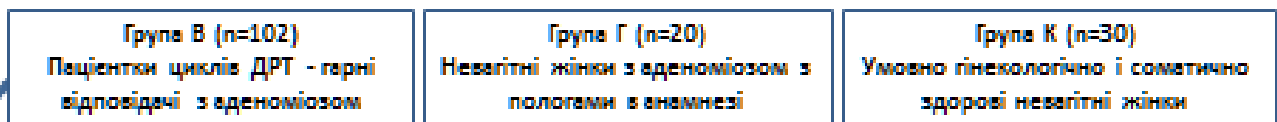
Матеріал та методи дослідження. Усього було обстежено 514 пацієнток, з яких 318 з аденоміозом (229 невагітних та 89 вагітних), 120 осіб з трубним безпліддям, 16 – з пухлинною патологією шийки матки і 60 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок (30 невагітних і 30 вагітних). Дослідження проведено у чотири етапи (рис. 1).

I. Оцінка безпосереднього впливу аденоміозу на репродуктивні результати

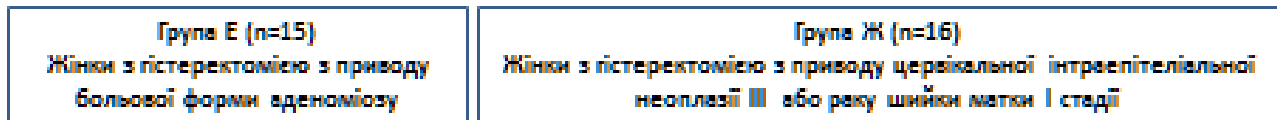


II. Вивчення патогенезу репродуктивних порушень у певній частині жінок з аденоміозом

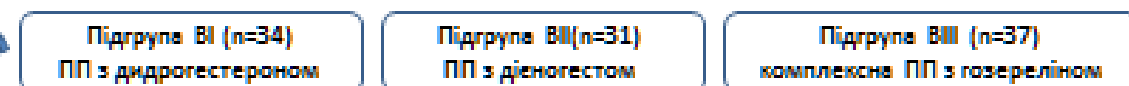
IIА. Оцінка протеомного профілю та імунореактивності ендометрія



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

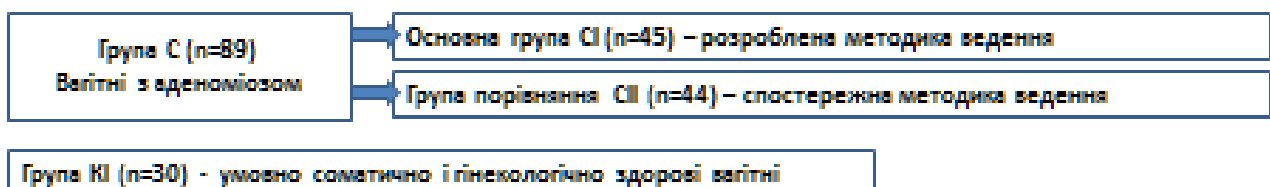


Рисунок 1 – Дизайн дослідження.

Усім пацієнткам проводилось повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до наказів МОЗ України.

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 доплеровським 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.

МРТ виконувалася на магнітно-резонансному томографі «Siemens 1.5 Тл MAGNETOM Avanto» (Німеччина)

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 антимюлерового гормону (АМГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), пролактину, естрадіолу (E_2), прогестерону, вільного 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 -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) і прогестерону – за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією, аналізатора і тест-систем Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія); вільного естріолу і протеїну А, асоційованого з вагітністю (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 Грися-Ілосваю, вміст вільного L-аргініну в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі.

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

При проведенні цитогенетичного дослідження зразків абортивного матеріалу, що містили ворсини хоріону, фарбування хромосом проводили стандартним GTG-методом. Мікроскопічний аналіз метафазних пластинок виконували при збільшенні $\times 1000$ з використанням мікроскопу Ахіорпан 2 фірми Zeiss (Німеччина).

