

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯРОВА ІРИНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 618.177-036.1:618.14-07-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПЕРСОНАЛІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ
НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ПІД ЧАС
ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Ірина ЯРОВА



Науковий керівник: Горбунова Ольга Володимирівна, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ярова І. В. Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2024.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі персоналізованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки.

Під час роботи проведено відкрите, багатоцентрове, когортне, проспективне, рандомізоване, клінічне дослідження на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та на базі Медичного центру «Добробут». Усі пацієнтки надали інформовану згоду на проведення лікувально-діагностичних процедур під час дослідження. Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених завдань було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження, щодо порівняння пацієнток з безпліддям на фоні патології ендометрія із запропонованим нами персоналізованим підходом до відновлення репродуктивної функції (група I – 31 особа, основна група) та пацієнток з безпліддям на фоні патології ендометрія, подальше ведення яких відповідає загальноприйнятій методиці (група II – 32 особи, група порівняння). Контрольна група включала здорових жінок репродуктивного віку 18-45 років (31 особа).

У результаті обстеження було визначено структуру патології ендометрія у жінок з безпліддям, вивчено доцільність оцінки стану ендометрія за допомогою сучасних діагностичних методів: клінічних, ехографічних, морфологічних, імуногістохімічних. Під час дослідження розроблено та

оцінено ефективність запропонованого патогенетично обґрунтованого, персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія у порівнянні із загальноприйнятими методиками впродовж одного року спостереження. Встановлено, що жінки з патологією ендометрія на фоні безпліддя мали підвищені індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ) в маткових артеріях порівняно зі здоровими жінками, а після терапії, направленої на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові, в групі I спостерігали покращення гемодинамічних показників, а саме зниження ІР на 6,0% ($0,8 \pm 0,06$) та зниження ПІ на 18,0% ($2,9 \pm 0,3$), в той час, як в групі II не відбулося суттєвих змін в показниках доплерометрії. В період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості – зміщення піка експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів та збільшення експресії рецепторів порівняно з нормальним ендометрієм: виявлено, що у 77,5% (n=24) жінок в основній групі та у 71,9% (n=23) жінок в групі порівняння були виявлені відмінні варіанти гормонально-рецепторних характеристик ендометрія, що характеризується ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія – подібні до групи контролю показники естрогенових та прогестеронових рецепторів відмічались у 22,5% (n=7) жінок з основної групи та у 28,1% (n=9) жінок з групи порівняння. Також доведено, що поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит асоціюються з підвищеною ймовірністю аномальної експресії рецепторів ендометрія, яка порушує імплантацію та ранній розвиток ембріона, пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні морфологічні, гемодинамічні, імуногістохімічні та мікробіологічні особливості та потребують персоналізованої корекції всіх видів відхилень задля відтворення фертильності.

Отримані результати дозволили розробити алгоритм лікувально-профілактичних заходів із застосуванням персоналізованого ведення жінок з

безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки. Удосконалені та сформовані критерії діагностики, лікування та профілактики патології ендометрія у жінок на етапі прегравідарної підготовки. Запропонований комплексний підхід до ведення пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) дозволив усунути або зменшити ознаки хронічного ендометриту, покращити гемодинаміку матки та ендометрія, реологічні властивості крові, нормалізувати вагінальний мікробіом, нівелювати гормональний та мікронутрієнтний дисбаланс у цих пацієток ще на етапі прегравідарної підготовки, а це, в свою чергу, призвело до підвищення кількості випадків настання вагітностей майже вдвічі (на 86,1%), порівняно з пацієтками, яких вели за загальноприйнятою методикою, що дає право рекомендувати розроблений нами комплексний персоналізований підхід із застосуванням сучасних методів діагностики та лікування для широкого використання у практичній медицині.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, жіноче безпліддя, інфекції сечостатевого тракту, CD138, патологія ендометрія, поліп ендометрія, хронічний ендометрит, гіперплазія ендометрія, ультразвукове дослідження, доплерометрія, гістероскопія, імуногістохімічне дослідження.

SUMMARY

Iarova I. V. Personalization of the management of women with infertility against the background of endometrial pathology during pre-gravid preparation. Qualification scientific work with manuscript rights.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2024.

The dissertation is devoted to the actual problem of a personalized approach to the management of women with infertility against the background of endometrial pathology during pre-pregnancy preparation.

During the work, an open, multicenter, cohort, prospective, randomized, clinical study was conducted at the clinical bases of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine and at the Dobrobut Medical Center. All patients gave informed consent for medical and diagnostic procedures during the study. In order to achieve the goal of the research and to solve the set tasks, a complex clinical-instrumental, laboratory and morphological examination was conducted to compare female patients with infertility on the background of endometrial pathology with our proposed personalized approach to restoring reproductive function (group I – 31 people, the main group) and female patients with infertility on the background of endometrial pathology, the further management of which corresponds to the generally accepted methodology (group II – 32 people, comparison group). The control group included healthy women of reproductive age aged 18-45 (31 people).

As a result of the examination, the structure of the pathology of the endometrium in women with infertility was determined, the expediency of assessing the state of the endometrium using modern diagnostic methods was studied: clinical, echographic, morphological, immunohistochemical. During the study, the effectiveness of the proposed pathogenetically justified, personalized approach to the treatment of women with infertility against the background of endometrial pathology was developed and evaluated in comparison with conventional methods during one year of observation. It was established that women with endometrial pathology on the background of infertility had increased resistance index (IR) and pulsatility index (PI) in uterine arteries compared to healthy women, and after therapy aimed at improving uterine microcirculation and rheological properties of blood, improvement was observed in group I hemodynamic indicators, namely a decrease in IR by 6.0% (0.8 ± 0.06) and a decrease in PI by 18.0% (2.9 ± 0.3), while in group II there were no significant changes in dopplerometry indicators. In the period of the expected implantation window, certain features were established - a shift in the expression peak of estrogen and progesterone receptors and an increase in receptor expression

compared to normal endometrium: it was found that in 77.5% (n=24) of women in the main group and in 71.9% (n =23) women in the comparison group were found to have distinct variants of the hormonal receptor characteristics of the endometrium, characterized by isolated or combined overexpression of steroid receptors in the glands and/or in the stroma of the endometrium - estrogen and progesterone receptor indicators similar to the control group were noted in 22.5% (n=7) of women from the main group and in 28.1% (n=9) of women from the comparison group. It has also been proven that endometrial polyps, endometrial hyperplasia, chronic endometritis are associated with an increased probability of abnormal expression of endometrial receptors, which disrupts implantation and early development of the embryo, patients with infertility on the background of endometrial pathology (chronic endometritis, endometrial polyps, endometrial hyperplasia) have certain morphological, hemodynamic, immunohistochemical and microbiological features and require personalized correction of all types of deviations in order to reproduce fertility.

The obtained results made it possible to develop an algorithm of therapeutic and preventive measures with the use of personalized management of women with infertility against the background of endometrial pathology during pre-gravid preparation. Improved and formed criteria for diagnosis, treatment and prevention of endometrial pathology in women at the stage of pre-gravid preparation. The proposed comprehensive approach to the management of patients with infertility against the background of endometrial pathology (chronic endometritis, endometrial polyps, endometrial hyperplasia) made it possible to eliminate or reduce the signs of chronic endometritis, improve the hemodynamics of the uterus and endometrium, the rheological properties of blood, normalize the vaginal microbiome, level the hormonal and micronutrient imbalance in these patients are still at the stage of pre-gravid preparation, and this, in turn, led to an increase in the number of cases of pregnancy almost twice (by 86.1%) compared to patients who were managed according to the generally accepted method, which gives us the right to recommend the comprehensive personalized treatment developed by us an

approach with the use of modern methods of diagnosis and treatment for wide use in practical medicine.

Keywords: pre-gravid preparation, female infertility, urinary tract infections, CD138, endometrial pathology, endometrial polyp, chronic endometritis, endometrial hyperplasia, ultrasound examination, dopplerometry, hysteroscopy, immunohistochemical examination.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Горбунова ОВ, Єрмолович НА, Висоцький АО, Ярова ІВ, Пузанова ЮВ. Антенатальна охорона плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):47–68. DOI: 10.15574/HW.2021.157.47 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку).

2. Ярова І. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57–64. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2022.262794

3. Горбунова О, Зарічанська Х, Щербінська О, Нецкар І, Ярова І. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5:69–81. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).

4. Горбунова О, Щербінська О, Ярова І. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:72–83. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2023.297797 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).

5. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futur Med* [Internet]. 2024;3(1):27–37. Available from: <https://doi.org/10.57125/FEM.2024.03.30.03>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Ярова ІВ. Диференційований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези міжнародної науково-практичної конференції «Аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку» (7 листопада 2023, Гетеборг, Швеція). 2023;7(11): 341–4.

7. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія. В: Way Science: тези міжнародної науково-практичної конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, Дніпро). 2023;17(8):15–6.

8. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: International Science Group: тези науково-практичної конференції.«Innovative scientific research: theory and practice» (21-24 листопада 2023, Стокгольм, Швеція) 2023;21(11):173–5.

9. Jarova I. A complex approach to the treatment of sterility in women with endometrial pathology. В: Матеріали науково-практичної конференції «Якість життя в глобальному та локальному контекстах: цінності, інновації та мультидисциплінарні вимір» (19 грудня 2023, Ополе, Польща). Ополе, 2023. с. 60–7.

10. Ярова ІВ. Доплерометричний аналіз кровотоку у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези науково-практичної конференції «Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends» (7 лютого 2024, Анкара, Турція). 2024;12(2): 284–9.

11. Ярова ІВ. Демографічна криза та подолання безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Way Science: 5th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates» (8-9 лютого 2024, Дніпро). 2024;20(8):9–11.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	11
ВСТУП	13
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ ФЕРТИЛЬНІСТЬ	
1.1 Епідеміологічні аспекти маткової форми жіночого безпліддя.	
Актуальність. Термінологія	20
1.2 Патологія ендометрія як один з факторів жіночого безпліддя маткового походження	
1.3 Хронічний ендометрит	
1.4 Гіперплазія ендометрія	
1.5 Поліпи ендометрія.....	
1.6 Методи дослідження при матковій формі безпліддя	
1.7 Лікувальні підходи до відновлення фертильності у жінок з патологією ендометрія	
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Дизайн та групи дослідження	
2.2 Методи дослідження	
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ	
3.1 Оцінка репродуктивного здоров'я жінок.....	
3.2 Порівняльна оцінка особливостей репродуктивного здоров'я у жінок груп дослідження	
3.3 Порівняльна оцінка результатів ультразвукового, гістологічного та гістохімічного дослідження у жінок груп дослідження	

	10	
3.4 Аналіз вагінального мікробіому у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія	79	
3.5 Гормональний профіль жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія.....	82	
3.6 Рецептивність ендометрія у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія	83	
РОЗДІЛ 4		
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ПІД ЧАС ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ.....		86
РОЗДІЛ 5		
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ		97
РОЗДІЛ 6		
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		108
ВИСНОВКИ.....		120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		125
ДОДАТКИ.....		151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АМК –	аномальні маткові кровотечі
ВООЗ –	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВВР –	вроджені вади розвитку
ГЕ –	гіперплазія ендометрія
ДНТ –	дефект нервової трубки
ДРТ –	допоміжні репродуктивні технології
Е –	естрадіол
ЕКЗ –	екстракорпоральне запліднення
ЕР –	естрогенові рецептори
ІМТ –	індекс маси тіла
ІР –	індекс резистентності
КОК –	комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ –	лютеїнізуючий гормон
МКПК –	мононуклеарні клітини
МКХ-10 –	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МЦ –	менструальний цикл
ПІ –	пульсаційний індекс
ПНЖК –	поліненасичені жирні кислоти
ПРГ –	прогестерон
ПР –	прогестеронові рецептори
ПРЛ –	пролактин
СПКЯ –	синдром полікістозних яєчників
Т –	тестостерон загальний
ТТГ –	тиреотропний гормон
УЗД –	ультразвукове дослідження
цАМФ –	циклічний аденозинмонофосфат
ФСГ –	фолікулостимулюючий гормон

XE –	хронічний ендометрит
ALICE–	аналіз інфекційного хронічного ендометриту
EGF –	фактор росту епітелію
EMMA –	метагеномний аналіз мікробіома ендометрія
ERA –	матриця рецептивності ендометрія
FGF –	фактор росту фібробластів
IGF-1 –	інсуліноподібний фактор росту
IGFBP-1 –	інсуліноподібний фактор росту-1
IL –	інтерлейкін
LIF –	лейкемія інгібуючий фактор
MTHFR –	метилентетрагідрофолатредуктаза
NK –	природні клітини-кілери
NO –	монооксид азоту
PDGF –	тромбоцитарний фактор росту
PRP –	збагачена тромбоцитами плазма
TNF –	фактор некроза пухлин
VEGF –	фактор росту ендотелія судин

ВСТУП

Актуальність теми. Аналіз сучасної демографічної ситуації в Україні за останні роки свідчить про наявність глибокої демографічної кризи на тлі соціально-економічних та військово-політичних проблем. Війна поглибила демографічну кризу в Україні, посилила міграційні процеси, а також падіння рівня народжуваності. Згідно з даними Держстату України (2023), кількість живонароджених дітей постійно зменшується, а смертність перевищує народжуваність (так, в 2019 році народилось 308 850 дітей, в 2021 році в Україні на світ з'явилося 277 814 немовлят, в 2022 народжуваність зменшилась до 209 403 немовлят, а в 2023 року народилось лише 187 450 дітей – на 10,5% менше, ніж в попередньому році) [149].

Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значна частка припадає на безплідний шлюб, який в Україні складає 12,0-18,0% [3, 5, 95, 213]. Основними причинами розвитку безпліддя є стрес, високий рівень дисгормональних порушень у репродуктивному періоді, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої захворюваності тощо [1, 8, 11, 15].

У структурі жіночого безпліддя матковий фактор складає 20-30% [23, 27, 110]. Незалежно від причини, в основі безпліддя маткового генезу лежить порушення процесів імплантації ембріона в середині лютеїнової фази менструального циклу на стадії бластоцисти, пов'язане з патологічним станом ендометрія [35, 46, 60].

На сьогодні патологію ендометрія розглядають як важливий фактор, що визначає фертильність. Тому особливого значення набуває оцінка стану ендометрія, включаючи використання сучасних високо інформативних методів. Починаючи з 1950-х років – з простого гістологічного дослідження ендометрія, ми перейшли в молекулярну еру з використанням функціональних тестів, які оцінюють проліферацію, диференціацію, рецептивність ендометрія та відстежують маркери запалення [6, 9, 31, 151].

Готовність ендометрія до зачаття визначається станом ендокринної регуляції, гормонами яєчників, рецептивністю, апоптозом клітин ендометрія, станом кровотоку на рівні спіральних артерій матки [8, 10, 35, 36].

Однією з найпоширеніших причин жіночого безпліддя вважають хронічний ендометрит (ХЕ), який характеризується латентним, а тому тривалим перебігом, порушує репродуктивну функцію жінки, є однією з причин патології ендометрія та невдалих спроб екстракорпорального запліднення, перешкоджає імплантації та плацентації. Частота ХЕ у пацієток з безпліддям та невиношуванням складає 65% [3, 12, 26, 37].

Патогенетичні механізми розвитку ХЕ пов'язані з тривалою безсимптомною персистенцією збудника в тканинах ендометрія, що призводить до порушень циклічної біотрансформації та рецептивності ендометрія, експресії піноподій, значним імуним зрушенням, порушенням кровопостачання, трофіки та регенерації [16, 30, 45, 63]. В результаті цього відбувається заміщення функціональної тканини на фіброзну, її витонченість та формування неповноцінного «вікна імплантації». Як наслідок, ХЕ перешкоджає нормальній імплантації ембріона в порожнину матки і веде до несприятливих репродуктивних результатів [44, 45, 55, 75].

Можливими причинами маткової форми безпліддя, наряду із запальними процесами в ендометрії, вважають поліпи ендометрія, гіперпластичні процеси ендометрія (ГЕ) [6, 42, 58].

В структурі гінекологічних захворювань на частку ГЕ припадає 15-40% [94, 108]. Зв'язок ГЕ з безпліддям підтверджуються частим виявленням цієї патології у пацієток, що включаються до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – близько 30% [33, 48, 158].

Гіперпластичні процеси ендометрія можуть негативно впливати на імплантацію, у зв'язку з відсутністю необхідних перетворень в імплантативному ендометрії, а саме переважання процесів проліферації над процесами апоптозу, що призводить до зміни рецептивності ендометрія [4, 55, 156, 157].

За даними низки досліджень, поширеність поліпів ендометрія складає до 6-15% у безплідних жінок та до 30% у загальній популяції [1, 58, 74]. Утворення поліпів ендометрія пов'язують з підвищеним рівнем інгібуючих факторів, таких як глікоделін, який може пригнічувати функцію природних клітин-кілерів та знижувати кровообіг в слизовій оболонці матки. Як наслідок, ці ефекти можуть призвести до порушення імплантації та збільшення частоти викиднів [70, 93, 159-162].

Попри значні успіхи в дослідженні впливу хронічного ендометриту, гіперплазії та поліпів ендометрія на фертильність, багато питань діагностики та лікування даної патології ще далекі від остаточного рішення. Тому не менш важливим є сучасний діагностичний підхід до уточнення особливостей патогенезу та причин розвитку патології ендометрія: імуногістохімія, гістероскопія, ультразвукова діагностика, доплерометрія, дослідження гормонального профілю та визначення біоценозу піхви.

Провідну роль в процесі імплантації займає так звана рецептивність ендометрія, тобто здатність останнього забезпечити необхідні етапи імплантації. Рецептивність – це комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими часовими і просторовими константами, які визначають здатність ендометрія до імплантації [21, 76, 127, 132].

Гістероскопія має більш високу чутливість та специфічність у виявленні внутрішньоматкової патології в порівнянні з трансвагінальним ультразвуковим дослідженням, при цьому незаперечною перевагою гістероскопії є можливість не тільки діагностувати різну внутрішньоматкову патологію, але і провести її одночасне лікування (принцип «see-and-treat») [114, 117, 172-175]. За даними досліджень, гістероскопія (діагностична і/або оперативна) з подальшим лікуванням внутрішньоматкової патології сприяють збільшенню настання вагітностей та зменшенню частоти втрат вагітності в 1,5 рази [116, 121, 124].

Незважаючи на значні успіхи сучасної гінекології у лікуванні патологічних станів ендометрія, оптимізація діагностично-лікувальної тактики

продовжує залишатись актуальною. Сьогодні на перший план виходить пошук нових методів діагностики, результати застосування яких дозволяють призначати адекватну патогенетичну терапію з метою покращення репродуктивного здоров'я жінки. Наша дисертаційна робота буде присвячена персоналізації ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія – темі, що має важливе медико-соціальне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Наукова робота є частиною науково-дослідної роботи, яку здійснює кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Персоналізація ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки». номер державної реєстрації 0120U105766, термін виконання 2020-2024 роки, здобувач є виконавцем теми.

Мета і завдання дослідження

Метою нашого дослідження стало впровадження диференційованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія в залежності від її форми на підставі дослідження клініко-лабораторних і морфофункціональних особливостей різних патологічних станів ендометрія та розробки ефективних заходів прегравідарної підготовки для них.

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

1. Надати клінічну характеристику жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія.
2. Вивчити частоту та структуру патології ендометрія у жінок з безпліддям.
3. Виявити основні фактори ризику розвитку патології ендометрія.
4. На підставі клінічної, морфологічної, імуногістохімічної характеристики ендометрія оцінити стан слизової оболонки матки при різних варіантах патології ендометрія.
5. Розробити патогенетично обґрунтований диференційований підхід до лікування жінок з безпліддям.

Об'єкт дослідження – патологічні стани ендометрія у жінок з безпліддям.

Предмет дослідження – персоналізація ведення та прегравідарна підготовка жінок з безпліддям на тлі різних варіантів патології ендометрія.

Методи дослідження – клінічні (анамнестичні дані, об'єктивне та суб'єктивне обстеження), лабораторні (загальноклінічні, мікроскопічні, цитологічні, бактеріологічні, гормональний профіль), апаратні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД), гістероскопія), морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Розроблено персоналізований підхід до тактики ведення пацієток з патологією ендометрія (хронічним ендометритом, гіперплазією ендометрія, поліпами ендометрія) на підставі сучасної діагностики з метою відновлення фертильності на етапі прегравідарної підготовки.

Визначено найбільш вагомні критерії діагностики, а саме місце морфологічного та імуногістохімічного досліджень, для обрання оптимальних методів лікування безпліддя у жінок на фоні патології ендометрія.

Проаналізовано зміни гормонального профілю у пацієнтів з патологією ендометрія (хронічним ендометритом, гіперплазією ендометрія, поліпами ендометрія).

Виявлено кореляційні зв'язки між патологічними станами ендометрія (хронічним ендометритом, гіперплазією та поліпами ендометрія), наслідком яких стають порушення кровообігу в маткових артеріях, зміни рецептивності ендометрія, порушення вагінального біоценозу, та безпліддям у жінок.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено персоналізований підхід до тактики ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія з урахуванням віку жінки, анамнестичних даних та сучасних методів діагностики.

Визначено найбільш значущі критерії діагностики патологій ендометрія.

Впроваджено алгоритми персоналізованого підходу до тактики ведення пацієнток з безпліддям на фоні патології ендометрія на етапі прегравідарної підготовки.

Доведено ефективність розробленого нами диференційованого підходу до ведення пацієнток з безпліддям на фоні патології ендометрія під час прегравідарної підготовки.

Особистий внесок здобувача. Планування та проведення дослідження здійснювалось у 2020-2023 роках. У співпраці з керівником обрана тема, визначено дизайн наукової роботи. Автором самостійно проаналізовані літературні джерела та проведений інформаційно-патентний пошук з проблеми жіночого безпліддя, обумовленого матковим фактором. Самостійно сформовані групи дослідження, проведені комплексне клініко-лабораторне обстеження, ехографічні дослідження з подальшою їх інтерпретацією, доплерометрія, гістероскопія та забір і підготовка матеріалів для імуногістохімічних досліджень з визначенням рецептивності ендометрія на наявність плазматичних клітин, на підставі чого розроблені алгоритми обстеження, лікування та ведення пацієнток з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, гіперплазії ендометрія та поліпів ендометрія) на етапі прегравідарної підготовки. Автором самостійно здійснено та описано інтерпретацію й аналіз результатів дослідження, проведено статистичну обробку матеріалів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, а також забезпечене впровадження їх в клінічну практику лікувальних закладів міста Києва.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи доповідалися і обговорювалися на наукових конференціях Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, 2021-2023 роки), на Міжнародній навчально-науковій школі Інституту сімейної медицини «Сучасні академічні знання у практиці лікаря загальної практики – сімейного лікаря. Сесія № 5» (16.09.2021, Київ, Україна), міжнародній науково-практичній конференції «Аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції

розвитку» (07.11.2023, Гетеборг, Швеція), міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства», доповідь «Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія» (16.11.2023, Дніпро, Україна), міжнародній науково-практичній конференції «Innovative scientific research: theory and practice» (19.11.2023, Стокгольм, Швеція), науково-практичній конференції «Якість життя в глобальному та локальному контекстах: цінності, інновації та мультидисциплінарні виміри» (19.12.2023, Ополе, Польща), міжнародній науково-практичній конференції «Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends» (07.02.2024, Анкара, Турція), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жінка та війна: формули виживання. Частина XVII» (20.02.2024, Київ, Україна), 5th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates» (08.02.2024, Дніпро, Україна).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 3 статті у журналах, що індексовані в базі даних SCOPUS, 1 стаття у науковому фаховому виданні України і 1 стаття у міжнародному журналі, та 6 тез доповідей на міжнародному та всеукраїнському рівнях.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 153 сторінках друкованого тексту, з них 124 сторінки основного тексту. Наукова робота складається зі вступу, аналізу сучасних поглядів на патологію ендометрія як важливий фактор, що визначає фертильність, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 15 таблицями та 22 рисунками. Список літератури викладений на 26 окремих сторінках і включає 217 джерел, з них 155 кирилицею та 62 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ ФЕРТИЛЬНІСТЬ

1.1 Епідеміологічні аспекти маткової форми жіночого безпліддя. Актуальність. Термінологія

Проблема безпліддя є найбільш пріоритетною та актуальною в медицині розвинених країн, що пов'язано з досить високою частотою безпліддя у світі та відсутністю позитивної динаміки відтворення населення. Попри те, що допоміжні репродуктивні технології досягли великих успіхів, кожна 9 пара в Європі та США страждає від імплантаційних порушень, а поширеність повторних невдач імплантації у програмах з використанням ДРТ становить до 15-20% [24, 62, 63, 190].

На безпліддя страждають від 8 до 12 подружніх пар репродуктивного віку у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), частота безплідних шлюбів 15-20% вважається критичним рівнем у відтворенні населення [17, 50, 82, 98], а при використанні демографічного підходу до оцінки частоти безпліддя у світі 18 млн жінок страждає на первинну і 168 млн – на вторинну безплідність [17].

Вважається, що 40-60% безплідних шлюбів зумовлена порушеннями репродуктивної функції жінки, 5-6% – чоловічим фактором безпліддя, 27-48% – взаємними порушеннями, у 5% пар причину інфертильності виявити не вдається [35, 63, 72, 94]. При стабільній частоті традиційних варіантів жіночої безплідності – ендокринного, трубно-перитонеального, ендометріоз-асоційованого, за останнє десятиліття суттєво зросла роль поєднаних форм та чоловічого фактора, насамперед, через поліпшення сучасних методів діагностики. При цьому вчені-дослідники і клініцисти одностайні на думці, що в основі патогенезу форм, які важко виявляються, так само як і низької ефективності їх подолання, часто лежать морфофункціональні порушення ендометрія, що призводять до дефектів його рецептивності [66, 72, 83, 122].

Як відомо, матка є органом, у якому відбуваються імплантація та подальший розвиток вагітності, у зв'язку з чим патологія матки може бути причиною безпліддя, обумовлюючи маткові форми безпліддя (код N97.2 за МКХ-10), які можуть викликати такі захворювання та патологічні стани як міома, аденоміоз, вади розвитку матки, гіперпластичні процеси ендометрія, синехії, рідко зустрічаються форми, такі як сторонні тіла матки, патологія положення, а також патологія шийки матки (стани після конізації, трахелектомії, а також цервікальні) [22, 33, 64, 101].

На сьогоднішній день патологію ендометрія розглядають як важливий фактор, що визначає фертильність, тому особливого значення набуває оцінка цієї складової, включаючи використання витончених методів, які дозволяють оцінити її функціональний потенціал. Починаючи з 1950-х років, з простого гістологічного дослідження ендометрія, ми перейшли в молекулярну еру з використанням функціональних тестів, які оцінюють проліферацію, диференціацію та відстежують маркери запалення [6, 9, 31, 151].

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і закордонних дослідників, складає від 10 до 20%. У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком займає вище місце і сягає 20-30% [23, 27, 110].

Важливим аспектом теоретичної та практичної гінекології є зростання патології ендометрія, яка насамперед призводить до порушення імплантаційних процесів на стадії бластоцисти в середині лютеїнової фази менструального циклу та викликає безпліддя [105, 112, 131, 145].

Згідно з визначенням ВООЗ, Міжнародної класифікації хвороб та проблем пов'язаних зі здоров'ям 10-го перегляду (МКХ-10), діагноз безпліддя встановлюється за відсутності вагітності у подружжя репродуктивного віку впродовж одного року регулярного статевого життя без застосування контрацепції [51].

Безпліддя може бути первинним – у жінок, які живуть статевим життям без використання контрацепції і які не мали жодної вагітності, та вторинним – якщо була вагітність в минулому, але після цього не наступала впродовж

року регулярного статевого життя без використання контрацепції [60, 77, 120, 188].

Безпліддя може бути абсолютним – при нездатності одного або обох партнерів мати дітей у цьому або інших шлюбах, та відносним, коли жінка або чоловік здатні мати дітей поза спільним подружнім життям. Також розглядають субфертильність, при якій безплідність зумовлена зниженням репродуктивної функції одного чи обох партнерів [188, 189].

Згідно з МКХ-10 стани, пов'язані з безпліддям в парі [18]:

- N97.0 Жіноче безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції;
- N97.1 Жіноче безпліддя трубного походження;
- N97.2 Жіноче безпліддя маткового походження;
- N97.3 Жіноче безпліддя шийкового походження;
- N97.4 Жіноче безпліддя, пов'язане з чоловічими факторами;
- N97.8 Інші форми жіночого безпліддя;
- N97.9 Жіноче безпліддя, неуточнене.

Серед причин дефекту імплантації яйцеклітини, пов'язаних з безпліддям маткового походження, розглядають наступні патологічні стани ендометрія [18]:

- N84.0 Поліп ендометрія
- N85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія
- N71.1 Хронічний ендометрит

1.2 Патологія ендометрія як один з факторів жіночого безпліддя маткового походження

В структурі жіночого безпліддя матковий фактор займає одне з провідних місць від 25,2 до 42,3% [36, 42, 64, 116].

Однією з найпоширеніших причин жіночого безпліддя вважають хронічний ендометрит, який характеризується латентним, а тому тривалим перебігом, порушує репродуктивну функцію жінки, є однією з причин пато-

логії ендометрія та невдалих спроб екстракорпорального запліднення, перешкоджає імплантації та плацентації. В Україні, в структурі внутрішньоматкової патології, у пацієнток з безпліддям та невиношуванням вагітності, найвище місце займає хронічний ендометрит, який складає 65% [37, 53, 73, 213].

Незалежно від причини, в основі безпліддя маткового генезу лежить порушення процесів імплантації ембріона на стадії бластоцисти в середині лютеїнової фази менструального циклу, пов'язане з патологічним станом ендометрія. Можливими причинами маткової форми безпліддя наряду із запальними процесами у ендометрії вважають поліпи ендометрія, гіперпластичні процеси ендометрія [10, 22, 25, 53].

Як відомо, матка є органом, у якому відбуваються імплантація та подальший розвиток вагітності, у зв'язку з чим патологія матки може бути причиною безпліддя, обумовлюючи маткові форми безпліддя (код N97.2 за МКХ-10), які можуть викликати такі захворювання та патологічні стани як міома, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрія, синехії, вади розвитку матки, гіперплазія ендометрія, гіпоплазія матки, рідко зустрічаються сторонні тіла матки, патологічні положення матки, а також патологія шийки матки, в тому числі стани після конізації шийки матки, трахелектомії тощо [18, 50, 63, 64].

На сьогоднішні патологію ендометрія розглядають як важливий фактор, що визначає фертильність. Тому особливого значення набуває оцінка цієї складової, включаючи використання витончених методів, які дозволяють оцінити її функціональний потенціал. Починаючи з простого гістологічного дослідження ендометрія, ми перейшли в молекулярну еру з використанням функціональних тестів, які оцінюють проліферацію, диференціацію та відстежують маркери запалення [6, 9, 31, 151]. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і закордонних дослідників, становить від 10 до 20%. У структурі жіночого безпліддя матковий чинник з кожним роком займає вище місце і досягає 20-30% [23, 27, 110].

Важливим аспектом теоретичної та практичної гінекології є зростання патології ендометрія, яка насамперед призводить до порушення імплантаційних процесів на стадії бластоцисти в середині лютеїнової фази менструального циклу та викликає безпліддя [46, 63, 153].

1.3 Хронічний ендометрит

В структурі репродуктивних порушень, у жінок у всьому світі значне місце займають запальні захворювання органів малого таза, що призводять до порушення менструальної функції у 40-43% та вважаються причиною безпліддя у 80-82% випадків [79, 80, 84, 119].

Частота хронічного ендометриту досягає 65% в загальній популяції та частіше зустрічається у жінок репродуктивного віку 25-35 років. У жінок з нез'ясованою причиною безпліддя частота цієї патології складає від 40 до 55%, в групі жінок з невдалими спробами циклів ДРТ – від 14 до 57%, у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності – від 43 до 56% [42, 43, 118].

