

ИМ. М.И. ПИРОГОВА

на правах рукопису

НЕВГАДОВСЬКА ПАВЛІНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 618.39-08-07:618.14-002.5

ДИСЕРТАЦІЯ

ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

результатів і тестів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підписано ЕП) П.М.Невгадовська

професор.

Вінниця 2025

АНОТАЦІЯ

Невгадовська П.М. Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2025.

Дисертаційне дослідження присвячено вирішенню актуального завдання сучасного акушерства та гінекології – оптимізації комплексу діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів у жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом з метою зниження перинатальних втрат.

Актуальність дослідження визначається зростанням частоти невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом та відсутністю стандартизованого підходу щодо діагностики та лікування даної патології.

Недостатня специфічність клінічних проявів хронічного ендометриту, складність його діагностики, зокрема при субклінічному перебігу, та відсутність чітко визначених алгоритмів лікування у жінок репродуктивного віку з ускладненим акушерським анамнезом обумовлюють необхідність удосконалення комплексного підходу до ведення цієї категорії пацієнток. Окрім того, збереження високого рівня перинатальних втрат на фоні звичного невиношування, особливо при поєднанні з запальними змінами ендометрію, потребує пошуку нових діагностичних маркерів, ефективних профілактичних стратегій і лікувальних заходів.

Дослідження проведено із дотриманням основних біоетичних норм згідно положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації (1964 р.) та законодавства України, що підтверджено висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 30.09.2021 та протокол № 3 від 12.03.2024).

Дисертаційне дослідження включало декілька основних етапів.

Всього до програми наукового дослідження увійшло 150 жінок. Основна група – 120 жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. Контрольна група – 30 повторновагітних клінічно здорових жінок без репродуктивних втрат в анамнезі. Жінок основної групи було розділено на дві підгрупи (I підгрупа-70 жінок, II підгрупа- 50), що відрізнялися схемою прегравідарної підготовки, а саме застосуванням препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності в I підгрупі основної групи, на відміну від II підгрупи.

Перший етап полягав у аналізі клінічної характеристики жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Хронічний ендометрит, який спостерігався у 100% жінок основної групи та вважався одним з критеріїв включення до дослідження, був як окремою нозологічною патологією так і в комбінації з іншими генітальними порушеннями в анамнезі. Екстрагенітальна патологія мала місце у 64,67% пацієнток обох груп. При цьому, провідна роль належить ендокринній патології (26,67%) у вигляді порушень функції щитоподібної залози та ЦД. Особливо важливим є аналіз кратності переривань вагітності. Адже кожний випадок репродуктивної втрати знижує ймовірність наступної успішної пролонгації вагітності. Аналогічну закономірність було встановлено і зі зростанням кількості внутрішньоматкових маніпуляцій.

Другий етап полягав у чіткій детермінації хронічного ендометриту як одного з основних факторів ризику звичного невиношування вагітності. З цією метою встановлювалися найбільш специфічні ознаки, що реєструвалися при ультразвукографічному дослідженні: неоднорідність структури ендометрію, гіперпластичні процеси та атрофія ендометрію, невідповідність товщини ендометрію фазі циклу, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Проте дані ультразвукові ознаки не є патогномонічними, на відміну від гістологічного дослідження зразків ендометрію. З метою порівняльної характеристики проведена оцінка частоти виявлення плазмоцитів у біоптатах ендометрію шляхом стандартного гістологічного аналізу та виявлення CD-138 імуногістохімічним методом. Плазмоцити, як маркер ХЕ, були зафіксовані у 70% пацієток I підгрупи основної групи та 60% у II підгрупи, тоді як CD-138 детерміновано у 100% жінок обох груп.

Додатковим маркером ХЕ, що підтверджував порушення морфологічної будови, зрілості, рецептивності та здатності до біотрансформації ендометрію, був ядерний циклін Е, що фіксувався у жінок з хронічним ендометритом. Важливо відмітити, що його аналізували двічі - як на етапі лікування ХЕ та прегравідарної підготовки, так і з метою контролю ефективності застосування препаратів мікронізованого прогестерону при звичному перериванні вагітності. Позитивну реакцію виявили у 70 жінок (58,33% при $n=120$) із діагнозом звичного невиношування та хронічним ендометритом. На фоні застосування препаратів прогестерону в обох підгрупах жінок із діагнозом звичного невиношування на фоні ХЕ було відмічено зниження даного показника у 71,43% випадків.

Завершальним етапом дослідження можна назвати оцінку клінічної ефективності запропонованої терапії із включенням препаратів мікронізованого прогестерону на етапі планування або вже встановленої вагітності шляхом аналізу перебігу вагітності та перинатальних результатів. У жінок I підгрупи основної групи оцінювані показники були такими ($n = 70$): у 26 пацієток виявлені ознаки загрози переривання вагітності (37,14%), із них 5 (7,14%) завершилися репродуктивною втратою. У 27 (54,0%) жінок II підгрупи основної групи ($n = 50$) були зафіксовані ознаки загрозливого викидня, з них 8 (16%) вагітностей перервалися передчасно. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності збільшує шанси на народження здорової дитини. Оскільки у 90% жінок I підгрупи основної групи вагітність завершилася пологамі, тоді як у пацієток II

підгрупи основної групи, де препарати прогестерону призначалися лише з моменту встановлення вагітності, лише у 74%.

Наукова новизна проведеного дисертаційного дослідження полягає у розширенні наукових даних щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнток репродуктивного віку з ранніми втратами вагітності в анамнезі на фоні хронічного ендометриту.

Комплексно досліджено діагностичні критерії хронічного ендометриту, включаючи ультразвукові характеристики, дані гістологічного та ІГХ аналізу ендометрію на виявлення CD-138 та цикліну Е. ІГХ виявлення цикліну Е підвищує якість діагностики ХЕ та являється додатковим критерієм проліферативних властивостей ендометрію.

Виявлена пряма кореляція між рівнями плазмочитів і цикліну Е ($r = 1.0$), що вказує на функціональний взаємозв'язок між запаленням і порушенням біотрансформації ендометрію.

Проаналізовано вплив препаратів мікронізованого прогестерону на рівень ядерного цикліну Е. Встановлено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки призводить до зниження експресії або відсутності ядерного цикліну Е у 71,43% (50 при $n=70$) досліджуваних жінок з ХЕ.

Удосконалено лікувальні алгоритми звичного невиношування з урахуванням етіопатогенетичної ролі хронічного ендометриту та оцінено їх ефективність. З'ясовано, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону починаючи з етапу прегравідарної підготовки знижує ризик репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ на 35%. Порівняно з групою жінок без репродуктивних втрат в анамнезі та ХЕ, ризик знижено майже вдвічі ($RR \sim 0,48$).

Практична цінність дослідження полягає у комплексному аналізі ультразвукових даних, гістологічних результатів біопсії ендометрію та результатів імуногістохімічних досліджень, що сприятиме більш ранній та достовірній діагностиці хронічного ендометриту. В роботі також розроблено

лікувально-діагностичні алгоритми, які впроваджені в практику декількох лікувальних та медичних освітніх закладів, що сприятимуть більш ефективній діагностиці, профілактиці та лікуванню звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом.

Ключові слова: вагітність, безпліддя, звичне невиношування, хронічний ендометрит, профілактика, перинатальні наслідки, викидень, мікронізований прогестерон, фолієва кислота, прегравідарна підготовка, ускладнення, клінічна характеристика, CD-138, ядерний циклін E, ультразвукове дослідження.

ANNOTATION

Nevhadovska P.M. Diagnosis and treatment of habitual miscarriage in women with chronic endometritis. - Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The dissertation research is dedicated to solving the urgent task of modern obstetrics and gynecology - optimizing the complex of diagnostic, preventive and therapeutic measures in women with habitual miscarriage and chronic endometritis in order to reduce perinatal losses.

The relevance of the study is determined by the increase in the frequency of miscarriage in women with chronic endometritis, the lack of a standardized approach to the diagnosis and treatment of this pathology. The lack of specificity of clinical manifestations of chronic endometritis, the complexity of its diagnosis, particularly in subclinical cases, and the lack of clearly defined treatment algorithms in women of reproductive age with a complicated obstetric history necessitate the improvement of a comprehensive approach to the management of this category of patients. In addition, the persistence of a high level of perinatal losses against the background of habitual miscarriage, especially when combined with inflammatory changes in the endometrium, requires the search for new diagnostic markers, effective preventive strategies, and therapeutic measures.

The research was conducted in compliance with basic bioethical norms in accordance with the provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Declaration of Helsinki (1964) and the legislation of Ukraine, which was confirmed by the conclusions of the Bioethics Committee of the Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov (protocol № 8 dated 09/30/2021 and protocol № 3 dated 03/12/2024).

Dissertation research included several main stages.

A total of 150 women were included in the scientific research program. The main group was 120 women with habitual miscarriage on the background of chronic endometritis. The control group was 30 clinically healthy re-pregnant women with no history of reproductive losses. Women in the main group were divided into two subgroups, which differed in the pre-pregnancy preparation scheme, namely the use of micronized progesterone preparations at the stage of pregnancy planning in subgroup I of the main group, unlike subgroup II.

The first stage consisted in the analysis of the clinical characteristics of women with a history of habitual miscarriage. Determination of the main pathogenetic cause of this complication and risk factors is extremely important in eliminating the usual termination of pregnancy.

Chronic endometritis, which was observed in 100% of women of groups I and II and was considered one of the criteria for inclusion in the study, was both a separate nosological pathology and in combination with other genital disorders in the anamnesis. Extragenital pathology occurred in the vast majority of examined patients. At the same time, the leading role belongs to endocrine pathology in the form of disorders of the thyroid gland and diabetes. And the analysis of the frequency of abortions is particularly important. After all, each case of reproductive loss reduces the probability of the next successful prolongation of pregnancy. A similar pattern was established with the increase in the number of intrauterine manipulations. A direct correlation was established in both groups of women with a diagnosis of habitual miscarriage.

The second stage consisted in the clear determination of chronic endometritis as one of the main factors of habitual miscarriage. For this purpose, the most specific signs registered during ultrasonographic examination were established.

It should be noted that the heterogeneity of the structure of the endometrium is one of the main signs of chronic endometritis, as it occurs in the absolute majority of examined patients of the I and II groups (82,86% at $n=70$ and 80,0% at $n=50$), hyperplastic processes and atrophy, the thickness of the endometrium does not correspond to the phase of the cycle, an expansion of the uterine cavity up to 0,5–0,7 cm, a vague hyperechoic external contour of the M-ech, serosometer, and the presence of polyps in the uterine cavity.

However, these ultrasound signs are not pathognomonic, unlike the histological examination of endometrial samples. For the purpose of comparative characterization, the frequency of detection of plasma cells in endometrial biopsies was evaluated by standard histological analysis and detection of CD-138 by immunohistochemical method.

Plasma cells, as a marker of CE, were recorded in 70% of patients of the main group and 60% of the comparison group, while CD-138 was determined in 100% of women in both groups. The gold standard in the diagnosis of CE is the determination of syndecan-1 by the immunohistochemical method.

Nuclear cyclin E, which was recorded in women with chronic endometritis, was an additional marker of XE that confirmed the violation of the morphological structure, maturity, receptivity and ability to biotransformation of the endometrium.

It is important to note that it was analyzed twice - both at the stage of treatment of CE and pre-gravid preparation, and for the purpose of monitoring the effectiveness of the use of micronized progesterone preparations for the purpose of eliminating premature habitual termination of pregnancy. A decrease in this indicator was noted against the background of the use of progesterone drugs in both groups of women with a diagnosis of habitual miscarriage on the background of CE. A positive reaction was found in 70 women (58.33% at $n=120$) with a diagnosis of habitual miscarriage and chronic endometritis. Against the background of the use of progesterone drugs in both

subgroups of women with a diagnosis of habitual miscarriage on the background of CE, a decrease in this indicator was noted in 71.43% of cases.

The final stage of the study can be called the evaluation of the clinical effectiveness of the proposed therapy with the inclusion of micronized progesterone preparations at the stage of planning or already established pregnancy by analyzing the course of pregnancy and perinatal outcomes. In the women of the main group, the evaluated parameters were as follows ($n = 70$): 26 patients showed signs of threatened termination of pregnancy (37,14%), of which 5 (7,14%) ended in reproductive loss. 27 (54,0%) women in the comparison group ($n = 50$) had signs of threatened miscarriage, of which 8 (16%) pregnancies ended prematurely.

It has been statistically proven that the use of micronized progesterone preparations at the stage of pregnancy planning increases the chances of having a healthy child. Since 90% of women in the main group had a pregnancy, while in the comparison group, where progesterone drugs were prescribed only from the moment of pregnancy, only 74%.

The diagnostic criteria for chronic endometritis were comprehensively investigated, including ultrasound characteristics, data from histological and IGH analysis of the endometrium for the detection of CD-138 and cyclin E. IGH detection of cyclin E increases the quality of diagnosis of CE and is an additional criterion of the proliferative properties of the endometrium.

A direct correlation was found between plasma cell and cyclin E levels ($r = 1.0$), indicating a functional relationship between inflammation and impaired endometrial biotransformation.

The effect of micronized progesterone preparations on nuclear cyclin E levels was analyzed.

The effect of micronized progesterone preparations on the level of nuclear cyclin E was analyzed. It was found that the use of micronized progesterone preparations at the stage of pre-pregnancy preparation leads to a decrease in the expression or absence of nuclear cyclin E in 71.43% (50 at $n=70$) of the studied women with CE.

Treatment algorithms for habitual miscarriage have been improved, taking into account the etiopathogenetic role of chronic endometritis, and their effectiveness has been assessed. It has been found that the use of micronized progesterone preparations starting from the stage of pre-pregnancy preparation reduces the risk of reproductive losses in women with habitual miscarriage on the background of CE by 35%.

Compared with the group of women without a history of reproductive loss and CE, the risk was reduced by almost half (RR ~0.48).

The practical value of the study lies in the comprehensive analysis of ultrasound data, histological results of endometrial biopsy and results of immunohistochemical studies, which will contribute to an earlier and reliable diagnosis of chronic endometritis. The work also developed treatment and diagnostic algorithms that have been implemented in the practice of several medical and medical educational institutions, which will contribute to more effective diagnosis, prevention and treatment of habitual miscarriage in women with chronic endometritis.