Біопсію ендометрія у групах В, Г та К проводили в період очікуваного вікна імплантації за допомогою аспіраційної пайпель-кюретки. При імуногістохімічному (ІГХ) визначенні протеомного профілю ендометрія гомеобоксний ген 10 (НОХА10) забарвлювали моноклональними антитілами (МАТ) до НОХА10 (sc-17159, Santa Cruz Biotechnology, США); лейкемію інгібітор ний фактор (LIF) – мишачими МАТ проти LIF (J-14F:SC-80159, Santa Cruz Biotechnology Inc., США); розчинний глікопротеїн 130 (sgp130) – козячими поліклональними антитілами (ПАТ) анти-gp130 (BAF 228, що поставляється 50 мкг / мл, R&D Systems); інтерлейкін-6 (ІЛ-6) – первинними кролячими антитілами (code No CXH1-066LS, що поставляються як кролячий IgG 20 мкг/мл; Cambridge Bioscience, Великобританія). 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 Рі – відсоток забарвлених ядер для кожної інтенсивності. При оцінці ендометріальної експресії LIF, sgp130 і IL-6 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.

ІГХ дослідження імунного статусу ендометрія проводили з використанням мишачих антилюдських МАТ до CD56+ (Product Code: NCL-L-CD56-504, клон CD564, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія), CD16+ (Product Code: NCL-L-CD16, клон 2H7, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія), до CD138+ (Clone MI15, Dako Cytomation, Данія). Підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин строми. Розрахунок проводився не менше, ніж на 1000 стромальних клітинних елементів. При ІГХ визначенні окситоцинових рецепторів використовували кролячі ПАТ до окситоцинових рецепторів (розведення 1:100, bs-1314R, Bioss, Китай). 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).

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася на персональному комп'ютері Pentium IV методами варіаційної статистики і рангової кореляції з використанням програми Excel.

Результати власних досліджень та їх обговорення. *На першому етапі дослідження* для оцінки безпосереднього впливу аденоміозу на гестаційні ускладнення проведено вивчення репродуктивних результатів пацієнок гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) взагалі та в залежності від використання протоколів з агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів (аГнРГ) та антагоністами гонадотропін-релізінг-гормонів (антГнРГ).

Середній вік пацієнок 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) та його тривалістю, 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 контрольованої оваріальної стимуляції (КОС).

Було виявлено, що у безплідних пацієнок гарних відповідачів 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 %, $p < 0,03$). У той же час частота біохімічних вагітностей у жінок з аденоміозом була нижче за аналогічну у пацієнок 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).

У жінок з аденоміозом при використанні КОС з антГнРГ частота біохімічних вагітностей у підгрупі АІ була менше за таку у групі Бі у 1,44 раза (40,00 проти 57,50 %, $p > 0,05$), 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 (19,35 проти 36,25 %; ВШ 0,42; 95 % ДІ 0,19-0,92).

На другому етапі дослідження для з'ясування можливих патогенетичних механізмів репродуктивних порушень у певної частини жінок з аденоміозом було проведено вивчення протеомного профілю та імунореактивності еутопічного ендометрія, а також експресії окситоцинових рецепторів в матковій з'єднувальній зоні (МЗЗ) та контрактильності міометрію у жінок з аденоміозом з та без репродуктивних порушень порівняно з жінками групи КІ.

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. Тривалість безпліддя у групі В дорівнювала ($5,15 \pm 0,36$) років.

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 склала ($434,64 \pm 9,42$) % і в залозах – ($171,51 \pm 4,36$) %; у невагітних жінок з аденоміозом, у яких бажана вагітність закінчилася пологами і не було викиднів, – ($446,13 \pm 21,88$) % і ($222,94 \pm 11,67$) %, а у осіб групи КІ – ($660,27 \pm 11,54$) % і ($250,61 \pm 6,92$) %. Експресія НОХА10 в стромі еутопічного ендометрія у безплідних жінок з аденоміозом в 1,52 ($p < 0,01$) 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 знижена в 1,46 раза ($p < 0,01$) лише у групі В, а у групі Г мала тенденцію до зменшення, але невірорідну.