Хронічний ендометрит – це клініко-морфологічний синдром, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, що призводять до порушення циклічної біотрансформації та рецептивності слизової оболонки тіла матки [8, 22].

За класифікацією FIGO PALM-COEIN патологія ендометрія інфекційного генезу є одним з етіологічних факторів аномальних маткових кровотеч [150].

Інфекційний фактор в розвитку ХЕ

Згідно із загальним визначенням, ХЕ – це патологічний процес запального генезу з порушенням структури та функції ендометрія, що характеризується такими переважно ранніми репродуктивними невдачами, як мимовільний викидень, завмерла вагітність, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріонів, безпліддям та ускладненням вагітності та післяпологового періоду [22, 40, 41 42].

У результаті пошкодження ендометрія при хронічному ендометриті порушується його циклічна трансформація та рецептивність, змінюється співвідношення стероїдних рецепторів, знижується сприйнятливність до ендогенних гормонів і, як наслідок, порушується проліферативна активність на фоні хронічного запального процесу [19, 43, 80, 122].

Активація імунокомпетентних клітин, підвищене вироблення цитокінів та інших біологічно активних речовин, призводять до порушення мікроциркуляції, ексудації та фіброзу ендометрія і, як результат, негативно впливають на його рецептивні властивості [89, 90, 125].

Гіперактивність фагоцитів ендометрія стимулює функцію фібробластів, що в умовах неадекватного імунної відповіді призводить до посиленого синтезу компонентів сполучної тканини, формується порушення мікроциркуляції з фіброзом строми ендометрія та утворенням внутрішньоматкових синехій різного ступеня вираженості, що обмежують процеси імплантації та розвитку ембріона [43, 97, 104, 128].

Прозапальні цитокіни активують протромбіназу, провокують мікротромбози та інфаркти трофобласта, його відшарування, тим самим обмежують інвазію цитотрофобласту. Всі ці процеси є морфологічним субстратом втрат вагітності на різних термінах гестації [42, 52, 154].

Механізм переривання вагітності у пацієток з ХЕ пов'язаний з гіпоплазією залоз, строми, судин ендометрія, недостатнім накопиченням глікогену, білків, факторів росту, зростанням кількості прозапальних цитокінів, що призводить до імплантаційної недостатності та відторгнення плодового яйця [76, 133, 134].

Особливості рецептивності ендометрія при ХЕ

Згідно з визначенням, рецептивність має під собою особливий стан ендометрія в лютеїнову фазу, під час формування вікна імплантації, при якому ендометрій відрізняється високими адгезивними властивостями, що сприяє синхронній імплантації ембріона [69, 98, 138].

У низці робіт виявлено, що у пацієнок з ХЕ спостерігається розлад рецептивності ендометрія, яка включає пошкодження поверхневого епітелію слизової оболонки матки, порушення дозрівання піноподій до моменту «вікна імплантації» та гіперекспресію естрогенових рецепторів (ЕР) [37, 132, 134].

При ХЕ визначається зміщення максимального піка експресії рецепторів естрогену та прогестерону у бік проліферативної фази, зменшення кількості клітин, що експресують рецептори, більш раннє виснаження рецепторного апарату з різким зниженням естрогенових рецепторів у ранню секреторну фазу. Аналогічні зміни характерні й для рецепторів до прогестерону у клітинах епітелію залоз [5, 25, 98, 127].

Зниження при ХЕ кількості прогестеронових рецепторів (ПР) призводить до зниження цитотоксичних лімфоцитів, а також підвищенню експресії НК-клітин. У результаті виникає імунна цитотоксична реакція на ембріон, а підвищена кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази і порушенню кровообігу в ендометрії [129, 130, 133].

Існує розподілення ХЕ в залежності від варіантів експресії рецепторів до естрогенів. Так при *гіперпластичному варіанті ХЕ* кількість рецепторів до естрогену вище в залозах, а експресія до прогестерону значно знижена.

При *гіпопластичному варіанті ХЕ* експресія рецепторів до естрогенів підвищена в стромі, тоді як кількість рецепторів до прогестерону знаходиться у фізіологічних нормах [125, 127].

Імунологічні аспекти ХЕ

До причин, які негативно впливають на ендометрій, відносять і неінфекційні фактори. Ведуться дискусії про запальний процес в слизовій оболонці матки, як прояв аутоімунної агресії на травматичний вплив зовнішніх агресивних факторів, таких як хірургічні втручання, діагностичне вишкрібання порожнини матки, гістероскопія, хірургічний аборт [30, 43, 52, 85].

В даний час ХЕ розглядається як аутоімунний процес, індукований інфекціями, що погресують надалі як самопідтримуюча патологічна реакція. Істотна роль у розвитку ХЕ належить порушенням місцевого та загального

імунітету, маніфестуючим запальним ускладненням після оперативних втручань, пологів, абортів, інфекційним ураженням шийки матки та піхви [27, 36, 87, 94].

Тривала стимуляція імунокомпетентних клітин ендометрія інфекційним збудником призводить до декомпенсації регуляторних механізмів локального гомеостаза, що підтримує персистенцію інфекційного процесу. Хронічна активація клітинних та гуморальних запальних реакцій супроводжується підвищеним виробленням цитокінів та інших біологічно активних речовин [97, 112, 116].

З позиції локального імунного статусу було доведено, що секреторна функція ендометрія пацієток з ХЕ демонструє підвищення експресії НК клітин (Natural killer cells, NK cells), підвищення рівня прозапальних факторів: фактора некроза пухлини (Tumor necrosis factor, TNF) в 3 рази, інтерлейкіна (interleukin, IL) в 2,7 разів, інтерферона гамма (interferon gamma, IFG) в 1,4 разів порівняно зі здоровими пацієнтами [25, 54, 64 132].

Існує думка, що при ХЕ неповноцінна секреторна трансформація ендометрія обумовлена порушеною експресією генів. В результаті вивчення генетичних факторів P. Pirtea та співавторами (2020) було виявлено в біоптатах ендометрія з наявністю хронічного запального процесу підвищену експресію гена білка зв'язуючий інсуліноподібний фактор росту-1 (Insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1) [37]. IGFBP-1 секретується із стромальних клітин ендометрія в процесі децидуалізації, негативно впливаючи на процеси імплантації ембріона.

У зв'язку з тривалою безсимптомною персистенцією збудника в тканинах ендометрія відбувається порушення циклічної трансформації та рецептивності ендометрія, зниження експресії піноподій, значні імунні зрушення, порушення кровопостачання, трофіки, регенерації, заміщення функціональної тканини на фіброзну, що призводить до формування неповноцінного вікна імплантації, яке перешкоджає нормальній імплантації ембріона в порожнину матки і веде до несприятливих репродуктивних результатів [130, 134, 138].

1.4 Гіперплазія ендометрія

В структурі гінекологічних захворювань на частку *гіперплазії ендометрія (ГЕ)* припадає 15-40%. Зв'язок ГЕ з безпліддям, підтверджуються частим виявленням цієї патології у пацієнток, що включаються до програм ДРТ (близько 30%). При цьому поліпи ендометрія зустрічають вдвічі частіше, ніж ГЕ [74, 154, 155].

ГЕ у жінок репродуктивного віку є потенційною причиною зниження фертильності та фактором ризику онкологічної патології [48, 50, 53, 62].

Гіперплазія ендометрія – це гормональнозалежна патологія ендометрія, яка розвивається на тлі відносної або абсолютної гіперестрогенії та проявляється морфологічними змінами в залозах та стромі ендометрія. ГЕ розвивається, якщо естрогени, не зустрічаючи протидії прогестерону, стимулюють зростання клітин ендометрія через зв'язування з естрогеновими рецепторами в ядрах клітин ендометрія [33, 40, 41, 157].

ГЕ є патологічною проліферацією залоз ендометрія зі збільшенням відношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм. Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно і знаходяться в стромі при співвідношенні залоз до стромы 1:1 [4, 19, 33, 157].

ВООЗ ухвалила дворангову або бінарну класифікацію гіперплазії ендометрія, щоб поліпшити відтворюваність результатів: гіперплазія ендометрія без атипії та гіперплазія ендометрія з атипією [18].

Згідно з класифікацією МКХ-10 розрізняють:

- залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія;
- поліпи ендометрія (залозисті та залозисто-кістозні);
- атипова гіперплазія ендометрія (*син.* – аденоматоз, аденоматозно-вогнищева гіперплазія або дифузна, що включає і аденоматозні поліпи) [18].

Як відомо, ендометрій є органом-мішенню для статевих гормонів через присутність у ньому специфічних рецепторів. Збалансований гормональний вплив через цитоплазматичні та ядерні рецептори забезпечує фізіологічні

циклічні перетворення слизової оболонки матки. Порушення гормонального статусу жінки, може призводити до зміни росту та диференціювання клітинних елементів ендометрія та спричинити розвиток гіперпластичних процесів [38, 131, 155, 158].

В основі ГЕ лежить зміна в залозисто-стромальних взаємовідносинах, що супроводжується розладом координації між залозистими і стромальними компонентами, зумовлене порушенням дії стероїдних гормонів на субклітинному рівні [155, 158].

При дослідженні морфологічних особливостей залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія ендометрій потовщений, відсутній поділ на компактний та спонгіозний шар, порушується правильність розподілу залоз у стромі, характерні кістозно-розширені залози. Кількість залоз не збільшується, але у зв'язку з посиленою проліферацією залози набувають звивистої форми, і на зрізі, що проходить через окремі витки однієї і тієї ж залозистої трубочки, створюється враження великої кількості залоз. Кістозне розширення залоз при залозисто-кістозній гіперплазії відбувається внаслідок різної інтенсивності проліферації епітелію на окремих ділянках залоз та відмінностей у ступені проліферації стромі. У стромі, як правило, клубків спіральних артерій немає [153, 157, 166, 173].

До виникнення ГЕ у жінок різного віку призводять: порушення центрального регулювання репродуктивної системи, що викликають недостатність лютеїнової фази та ановуляцію; гіперпластичні процеси в яєчниках (стромальна гіперплазія, текоматоз, фолікулярна кіста з гіперплазією тека-та/або гранульозних клітин); гормональні пухлини яєчників (гранульозоклітинні, тека клітинні та ін.); порушення тканинної рецепції, жирового обміну, метаболізму статевих гормонів при патології гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту, імунітету та функції щитовидної залози [38, 154, 157, 189].

Звертає на себе увагу те, що ГЕ нерідко поєднується з патологією, яка сама собою здатна індукувати безпліддя. Так, ознаки підвищення проліфе-

ративної активності ендометрія виявляють практично у всіх хворих з хронічною ановуляцією та гіперестрогенією, що обумовлюються різними ендокринопатіями. Слід зазначити, що особливо часто ці процеси діагностують у пацієток із СПКЯ на тлі гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Відзначають також часте поєднання ГЕ з трубними та перитонеальними факторами, що провокуються хронічними запальними процесами, а також з аденоміозом та міомою [156, 157, 205, 208].

У репродуктивному віці причиною порушення циклічної гонадотропної функції можуть бути стреси, зміна клімату, інфекції, гормональні зрушення після переривання вагітності, ендокринні захворювання: СПКЯ, метаболічний синдром, діабет, гіпотиреоз, ожиріння, прийом деяких лікарських препаратів. Результатом порушення гонадотропної функції гіпофіза є гормональна дисфункція яєчників, що протікає за типом ановуляції, з персистенцією або атрезією фолікулів. При цьому має місце абсолютна або відносна гіперестрогенія при нормальному рівні естрадіолу та низькому рівні прогестерону. Гіперестрогенія є причиною розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, у тому числі й атипічної гіперплазії [38, 156, 157].

ГЕ та рецептивність

У сучасній науковій літературі представлені дані щодо взаємозв'язку гіперпластичних процесів ендометрія та порушень рецепторного апарату слизової оболонки матки.

Відомо, що при комплексній неатипічній ГЕ в імплантаційний період відбувається переважання процесів проліферації над апоптозом, що призводить до змін рецептивності ендометрія. Апоптоз, або програмована клітинна загибель клітини, – одне із важливих фізіологічних процесів, необхідний для підтримки клітинного складу органів та тканин, видалення аутореактивних клітин та клітин, які пройшли свій життєвий цикл [98, 110, 127].

При всіх типах гіперплазії ендометрія у ***фазу проліферації*** відзначається зниження експресії EP та PP порівняно з нормальним ендометрієм. При порівнянні результату імуногістохімії з нормальним ендометрієм у ***секре-***

торну фазу спостерігається зворотна картина: при ГЕ експресія EP, PR значно вища [130, 132, 144].

Порушення рецептивності ендометрія у жінок з ГЕ та ХЕ проявляється в зниженні кількості розвинутих піноподій, порушенні в стадіях їх розвитку, мозаїцизмом [115, 129, 153, 155].

Актуальність вивчення ГЕ пов'язана в першу чергу зі зв'язком даної патології з порушенням репродуктивної функції жінки, аномальними матковими кровотечами (АМК) та порушенням менструального циклу (ПМЦ). АМК, як найбільш частий клінічний прояв ГЕ, є основною причиною госпіталізацій та хірургічних втручань. Як наслідок, одним із факторів розвитку ХЕ та безпліддя є агресивний механічний вплив на базальний шар ендометрія, при внутрішньоматковому інструментальному втручанні [42, 156, 157].

1.5. Поліпи ендометрія

Поширеність поліпів ендометрія складає до 6-15% у безплідних жінок та до 30% у загальній популяції. За даними низки досліджень, частота поліпів ендометрія, діагностованих за допомогою гістероскопії у жінок з нез'ясованим безпліддям, становить від 16,5 до 26,5%, у безплідних жінок з ендометріозом – до 46,7% та у жінок з повторною втратою вагітності – від 0,6 до 5,0% [1, 64, 145, 154].

Поліп ендометрія – це доброякісне утворення всередині порожнини матки, яке утворюється внаслідок гіперплазії клітин базального шару ендометрія [157].

Детальний аналіз клінічних робіт вказує, що поліпи являють собою внутрішньоматкові розростання ендометрія, які складаються з ендометріальних залоз, стромы та кровоносних судин, можуть бути поодинокими чи множинними, розмірами від кількох міліметрів до кількох сантиметрів, на широкій основі чи на ніжці [1, 64, 70, 154].

Не зважаючи на стрімкий розвиток медицини, епідеміологія утворення поліпів залишається досить неясною, а їх гетерогенність робить мало ймовірним визначення одного фактора. Згідно з результатами систематичного огляду U. Ingrassalo та співавторів (2013) найбільш суттєвий вплив на дану патологію чинять наступні фактори [162]:

- гіперестрогенія;
- ановуляція та недостатнє вироблення прогестерону;
- ожиріння;
- порушення проліферації та зниження процесів апоптозу;
- порушення рецепторного апарату ендометрія;
- гіпертензія;
- хронічний ендометрит;
- гормональні порушення;
- цукровий діабет;
- приймання тамоксифену;
- оперативні втручання в порожнині матки (плацентарний поліп).

Крім того, розвитку поліпів ендометрія можуть сприяти генетичні фактори. За даними систематичного огляду повідомляється про цитогенетичні модифікації у 6 та 12 хромосомах, які можуть змінювати проліферативний процес і призводить до надмірного росту ендометрія та утворення поліпів [58, 64, 159, 163].

В останні декілька років особлива увага в етіопатогенезі утворення поліпів, лейоміом, аденоміозу зосереджена на визначенні ролі змін матричних металопротеїназ та цитокінів в ендометрії. Слід зазначити, що саме ці біохімічні медіатори беруть участь у розвитку патології ендометрія, що викликає безпліддя [1, 23, 64, 176].

Поліп ендометрія трактують як результат продуктивного хронічного ендометриту, що вимагає, в першу чергу, адекватного протизапального і хірургічного лікування, а доцільність призначення гормональної терапії

визначається особливостями морфофункціональної структури ендометрія, що відображає ті чи інші зміни ендокринного гомеостазу.

Привертає до себе увагу те, що утворення поліпів ендометрія пов'язують з підвищеним рівнем інгібуючих факторів, а саме глікоделін, який може пригнічувати функцію природних клітин-кілерів та знижувати кровообіг в слизовій оболонці ендометрія. Як наслідок, ці ефекти можуть призвести до порушення імплантації та збільшення частоти викиднів [159, 163]. Поліпи локалізовані в області дна матки та в ділянках вічок маткових труб можуть механічно впливати на настання вагітності та порушувати нормальне функціонування клітин шляхом хронічного запального процесу [160, 161].

Термін «поліп ендометрія» – трактують як результат продуктивного хронічного ендометриту, що вимагає, в першу чергу, адекватного проти-запального і хірургічного лікування, а доцільність призначення гормональної терапії визначається особливостями морфофункціональної структури ендометрія, що відображає ті чи інші зміни ендокринного гомеостазу [4].

На сьогоднішній день стандартом діагностики поліпів ендометрія вважається УЗД діагностика та гістероскопія.

Як відомо, за морфологічною структурою розрізняють *залозисті* (залозисто-кістозні, залозисто-фіброзні) та *фіброзні* поліпи, однак точно це визначає гістологічне дослідження [164].

За гістологічною будовою виділяють два типи поліпів ендометрія: поліпи, що містять **елементи функціонуючого ендометрія**, які реагують на дію естрогенів і прогестерону, як і тканина ендометрія, що їх оточує, та поліпи, що складаються з **незрілого ендометрія базального шару**, гормонально малоактивні. Строма в поліпах першого типу така сама, як і в гіперплазованому ендометрії, та їх доцільніше відносити до поліповидної форми гіперплазії ендометрія. Строма у поліпах другого типу складається з фіброзних та гладком'язових елементів, і цей тип поліпа відносять до справжніх залозистих поліпів [159, 160, 164].

1.6 Методи дослідження при матковій формі безпліддя

Основними методами оцінки ендометрія при безплідді є проведення ультразвукового дослідження, доплерометрії маткових судин, гістероскопії та пайпель-біопсії, імуногістохімічного, бактеріологічного, патоморфологічного та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дослідження.

Ультразвукове дослідження

Ультразвукове дослідження відіграє ключову роль у веденні жінок в безплідних парах. Хоча двовимірне зображення надає більшу частину діагностичної інформації під час сканування органів малого таза, сучасне ультразвукове обладнання включає вдосконалену доплерографію та тривимірні засоби, які покращують розуміння та оцінюють стан матки та ендометрія [6,147, 165, 168].

Васкуляризація ендометрія та матки може бути пов'язана з сприйнятливістю ендометрія і може допомогти прогнозувати результат вагітності [7, 11, 167].

Ультразвукове дослідження – це безпечний, доступний та високоінформативний неінвазивний метод дослідження [96, 102].

Товщина ендометрія напряму взаємопов'язана з підвищенням рівня естрогенів та вважається маркером ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності [69, 75].

Під час проведення ультразвукового дослідження оцінюються основні сучасні ультразвукові маркери сприйнятливості ендометрія, які необхідні для забезпечення успішної імплантації:

- товщину ендометрія;
- особливості кровопостачання;
- патерн ендометрія;
- об'єм ендометрія;
- перистальтика ендометрія [82].

Товщина ендометрія

При ультразвуковому дослідженні в першій фазі менструального циклу ендометрій в нормі має знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм, а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки, а саме три лінійну структуру. Починаючи з 10-го дня циклу прилеглий субендометріальний шар міометрію виглядає гіпоехогенним, що підкреслює гіперехогенний кордон з базальним шаром ендометрія [33].

На момент овуляції у більшості фертильних жінок, товщина ендометрія за даними УЗД коливається від 8 до 12 мм. Таке значення товщини ендометрія має більшість жінок у природньому циклі [69, 75, 81].

З недостатнім приростом товщини ендометрія в динаміці менструального циклу пов'язують формування так званого «тонкого» ендометрія, критерії якого залишаються дискусійними. У більшості досліджень, де оцінювалася частота настання вагітності в залежності від товщини ендометрія, повідомляється про розрахований пороговий рівень 7 мм [6, 31, 77, 81].

Аналіз частоти настання вагітності в дослідженні Liu K.E. et al. виявив пряму лінійну залежність в зниженні ймовірності настання вагітності з кожним міліметром ендометрія нижче показників 7 мм в кріоциклі та 8 мм [77].

За даними Zhang Shaodi та співавторів (2020), числове значення межі для товщини ендометрія становило 8,7 мм. Коли товщина ендометрія становила більше 8,7 мм, з кожним додатковим 1 мм товщини ендометрія швидкість імплантації збільшувалася на 32%, частота клінічної вагітності збільшувалася на 36%, а рівень живонародженості збільшувався на 45%. Оптимальний рівень живонародженості був досягнутий, коли товщина ендометрія залишається в межах 8,7-14,5 мм. Якщо ендометрій занадто тонкий або занадто товстий, рівень живонародженості був знижений [78].

Питання про механізми негативного впливу «тонкого» ендометрія на частоту імплантації залишається відкритим. Серед ймовірних причин вважа-

ється припущення, що в «тонкому» ендометрії бластоциста розташовується занадто близько до спіральних артерій і знаходиться в зоні високої концентрації кисню, що має негативний вплив на її здатність до нідації. Це опосередковано підтверджується в дослідженнях *in vitro*, де культивування бластоцист в умовах низької концентрації кисню супроводжується їх кращим виживанням та більшими імплантаційними можливостями [75, 77, 81].

Ендометріальний патерн

Наявність тришарової структури ендометрія за даними УЗД напередодні овуляції має значення для настання вагітності.

За даними Chen та співавторів (2021), ймовірність настання вагітності при наявності тришарової структури ендометрія зберігалась на досить високому рівні (24,4%) навіть при товщині ендометрія < 7 мм, тоді як при відсутності тришарового ендометрія вагітність не наступила. Наявність тришарової структури ендометрія в преовуляторному періоді асоціюється з більшою ймовірністю настання вагітності попри його товщину [31, 77, 81].

Під час ехографічної оцінки ендометрія, при виявленні тієї чи іншої патології ендометрія, розрізняють певні ультразвукові особливості.

Ехографічні ознаки субклінічної патології ендометрія, асоційованого з вірогідністю підтвердження хронічного ендометриту:

- потовщення ендометрія або «синдром тонкого ендометрія» (визначена ехографічна товщина ендометрія < 7 мм, але з урахуванням похибки методу використовується цифра < 6 та < 8 мм);
- підвищення ехогенності ендометрія різної величини та форми у проліферативну фазу;
- нерівний контур ендометрія, неоднорідна ехоструктура ендометрія, нерівність лінії змикання ендометрія передньої та задньої стінок матки, гіперехогенні включення в проекції базального шару;
- синехії в порожнині матки, дифузно-вогнищеві та кістозні зміни у субендотеліальній зоні міометрія;
- розширення вен міометрія > 3 мм та параметрія > 5 мм [34, 168, 169].

Непрямі ехографічні ознаки гіперплазії ендометрія:

- підвищення ехогенності ендометрія у проліферативну фазу циклу;
- неоднорідна структура ендометрія, дрібні ан- або гіпоехогенні включення;
- потовщення ендометрія;
- переривчастий зовнішній контур М-еха;
- васкуляризація ендометрія з *індексом резистентності (IP) 0,43-0,6* [34, 168].

Ультразвукові ознаки поліпів

На сьогоднішній день стандартом діагностики поліпів ендометрія вважається УЗД діагностика та гістероскопія.

Як відомо, за морфологічною структурою розрізняють залозисті (залозисто-кістозні, залозисто-фіброзні) та фіброзні поліпи, однак остаточно це визначає гістологічне дослідження.

Для поліпа ендометрія характерні наступні ехографічні ознаки:

- утворення овоїдної форми, чітко відокремлене від навколишнього ендометрія;
- деформація лінії змикання переднього та заднього листків слизової оболонки порожнини матки;
- підвищена ехогенність;
- зона зниженої ехогенності по зовнішньому контуру;
- виявлення судинної ніжки;
- васкуляризація тканини поліпа з IP 0,5-0,6 [34, 168, 169].

Матковий кровообіг

Матковий кровотік відіграє важливу роль у контролі зростання ендометрія і, як вважають, тісно пов'язаний із васкуляризацією ендометрія [7, 11, 91].

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю.

Для дослідження кровообігу в ендометрії використовують спектральну доплерометрію та кольорове доплеровське картування. Визначається систолодіастолічне співвідношення (S/D), *пульсаційний індекс (PI) Гослінга*, *індекс резистентності (IR) Пурсело*, активність та особливості васкуляризації ендометрія (ступінь та симетричність), наявність систолічної та діастолічної складової кровообігу [60, 96, 99].

Наприкінці фолікулярної фази менструального циклу, для успішної імплантації в природньому або в стимульованому циклах вважаються показники PI маткових артерій від 2,0 до 3,0. Збільшення цього показника знижує ймовірність настання вагітності [102, 106, 107].

Кольорова доплерівська енергетична візуалізація дає інформацію про його васкуляризацію та функціональні аспекти. Метод Доплера дозволяє виміряти напрямок і швидкість кровотоку, що може бути маркером тканинної гіпоксії [102].

Під час нормального менструального циклу показники періодично змінюються. Під час ранньої фолікулярної фази спостерігаються підвищення значень PI та швидкості кровотоку, які є максимальними в середині лютеїнової фази. Кілька досліджень показали зниження PI за один тиждень до та після овуляції [60, 96, 102].

IR становить приблизно $0,88 \pm 0,04$ у проліферативній фазі та починає знижуватися за день до овуляції. На 18-й день менструального циклу він знижується до $0,84 \pm 0,04$ і залишається на цьому рівні до кінця циклу. Ці зміни не відбуваються під час ановуляторних циклів. Вважається, що таке зниження опору маткової артерії протягом середини лютеїнової фази відображає оптимальну васкулярність для імплантації ембріона [7, 60, 96, 102].

У пілотному дослідженні M. Elsokkarу та співавторів (2019) оцінювався кровотік пацієнок в програмах перенесення нативних ембріонів в день введення тригера. Спостерігалася пряма залежність між індексом васкуляризації, індексом кровотоку, васкуляризаційно-потоким індексом і настанням вагітності [99].

Y. Choi та співавтори (2023) показали, що індекси PI та IP були нижчими в циклах зачаття, а частота настання вагітності знижувалася, коли PI був $>3,3$ і RI $>0,95$. Так само в іншому дослідженні PI і RI маткової артерії були значно збільшені в групі нез'ясованого безпліддя, що свідчить про те, що передімплантаційна перфузія матки порушується у жінок з нез'ясованим безпліддям [170].

Крім того, N. Raine-Fenning та співавтори (2008) повідомили, що значення PI $> 3,3$ у день введення тригера овуляції мало негативне прогностичне значення у 88% для вагітності (табл. 1.1) [171].

Таблиця 1.1

Клінічне значення доплерометрії при жіночому безплідді

Доплерометрія	Підвищення вірогідності настання вагітності	Зниження вірогідності настання вагітності
Кровообіг в яєчниках	Більше 75% перифолікулярної васкуляризації навколо фолікулів довжиною 16-18 мкм	RI перифолікулярних судин $< 0,5$, PSV > 11 см/с (тригерний день)
Матковий кровообіг	Зниження співвідношення S/D, значення PI, RI в спіральній артерії	Збільшене значення PI, RI
Кровообіг в ендометрії	Система підрахунку очок USSR	Збільшене значення RI в променевої артерії

Примітка. RI – індекс резистентності; PSV – пікова систолічна швидкість; PI – пульсовий індекс; S/D – від систоли до діастолі; USSR – маткова система оцінки репродукції.

Гістероскопія

Візуалізація внутрішньоматкової патології при гістероскопії вважається «золотим стандартом» в оцінці стану порожнини матки, яка дозволяє

провести прицільну біопсію для верифікації генезу запальних захворювань. Ендометрій, отриманий під час даної процедури, може бути досліджений безліччю запропонованих на сьогодні методів: гістологічним, імуногістохімічним, молекулярно-генетичним методами дослідження [100, 123, 124].

Вчені прийшли до висновку, що діагностична гістероскопія повинна проводитися перед екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ), щоб оптимізувати шанси на успішну імплантацію ембріонів, оскільки вона є мінімально інвазивною процедурою з невеликим ризиком ускладнень [8, 22 172].

У великому систематичному огляді та мета аналізі J. Pundir та співавтори (2014) за участю 3 179 жінок порівнювали проведення гістероскопії з відсутністю втручань в циклі ЕКЗ. У групі жінок, яким була проведена гістероскопія, частота настання вагітності, а також коефіцієнт народжуваності виявилися вищими [124].

Е. Cicinelli та співавтори (2018) у своїх дослідженнях верифікував до 93,5% підтвердження хронічного ендометриту на підставі діагностичних критеріїв під час проведення гістероскопії [116].

У дослідженні К. Kitaya та співавторів (2015) хронічний ендометрит був підтверджений у кожної третьої жінки з повторними невдачами імплантації (RIF-recurrent implantation failure) [125].

Під час проведення гістероскопії гістологічне підтвердження наявності плазматичних клітин в стромі ендометрія, вважається найбільш вірогідним діагностичним критерієм ХЕ. Окрім плазматичних клітин, спостерігається висока проліферація клітин стромы, дисоціація дозрівання між епітелієм та стромою та виражена пред децидуальна реакція [114, 151, 172].

Гістероскопічні ознаки хронічного ендометриту:

- нерівномірною товщиною ендометрія;
- нерівномірне забарвлення слизової оболонки матки, вогнищева та дифузна гіперемія, витончення слизової, блідий відтінок, точкові крововиливи;
- поліповидні розростання;
- внутрішньоматкові синехії [119, 123, 124].

При оцінці стану ендометрія під час гістероскопії з метою діагностики гіперплазії ендометрія необхідно звернути увагу на такі ознаки:

- товщина ендометрія (визначається натисканням кінчика гістероскопа на слизову оболонку порожнини матки);
- характер судинного малюнка;
- характер залоз ендометрія та їх вивідних протоків;
- колір ендометрія [157, 158, 109].

При звичайній гіперплазії, ендометрій виглядає потовщеним, утворює складки різної висоти, блідо-рожевого кольору, набряклий, з великою кількістю протоків залоз. При змінах швидкості потоку рідини в порожнині матки відмічається хвилеподібний рух ендометрія. Якщо гістероскопію проводять при тривалих кров'янистих виділеннях, частіше в дні матки та в ділянці вічок маткових труб визначають бахромчасті уривки ендометрія блідо-рожевого кольору. На іншій поверхні ендометрій виглядає тонким та блідим [108, 109, 156, 158].

Гістероскопічні ознаки поліпа залежать від морфологічної структури.

Фіброзні поліпи ендометрія при гістероскопії визначаються у вигляді поодиноких утворень блілого кольору, круглої або овальної форми, частіше невеликих розмірів (від 0,5×1,0 до 0,5×1,5 см). Ці поліпи частіше мають ніжку щільної структури, з гладкою поверхнею, незначно васкуляризовані [64, 70, 101, 156]. Залозисті поліпи ендометрія звичайно бувають невеликих розмірів, округлої форми, з нерівномірною поверхнею, від блідо-рожевого до яскраво-червоного кольору. Залозисті поліпи частіше поєднанні з залозистою гіперплазією ендометрія. Ці поліпи притаманні пацієнткам репродуктивного віку [70, 101, 158].

Слід зазначити, що під час гістероскопічного дослідження, як правило, можна спостерігати хронічне запалення ендометрія, розширення судин та ерозивні зміни ендометрія. Великі поліпи можуть мати на своїй поверхні ішемічний некроз як наслідок їх перекрутів та тромбозу в поверхневих капілярах [123, 125, 156].

Морфологічне дослідження

Стандартне морфологічне дослідження ендометрія включає визначення клітинного складу, співвідношення клітин, фази менструального циклу, патологічних змін: ознак атипії, інфільтрації запальними клітинами [35, 41, 103]. Матеріалом для дослідження є ендометрій, отриманий методом аспіраційної біопсії ендометрія, біопсії ендометрія під час гістероскопії або після вишкрібання порожнини матки [26, 72, 146].

Імуногістохімія

Імуноцитохімія – це метод дослідження клітин, що ґрунтується на виявленні специфічних антигенів за допомогою приєднання до них антитіл, мічених флюорохромом або ферментом [9, 16, 42, 177].