Key words: pregnancy, infertility, habitual miscarriage, chronic endometritis, prevention, perinatal consequences, miscarriage, micronized progesterone, folic acid, pre-pregnancy preparation, complications, clinical characteristics, CD-138, nuclear cyclin E, ultrasound examination.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(4)-06) **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12) **(Фахове видання України)**
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношуванням вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.10> **(Фахове видання України)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

5. Невгадовська П.М., Чечуга С.Б. (2022).Профілактика та лікування звичного невиношування вагітності шляхом застосування мікронізованого вагінального

прогестерону. The XXXVI International Scientific and Practical Conference «The main prospects for the development of science in modern life». Warsaw, Poland.

DOI – 10.46299/ISG.2022.1.36 **(Тези)**

6. Nevhadovska P. M. Chechuga S. B. (2022). Determination of chronic endometritis as an etiopathogenetic factor of recurrent miscarriage. International scientific conference «New trends and unsolved issues in medicine». Riga, The republic of Latvia. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-32> **(Тези)**

7. Чечуга С.Б., Невгадовська П. М. (2024). Ефективність застосування препаратів. мікронізованого прогестерону з метою зменшення перинатальних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. The 6th International scientific and practical conference «Old and new technologies of learning development in modern conditions». Berlin. DOI – 10.46299/ISG.2024.1.6 **(Тези)**

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та скорочень.	15
Вступ.	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Місце звичного невиношування вагітності в сучасній структурі акушерсько-гінекологічної патології.	23
1.1 Етіологія, патогенез та фактори ризику виникнення звичного невиношування	23
1.2 Сучасне розуміння ролі хронічного ендометриту у розвитку звичного невиношування вагітності.	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1 Клінічні методи дослідження	45
2.2 Лабораторні методи обстеження	46
2.3 Інструментальні методи обстеження	46
2.3.1 Ультразвукове дослідження з кольоровим доплерівським картуванням	46
2.3.2 Пайпель-біопсія ендометрію	47
2.3.3 Ендоскопічне дослідження органів малого тазу	47
2.4 Гістологічні та імуногістохімічні методи дослідження	48
2.4.1 Гістологічне дослідження зразків ендометрію	48
2.4.2 Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрію з визначенням синдекану – 1 (CD 138)	49
2.4.3 Визначення ядерного цикліну E	50
2.5 Методики математичного аналізу результатів дослідження	51
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	56
3.1 Аналіз анамнестичних даних та менструальної функції жінок досліджуваних груп	56
3.2 Репродуктивний анамнез обстежуваних жінок	67

РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	73
4.1 Ехографічна оцінка ендометрію у жінок досліджуваних груп	73
4.2 Гістероскопічні характеристики порожнини матки та стану ендометрію у жінок досліджуваних груп	77
4.3 Морфологічні характеристики ендометрію	78
4.4 Імуногістохімічні характеристики ендометрію	80
РОЗДІЛ 5. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ АСОЦІЙОВАНОМУ З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ	87
5.1 Профілактика та лікування звичного невиношування на фоні хронічного ендометриту	87
5.2 Аналіз ефективності профілактично-лікувальних заходів у жінок із звичним невиношуванням вагітності на фоні хронічного ендометриту	88
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	105
ВИСНОВКИ	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	117

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЦД - цукровий діабет

ХЕ - хронічний ендометрит

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

ЗН - звичне невиношування

ЕКЗ - екстракорпоральне запліднення

системи HLA - антигени тканинної сумісності

АФС - антифосфоліпідний синдром

аФЛ-АТ - антифосфоліпідні антитіла

TNF, ФНП- α - фактор некрозу пухлин

TRAIL - цитокін сімейства ФНП, ліганд, що викликає апоптоз

IFNG, ІФН- γ -інтерферон гамма

ІЛ-2, ІЛ-17В, ІЛ-17F- інтерлейкіни різних класів (2/17В/17F)

СПКЯ - синдром полікістозних яєчників

НЛФ - недостатність лютеїнової фази

ФСГ - фолікулостимулюючий гормон

ЛГ - лютеїнізуючий гормон

ВІЛ - вірус імунодефіциту людини

ІПСШ - інфекції, що передаються статевим шляхом

ІЦН - істмікоцервікальна недостатність

ДЕАС - дегідроепіандростерон-сульфат

17-КС-17 - кетостероїди

МРТ - магніторезонансна томографія

Th1/Th2- Т- хелпери різних субпопуляцій (1/2)

РІВФ - прогестероніндукований блокувальний фактор

НК - натуральні кіллери

РІН - рецидивуюча імплантаційна недостатність

РНК- рибонуклеїнова кислота

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕЕТ - функціональний тест ендометрію

СРБ - С-реактивний білок

УЗД - ультразвукове дослідження

ОМТ - органи малого тазу

АБ - антибіотики

МЦ - менструальний цикл

ЧСС - частота серцевих скорочень

МА - маткові артерії

АП - артерія пуповини

С/Д - систоліаіастолічне співвідношення

ІГХ - імуногістохімічне дослідження

ІМ - індекс мітки

ГРВІ - гострі респіраторні вірусні інфекції

ПМС - передменструальний синдром

ЗРП - затримка розвитку плода

КР-кесарів розтин

ВСТУП

Згідно даних ВООЗ, репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя і її потомства, а відповідно, здоров'я і якість життя нації.

Демографічна ситуація в Україні є критичною. Поєднання високої смертності, низької народжуваності, масової еміграції та старіння населення створює серйозні виклики для майбутнього країни. Спостерігається постійне зниження народжуваності в Україні: у 2024 році — лише 176 тис. немовлят, у 2022 році кількість новонароджених зменшилася з пів мільйона до 209,4 тисячі дітей — це на 24,6% менше, ніж у 2021 році і майже втричі менше, ніж у 1991 році. Саме тому, на фоні невпинного погіршення демографічної ситуації, збереження репродуктивного здоров'я жінок є одним з найбільш пріоритетних медико-соціальних завдань державної політики.

Невиношування вагітності є однією з найбільш важливих проблем системи охорони здоров'я не лише в Україні, а й у всьому світі.

За даними різних авторів, частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10-25%, а частота звичного викидня у загальній структурі невиношування коливається від 5 до 20%, і на жаль тенденції до її зниження не спостерігається.

Складність діагностики та лікування звичного невиношування вагітності протягом багатьох років пояснюється широким спектром ендогенних та екзогенних етіологічних факторів.

І хоча чіткої детермінації поки не встановлено, існують ряд фонових захворювань, які сприяють перериванню вагітності. Серед численних факторів ризику невиношування вагітності велике значення надають хронічним запальним процесам жіночої репродуктивної системи, особливу роль має хронічний ендометрит [1,2].

Хронічний ендометрит є предметом наукових досліджень багато років, проте питання оптимізації лікування з повноцінним відновленням структурно-функціональних властивостей ендометрія і подоланням асоційованих з

хронічним ендометритом репродуктивних порушень залишається надзвичайно актуальним [3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота являється фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818, строки виконання 2015-2019рр.) та «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (номер держреєстрації. 0121109714, строки виконання 2020-2024рр.).

Мета дослідження

Оптимізація комплексу діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом для зниження перинатальних втрат.

Об'єкт дослідження

Звичне невиношування на фоні хронічного ендометриту.

Предмет дослідження

Клінічна характеристика, ультразвукові показники ендометрію, гормональний статус, патоморфологічна та імуногістохімічна оцінка ендометрію у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту.

Завдання дослідження

1. Провести аналіз клініко - анамнестичних даних у жінок із звичним невиношуванням вагітності
2. Вивчити ультразвукові та патоморфологічні критерії хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношуванням вагітності досліджуваних груп

3. Визначити сучасні маркери хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношуванням досліджуваних груп
4. Розробити алгоритми медикаментозної прегравідарної підготовки жінок та подальшої профілактики невиношування вагітності на фоні хронічного ендометриту досліджуваних груп
5. Провести аналіз ефективності прегравідарної підготовки та профілактики звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом шляхом порівняльної оцінки перинатальних втрат у досліджуваних групах.

Методи дослідження

1. Анкетно-анамнестичний
2. Загальноклінічні
3. Лабораторні
4. Інструментальні
5. Математично-статистичні

Усім жінкам досліджуваних груп проводилися загальноклінічні аналізи крові, сечі, визначали біохімічні показники крові, коагулограму, аналіз на визначення групи крові та резус-фактору та додаткові лабораторні обстеження за потребою.

Також враховувалися дані ультразвукового дослідження органів малого тазу.

Верифікація діагнозу хронічного ендометриту проводилась за допомогою морфологічного дослідження зразків ендометрію взятих шляхом проведення гістерорезектоскопії та амбулаторної біопсії ендометрію (пайпель-тест), а також імуногістохімічного дослідження експресії синдекану-1, цикліну Е в зразках ендометрію.

Аналіз доцільності та ефективності застосування мікронізованого прогестерону проводився на основі зміни показника експресії цикліну Е при імуногістохімічному дослідженні зразків ендометрію.

Статистичні методи обробки результатів проводились за допомогою програми Microsoft Excel 12,0 та Statistica 6. 0.

Наукова новизна

Комплексно досліджено діагностичні критерії хронічного ендометриту, включаючи ультразвукові характеристики, дані гістологічного та ІГХ аналізу ендометрію на виявлення CD-138 та цикліну Е. ІГХ виявлення цикліну Е підвищує якість діагностики ХЕ та являється додатковим критерієм проліферативних властивостей ендометрію.

Виявлена пряма кореляція між рівнями плазмочитів і цикліну Е ($r = 1.0$), що вказує на функціональний взаємозв'язок між запаленням і порушенням біотрансформації ендометрію.

Проаналізовано вплив препаратів мікронізованого прогестерону на рівень ядерного цикліну Е. Встановлено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки призводить до зниження експресії або відсутності ядерного цикліну Е у 71,43% (50 при $n=70$) досліджуваних жінок з ХЕ.

Удосконалено лікувальні алгоритми звичного невиношування з урахуванням етіопатогенетичної ролі хронічного ендометриту та оцінено їх ефективність. З'ясовано, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону починаючи з етапу прегравідарної підготовки знижує ризик репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ на 35%. Порівняно з групою жінок без репродуктивних втрат в анамнезі та ХЕ, ризик знижено майже вдвічі ($RR \sim 0,48$).

Практична цінність дослідження

1. Комплексний аналіз ультразвукових даних, гістологічних результатів біопсії ендометрію та результатів імуногістохімічних досліджень сприятиме більш ранній та достовірній діагностиці хронічного ендометриту.

2. У роботі розроблено лікувально-діагностичні алгоритми, що сприятимуть більш ефективному лікуванню звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом .

Особистий внесок здобувача. Проведене дисертаційне дослідження є самостійною науковою роботою здобувачки та представляє власне спостереження. Разом із науковим керівником д.мед.н., професором С.Б.Чечугою, було визначено тему та напрямок дисертаційного дослідження. Автор самостійно проаналізувала вітчизняну та зарубіжну літературу за темою дисертації, здійснила проблемно-орієнтований патентно-інформаційний пошук, розробила дизайн дослідження, чітко відокремила мету, сформулювала завдання, а також брала участь в розробці алгоритму надання медичної допомоги досліджуваній групі жінок. Дисертантом створено електронний реєстр усіх пацієнток, які були задіяні у клінічному дослідженні, проведена статистична обробка та аналіз результатів, підготовлені до друку наукові праці, написані всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали усіх розділів дисертації відображені в опублікованих працях. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, дисертанту належали опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертантом не запозичено результати та ідеї співавторів публікацій. Усі результати, що наведені у дисертаційному дослідженні, були отримані самостійно.

Апробація матеріалів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на таких конференціях: « Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»: матеріали Міжнародного медичного конгресу, м. Вінниця, Україна, 6-7 травня 2021р.; «The main prospects for the development of science in modern life»: матеріали XXXVI міжнародної науково-практичної конференції, м. Варшава, Польща, 13-16 вересня 2022р.; «New trends and unsolved issues in medicine»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Рига, Латвія, 29-30 липня 2022р.; «Old and new technologies of learning

development in modern conditions» : матеріали VI науково-практичної конференції, м.Берлін, Німеччина, 13-16лютого 2024р.

Публікації. Основні теоретичні та практичні висновки, положення і пропозиції дисертаційного дослідження викладені: у 2 наукових статтях, з яких 3 опубліковано у фахових виданнях України та 2 – фаховому виданні України, що включено до міжнародної наукометричної бази Scopus; у 4 тезах доповідей на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 154 сторінках та складається з вступу, огляду літератури, опису методів дослідження і клінічної характеристики хворих, результатів власних досліджень і їх обговорення, опису розробленої програми лікувально-профілактичних заходів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що містить 139 джерел, з яких 29 кирилицею та 110 латиницею, та додатки. Робота ілюстрована 17 таблицями, 23 рисунками.

РОЗДІЛ 1.

Місце звичного невиношування вагітності в сучасній структурі акушерсько-гінекологічної патології. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія, патогенез та фактори ризику виникнення звичного невиношування

Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, оскільки самовільне переривання вагітності в майбутньому негативно впливає на процеси гестації, веде до підвищення акушерської патології, перинатальної захворюваності і смертності [4,5,6] .

Звичний аборт (звичний викидень) – визначається як наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчились викиднем. Якщо серії цих епізодів передувала нормальна успішна вагітність, то такий стан визначається як «вторинний звичний викидень», якщо ні – використовується термін «первинний звичний викидень» [7].

У сучасній іноземній літературі звичне невиношування визначається як 3 викидні до 20 тижня вагітності й не включає позаматкову, молярну та біохімічну вагітності [8].

Саме такий значущий вплив звичного невиношування (ЗН) на стан репродуктивної медицини в цілому обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування.

Етіологія звичного невиношування вагітності ще до кінця не з'ясована, хоча і названі деякі причини, зокрема генетичні порушення (хромосомні і інші аномалії), які складають до 5%, органічна патологія статевих органів (13%), ендокринні захворювання (17%), запальні захворювання статевих органів (5%), імунна патологія (50%). Нез'ясована етіологія звичного невиношування сягає до 60% [9]. Варто розглянути кожен групу етіологічних факторів детальніше.

➤ Генетичні фактори

У цілому спадкові генетичні чинники трапляються в 3–5% пацієнток із ЗН. Серед хромосомних порушень виділяють кількісні аберації (анеуплоїдія і поліплоїдія) та структурні аберації (інверсії, кільця, транслокації).

Частота хромосомних аномалій, зазвичай, у вигляді збалансованих транслокацій або інверсій більша у пар із ЗН. У 2–5% пацієнтів із ЗН один із партнерів має збалансовану реципрокну або робертсонівську транслокацію. Збалансовані транслокації є найбільш поширеними аномаліями хромосом, що пов'язані із ЗН [10].

Відзначено, що більшість викиднів трапляється в хромосомно здорових пацієнтів [11]. У зв'язку з розвитком методів цитогенетичних досліджень з'явилася можливість використовувати їх для вивчення генезу мимовільного переривання вагітності.