Нscore LIF в еутопічному ендометрії осіб з безпліддям та аденоміозом складав ($250,60 \pm 3,69$) %, у фертильних жінок з аденоміозом – ($264,49 \pm 8,97$) %, в контролі – ($280,81 \pm 3,53$) %. Експресія в еутопічному ендометрії sgp130, рецептора LIF і ІЛ-6, виявлялася переважно в цитоплазмі епітеліальних клітин залоз, а також зустрічалася в ендотелії судин. Нscore gp130 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 gp130 в еутопічному ендометрії безплідних пацієток з аденоміозом була зниженою відносно аналогічного показника контрольної групи у 2,52 раза ($p < 0,01$), а у фертильних пацієток з аденоміозом – у 1,98 ($p < 0,01$). Характерною рисою було більш виражене зменшення експресії gp130 у жінок з аденоміозом і безпліддям у 1,28 ($p < 0,01$), ніж у плідних осіб з аденоміозом. Експресія ІЛ-6 у проведеному дослідженні була найбільш інтенсивною в клітинах залозистого і поверхневого епітелію, тому у роботі оцінювали епітеліальне забарвлення ІЛ-6. Найбільш виражене ІГХ забарвлення цитоплазми залозистого епітелію МАТ проти ІЛ-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 контролю ($224,66 \pm 3,47 \%$) – у 1,99 ($p < 0,01$). Експресія IL-6 в еутопічному ендометрії статистично не відрізнялася між групами Г і КІ.

При оцінці імунореактивності еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом в день очікуваного вікна імплантації спостерігалася підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія порівняно з пацієнтками контрольної групи CD56+NK-клітинами і CD16+NK-клітинами, але серед жінок групи В з аденоміозом і безпліддям ($(84,52 \pm 5,37) \%$ і $(45,12 \pm 2,45) \%$) вміст імунопозитивних клітин був вищий, ніж в групі Г ($(25,22 \pm 4,32) \%$ і $(13,65 \pm 1,29) \%$) відповідно в 3,35 ($p < 0,01$) і в 3,31 рази ($p < 0,01$), а порівняно з контролем ($(7,14 \pm 0,25) \%$ і $(1,92 \pm 0,08) \%$) – в 11,84 ($p < 0,01$) і в 23,45 рази ($p < 0,01$). Вміст CD56+NK-клітин і CD16+NK-клітин в ендометрії жінок групи Г також перевищував аналогічний вміст у пацієнток групи КІ, але значно менше, – в 3,53 ($p < 0,01$) і в 7,09 ($p < 0,01$) рази. Реєстрували нерівномірний вміст NK-клітин в одному полі зору і різних ділянках препарату еутопічного ендометрія. В окремих ділянках NK-клітин безпосередньо контактували з клітинами залозистого епітелію, місцями спостерігалася 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 імунозабарвлення як CD16+-клітин, так і CD56+- імунопозитивних NK-клітин на P+6 день

З метою вивчення експресії окситоцинових рецепторів в матці з аденоміозом у жінок репродуктивного віку в секреторну фазу менструального циклу (МЦ) проведено морфологічне та ІГХ 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 пацієнток 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 (С.М. Juang et al., 2007; L. Yan et al., 2014).

При проведенні ІГХ 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 рази ($(0,177 \pm 0,005) \text{ ум.од.}$ проти $(0,138 \pm 0,004) \text{ ум.од.}$, $p < 0,01$).

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 ($(1,51 \pm 0,05) \text{ хвиль/хв.}$) і менш інтенсивні фундо-цервікальні хвилі ($(0,12 \pm 0,01) \text{ хвиль/хв.}$) ($p < 0,01$). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль склало у групі Ж 12,58. При аденоміозі у середині лютеїнової фази інтенсивність цервіко-фундальних хвиль дорівнювала $(2,43 \pm 0,03) \text{ хвиль/хв.}$, а фундо-цервікальних хвиль – $(1,08 \pm 0,02) \text{ хвиль/хв.}$

($p < 0,01$), 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. Проведення кореляційного аналізу виявило, що контрактильність матки у середині лютеїнової фази має пряму кореляційну залежність з експресією окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки ($r = 0,76$, $p < 0,01$).

На третьому етапі дослідження з метою оптимізації прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом проведено порівняння різних методик її проведення.

При оцінці васкуляризації міометрію у досліджуваних групах з аденоміозом відмічалось статистично значиме зменшення кількості локусів кровоплину через 3 місяці від початку прекоцепційної підготовки: у групі VI (дидрогестерон) – з $0,79 \pm 0,02$ до $0,74 \pm 0,02$ ($p_d < 0,04$), у групі VII (дісногест) – 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 см^2 площі міометрію після проведення прекоцепційної підготовки перевищувала аналогічну у групі VI у 1,61 ($p < 0,01$) і 1,76 ($p < 0,01$) раз.