Багаторічні дослідження із застосуванням різних методів морфологічної діагностики біоптатів ендометрія дозволили підібрати комбінацію прозапальних маркерів для верифікації хронічного ендометриду:

- CD8+ (цитотоксичні Т-лімфоцити);
- CD20+ (В-лімфоцити);
- CD138+ (плазмоцити);
- CD4+ (Т-хелпери) [35, 42, 44, 177].

Плазмоцити (CD138+) перетворюються з В-лімфоцитів при тривалому перебігу хронічного запального процесу у відповідь на стимуляцію етіологічним фактором. Крім того, кількість В-лімфоцитів та плазмоцитів в ендометрії фізіологічно змінюється впродовж менструального циклу [177, 178].

Згідно з публікацією N.S. Herlihy та співавторів (2022), проведено аналіз ендометрія на наявність плазматичних клітин (CD138+) при хронічному ендометриті в загальній популяції жінок з безпліддям та вплив CD138+ на настання вагітності та живонародження. За даними систематичного огляду, плазматичні клітини ендометрія присутні у половини загальної популяції жінок з безпліддям та не впливають на процеси імплантації, настання вагітності, втрати вагітності та на рівень живонародження [178].

З іншого боку, в рандомізованому контрольованому дослідженні D. Song та співавторів (2020), в якому висвітлюється потенційна ефективність емпіричної подвійної антибіотикотерапії при лікуванні ХЕ, зберігаються сумніви щодо впливу ХЕ та його лікування на репродуктивний результат жінок, які бажають завагітніти. У пролікованій групі не спостерігалось значного покращення частоти зачаття через 12 місяців спостереження (48,6% проти 40%; ОР 1,22; 95% ДІ, 0,72-2,05). Крім того, серед жінок, які намагались завагітніти, дослідники не виявили різниці між групами щодо частоти тривалості вагітності (43,2 проти 27,7 %; ОР 1,67; 95% ДІ, 0,86-3,30) та частоти викиднів (5,4 проти 14,3%; ОР 0,31; 95% ДІ, 0,08-1,83). Автори дійшли висновку: хоча відповідні режими антибіотиками можуть точно вилікувати ХЕ, розуміння зв'язку між терапією ХЕ та жіночою фертильністю виглядає більш складним питанням [46].

Визначення ступеню експресії рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону

Рецептивність ендометрія – це комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими часовими і просторовими константами, які визначають здатність ендометрія для імплантації [64, 73, 153].

Циклічні перетворення ендометрія впродовж менструального циклу відбуваються під впливом естрадіолу та прогестерону. Відомо, що взаємодія статевих стероїдів зі своїми функціонально повноцінними рецепторами грає ключову роль в реалізації ефектів естрадіолу та прогестерону в ендометрії [82, 98].

Естрадіол активізує ендометріальний синтез *естрогенових рецепторів (ER)* та *прогестеронових рецепторів (PR)*. Фізіологічні ефекти прогестерону полягають у пригніченні експресії як власних рецепторів так і естрогенових рецепторів в слизовій оболонці тіла матки. Внаслідок реалізації прогестероном своєї біологічної дії в період найбільшої функціональної активності жовтого тіла яєчника, яка відповідає середній секреторній фазі менструального циклу, на молекулярному рівні відбувається виражене зниження

експресії ЕР та ПР в залозах ендометрія та в стромі визначають зниження ЕР при високому вмісті ПР. Саме такий варіант співвідношення рецепторів в слизовій тіла матки відповідає гістологічно повноцінній секреторній трансформації ендометрія (середній фазі секреції) та вважається нормальним імунофенотипом гормонально-рецепторної ендометріальної відповіді, яка відображає адекватні біологічні ефекти прогестерону [98, 127, 132].

У нормі імплантація бластоцисти відбувається в обмежений період часу, який називається «вікном імплантації». В цей час ендометрій відповідає середній стадії фази секреції, або 6-8-й день після овуляції. В ці дні функціональна активність жовтого тіла максимальна, а ендометрій має найбільшу рецептивність. Повноцінній секреторній трансформації ендометрія відповідають зниження експресії ЕР в залозах та стромі слизової оболонки порожнини матки, низька експресія ПР в ендометріальних залозах та висока експресія в стромі ендометрія. Таке співвідношення ЕР та ПР в залозах та стромі слизової оболонки порожнини матки визначено як норморецептивний імунофенотип гормонально-рецепторної взаємодії в ендометрії [63, 127, 153].

Визнають три варіанти гормонально-рецепторної відповіді слизової оболонки порожнини матки, які характерні для неповноцінних секреторних перетворень ендометрія:

- з високою експресією ЕР та ПР в залозах та стромі слизової оболонки порожнини матки;
- з ізольованою високою експресією ЕР в залозах та стромі ендометрія та низькою експресією ПР в залозах та високою експресією ПР в стромі ендометрія;
- зі зниженою експресією ЕР в залозах та стромі та високою експресією ПР в залозах та стромі ендометрія [63, 82, 127].

Однією з причин безпліддя може бути підвищення експресії ЕР з одночасним зниженням експресії ПР у клітинах ендометрія в ранню секреторну фазу, що порушує здатність ендометрія до імплантації заплідненої яйце-клітини [179].

ERA (Endometrial Receptivity Array)

Відповідно до сучасної тенденції персоналізації медичної допомоги новим етапом у вивченні рецептивності ендометрія стала розробка інноваційної методики, заснованої на аналізі експресії 238 генів в біоптатах ендометрія [130, 132].

Аспіраційна біопсія тканини ендометрія з наступним біоінформаційним аналізом експресії генів диференціює ендометрій на пререцептивний, рецептивний і пострецептивний. Даний метод отримав назву Endometrial Receptivity Array (ERA, аналіз ендометріальної рецептивності) [127, 130].

Тест ERA, іноді також відомий як аналіз сприйнятливості ендометрія, визначає вікно імплантації, тобто точний час, коли ендометрій сприйнятливий. Вікно імплантації зазвичай припадає на 19-21-й день циклу. Однак у деяких жінок вікно імплантації не однакове. Приблизно у третини жінок із повторною невдачею імплантації це теоретичне вікно є або пререцептивним (до 19 дня), або пост рецептивним (після 21 дня) [129, 130, 132].

T. Hashimoto та співавтори (2019) рекомендують використовувати ERA для пошуку персонального «вікна імплантації» у пацієток, що мають в анамнезі більш як три спроби перенесення ембріонів гарної якості, що не завершилися настанням вагітності [137].

ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis)

Тест ALICE виявляє патогенні бактерії, які викликають хронічний ендометрит. Оцінюючи ендометрій на мікробіологічному рівні, можливо покращити результати лікування пацієнтів із хронічним ендометритом [49, 133].

Хронічний ендометрит – це запалення ендометрія, в більшості випадків, без будь-яких симптомів, яке може вражати до третини безплідних жінок. Також це може бути причиною двох третин випадків повторної невдачі імплантації або повторної втрати вагітності [79, 133, 134].

У роботі I. Moreno та співавторів (2018) було продемонстровано надійні результати молекулярного методу діагностики ХЕ, прогностична значущість якого перевищує відповідні показники комбінованої діагностики

за допомогою гістологічного, мікробіологічного досліджень і гістероскопії [133]. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ідентифікував бактеріальну ДНК в 76,9%, при схожості результатів гістероскопії, гістологічного і бактеріологічного дослідження, показав чутливість 75% і специфічність 100% в порівнянні з результатами трьох методів досліджень в сукупності. Узгоджені результати верифікації ХЕ при комплексній оцінці класичними методами діагностики склали лише 20%. Гістологічне дослідження ендометрія і гістероскопія показали суперечливі результати в 58,5% випадків. Застосування даного молекулярного тесту у пацієнок показує його перспективність як швидкого та надійного інструменту для спрощеної діагностики культивованих і не культивованих бактерій, що колонізують ендометрій, навіть без гістологічних ознак запальної інфільтрації [133, 134].

EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)

Діагностика бактеріальної колонізації ендометрія стала можлива завдяки появі діагностичних методів на основі секвенування ампліфікованого гену 16S рибосомальної РНК. Припускають, що знижена кількість лактобактерій в складі мікробіоти ендометрія впливає на можливість успішної імплантації та корелює зі зниженням ефективності програм ЕКЗ у пацієнок з повторними невдачами імплантації [122, 135].

EMMA – це скринінговий тест для оцінки того, чи є мікробне середовище ендометрія оптимальним для імплантації ембріона. EMMA забезпечує повне уявлення про бактерії ендометрія, включаючи здорові та нездорові (патогенні) бактерії. Здоровий ендометрій багатий на здорові бактерії, такі як лактобактерії. Було показано, що нижні показники лактобактерій в ендометрії пов'язані з поганими репродуктивними результатами у пацієнтів, які починають лікування безпліддя [125, 131, 214].

У дослідженні I. Moreno та співавторів (2016) був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки у пацієнок програми ЕКЗ. Автори виділяють два види складу мікробіоти ендометрія: лактобацил – домінантна

(*Lactobacillus* spp. > 90%) і не лактобацил-домінантна (< 90% *Lactobacillus* spp., інші бактерії ≈ 10%). Жінки з рецептивним ендометрієм, в якому переважають молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували вищі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; $p=0,02$), вагітності, що прогресує (58,8 проти 13,3 %; $p=0,02$) і живородіння (58,8 проти 6,75%; $p=0,002$) в порівнянні з пацієнтками без домінування *Lactobacillus* spp. в рецептивному ендометрії. Негативні наслідки програм ДРТ найчастіше були асоційовані зі збільшенням кількісного вмісту бактерій родів *Gardnerella* і *Streptococcus* в не лактобацил – домінантних зразках ендометрія [135].

1.7 Лікувальні підходи до відновлення фертильності у жінок з патологією ендометрія

Згідно з рекомендаціями «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» від 05.05.2021 № 869 рекомендується за підозри на гіперплазію ендометрія його гістологічне дослідження. Для дослідження ендометрія беруться зразки за допомогою пайпель біопсії або гістероскопії. Якщо неможливо отримати задовільну пайпель біопсію або якщо забір зразка ендометрія був неінформативним, тоді розглядають гістероскопію. Використання комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії не рекомендують. За виявлення поліпів ендометрія проводять гістерорезектоскопію з обов'язковим проведенням біопсії ендометрія для взяття зразка фонового ендометрія [33].

Лікувальна гормональна терапія у більшості жінок включає використання внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС 52 мг), ін'єкційні або пероральні прогестини в безперервному режимі впродовж шести місяців з динамічним спостереженням за станом ендометрія. Біопсія ендометрія при ГЕ проводиться щонайменше кожні 6 місяців. Перед закінченням динамічного спостереження необхідно отримати не менше двох негативних результатів біопсії ендометрія [33, 157, 158].

Гістероскопія вважається одним з найкращих методів лікування за наявності маткової патології (поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія, внутрішньоматкові синехії, аномалії розвитку матки, міома матки, ендометріоз). Доведено, що дилатація і кюретаж матки застосовуються тільки при *аномальних маткових кровотечах (АМК)* як діагностичний інструмент, що дозволяє отримати гістологічне дослідження ендометрія, за умови відсутності отримання гістероскопії. Для жінок репродуктивного віку при плануванні вагітності необхідно якнайменше використовувати багаторазовий кюретаж ендометрія, щоб знизити частоту виникнення синдрому Ашермана [33, 39, 157, 172].

Скретчінг ендометрія

Під час проведення гістероскопії в якості методу, який підвищує імплантаційну здатність ендометрія було запропоноване його локальне пошкодження, яке має назву стретчинг (від англійського scratch-подряпина) [181].

Стретчинг проводять шляхом штрих-біопсії під контролем гістероскопа або пайпель-біопсії. Існує кілька гіпотез, що пояснюють позитивний вплив стретчингу на частоту настання вагітності. Одна з них, це децидуалізація ендометрія. Теорія локальної травми ендометрія призводить до розвитку місцевої запальної реакції, що у свою чергу, може сприяти встановленню взаємодії між бластоцистою та ендометрієм, що забезпечує процес імплантації. Запальна відповідь індукує вироблення прозапальних цитокінів та подальше рекрутування макрофагів та інших імунних клітин, які беруть участь в імплантації [181, 182].

S. Nastri та співавтори (2023) провели систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених впливу скретчінгу ендометрія перед підсадкою ембріонів у програмі ДРТ, на частоту наступу вагітностей. У огляд було включено 14 досліджень з участю 1063 жінок, яким проводили скретчинг. Проаналізувавши результати досліджень, автори прийшли до висновку, що в групі стретчингу, частота вагітностей та пологів

була вищою, ніж в контрольній групі (відносний ризик – ОР 1,42 95% довірчий інтервал – ДІ 1,08-1,85; $p = 0,01$) [181].

S. Singht та співавтори (2017) оцінювали вплив стретчингу на успішні результати циклів ДРТ у жінок з невдалими імплантаціями. Порівнювали дві групи жінок: в першій групі ($n=30$) проводили пайпель-біопсію ендометрія в *менструальному циклі (МЦ)* перед переносом ембріонів на 14-21-й день МЦ; в другій групі ($n= 30$) скретчинг не проводили. В результаті частота імплантації в I групі склала 19,4%, в II групі – 8,1% ($p=0,028$) [184].

Антибіотикотерапія

Впродовж майже століття вважалось, що порожнина матки стерильна і це забезпечує слизова оболонка цервікального каналу, яка утворює непроникливий бар'єр для бактерій із піхви . Але недавні дослідження підтвердили наявність мікроорганізмів в порожнині матки навіть у здорових асимптоматичних жінок. Більш того, слизова пробка в цервікальному каналі не блокує розповсюдження бактерій із піхви [8, 25, 42, 46].

В доповнення до цього, бактерії можуть розповсюджуватись із піхви через цервікальний канал до порожнини матки протягом декількох хвилин завдяки матковій перистальтиці. Таким чином, наявність бактерій в порожнині матки вважається головною причиною ХЕ і в підтвердження цього повідомляється, що антибіотики є ефективною терапією при хронічному ендометриті [22, 25, 42].

Серед бактерій, які найбільш часто зустрічаються в порожнині матки, були виявлені *Chlamydia trachomatis* (2,7%), *Streptococcus* (27%), *E.coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) and *Ureaplasma urealiticum* (11%). В той час як *Neisseria gonorrhoeae* практично не була виявлена, як причина хронічного ендометриту, *Chlamydia trachomatis* зустрічається лише у 2,7% [30, 42, 43, 63].

У роботі під керівництвом Е. Cicinelli та співавторів (2015, 2019) проаналізовані поширеності ХЕ і вплив антибіотикотерапії на результати програм ДРТ у пацієнток з незрозумілими втратами вагітності. ХЕ встанов-

лювали за допомогою гістероскопії, гістологічного і мікробіологічного дослідження у 66,0 57,5 і 45,0% жінок відповідно. Для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями, застосовували ципрофлоксацин 500 мг × 2 рази на день, при грампозитивних мікроорганізмів – комбінований препарат амоксициліну і клавуланової кислоти 1 г × 2 рази на день 8 днів. Для лікування мікоплазми та *U. urealyticum* – джозаміцин 1 г × 2 рази на день впродовж 12 днів. За результатами контрольного гістероскопічного і гістологічного дослідження діагноз ХЕ не підтвердився у 75,4% жінок (група 1), у 24,6% пацієток ознаки ХЕ збереглися (група 2). Частота клінічної вагітності та живородіння була вище в першій групі в порівнянні з другою (65,2 проти 33,0%; $p=0,039$; 60,8 проти 13,3%; $p=0,02$ відповідно) [123, 138].

PRP(Platelet Rich Plasma)

Численними дослідженнями доведено, що хронічний ендометрит призводить до невдачі імплантації. З метою підвищення ймовірності настання вагітності розробляються нові методи лікування, що впливають на рецетивність ендометрія.

Одним з перспективних і активно досліджуваних методів в клінічній практиці є застосування власної плазми крові, збагаченої тромбоцитами (PRP, Platelet Rich Plasma) [136, 139].

Багата тромбоцитами плазма – аутологічна плазма крові, яка містить понад 1 млн тромбоцитів в кубічному мікролітрі. Тромбоцити виділяють фактори росту, які мають ангіогенні та мутагенні властивості, включаючи TGF- β , тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1 і -2). Ці фактори відіграють головну роль в проліферації та диференціювання клітин, запускаючи процес регенерації тканини, стимулюючи утворення колагену, індукуючі зростання судин і ендотелію, що необхідно для поліпшення товщини та структури ендометрія, його підготовки до імплантації ембріона [139, 140, 142].

Було показано, що використання аутологічної PRP стимулює процеси клітинної проліферації та регенерації, а також сприяє ангіогенезу. Згідно з даними Y. Chang та співавторів (2019), внутрішньоматкові інфузії аутологічної PRP пацієнткам з «тонким» ендометрієм в циклі перенесення ембріона в порожнину матки привели до статистично значущого збільшення товщини ендометрія, частоти імплантації та настання клінічної вагітності в порівнянні з пацієнтками, які отримали тільки гормональну терапію [141].

На думку L. Nazari та співавторів (2021), PRP покращують структуру ендометрія та збільшують його товщину. Було відібрано групу жінок з повторними невдачами імплантації, одній частині групи вводили внутрішньоматково 0,5 мл PRP під контролем УЗД, в той час як іншій нічого. Після двох ін'єкцій PRP з різницею в 48 годин, відмічали значне потовщення ендометрія порівняно з контрольною групою [142].

S. Zadehmodarres та співавтори (2020) продемонстрували позитивний вплив терапії PRP на результати програми ЕКЗ у пацієток з «тонким» ендометрієм. Пацієнткам вводили 0,5 мл PRP на 9-10-й день менструального циклу, через 48 годин оцінювали товщину ендометрія, яка складала більше 7 мм [143].

Мононуклеарні клітини

Однією з перспективних лікувальних стратегій у жінок з невдачами імплантації є імунотерапія. Деякі дослідники намагаються впливати на стан локальних імунних показників шляхом введення мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) [86]. У механізмі впливу МКПК важливу роль відіграють індукція цитокінів IL-1 α , IL-1 β і TNF- α , а також баланс Th1/Th2-лімфоцитів і стимуляція зростання ендометрія за допомогою підвищення продукції судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і лейкоїїн-інгібуючого фактора (LIF), які можуть сприяти імплантації ембріонів. Крім того, МКПК ініціюють і контролюють інвазію трофобласта, і навіть регулюють імунні відповіді [146, 148].

A. Maleki-Najjagha та співавтори (2019) опублікували великий систематичний огляд, в якому поділилися результатами 8 досліджень за участю 886 пацієнток. Імовірність настання вагітності в програмах ЕКЗ була значно вище у жінок, які отримували МКПК в порівнянні з контрольною групою (ОР 1,92; ДІ 1,48-2,49; $p < 0,05$) [148].

Фізіотерапія

Чисельні дослідження останніх років продемонстрували ефективність різних методів фізіотерапії (ФТ) у покращенні репродуктивних результатів. Великомасштабне десятирічне ретроспективне дослідження ефективності ФТ у подоланні безпліддя в результаті аналізу даних 1392 пацієнток продемонструвало значне статистично значуще поліпшення репродуктивного здоров'я жінок у результаті застосування методів ФТ [188].

Покращення трофіки тканин в осередку запалення, підвищує швидкість кровотоку, покращує обмінні процеси і регенерацію тканин, стимулюючи проліферацію ендометрія, сприяє покращенню імплантації.

Імпульсна електротерапія зарекомендувала себе як один з найбільш досліджених методів, який покращує рецептивність ендометрія з доказовою ефективністю. При інтерференцтерапії застосовують абдомінально-сакральне та при електроімпульсній терапії абдомінально-вагінальне розташування електродів. При цьому відбувається активація метаболізму та регенераторних процесів в периферичних нервових тканинах, відновлення їх збудження та провідності. Електричні імпульси визивають послідовне скорочення та розслаблення м'язових волокон, що призводить до підвищення кровообігу завдяки розширенню периферичних судів нормалізації про та антиангіогенних факторів росту [191].

Магнітотерапія призводить до покращення результатів у жінок в програмах ДРТ до 37,5%. Результати пояснюються ехографічно підтвердженим покращенням кровообігу в маткових, аркуатних та радіальних артеріях. Показано, що в результаті ФТ відбувається активізація капілярного кровообігу, зниження периферійного опору судин, підвищення кількості функціо-

нуючих артеріальних судин субендометріальної зони, підвищення кінцевої діастолічної швидкості в маткових артеріях, що призводить до симетричної перфузії [188, 191].

На даний момент не викликає сумніву той факт, що за будь-яких форм патології ендометрія в цілому страждає його рецептивність. В той же час порівняльна оцінка показників рецептивності ендометрія в залежності від форми патології ендометрія не проводилась.

Тому на сьогоднішній день залишається актуальним проведення порівняльного дослідження рецептивності ендометрія, імуногістохімічного дослідження на наявність CD138, показників доплерометрії, визначення мікробіоценозу та гормонального статусу за різних форм патології ендометрія з подальшим персоналізованим підходом до ведення та лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, особливо на етапі прегравідарної підготовки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та групи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 94 пацієток на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та медичного центру «Добробут» упродовж 2021-2022 років.

Відповідно до канонів доказової медицини, наше дослідження мульти-центрове, проспективне, рандомізоване, клінічне. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за участю людини», порядків та стандартів надання медичної допомоги, що діють, та іншим застосованим регулятивним вимогам до проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні. Всі наші клінічні дослідження повністю відповідають нормам біоетики, що підтверджено протоколом засідання комісії з питань етики від 11.01.2021 № 1.

Пацієток було розподілено на наступні клінічні групи:

I група (основна) – пацієтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), яких було проведено за запропонованою нами персоналізованою методикою відновлення репродуктивної функції (n=31);

II група (порівняння) – пацієтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), яких було проведено за загальноприйнятою методикою відновлення репродуктивної функції (n=32);

III група (контрольна) – фізіологічно здорові жінки репродуктивного віку (n=31).

У процесі роботи були використані наступні критерії включення:

- репродуктивний вік жінок (18-45 років);
- відсутність будь-якого лікування за три місяці до проведення обстеження, компенсований стан супутньої патології;
- наявність інформованої згоди пацієнтів на комплексне обстеження та оперативне лікування.

До критеріїв виключення були віднесені:

- наявність чоловічого фактору безпліддя;
- сексуально-трансмисивні захворювання;
- аномалії розвитку жіночих статевих органів;
- безпліддя ендокринного та трубно-перитонеального генезу;
- ендометріоз;
- міома матки;
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ);
- гіперандрогенія надниркового генезу;
- дисфункціональні стани, викликані патологією щитовидної залози;
- тяжка екстрагенітальна патологія;
- онкологічна патологія ендометрія.

Згідно з визначенням *Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)*, *Міжнародної класифікації хвороб та проблем пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10)*, діагноз безпліддя встановлювали за відсутності вагітності у подружжя репродуктивного віку впродовж 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції [18].

Всім пацієнткам для верифікації діагнозу проводили стандартну комплексну діагностику відповідно до сучасних рекомендацій. Використовувались загальноклінічні (анамнез, скарги, лабораторні дослідження) та спеціальні (гінекологічний огляд, динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза, доплерометрія, гістероскопія, біопсія ендометрія) методи діагностики.

Основним показанням для проведення гістероскопії були зміни ендометрія, виявлені під час УЗД, коли оцінювались його товщина, структура, особливості кровопостачання тощо.

Морфологічне дослідження ендометрія проводилось в середню фазу проліферації на 7-10-й день менструального циклу та на 21-22-й день менструального циклу (або в другій фазі менструального циклу, за 7-10 днів до менструації), проводилось імуногістохімічне дослідження CD138 та визначалась рецептивність до *естрогенових рецепторів (EP)* та *прогестеронових рецепторів (PP)*.

До лікування і після закінчення комплексного лікування ми визначали стан вагінального мікробіому методом мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом. Оцінку результатів проводили за критеріями Hay–Ison [2].

Під час обстеження пацієток методом імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали концентрацію гормонів: *фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)*, *лютеїнізуючого гормону (ЛГ)*, пролактину, естрадіолу, прогестерону, загального тестостерону та *тиреотропного гормону (ТТГ)*.

Після проведення гістероскопії, в I групі пацієткам було запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієток II групи ми вели відповідно до настанови МОЗ України від 10.08.2017 № 567 «Безпліддя» та наказу МОЗ України від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» [17, 33].

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів захворювання за їх наявності, відновлення ехографічної картини ендометрія, поліпшення васкуляризації ендометрія при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія,

наявність овуляції, повноцінність 2-ї фази менструального циклу і настання вагітності.

Контроль лікування проводили через один місяць після початку лікування та через 3, 6 та 12 місяців, після початку терапії здійснювали клініко-морфологічний, ультразвуковий, доплерометричний, бактеріоскопічний і бактеріологічний моніторинг стану репродуктивного здоров'я жінки. Результати лікування жіночого безпліддя враховували впродовж 1 року.

Після проведеного нами лікування із застосуванням різних підходів до ведення пацієнок в нашому дослідженні жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій.

2.2 Методи дослідження

Всім пацієнткам для верифікації діагнозу проводили стандартну комплексну діагностику відповідно до сучасних рекомендацій. Використовувались загальноклінічні (анамнез, скарги, лабораторні дослідження) та спеціальні (гінекологічний огляд, динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопія, біопсія ендометрія) методи діагностики.

Для виявлення дефіциту або надлишку ваги згідно з рекомендаціями ВООЗ використовували *індекс маси тіла (ІМТ)* за Кетле – величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла і його росту. ІМТ – є частка від ділення маси тіла (в кілограмах) на довжину тіла (в метрах), зведену в квадрат. При нормальній масі тіла жінки індекс дорівнює 18,5-24,9; при дефіциті ваги – менше 18,5; при надлишку становить 25,0-29,9 [51].

ІМТ обчислюється за формулою:

$$ІМТ = m / h^2,$$

де m – маса тіла, кг;

h – зріст, м [13].

Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів у залежності від ІМТ представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів у залежності від індексу маси тіла (ІМТ)

ІМТ, кг/м ²	Класифікація	Ризик для здоров'я	Профілактично-оздоровчі засоби
16 і менше	Виразений дефіцит маси тіла	Високий	Висококалорійна збалансована дієта, психотерапія
16-18,5	Недостатня маса тіла (дефіцит)	Підвищений	Висококалорійна збалансована дієта
18,5-24,9	Норма	Відсутній	Фізичні тренування
25,0-30,0	Надлишкова маса тіла (передожиріння)	Підвищений	Фізичні тренування
30,0-35,0	Ожиріння I ступеня	Високий	Низькокалорійна збалансована дієта, фізичні тренування, масаж
35,0-40,0	Ожиріння II ступеня	Дуже високий	Низькокалорійна збалансована дієта, фізичні тренування, масаж, психологічні тренінги, гідротерапія
40 і більше	Ожиріння III ступеня (морбідне)	Надзвичайно високий	Низькокалорійна збалансована дієта, фізичні тренування, масаж, психологічні тренінги, гідротерапія, фармакологічні засоби, хірургічне лікування

Морфологічне дослідження ендометрія проводилось в середню фазу проліферації на 7-10-й день менструального циклу та на 21-22-й день

менструального циклу (або в другій фазі менструального циклу, за 7-10 днів до менструації), проводилось імуногістохімічне дослідження CD138 та визначалась рецептивність до естрогенових рецепторів та прогестеронових рецепторів.

До лікування і після закінчення комплексного лікування ми визначали стан вагінального мікробіому методом мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом. Оцінку результатів проводили за критеріями Nay–Ison [2, 214]. Задля розширеної діагностики вагінальних дисбіозів та з метою контролю результатів лікування проводили сучасну лабораторну діагностику з використанням полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР) в режимі реального часу (Real-time PCR) – кількісне виявлення збудників та бактеріологічні методи досліджень (бакпосів на мікрофлору + антибіотикограма).

Ультразвукове обстеження проводилось на сканері GE Voluson E8.

Ехографічний контроль з доплерометрією виконували задля оцінки ефективності хірургічного лікування та через 3, 6, 12 місяців у фазу проліферації та під час овуляції, оцінювали параметри базового ультразвукового дослідження органів малого таза, включаючи структуру та товщину серединного М-ехо, кровопостачання матки та ендометрія, наявність овуляції тощо. Відповідно до рекомендацій ІЕТА оцінка ендометрія та порожнини матки здійснювалася шляхом трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВ УЗД) органів малого таза. У репродуктивному віці ТВ УЗД органів малого таза краще здійснювати в фазу ранньої проліферації (на 4-6-й день менструального циклу). Товщина ендометрія – це максимальна товщина в сагітальній площині, яка включає передню та задню стінки шарів ендометрія (подвійна товщина ендометрія). Каліпери потрібно розміщувати на межі ендометріально-міометріального з'єднання, а товщину ендометрія необхідно вимірювати в найбільшому перпендикулярі до середньої лінії ендометрія. Оцінка морфології ендометрія включає оцінку ехогенності ендометрія, серединної лінії ендометрія та ендометріально-міометріального з'єднання [33, 34].

Ехографічно в проліферативну фазу нормальній ендометрії має знижену ехогеність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм (базальний шар), а також рівну, гіперехогену лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки. Така структура зазвичай називається трілінійною. Починаючи з 10-го дня циклу прилеглий субендометріальний шар міометрію стає гіпоехогенним, що підкреслює гіперехогенний кордон з базальним шаром ендометрія [34].

Для доплерометрії маточного кровотоку використовувався трансвагінальний доступ. Пацієнтки перебували у дорсальній літотомічній позиції. Для ідентифікації маткових артерій ТВ УЗД датчик слід повертати у напрямку лівого та правого латеральних склепінь матки. Маткові артерії візуалізуються при КДК на рівні внутрішнього зів'язу. Після знаходження кожної маткової артерії встановлювали контрольне вікно імпульсно-хвильового доплера на позначці 2 мм для перекриття всієї судини. Кут інсонації – менший за 30°. Після отримання трьох ідентичних кривих швидкостей кровотоку виміряли середні показники пульсаційного індексу PI та IR лівої та правої маткових артерій.

Під час обстеження пацієнток методом імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали концентрацію гормонів: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину, естрадіолу, прогестерону, загального тестостерону та тиреотропного гормону (ТТГ). Застосовували електрохемілюмінісцентний аналіз (метод ECLIA), реагенти Roche Diagnostics, аналізатор Cobas 8000/Cobas Pro/ Cobas e411 (Швейцарія). Контроль гормонального профілю з метою оцінки ефективності гормонотерапії проводили через 3, 6 та 12 місяців на 3-4-й та 21-22-й день менструального циклу.

Основним показанням для проведення гістероскопії були зміни ендометрія, виявлені під час УЗД, коли оцінювались його товщина, структура, особливості кровопостачання тощо.

Гістероскопію проводили через мінітелескоп на основі лінз (Karl Storz™, Німеччина; OD:2,7 мм кут огляду 105°; OD подвійного потоку операційної оболонки: 4,5 мм). Використовували 9% фізіологічний розчин для роздування порожнини матки (тиск розширення приблизно 100-120 мм рт ст). Гістероскопію проводили через джерело світла потужністю 300 Вт з цифровою камерою високої чіткості/ ксеноновою лампою (Karl Storz™, Німеччина). При проведенні гістероскопії для ідентифікації макроскопічних проявів патології ендометрія оцінювали внутрішньоматкову морфологію, колір поверхні ендометрія, товщину, еластичність, гладкість, стому, залози ендометрія, отвори маткових труб.

Діагноз патології ендометрія встановлювали за допомогою гістологічного дослідження видаленого з матки матеріалу.

Після гістероскопії та біопсії ендометрія пацієнткам було проведено дослідження CD138+ для всіх зібраних клінічних зразків тканини ендометрія. Діагностичні критерії CD138+ були такими: позитивний результат встановлювали при ідентифікації >5 CD138+ клітин в кожному полі високого збільшення у стромі ендометрія (CD138+/ HPF, 400 збільшення). Хронічний ендометрит не діагностували, якщо було виявлено < 5 CD138+/HPF або не спостерігалось морфології плазматичних клітин в ендометрії.