Статистично доведено: ризик викидня зростає з віком матері. Доцільно відмітити, що планування вагітності сучасні жінки стали відтерміновувати до більш зрілого віку. І хоча рівень економіки розвинених країн, зміна моделі поведінки в сторону автономії, рівності та незалежності жінок, а також стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій дозволяє відкорегувати терміни планування вагітності, але природні мехізми старіння і біологічного виснаження організму досі відіграють важливе значення в успішному процесі гестації. У віці від 20 до 24 років ризик втрати вагітності становить приблизно 10%, при цьому ризик зростає майже до 80% до 45 років [12]. Взаємозв'язок між ризиком викидня та віком матері можна пояснити зростанням рівня анеуплоїдії яйцеклітин, що виникає у міру дорослішання жінки. В одному дослідженні яйцеклітини, досліджені під час лікування екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ), мали лише 10% ризик бути анеуплоїдними у жінок молодше 35 років, але до 43 років ризик анеуплоїдії становив 50%, а після 45 років майже 100% [13]. Дані показники підтверджують, що найчастішою причиною викиднів у будь-якому віці є анеуплоїдія, оскільки ймовірні помилки на будь-якому етапі мейозу

залежні прямо пропорційно із збільшенням біологічного віку кожного з батьків [14,15,16,17] .

➤ Анатомічні фактори

Важливу роль у патогенезі ЗН виділяють також вадам розвитку жіночих статевих органів. Анатомічні причини ранніх втрат вагітності умовно поділяються на три основні категорії: вроджені аномалії розвитку матки (внутрішньоматкова перетинка, однорога, дворога матка, подвоєння матки, рудиментарна матка або дворога з рудиментарним рогом); набуті анатомічні зміни (міома матки, поліпи ендометрія, сінехії, ендометріоз); функціональна неспроможність шийки матки (вроджена або набута істміко-цервікальна недостатність) [18].

Наявність вад розвитку матки частіше спричиняє викидень у другому триместрі вагітності, порівнюючи з першим триместром [16,19] . За наявності вад розвитку матки механізм переривання вагітності зумовлений порушенням процесу імплантації плідного яйця, неповноцінністю ендометрія внаслідок недостатньої васкуляризації органа (неповноцінною секреторною трансформацією ендометрію, недостатньою чутливістю ендометрію у ділянці децидуального інтерфейсу до гормонального впливу), змінами функціональних та просторових взаємовідносин міометрія, а також цервікальною неспроможністю [18,20].

Генітальний інфантилізм, а саме мальформація матки, спричиняє близько 30% репродуктивних втрат [21]. Це пов'язано з неспроможністю шийки матки та власне тіла матки, а також з порушеною секреторною активністю ендометрія, що розглядалося вище.

Наявність сінехій (синдром Ашермана) взаємопов'язано з проведенням будь-яких внутрішньоматкових маніпуляцій. Травма базального шару ендометрія в протилежних сторонах, шляхом активації механізмів запалення, сприяє розвитку злук в порожнині матки. В свою чергу це зменшує сприятливу площу для імплантації плідного яйця та погіршує васкуляризацію органа в цілому

[22]. Оптимальний варіант лікування- хірургічний, з можливою комбінацією інших методик [21, 22].

Роль міоми, як анатомічного фактору звичного невиношування, була загально визнаною і підтвердженою не одним науковим дослідженням. [23,24,25]. Проте А. Sundermann з групою колег провели счасний мета-аналіз, що в ключав 5 когортних досліджень, і цим самим нівелювали взаємозалежність лейоміоми та мимовільного переривання вагітності [26]. Недостовірність даних попередніх досліджень вони пояснили тим, що не враховувалися такі загальні фактори як вік жінки, раса тощо [27,28].

Неспроможність шийки матки також може мати як органічне (постравматичне) підґрунтя, так і функціональне. Методи корекції істміко-цервікальної недостатності варіюють від консервативних (застосування праратів мікронізованого прогестерону, особливо вагінальних форм), застосування пессаріїв (серкляжних та розвантажувальних) до опертивних (накладання серкляжного шва на шийку матки) [29,30,31] .

Різноманітні вади розвитку матки асоціюють із виникненням звичного аборту, проте на сьогодні доказова база цієї асоціації недостатня [11], що в свою чергу призводить до відсутності єдиного стандартизованого підходу до надання медичної допомоги пацієнтам даної категорії.

➤ Імунологічні фактори

Роль імунних факторів в етіології ЗН залишається дискусійною. Останні роки сучасна наука часто подає нам будь-яке захворювання з точки зору імунологічної сумісності чи несумісності. Серед імунних факторів невиношування вагітності найбільшу роль приділяють антифосфоліпідному синдрому, несумісності подружжя за антигенами системи HLA та системи резус-фактора та групам крові системи АВ0, порушення у Т-хелперній ланці клітинного імунітету та секреції цитокінів тощо.

Однією з імунологічних причин переривання вагітності є антифосфоліпідний синдром. Антифосфоліпідний синдром (АФС) лікарі

спостерігають у 15% пацієток із ЗН та у 2% жінок із відсутністю акушерських ускладнень в анамнезі. Як відомо, АФС розглядають як аутоімунний стан, котрий характеризується продукцією антикардіоліпінових антитіл і вовчакових антитіл, що може призвести до несприятливого результату вагітності [21].

Діагноз АФС встановлюється за умов наявності у пацієнта хоча б одного клінічного і одного лабораторного критеріїв згідно з діагностичними Сіднейськими критеріями АФС [33]. Важливе значення має тривалість наявності позитивних результатів лабораторних тестів, оскільки висловлені припущення щодо можливого транзиторного підвищення титру аФЛ-АТ, які не мають патогенетичного зв'язку з АФС. Безсимптомне носійство аФЛ-АТ не є рідкістю в клінічній практиці, що призводить до гіпердіагностики АФС, тому в Сіднейських критеріях інтервал між повторними дослідженнями подовжений до 12 тиж. Отже, діагноз АФС є не правомірним, якщо між результатами позитивних тестів на аФЛ-АТ і клінічними ознаками є інтервал менше 12 тиж та/або більше 5 років. [33,34].

Мета-аналіз D. J. Schust et al. підтверджує більш високу захворюваність на АФС у жінок, що мали викидень, – 15–20%, а це значно вище за його поширеність у 5% серед невагітних жінок, які не мали в анамнезі акушерських ускладнень [35].

Несумісність подружжя за антигенами системи HLA полягає у порушенні розпізнавання батьківських антигенів плода, відсутності адекватної відповіді імунокомпетентних клітин, що може призвести до репродуктивних втрат, шляхом запуску каскаду цитотоксичних реакцій.

Роботи не однієї команди науковців розкривають важиву роль антигенів класу системи HLA (зокрема HLA-C, HLA-G, HLA-E), які при взаємодії з рецепторами кілерних клітин (KIR), сприяють блокуванню їх цитотоксичного ефекту та розвитку імунотолерантності до плода [36,37, 38].

До імунологічних факторів, що призводять до репродуктивних втрат, також відносять неадекватну гестаційним потребам зміну співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів із переважанням клітин з цитолітичним

потенціалом: підвищення рівня субпопуляції Th 1 хелперних, Th 17 лімфоцитів, зниження регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), Th 2-хелперних лімфоцитів в периферичній крові, децидуальній тканині, ендометрію [39]. На ранніх етапах гестації переважання локальної прозапальної спрямованості імунної відповіді (Th1 тип) є необхідною умовою інвазії трофобласта, ремоделювання спіральних артерій, успішної імплантації, проте при тривалому збереженні цитотоксичного впливу й відсутності зсуву в бік протизапального імунного регулювання (Th1 тип) гестаційний процес може порушуватися [40,41,42]. При репродуктивних втратах, за даними ряду авторів, визначається змінений профіль цитокінів в бік домінування прозапальних (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-17В, ІЛ-17F) та зниження рівня протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ- 32 13, TGF- β) в периферичній крові, ендометрії, децидуальній тканині [43,44]. Вказані імунологічні зміни можуть бути як першопричиною, так і результатом переривання гестаційного процесу, тому триває діагностичний пошук причинно-наслідкових взаємозв'язків.

➤ Ендокринні фактори

Зміна рівноваги ендокринологічної системи відіграє особливу роль в успішній гестації. Найбільше значення мають такі захворювання, як цукровий діабет, дисфункція щитовидної залози [10], та порушення функціонального стану яєчників, як первинно, так і вторинно зумовленого, що проявляється їх гіпофункцією [45,46,47] .

Гіперпролактинемія, котра пов'язана з патологією щитовидної залози, також асоційована з ЗН, хоча механізми її до кінця ще не з'ясовані. Теоретично ця асоціація пов'язана зі здатністю пролактину змінювати роботу вісі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, що призводить до порушення фолікулогенезу та дозрівання яйцеклітини та/ або до порушення імплантації. Використання агоністів дофаміну для нормалізації рівня пролактину до вагітності у хворих з історією двох або більше викиднів в анамнезі поліпшує результати вагітності: частота живонародження в основній групі становила 85,7% в порівнянні з 52,4% у контрольній групі [48].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) асоціюється з підвищеним ризиком викидня та ЗН, хоча точний механізм цієї асоціації залишається дотепер невизначеним [10,49]. СПКЯ був пов'язаний із ЗН у 8,3–10% у дослідженні К. Cocksedge et al. 2009 році [50]. Саме гіперінсулінемію, підвищення стійкості до інсуліну і гіперандрогенемію, які наявні при СПКЯ, пов'язують із збільшеним ризиком викидня. [51,52,53]. Дослідження Y. Wang et al. показало, що є підвищений ризик розвитку інсулінорезистентності на ранніх стадіях вагітності у жінок, які мали в анамнезі ЗН, порівнюючи з пацієнтками, які не мали ЗН [54]. В основі механізму виникнення викидня, що пов'язаний з ожирінням і резистентністю до інсуліну, може лежати погіршення фібринолітичної відповіді, котра є провідною в ремоделюванні тканин, що відбувається під час імплантації ембріона [55]. Жінки з СПКЯ піддаються підвищеному ризику розвитку звичного невиношування вагітності, особливо у першому триместрі [56]. ЗН зустрічається у 30–50% жінок із СПКЯ порівняно з 10–15% нормальних жінок [57,58].

Інсулінорезистентність з гіперандрогенією, гіперпролактинемія, дисфункція щитоподібної залози — це основні елементи екстрагенітальної причинно-наслідкової схеми недостатності лютеїнової фази яєчників (НЛФ). З іншої сторони, НЛФ може бути проявом власне яєчничкової дисфункції, як при нормальних показниках гонадотропних гормонів так і при підвищених їхніх рівнях. Дослідження О.В.Булавенко показали, що для жінок із ЗН при підтвердженій НЛФ шляхом оцінки гормонального статусу, характерна гіпогестагенія в лютеїнову фазу менструального циклу, при цьому у 35,38% відмічається збільшення вмісту пролактину, у 18,71% – гіперандрогенія, у 9,06% – гіпотиреоз, у 10,5% – гіперкортизолемія, та у 33,9% – зниження індексу фертильності (ФСГ/ЛГ>1,3) [59].

Професор О. Булавенко виділяє два основні етіопатогенетичні варіанти НЛФ: НЛФ як наслідок екстрагенітальної патології (на тлі тиреоїдної дисфункції, гіперпролактинемії та інсулінорезистентності з гіперандрогенією) та НЛФ як прояв яєчничкової дисфункції (нормогонадотропної та гіпергонадотропної) [60].

До інших механізмів формування НЛФ відносять ураження рецепторного апарату ендометрію, коли слизова матки не реагує на нормальний рівень гормонів, який продукують яєчники [61].

Механізм переривання вагітності пов'язаний зі змінами, які відбуваються в ендометрії унаслідок порушення процесів секреторної трансформації, зумовленими не тільки недостатньою продукцією прогестерону, але й неадекватною реакцією органу-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції з боку плідного яйця, і, як наслідок, відбувається викидень [62, 63,64,65].

➤ Інфекційні фактори

Роль інфекцій в етіології ЗН також залишається дискусійною, що є великою клінічною проблемою [10]. Проте чітко відомо, що важка віремія, бактеріальна та паразитарна інфекції, збільшують ризик мимовільного переривання вагітності.

Одним з обов'язкових досліджень є обстеження на TORCH інфекцію з метою виявлення причин звичного невиношування у випадках, коли є підозра на наявність інфекції, або відомості про наявність інфекції у минулому чи проведення її лікування.

Серед інших збудників, що лідирують як причини звичного невиношування вагітності, є хламідійна та мікоплазматична інфекції, цитомегаловірусна та герпетична інфекції, ВІЛ [66,67,68,69]. Первинне зараження сприяє мимовільному перериванні вагітності на фоні гострої інфекції, проте звичне невиношування є проявом аутоімунної реакції на хронічну персистенцію патологічного збудника.

Існує два основних вектори, що підтримують хронічне запалення в порожнині матки—персистенція збудника та порушення адекватної імунної відповіді на вищеназвану проблему. За останні роки відбулася кардинальна

зміна поглядів на етіологію зі специфічних збудників ПСШ в сторону активації саме умовно-патогенної мікрофлори [70,71]. А локальна активація імунітету на фоні стертої клінічної картини поступово руйнує секреторну та рецепторну функції ендометрію.

Серед запальних захворювань органів малого тазу провідну роль у розвитку ЗН відіграє ХЕ. [9,72, 73,74].

Враховуючи все вище сказане, можна зробити висновок, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторною патологією, розвиток якої визначається взаємодією певних спадкових чинників і факторів навколишнього середовища [56,75,76,77]. Найефективнішим методом попередження втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. Особливу увагу слід приділяти ранньому, досимптомному виявленню жінок високого ризику розвитку невиношування вагітності [78].

1.2. Сучасне розуміння ролі хронічного ендометриту у розвитку звичного невиношування вагітності.

Значний негативний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого тазу [77,79]. Даний ефект реалізується шляхом розвитку різноманітних ускладнень, основне місце серед яких посідають звичний аборт та безліддя. При цьому зазначені ускладнення можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу в ендометрії, так і результатом хронізації запалення [80].

Одним із таких запальних захворювань органів малого тазу є хронічний ендометрит.

Хронічний ендометрит- це запальне захворювання порожнини матки, при якому вражається внутрішній слизовий шар (ендометрій).

Як свідчать дані літератури, ХЕ — це інфекційний чи реактивний процес множинної етіології [81]. Проте персистенція в ендометрії мікробного фактора є невід’ємним фактором для даної патології.