При аналізі впливу різних видів прекоцепційної підготовки на гормональний статус периферичної крові (рис. 2А), протеомний профіль (рис. 2Б) та імунореактивність еутопічного ендометрія (рис. 3А), репродуктивні результати (рис. 3Б) доведені переваги розробленої методики прекоцепційної підготовки.

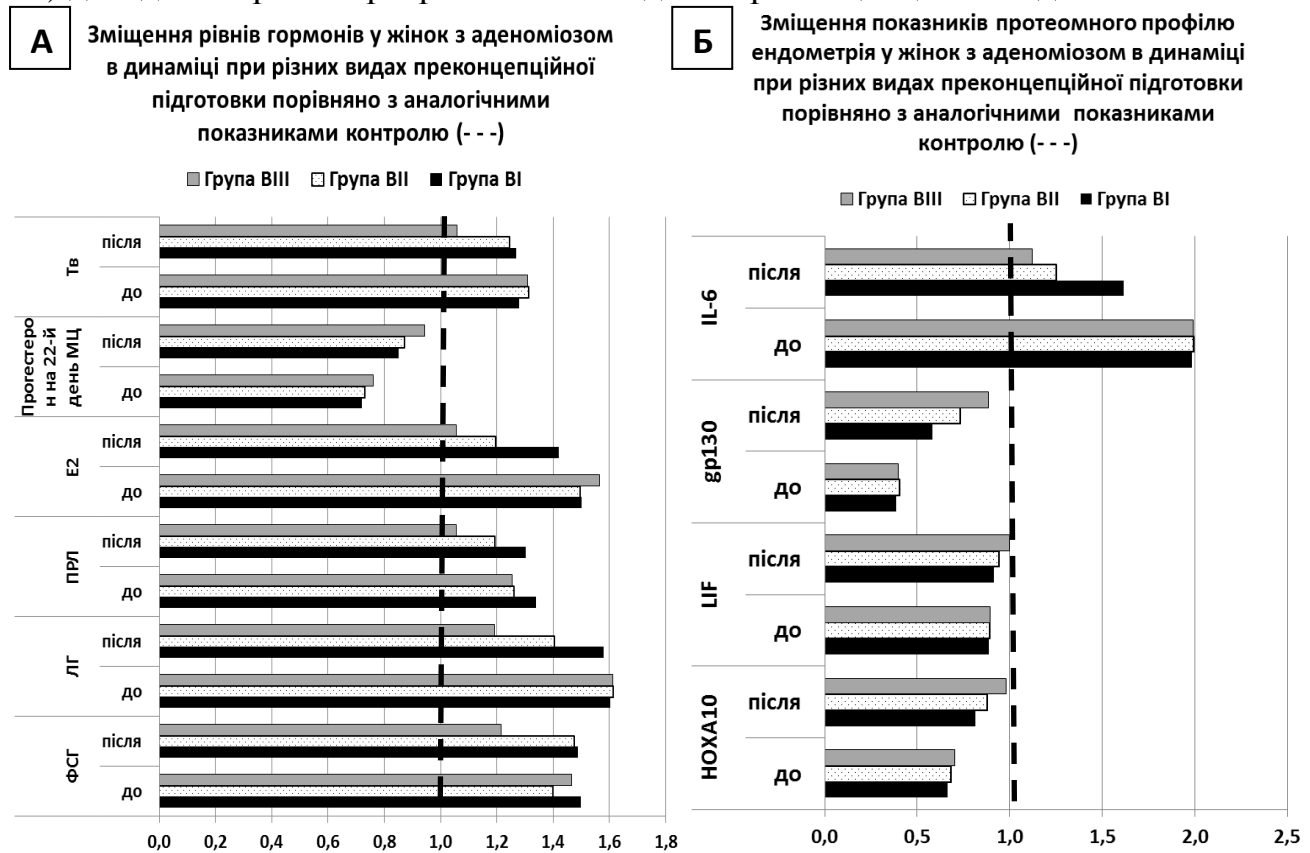


Рисунок 2 – Вплив різних видів прекоцепційної підготовки на гормональний статус периферичної крові (А), протеомний профіль ендометрія (Б).