Для оцінки морфологічного стану слизової оболонки порожнини матки після проведеної терапії через 6 та 12 місяців після початку лікування пацієнткам проводили аспіраційну біопсію ендометрія.

Для визначення експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону в залозах та в стромі ендометрія використовували імуногістохімічний полімерний метод із застосуванням системи візуалізації Envision (Dako Cytomation Данія та наступний мишачих антитіл : до рецепторів естрогенів клон 1D5 RTU (Dako Cytomation, Данія) до рецепторів прогестерона клон PgR 636, RTU (Dako Cytomation Данія).

Після проведення гістероскопії, в I групі пацієнткам було запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було

відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієток II групи ми вели відповідно до настанови МОЗ України 10.08.2017 № 567 від «Безпліддя» та наказу МОЗ України від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» [17, 33].

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів захворювання за їх наявності, відновлення ехографічної картини ендометрія, поліпшення васкуляризації ендометрія при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія, наявність овуляції, повноцінність 2-ї фази циклу та настання вагітності.

Після проведеного нами лікування із застосуванням різних підходів до ведення пацієток в нашому дослідженні жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення MS Office Excel та Statistica 10,0 (США) з дотриманням рекомендацій для медичних та біологічних досліджень. Для визначення нормальності розподілу використовували критерії Шапіро–Уїлка. Дані з розподілом представлені як середнє значення (стандартне відхилення). Порівнюючи середні величини у нормально розподілених сукупностях кількісних даних розраховували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ
НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ

3.1 Оцінка репродуктивного здоров'я жінок

Середній вік пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія становив в I групі $32,5 \pm 1,6$ років, в II групі – $34 \pm 1,1$ років та в контрольній III групі – $32,3 \pm 1,2$ років. В основному переважали жінки віком від 28 до 37 років. Достовірної різниці за віком в досліджуваних групах не було ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Віковий розподіл серед жінок в групах дослідження, абс. (%)

Вік	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
20-25 років	5(16,1)	6 (18,75)**	4 (12,9)*
25-30 років	12 (38,7)	9 (28,1)**	14 (45,1)*
30-35 років	13 (41,9)	15 (46,8)**	12 (38,7)*
35-40 років	1 (3,2)	2 (6,2)**	1 (3,2)*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Відповідно до сформульованих завдань, було проведено порівняльну оцінку особливостей репродуктивного здоров'я жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія з контрольною групою.

Вік настання менархе в I групі становив $13,4 \pm 1,2$ роки, в II групі – $13,8 \pm 1,9$ років, в III групі – $12,9 \pm 0,7$ років. Достовірної різниці за віком настання менархе в досліджуваних групах не було ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл жінок в групах дослідження, щодо настання менархе,
абс. (%)**

Вік	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
11-12 років	0 (0,0)	0 (0,0)**	1 (3,2)*
12-13 років	12 (38,7)	11 (34,3)**	16 (51,6)*
13-14 років	17 (54,8)	19 (59,3)**	14 (45,1)*
14-15 років	3 (9,6)	2 (6,25)	0 (0,0)

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Середній вік початку статевого життя серед жінок у нашому дослідженні дорівнював $17 \pm 3,2$ року ($n=94$).

Під час дослідження встановлено, що в структурі порушень менструального циклу обстежених пацієнок в I та II групах відмічалася олігоменорея (у 58,7% пацієнок), у 28,5% пацієнок відмічається гіперменструальний синдром та у 12,6% менструальний цикл був нормальним. У жінок III групи порушень менструального циклу не відмічалось (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Розподіл жінок за основними видами порушень менструального циклу,
абс. (%)**

Вид порушення менструального циклу	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
Олігоменорея (менструації більше 40 днів)	6 (19,3)	5 (15,6)**	0 (0,0)*
Гіпоменструальний синдром	7 (22,5)	6 (18,7)**	0 (0,0)*
Гіперменструальний синдром (менорагія)	9 (30,3)	8 (25,8)**	0 (0,0)*
Альгодисменорея	8 (25,8)	9 (28,1)**	4 (12,9)*
Міжменструальні кровомазання	14 (45,1)	13 (40,6)**	0 (0,0)*
АМК	6 (19,3)	5 (15,6)**	0 (0,0)*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

За даними нашого дослідження ми отримали наступний розподіл жінок за ІМТ (табл. 3.4): серед I та II клінічних груп, жінки з нормальною масою тіла склали тільки половину від загальної кількості пацієток (54,8 та 50,0% відповідно), на відміну від III групи, де їх була переважна більшість (90,3%).

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнток відповідно до ІМТ, абс. (%)

ІМТ, кг/м ²	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
16,0-18,5 (дефіцит маси тіла)	6 (19,3)	7 (21,8)**	2 (6,5)*
18,5-24,99 (нормальна маса тіла)	17 (54,8)	16 (50,0)**	28 (90,3)*
25,0-30,0 (надлишкова маса тіла)	8 (25,8)	9 (28,1)**	1 (3,2)*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.4, жінок з дефіцитом маси тіла було втричі більше в основній групі та в групі порівняння, ніж в контрольній (19,3; 21,8 та 6,5% відповідно), а з надлишком маси тіла в 8 разів більше було в I та II клінічних групах, ніж в III групі (25,8; 28,1 та 3,2% відповідно).

3.2 Порівняльна оцінка особливостей репродуктивного здоров'я у жінок груп дослідження

У пацієнток I та II груп в анамнезі були внутрішньоматкові втручання. Привертає до себе увагу, що причиною цих втручань стали:

- завмерлі вагітності – у 12 (12,7%);
- самовільні викидні до 12 тижнів – у 13 (13,8%);
- анембріонії – у 5 (5,31%);

- роздільні діагностичні вишкрібання стінок шийки матки та порожнини матки або гістероскопії – у 38 (60,3%).

У жінок III групи внутрішньоматкових втручань не відмічалось. Три пацієнтки були прооперовані лапароскопічно з приводу трубної позаматкової вагітності, що склало 3,19% (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток груп дослідження, абс. (%)

Ускладнення	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
<i>Особливості перебігу попередніх вагітностей</i>			
Завмерлі вагітності	7 (22,5)	5 (15,6)**	0 (0,0)*
Самовільні викидні (до 12 тижнів)	6 (19,3)	7 (21,8)**	0 (0,0)*
Анембріонія	3 (9,6)	2 (6,2)**	0 (0,0)*
Біохімічні вагітності	4 (12,9)	3 (9,3)**	0 (0,0)*
<i>Внутрішньоматкові втручання</i>			
РДВ	12 (38,7)	13 (40,6)**	0 (0,0)*
Гістероскопія	7 (22,5)	6 (18,7)**	0 (0,0)*
Кесарів розтин в анамнезі	2 (6,4)	1 (3,1)**	0 (0,0)*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

В анамнезі у пацієнок з патологією ендометрія в I та II групах (n=63) мали місце наступні вагінальні інфекції: *Ureaplasma urealyticum* у 22 (23,4%); *Mycoplasma hominis* у 18 (19,14%); *Mycoplasma genitalium* у 5 (5,31%); *Chlamydia trachomatis* у 2 (2,12%). У контрольній групі жінки не відмічали в анамнезі вагінальних інфекцій. Серед жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія) в гінекологічному анамнезі були наступні патологічні стани (n=63): хронічні запальні захворювання матки та придатків – 34 (53,9%); поліпи ендометрія в анамнезі – 13 (20,6%); фонові захворювання шийки матки – 12 (19,0%) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Супутня гінекологічна патологія у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, абс. (%)

Вид гінекологічної патології	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
Хронічні запальні захворювання матки та придатків	18 (58,0)	16 (50,0)**	0 (0,0)*
Кісти яєчників в анамнезі	4 (12,9)	6 (18,7)**	1 (3,2)*
Поліпи ендометрія	7 (22,5)	6 (18,7)**	0 (0,0)*
Фонові захворювання шийки матки	5 (16,1)	7 (21,8)**	3 (9,6)*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

3.3 Порівняльна оцінка результатів ультразвукового, гістологічного та гістохімічного дослідження у жінок груп дослідження

Серед здорових жінок контрольної групи ехографічно в першій фазі менструального циклу ендометрій мав знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм, а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки, а саме трилінійну структуру. Починаючи з 10-го дня циклу прилеглий субендометріальний шар міометрію виглядав гіпоехогенним, що підкреслювало гіперехогенний кордон з базальним шаром ендометрія. В середньому товщина ендометрія на 14 день менструального циклу дорівнювала $8,5 \pm 2,4$ мм (рис. 3.1).

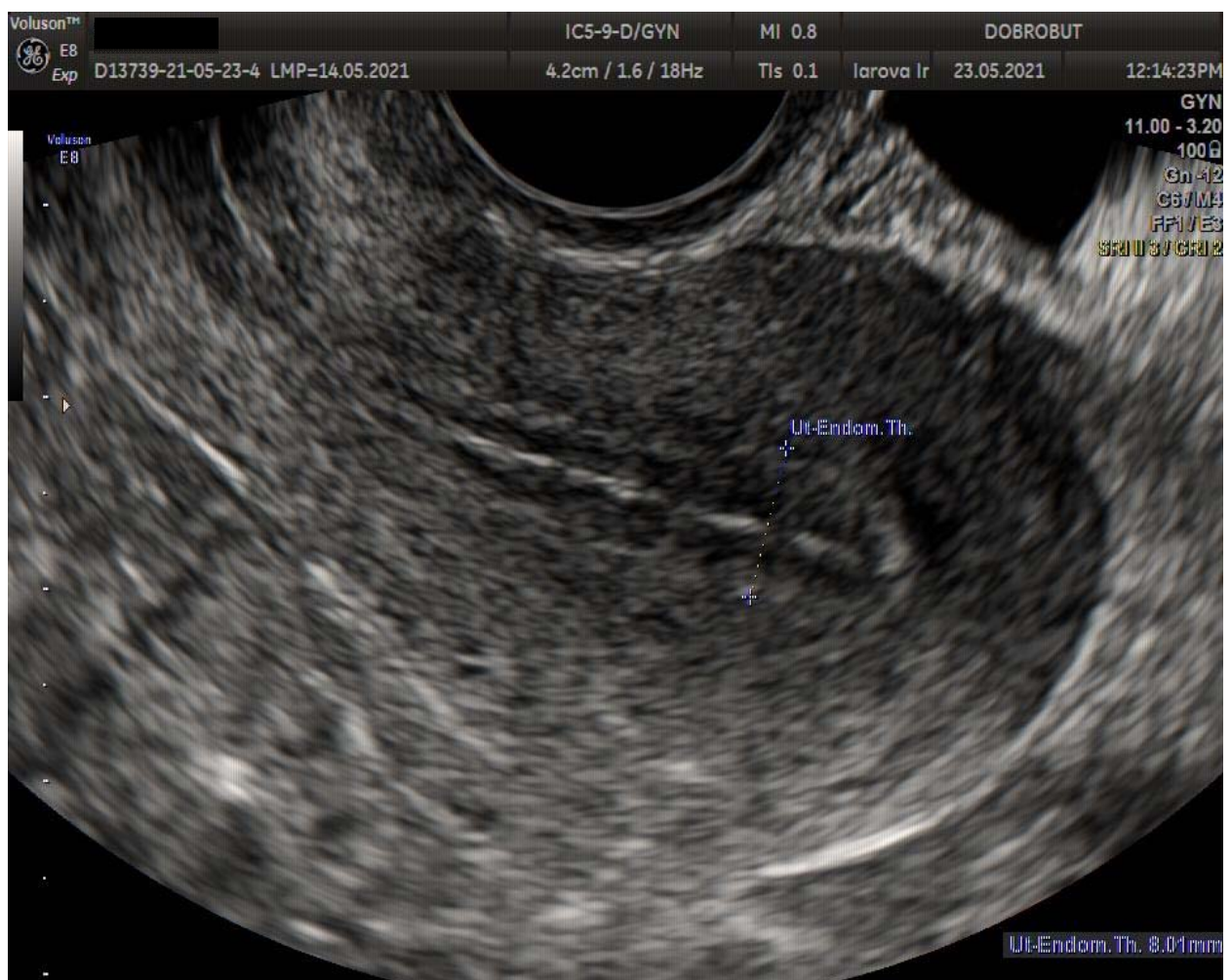


Рис. 3.1 Ендометрій в середній проліферативній фазі, зберігається трилінійна структура, потовщення функціонального шару.

Пацієнтка, 33 роки, діагноз: здорова.

В середньому товщина ендометрія на 14 день менструального циклу дорівнювала $7,2 \pm 3,4$ мм ($n=63$).

Серед пацієток з хронічним ендометритом у 19 (40,4%) відмічалось зниження товщини ендометрія на 14-й день менструального циклу < 7 мм. У 16 жінок (23,8%) I та II груп під час проведення ехографії на 5-7 день менструального циклу М-ехо було від 10 до 15 мм ($12,7 \pm 2,4$), що відповідало підозрі на гіперплазію ендометрія.

Також відмічались нерівність лінії змикання ендометрія передньої та задньої стінок матки, неоднорідна ехоструктура ендометрія, гіперехогенні вклучення в проекції базального шару (рис. 3.2).

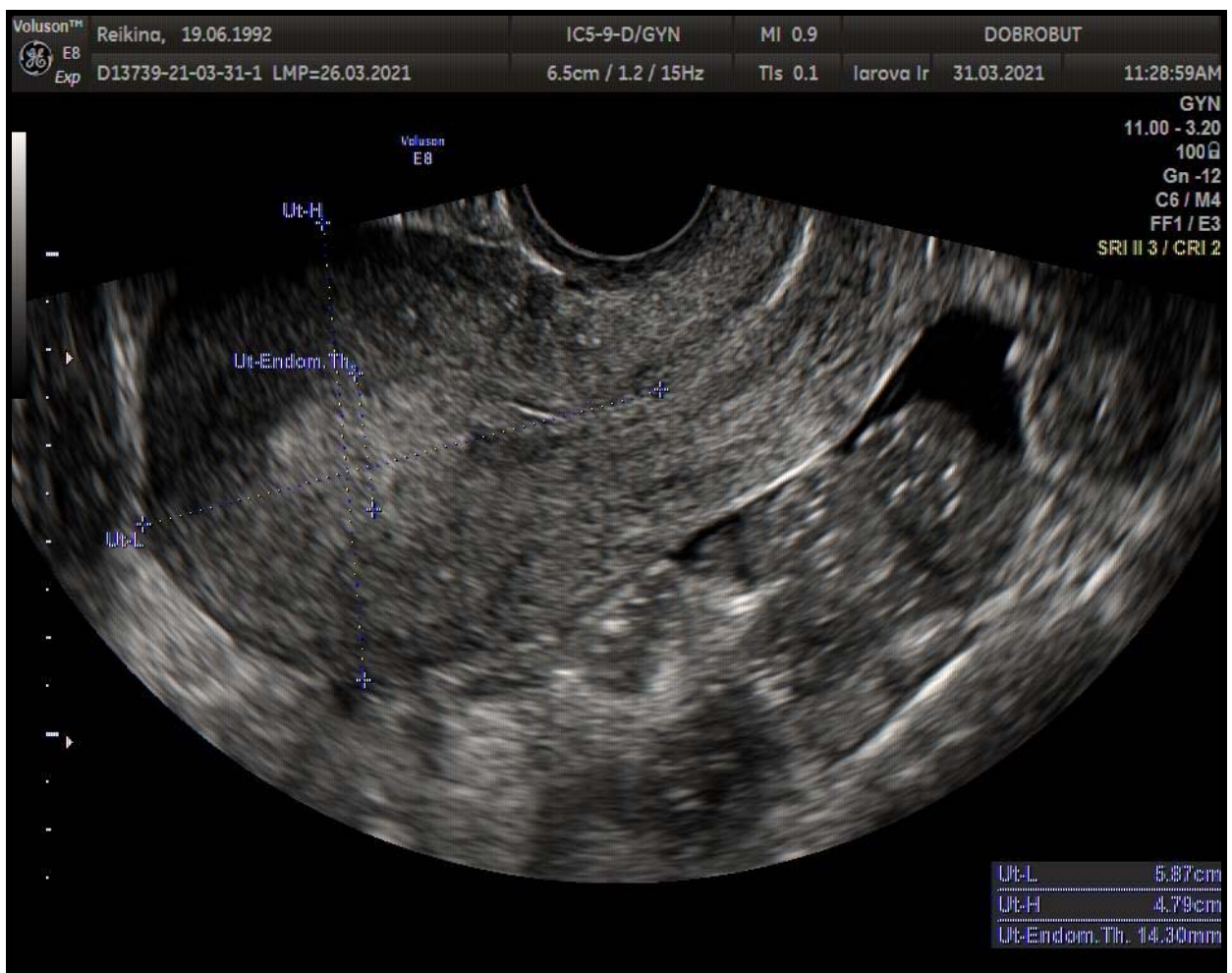


Рис. 3.2. Гіперплазія ендометрія, проліферативна фаза циклу, висока ехогенність та потовщення ендометрія. Пацієнтка, 29 років, діагноз: гіперплазія ендометрія

При виконанні трансвагінальної ехографії у першій фазі менструального циклу на 5-7 день у 47 (76,1%) жінок з поліпом ендометрія відмічалось: утворення овоїдної форми, чітко відокремлене від навколишнього ендометрія з підвищеною ехогенністю; деформація лінії змикання переднього та заднього листків слизової оболонки (рис. 3.5-3.7).

Структура поліпів була досить однорідна, але іноді ми візуалізували незначні гіпоехогенні включення. Частіше всього поліпи розташовувались в ділянці дна матки біля вічок маткових труб. Розміри поліпів варіювали від 3 мм до 15 мм і більше. В деяких випадках ми візуалізували декілька поліпів (поліпоз), як видно на рис. 3.7.

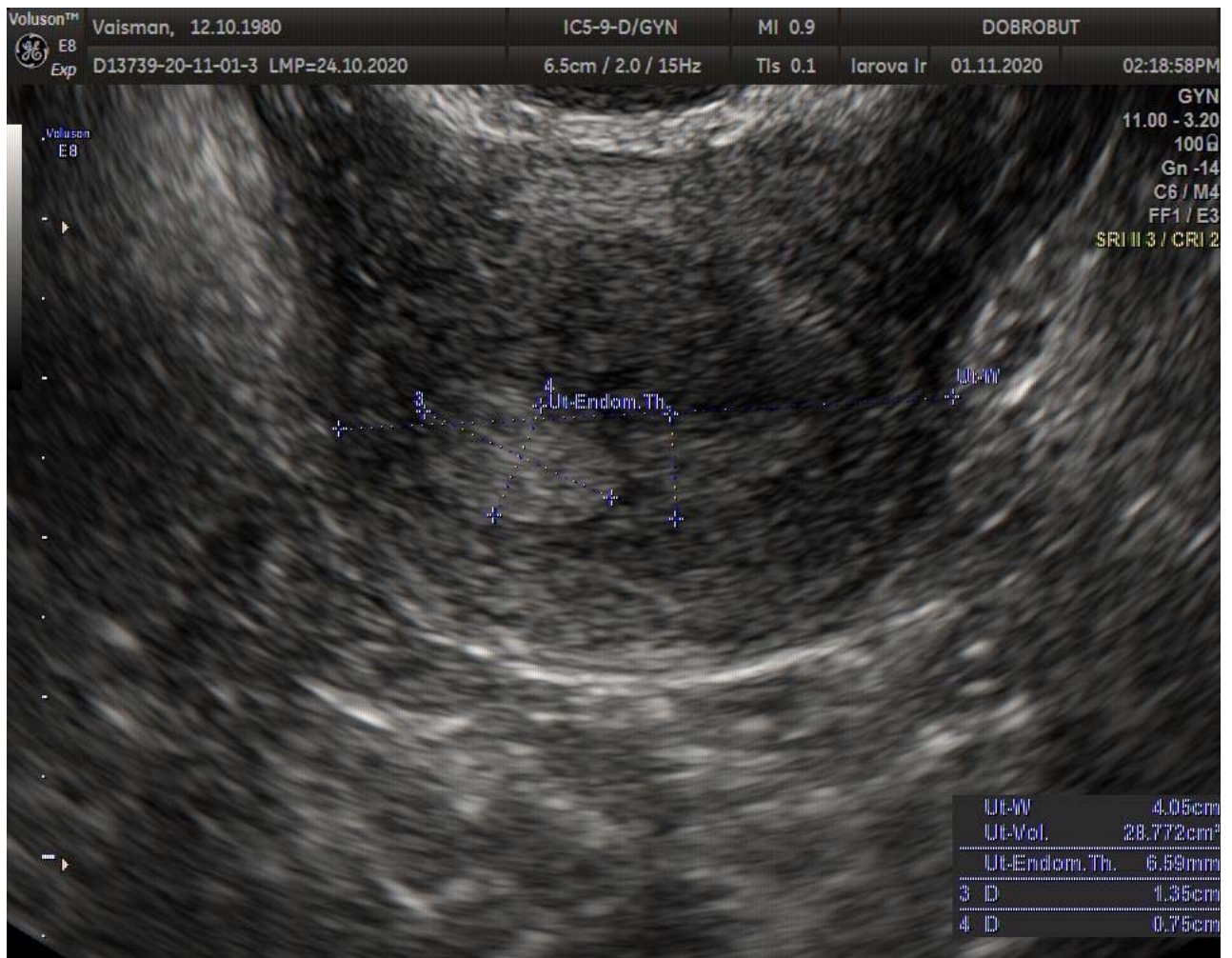


Рис. 3.3. Поліп ендометрія, проліферативна фаза циклу.
Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження,
поліп ендометрія

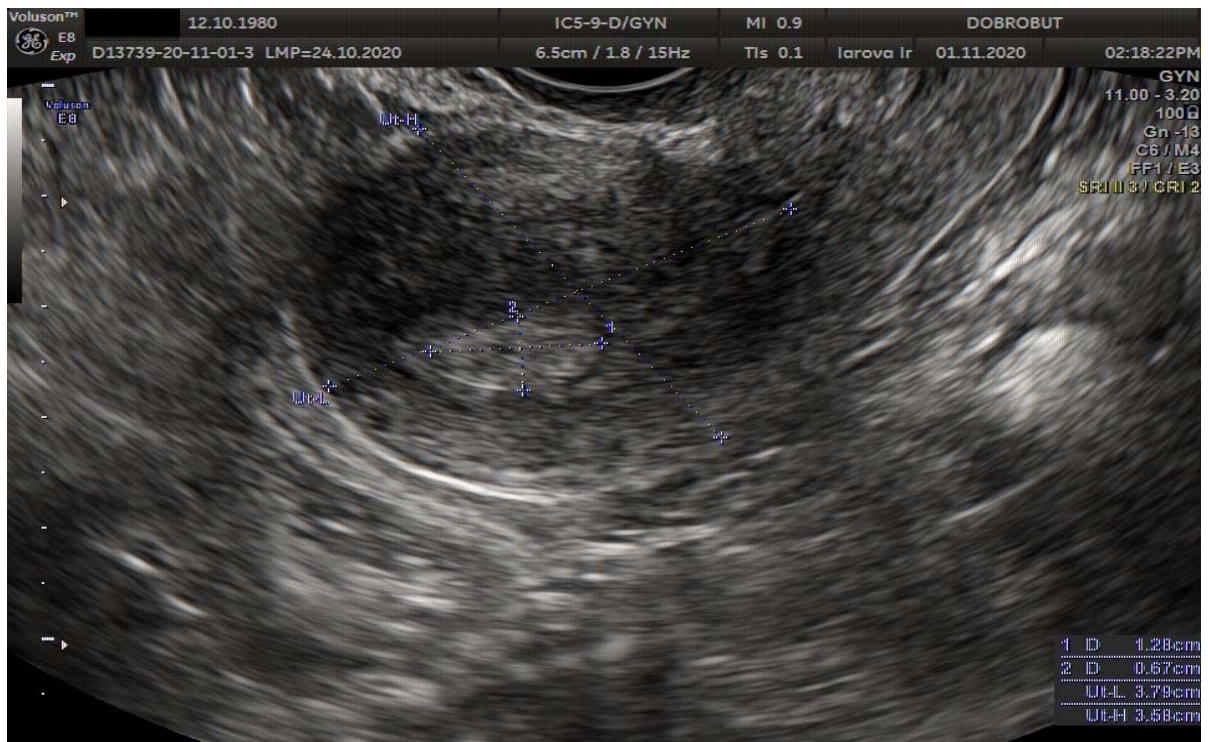


Рис. 3.4. Поліп ендометрія, проліферативна фаза циклу.
Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження,
поліп ендометрія

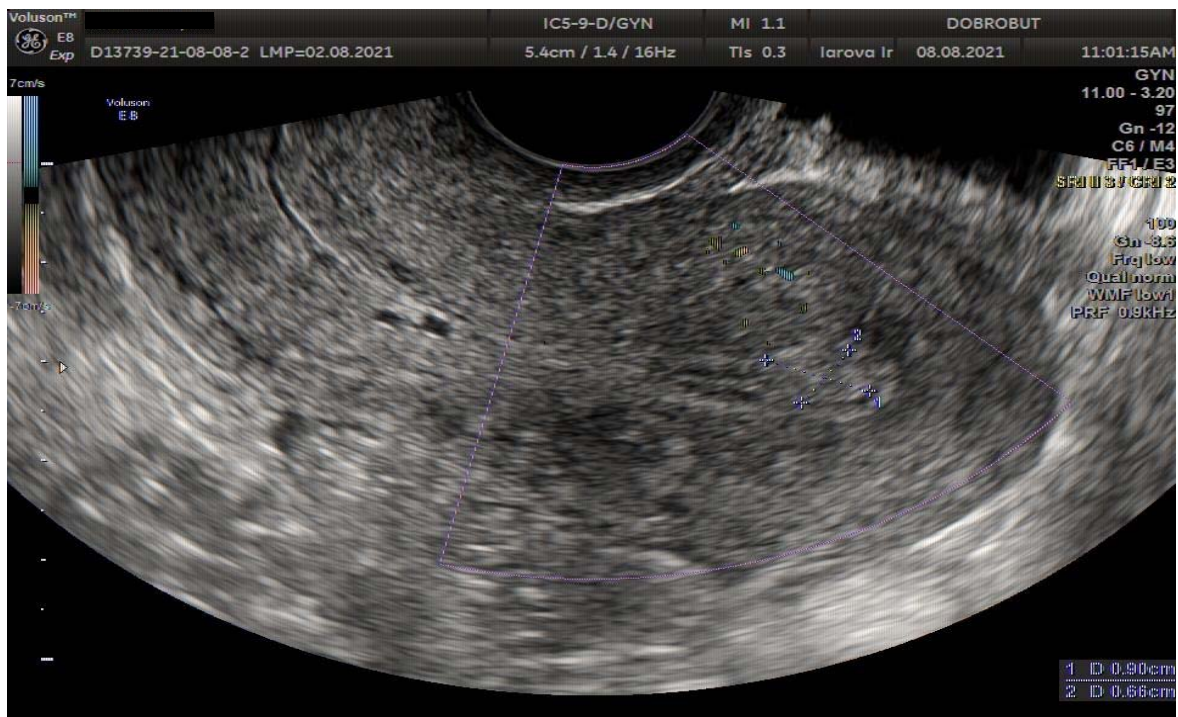


Рис. 3.5. Поліп ендометрія, проліферативна фаза циклу.
Пацієнтка, 30 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження,
поліп ендометрія

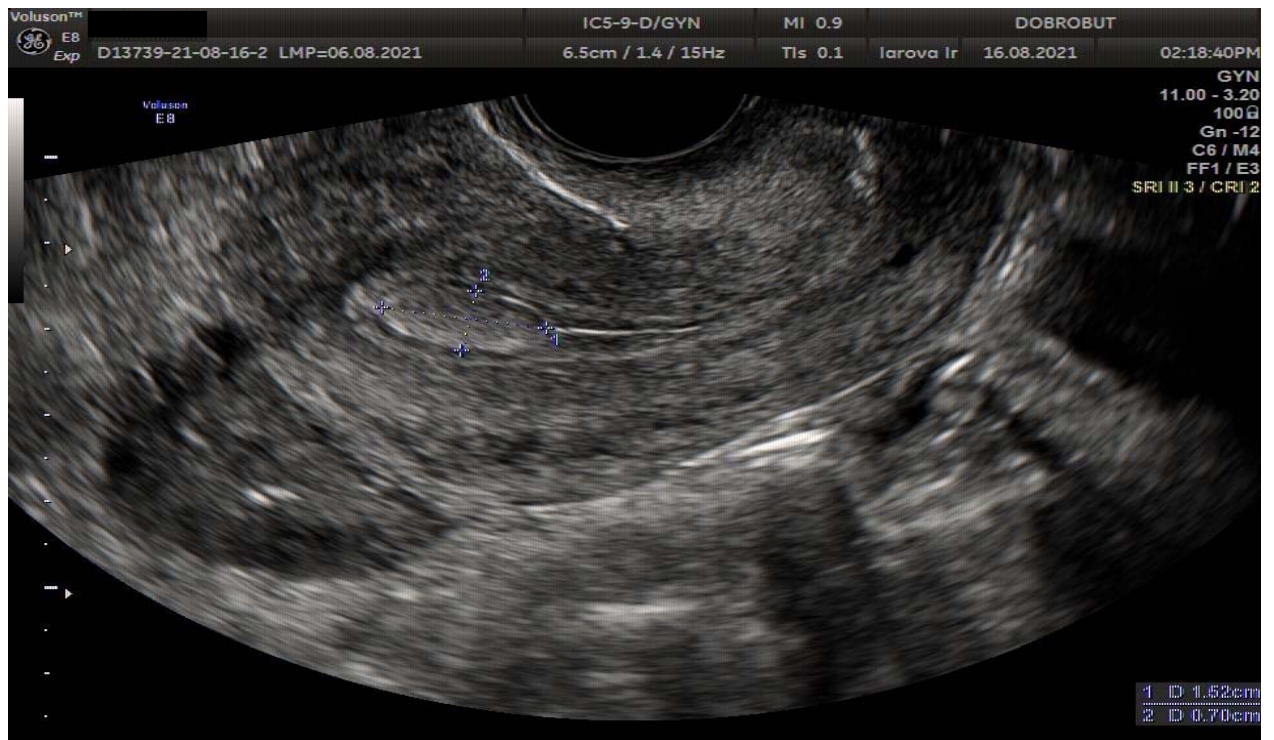


Рис. 3.6. Поліп ендометрія, проліферативна фаза циклу.
Пацієнтка, 25 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження,
поліп ендометрія



Рис. 3.7. Поліпоз ендометрія, проліферативна фаза циклу.
Пацієнтка, 30 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження,
поліпоз ендометрія

При доплерометрії маткових артерій індекси резистентності (ІР) та пульсові індекси (ПІ) в I та II клінічних групах практично не відрізняються між собою на відміну від III групи, де ці показники мали достовірно менші значення ($p < 0,05$), що свідчить про наявність гемодинамічних порушень у пацієток з безпліддям на тлі хронічного ендометриту (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Результати доплерометрії маткових артерій до початку лікування,
n=94**

Критерії оцінки	Маткові артерії	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
Індекс резистентності (ІР)	Права	0,85± 0,02	0,86± 0,03**	0,77±0,02*
	Ліва	0,84± 0,03	0,87± 0,02**	0,74 ±0,03*
Пульсовий індекс (ПІ)	Права	3,53±0,3	3,71 ±0,2**	2,56± 0,2*
	Ліва	3,7±0,2	3,64 ±0,2**	2,76± 0,2*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

У 1976 році Pourcelot вперше запропонував концепцію індексу резистентності (ІР), якій вимірює опір судин. Високі значення ІР відповідають вазоконстрикції судин та низькій швидкості потоку крові, в той час як низький ІР пов'язаний із вазодилатацією та високою швидкістю потоку крові [7, 102, 107].

Пульсаційний індекс = (максимальна систолічна швидкість – мінімальна діастолічна швидкість) / середня швидкість) [34].