Частота хронічного ендометриту за даними різних авторів варіює від 2 до 73% [82, 83]. Такий широкий діапазон пов’язаний із відсутністю єдиних критеріїв та варіативністю методів.

Zargar M. з колегами повідомили, що згідно результатам гістероскопії у жінок, які мали в анамнезі три або більше повторних втрат вагітності, ХЕ був виявлений у 57,8% [84].

За даними Bouet PE, згідно з недавнім проспективним дослідженням пацієнтів з рецидивуючою імплантаційною недостатністю (РІН) або повторним викиднем, показник поширеності ХЕ в групі РІН склав 14% (шість з 43) і 27% в групі із повторним викиднем (14 з 51) [85].

Fuminori Kimura встановила, що поширеність ХЕ становить 2,8-56,8% у безплідних жінок, 14-67,5% у жінок з рецидивуючою імплантаційною недостатністю (ІН) і 9,3-67,6% у жінок з рецидивом переривання вагітності [86]. Такий широкий діапазон результатів пов’язаний з неоднозначною клінічною симптоматикою, відсутністю типових патогномонічних симптомів та різними діагностичними підходами до встановлення діагнозу.

Жінки репродуктивного віку серед всіх пацієток з ХЕ складають близько 76-88% [87].

Існують всім відомі фактори ризику розвитку даної патології. Це інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, тривале застосування внутрішньоматкових контрацептивів, внутрішньоматкові маніпуляції (такі як вишкрібання порожнини матки чи навіть проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)), а також запальні ускладнення вагітності та пологів.

На даний час єдина концепція патогенезу ХЕ, яка би детально розкривала механізми формування і взаємозв’язку різних аспектів патогенетичного ланцюга і пояснювала патологічні основи хронічного запального процесу в ендометрії відсутня [78]. У той самий час, розуміння особливостей патогенезу ХЕ є

запорукою адекватної, ефективно і науково обґрунтованої терапії. ХЕ найбільш повно відповідає визначенню хронічного продуктивного інтерстиційного запалення. При продуктивному запаленні, серед якого розрізняють проміжне (інтерстиційне), гранулематозне запалення, запалення з утворенням папілом і кондилом, сильно виражена стадія проліферації (розмноження) клітинних елементів, інші стадії (альтерація і ексудація) не виражені. Інтерстиційне запалення, що має переважно хронічний перебіг, характеризується утворенням клітинних інфільтратів в стромі ендометрія, які за складом клітин можуть бути макрофагальними, поліморфноклітинними, плазмоклітинними тощо. Тривала і часто безсимптомна персистенція мікроорганізмів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, перешкоджає нормальній імплантації і плацентації, а також спричиняє порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації ендометрія [88].

Вважається, що мікроорганізми є основною причиною ХЕ, оскільки, як повідомляється, лікування антибіотиками є ефективною терапією для даного захворювання [86].

Існує безліч наукових праць, присвячених визначенню ролі тих чи інших збудників у розвитку ХЕ. McQueen з колегами звертають нашу увагу на те, що для ідентифікації інфекційного агента при хронічному ендометриті, важливе проведення комплексного мікробіологічного дослідження з оцінкою мікробіоценозу піхви, цервікального каналу і порожнини матки. Особливо важливим є виявлення вірусних агентів, що нерідко викликають розвиток субклінічних варіантів хронічного ендометриту [89]. Показано [89,90], що більш ніж 70% випадків ХЕ -це результат негонококової, нехламідійної інфекції навіть у пацієнтів з групи ризику. Показано, що типові бактерії (або умовно-патогенна мікрофлора) і *Ureaplasma urealiticum* є переважаючими інфекційними агентами у жінок з ХЕ. Так, типові бактерії визначаються в 58% випадків, *Ureaplasma urealiticum* - в 10%, а *Chlamidia trachomatis* тільки в 2,7% досліджень. Деякі автори [91] показують повну відсутність хламідійного інфікування ендометрія, визначеного методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При цьому

зазначено [91], що і вагінальні і ендocerвікальні культури мають низьку конкордантність з ендометріальними культурами (лише у 32,6% випадках культивували одні і ті ж види збудників).

Було проведено аналіз літератури щодо детальної характеристики з кількісними показниками частоти виявлення тих чи інших культур в біопсіях ендометрію за даними різних авторів [92].

Cicinelli проводив даний аналіз шляхом гістероскопічного забору біоптату з подальшим гістологічним дослідженням. Згідно його дослідження в ендометрії було виявлено наступні групи мікроорганізмів: Streptococci 27,9%, кишкова флора (*Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli*) 2.5%, *Ureaplasma urealyticum* 10%, *Chlamydia* 2.5%, *Neisseria gonorrhoeae* 0%. Дослідження, проведені у 2009 методом культивування та ПЛР, суттєвої статистичної відмінності щодо рівня стрептококів, уреаплазми та хламідійної інфекції не мали. Проте був зафіксований значно вищий кількісний показник кишкової флори 26,6% проти 2,5% , а також зафіксовано 4% стафілококових збудників [93].

Особливу увагу хронічний ендометрит, як фактор ризику звичного невиношування, отримав протягом останніх десяти років, що характеризуються не тільки зміною лідируючих збудників генітальної інфекції (першість отримує умовно-патогенна флора), а й переважанням первинно-латентних форм перебігу хронічного ендометриту із безсимптомною клінічною картиною [94].

У більшості пацієнтів із ХЕ позитивні результати мікробіологічних досліджень на наявність тих чи інших мікроорганізмів в репродуктивній системі взагалом, і в порожнині матки зокрема. Однак існують також конкретні випадки, коли ми не можемо ідентифікувати будь-які мікроорганізми, або мікроорганізм не піддається культивуванню, що наводить на роздуми щодо можливого аутоімунного патогенезу ХЕ. Слід зазначити, що ХЕ характеризується інфільтратом плазматичних клітин, який пов'язаний практично з усіма аутоімунними реакціями органів, включаючи рідкісні аутоімунні захворювання репродуктивної системи (наприклад, аутоімунний оофорит). Kushnir з командою науковців (2016) зайнялися перевіркою цієї гіпотези шляхом порівняння різних

запальних та аутоімунних маркерів у групі з безплідними жінками на фоні ХЕ та безплідними жінками без ХЕ [95]. І хоча отримані результати не дали очікуваного підтвердження, вчені продовжують працювати над додатковими дослідженням в даному напрямку.

Хронічний ендометрит (ХЕ), як правило, перебігає безсимптомно або має загальні і не специфічні симптоми, такі як аномальна маткова кровотеча, дисменорея, тазовий біль чи диспареунія, лейкорей, інколи лихоманка, закрепи чи біль при дефекації, а також відчуття загального нездужання. Таку типову, проте абсолютно неспецифічну картину, в своїх дослідженнях описували безліч науковців [96, 97, 101].

Разом з тим, незважаючи на «стерту» клінічну симптоматику, хронічний ендометрит являється основою запального процесу в порожнині матки, адже сприяє порушенню місцевого кровопостачання і процесів ангиогенезу. Спостерігається ішемія та гіпоксія тканин. Особливу увагу заслуговують процеси активації тромбоцитів і протромбінази, що призводить до інфарктів трофобласта і викликає його відшарування [102].

Ультразвукова ехографія є незамінним методом діагностики у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту.

Модифікація структури ендометрія, що проявляється появою зон підвищеної ехогенності різного розміру та форми в точці М-ехо та всередині цих ділянок, а також відділені від них зони неправильної форми із зниженою ехогенністю, являються основними сонографічними ознаками ХЕ. Ще однією важливою ознакою є наявність пухирців газу, інколи з атиповим акустичним ефектом. В базальному шарі ендометрія ми можемо часто спостерігати чіткі гіперехогенні пласти до 0,1-0,2 см в діаметрі, які представляють собою ділянки фіброзу, склерозу і кальцинозу. Асиметричність товщини переднього і заднього листків ендометрію є не частою, проте важливою особливістю ХЕ [103].

Чутливість методу становить 78,1%, а його специфічність-82,5% [104].

За винятком структурних модифікацій, хронічний ендометрит також проявляється порушенням гемодинаміки судин матки та тазу [105, 106, 107].

Доплерометрія дозволяє діагностувати ці зміни. Порушення кровотоку в судинах матки з переважанням пошкодження на рівні базальної та спіральної артерій, а також труднощі візуалізації термінальної артерії свідчать про сильне порушення перфузії тканин за рахунок хронічного запального процесу [108].

В діагностиці ХЕ варто звернути прицільну увагу на обстеження, що являються більш конкретними та специфічними. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу.

Частота виявлення хронічного ендометриту в загальному числі біопсій ендометрія коливається від 2% до 45%, що зумовлено низькою специфічністю і чутливістю клінічних діагностичних методів, відсутністю чітко виробленої концепції побудови морфологічного діагнозу [3].

Ідентифікація плазматичних клітин проводиться за допомогою фарбування гематоксилін-еозином у зразках ендометрію. Протягом багатьох десятиріч дана методика була єдиною доступною і достовірною для діагностики хронічного ендометриту. І хоча основою цього методу діагностики є детермінація плазматичних клітин, саме з цим і виникло ряд суперечливих моментів.

Перш за все, невелику кількість плазматичних клітин у біопсії ендометрію важко ідентифікувати на зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином. Крім того, гістологічні зміни проліферативної та секреторної фаз ендометрію також можуть перешкоджати виявленню плазматичних клітин та діагностиці ХЕ. Під час пізньої менструації або ранньої проліферативної фази в тканині ендометрію з'являються значні лімфоцитарні інфільтрації, мітоз у стромі та плазмоцити, схожі на стромальні клітини, а тому можуть імітувати плазматичні клітини в тканині ендометрія [109]. Даний факт неоднократно висвітлювався як проблемний момент в діагностиці ХЕ, адже плазматичні клітини в зразках ендометрію можуть здатися морфологічно подібними на інші стромальні клітини та лейкоцити [109, 110, 111].

Саме тому рівень успішного та чіткого встановлення діагнозу лише шляхом морфологічного дослідження зразків ендометрію є невисоким.

Недавні дослідження показали, що використання імуногістохімії для визначення експресії CD-138 (протеоглікан, що експресується на поверхні плазматичних клітин), покращує точність діагностики [112, 113, 114].

Синдекан-1 або CD-138 є добре відомим трансмембранним гепарансульфатним протеоглікановим членом сімейства, який діє як рецептор у позаклітинному матриксі та бере участь у різних клітинних функціях, головним чином у адгезії клітини-клітини та клітинного матриксу. Експресія CD-138 зазвичай спостерігається на поверхні зрілих епітеліальних клітин; однак стромальна експресія також була виявлена в тканинах, що розвиваються. Вважається, що в системі кровотворення експресія CD-138 обмежена нормальними і злоякісними плазматичними клітинами. На основі досліджень інформаційної РНК високі рівні CD-138 були обмежені на етапах диференціювання В-клітин попередників і плазматичних клітин [115].

В-клітини становили близько 1% усіх лейкоцитів у нормальному ендометрії. В-клітинна інфільтрація рідко виявляється у функціональному шарі ендометрія, але виявляється переважно в базальному шарі, оскільки центральні клітини в агрегатах лімфоцитів оточені макрофагами та багатьма CD8⁺ Т-клітинами. При хронічному неспецифічному ендометриті велика кількість В-клітин осередково інфільтрує як строму ендометрія, так і залозистий епітелій [116].

Чітке виявлення специфічного маркера нівелює будь-які похибки та неточності діагностики, оскільки дозволяє вчасно та достовірно виявити плазматичні клітини, як обов'язковий маркер запального процесу ендометрія. Саме тому «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (CD-138). Більше того, враховуючи таку важливість і неоднозначність діагностики ХЕ, Yuue Li з командою вирішили провести дослідження щодо визначення мінімальної кількості CD-138 (+) в плазматичних клітинах, шляхом імуногістохімічного аналізу, для

ідентифікації клінічно значущого ХЕ. Встановлено, що імуногістохімічний аналіз клітин CD-138 є надійним методом виявлення ХЕ, який можна ідентифікувати за наявністю ≥ 5 плазматичних клітин (принаймні в одній із 30 в полі зору) [117].

CD-138 є надійним маркером ХЕ, проте не демонструє рецептивні властивості ендометрію. Тому виникає потреба в додаткових лабораторно-інструментальних обстеженнях.

Протягом останніх років, з метою морфологічної оцінки ендометрія та його властивостей для успішної гестації застосовують імуногістохімічні маркери, такі як Ki67, PCNA, MUK1, LIF, MAG, P27, циклін E та інші [118].

Paul Maxime Nurse, який отримав в 2011 році Нобелівську премію за відкриття регуляції клітинного циклу еукаріот циклінів і циклінзалежної кіннази, характеризував циклін E як центральний регулятор реплікації ДНК, пояснюючи, що неправильна регуляція експресії цикліну E призводить до генетичної нестабільності. Автором було показано, що рівень цикліну E підвищується після проходження так званої точки обмеження (R-точки) в пізній G1 фазі, а потім істотно знижується, коли клітина входить в S фазу [119].

За даними Dubow RL, серед жінок, які мали багаторазові викидні, спостерігається аномальний рівень ядерного цикліну E. Циклін E - регулятор клітинного циклу, який сильно експресується в проліферативних ендометріальних залозах. Експресія залозистого цикліну E різко змінюється за інтенсивністю та локалізацією субклітин протягом всього менструального циклу. У нормальних контрольних біопсіях залозистий циклін E прогресує до 18–19 дня менструального циклу та повинен бути повністю відсутнім у біопсіях після 20 дня. Проте при діагнозі «Звичне невиношування» у жінок із хронічним ендометритом даний показник не відповідає нормі та є значно вищим [120], а отже потребує медикаментозної корекції.

Лікування хронічного ендометриту - це довготривалий процес, який вимагає суворого дотримання схеми призначеної терапії та постійного контролю ефективності. Лікування ХЕ комплексне. Одним із основних методів лікування

є етіотропне застосування антибіотикотерапії, протимікробних, протигрибкових чи противірусних препаратів. І якщо для лікування гострого ендометриту це ключовий вектор в наданні допомоги, то при ХЕ необхідне комплексне етіотропне та патогенетичне лікування.

Після виявлення й ідентифікації збудника та аналізу антибіотикограми призначається відповідне лікування антибіотиками.