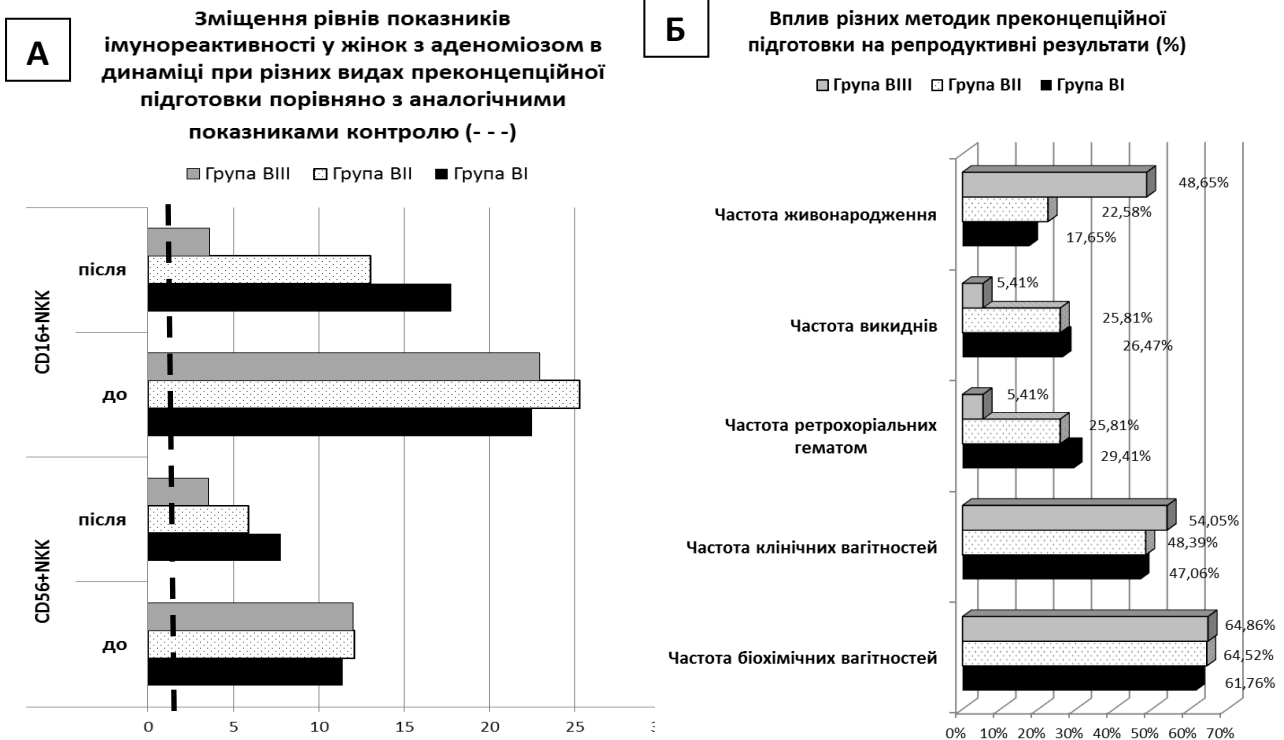


Рисунок 3 – Вплив різних видів преконцепційної підготовки на імунореактивність еутопічного ендометрія (А) та репродуктивні результати (Б).

На четвертому етапі дослідження вивчено особливості перебігу першої половини вагітності у жінок з аденоміозом, запропонована методика ведення таких вагітних і оцінена її ефективність.

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.

Об'єм хоріону у 7-8 тижнів вагітності у жінок з аденоміозом був менший за такий у вагітних контролю – ($16,87 \pm 0,24$) см³ проти ($17,58 \pm 0,30$) см³. Дефективна глибока плацентажія у групі С у 7-8 тижнів вагітності проявлялася підвищенням у спіральних артеріях середнього ІР ($0,66 \pm 0,01$ проти $0,56 \pm 0,01$, $p < 0,01$) та ІІІ ($1,33 \pm 0,02$ проти $0,86 \pm 0,02$, $p < 0,01$) та середнього ІІІ у маткових артеріях ($1,84 \pm 0,02$ проти $1,74 \pm 0,02$, $p < 0,01$).

Профіль гормонів, які беруть участь у розвитку та підтримці вагітності, характеризувався при аденоміозі 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).

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 вагітних 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.

Больовий синдром у 12 тижнів гестації відмічався у вагітних групи СІ у 2,67 раза 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 – 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 болю – 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 раза; періодичного – у 4,00 раза.