Під час гістерорезектоскопії у пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія (n=63) ми виявили наступне (рис. 3.8-3.16):

- хронічний ендометрит домінував його було верифіковано імуногістохімічно у 49 з 63, що склало 77,7%;
- поліпи ендометрія було діагностовано у 47 пацієток (74,6%);
- у поєднанні з хронічним ендометритом (42 з 47, що склало 89,4%);
- гіперплазію ендометрія було діагностовано у 16 пацієток (25,4%);
- у поєднанні з хронічним ендометритом (7 з 16, що склало 43,8%).

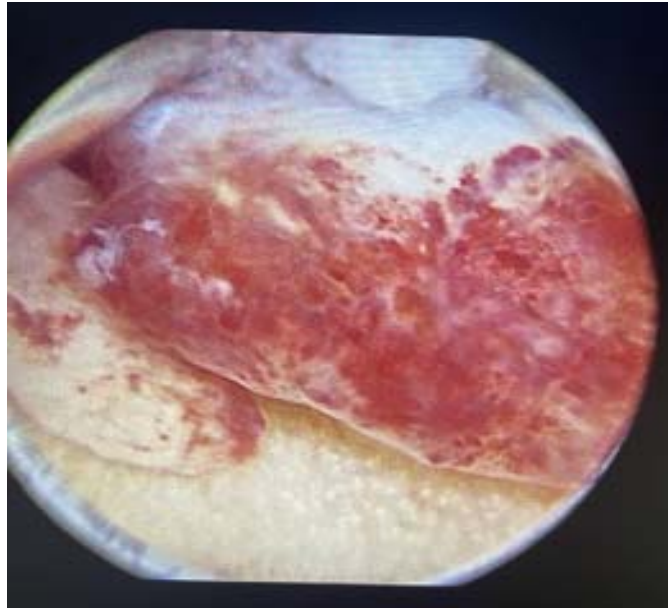


Рис. 3.8. Гіперплазія ендометрія. Пацієнтка, 34 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, гіперплазія ендометрія.

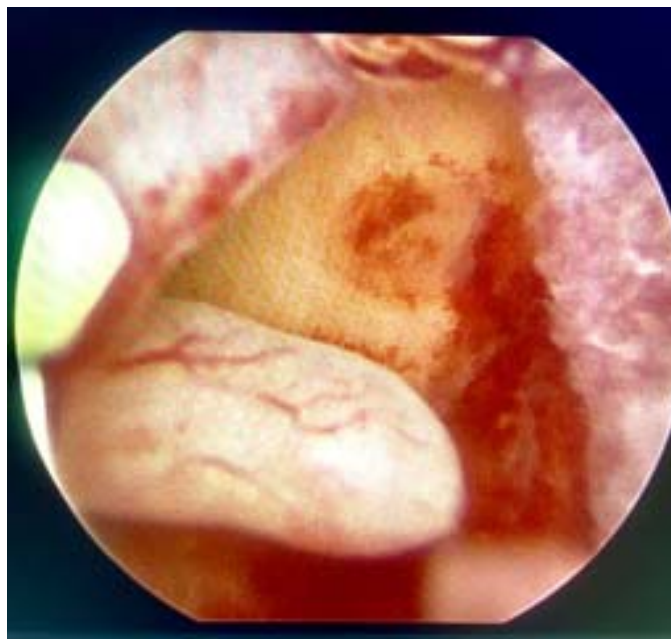


Рис. 3.9. Поліп ендометрія. Пацієнтка, 32 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія

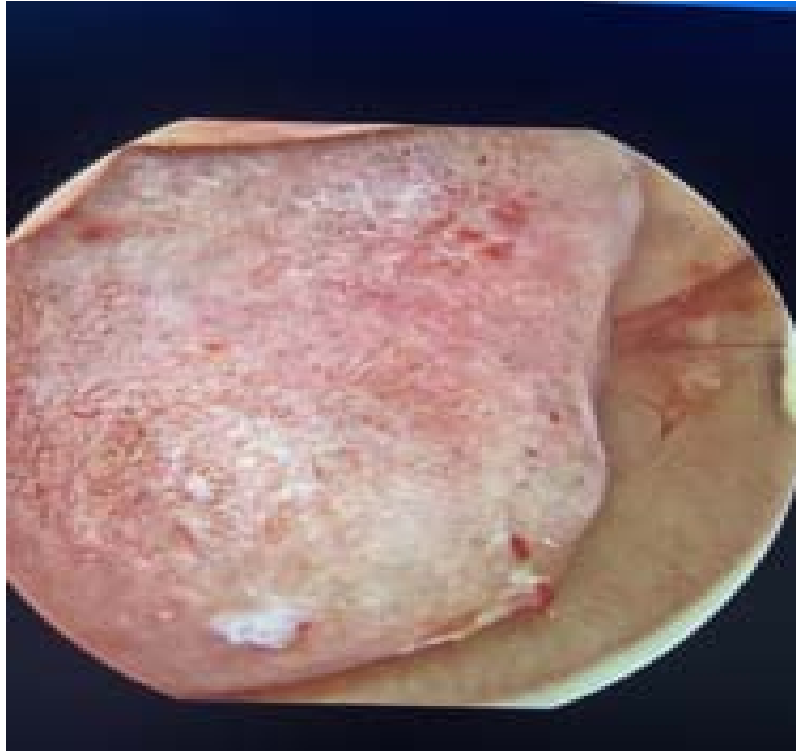


Рис. 3.10. Поліп ендометрія. Пацієнтка, 36 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія

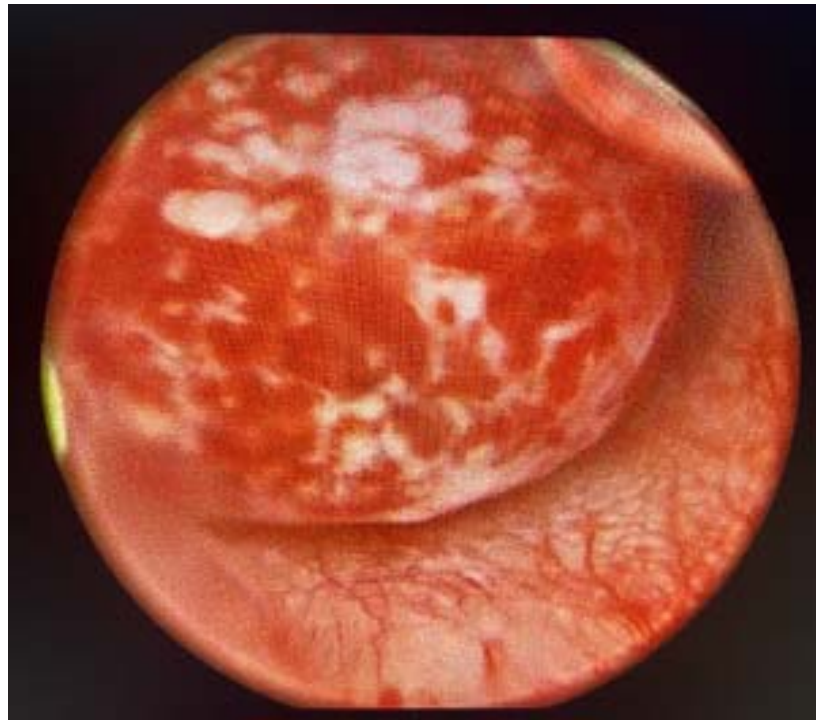


Рис. 3.11. Поліп ендометрія на фоні гіперплазії ендометрія. Пацієнтка, 32 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія на фоні гіперплазії ендометрія

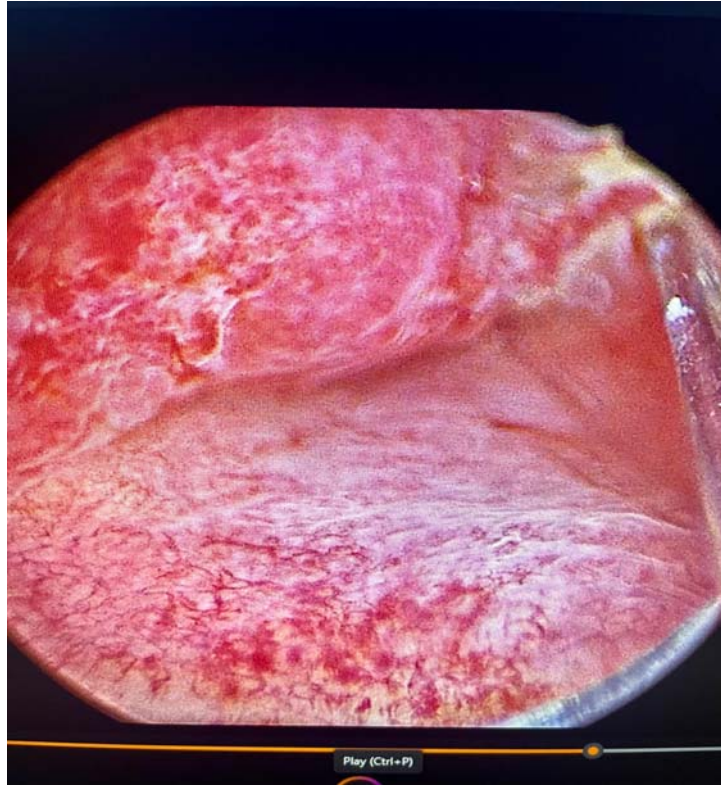


Рис. 3.12. Гіперплазія ендометрія. Пацієнтка, 32 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, гіперплазія ендометрія

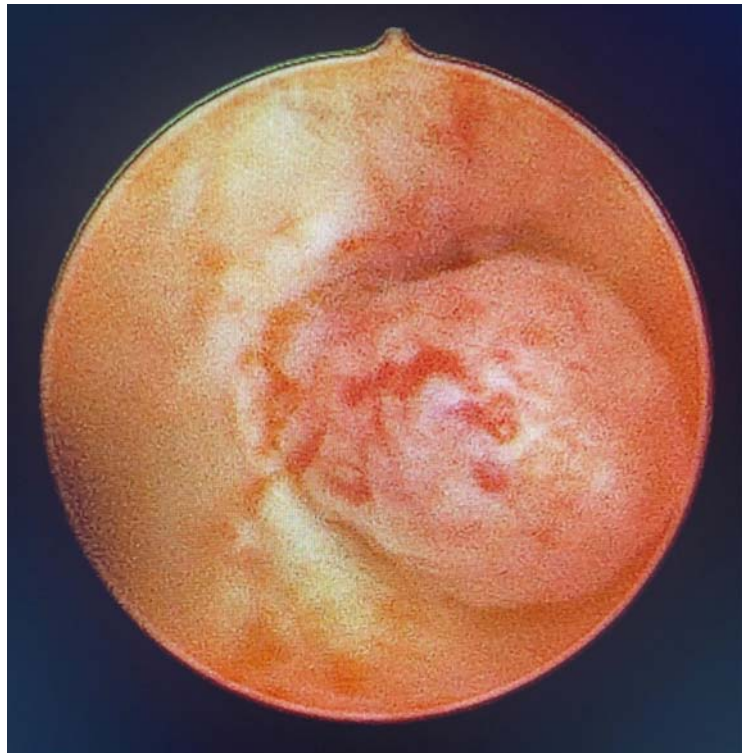


Рис. 3.13. Поліп ендометрія. Пацієнтка, 27 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія



Рис. 3.14. Поліп ендометрія на фоні гіперплазії ендометрія.
Пацієнтка, 34 роки, діагноз: первинне безпліддя маткового походження,
поліп ендометрія на фоні гіперплазії ендометрія

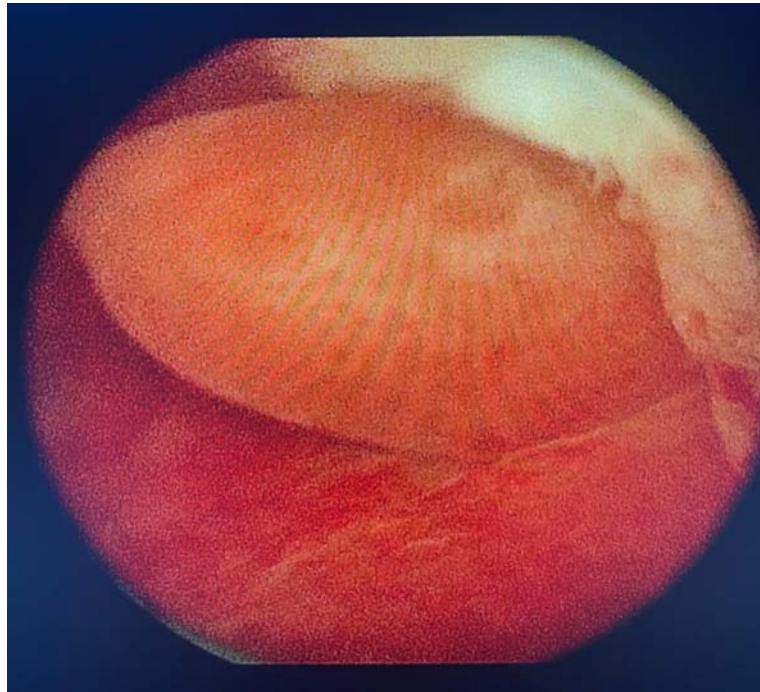


Рис. 3.15. Поліп ендометрія. Пацієнтка, 28 років, діагноз: первинне
безпліддя маткового походження, поліп ендометрія

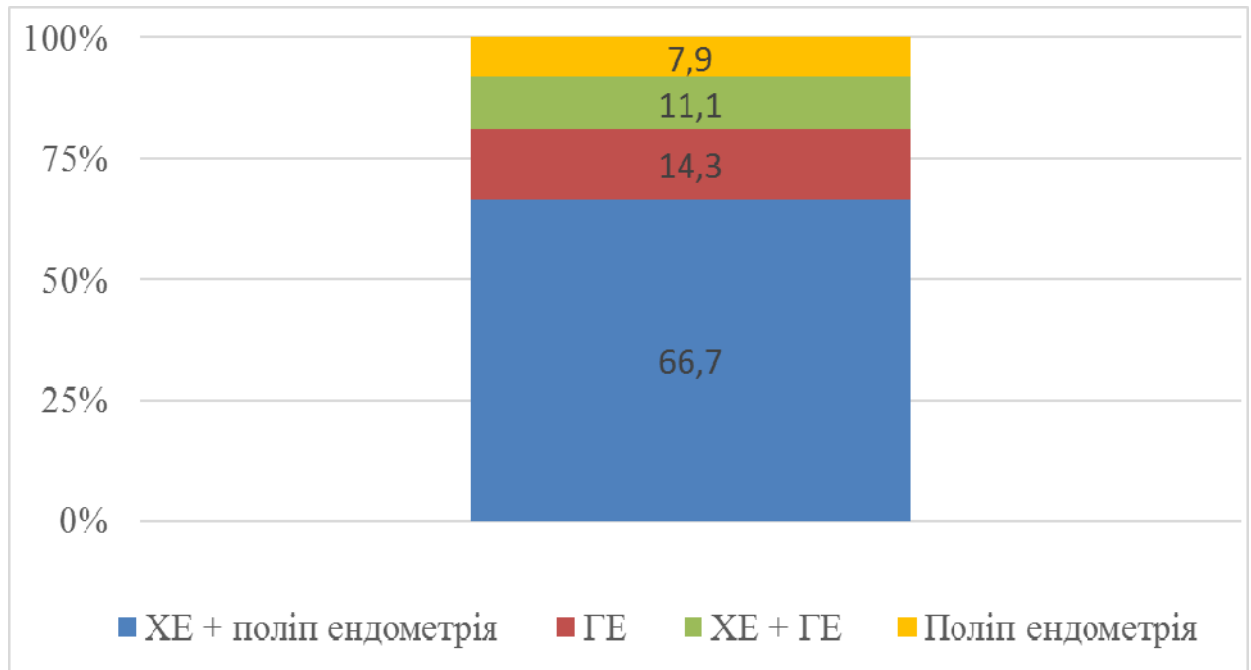


Рис. 3.16. Розподіл жінок з безпліддям відповідно до форми маткової патології, % (n=63)

3.4 Аналіз вагінального мікробіому у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія

Комплексне дослідження, що включає в себе бактеріоскопічне дослідження та ПЛР-діагностику, як з піхви, так і з цервікального каналу, необхідне пацієнткам з безпліддям на тлі патології ендометрія, оскільки ризик інфікування ендометрія різко збільшується за наявності специфічних і неспецифічних запальних процесів у цій області, а також вагінальних дисбіозів.

При молекулярно-біологічному дослідженні вагінального мікробіому методом полімеразної ланцюгової реакції в I та II групах були виявлені наступні мікроорганізми: *Ureaplasma urealiticum* – 39,6%; *Escherichia coli* – 38,1%; *Enterococcus faecalis* – 34,9%; *Staphylococcus aureus* – 25,3%; *Mycoplasma hominis* – 20,6%; *Candida spp.* – 17,4%; *Streptococcus agalactiae* – 14,7%; *Gardnerella vaginalis* – 14,2%.

При молекулярно-біологічному дослідженні вагінального мікробіому у жінок з патологією ендометрія переважала умовно-патогена мікрофлора (табл. 3.8.).

Таблиця 3.8

Особливості вагінального мікробіому у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, абс. (%)

Вагінальна мікрофлора	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	13 (41,9)	12 (37,5)**	Не виявлено
<i>Mycoplasma hominis</i>	7 (22,5)	6 (18,7)**	Не виявлено
<i>Escherichia coli</i>	13 (41,9)	11 (34,3)**	3 (9,6)*
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 (38,7)	10 (31,2)**	2 (6,4)*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4 (12,9)	5 (15,6)**	Не виявлено
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (32,2)	6 (18,7)**	1 (3,2)*
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (19,3)	5 (15,6)**	Не виявлено
<i>Candida spp.</i>	7 (22,5)	4 (12,5)**	2 (6,4)*
<i>Pseudomonas spp.</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
<i>Proteus spp./Providencia spp.</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки, що являють собою мікробні асоціації. Для інфекцій, зумовлених плівкоутворюючими штамми патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та нерідко – перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структури та регуляції життєдіяльності біоплівок допомагають у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини [214].

Дослідження мікрофлори урогенітального тракту у жінок (за критеріями Най–Ісон) в I та II клінічних групах продемонструвало статистично значуще зниження або повну відсутність *Lactobacillus* spp. ($p < 0,05$), частка яких повинна становити понад 80,0% від загальної бактеріальної маси за нормального мікробіоценозу піхви, в той час як в III (контрольній) групі у жінок переважав морфотип *Lactobacillus* spp., що відповідало першому або другому ступеню за критеріями Най–Ісон у 90,3 та 9,7% жінок відповідно (табл. 3.9.).

Таблиця 3.9

**Розподіл пацієнтів відповідно до стану вагінального мікробіому
за критеріями Най–Ісон, абс. (%)**

Ступені за критеріями Най–Ісон	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
Ступінь I (Норма)	3 (9,7)	4 (12,5)**	28 (90,3)*
Ступінь II (Проміжний стан)	8 (25,8)	7 (21,9)**	3 (9,7)*
Ступінь III (Бактеріальний вагіноз)	5 (16,1)	4 (12,5)**	-*
Ступінь IV (Аеробний вагініт)	15 (48,4)	17 (53,1)**	-*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

3.5 Гормональний профіль жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія

Вивчаючи гормональний профіль пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), ми з'ясували що базальні рівні ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, загального тестостерону та ТТГ були в межах норми та достовірно не відрізнялись від таких у здорових жінок репродуктивного віку. З іншого боку ми відмітили достовірне зниження рівня прогестерону у цієї категорії пацієнтів порівняно зі здоровими жінками репродуктивного віку та вважаємо, що це пов'язано з порушеннями рецептивності ендометрія, що виникають на тлі хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія. Цей факт потребує подальших досліджень (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Гормональний профіль жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія до лікування, абс. (%)

Показник	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
ФСГ, мМо/мл 3-4-й день МЦ	6,63±2,3	6,4±2,5**	7,01±2,1**	3,5-12,5
ЛГ, мМо/мл 3-4-й день МЦ	6,3±1,9	5,8±2,5**	6,2±2,3**	2,4-12,6
Пролактин, нг/мл 3-4-й день МЦ	19,4±2,4	17±2,8**	16,8±2,1**	4,79-23,3
Естрадіол, пг/мл 3-4-й день 3-4-й	59,2±3,2	72,2±2,8**	56,6±2,7**	30,9-90,4
Прогестерон, нг/мл 22-й день МЦ	3,4±2,1	3,8±1,3**	14,8±2,2*	3,34-25,58

Показник	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
Тестостерон загальний, нмоль/л 3-4-й день МЦ	1,19±0,2	0,74±0,3**	1,25±0,2**	0,29-1,67
ТТГ, мкМо/мл 3-4-й день МЦ	2,5±0,3	2,3±0,2**	2,6±1,2**	0,27-4,2

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

3.6 Рецептивність ендометрія жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія

Ми провели порівняльний аналіз імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптатів ендометрія жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія та здорових жінок. Показники ендометріальної експресії ЕР та ПР у здорових фертильних жінок мали наступні особливості: низька експресія ЕР в ПР в залозах та низька експресія ЕР в стромі ендометрія і висока експресія ПР в стромі.

Подібні до групи контролю показники ЕР та ПР відмічались у 22,5% (n=7) жінок з основній групі та у 28,1% (n=9) жінок в групі порівняння. Відповідно у 77,5% (n=24) жінок в основній групі та у 71,9% (n=23) жінок в групі порівняння були виявлені відмінні варіанти гормонально-рецепторних характеристик ендометрія, що характеризувалися ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія.

Необхідно відмітити, що експресія ПР в стромі ендометрія у жінок в групах дослідження не мали достовірних відмінностей ($p < 0,05$). Експресія в ЕР та ПР в залозах та ЕР в стромі ендометрія в основній групі та в групі порівняння суттєво відрізняється від контрольної групи з нормальним гормонально-рецепторним ендометрієм ($p < 0,01$) (табл. 3.11.).

Таблиця 3.11

Порівняльна оцінка показників естрогенових (ЕР) та прогестеронових (ПР) рецепторів у групах дослідження

Показники експресії рецепторів	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
Естрогенові рецептори (ЕР) в залозах	176,5±6,3	187,9±6,5**	104,7±7,8*
Естрогенові рецептори (ЕР) в стромі	160,3±5,8	159,7±7,3**	96,3±8,7*
Прогестеронові рецептори (ПР) в залозах	178,8±7,3	145,8±8,4**	28,1±7,3*
Прогестеронові рецептори (ПР) в стромі	248,7±5,7	256,9±3,6**	265,4±5,6*

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо);
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Горбунова ОВ, Єрмолович НА, Висоцький АО, Ярова ІВ, Пузанова ЮВ. Антенатальна охорона плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):47–68. DOI: 10.15574/HW.2021.157.47
2. Ярова І. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57–64. DOI: 10.30841/2708-8731.4.2022.262794
3. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futur Med* [Internet]. 2024;3(1):27–37. Available from: <https://doi.org/10.57125/FEM.2024.03.30.03>
4. Ярова ІВ. Доплерометричний аналіз кровотоку у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези науково-практичної конференції «Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends» (7 лютого 2024, Анкара, Турція). 2024;12(2): 284–9.

РОЗДІЛ 4

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ПІД ЧАС ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ

Після проведення гістероскопії в I групі пацієнткам було запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієток II групи ми вели відповідно до настанови МОЗ України від 10.08.2017 № 567 «Безпліддя» та наказу МОЗ України від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» [17, 33].

Комплексний підхід для пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія (I група) включав наступну **основну лікувально-профілактичну тактику**:

- гістероскопія з імуногістохімічною верифікацією діагнозу за наявності плазматичних клітин в ендометрії та визначенням рецептивності ендометрія, скретчінг ендометрія.

- антибіотикотерапія за наявності хронічного ендометриту: антибіотик групи тетрациклінів по 100 мг 2 рази на день, 14 днів згідно з Методичним рекомендаціями по профілактиці та лікуванню запальних захворювань органів малого таза Центру по контролю та профілактиці захворювань (CDC, USA);

- терапія, направлена на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові за наявності порушень: похідний метилксантину по 100 мг 1 раз на день, до трьох місяців; препарат покращує постачання тканин киснем шляхом розширення кровоносних судин, зменшення агрегації тромбоцитів, збільшення еластичності еритроцитів та зниження в'язкості крові [33];

- корекція вагінальних дисбіозів: свічки комплексний антисептичний протизапальний препарат широкого спектру дії для місцевої терапії біотопу піхви – по 1 свічці на ніч, 12 днів; сучасний комплекс пре- і пробіотиків – по 1 свічці на ніч 1 раз на 4 дні, двічі; пробіотик – 1 капсула 2 рази на день, 30 днів;

- циклічна вітамінотерапія, антиоксиданти, амінокислоти: фолієва кислота 400 мкг/добу (для визначення дози фолатів оцінювався рівень ризику розвитку фолатозалежних аномалій розвитку плода), 30-60 мг/добу елементарного заліза, метилфолат 400 мкг/добу, йод 150 мг/добу, омега-3 200-300 мг/добу, вітамін Д 800-1000 МО/добу, вітамін Е 200 мг/добу, впродовж трьох місяців.

- Аргінін 500 мг 2 рази на день, впродовж 3 місяців. Аргінін це амінокислота, яка бере участь в синтезі білків, утворенні оксида азоту, що сприяє розширенню судин, покращує кровообіг та насичує тканини киснем, в тому числі органи малого таза Аргінін є попередником для синтезу монооксиду азоту (NO) – сигнальної молекули, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як розширення кровоносних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь [192];

- модифікація способу життя: рекомендації щодо частоти статевих контактів, вживання алкоголю, паління, рекомендації щодо вживання дієтичних добавок, безрецептурних препаратів, професійні шкідливості тощо;

- фізіотерапія, спрямована на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції менструального циклу та органів-мішеней репродуктивної системи жінки.

- психопрофілактика та психотерапія;
- дієтотерапія;
- гідрокінезотерапія;
- лікувальна фізкультура;
- санаторно-курортне лікування.

Гормональна терапія призначалась з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, метаболічного статусу пацієнток, з

урахуванням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, генітальної, екстрагенітальної патології та з урахуванням наявності протипоказань. На першому етапі ми визначали хронічний ендометрит і незалежно від форми патології ендометрія проводили курс протизапальної терапії, на другому – оцінювали експресію ER та PR рецепторів у пацієток з поліпами ендометрія. При ізольованій або поєднаній гіперекспресії стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія ми призначали дидрогестерон з 16-го по 25-й день циклу по одній таблетці 2 рази в день три місяці. Пацієткам з тонким ендометрієм та низькою експресією ER в PR в залозах та низькою експресією ER в стромі ендометрія і високою експресією PR в стромі, ми призначали курс лікування препаратами трансдермального естрадіолу (17 β -естрадіол) у вигляді гелю з 5-го по 19-й день менструального циклу в індивідуально підібраних дозах в залежності від товщини слизової оболонки матки та дидрогестероном з 16-го по 25-й день по 1 таблетці 2 рази на день протягом трьох місяців. За наявності залозистої гіперплазії ендометрія проводилось гормональне лікування прогестинами з 5-го по 25-й день впродовж шести місяців.

Фізіологічна роль естрогену в жіночому ендометрії відома. Естроген взаємодіє з ER, щоб індукувати проліферацію слизової оболонки порожнини матки під час проліферативної фази та синтез PR, який готує ендометрій до секреторної фази. Естрогени збільшують товщину ендометрія, стимулюють ангиогенез, посилюють синтез простагландинів, впливають на розширення судин, забезпечують процеси проліферації ендометрія, одночасно індукуючи синтез рецепторів прогестерону, андрогенів та естрогенів [32, 54].

Відомо, що взаємодія статевих стероїдів зі своїми функціонально повноцінними рецепторами відіграє ключову роль в реалізації ефектів естрадіолу та прогестерону в ендометрії [82, 98].

Естрадіол активізує ендометріальний синтез ER та PR рецепторів. Фізіологічні ефекти прогестерону полягають в пригніченні експресії як власних рецепторів так і естрогенових рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки. Внаслідок реалізації прогестероном своєї біологічної дії в період

найбільшої функціональної активності жовтого тіла яєчника, яка відповідає середній секреторній фазі менструального циклу, на молекулярному рівні відбувається виражене зниження експресії ЕР та ПР в залозах ендометрія та в стромі визначають зниження ЕР при високому вмісті ПР. Саме такий варіант співвідношення рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки відповідає гістологічно повноцінній секреторній трансформації ендометрія (середній фазі секреції) та вважається нормальною гормонально-рецептивною ендометріальною відповіддю, яка відображає адекватні біологічні ефекти прогестерону [98, 127, 132].

Дидрогестерон є селективним агоністом рецепторів прогестерону з гарною біодоступністю при пероральному прийомі та потужною прогестероновою активністю, при цьому він не має андрогенної, глюкокортикоїдної та естрогенної активності [20]. Його застосовують для секреторної трансформації естрогенізованого ендометрія та ефективного його відшарування. Крім того, дидрогестерон покращує місцевий імунітет та бере участь у процесах апоптозу [20, 21].

З метою уникнення поліпрагмазії ми не призначали п'ять найменувань лікарських препаратів і більше одночасно без додаткової оцінки переваг користі над потенційною шкодою із залученням клінічного фармаколога.

В результаті проведеної роботи ми розробили алгоритм ведення пацієнок з безпліддям на фоні патології ендометрія (рис. 4.1.).

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів за їх наявності, відновлення ехографічної картини ендометрія, поліпшення васкуляризації ендометрія при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія, наявність овуляції, повноцінність другої фази циклу та настання вагітності.

Після проведеного нами лікування із застосуванням різних підходів до ведення пацієнок в нашому дослідженні жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій.



Рис. 4.1 Алгоритм ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія

У жінок з патологією ендометрія та хронічним ендометритом часто виявляється дисфункція ендометрія (ендометріопатія), за якої спостерігають порушення не тільки рецептивності, а й секреції гликоделіна, інтегринів, а також затримку у розвитку піноподій одночасно зі змінами місцевого імунітету. На ультраструктурному рівні виявляють ознаки залишкової запальної реакції, мікроциркуляторних порушень, ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу.

Програма лікування у таких пацієток з безпліддям, невиношуванням вагітності або невдалими спробами ЕКЗ повинна включати відновлення секреторної трансформації слизової оболонки.

Персоналізований підхід жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія включав в себе призначення вітамінів та антиоксидантів, амінокислот та препаратів для покращення мікроциркуляції.

Серед амінокислот, які збільшують число овуляцій та сприяють настанню вагітності вважається L-аргінін. Це амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. L-аргінін бере участь в синтезі білків, утворені оксида азоту, що сприяє розширенню судин, покращує кровообіг та насичує тканини киснем, в тому числі органи малого таза. L-аргінін є попередником для синтезу оксиду азоту (NO) – сигнальної молекули, що бере участь у регуляції ряду фізіологічних процесів, таких як розширення кровоносних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь [193].

Препарат має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу, чинить мембранодеполяризуючу дію [194].

L-аргінін є одним із субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [193, 194].

З метою покращення гемодинаміки у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, ми призначали пентоксифілін, який є похідним метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов'язують з пригніченням фосфодієстерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин,

клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Похідний метилксантину гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, він спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Внаслідок застосування препарату покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, центральній нервовій системі, помірно – у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини [193].

На етапі прегравідарної підготовки ми призначали ряд вітамінів: фолієва кислота 400 мкг/добу (для визначення дози фолатів оцінювався рівень ризику розвитку фолатозалежних аномалій розвитку плода), 30-60 мг/добу елементарного заліза, метилфолат 400 мкг/добу, йод 150 мкг/добу, омега-3 200-300 мг/добу, вітамін Д 800-1000 МО/добу, вітамін Е 200 мг/добу, впродовж трьох місяців.