Аналіз закордонної літератури, показав, що доксициклін, антибіотик широкого спектру дії, є стандартною терапією для запобігання внутрішньоутробної інфекції після аборту і довгий час використовувався в усьому світі та був включений для лікування ХЕ [86]. Odendaal Joshua і співавтори повідомляють, що 66,7% (6/9, 9/10 пацієнтів з ХЕ були включені в дослідження і один пацієнт не проходив лікування), випадки ХЕ, підтверджені імуногістохімічною діагностикою для виявлення плазматичних клітин, були вилікувані шляхом введення доксицикліну (200 мг / день протягом 14 днів). Схема другого ряду, що включає ципрофлоксацин і метронідазол (500 мг кожного в день протягом 14 днів), вилікувала інших трьох пацієнтів.[118]

Kitaya з колегами також повідомили, що 92,3% (108/117) пацієнтів з ХЕ були вилікувані за тією ж схемою доксицикліну. Додаткове лікування з використанням комбінації офлоксацину (400 мг / день протягом 14 днів) і метронідазолу (500 мг / день протягом 14 днів) вилікувало 8 з 9 пацієнтів, з тих що залишилися. В цілому, показник лікування склав 99,1% (116/117) [121].

За даними McQueen, пацієнтам з ранньою рецидивуючою втратою вагітності та діагностованим ХЕ в основному (26/35) призначали офлоксацин (800 мг) і метронідазол (1000 мг) протягом 2 тижнів, а 9 з 35 призначали альтернативний антибіотик, або один доксициклін, доксициклін та метронідазол, або ципрофлоксацин і метронідазол. Тридцять одному з 35 пацієнтів зробили повторну біопсію ендометрія, щоб оцінити ефективність застосування цих антибіотиків для лікування ХЕ. У 7 з 31 пацієнта був виявлений персистуючий ХЕ при повторній біопсії ендометрія. Всі сім пацієнтів отримували лікування офлоксацином і метронідазолом, хоча альтернативне лікування антибіотиками

вилікувало всіх пацієнтів. Двоє з семи пацієнтів з персистуючою ХЕ отримали другий курс антибіотиків і були вилікувані. Таким чином, показник ефективності лікування ХЕ після одного курсу антибіотиків становив 94% (29/31), а загальний показник ефективності лікування після двох курсів антибіотиків становив 100% (31/31) [122].

Cicinelli E і співавт. призначали лікування безплідних пацієнтів з ХЕ за допомогою систематичних схем антибіотикотерапії відповідно до їх внутрішньоматкових мікробних профілів. Пацієнта з позитивною реакцією на грамнегативні і позитивні бактерії лікували ципрофлоксацином (1000 мг / день протягом 10 днів) та амоксициліном + клавуланат (2 г / день протягом 8 днів) відповідно. Пацієнти з мікоплазматичною та інфекцією з уреаплазмою уреалітікум отримували джозаміцину (2 г / день протягом 12 днів), а міноциклін (200 мг / день протягом 12 днів) призначали для пацієнтів з резистентністю. Комбінація цефтріаксону (250 мг, разова доза, внутрішньом'язова ін'єкція), доксицикліну (200 мг / день протягом 14 днів) і метронідазолу (1000 мг / день протягом 14 днів) вводилася пацієнтам з негативними культурами відповідно до рекомендацій Центру по контролю та профілактиці захворювань США. Хоча 28% (17/61) пацієнтів з ХЕ були вилікувані після першого курсу антибіотиків (підтверджено гістологічно), 23% (14/61) і 25% (15/61) пацієнтів одужали після другого і третього курсу антибіотиків, відповідно. Таким чином, ХЕ зберігався у 25% (15/61) пацієнтів після трьох послідовних курсів лікування антибіотиками. Ці результати вказують на ефективність перорального лікування антибіотиками для ХЕ [123].

Крім персистенції збудника, що може бути одним із сприяючих факторів для звичного невиношування, важливу роль у ранніх репродуктивних втратах відіграє дисбаланс факторів росту, протеаз та їх інгібіторів, що спричиняє розвиток ремоделювання тканин матки з прогресуючим розвитком колагеноза і атрофією залозистого апарату. Крім того, медіатори запалення спричиняють зниження рецептивності ендометрія, що в свою чергу являється одним із факторів, що викликають неадекватну реакцію на ендогенний прогестерон і

порушення секреторної активності ендометрія [124]. Саме у жінок із звичним невиношуванням вагітності питання секреторної трансформації ендометрію, повноцінність золоз, достатній рівень продукування прогестерону, а також адекватна реакція тканин-мішеней на нього стоїть особливо гостро.

У попередженні передчасного переривання вагітності доведено роль ендогенного прогестерону, який не тільки викликає секреторну трансформацію ендометрію, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрію, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів, але опосередковано, за допомогою Т-лімфоцитів, гальмує реакцію відторгнення плода за рахунок пригнічення продукції Th1-цитокінів і зміщення балансу Th1/Th2 у бік переваги Th2 [62]. Ще до запліднення прогестерон зумовлює секреторну трансформацію ендометрія, готує його до імплантації, сприяє росту, розвитку і васкуляризації міометрія, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів. Опосередковано, за допомогою Т-лімфоцитів, прогестерон гальмує реакцію відторгнення плода. Під час взаємодії прогестерону з рецепторами Т-клітин продукують прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), який впливає на НК, а саме – спрямовує імунну реакцію матері на ембріон у бік менш активних НК. Ендогенний прогестерон також стимулює місцеву продукцію протеїнів, які зв'язують НК-клітини, спричинюючи їхній апоптоз [78].

У своїх роботах Т.Ф.Татарчук відмічає, що в сучасному розумінні, хронічний ендометрит є захворюванням, що характеризується комплексом морфо-функціональних змін ендометрію, які призводять до порушення нормальної циклічної трансформації та рецептивності тканин [125].

Е.Сісінеллі в своїх наукових роботах також наголошує, що запальні зміни в ендометрії відносяться до факторів, що мають безпосередній вплив на виникнення рецидивуючої гіперплазії ендометрію, та може бути однією з причин, що призводить до порушення тканнинної рецепції до статевих стероїдних гормонів [126,127].

Враховуючи, що 64-89% випадків у жінок зі звичним невиношуванням вагітності спостерігається первинна недостатність ендogenousного прогестерону, зменшена продукція ПІБФ (прогестерон-індукований блокуючий фактор), що чинить протекторний вплив на вагітність, а також враховуючи ушкодження рецепторів прогестерону внаслідок хронічного ендометриту, патогенетично обґрунтованим є призначення фармакологічних препаратів прогестерону [128].

Аналіз закордонної літератури також підтверджує необхідність застосування прогестерону для жінок із звичним невиношуванням, оскільки він незамінний для створення відповідного ендометріального середовища для імплантації.

Mary D. Stephenson, з Університету Іллінойсу в Чикаго разом з колегами з питань фертильності та стерильності також досліджували рівень цикліну Е в зразках ендометрію у жінок з діагнозом «Звичне невиношування». Вони застосовували функціональний тест ендометрію, створений співавтором Харві Дж. Кліманом, щоб визначити чи являється ендометрій повноцінним, здоровим і чи зможе він утримувати ембріон, забезпечуючи таким чином прогресування гестаційного процесу. Харві Дж. Кліман та його команда зосередилися на молекулярному маркері nCyclinE, як метод оцінки стану ендометрію у групи пацієнток з рецидивом раннього переривання вагітності. Дана група вчених виявили, що для поліпшення розвитку ендометрію у жінок з аномальним рівнем цикліну Е ефективним є призначення препаратів прогестеронового ряду, оскільки спостерігалось значне підвищення успішності вагітності (тривала вагітність більше 10 тижнів) після лікування мікронізованим прогестероном (6% проти 69%, $p < 0,001$). Отримані результати підтверджують, що саме прогестерон веде до покращення стану залоз ендометрію, посилює його секрецію, що в свою чергу сприяє зниженню ризику переривання вагітності на ранніх термінах. Дана група вчених відзначила, що у жінок, які мали аномальний рівень nCyclinE, лікування прогестероном або нормалізувало, або знизило експресію цього маркеру у 84% обстежених жінок [129, 130].

Два найбільших подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень із найвищим рівнем доказовості – PROMISE (Progesterone in Recurrent Miscarriages) та PRISM (Progesterone in women with vaginal bleeding in early pregnancy), продемонстрували найкращий профілактично-лікувальний від препаратів саме мікронізованого прогестерону серед всіх інших варіантів [131,132].

У контексті звичного невиношування вагітності важливе значення має фолієва кислота. Фолієва кислота рекомендована при ЗН з кількох причин: зменшує ризик вроджених вад (особливо дефектів нервової трубки), знижує рівень гомоцистеїну, підтримує клітинний ріст, корекція поліморфізмів гена MTHFR тощо. «Звичне невиношування вагітності» слід відносити до групи підвищеного ризику. Саме тому, фолієва кислота в схемі прегравідарної підготовки застосовується в збільшеній до 800 мкг на добу дозі. Дане твердження базується на низці наукових досліджень, які вказують на її позитивний вплив на зниження ризику викиднів, особливо у жінок з генетичними особливостями метаболізму фолатів [133].

Не зважаючи на безліч наукових досліджень, досі залишаються питання щодо якісної діагностики та ефективного лікування ЗН на фоні ХЕ. Саме тому, враховуючи все вищенаведене, ми вважаємо, що розробка комплексної системи діагностики, профілактики і лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом, а також акцентування на важливості прегравідарного етапу є важливим напрямком досліджень заради зменшення перинатальних втрат та збереження репродуктивного здоров'я у жінок.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження даної дисертаційної роботи проводили на базі Медичного центру «Інномед – Материнство та дитинство», Медичного центру «Інномед - Пологовий будинок», а також на кафедрі акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова та її клінічних базах. В даних закладах проводили набір хворих, які в ході роботи були рандомізовані та розподілені на групи, а також їх загальноклінічні обстеження в умовах місцевих клініко-діагностичних лабораторій.

Будь-які діагностично-лікувальні заходи щодо обстежуваних пацієнток проводили за добровільної інформованої згоди відповідно до міжнародних етичних вимог ВООЗ, що висуваються до медичних досліджень за участю людини. Матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, на підставі чого можуть бути представлені.

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог, що засвідчено протоколами з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 30.09.2021 та протокол № 3 від 12.03.2024).

До дослідження було включено 150 жінок.

Критеріями включення пацієнток до основної групи були 2 та більше втрат вагітності до 22 тижня, виключаючи позаматкову, молярну та біохімічну вагітності, та наявність хронічного ендометриту за результатами імуногістохімічного дослідження тканини ендометрію.

Критеріями виключення жінок з основної групи та групи порівняння були наявність хромосомної патології, АФС, активні TORCH-інфекції, HLA-несумість подружніх пар, анатомічних змін з боку внутрішніх статевих органів, зокрема аномалії будови матки (дворога матка, перегородки порожнини матки

тощо), жінки з ендокринною патологією, що може бути причиною репродуктивних втрат (захворювання щитовидної залози, синдром та хвороба Кушинга, гіпепролактинемія тощо), які потребували специфічної гормональної терапії.

Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки та складала 30 клінічно здорових жінок репродуктивного віку без репродуктивних втрат в анамнезі.

В подальшому для проведення порівняльного аналізу ефективності призначених схем профілактики та лікування всі жінки основної групи були рівнозначно поділені на підгрупи:

- I підгрупа основної групи - 70 жінок
- II підгрупа основної групи - 50 жінок .

2.1. Клінічні методи дослідження

Обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою схемою, яка включала аналіз анамнестичних даних (соматичного, акушерсько-гінекологічного, спадкового, професійного анамнезів). При зборі анамнезу звертали увагу на спеціальний акушерсько-гінекологічний анамнез, а саме: характеристики менструальної функції (менархе, регулярність менструального циклу, об'єм менструації); аналіз репродуктивної функції (паритет, свідчення про кожну із попередніх вагітностей (перебіг вагітності й пологів, післяпологового періоду тощо); статевої функції (регулярність статевого життя, застосування засобів контрацепції тощо); наявність в анамнезі будь-яких гінекологічних захворювань або будь-яких інших, які б могли вплинути на репродукцію жінки; сімейний (спадковий) та соціальний анамнез. Особливу увагу приділяли аналізу репродуктивної функції спеціального анамнезу (кількість викиднів, термін переривання вагітності) з метою оцінки репродуктивних втрат.

2.2. Лабораторні методи дослідження

Для виключення інших причин невиношування усім жінкам досліджуваних груп проводили загальноклінічні аналізи крові, сечі, визначали біохімічні показники крові (загальний вміст білка та білкових фракцій у сироватці крові, ферменти групи трансфераз, рівень С-реактивного білка (СРБ)), коагулограму, аналіз на визначення групи крові та резус-фактору та додаткові лабораторні обстеження згідно супутньої екстрагенітальної патології. Крім рутинних досліджень для пацієнтів основної групи та групи контролю проводилось стандартне гінекологічне обстеження.

2.3. Інструментальні методи дослідження

2.3.1 *Ультразвукове дослідження з кольоровим доплеровським картуванням*

Ультразвукове сканування проводили на апаратах Voluson E8 Expert, з мультичастотним датчиком RIC 5-9D/ 179x120°. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її додатків. Для виявлення анатомічних змін матки та яєчників обстеження проводилось у першу фазу менструального циклу. Застосування ультрасонографії під час нашого дослідження мало два основні напрямки: з метою оцінки анатомофізіологічних особливостей репродуктивної системи жінки на етапі планування вагітності, діагностики та ймовірного підтвердження ХЕ як етіологічного фактора звичного невиношування, а також під час вагітності з метою пренатальної оцінки стану плода. Основні ознаки, на які звертали увагу при ультразвуковому дослідженні: неоднорідність структури ендометрію, лінія змикання листків ендометрія, характеристики зовнішнього контуру М-еха, товщина ендометрію та відповідність його фазі менструального циклу, розширення порожнини матки за рахунок рідинного вмісту, мікрополіпи та поліпи ендометрія, неоднорідність субендометріального шару, бульбашки газу в ендометрії або порожнині матки, синехії.

Вивчення кровообігу в маткових, яєчникових артеріях, гілках маткової артерії проводилося шляхом високочастотної ультразвукової доплерометрії. Для якісного аналізу спектральних характеристик швидкості кровотоку визначали: пульсаційний індекс – (PI) та індекс резистентності – (IR), систолодіастолічне відношення (S/D), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (EDV), пікову систолічну швидкість кровотоку (PSV), середню швидкість кровотоку (MnV м/с). Оцінка стану матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину під час вагітності проводилася на основі аналізу кривих швидкостей кровоплину в маткових артеріях (МА) й артеріях пуповини (АП) із розрахунком систолодіастолічного співвідношення (С/Д), визначення показників судинного опору – ІР, ПІ.