Аналіз динаміки показників хоріальної та плацентарної волнометрії 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 і 1,14 раза ($(83,82 \pm 1,53) \text{ см}^3$ і $(178,53 \pm 3,27) \text{ см}^3$) і СІІ – у 1,51 і у 1,74 ($(60,15 \pm 1,48) \text{ см}^3$ і $(117,04 \pm 3,01) \text{ см}^3$) ($(90,72 \pm 1,82) \text{ см}^3$ і $(204,12 \pm 4,09) \text{ см}^3$) ($p < 0,01$). 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 раза ($p < 0,01$).

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 – $0,56 \pm 0,01$ проти $0,61 \pm 0,01$ ($p < 0,02$); в 18 тижнів – $0,44 \pm 0,01$ проти $0,48 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), а у маткових артеріях – відповідно $0,79 \pm 0,02$ проти $0,82 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) і $0,59 \pm 0,02$ проти $0,67 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). ІІ був менший у групі СІ за такий показник у групі СІІ у спіральних артерій в 11-12 тижнів вагітності – $0,85 \pm 0,01$ проти $0,92 \pm 0,01$ ($p < 0,01$); в 18 тижнів – $0,66 \pm 0,01$ проти $0,71 \pm 0,01$ ($p < 0,04$), а у маткових артеріях – відповідно $2,49 \pm 0,03$ проти $2,97 \pm 0,01$ ($p > 0,04$) і $1,73 \pm 0,06$ проти $2,62 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Проведено дослідження рівнів та зміщення біохімічних маркерів плацентації у вагітних з аденоміозом відносно контролю 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 маркерів плацентації, який вивчався, 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 – $(32,43 \pm 0,61) \text{ нг/мл}$ проти $(30,30 \pm 0,88) \text{ нг/мл}$ і в 18 тижнів – $(42,95 \pm 0,77) \text{ нг/мл}$ проти

(37,90 ± 0,81) нг/мл; плацентарного лактогену – (0,66 ± 0,01) мг/л проти (0,59 ± 0,01) мг/л і (2,71 ± 0,05) мг/л проти (1,67 ± 0,09) мг/л; β-ХГЛ – (32,02 ± 2,30) нг/мл проти (27,29 ± 1,39) нг/мл і (6,92 ± 0,42) нг/мл проти (4,61 ± 0,34) нг/мл; вільного естріолу – (6,18 ± 0,24) нг/мл проти (5,43 ± 0,35) нг/мл і (14,82 ± 0,58) нг/мл проти (12,74 ± 0,38) нг/мл; РАРР-А – (2,31 ± 0,02) МОД/мл проти (2,02 ± 0,04) МОД/мл і (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 гестації до нормалізації досліджуваних показників нітрозативного гомеостазу, таких як вільний L-аргінін і нітрит-аніони (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-аргінину у групі СІ перевищували аналогічні у групі СІІ – (34,14 ± 0,55) мг/мл проти (31,88 ± 0,71) мг/л, (p<0,03) і у терміні 18 тижнів – (46,91 ± 0,36) мг/л проти (41,17 ± 0,37) мг/л (p<0,01); а нітрит-аніонів (NO₂⁻) – (24,38 ± 0,63) нмоль/л проти (22,86 ± 0,54) нмоль/л (p<0,01) і (29,72 ± 0,44) нмоль/л проти (28,62 ± 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, у тому числі загрози переривання вагітності (табл.).

Таблиця – Ускладнення вагітності у досліджуваних жінок в першій половині вагітності в залежності від методики ведення вагітності, 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, розроблена методика прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом та профілактично-лікувальної методики 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 прекоцепційної 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 прекоцепційної підготовки та лікувально-профілактичних методик ведення вагітності у першій її половині.

2. У безплідних пацієнок 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 прекоцепційної підготовки жінок з аденоміозом з агоністами гонадотропін-рилізінг-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 – $(16,87 \pm 0,24)$ см³ проти $(17,58 \pm 0,30)$ см³; 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 нітрит-аніонів (NO₂-) – 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 прекоцепційної підготовки та застосування патогенетично обґрунтованої профілактично-лікувальної методики ведення вагітних у першій половині вагітності.

2. Оптимальною методикою прекоцепційної підготовки у безплідних пацієнток 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 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.