Дефіцит фолатів асоціюють з вродженими вадами розвитку (ВВР), а саме з дефектами нервової трубки (ДНТ) (*spina bifida*, менінгоцеле, аненцефалії, менінгомієлоцеле, енцефаломієлоцеле, енцефалоцеле), вадами серцево-судинної системи та головного мозку, не пов'язаними з ДНТ; аномаліями кінцівок та сечовидільної системи, ущелиною верхнього піднебіння, омфалоцеле, з синдромом Дауна тощо. Дефіцит фолієвої кислоти призводить до підвищення ризику передчасних пологів, прееклампсії та передчасного відшарування плаценти тощо [199].

Віддалені наслідки фолатного дефіциту у матері в прекоцепційний період – це низький індекс психічного розвитку, підвищений ризик онкологічних захворювань, депресії, когнітивні порушення, аутизм та шизофренія [196].

Для визначення адекватної дози фолатів необхідно оцінити рівень ризику розвитку фолатозалежних аномалій розвитку плода.

Виділяють три групи ризику фолатзалежних аномалій розвитку:

I. Група низького ризику. Жінки та чоловіки, які не мають фолатзалежні стани в особистому та сімейному анамнезі.

II. Група помірною ризику. Жінки та чоловіки, для яких правильно хоча б одне з наступних тверджень:

- наявність фолатзалежних аномалій розвитку;
- ВВР сечових шляхів, кінцівок, орофациальних дефектів, вродженої гідроцефалії, але не ДНТ, в особистому або сімейному анамнезі;
- ДНТ у родичів 2-го ступеня спорідненості;
- аліментарні обмеження.

III. Група найвищого ризику:

- наявність ДНТ в особистому анамнезі або виявлено при попередніх вагітностях;
- ДНТ у родичів 1-го ступеня спорідненості;
- прийом препаратів з тератогенною дією (карбамазепін, вальпроєва кислота, фенітоїн, фенобарбітал, метотрексат, тріамтерен, триметоприм, колестирамін та ін.);
- синдром мальабсорбції (хвороба Крона, целиакія, шлункове анастомозування, виражені захворювання печінки, діаліз, алкоголізм);
- цукровий діабет 1-го або 2-го типу;
- ожиріння;
- мутації гена 5-метилтетрагідрофолатредуктази (MTHFR) [200].

Рекомендовані добові дози фолатів складають: у групі низького ризику – 400 мкг/добу, помірною ризику – до 1000 мкг/добу, високого ризику – до 4000-5000 мкг/добу [197].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, з початку спроб зачаття та до 12 тижнів вагітності жінки повинні отримувати 400 мкг фолієвої кислоти на день; крім того, є дані, що профілактична концентрація фолієвої кислоти в крові може бути досягнута за 4 тижні при дотації 800 мкг на добу. FIGO рекомендує більш високі дози препарату (до 5000 мкг на добу) жінкам із груп

ризик, а пацієнткам з поліморфізмом гена MTHFR може бути призначений L-метилфолат [196, 197].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у регіонах з поширеністю анемії у інок репродуктивного віку та дівчаток-підлітків до 40%, їм потрібна дотація 30–60 мг елементарного заліза щодня впродовж трьох місяців на рік. У регіонах з поширеністю анемії 20–40% пропонують інтермітуючий прийом препаратів: 60 мг елементарного заліза 1 раз на тиждень впродовж трьох місяців, потім перерва три місяці [201, 202].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, з метою нормального розвитку головного мозку та нервової системи плоду, запобігання випадків дитячої смерті та кретинізму у країнах, де менше 20% домогосподарств не мають доступу до йодованої солі, вагітним необхідна дотація йоду [203].

Добова доза, рекомендована FIGO, на прегравідарному етапі, становить 150 мкг і має бути підвищена після настання вагітності до 220–250 мкг та в період лактації до 290 мкг [204].

Достатня кількість вітаміну D під час вагітності необхідна для нормального функціонування імунної та нервової системи жінки, а його дефіцит/недолік може призвести до ускладнень гестації та негативних наслідків для плода/дитини: низька маса тіла при народженні, гіпокальціємія, рахіт, остеопенія, порушення у роботі серцево-судинної системи.

Відповідно до рекомендацій FIGO, крім збалансованої дієти (що включає споживання яєць, риби, печінки), під час прегравідарної підготовки потрібна дотація вітаміну D у дозі 600 МО/добу; більш високий рівень потрібен вегетаріанцям та жінкам зі смаглявою шкірою. Профілактична доза 800–1000 МО необхідна всім жінкам, які не входять до групи ризику D-дефіциту/недостатності та планують зачаття [206].

Рекомендації ВООЗ, пропонують призначати вітамін D тільки в осінньо-зимовий період. При концентрації 25(OH)D у сироватці крові 20–30 нг/мл показаний прийом 4000 МО/добу холекальциферолу протягом 7 тижнів (або 4 тижнів по 7000 МО/добу), а менше 20 нг/мл – 4000 МО/добу протягом 14 тижнів (або 8 тижнів по 7000 МО на добу) [207].

Після закінчення курсу лікування концентрацію вітаміну D оцінюють повторно: якщо вона нижче 30 нг/мл, лікування повторюють, якщо вище – переходять на дозу 800–2000 МО на добу [206, 207].

Достатнє споживання Омега-3-ПНЖК жінкою асоційовано з низьким ризиком ановуляції, збільшує ймовірність зачаття, зменшує ймовірність прееклампсії (у пацієток із групи низького ризику), позитивно впливає на формування головного мозку плода, розвиток імунної системи, стан когнітивні функції дитини в майбутньому. Дані про зниження за допомогою дотації омега-3-ПНЖК у ранні терміни вагітності ризику передчасних пологів та маси тіла при народженні менше 2500 г опубліковані у Кокрейнівському огляді 2018 року [209].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, достатня кількість докозагексаєнової кислоти (200–300 мг на добу) може бути забезпечена при включенні до раціону риби (двічі на тиждень), у тому числі жирної – не частіше ніж 1 раз на тиждень (лосось, форель, оселедець, сардини, кілька) [207].

Як відомо, вітамін Е з його антиоксидантними властивостями ефективний при розладах репродуктивної функції та вагітності [210]. Як антиоксидант, він має переваги щодо репродуктивних захворювань через покращення товщини ендометрія, що є сприятливим для жінок з невдалою імплантацією. Вітамін Е в поєднанні з іншими добавками, такими як цинк, селен, залізо та L-аргінін, може збільшити овуляцію та частоту вагітності [210, 211]. На додаток до своїх антиоксидантних властивостей, він також має протизапальну дію, зменшуючи вироблення простагландинів. Вітамін Е також регулює ангіогенез, що підтверджено значним зниженням VEGF у сироватці крові у жінок з СПКЯ [211].

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Горбунова О, Щербінська О, Ярова І. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:72–83. DOI: 10.30841/2708-8731.8.2023.297797

2. Ярова ІВ. Диференційований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези міжнародної науково-практичної конференції «Аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку» (7 листопада 2023, Гетеборг, Швеція). 2023;7(11): 341–4.

3. Iarova I. A complex approach to the treatment of sterility in women with endometrial pathology. В: Матеріали науково-практичної конференції «Якість життя в глобальному та локальному контекстах: цінності, інновації та мультидисциплінарні вимір» (19 грудня 2023, Ополе, Польща). Ополе, 2023. с. 60–7.

4 Ярова ІВ. Демографічна криза та подолання безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Way Science: 5th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates» (8-9 лютого 2024, Дніпро). 2024;20(8):9–11.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ

Під час нашого дослідження ми з'ясували, що у пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія (n=63) домінував хронічний ендометрит (у 49 пацієток, що склало 77,7%); поліпи ендометрія були діагностовані у 47 пацієток, що склало 74,6%; поліпи ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом були виявлені у 42 з 47 пацієток, що склало 66,7% серед усіх пацієток з безпліддям, а серед пацієток з поліпами ендометрія – 89,4%; залозиста гіперплазія ендометрія була діагностована у 16 пацієток, що склало 25,4%; залозиста гіперплазія ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом була виявлена у 7 з 16 пацієток, що склало 11,1% серед усіх пацієток з безпліддям, а серед пацієток з гіперплазією ендометрія – 43,8%.

Оцінюючи вагінальний мікробіом після проведеного лікування, направлено на нормалізацію мікробіому піхви, ми отримали достовірно кращі результати в I клінічній групі в порівнянні з II клінічною групою. За результатами мікроскопії мазків, забарвлених за Грамом, відповідно до критеріїв Нау–Ison жінки з нормоценозом склали в I групі 83,9%, а в II групі – 43,7%; з іншого боку, проміжний стан було встановлено у 16,1% пацієток першої клінічної групи та у 56,2% пацієток II-ої клінічної групи. Патологічні стани вагінального мікробіому, а саме бактеріальний вагіноз та аеробний вагініт, після проведеного лікування не виявлялись (рис. 5.1).

А відповідно до результатів досліджень І. Могено та співавторів (2022), в якому було проведено аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки. Жінки з рецетивним ендометрієм, в якому переважають молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували вищі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; $p = 0,02$) [49].

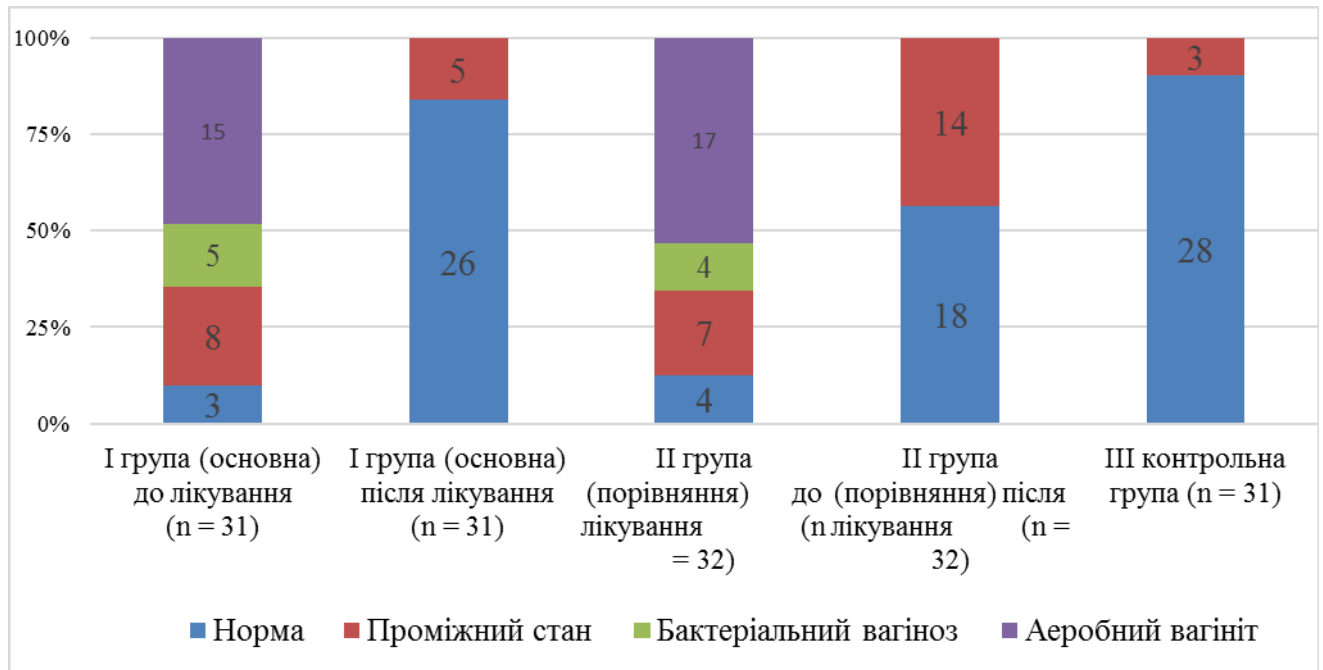


Рис. 5.1 Порівняльний аналіз мікробіоти піхви до та після лікування відповідно до критеріїв Hay–Ison, %.

Вивчаючи гормональний профіль пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), ми з'ясували що базальні рівні ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, загального тестостерону та ТТГ були в межах норми та достовірно не відрізнялись від таких у здорових жінок репродуктивного віку. З іншого боку ми відмітили достовірне зниження рівня прогестерону у цієї категорії пацієнтів порівняно зі здоровими жінками репродуктивного віку та вважаємо що це пов'язано з порушеннями рецептивності ендометрія, що виникають на тлі хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія. Цей факт потребує подальших досліджень.

Важливим результатом лікування стало підвищення концентрації прогестерону в крові пацієнтів I та II груп, але в I групі ми відмітили повну компенсацію прогестеронової недостатності порівняно з пацієнтами II групи, де компенсація склала тільки 50% по відношенню до жінок III групи ($14,3 \pm 2,5$; $8,5 \pm 1,15$ та $14,8 \pm 2,2$ нг/мл відповідно). Всі цифрові дані представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Гормональний профіль жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія
до та після лікування, абс. (%)**

Показник	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
ФСГ, мМо/мл 3-4-й день МЦ	До лікування	6,63±2,3	6,4±2,5	7,01±2,1	3,5-12,5
	Після лікування	7,2±2,6	6,7±1,7		
ЛГ, мМо/мл 3-4-й день МЦ	До лікування	6,3±1,9	5,8±2,5	6,2±2,3	2,4-12,6
	Після лікування	4,8±2,8	5,9±2,1		
Пролактин, нг/мл, 3-4-й день МЦ	До лікування	19,4±2,4	17±2,8	16,8±2,1	4,79-23,3
	Після лікування	18,2±3,1	15,2±3,8		
Естрадіол, пг/мл, 3-4-й день МЦ	До лікування	59,2±3,2	72,2±2,8	56,6±2,7	30,9-90,4
	Після лікування	52±2,7	68±2,4		
Прогестерон, нг/мл 22-й день МЦ	До лікування	3,4±2,1	3,8±1,3	14,8±2,2	3,34-25,58
	Після лікування	14,3±2,5	8,5±1,1		

Показник	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
Тестостерон загальний, нмоль/л 3-4-й день МЦ	До лікування	1,19±0,2	0,74±0,3	1,25±0,2	0,29-1,67
	Після лікування	1,09±0,3	1,2±0,2		
ТТГ, мкМо/мл 3-4-й день МЦ	До лікування	2,5±0,3	2,3±0,2	2,6±1,2	0,27-4,2
	Після лікування	2,7±0,2	2,1±0,4		

Примітки:

1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо), а також дані I та II груп – до та після лікування;
2. * – $p < 0,05$;
3. ** – $p > 0,05$.

Динамічне відображення рівнів прогестерону у пацієнок груп дослідження відображено на рис. 5.2.

Циклічні зміни в ендометрії впродовж менструального циклу обумовлені впливом естрогенів та прогестерону. З'ясовано, що взаємодія статевих стероїдів зі своїми функціонально повноцінними рецепторами відіграє ключову роль в реалізації ефектів естрадіолу та прогестерону в ендометрії [82, 98].

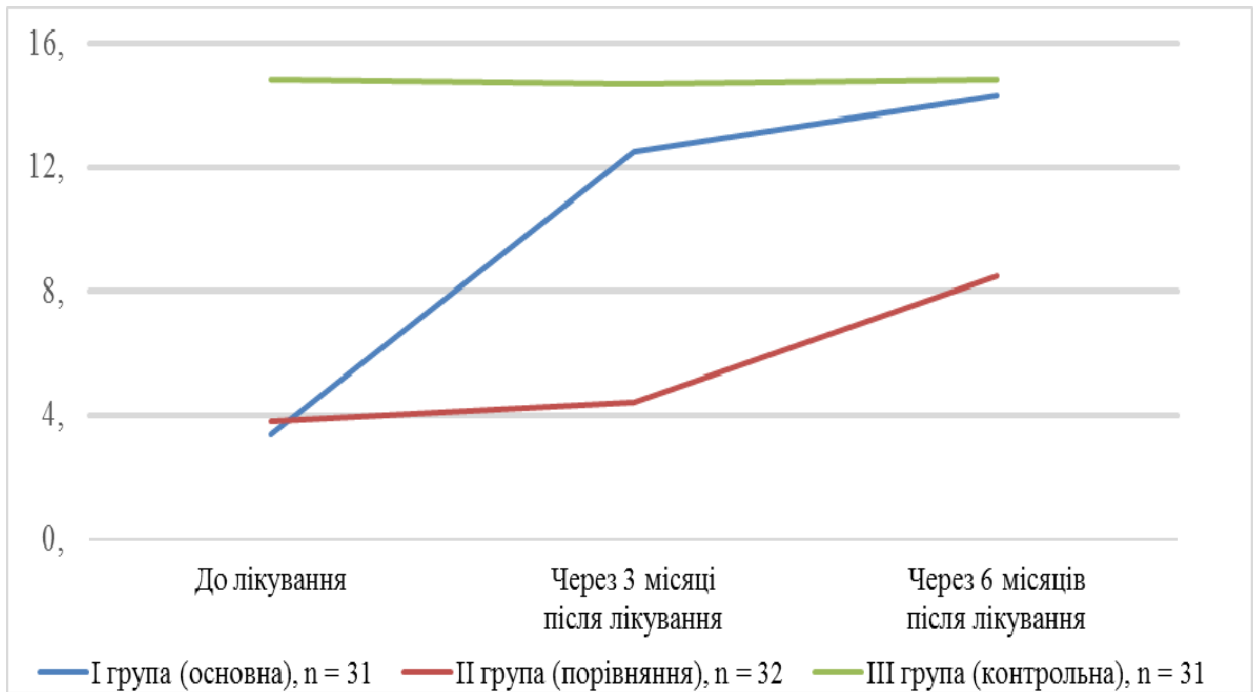


Рис. 5.2 Рівень прогестерону в динаміці дослідження, ng/ml
(лютеїнова фаза 3,34-25,58 нг/мл)

Під час нашого дослідження виявлено відмінності гормонально-рецепторних характеристик ендометрія, що характеризується ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія, у 77,5% (n=24) жінок в основній групі та у 71,9% (n=23) жінок в групі порівняння.

Так, відповідна ізольована висока експресія ЕР та ПР в залозах і стромі ендометрія визначалась у 41,9% (n=13) жінок в основній групі у 43,7% (n=14) жінок в групі порівняння. В той же час у 35,4% (n=11) жінок в основній групі та у 28,1% (n=9) в групі порівняння відмічалась тенденція до зниження експресії ЕР в залозах та стромі та висока експресія ПР в залозах та стромі ендометрія. Подібні до групи контролю показники ЕР та ПР відмічались у 22,5% (n=7) жінок в основній групі та у 28,1% (n=9) жінок в групі порівняння (див. Рис. 5.3.).

Гормональна терапія, яка призначалась в основній групі з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, експресії естро-

генових та прогестеронових рецепторів базувалась на тому, що естрадіол активізує ендометріальний синтез ER та PR рецепторів, а дія прогестерону полягає в пригніченні експресії як власних рецепторів так і естрогенових рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки. Внаслідок реалізації прогестероном своєї біологічної дії в період найбільшої функціональної активності жовтого тіла яєчника, яка відповідає середній фазі секреції менструального циклу, на молекулярному рівні відбувається виражене зниження експресії ER та PR в залозах ендометрія та в стромі визначають зниження ER за високого вмісту PR [98, 127, 132].

Після персоналізованого лікування було проведено порівняльний аналіз імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптатів ендометрія, а саме показників ендометріальної експресії ER та PR у жінок з порушенням рецептивності. Ми з'ясували, що за наявності ізольованої високої експресії ER та PR в залозах і стромі ендометрія в основній групі були встановлені певні особливості: зниження експресія ER в залозах ($176,5 \pm 6,3$ та $110,3 \pm 4,3$ балів відповідно, $p > 0,05$), зниження експресії ER в стромі ($160,3 \pm 5,8$ та $102,3 \pm 4,2$ балів відповідно, $p > 0,05$), зниження експресії PR в залозах ендометрія ($178,8 \pm 7,8$ та $42,3 \pm 3$ бали відповідно, $p > 0,05$) та експресія PR в стромі залишилась на досить високому рівні ($248,7 \pm 5,7$ та $261,3 \pm 6,8$ балів відповідно, $p > 0,05$).

Відповідно у групі порівняння у жінок з порушеннями рецептивності (ізольована висока експресія ER та PR в залозах і стромі ендометрія) визначались наступні зміни: експресія в ER в залозах залишилась на досить високому рівні ($187,9 \pm 6,5$ та $167,3 \pm 5,5$ балів відповідно, $p > 0,05$), експресія ER в стромі залишилась високою ($159,7 \pm 7,3$ та $146,3 \pm 3,8$ балів відповідно, $p > 0,05$), експресія PR в залозах залишилась високою ($145,8 \pm 8,4$ та $128,3 \pm 4,7$ балів відповідно, $p > 0,05$) експресія в стромі ендометрія залишилась на тому ж самому рівні ($256,9 \pm 3,6$ та $248,3 \pm 5,8$ балів відповідно, $p > 0,05$), що у жінок в основній групі та у 28,1% ($n=9$) жінок в групі порівняння. Відповідно у жінок в групі порівняння залишились відмінні варіанти гормонально-

рецепторних характеристик ендометрія, що характеризуються ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія, що відповідає імунофенотипу 2, 3, 4 (див. Рис. 5.3.).

Необхідно відмітити, що експресія ПР в стромі ендометрія у жінок в групах дослідження не мали достовірних відмінностей ($p < 0,05$). Після проведеного лікування, експресія в ЕР та ПР в залозах та ЕР в стромі ендометрія в основній групі суттєво не відрізнялись від контрольної групи з нормальним гормонально-рецепторним ендометрієм ($p < 0,01$) (рис. 5.3.).

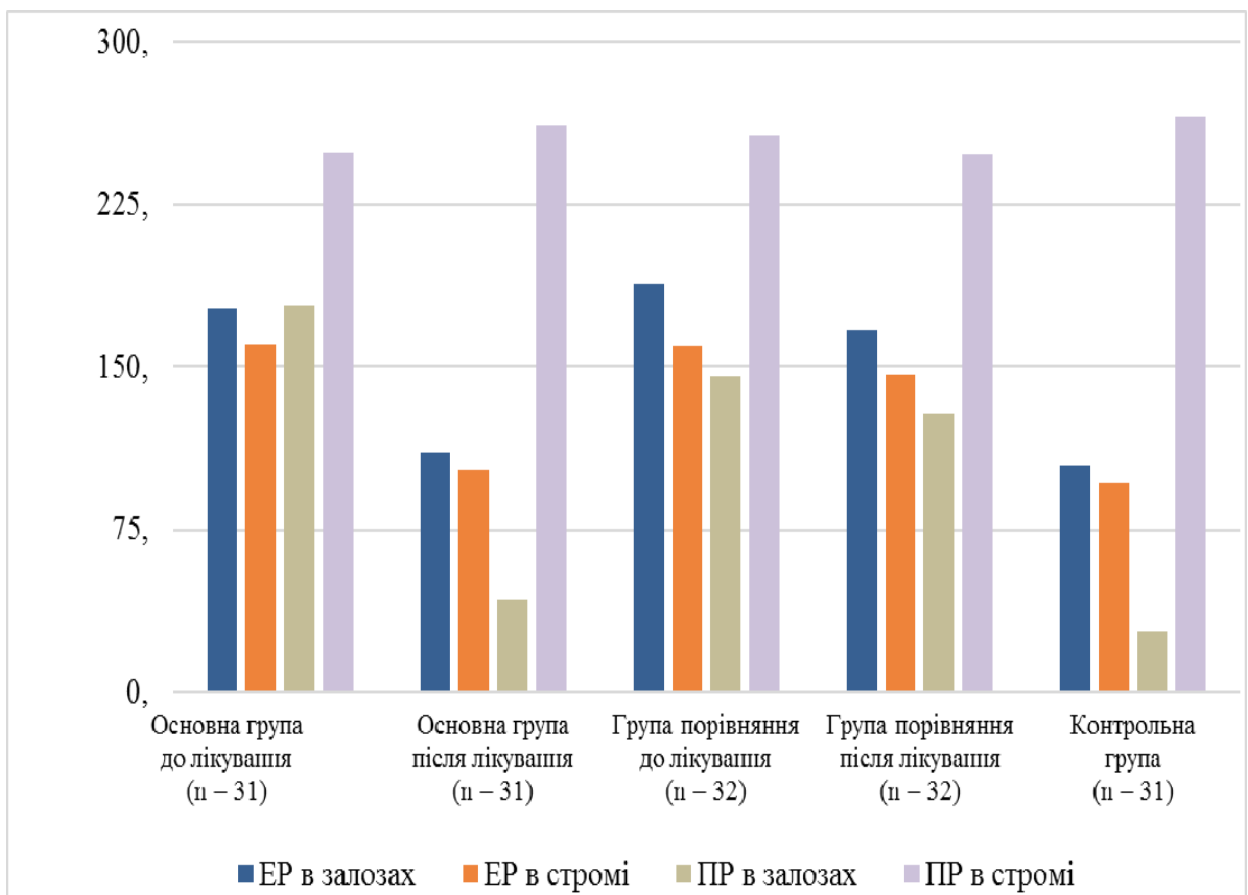


Рис. 5.3 Показники ендометріальної експресії ЕР та ПР в секреторній фазі менструального циклу до та після лікування, H-score

Таким чином, в нашій роботі продемонстровано, що обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, патологія ендометрія та хронічний ендометрит можуть бути факторами ризику порушень гормонально-рецептивних взаємодій в ендометрії.

У результаті нашого дослідження ми дійшли висновку, що на реалізацію «вікна імплантації» мають вплив певні імуногістохімічні маркери патології ендометрія, а також невідповідність експресії ER та PR.

Після проведеного персоналізованого лікування жінок I-ої групи, основною метою якого, було відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень, відмічалась нормалізація структури та товщини ендометрія у жінок в проліферативну фазу з $7,2 \pm 0,8$ мм до початку лікування до $10,2 \pm 0,9$ мм (при $p < 0,05$). Після лікування в II групі показники товщини ендометрія не змінились і відповідали $7,2 \pm 0,8$ мм.

У жінок з гіперплазією ендометрія в I та II групі відмічалось на момент початку гормональної терапії зниження товщини ендометрія до $4,5 \pm 0,5$ мм. Через 6 місяців після прийому гормональної терапії відмічається чітка динаміка зниження серединного M-ехо, його середнє значення достовірно знизилось по відношенню до вихідного і складало $3,4 \pm 0,2$ мм. Ознаки гіперплазії ендометрія наприкінці шостого місяця лікування були відсутні у 8 пацієток (100%) в основній групі та тільки у 4 пацієток (50%) в групі порівняння.

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [7]. В нашому дослідженні порівняльний аналіз доплерометричних параметрів пацієток I та II груп гемодинамічно не відрізнявся, але на відміну від III групи, ці показники мали більш високі значення, що свідчило про наявність гемодинамічних порушень.

При доплерометрії маткових артерій після терапії, направленої на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові, в I групі ми відмітили покращення гемодинамічних показників, а саме зниження IP на 6% ($0,8 \pm 0,06$) та зниження ПІ на 18% ($2,9 \pm 0,3$), в той час, як в II групі не відбулося суттєвих змін в показниках доплерометрії (див. рис. 5.3).

Під час нашого дослідження ми відмітили, що ІР та ПІ періодично змінюються впродовж нормального *менструального циклу (МЦ)*. Під час ранньої фолікулярної фази спостерігалось підвищення значень ПІ та швидкості кровотоку, які ставали максимальними в середині лютеїнової фази МЦ.

У проліферативній фазі МЦ ІР становив приблизно $0,88 \pm 0,04$ та починав знижуватися за день до овуляції. На 22-й день МЦ він знижувався до $0,78 \pm 0,04$ та залишався на цьому рівні до кінця МЦ. Але ці зміни не відбувалися під час ановуляторних МЦ. Вважається, що таке зниження опору маткових артерій впродовж середини лютеїнової фази відображає оптимальну васкуляризацію для імплантації ембріона (рис. 5.4 та 5.5)

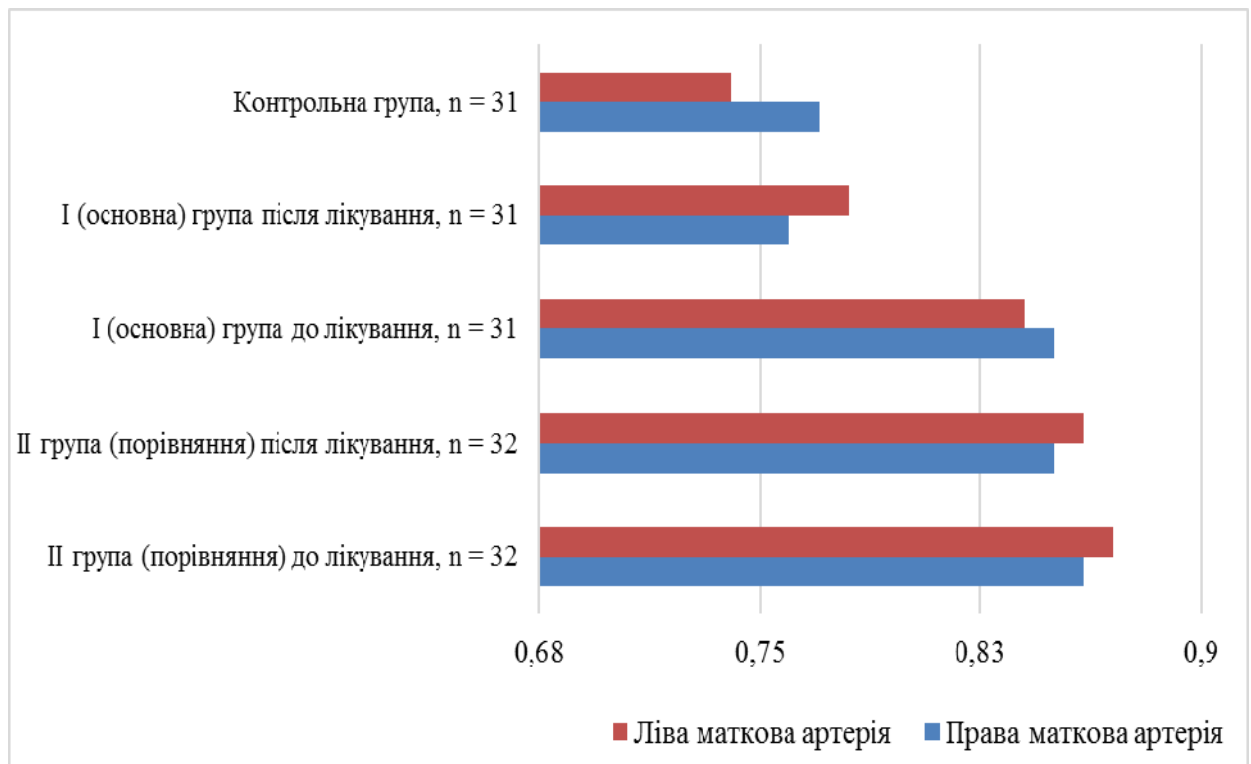


Рис. 5.4 Індекс резистентності (ІР) в правій та лівій маткових артеріях до та після лікування

Під час проведеного нами дослідження, ми прийшли до висновку, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні особливості у морфологічних, гемодинамічних, імуногістохімічних та молекулярно-біологічних параметрах і потребують персоналізованої корекції всіх відхилень.