2.3.2. Пайпель-біопсія ендометрію

Пайпель-біопсія ендометрію проводилась за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier з метою верифікації ХЕ у жінок із звичним невиношуванням, які не потребували проведення діагностично-лікувальної гістероскопії. Виконувалась на 7-10 день менструального циклу з метою первинного забору ендометрію для підтвердження ХЕ, а також у ІІ фазу циклу з метою контролю рівня ядерного цикліну Е, оцінки ефективності лікувальної схеми (шляхом нормалізації показників синдекану-1 та цикліну Е). Аспіраційна біопсія має ряд переваг порівняно з іншими видами, серед яких найбільш вагомими є недороговартісність процедури та можливість проведення в амбулаторних умовах. Пайпель-біопсія може застосовуватися як окремий метод діагностики, проте у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту нами вона проводилася як частина комплексного одночасного дослідження разом із проведенням УЗД ОМТ. У цих випадках діагностична цінність і точність дослідження значно зростає.

2.3.3. Ендоскопічне дослідження органів малого тазу

Гістероскопія є прямим і точним методом дослідження, котрий дозволяє при безпосередньому огляді оцінити детально стан порожнини матки та ендометрію: форму, контури, рельєф, колір, судинну мережу, ступінь щільності

і рухливість тощо. Основними характерними ознаками, що вказують на хронічний ендометрит і візуалізуються під час проведення гістероскопії є: гіперемія ендометрія та нерівномірність його товщини в різних ділянках матки, інтерстиціальний набряк, контактна кровоточивість, а також наявність мікрополіпів чи невеликих поліпоподібних зон гіпертрофії ендометрію.

Покази до проведення гістероскопії були наступними:

- ✓ АМК
- ✓ підозра на лейоміому матки, поліп ендометрію;
- ✓ потовщений ендометріальний шар порожнини матки або гіперплазія.

Гістероскопічне втручання виконувалося пацієнткам в І фазу менструального циклу (6-10 доба) на апараті «Karl Storz» (Німеччина).

2.4. Гістологічні та імуногістохімічні методи дослідження

2.4.1. Гістологічне дослідження зразків ендометрію

Ультразвукові та гістероскопічні критерії не є патогномонічними, що знижує інформативну цінність лише інструментальних та ендоскопічних методів дослідження як окремого самостійного виду обстеження, для встановлення діагнозу ХЕ. Тому діагностику наявності хронічного ендометриту ми проводили за допомогою гістологічного дослідження ендометрію, зразок якого отримували як при проведенні гістероскопії при наявності показів, так і за допомогою пайпель – біопсії ендометрію.

Патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження зразків ендометрію виконувалися на базі патоморфологічної лабораторії «CSD Health Care».

Для морфологічних досліджень використовували серійні парафінові зрізи, забарвлені гематоксилином і еозином. Отриманий біоптат ендометрія фіксували 10% розчином формаліну протягом 24 годин. Після відповідної обробки зразки укладали в парафін, парафінові зрізи формували завтовшки 6-10 мікрон, з подальшим фарбуванням за допомогою гематоксилину і еозину. Морфологічне

дослідження ендометрію вважається загальновизнаним стандартом діагностики ХЕ і в алгоритмі обстеження цей метод є обов'язковим.

Основними критеріями морфологічної діагностики ХЕ є: запальні інфільтрати, які складаються переважно з лімфоїдних елементів, розташованих навколо залоз та кровоносних судин, вогнищеві інфільтрати у вигляді «лімфоїдних фолікулів», які розташовуються не тільки в базальному, але й у всіх відділах функціонального шару, наявність плазматичних клітин, вогнищевий фіброз стромы, склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія .

2.4.2 Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрію з визначенням синдекану – 1 (CD-138)

Більшість морфологів для встановлення діагнозу «хронічний ендометрит» наголошують на обов'язковому виявленні в стромі ендометрія навіть поодиноких плазматичних клітин, які, на їхню думку, не містяться в нормальному ендометрії. У зв'язку з цим, оптимальним для діагностики хронічного ендометриту є використання імуногістохімічного методу з визначенням експресії маркера плазматичних клітин - CD-138. Даний маркер є поверхневим глікопротеїдом на плазматичних клітинах і відіграє роль рецептора для зв'язування клітин із інтерстиціальним колагеном, фібронектином.

Дослідження, спрямоване на виявлення CD-138, дозволяє не лише виявити плазмоцити в зразках ендометрія, а і відрізнити їх від плазмацитоїдних стромальних клітин. Саме тому з метою більш чіткої верифікації діагнозу хронічного ендометриту, в даній дисертаційній роботі також були проведені імуногістохімічні реакції з моноклональними антитілами до маркеру клітин плазматичного ряду - CD-138 (синдекан-1).

Біологічний матеріал (біоптат ендометрію) за стандартною схемою готували до гістологічного дослідження: на 24 годин розміщували у фіксуєчому розчині (10% розчин формаліну), декальцинували, зневоднювали та проводили процес парафінізації. З готових парафінових блоків за допомогою мікроножа сформували зрізи, товщиною 6-10 мікрон, з подальшим додаванням розчину моноклональних антитіл до маркеру плазмоцитів. В основі методу лежить

принцип взаємодії «антиген-антитіло», що і дає змогу побачити флюоресценцію, що свідчить про позитивний результат даного аналізу. Кількість розчинів з антитілами, що використали під час проведення даного дослідження, відповідає кількості маркерів, досліджуваних у зразку. А ступінь флюоресценції і відсоток клітин, в яких вона виявлена, лежить в основі інтерпретації результатів імуногістохімічного аналізу. Умовно всіх пацієнток з позитивною ІГХ реакцією на CD-138 можна поділити на 3 групи: понад 10 позитивно забарвлених клітин, від 5 до 10 клітин, менше 5 позитивно забарвлених клітин.

Повторна біопсія ендометрія з подальшим гістологічним та імуногістологічним аналізом проводилися з метою контролю ефективності лікування хронічного ендометриту.

2.4.3. Визначення ядерного цикліну E

Для аналізу стану ендометрію та його проліферативних властивостей нами було проведення дослідження, спрямоване на виявлення ядерного цикліну E в біоптатах.

Циклін E необхідний для прогресування через G1-фазу клітинного циклу та ініціації реплікації ДНК шляхом взаємодії та активації її каталітичного партнера, циклінозалежної кінази 2 (Cdk2). Жорстка регуляція експресії цикліну E, як на рівні транскрипції, так і шляхом опосередкованого убиквітіном протеолізу, вказує на те, що він відіграє головну роль у контролі G1 - і S-фазові переходи.

Імуногістохімічне (ІГХ) виявлення цикліну E здійснювали наступним чином:

- 1) Парафінові зрізи відібраних блоків наносили на спеціальні адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus.
- 2) Після депарафінізації та регідратації зрізів проводили температурне демаскування антигенів.
- 3) Наступним кроком було проведення інкубації зрізів з моноклональними антитілами у вологих камерах при температурі 23-25°C впродовж 30 хвилин. В якості моноклональних антитіл використовували антитіла до цикліну E .

- 4) Ідентифікація реакції проводилась завдяки нанесенню хромогену з проявом у вигляді коричневого забарвлення специфічних структур.
- 5) Вивчення забарвлених препаратів проводилось на цифровому світловому мікроскопі фірми «Olympus BX41» з використанням об'єктивів Ч10, Ч20, Ч40, Ч100, а їх фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 4040».
- 6) Маркер cyclin E характеризувався інтрануклеарною експресією бурого кольору різної інтенсивності.

В залежності від інтенсивності забарвлення, ступінь експресії оцінювався як негативний (-), низький (+), помірний (++) та високий (+++). У кожному спостереженні частка імуногістохімічно мічених ядер з цикліном E визначалась також у відсотках, шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин — індекс мітки (ІМ, %). У кожному випадку аналізували 800–1000 плазматичних клітин.

Використані для обстеження методи є безпечними, стандартизованими та достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем, що додатково вказує на достовірність результатів обстеження.

2.5. Методики математичного аналізу результатів дослідження

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми «STATISTICA » та Microsoft Excel з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Порівняння статистичних характеристик у групах проводилось із використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики.

За приведеними нижче формулами розраховували такі показники:

а) середня арифметична величина, де n – число спостережень, $\sum x$ – сума варіант

$$M = \frac{\sum X_i}{N},$$

б) середнє квадратичне відхилення: де $\sum (x - \bar{x})$ – різниця між кожною варіантою і середньою, n – число спостережень.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

в) помилка середньої арифметичної m :

$$m = \pm \sigma / \sqrt{n - 1}$$

г) аналіз відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR)

- RR (Relative Risk):

$$RR = \frac{P_{\text{експеримент}}}{P_{\text{контроль}}}$$

$$\text{де } P_{\text{експеримент}} = \frac{\text{випадки у I підгрупі}}{\text{всього у I підгрупі}}, \text{ а } P_{\text{контроль}} = \frac{\text{випадки у II підгрупі}}{\text{всього у II підгрупі}}$$

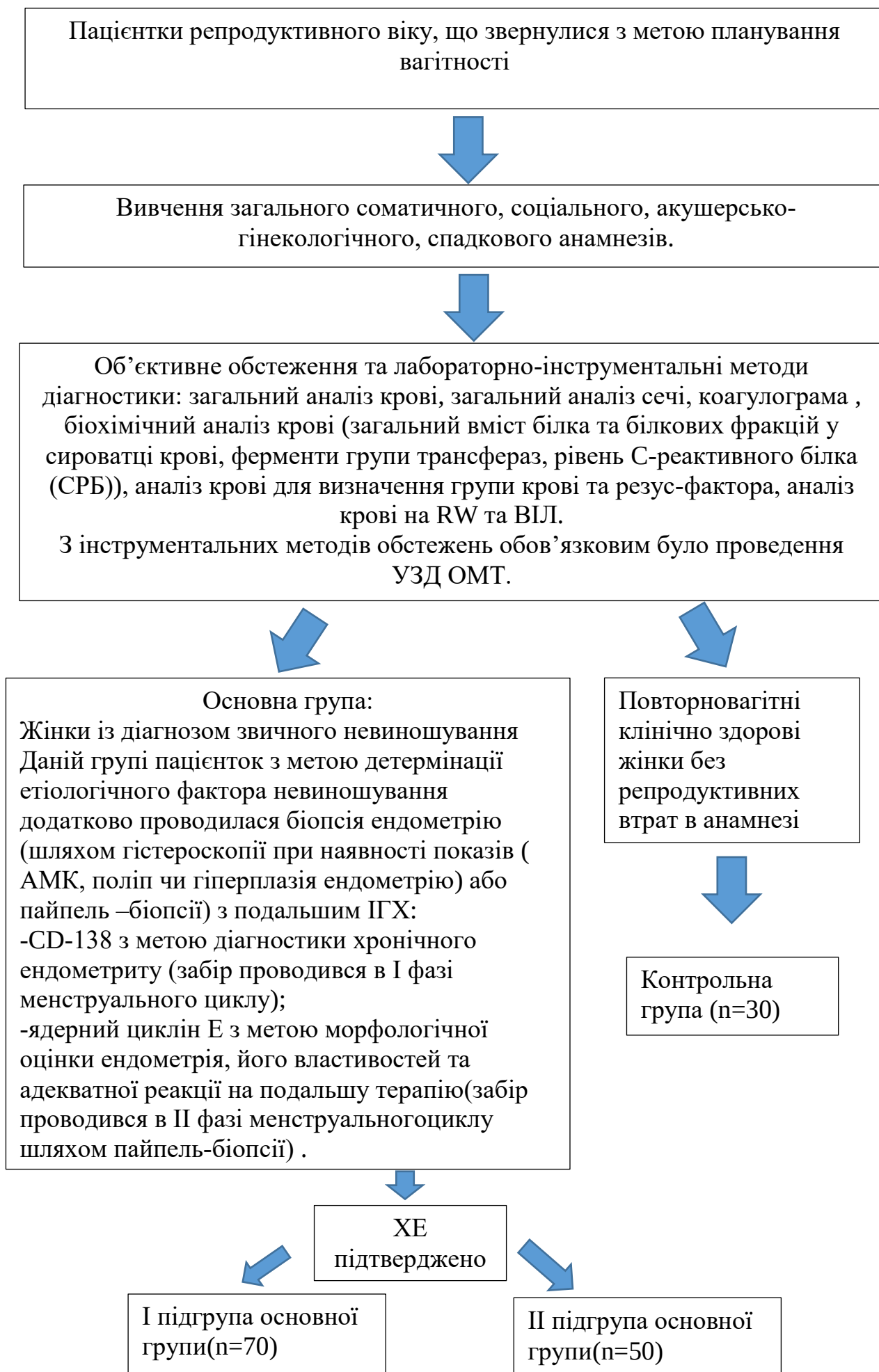
- OR (Odds Ratio):

$$OR = \frac{\text{випадки у I підгрупі} / \text{без випадків у I підгрупі}}{\text{випадки у II підгрупі} / \text{без випадків у II підгрупі}}$$

Отримані середні величини порівнювалися з середніми величинами групи контролю і різних груп хворих. Достовірність розбіжностей встановлювали, використовуючи тест χ^2 .

Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці – 0,05 і менше).

Дизайн дослідження





	I підгрупа	II підгрупа
Прегравідарна підготовна	✓ АБ ✓ Фолати (800мкг/д) ✓ Препарати мікронізованого прогестерону (200 мкг/добу з 15 по 25 день МЦ перорально; тривалість застосування не менше 3 місяців).	✓ АБ ✓ Фолати (800мкг/д)
	Схема антибіотикотерапії полягає у застосуванні доксицикліну в дозі 100 мг двічі на добу протягом 14 днів. Для контролю ефективності лікування здійснювали повторну біопсію ендометрію з подальшим ІГХ-аналізом на CD - 138. При позитивному результаті другий курсу етіотропного лікування полягав у поєднанні офлоксацину по 400 мг перорально 2 рази на добу та метронідазолу по 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів.	



	I підгрупа	II підгрупа
Терапія протягом вагітності	✓ Фолати ✓ Препарати мікронізованого прогестерону	Фолати Препарати мікронізованого прогестерону

	Схема медикаментозної підтримки під час вагітності у жінок із звичним невиношуванням та хронічним ендометритом полягає у застосуванні препаратів фолієвої кислоти, в дозі 800мкг/добу, а також препаратів мікронізованого прогестерону в дозі 400 мг двічі на добу інтравагінально
--	--



Аналіз ефективності прегравідарної підготовки та терапії.
Оцінка результатів вагітностей.

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

3.1. Аналіз анамнестичних даних та менструальної функції жінок досліджуваних груп

Серед всіх жінок, що зверталися до медичної клініки Інномед, до груп спостереження потрапляли дві когорти пацієнток: жінки із діагнозом звичного невиношування та повторновагітні жінки без репродуктивних втрат в анамнезі.