3. Доцільним протоколом вибору при проведенні допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнток 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Носенко О. М., Москаленко Т. Я., Косюга О. М. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоров'я жінки*. 2016. В. 111. № 5. С. 117-119 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
2. Носенко О. М., Косюга О. М. Лікування безпліддя у жінок з аденоміозом методом запліднення *in vitro* (ЗІВ). *Вісник морської медицини*. 2016. В. 73. № 4. С. 105-108 (Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
3. Носенко О. М., Оразов М. Р., Косюга О. М. Магнітно-резонансна томографія при аденоміозі. *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН»», 2016. С. 314-319 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
4. Носенко О. М., Косюга О. М., Рутинська Г. В. Особливості експресії рецепторів окситоцину в матці у пацієнток репродуктивного віку з аденоміозом. *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України*. Рівне : ПП Естери, 2017. В. 40. № 2. С. 197-202 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
5. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ендометріюїдною хворобою / І. З. Гладчук, О. М. Носенко, Т. П. Чуєва-Павловська, О. М. Косюга. *Вісник морської медицини*. 2018. В. 78. № 1. С. 50-57 (Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
6. Endometrioid cysts in the pregnant women as a cause of not-developed pregnancy / O. Nosenko, A. Chaika, L. Vasilyeva, O. Kosuga. *Giorn. It Obst. Gin.* 2015. Vol. 36. № 6. P. 539-541 (Italy) (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).
7. Цитогенетические особенности повторных выкидышей после оплодотворения *in vitro* и естественного зачатия от женщин различного возраста / В. Г. Дубинина, Е. Н. Носенко, Е. П. Головатюк, Э. Т. Макшаева, А. И. Пацкова, О. Н. Косюга. *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).
8. Nosenko O. M., Kosyuga O. M. Peculiarities of proteome profile of eutopic endometrium in women with adenomyosis depending on fertility. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9. № 3. P. 652-662. eISSN 2391-8306. (Poland) (Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
9. Nosenko O. M., Kosyuga O. M. 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. Vol. 9. № 5. P. 709-720. (Poland) (Збір клінічного матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка до друку).
10. Особливості гормонального профілю крові пацієнток циклів запліднення *in vitro* (ЗІВ) з невиношуванням вагітності / О. М. Носенко, К. П. Головатюк, А. І. Сейлова, Г. С. Гріценко, О. М. Косюга. *Південноукраїнський медичний науковий*

журнал. 2016. В. 14. № 14. С. 96-100 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

11. Носенко О. М., Чужик О. І., Косюга О. М. Роль судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в патогенезі ендометріозу. *Пріоритети сучасної медицини : теорія і практика* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6-7 лютого 2015 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. С. 75-78 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

12. Носенко О. М., Захаренко І. Л., Косюга О. М. Ефективність циклів запліднення ін витро (ЗІВ) у жінок з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу. *Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015. В. 36. № 2. С. 176-180 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

13. Носенко О. М., Косюга О. М. Натуральні кілерні клітини в міометрії жінок з аденоміозом. Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І. І. Мечникова, Київ, 2015. *Імунологія та алергологія : наука і практика*. 2015. № 2. додаток 1. С. 14-15 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

14. Features of the pregnancy and childbirth in women operated on for endometrioid disease / I. Z. Gladchuk, O. M. Nosenko, T. P. Chuyeva-Pavlovska, O. M. Kosyuga. *Інноваційні технології в акушерстві та гінекології : від науки до практики* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Яремче, 29-30 листопада 2018 р.). Яремче, 2018 : ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С. 47 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

15. Носенко О. М., Косюга О. М. Експресія НОХА-10 в ендометрії жінок з аденоміозом і порушеною фертильністю під час вікна імплантації. *Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Чернівці : Медуніверситет, 2019. С. 96-98 (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

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 за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

У представленій дисертаційній 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 і доведення його безпосереднього впливу на перебіг та результати вагітності, визначення можливих морфофункціональних

маткових чинників репродуктивних порушень при аденоміозі, дослідження впливу різних методик преконцепційної підготовки у безплідних жінок з аденоміозом на васкуляризацію міометрія, гормональний статус, протеомний профіль та імунореактивність ендометрія, репродуктивні результати запропонована оптимальна методика преконцепційної підготовки у жінок з аденоміозом. На підставі аналізу особливостей сонографічних, доплерографічних та біохімічних маркерів плацентації, нітрозативного статусу у жінок з аденоміозом у 7-8 тижнів вагітності розроблена, впроваджена патогенетично обґрунтована профілактично-лікувальна методика ведення жінок з аденоміозом у першій половині вагітності, доведені її переваги.