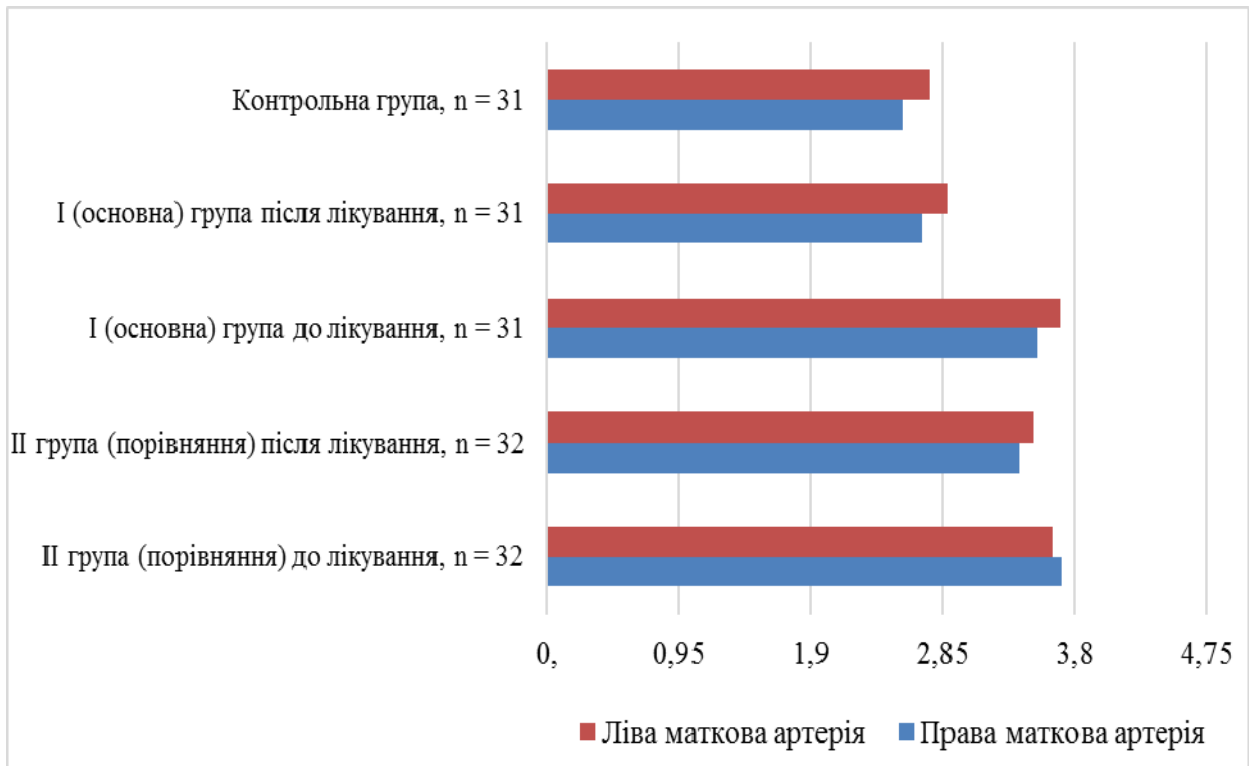


Рис. 5.5. Пульсовий індекс (ПІ) в правій та лівій маткових артеріях до та після лікування

Результатом застосування удосконаленого диференційованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія стало підвищення частоти настання вагітності. Після проведеного лікування в I групі, вагітність настала у 27 пацієток, що склало 87,1%. В II групі завагітніли 15 пацієток, що склало 46,8%. Тобто ефективність лікування пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія, проведених за запропонованою нами методикою, на 86,1% достовірно вища, ніж у пацієток, проведених за загальноприйнятою методикою ($p < 0,05$).

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Горбунова О, Зарічанська Х, Щербінська О, Нецкар І, Ярова І. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5:69–81. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772
2. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія. В: Way Science: тези міжнародної науково-

практичної конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, Дніпро). 2023;17(8):15–6.

3. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: International Science Group: тези науково-практичної конференції.«Innovative scientific research: theory and practice» (21-24 листопада 2023, Стокгольм, Швеція) 2023;21(11):173–5.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті проведеного нами дослідження основних морфофункціональних параметрів ендометрія, у більшості жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, імуногістохімічно був верифікований *хронічний ендометрит (ХЕ)* – 77,7% (n=63).

Розгляд структури причин патології ендометрія показав, що найчастіше жінки мали поєднані причини маткового безпліддя. Насамперед зустрічалось поєднання хронічного ендометриту з поліпами та гіперплазією ендометрія. Поліпи ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом були виявлені у 42 пацієток, що склало 66,7%; гіперплазію ендометрія було діагностовано у 9 пацієток, що склало 14,2%; гіперплазія ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом була виявлена у 7 пацієток, що склало 11,1% та поліпи ендометрія було діагностовано у 5 пацієток, що складало 7,9%.

Попри значні успіхи в дослідженні впливу хронічного ендометриту, гіперплазії та поліпів ендометрія на фертильність, багато питань діагностики та лікування даної патології ще далекі від остаточного рішення. Тому не менш важливим є сучасний діагностичний підхід до уточнення особливостей патогенезу та причин розвитку патології ендометрія: імуногістохімія, гістероскопія, ультразвукова діагностика, доплерометрія, дослідження гормонального профілю та сучасна діагностика вагінального мікробіома.

Провідну роль в процесі імплантації займає так звана рецептивність ендометрія, тобто здатність останнього забезпечити необхідні етапи імплантації, комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими часовими та просторовими константами, які визначають здатність ендометрія до імплантації [82, 153].

Метою нашого дослідження стало впровадження персоналізованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія в залежності від її форми на підставі дослідження клініко-лабораторних та морфо-

функціональних особливостей різних патологічних станів ендометрія та розробки ефективних заходів прегравідарної підготовки для них. Для досягнення мети були поставлені п'ять відповідних завдань та проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 94 пацієнток на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та медичного центру «Добробут» упродовж 2021-2022 років.

Методологічно спочатку ми відібрали пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія) відповідно до розроблених нами критеріїв включення та виключення (n=63), вивчили їх на етапі діагностики, а потім рандомізовано розподілили їх на клінічні групи (I група – всі непарні, II група – всі парні) для диференційованого лікування та спостереження.

Всім пацієнткам для верифікації діагнозу проводили стандартну комплексну діагностику відповідно до сучасних рекомендацій. Використовувались загальноклінічні (анамнез, скарги, лабораторні дослідження) та спеціальні (гінекологічний огляд, динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза, доплерометрія, гістероскопія, біопсія ендометрія, імуногістохімічне дослідження ендометрія на CD138 та визначення рецептивності ендометрія) методи діагностики.

Після проведення гістероскопії в I групі пацієнткам було запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого стало відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієнток II групи ми вели відповідно до настанови МОЗ України від 10.08.2017 № 567 «Безпліддя» та наказу МОЗ України від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» [17, 33].

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів захворювання за їх наявності, відновлення ехографічної

картини ендометрія, поліпшення васкуляризації ендометрія при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія, наявність овуляції, повноцінність другої фази менструального циклу та настання вагітності.

Контроль лікування проводили впродовж 12 місяців після початку лікування шляхом вивчення гормонального профілю пацієнток, а також клініко-морфологічного, ультразвукового, доплерометричного, бактеріоскопічного та бактеріологічного моніторингу стану репродуктивного здоров'я жінок. Результати лікування жіночого безпліддя враховували впродовж одного року.

Після проведеного нами лікування із застосуванням різних підходів до ведення пацієнток в нашому дослідженні жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій.

Середній вік пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія становив в I групі $32,5 \pm 1,6$ років, в II групі $34 \pm 1,1$ років та в контрольній, III групі $32,3 \pm 1,2$ років. В основному переважали жінки віком від 28 до 37 років. Достовірної різниці за віком в групах дослідження не було. Вік настання менархе в I групі $13,4 \pm 1,2$ роки, в II групі $13,8 \pm 1,9$ в III групі $12,9 \pm 0,7$ років. Достовірної різниці за віком настання менархе в групах дослідження не було.

При дослідженні ІМТ звертає на себе увагу те, що у жінок з патологією ендометрія частіше відмічається надлишкова вага або дефіцит маси тіла. Серед I та II клінічних груп, жінки з нормальною масою тіла склали тільки половину від загальної кількості пацієнток (54,8 та 50,0% відповідно), на відміну від III групи, де їх була переважна більшість (90,3%). З іншого боку, жінок з дефіцитом маси тіла було втричі більше в основній групі та в групі порівняння, ніж в контрольній (19,3; 21,8 та 6,5% відповідно), а з надлишком маси тіла в 8 разів більше було в I та II клінічних групах, ніж в III групі (25,8; 28,1 та 3,2% відповідно).

Середній вік початку статевого життя серед жінок у нашому дослідженні дорівнював $17 \pm 3,2$ року. Структура перенесених гінекологічних захво-

рювань підтверджує, що розвитку безпліддя часто передували запальні захворювання жіночих статевих органів, зокрема придатків матки, внутрішньоматкові втручання, самовільні викидні, аборти, завмерлі вагітності.

Під час нашого дослідження встановлено, що в структурі порушень менструального циклу обстежених пацієнток з безпліддям маткового походження (I та II групи, n=63) домінував **гіпоменструальний** синдром у 37 пацієнток, що склало 58,7%; у 18 пацієнток відмічався **гіперменструальний** синдром, що склало 28,6%; у 8 пацієнток менструальний цикл був нормальним, що склало 12,7%. У жінок III групи порушень менструального циклу не відмічалось.

У вагінальному біоценозі пацієнток з патологією ендометрія в I та II групах (n=63) зустрічались наступні мікроорганізми: *Ureaplasma urealyticum* у 22 (23,4%); *Mycoplasma hominis* у 18 (19,14%); *Mycoplasma genitalium* у 5 (5,31%); *Chlamydia trachomatis* у 2 (2,12%).

Важливим етапом діагностики патології ендометрія стало УЗД органів малого таза, під час якого в I та II клінічних групах ми виявили: збільшення або зменшення товщини ендометрія, відсутність тришарової структури ендометрія, порушення кровопостачання матки та ендометрія, зміну структури та ехогенності ендометрія, наявність гіперехогенних включень.

Отримані нами результати демонструють характерні зміни ендометрія, що узгоджуються з результатами робіт М. Chen та співавторів (2022), які виявили ймовірність настання вагітності за наявності тришарової структури ендометрія на досить високому рівні (24,4%), навіть при товщині ендометрія < 7 мм, тоді як за відсутності тришарової структури ендометрія вагітність не наступила [49]. При цьому товщина та структура ендометрія напряму взаємопов'язані з рівнем естрогенів та вважаються маркерами ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності.

При доплерометрії маткових артерій нами було відмічено наступні особливості: IP та PI в I та II клінічних групах практично не відрізнялись між собою на відміну від III групи, де ці показники мали достовірно менші

значення ($p < 0,05$), що свідчило про наявність гемодинамічних порушень у пацієток з безпліддям на тлі хронічного ендометриту.

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [34, 54, 55]. У тих випадках, коли патологія ендометрія є наслідком зниження ендометріального кровообігу, виправдано призначення вазоактивних речовин, які сприяють покращенню кровопостачання з подальшим позитивним впливом на збільшення ендометрія. Комбінація пентоксифіліну, який є похідним метилксантину з L-аргініном, омега-3 та вітаміном Є, який має антиоксидантну дію, сприяло збільшенню товщини ендометрія та настанню вагітності.

Це підтверджується і в пілотному дослідженні М. Elsokkary та співавторів (2019), де оцінювався кровотік пацієток в програмах перенесення нативних ембріонів в день введення тригера. Спостерігалась пряма залежність між ІР, ІІ і настанням вагітності [99]. Кольоровий або енергетичний доплер і тривимірний енергетичний доплерівський ультразвук важливо використовувати для вимірювання судин поблизу яєчників, матки та ендометрія для оцінки кровотоку. Васкуляризація ендометрія та матки допомагає прогнозувати результати вагітності. Тому удосконалені доплерівські ультразвукові технології можуть використовуватись для діагностики жіночого безпліддя в звичайних клінічних умовах.

Вивчаючи гормональний профіль пацієток з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), ми з'ясували що базальні рівні ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, загального тестостерону та ТТГ були в межах норми та достовірно не відрізнялись від таких у здорових жінок репродуктивного віку. З іншого боку ми відмітили достовірне зниження рівня прогестерону у цієї категорії пацієток порівняно зі здоровими жінками репродуктивного віку.

Важливим результатом лікування стало підвищення концентрації прогестерону в крові пацієток І та ІІ груп, але в І групі ми відмітили повну

компенсацію прогестеронової недостатності порівняно з пацієнтками II групи, де компенсація склала тільки 50% по відношенню до жінок III групи ($14,3 \pm 2,5$; $8,5 \pm 1,15$ та $14,8 \pm 2,2$ нг/мл відповідно).

Оцінюючи вагінальний мікробіом ми також відмітили ряд особливостей, представлених вище. Отримані нами результати узгоджуються з результатами досліджень I. Moreno та співавторів (2019), в якому був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки. Жінки з рецептивним ендометрієм, у вагінальному мікробіомі яких переважали молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували вищі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; $p=0,02$) [135]. Вагінальні дисбіози корелюють з гінекологічними та акушерськими захворюваннями та впливають на репродуктивні результати. Лактобацили відіграють важливу роль у підтримці вагінальних бактеріальних спільнот шляхом вироблення бактеріоцинів, перекису водню та молочної кислоти, що знижує рН піхви та перешкоджає росту патогенних бактерій. Крім того, конкурентна адгезія до вагінального епітелію та модуляція імунної відповіді також створюють конкуренцію по відношенню до патогенної вагінальної мікрофлори [49]. Розуміння законів існування здорової вагінальної мікробіоти, те, яким чином її патологічні зміни впливають на фертильність, дозволило нам персоналізувати лікування за допомогою управління мікробіомом, що, в кінцевому підсумку, привело до покращення клінічних результатів.

Ми погоджуємося з тим, що одним із перспективних шляхів підвищення фертильності та запобігання запальних захворювань геніталій є формування та підтримання власного коменсального мікробіому піхви, як першої лінії природного захисту від інфекцій [29, 49, 215].

Визначення ролі мікробіому та його впливу на здоров'я жінки не викликає жодних сумнівів. Мікробіом людини має величезне значення для забезпечення імунного захисту, регулювання та підтримки оптимального рівня метаболічних процесів. Вагінальна мікробіота у кожної жінки індиві-

дуальна та включає в себе різноманітні аеробні та анаеробні мікроорганізми, при цьому види *Lactobacillus spp.* є домінуючими мікроорганізмами з головною функцією захисту вагінального біотопу від патогенних мікроорганізмів. Протективні властивості *Lactobacillus spp.* включають в себе підтримку рН вагінального секрету в діапазоні кислих значень за рахунок вироблення молочної кислоти, перекису водню та бактеріоцинів [29, 59, 135]. Тому фізіологічний баланс вагінальної флори принципово важливий для відновлення та підтримки місцевого імунітету, який перешкоджає виникненню запальних захворювань органів малого таза. Дисбіотичні зміни в піхві характеризуються зменшенням пула *Lactobacillus spp.*, що підвищує ризики запальних захворювань малого таза, акушерських ускладнень та знижує фертильність [116, 125, 214, 215].

Саме тому, відновлення еубіозу та профілактика порушень мікробіоценозу в наш час розглядається, як невід'ємна частина лікувально-профілактичних заходів. В більшості публікацій зазначено, що мікробіом ендометрія людини має низьку біомасу на відміну від мікробіому піхви і в 20% випадках відрізняється від нього мікробним складом. Тим не менше, з'являється все більше даних, які свідчать про те, що *Lactobacillus* є найбільш розповсюдженими мікроорганізмами у здоровому ендометрії. L. Muzii та співавтори (2022) відмічають зниження пулу бактерій роду *Lactobacillus* в порожнині матки при патологіях ендометрія та безплідді [59].

Ми застосовували як інтравагінальні так і пероральні шляхи введення *Lactobacillus spp.* Деякі штами *Lactobacillus spp.* виробляють специфічний білок, який перешкоджає адгезії патогенних мікроорганізмів на епітеліоцитах. Використання пробіотиків сприятливо впливає на кількість та функціонування коменсальних бактерій шляхом активації факторів вродженого імунітету через пряму взаємодію з експресованими на епітеліоцитах TLR, стимуляції секреції IgA в пейерових бляшках, інгібування прозапальних IL-1B, IL-6, TNF-альфа, циклооксигенази-2, та NO-синтетази [29, 49, 214].

Комбінація двох штамів *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus rhamnosus*, які призначались перорально, можуть конкурувати з іншими бактеріями за поживні речовини та місця адгезії до вагінального епітелію піхви. При спільному культивуванні *in vitro* з такими організмами як *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* поєднання штамів *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus rhamnosus* забезпечує повне пригнічення зростання вищеназваних умовних патогенів впродовж 6-48 годин. *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus acidophilus* здатні діяти бактерицидно руйнуючи біоплівки патогенних мікроорганізмів або інгібувати ферменти (сіалідази, проалідази), які забезпечують патогену вірулентність. Але при цьому *Lactobacillus acidophilus* стійкі до антибактеріальних та антимікотичних засобів, що дає змогу їх паралельного використання [29, 185, 186].

Сучасне розуміння фізіологічного мікробіому ендометрія та його патологічних змін, які суттєво впливають на фертильність, дозволяє персоналізувати лікування за допомогою управління цим мікробіомом, що в кінцевому рахунку призводить до покращення клінічних результатів.

Циклічні перетворення ендометрія впродовж менструального циклу відбуваються під впливом естрогенів та прогестерону. Тому взаємодія статевих стероїдів зі своїми функціонально повноцінними рецепторами відіграє ключову роль в реалізації ефектів естрадіолу та прогестерону в ендометрії [82, 98].

Естрадіол активізує ендометріальний синтез естрогенових та прогестеронових рецепторів. Фізіологічні ефекти прогестерону полягають в пригнічення експресії як власних рецепторів так і естрогенових рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки. Внаслідок реалізації прогестероном своєї біологічної дії в період найбільшої функціональної активності жовтого тіла яєчника, яка відповідає середній фазі секреції менструального циклу, на молекулярному рівні відбувається виражене зниження експресії ER та PR в залозах ендометрія та в стромі. Також відзначають зниження ER за висо-

кого вмісту ПР. Саме таке співвідношення рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки відповідає повноцінній секреторній трансформації ендометрія (середній фазі секреції) та вважається нормальним імунофенотипом гормонально-рецепторної ендометріальної відповіді, яка відображає адекватні біологічні ефекти прогестерону за даними імуногістохімічних досліджень [98, 127, 132].

У нашій роботі продемонстровано, що обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, патологія ендометрія та хронічний ендометрит можуть бути факторами ризику порушень гормонально-рецептивних взаємодій в ендометрії.

Під час дослідження виявлено, що у 77,5% (n=24) жінок в основній групі та у 71,9% (n=23) жінок в групі порівняння були виявлені відмінні варіанти гормонально-рецепторних характеристик ендометрія, що характеризується ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах та/або в стромі ендометрія. Подібні до контрольної групи жінок показники ЕР та ПР відмічались у 22,5% (n=7) жінок з основної групи та у 28,1% (n=9) жінок в групі порівняння.

Гормональна терапія, яка призначалась в основній групі з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів базувалась на тому, що естрадіол активізує ендометріальний синтез ЕР та прогестеронових ПР рецепторів, а дія прогестерону полягає в пригніченні експресії як власних рецепторів так і естрогенових рецепторів в слизовій оболонці порожнини матки. Внаслідок реалізації прогестероном своєї біологічної дії в період найбільшої функціональної активності жовтого тіла яєчника, яка відповідає середній фазі секреції менструального циклу, на молекулярному рівні відбувається виражене зниження експресії ЕР та ПР в залозах ендометрія та в стромі.

Під час проведеного нами дослідження, ми прийшли до висновку, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні особливості

у морфологічних, гемодинамічних, імуногістохімічних та молекулярно-біологічних параметрах і потребують персоналізованої корекції всіх відхилень.

Комплексний підхід для пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія (І група) включав наступну **основну лікувально-профілактичну тактику**.

- Гістероскопія з імуногістохімічною верифікацією діагнозу за наявності плазматичних клітин в ендометрії та визначенням рецептивності ендометрія, скретчінг ендометрія.
- Антибіотикотерапія за наявності хронічного ендометриту.
- Терапія, направлена на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові за наявності порушень.
- Корекція вагінальних дисбіозів.
- Циклічна вітамінотерапія.
- Аргінін 500 мг 2 рази на день, впродовж трьох місяців.
- Модифікація способу життя: рекомендації щодо частоти статевих контактів, вживання алкоголю, паління, рекомендації щодо вживання дієтичних добавок, безрецептурних препаратів, професійні шкідливості тощо.
- Фізіотерапія, спрямована на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції менструального циклу та органів-мішеней репродуктивної системи жінки.
- Психопрофілактика та психотерапія.
- Дієтотерапія.
- Гідрокінезотерапія.
- Лікувальна фізкультура
- Санаторно-курортне лікування.
- Гормональна терапія призначалась з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, метаболічного статусу пацієнок, з урахуванням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, генітальної, екстрагенітальної патології та з урахуванням наявності проти-показань.

Сьогодні в світі продовжуються дискусії щодо антибіотикотерапії хронічного ендометриту. Так, в роботах E. Cicinelli та співавторів (2021) було проаналізовано поширеність ХЕ і вплив антибіотикотерапії на рівень вагітності та живонародження при ХЕ. Всього до дослідження було включено 95 пацієток. Зведена поширеність хронічного ендометриту склала 56,8%. Антибіотикотерапія призвела до зникнення хронічного ендометриту у 82,3% пацієток, але у 17,6% захворювання не піддавалось антибіотикотерапії. Жінки з вилікованим хронічним ендометритом показали вищий рівень вагітності та живонародження порівняно як з жінками з персистуючим захворюванням, так і з жінками без діагнозу хронічного ендометриту (рівень вагітності = 76,3% проти 20% проти 9,5%, $p < 0,0001$; коефіцієнт живонародження = 65,8% проти 6,6% проти 4,8%, $p < 0,0001$) [8]. Хронічний ендометрит залишається дуже поширеним у пацієток з нез'ясованим безпліддям, тому рання діагностика та лікування хронічного ендометриту у таких пацієток підвищують частоту настання спонтанної вагітності та народження живих дітей у них.

В рандомізованому контрольованому дослідженні D. Song та співавторів (2021) висвітлено потенційну ефективність емпіричної подвійної антибіотикотерапії при лікуванні ХЕ, але зберігаються сумніви щодо впливу ХЕ та його лікування на репродуктивні результати жінок, які бажають завагітніти. В групі пролікованих жінок не спостерігалось значного покращення частоти зачаття через 12 місяців спостереження (48,6 проти 40,0%; ОР 1,22; 95% ДІ, 0,72-2,05). Крім того, серед жінок, які намагались завагітніти, дослідники не виявили різниці між групами щодо частоти тривалості вагітності (43,2% проти 27,7%; ОР 1,67; 95% ДІ, 0,86-3,30) та частоти викиднів (5,4% проти 14,3%; ОР 0,31; 95% ДІ, 0,08-1,83). Автори дійшли до висновку, що хоча відповідні режими антибіотиками можуть точно вилікувати ХЕ, розуміння зв'язку між терапією ХЕ та жіночою фертильністю виглядає більш складною проблемою [46].

Під час проведеного нами дослідження, ми прийшли до висновку, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні особливості у морфологічних, гемодинамічних, імуногістохімічних та молекулярно-біологічних параметрах і потребують персоналізованої корекції всіх відхилень.

Результатом застосування удосконаленого персоналізованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія стало підвищення частоти настання вагітності. Після проведеного лікування в I групі, вагітність настала у 27 пацієнток, що склало 87,1%. В II групі завагітніли 15 пацієнток, що склало 46,8%. Тобто ефективність лікування пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазій ендометрія), проведених за запропонованою нами методикою, на 86,1% достовірно вища, ніж у пацієнток, проведених за загальноприйнятою методикою (при $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів із застосуванням персоналізованого підходу та використанням сучасних методів лікування.

1. Аналіз даних сучасної наукової медичної літератури свідчить про високу частоту патології ендометрія у жінок з безпліддям. Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і закордонних дослідників складає від 10 до 20%. У структурі причин жіночого безпліддя матковий чинник має тенденцію до збільшення і на сьогодні складає 20-30%. Факторами ризику розвитку патології ендометрія є запальні захворювання органів малого таза, інвазивні втручання в порожнині матки, урогенітальні інфекції, в тому числі, інфекційні ускладнення після пологів, оперативні втручання на органах малого таза тощо. Існує необхідність вдосконалення тактики ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія за рахунок впровадження персоналізації підходів до лікування цих пацієнток з урахуванням показників доплерометрії, імуногістохімії, в першу чергу, експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів.

2. В результаті проведеного нами дослідження основних морфофункціональних параметрів ендометрія, у більшості жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, імуногістохімічно був верифікований хронічний ендометрит (77,7%, n=63). При розгляді структури причин патології ендометрія було встановлено, що найчастіше жінки мали поєднані причини маткового безпліддя. Насамперед, зустрічалось поєднання хронічного ендометриту з поліпами та гіперплазією ендометрія. Поліпи ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом були виявлені у 42 (66,7%); пацієнток, гіперплазією

ендометрія було діагностовано у 9 (14,2%) пацієнок, гіперплазію ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом було виявлено у 7 (11,1%) пацієнок та поліпи ендометрія було діагностовано у 5 (7,9%) пацієнок..

3. Аналіз доплерометричних параметрів свідчив про наявність гемодинамічних порушень у пацієнок основної групи та групи порівняння, де показники ІР та ІІ в маткових артеріях мали більш високі значення у порівнянні зі здоровими жінками контрольної групи до початку лікування. При доплерометрії маткових артерій після терапії, направленої на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові, в І групі ми відмітили покращення гемодинамічних показників, а саме зниження ІР на 6% ($0,8 \pm 0,06$) та зниження ІІ на 18% ($2,9 \pm 0,3$), в той час, як в ІІ групі не відбулося суттєвих змін в показниках доплерометрії. Тобто жінки з патологією ендометрія на фоні безпліддя мають підвищені доплерівські показники ІР та ІІ в маткових артеріях порівняно зі здоровими жінками.

4. Бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви в І та ІІ клінічних групах продемонстрував статистично значиме зниження або повну відсутність *Lactobacillus spp.* ($p < 0,05$), частка яких повинна становити понад 80% від загальної бактеріальної маси за нормального мікробіоценозу піхви, в той час як в ІІІ (контрольній) групі у жінок переважав морфотип *Lactobacillus spp.*, що відповідало першому або другому ступеню за критеріями Hay–Ison у 90,3 та 9,7% жінок відповідно.

5. В результаті оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, в період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості, а саме зміщення піка експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів та збільшення експресії рецепторів порівняно з нормальним ендометрієм. Під час дослідження виявлено, що у 77,5% ($n=24$) жінок в основній групі та у 71,9% ($n=23$) жінок в групі порівняння були виявлені відмінні варіанти гормонально-рецепторних характеристик ендометрія, що характеризується ізольованою або поєднаною гіперекспресією стероїдних рецепторів у залозах

та/або в стромі ендометрія. Подібні до групи контролю показники EP та PR відмічались у 22,5% (n=7) жінок з основної групи та у 28,1% (n=9) жінок з групи порівняння. Поліпи, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит асоціюються з підвищеною ймовірністю аномальної експресії рецепторів ендометрія, яка порушує імплантацію та ранній розвиток ембріона.

6. Пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) мають певні морфологічні, гемодинамічні, імуногістохімічні та мікробіологічні особливості та потребують персоналізованої корекції всіх видів відхилень задля відтворення фертильності. Запропонований нами комплексний підхід до ведення пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія дозволив усунути або зменшити ознаки хронічного ендометриту, покращити гемодинаміку матки та ендометрія, реологічні властивості крові, нормалізувати вагінальний мікробіом, нівелювати гормональний та мікронутрієнтний дисбаланс у цих пацієнток ще на етапі прегравідарної підготовки. А це, в свою чергу, призвело до підвищення числа настання вагітностей майже в два рази більше (на 86,1%), що надає право рекомендувати розроблений нами комплексний персоналізований підхід із застосуванням сучасних методів діагностики та лікування для широкого використання у практичній медицині.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У результаті науково-практичного дослідження ми проаналізували ефективність сучасних прогностичних, діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія і можемо рекомендувати наступне.

– Під час збору анамнезу необхідно враховувати: вік жінки, вік початку статевого життя, кількість статевих партнерів, паритет, тривалість безпліддя тощо, які є найбільш значущими факторами для прогнозу успіху у лікуванні жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія.

– Для прогнозування шансів настання вагітності мають значення товщина ендометрія, наявність або відсутність тришарової структури ендометрія, морфологічні, гемодинамічні, імуногістохімічні та молекулярно-біологічні параметри матки та піхви, оскільки між ними існує пряма кореляція. Це диктує необхідність динамічного контролю показників кровотоку в маткових артеріях (ІР та ІІ) впродовж лікування на етапі прегравідарної підготовки та врахування їх для вироблення тактики персоналізованого підходу до ведення таких пацієнок.

– Своєчасно діагностуйте та лікуйте хронічний ендометрит. Саме це має довгостроковий вплив на репродуктивне здоров'я жінок та їх фертильність. Раннє виявлення хронічного ендометриту та його лікування є важливим етапом персоналізованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, оскільки це може мати довгострокові наслідки і стати одним із факторів повторної невдачі імплантації

– Проводьте імуногістохімічні, морфологічні, ультразвукові дослідження ендометрія відповідно до фаз менструального циклу та компонентів парадигми тестування.

– Проводьте планову гістероскопію з імуногістохімічною верифікацією патології ендометрія та визначайте його рецептивність задля вироблення подальшої тактики ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія.

- Під час ультразвукового дослідження органів малого таза звертайте увагу на товщину та структуру ендометрія, доплерометричні параметри.
- Під час бактеріоскопічного дослідження вагінального мікробіому звертайте увагу на його видовий та кількісний склад. Своєчасно проводьте профілактику та корекцію вагінальних дисбіозів. Алгоритм ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія розробляйте персоналізовано з урахуванням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів ендометрія.
- Використовуйте персоналізований підхід та запропоновану нами **основну лікувально-профілактичну тактику** до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія під час прегравідарної підготовки. Персоналізований підхід, з урахуванням показників експресії ER та PR, призводить до кращих результатів лікування та збільшенню настання вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, Bohîlțea RE, Olinca MV. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol*. 2022 Apr-Jun;63(2):323–34. DOI: 10.47162/RJME.63.2.04. PMID: 36374138; PMCID: PMC9804076.
2. Chawla R, Bhalla P, Chadha S, Grover S, Garg S. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:365194. DOI: 10.1155/2013/365194. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23841066; PMCID: PMC3697286.
3. Камінський ВВ, Юзько ОМ, Дахно ФВ, Юзько ТА, Булавенко ОВ, Вітюк АД. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник. Київ; 2011. 339 с.
4. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ПІ. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. *Жіноче здоров'я*. 2012;6(30):12–9.
5. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. *Здоров'я жінки*. 2018;5:108–10.
6. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, Ni YP. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Mar 24;8:30. DOI: 10.1186/1477-7827-8-30. PMID: 20334664; PMCID: PMC2851697.
7. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci*. 2023 Mar; 66(2):58–68. DOI: 10.5468/ogs.22131. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36647203; PMCID: PMC10025869.
8. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, Crupano F M, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am*

J Reprod Immunol. 2018 Jan;79(1):74–6. DOI: 10.1111/aji.12782. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29135053.

9. Мішина КМ, Кузик ПВ, Гичка СГ. Морфологічна маніфестація синтезу глікогену в ендометрії як один із таргетних маркерів репродуктивного успіху. Український медичний часопис. 2020;2(136):1–4.

10. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020 Jul 1;100(3):1149–179. DOI: 10.1152/physrev.00031.2019. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031903.

11. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, Islam BA, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Feb;299(2):551–8. DOI: 10.1007/s00404-018-5001-4. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30564930.

12. Педаченко Н, Тухтарін Р, Аветисян І, Шемейко Т. Хронічний ендометрит і ендометріоз: чи є взаємозв'язок? *Здоров'я суспільства*. 2021;10(3):83–91.

13. Корчинська ОО, Бисага НЮ. Проблема урогенітальних микст-інфекцій у жінок репродуктивного віку в сучасній гінекології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;50:38–42.

14. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647–71. DOI: 10.1093/humupd/dmz024.

15. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ, Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(1):3–8.

16. Кишакевич ІТ, Коцабін НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;2(34):24–7.