Всього до програми наукового дослідження увійшло 150 жінок. Основна група – 120 жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. До контрольної групи увійшло 30 соматично здорових повторно-вагітних жінок (без попередніх втрат вагітності).

Вік пацієнток коливався від 19 до 35 років. Середній вік обстежених пацієнток основної групи становив $27,36 \pm 3,90$ р., що було приблизно однаково з жінками групи контролю - $28,23 \pm 4,65$ р. Ризик передчасного переривання вагітності зростає прямопропорційно до віку пацієнток. Показник ступеня вірогідності (P) між двома порівняльними величинами вважався достовірним при $P < 0,05$.

Таблиця 3.1

Вікова структура жінок досліджуваних груп

Вік (роки)	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
19-24	23	19,17*	6	20,0
25-29	64	53,33**	10	33,33
30-35	33	27,5**	14	46,67

Примітки: * основна група /контрольна група ($p > 0,05$)

** - основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

Отже, згідно з даними таблиці, переважна більшість жінок, які в анамнезі мали втрати вагітностей, були у віці від 25 до 29 років. Лише в контрольній групі спостерігається збільшення кількості жінок після 30 років.

Стан репродуктивного здоров'я та відповідального підходу до материнства істотно залежить від соціального статусу жінки.

Задовільні житлово – побутові умови відзначали всі обстежувані жінки. Професійна зайнятість жінок контрольної групи була дещо вищою, ніж в основній групі. А саме, 66,67% в контрольній групі проти 42,5 % в основній. Не відзначено в досліджуваних групах зв'язку професійної діяльності з умовами праці.

Сімейний стан пацієнток також заслуговував уваги, оскільки є важливим моментом на етапі планування вагітності.

Таблиця 3.2

Характеристика сімейного стану жінок досліджуваних груп

Сімейний стан	Основна група (n = 120)		Контрольна група (n = 30)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Одружені	68	56,67*	22	73,33
Цивільний шлюб	52	43,33*	8	26,67

Примітки: * - основна група /контрольна група ($p < 0,05$) якщо вона достовірна

Повторний шлюб мали 6 (20,0%) повторновагітних жінок контрольної групи, проти 30 (25,0%) основної відповідно.

Із зібраного анамнезу випливає, що сімейний стан у пацієнток із репродуктивними втратами є більш несприятливим, ніж у контрольній групі.

Аналіз анамнестичних даних є важливим етапом планування та ведення вагітності. Важливою є кожна деталь, починаючи з дитячого віку, оскільки це може допомогти виключити ряд патологій або навпаки спрогнозувати перебіг вагітності.

Ретельний аналіз анамнезу демонструє високу частоту ГРВІ у дитячому віці серед всіх груп обстежуваних жінок. Серед «типових дитячих інфекцій» найбільший відсоток припадає на вітряну віспу, кір та краснуху (rubella).

Таблиця 3. 3

Структура перенесених дитячих інфекційних захворювань у жінок досліджуваних груп

Перенесені інфекційні захворювання в дитячому віці	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
ГРВІ	51	42,5*	12	40,0
Вітряна віспа	23	19,7**	4	13,33
Кір	59	49,17**	10	33,33
Краснуха	36	30,0**	5	16,67
Епід.паротит	16	13,33**	2	6,67
Вірусний гепатит	2	1,67**	2	6,67
Менінгококова інфекція	1	0,83*	-	0

Примітки: * основна група /контрольна група ($p>0,05$)

** - основна група /контрольна група ($p<0,05$)

Розглядаючи клінічну характеристику обстежуваних жінок, важливим моментом є аналіз гінекологічного статусу та супутньої екстрагенітальної патології.

Оцінка менструальної функції включає початок менархе, термін встановлення регулярного менструального циклу, тривалість менструального циклу, перебіг менструації. Вік початку менархе у всіх групах жінок становив

близько 13 років, а саме $13,26 \pm 1,37$ в жінок основної групи та $13,03 \pm 1,20$ - в контрольної. Переважна більшість відмічала встановлення регулярного менструального циклу за 1-1,5 роки від початку менархе.

На жаль, не обійшлося і без порушень менструального циклу. Жінки із звичним невиношуванням вагітності відмічали порушення МЦ у вигляді періодичних відхилень його тривалості та регулярності, розлади власне тривалості та об'єму менструацій, міжменструальні кров'яністі виділення та передменструальні розлади. Дані показники фіксувалися на основі збору анамнестичних даних. Кількість жінок, що відмічали те чи інше порушення відображено нижче в таблиці, а також графічно.

Таблиця 3. 4.

Структура порушень менструального циклу у жінок досліджуваних груп

Критерій	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Порушення тривалості МЦ	52	43,33*	8	26,67
Порушення тривалості менструації	38	31,67*	6	20,0
Порушення об'єму менструації	71	59,17*	12	40,0
Міжменструальні кров'яністі виділення	14	11,67**	3	10,0

Примітки: *- основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

** основна група /контрольна група ($p > 0,05$)

Таким чином, ми бачимо, що найбільша кількість жінок, що відмічала порушення тривалості МЦ знаходиться в основній групі і складає 43,33%, а в

контрольній групі — 26,67%. Розлади тривалості менструацій аналогічно більше турбували групу жінок з репродуктивними втратами в анамнезі на фоні ХЕ (31,67%), а контрольну лише 20%. Порушення об'єму мало місце у близько половини жінок кожної групи, проте у групі жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ вектор був спрямований в сторону більших показників, а в контрольній — навпаки. Передменструальний синдром характерний для переважної більшості жінок усіх груп (понад 50% в кожній групі).

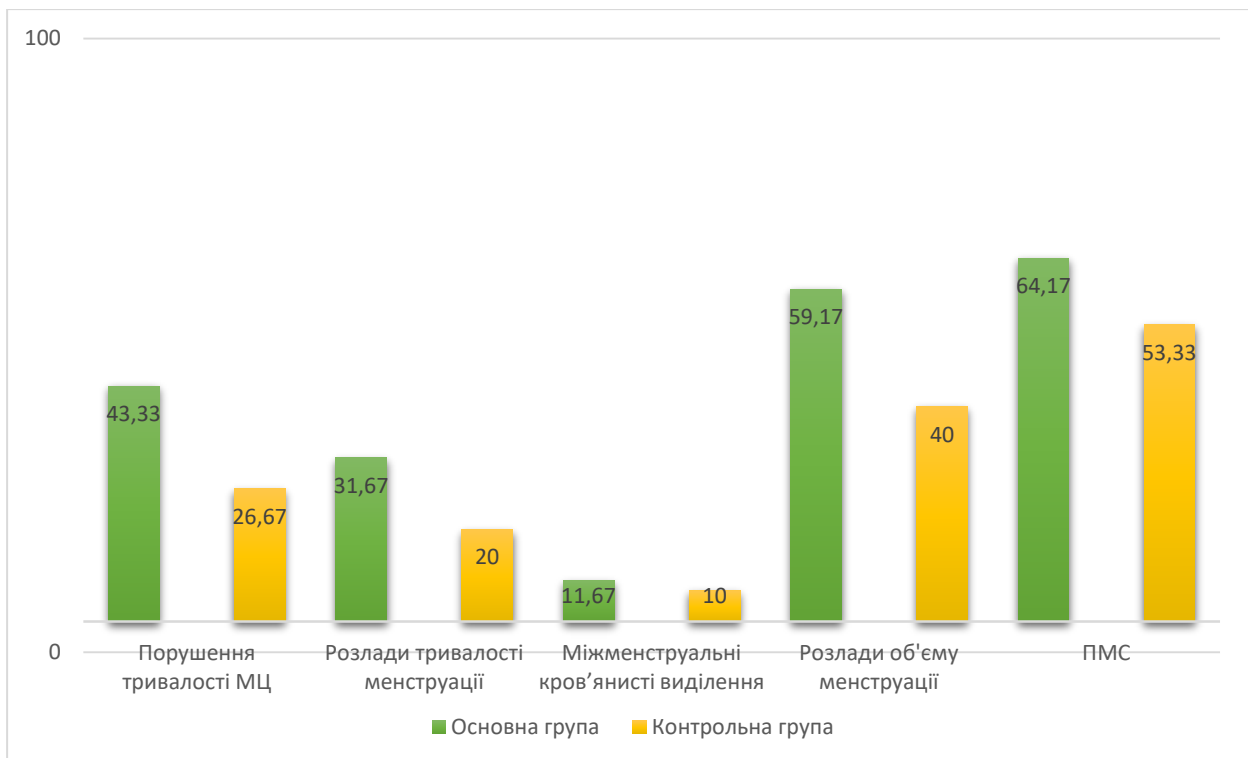


Рис.3.1. Структура порушень менструального циклу у жінок досліджуваних груп ($p < 0,05$)

Після аналізу та оцінки менструальної функції і спеціального анамнезу, проводилася рутинне гінекологічне обстеження з оцінкою секреторної функції.

Патологію вагінальних виділень, що оцінювалася суб'єктивно у вигляді зміни кількості чи якісних характеристик (колір, запах, консистенція), періодично відмічали 48 жінок основної групи (40,0% при $n=120$) та 9 – контрольної (30,0% при $n=30$).

За допомогою мікроскопії вагінальних виділень не було виявлено клінічно значущих порушень.

Таблиця 3.5.

Мікроскопічне дослідження мікрофлори вагіни у жінок

	Мікроскопічні ознаки	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)		Загальна кількість
		Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Нормоценоз	Помірна кількість клітин, поодинокі лейкоцити і епітеліальні клітини	59	49,17*	21	70,0	80
Бактеріальний вагіноз	Помірна кількість клітин, поодинокі епітеліальні клітини, «Ключові клітини», Gardnerella vaginalis	15	12,5*	1	3,33	16
Неспецифічний вагініт	кількість лейкоцитів (більше 10 в полі зору), вагінальний епітелій поверхневих та глибоких шарів	16	13,33*	3	10,0	19

Вульвовагінальний кандидоз	Дріжджеподібні клітини, що брунькуються, псевдоміцелій гриба, Candida, значна кількість клітин, виражена лімфоцитарна інфільтрація	30	25,0*	5	16,67	35
----------------------------	--	----	-------	---	-------	----

Примітки: * - основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

Чітко видно достовірну різницю між жінками досліджуваних груп, оскільки нормоценоз підтверджений у переважної більшості жінок контрольної групи (70,0% при $n=30$), тоді як у жінок основної групи даний показник у 1,5 рази нижчий (49,17% при $n=120$).

Початок сексуального життя припадав на період від 14 до 25 років. Середній вік складав $18,84 \pm 2,27$.

Розглядаючи клінічну характеристику обстежуваних жінок, важливим моментом є аналіз гінекологічного статусу та супутньої екстрагенітальної патології.

Так, екстрагенітальна патологія взагалом спостерігалася у 97 (64,67%) обстежуваних пацієнток всіх груп. Супутнє враження екстрагенітальних органів та систем було виявлено у 82 (68,33%) жінок основної групи та у 15 (50,0%) жінок контрольної групи. При цьому, лідером соматичної захворюваності була ендокринна патологія (41,24% серед усіх зафіксованих екстрагенітальних патологій) – ожиріння, захворювання щитоподібної залози із еутиреозом, однак у жінок основної групи частіше зустрічалися випадки захворювання нирок, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи (табл. 3.6).

Таблиця 3. 6.**Структура екстрагентальної патології у жінок досліджуваних груп**

Патологія	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)		Загальна кіль- кість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Ендокринна патологія	32	26,67**	8	26,67	40
Серцево-судинні захворювання	13	10,83*	2	6,67	15
Захворювання нирок	9	7,5*	1	3,33	10
Захворювання шлунково- кишкового тракту	11	9,17*	-	-	11
Захворювання дихальної системи	4	3,33*	-	-	4
Міюпія (легкого ступеня)	6	5,0**	2	6,67	8
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	7	5,83*	1	3,33	8
Дерматологічні захворювання (псоріаз)	-	-	1	3,33	1

Примітки: * - основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

** - основна група /контрольна група ($p > 0,05$)

Щодо гінекологічної патології пацієнток основної групи та контрольної групи, то вона зустрічалася у 100% жінок із звичним невиношуванням у вигляді хронічного ендометриту. Проте в структурі гінекологічної патології були й інші ураження, серед яких вагомий показник належить хронічному сальпінгофориту та різноманітним порушенням менструального циклу, що може бути наслідком присутності стійкого джерела запалення в матці з виникненням додаткових симптомів. Детальна характеристика супутньої гінекологічної патології представлена в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Структура гінекологічної патології у жінок досліджуваних груп

	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)		Загальна кіль-кість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Хронічний ендометрит	120	100,0*	-	-	120
Хронічний сальпінгофорит	26	21,67*	3	10,0	29
Порушення менструального циклу	65	54,17*	8	26,67	73
Патологія шийки матки	23	19,17*	4	13,33	27
Гіперпластичні процеси ендометрія (поліп, гіперплазія)	46	38,33*	4	13,33	50
Фіброміома матки	5	4,17*	3	10,0	8

Примітки: * - основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

Факторами ризику виникнення хронічного ендометриту, крім перенесених захворювань статевих органів в анамнезі, є оперативні втручання на органах малого таза, внутрішньоматкові маніпуляції.