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.

SUMMARY

Kosyuga OM. Prevention and treatment of early gestational complications in women with adenomyosis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for degree of medical sciences candidate after specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

In the presented dissertation the new solution of the actual problem of modern obstetrics and gynecology is presented - to reduce the number and severity of early gestational complications in women with adenomyosis.

The dissertation work presents a new solution to the the actual task problem of modern obstetrics and gynecology - to reduce the number and severity of early gestational complications in women with adenomyosis. Based on a retrospective analysis of the reproductive results of cycles of assisted reproductive technologies in women of good responders with a radiologically established diagnosis of adenomyosis and evidence of its direct influence on the course and results of pregnancy, determination of possible morphofunctional uterine factors of reproductive disorders in adenomyosis, studies of the effect of various methods of preconception training in infertile women of good responders with adenomyosis to myometrial vascularization, hormonal status, proteomic profile, endometrial immunoreactivity and reproductive results, an optimal method of preconception training in women with adenomyosis was proposed. Based on the analysis of the features of sonographic, Doppler and biochemical markers of placentation, nitrosative status in women with adenomyosis at 7-8 weeks of pregnancy, a pathogenetically substantiated prophylactic therapeutic and prophylactic method of managing women with adenomyosis in the first half of pregnancy has been developed, its advantages have been presented. Conducting the proposed pathogenetically grounded prophylactic treatment method for the management of women with adenomyosis leads to a statistically significant reduce the number of complications in the first half of pregnancy,

including the threat of abortion 2.56 times (OR 0.22, 95% CI 0,09-0,55), retrochoric 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), all miscarriages – 2.73 times (OR 0.27, 95% CI 0,09-0.77).

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.

АННОТАЦИЯ

Косюга О. Н. Профилактика и лечение ранних гестационных осложнений у женщин с аденомиозом. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2020.

В представленной диссертационной работе представлено новое решение актуальной задачи современного акушерства и гинекологии – снизить количество и выраженность ранних гестационных осложнений у женщин с аденомиозом. На основании проведения ретроспективного анализа репродуктивных результатов циклов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин хороших ответчиков с радиологически установленным диагнозом аденомиоза и доказательств его непосредственного влияния на течение и результаты беременности, определения возможных морфофункциональных маточных факторов репродуктивных нарушений при аденомиозе, исследования влияния различных методик прекоцепционной подготовки у бесплодных женщин хороших ответчиков с аденомиозом на васкуляризацию миометрия, гормональный статус, протеомный профиль, иммунореактивность эндометрия и репродуктивные результаты предложена оптимальная методика прекоцепционной подготовки у женщин с аденомиозом. На основании анализа особенностей сонографических, доплерографических и биохимических маркеров плацентации, нитрозативного статуса у женщин с аденомиозом в 7-8 недель беременности разработана, внедрена патогенетически обоснованная профилактически лечебно-профилактическая методика ведения женщин с аденомиозом в первой половине беременности, доведены ее преимущества.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, ранние гестационные осложнения, вспомогательные репродуктивные технологии, выкидыш, ретрохориальная гематома, угроза прерывания беременности, прекоцепционная подготовка, длинный протокол, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, протеомный профиль эндометрия, иммунореактивность эндометрия, эндотелиальная дисфункция, окситоциновые рецепторы, контрактильность миометрия, доплерография, дидрогестерон, L-аргинин.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

aГнРГ	–	агоніст гонадотропін-релізінг-гормону
АМГ	–	антимюлерів гормон
антГнРГ	–	антагоніст гонадотропін-релізінг-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
ПАТ	–	поліклональні антитіла
ПІ	–	пульсаційний індекс
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
E ₂	–	естрадіол
GTG-метод	–	метод диференційованого забарвлення хромосом
НОХА 10	–	гомеобоксний ген 10
Hscore	–	індекс імунореактивності
ІЛ	–	інтерлейкін
LIF	–	лейкемію інгібіторний фактор
НК-клітини	–	природні клітини-кілери
NO	–	окис азоту
NOS	–	синтаза окису азоту
PAPP-A	–	протеїн А, асоційований з вагітністю
sgp130	–	розчинний глікопротеїн 130