17. Instruction of the Ministry of Health of Ukraine No. 567 dated August 10, 2017 "Infertility"; Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3395>
18. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2015. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
19. Вдовиченко ЮП, Гаврюшов ДН. Клиническое значение анамнестических особенностей при гиперпластических процессах эндометрия. Здоров'я жінки. 2014;3:114–18.
20. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Aug;45(2):365–73. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35644880.
21. Весіч ТЛ, Тучкіна ІО, Гузь ІА, Благовещенський РЄ. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Міжнародний медичний журнал. 2019;1:52–7/
22. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 May;45(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30843321.
23. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57–9.
24. Глобальна стратегія профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, та боротьба з ними. ВОЗ: Женева, 2006–2015. 70 с. Режим доступу: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475>. [Дата доступу: 10.06.2020].
25. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jan;75(1):13–22. DOI: 10.1111/aji.12438. Epub 2015 Oct 18. PMID: 26478517.

26. Гуменецький ІЄ. Стан ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування ДРТ. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:77–9.

27. Стрелко ГВ, Уланова ВВ. Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. Здоров'я жінки, 2018;4:92–7.

28. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):103–12. DOI: 10.1002/uog.7487. PMID: 20014360.

29. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec; 215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.

30. Онишко О, Корчинська О, Андращикова С, Жилтакова С, Щосєрова С. Хронічний ендометрит як фактор невдачі спроб допоміжних репродуктивних технологій. Лікарська практика. 2019;7–8:13–21.

31. Авраменко НВ, Барковський ДС, Кабаченко ОВ, Грідіна ІБ. Тактика підготовки ендометрія пацієток у програмі допоміжних репродуктивних технологій для підвищення ефективності лікування. *Acta medica Leopoliensia.* 2018;24(1):23–31.

32. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 13;21(6):1973. DOI: 10.3390/ijms21061973. PMID: 32183093; PMCID: PMC7139778.

33. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 869 dated 05.05.2021 "On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Endometrial hyperplasia"; Available from: https://zakononline.com.ua/documents/show/497773___676562#n15

34. Palmer S, Philip E. World Health Organization. Manual of diagnostic ultrasound / edited by P. E. S. Palmer. Geneva: WHO; 2000. 334 p..
35. Данілюк СВ, Кірія ДН, Довга ОВ, Олінюк АЮ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія при хронічному ендометриті у жінок з безпліддям. Вісник проблем біології та медицини. 2020;6(4):13–7.
36. Козирева ЮВ, Давидян ЛЮ. Імуногістохімічні особливості хронічного ендометрита при безплідді та невиношуванні вагітності. Вісник проблем біології та медицини. 2015;8(4):124–36.
37. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021 Mar;115(3):546–60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581856.
38. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022 Dec 1;140(6):1061–75. doi: 10.1097/AOG.0000000000004989. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36357974.
39. Жук СІ. Алгоритми надання допомоги при аномальних маткових кровотечах. Жіночий лікар. 2015;4:22–31.
40. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Тутченко ТМ. Гіперпластичні процеси ендометрія: що нового? Репродуктивна ендокринологія. 2015;(5):7–13.
41. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Дубініна ВГ, Косей НВ. Діагностика та лікування гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2012;1(3):5–12.
42. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020 Jan;13(4):250–6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31710184; PMCID: PMC6875860.
43. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Aug 4;26(3): 538–46. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015. PMID: 35621273; PMCID: PMC9355436.

44. Веропотвелян ПН, Цехмістренко ІС. Клінічний погляд на проблему неефективності спроб ЕКЗ при рецептивності ендометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1:32–9.
45. Гайдук АД, Романенко ТГ, Єсип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. Здоров'я жінки. 2020;3(149):57–63.
46. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, Xiao Y, Li TC. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6):1549–56. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33549312.
47. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M, Castellano O. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod*. 2020 May 1;24(2):118–27. DOI: 10.5935/1518-0557.20190061. PMID: 31589391; PMCID: PMC7169908.
48. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):25–9.
49. Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 1;23(1):485. DOI: 10.3390/ijms23010485. PMID: 35008911; PMCID: PMC8745284.
50. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему .Огляд літератури. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2019;(1):67-72.
51. WHO. Global Health Observatory (GHO) data repository. Body mass index (BMI). 2021. Available from: <http://who.int/gho/data/node.main.BMIANTHROPOMETRY>
52. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 5;12(11):2711. DOI: 10.3390/diagnostics12112711. PMID: 36359553; PMCID: PMC9689541.

53. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія: огляд літератури. *Здоров'я жінки*. 2012;9:45–53.

54. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 28; 13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724. PMID: 35295981; PMCID: PMC8920307.

55. Zhang YF, Fan Y, Mu Y, Li JK. Efficacy of Oral Medications or Intrauterine Device-Delivered Progestin in Patients with Endometrial Hyperplasia with or without Atypia: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Apr 19; 12(8):2980. DOI: 10.3390/jcm12082980. PMID: 37109316; PMCID: PMC10143726.

56. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НС, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. *Здоров'я жінки*. 2016;2:102–6.

57. Zhuk S, Vorobey-Vykhivska V. Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs. *Health of Women*. 2016; 5(111):165–70. DOI: 10.15574/HW.2016.111.165

58. Волошинович НС. Оптимізація лікувально-профілактичних міроприємств у жінок з поліпом тіла матки. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;5:121–6.

59. Muzii L, DI Tucci C, Galati G, Mattei G, Pietrangeli D, DI Donato V, Perniola G, et al. The role of microbiota in female fertility and infertility. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022 Oct;74(5):419–33. doi: 10.23736/S2724-606 X.22.04915-6. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35147016.

60. Smart AE, Obajimi GO, Adekanmi AJ, Obajimi MO. A Comparative Study of Uterine Artery Doppler Parameters and Endometrial Characteristics in Women with Unexplained Infertility and Fertile Women at a Nigerian Teaching Hospital. *West Afr J Med*. 2022 May 27;39(5):451–8. PMID: 35633622.

61. Гнатко ОП, Скурятіна НГ. Особливості імуно-гормонального та мікробіологічного статусу у жінок з різними морфологічними формами поліпів ендометрія. Таврійський медико-біологічний вісник. 2012;15(2):60–3.
62. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порухення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;3:77–83.
63. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility; A Scoping Review. JBRA Assist Reprod. 2022 Aug 4;26(3):538–46. doi: 10.5935/1518-0557.20220015. PMID: 35621273; PMCID: PMC9355436.
64. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. Fertil Steril. 2019 Apr;111(4):629–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008. PMID: 30929720.1.
65. Громова АМ, Громова ОЛ, Тарасенко КВ, Мартиненко ВБ, Нестеренко ЛА, Литвиненко ОВ. Особливості матково-яєчникового кровотоку при проліферативних процесах матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:101–4.
66. Ginsburg ES, Racowsky C, eds. In Vitro Fertilization: A comprehensive guide. New York: Springer+Business Media; 2012. 97 p.
67. Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? Reprod Med Biol. 2020;19(2):151–7.
68. Потапов ВО, Хасхачіх ДА, Кукіна ГО. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:149–55.
69. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. Fertil Steril. 2007;87(1):53–9.

70. Закордонець РМ. Ультразвукові особливості матки та субендометріального кровотоку у хворих із поліпами ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1:59–62.

71. Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir-Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract.* 2018;4(1):1–9. <https://dx.doi.org/10.1186/s40738-018-0050-8>.

72. Кишакевич ІТ, Коцабин НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;2:24–27.

73. Pan Y., Hao G., Wang Q., Liu H., Wang Z., Jiang Q. et al. Major factors affecting the live birth rate after frozen embryo transfer among young women. *Front. Med.* 2020; 7: 94 <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00094>.

74. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. *Здоров'я жінки.* 2018;(7):129–33/

75. Gallos I.D., Khairy M., Chu J., Rajkhowa M., Tobias A., Campbell A. et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod. Biomed. Online.* 2018;37(5):542-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.025>.

76. Грищенко МГ, Луцький АС, Паращук ВЮ, Правдюк ОІ, Ігнатов АВ. Оцінка ефективності преімплантаційного генетичного тестування на анеуплоїдії при використанні екстракорпорального запліднення у пацієнток старшого репродуктивного віку. *Міжнародний медичний журнал.* 2018;8(3):40–4.

77. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1883–8. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey281>

78. Zhang S, Li Q, Yin Y, Zhang C. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *Plos One*. 2020 Sep 24;15(9):e0239120. doi: 10.1371/journal.pone.0239120. eCollection 2020.PMID: 32970718 PMCID: PMC7513995 DOI: 10.1371/journal.pone.0239120

79. Шилов А, Мніхович М, Лучинін С, Васін І, Снігур С, Казанцева Н. Патоморфологічна та імуноморфологічна характеристика хронічного ендометриту. *Вісник нових медичних технологій*. 2018;12(4):65–70.

80. Елініді ВН, Хромов НН, Суварова ІЮ. Діагностична інформативність плазматичних клітин гістологічними та імуногістохімічними методами при встановленні діагнозу хронічного ендометриту. *Біомедичний журнал*. 2019;20(2):349–62.

81. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012;10:100. <https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-100>.

82. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–23. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy044>.

83. Семенюк ЛМ, Воронкова НМ. Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі. *Ендокринологія*. 2017;22(4):331–5.

84. Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;54:72–8.

85. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011; 96:519–21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096

86. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst. *Medicine (United States)*. 2018;97(2):e9577.

87. Оріщак ІК, Макарчук ОМ. Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнок з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]*. 2022;2(2):47–60. doi: 10.52705/2788-6190-2022-02-1

88. Chen SL, Wu FR, Luo C. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30–2.

89. Франк ГА, Мальков ПГ, ред. Імуногістохімічні методи: керівництво. 2011. 223 с.

90. Гончаренко ВМ. Організація та проведення імуногістохімічних досліджень. *Методичні рекомендації*. Київ; 2015. 33 с/

91. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Jonhson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod*. 2004;19(2):330–8. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh056>.

92. Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА. Сучасне лікування локальних гіперпластичних процесів ендометрія з позиції патогенетичного підходу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;2:28–31.

93. Околюх Онієка Гібсон, Макарчук ОМ, Римарчук МІ, Островська ОМ. Репродуктивний потенціал жінок із матковим фактором безплідності. *Здоров'я жінки*. 2019;5:45–8.

94. Онисько ОВ, Корчинська ОО, Андрашчікова С, Жултакова С, Шлоссерова А. Хронічний ендометрит як фактор невдалих спроб у допоміжних репродуктивних технологіях. *Лікарська справа*. 2019;7–8:13–21.

95. Kaminsky VV. Preservation of women's reproductive health is the basis for the formation of a healthy nation. *Health of Ukraine*. 2008;(9):58–9.
96. Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):496–500. doi: 10.1002/uog.975
97. Оріщак ІК, Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції у пацієток з гіперплазією ендометрія, асоційованою із генітальним ендометріозом. *Вісник морської медицини*. 2022;1:71–82/ DOI: 10.52705/2788-6190- 2022-02-8С
98. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol. Endocrinol*. 2020;36(10):911–21.
99. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551–8. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-5001-4>.
100. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ; 2017. 392 с.
101. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіпатогенетичний погляд на проблему. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:111–8.
102. Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ ICSI cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):432–8. doi: 10.1002/uog.5179
103. Yankun Feng, Shaojing Zhang, Ying Zhou, Guibing He, Liting Hong, Li Shi, Jianmei Wang, et al. Three-dimensional measurement and analysis of

morphological parameters of the uterus in infertile women. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Apr;12(4):2224–37. doi: 10.21037/qims-21-812 PMID: 35371941 PMCID: PMC8923859 DOI: 10.21037/qims-21-812

104. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Юзько ОМ. Генетичні аспекти невиношування вагітності Лікарська справа. 2019;5–6:71–6.

105. Макарчук ОМ, Островська ОМ, Вакалюк ЛМ, Римарчук МІ, Околюх Онієка Гібсон. Особливості «антенатального портрета» та спадкового анамнезу у жінок із гіпоменструальним синдромом. Основні чинники зниження репродуктивного потенціалу. *Здоров'я жінки.* 2018;2(128):90–3. doi: 10.15574/HW.2018.128.90.

106. Mayer RB, Ebner T, Weiss C, Allerstorfer C, Altmann R, Oppelt P, et al. The role of endometrial volume and endometrial and subendometrial vascularization parameters in a frozen embryo transfer cycle. *Reprod. Sci.* 2019; 26(7):1013–8. doi: <https://dx.doi.org/10.1177/1933719118804421>.

107. Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Xiaoming X, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:66–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.016>.

108. Оріщак ІК. Прогностичні предиктори ризику гіперпластичних процесів ендометрія у жінок зі зниженим репродуктивним потенціалом. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2022;21(1):31-38. doi: 10.24061/1727-4338.

109. Полякова ЄМ, Луценко НС, Гайдай НВ. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. *Запорізький медичний журнал.* 2019;(1):95–9.

110. Sallée C, Margueritte F, Marquet P, Piver P, Aubard Y, Lavoué V, Dion L, Gauthier T. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Aug 21;11(16):4907. doi: 10.3390/jcm11164907. PMID: 36013146; PMCID: PMC9410422.

111. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Вплив експресії рецепторів естрогенів та прогестерону на ефективність лікування гіперплазії ендометрія без атиpii. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2:203–7.
112. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:111–7. DOI 10.11603/24116-4944.2019.2.10930
113. Kabir-Salmani M, Nikzad S, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashina M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Human Reprod.* 2005 Aug;11(8):553–9. doi: 10.1093/molehr/gah218. Epub 2005 Aug 26. PMID: 16126773 doi: 10.1093/molehr/gah218
114. Кишакевич ІТ, Коцабин НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;2(3):24–7.
115. Pantos K, Nikas G, Makradis E, Stavrou D. Clinical value of endometrium pinopodes detection in artificial donation cycles. *Reprod Biomed Online.* 2004 Jun 9;1:86–90.
116. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1):e12782.
117. Грищенко МГ, Луцький АС, Паращук ВЮ. Оцінка ефективності екстракорпорального запліднення після перенесення вітрифікованих бластоцист у природному циклі та із застосуванням замісної гормональної терапії. *Міжнародний медичний журнал.* 2017;4:42–6.
118. Коган ЄА, Демура ТА, Водяний ВЯ, Шуршаліна АВ. Молекулярні та морфологічні аспекти порушень рецептивності ендометрія при хронічному ендометриті. *Архів патології.* 2012;3:15–7.
119. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, Trojano G, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind

endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346–50.

120. Воронкова НМ. Лікування хронічного ендометриту на етапі прегравідарної підготовки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018;4(64):81–7.

121. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103–12.

122. Puente E, Alonso L, Laganà AS. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250–6.

123. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2010;89(8):1061–5.

124. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(2):151–61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.025>.

125. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications Epub 2015 Oct 18. PMID: 26478517 DOI: 10.1111/aji.12438

126. Бойчук ОГ, Бойчук-Товста ОГ, Кишакевич ІТ, Римарчук МІ. Стан судинного гомеостазу в жінок із непліддям після використання допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017;1:29–32.

127. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril.* 2011;95(1):50–60.

128. Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Сімонова НВ, Петулько АП. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. *World Science.* 2018;10(38):16–9.

129. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27:187–92.

130. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, Yuzpe A, Nakhuda G. The role of the endometrial receptivity array in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:683–92.

131. Оріщак ІК, Макарчук ОМ. Характеристика мікробіоти слизової репродуктивного тракту у пацієнок з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики.* 2022;2(2):47–61. doi: 10.52705/2788-6190-2022-02-8C

132. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;100:818–24.

133. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:e1–16.

134. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21:640–7.

135. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;215(6):684–703. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075.22>.

136. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):753–6.

137. Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(12):2471–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>.

138. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323–30. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu292>.

139. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? *J Assist Reprod Genet.* 2019 Apr;36(4):613–20. Published online 2019 Jan 4. doi:10.1007/s10815-018-1386-z

140. Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):42–8.

141. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2019;8(1):1286–90.

142. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats. *Yonsei Med J.* 2021;58(6):1195–203.

143. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2020;21(1):54–6.

144. Fujiwara H, Araki Y, Imakawa K, Saito S, Daikoku T, Shigeta M, et al. Dual positive regulation of embryo implantation by endocrine and immune systems step-by-step maternal recognition of the developing embryo. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):281–9.

145. Горбатюк ОГ, Шатковська АС, Григоренко АП, Біньковська АМ, Онишко ВЮ. Метод відновлення рецептивності ендометрія при ендометріальній формі непліддя. *Медичні аспекти здоров'я жінки.* 2017;6:42–44.

146. Yu N, Zhang B, Xu M, Wang S, Liu R, Wu J, et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(3):212–6.

147. Горбань НС, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2:32–8.

148. Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rezaeinejad M, Rouholamin S, Almasi-Hashiani A, Pirjani R. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2019; 31:50–6.

149. State Statistics Service of Ukraine. (2023). Official website, 1998–2023. [Держстат України. (2023). Офіційний вебсайт, 1998–2023]. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua>.

150. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding†. *Biol Reprod*. 2019 Dec 24;101(6):1155–66. doi: 10.1093/biolre/iy231. PMID: 30388215; PMCID: PMC6931000.

151. Wang S, Li F, Zhang W, Sui X, Hao C. Investigation of the Relationship between Chronic Endometritis Manifestations under Hysteroscope and CD138 Expression. *Appl Bionics Biomech*. 2022 Jul 22;2022:8323017. doi: 10.1155/2022/8323017. Retraction in: *Appl Bionics Biomech*. 2023 Dec 20; 2023: 9896519. PMID: 35911610; PMCID: PMC9337969.

152. Bhardwaj TT, Hiwale KM, Vagha S. Correlation of morphological findings of endometrium with concerned hormone levels in patients with abnormal uterine bleeding: A narrative review. *Cureus*. 2022 Oct 8;14(10):e30063. doi: 10.7759/cureus.30063. PMID: 36381922; PMCID: PMC9637461.

153. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens J. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–23.

154. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ. Поліпи ендометрія. Чи потрібна протирецидивна терапія? Репродуктивна ендокринологія. 2013;2(10):69–75.
155. Татарчук ТФ, Коваленко ЄП, Філоненко ТГ, Кубишкін ОВ. Експресія рецепторів до стероїдних гормонів та рівень естрогенів та прогестерону в маткових змивах жінок з гіперплазіями ендометрія. Здоров'я жінки. 2011;6 (62):105–10.
156. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2023 Jul 17. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32809528.
157. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Dec;41(12):1789–1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Oct;42(10):1287. PMID: 31785798.
158. Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, Chauvet P, Cornelis F, et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Sep;288:90–107. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37499278.
159. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J; From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 May;260:70–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33756339.
160. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options – a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2021 Oct;30(5):278–87. doi: 10.1080/13645706.2021.1948867.
161. Чорненька ГМ, Логаш МВ. Морфологічні особливості ендометрія у жінок репродуктивного віку: аналіз морфометричних показників. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:146–50.

162. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynecol Oncol.* 2013;34(3):5–22.
163. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019 May 2; 7:2050312119848247. doi: 10.1177/2050312119848247. PMID: 31105939; PMCID: PMC6501471.
164. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, Bohîlțea RE, Olinca MV. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol.* 2022 Apr-Jun;63(2):323–34. doi: 10.47162/RJME.63.2.04. PMID: 36374138; PMCID: PMC9804076.
165. Drukker L, Noble JA, Papageorghiou AT. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Oct;56(4):498–505. doi: 10.1002/uog.22122. PMID: 32530098; PMCID: PMC7702141.
166. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* 2018;1:166–70.
167. Dhombres F, Bonnard J, Bailly K, Maurice P, Papageorghiou AT, Jouannic JM. Contributions of Artificial Intelligence Reported in Obstetrics and Gynecology Journals: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2022 Apr 20;24(4): e35465. doi: 10.2196/35465. PMID: 35297766; PMCID: PMC9069308.
168. Alonso L, Carugno J. Chronic Endometritis: Three-dimensional Ultrasound and Hysteroscopy Correlation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Jul-Aug; 27(5):993–4. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.028. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31491509.
169. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, Leone FPG, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jan;57(1):164–72. doi: 10.1002/uog.22109. PMID: 32484286.

170. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci.* 2023 Mar;66(2):58–68. doi: 10.5468/ogs.22131. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36647203; PMCID: PMC10025869.

171. Raine-Fenning N. Doppler assessment of uterine artery blood flow for the prediction of pregnancy after assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Apr;31(4):371–5. doi: 10.1002/uog.5321. PMID: 18383481.

172. Stamenov GS, Vitale SG, Della Corte L, Vilos GA, Parvanov DA, Nikolova DN, Ganeva RR, Haimovich S. Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner. *Hum Fertil (Camb).* 2022 Jul;25(3):430–46. doi: 10.1080/14647273.2020.1851399. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33261529.

173. Корнієнко СМ. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки “холодної петлі”. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;3:44–9.

174. Genovese F, Di Guardo F, Monteleone MM, D'Urso V, Colaleo FM, Leanza V, Palumbo M. Hysteroscopy as An Investigational Operative Procedure in Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril.* 2021 Apr;15(2):80–7. doi: 10.22074/IJFS.2020.134704. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33687159; PMCID: PMC8052803.

175. Riemma G, Vitale SG, Manchanda R, Rathore A, Török P, De Angelis C, Urman B, et al. The role of hysteroscopy in reproductive surgery: Today and tomorrow. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Apr;51(4):102350. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102350. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231646.

176. Волошинович НС. Підвищення відновлення репродуктивної функції у жінок з поліпом тіла матки після гістерорезектоскопії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2017;26(5,2):98–101.

177. Gu J, Sun Q, Qi Y, Hu F, Cao Y. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Women Health.* 2023 Jun 30;23(1):345. doi: 10.1186/s12905-023-02499-6. PMID: 37391747; PMCID: PMC10311816.

178. Herlihy NS, Klimezak AM, Titus S, Scott C, Hanson BM, Kim JK, Seli E, Scott RT. The role of endometrial staining for CD 138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Feb;39(2):473–9. doi: 10.1007/s10815-021-02374-z.

179. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Mar 1;25(2):202–23. doi: 10.1093/humupd/dmy044. PMID: 30624659.

180. Garratt J, Rahmati M. Assessing the endometrium: An update on current and potential novel biomarkers of receptivity. *J Reprod Immunol.* 2023 Dec;160:104162. doi: 10.1016/j.jri.2023.104162. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37871552.

181. Tian Y, Huang J, Wang CC, Lin H, Huang X, Zhao Y, Liu L, Zhang S. The impact of endometrial scratch performed in mid-luteal phase on the endometrium whole genome transcriptomic profiles in following menstrual cycle. *Hum Fertil (Camb).* 2023 Oct;26(4):733–41. doi: 10.1080/14647273.2023.2193909. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37029627.

182. Hirshfeld-Cytron J. Optimizing implantation: are we just scratching the surface? *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):677–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.011. PMID: 30929727.

183. Günther V, von Otte S, Maass N, Alkatout I. Endometrial "Scratching" An update and overview of current research. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020 Jun 8;21(2):124–9. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2020.2019.0175. PMID: 32517438; PMCID: PMC7294834.

184. Van Hoogenhuijze NE, Torrance HL, Mol F, Laven JSE, Scheenjes E, Traas MAF, Janssen C, et al. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRATCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). *BMC Women's Health.* 2017 Jul 21;17(1):47. doi: 10.1186/s12905-017-0378-y. PMID: 28732531; PMCID: PMC5521151.

185. Pouresmaeili F, Alidoost S, Azimirad M, Azizmohammad Looha M, Emami Meibodi A, Abedin-Do A, Shamschiri H, et al. Characterization of vaginal *Lactobacillus* species as a predictor of fertility among Iranian women with unexplained recurrent miscarriage and fertile women without miscarriage history using machine learning modeling. *Mol Biol Rep*. 2023 Nov;50(11):8785–97. doi: 10.1007/s11033-023-08745-2. Epub 2023 Aug 29. Erratum in: *Mol Biol Rep*. 2023 Oct 10; PMID: 37644372.

186. Spaggiari L, Sala A, Ardizzoni A, De Seta F, Singh DK, Gacser A, Blasi E, Pericolini E. *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, and *L. reuteri* Cell-Free Supernatants Inhibit *Candida parapsilosis* Pathogenic Potential upon Infection of Vaginal Epithelial Cells Monolayer and in a Transwell Coculture System In Vitro. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0269621. doi: 10.1128/spectrum.02696-21. Epub 2022 May 2. PMID: 35499353; PMCID: PMC9241606.

187. Fontana Carvalho AP, Dufresne SS, Rogerio de Oliveira M, Couto Furlanetto K, Dubois M, Dallaire M, Ngomo S. Effects of lumbar stabilization and muscular stretching on pain, disabilities, postural control and muscle activation in pregnant woman with low back pain. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020 Jun; 56(3):297–306. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06086-4.

188. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.

189. .Оріщак ІК. Прогностичні предиктори ризику гіперпластичних процесів ендометрія у жінок зі зниженим репродуктивним потенціалом. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;21(1):31–8. doi: 10.24061/1727-4338.

190. Esteves SC, Humaidan P, Roque M, Agarwal A. Female infertility and assisted reproductive technology. *Panminerva Med*. 2019 Mar;61(1):1–2. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03553-X. PMID: 30674179.

191. Wójcik M, Szczepaniak R, Placek K. Physiotherapy Management in Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 2;19(23):16148. doi: 10.3390/ijerph192316148. PMID: 36498220; PMCID: PMC9740037.

192. Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry* (5th ed). Madison: W. H. Freeman; 2008. 1130 p. ISBN 978-0-7167-7108-1.
193. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019 Jul 22;11(7):1679. doi: 10.3390/nu11071679. PMID: 31336573; PMCID: PMC6683098.
194. Pedrazini MC, da Silva MH, Groppo FC. L-lysine: Its antagonism with L-arginine in controlling viral infection. Narrative literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Nov;88(11):4708–23. doi: 10.1111/bcp.15444. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35723628.
195. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8(8):CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4. PMID: 32851663; PMCID: PMC8094745.
196. Salihu H.M. et al. The impact of birth spacing on subsequent feto-infant outcomes among community enrollees of a federal healthy start project. *J Community Health*. 2012 Feb;37(1):137–42.
197. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ*. 2000 Nov 18;321(7271):1255–9. doi: 10.1136/bmj.321.7271.1255. [PMID: 11082085].
198. Бойчук АВ, Шардіна ВС, Верещагіна ТВ. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:48–51.
199. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011;84(3):1148–53.
200. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;128(1):80–2.
201. Conde-Agudelo A. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*. 2006 Apr 19;295(5):1809–23.

202. Regan AK, Ball SJ, Warren JL, Malacova E, Padula A, Marston C, Nassar N, et al. A population-based matched-sibling analysis estimating the associations between first interpregnancy interval and birth outcomes. *Am J Epidemiol*. 2019 Jan 1;188(1):9–16. doi: 10.1093/aje/kwy188. [PMID: 30188970].

203. WHO. Iodine supplementation in pregnant and lactating women. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: https://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/.

204. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, Ma RC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131(4):S213–53.

205. .Весіч ТЛ, Качайло ІА. Диференційні підходи до вибору лікувальної тактики у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія. *Міжнародний медичний журнал*. 2019;2:32–6.

206. Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, El-Sayed YY, Lyell DJ, Faucett AM, Shaw GM, et al. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug;211(2):144.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.027.

207. Quinn MM, Rosen MP, Huddleston HG, Cedars MI, Fujimoto VY. Interpregnancy interval and singleton live birth outcomes from in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):115–21. [PMID: 29889753].

208. Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ковалюк ТВ, Бенюк СВ, Усевич ІА. Сучасне лікування локальних гіперпластичних процесів ендометрія з позиції патогенетичного підходу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;2:28–31.

209. RCOG: Best practice in postpartum family planning. Best Practice Paper No 1. 2015. 13 p. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/bpp1/>.

210. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Di Nisio A, Grande G, Foresta C, Garolla A. Dietary Supplements for Female Infertility: A Critical Review of Their Composition. *Nutrients*. 2021;13:3552. doi: 10.3390/nu13103552.

211. Partearroyo T, Samaniego-Vaesken MDL, Ruiz E, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, González-Gross M, et al. Dietary Sources and Intakes of Folates and Vitamin B12 in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0189230. doi: 10.1371/journal.pone.0189230.
212. Shirazi S, Pourghassem Gargari B, Izadi A, Taghizadeh S, Parizad M. Effect of Vitamin E on Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiopoietin-1 in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Int J Fertil Steril*. 2021;15:44. doi: 10.22074/ijfs.2020.45677.
213. Горбунова ОВ, Єрмолович НА, Висоцький АО, Ярова ІВ, Пузанова ЮВ. Антенатальна охорона плода. *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2021;1(157):47–68. doi 10.15574/HW.2021.157.47
214. Горбунова О, Зарічанська Х, Щербінська О, Нецкар І, Ярова І. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;(5):69–81. doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286772
215. Горбунова О, Щербінська О, Ярова І. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;8:72–83. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297797>
216. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;4(59):57–64. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.2627945>.
217. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futurity medicine*. 2024;3:27–37. <https://doi.org/10.57125/fem.2024.03.30.03>

ДОДАТКИ

Додаток А

Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Горбунова ОВ, Єрмолович НА, Висоцький АО, Ярова ІВ, Пузанова ЮВ. Антенатальна охорона плода. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):47–68. doi: 10.15574/HW.2021.157.47 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку).

2. Ярова І. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57–64. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262794

3. Горбунова О, Зарічанська Х, Щербінська О, Нецкар І, Ярова І. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5:69–81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).

4. Горбунова О, Щербінська О, Ярова І. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:72–83. doi: 10.30841/2708-8731.8.2023.297797 (Здобувачем проведено набір та аналіз клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).

5. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futur Med* [Internet]. 2024;3(1):27–37. Available from: <https://doi.org/10.57125/FEM.2024.03.30.03>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Ярова ІВ. Диференційований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези міжнародної науково-практичної конференції «Аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку» (7 листопада 2023, Гетеборг, Швеція). 2023;7(11): 341–4.

7. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія. В: Way Science: тези міжнародної науково-практичної конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, Дніпро). 2023;17(8):15–6.

8. Ярова ІВ. Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: International Science Group: тези науково-практичної конференції «Innovative scientific research: theory and practice» (21-24 листопада 2023, Стокгольм, Швеція) 2023;21(11):173–5.

9. Jarova I. A complex approach to the treatment of sterility in women with endometrial pathology. В: Матеріали науково-практичної конференції «Якість життя в глобальному та локальному контекстах: цінності, інновації та мультидисциплінарні вимір» (19 грудня 2023, Ополе, Польща). Ополе, 2023. с. 60–7.

10. Ярова ІВ. Доплерометричний аналіз кровотоку у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія. В: Наукові перспективи: тези науково-практичної конференції «Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends» (7 лютого 2024, Анкара, Турція). 2024;12(2): 284–9.

11. Ярова ІВ. Демографічна криза та подолання безпліддя у жінок з патологією ендометрія. В: Way Science: 5th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates» (8-9 лютого 2024, Дніпро). 2024;20(8):9–11.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- міжнародній науково-практичній конференції «Аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку» (7 листопада 2023, Гетеборг, Швеція), тема «Диференційований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія» (доповідь, тези);

- міжнародній науково-практичній конференції «Прогресивні можливості та рішення передового суспільства» (16-17 листопада 2023, Дніпро), тема «Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на фоні патології ендометрія» (доповідь, тези);

- міжнародній науково-практичній конференції «Innovative scientific research: theory and practice» (21-24 листопада 2023, Стокгольм, Швеція), тема «Персоналізований підхід до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія» (доповідь, тези);

- міжнародній науково-практичній конференції «Якість життя в глобальному та локальному контекстах: цінності, інновації та мультидисциплінарні вимір» (19 грудня 2023, Ополе, Польща), тема «A complex approach to the treatment of sterility in women with endometrial pathology» (доповідь, тези);

- міжнародній науково-практичній конференції «Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends» (7 лютого 2024, Анкара, Турція), тема «Доплерометричний аналіз кровотоку у жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія» (доповідь, тези);

- 5th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates» (8-9 лютого 2024, Дніпро), тема «Демографічна криза та подолання безпліддя у жінок з патологією ендометрія» (доповідь, тези).