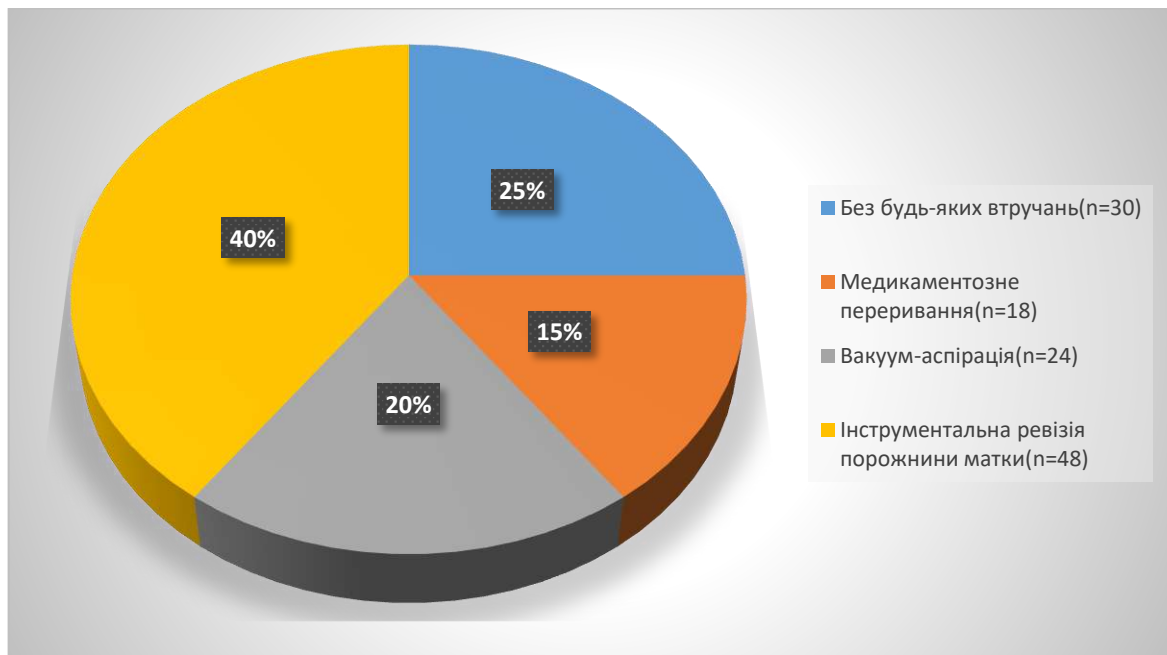


Рис 3. 2. Розподіл жінок основної групи (n=120) за методом переривання попередніх вагітностей ($p < 0,05$)

Отже переважна більшість жінок основної групи мали в анамнезі інструментальну ревізію порожнини матки. Встановлено чіткий кореляційний зв'язок між частотою виявлення хронічного ендометриту та способом звільнення матки від елементів вагітності в анамнезі. Якщо вирахувати суміжний показник внутрішньоматкових втручань при перериванні вагітності (включаючи інструментальну ревізію порожнини матки та вакуум-аспірацію), то він сягне рівня 60%, що зайвий раз підтверджує що будь-які внутрішньоматкові маніпуляції підвищують ризики невиношування вагітності в подальшому, особливо на фоні ХЕ, що співпадає з даними сучасної літератури, які свідчать, що при самотійному повному мимовільному викидні кількість ускладнень у вигляді хронічного ендометриту значно нижча, ніж після перенесеного артіфікаційного аборту, та доводить негативну роль внутрішньоматкового втручання на гестаційні властивості ендометрія.

Ряд жінок, що увійшли до основної групи, з метою усунення органічних патологій репродуктивної системи жінки, а саме поліпів та гіперплазії ендометрію, пройшли процедуру гістерорезектоскопії. Серед жінок основної групи гіперпластичні процеси в матці були виявлені у 43 (35,83% при $n=120$), ним була проведена гістерорезектоскопія. Під час цієї процедури проводилася хірургічна корекція наявних внутрішньоматкових патологій, а також первинний забір ендометрію, для подальшого гістологічного та імуногістохімічного аналізу (CD-138). Іншим 77 жінкам основної групи (64,17% при $n=120$) забір ендометрію проводився шляхом пайпель – біопсії ($p<0,05$).

З метою оцінки ефективності антибактеріального лікування, шляхом оцінки динаміки CD-138, та виявлення ядерного цикліну E в біоптатах ендометрію в II фазу менструального циклу проводилася повторна пайпель-біопсія. Для контролю динаміки експресії показника ядерного цикліну E на фоні застосування препаратів мікронізованого прогестерону проводилася додаткова пайпель-біопсія. Таким чином мінімальна кількість внутрішньоматкових процедур у жінки основної групи дослідження становить 3. При неефективності першого курсу антибіотикотерапії кількість втручань збільшується з метою діагностичного контролю. В свою чергу кожна така процедура лише сприяє порушенню архітектоніки тканин та формуванню зони хронічного запалення, що в послідуєчому може бути етіопатогенетичним чинником звичного невиношування.

Жінки контрольної групи також мали ряд внутрішньоматкових втручань в анамнезі, оскільки у 4 було виявлені гіперпластичні процеси ендометрію та 3 зафіксованих фіброміоми. З метою діагностики, а також усунення даних патологій жінки проходили процедуру пайпель-біопсії, гістерорезектоскопії або ж інструментальної ревізії порожнини матки шляхом кюретажу. Окрім цього в анамнезі жінок контрольної групи було відмічено 8 артифіційних абортів, з них 4 шляхом медикаментозного переривання, 1-вакуум-аспірації, 3-інструментальної ревізії порожнини матки.

Комплексна кількісна характеристика втручань незалежно від причини у жінок основної та контрольної групи представлена в таблиці нижче.

Таблиця 3. 8.

Кількість внутрішньоматкових маніпуляцій в анамнезі у жінок всіх груп

	Основна група		Контрольна група		Загальна кількість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Пайпель-біопсія	112	93,33*	3	10,0	115
Гістерорезектоскопія	77	64,17*	3	10,0	80
Інструментальна ревізія порожнини матки	48	40,0*	4	13,33	52
Вакуум-аспірація	24	20,0*	1	3,33	25

Примітки: * - основна група /контрольна група ($p < 0,05$)

Сумарний відсоток втручань перевищує 100%, що свідчить про комбінацію методик у частини пацієнток, особливо в основній групі.

Для підтвердження взаємозв'язку між кількістю внутрішньоматкових втручань в анамнезі та частотою виникнення ХЕ варто визначити коефіцієнт Пірсона.

$$r_{xy} = \frac{\sum (x_i - M_x) (y_i - M_y)}{\sqrt{\sum (x_i - M_x)^2 \cdot \sum (y_i - M_y)^2}}$$

Коефіцієнт кореляції Пірсона між основною та контрольною групою складає приблизно 0,46. Це свідчить про прямий позитивний кореляційний зв'язок між кількістю внутрішньоматкових маніпуляцій та частотою виникнення ХЕ.

3.2 Репродуктивний анамнез жінок досліджуваних груп

Оцінка репродуктивної функції – це питання, яке входило до основних в силу специфіки нашого дослідження. Обов'язково фіксувалося: яка по рахунку дана вагітність, результат і метод родорозрішення попередніх вагітностей,

наявність репродуктивних втрат в анамнезі (їхня кількість, ймовірні причин, терміни переривання, медична допомога, що надавалася, ускладнення тощо).

Кількість вагітностей, аналіз їх перебігу і завершення є важливим елементом аналізу репродуктивної функції жінки.

Репродуктивний анамнез піддавався детальному аналізу як в основній групі жінок, так і в контрольній. Варто відмітити той факт, що в певній категорії жінок із основної групи, а саме у 32 при $n=120$, до моменту реєстрації повторних репродуктивних втрат в анамнезі були вагітності, що успішно завершилися пологами. У всіх інших жінок основної групи звичне невиношування було первинним фактом репродуктивного анамнезу.

На нижчеприведеній діаграмі представлено кількісна та структурна характеристика репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням ($n=120$) (рис.3.3.).

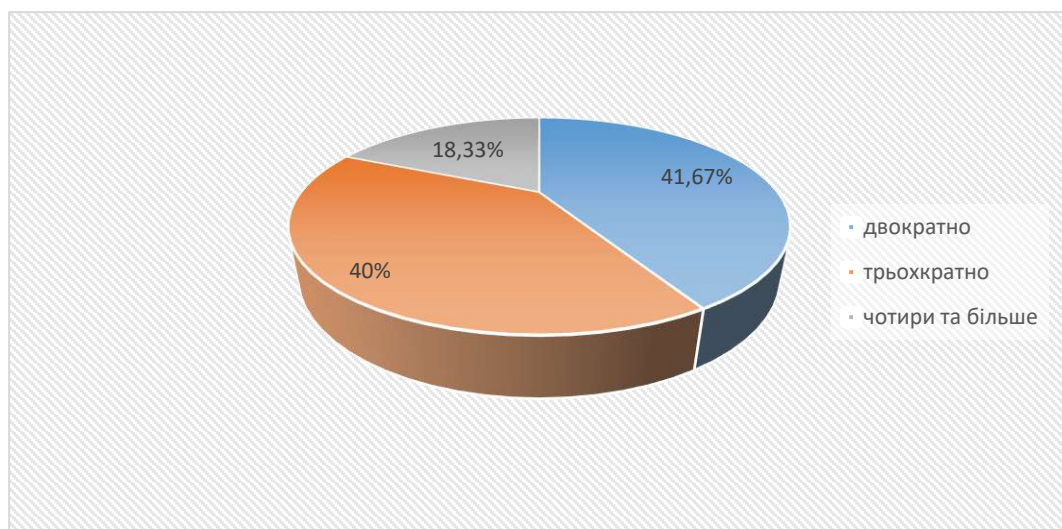


Рис. 3. 3. Кількісна характеристика втрат вагітності у жінок ($n=120$) основної групи ($p<0,05$)

Чітко видно, що двократне переривання вагітності зафіксовано у найбільшій кількості жінок - 41,67% (50 з 120), дещо менше трьохкратне- (40%) 48 з 120, і найменше чотирьохкратне – лише у 22 жінок.

За структурою переривань вагітності провідне місце посідає самовільний викидень, оскільки із 120 жінок із звичним невиношування він фіксувався у 66,67% випадків, а найменші дані про анембріонемію — 8,33%.



Рис.3. 4. Структурний розподіл втрат вагітності у жінок ($n=120$) основної групи ($p<0,05$)

Аналіз даних щодо причин попередніх репродуктивних втрат не проводився через відсутність достовірних даних та підтверджуючих документів.

Основна частка переривань вагітності припала на I триместр, тобто до 12 тижнів гестації. При цьому кількість репродуктивних втрат становила 73,33%. Щодо кількості репродуктивних втрат, виявлених протягом 13-22 тижнів, то показник сягає 26,67%.



Рис.3. 5 Частота репродуктивних втрат за терміном вагітності у жінок($n=120$) основної групи ($p < 0,05$)

Дані показники ще раз підкреслюють, що ХЕ є небезпечним захворюванням особливо у форматі планування і ведення вагітності. Такі показники репродуктивних втрат саме в І триместрі вказують на порушення імплантаційний властивостей ендометрію, а також ушкодження його рецептурного апарату.

Варто зауважити, що до контрольної групи належало 30 повторно вагітних жінок без репродуктивних втрат в анамнезі. Детальна характеристика репродуктивного анамнезу контрольної групи представлена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Характеристика репродуктивної функції у жінок контрольної групи

Критерій			
Кількість жінок (n=30)			
Номер вагітності та передбачуваних пологів	II-а	III-а	IV-а
	25 (83,33%)	4(13,34%)	1(3,33%)
Термін пологів	Передчасні		Термінові
	22-33 тиж	34-37 тиж	38-42 тиж
	1 (3,33%)	3 (10,0%)	26 (86,67%)
Наявність ускладнень	Ні	ТАК	
	20 (66,67%)	10 (33,33%)	

Детальна характеристика ускладнень та кількість жінок, що їх відмічали, представлена графічно.

Дана діаграма чітко показує, що серед структури зафіксованих ускладнень провідне місце надається ПРПО, що було зафіксовано у 8 жінок з 30. Друге місце- травми пологових шляхів (у 6 жінок). Кровотечі та дистрес плода було зафіксовано по 1 випадку серед жінок контрольної групи, що займає найнижчу позицію в загальній структурі.

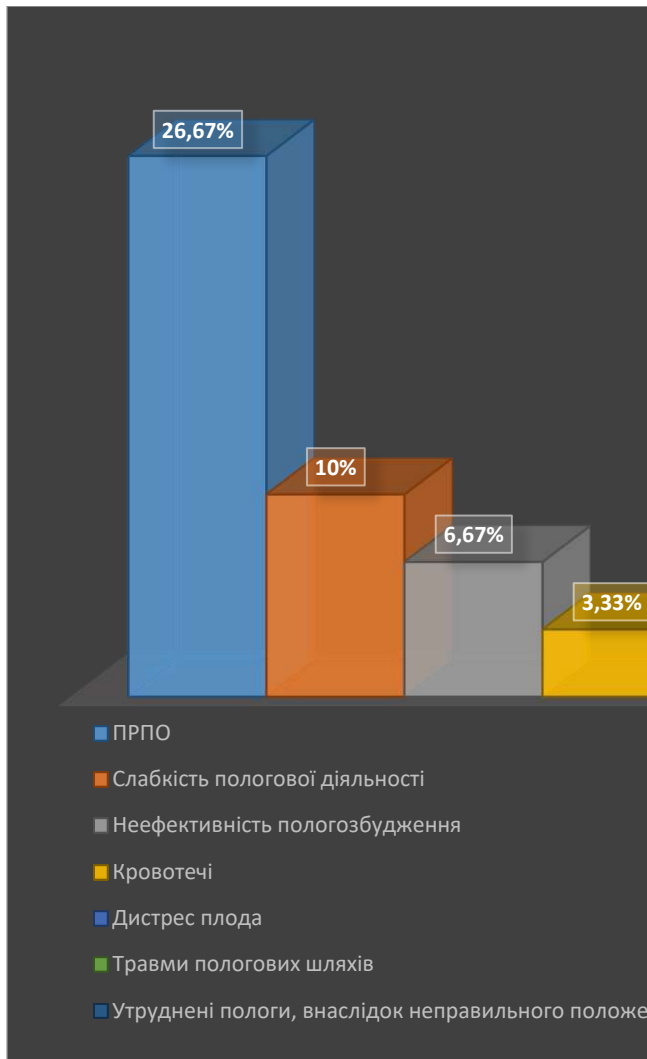


Рис.3. 6.Кількісна характеристика ускладнень, зафіксованих у пологах, у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Як вже було наведено вище, 32 пацієнтки, що складає 26,67% (при $n=120$) основної групи мали успішні вагітності в анамнезі, проте при плануванні послідувачих на жаль спостерігалось звичне невиношування. Аналіз перебігу первинних нормальних вагітностей та пологів, з врахуванням всіх обтяжуючих станів та ускладнень, є важливим аспектом у вивченні провокуючих факторів звичного абортів у даної групи жінок.

При аналізі порядку вагітності, отримали наступні дані: 31 жінка з даної когорти мали в анамнезі по 1 успішній вагітності, що завершилися пологами, а 1 жінка- дві. Щодо терміну родорозрішення, то передчасні пологи були зафіксовані у 7 жінок (21,88% при $n=32$), а нормальні термінові у 25 жінок (78,12%).

Окремої уваги заслуговує аналіз ускладнень, що були зареєстровані у пологах у даної когорти жінок. Чітко видно, що серед ускладнень пологів лідируючу позицію займає ПРПО, що було зареєстровано у 43,75% випадків, а на другому місці - післяпологові запальні захворювання 28,13%. Можна припустити, що наявність даних станів під час першої вагітності могли негативно вплинути на репродуктивну систему вцілому, сприяти розвитку ХЕ, що в свою чергу призвело до подальших репродуктивних втрат.

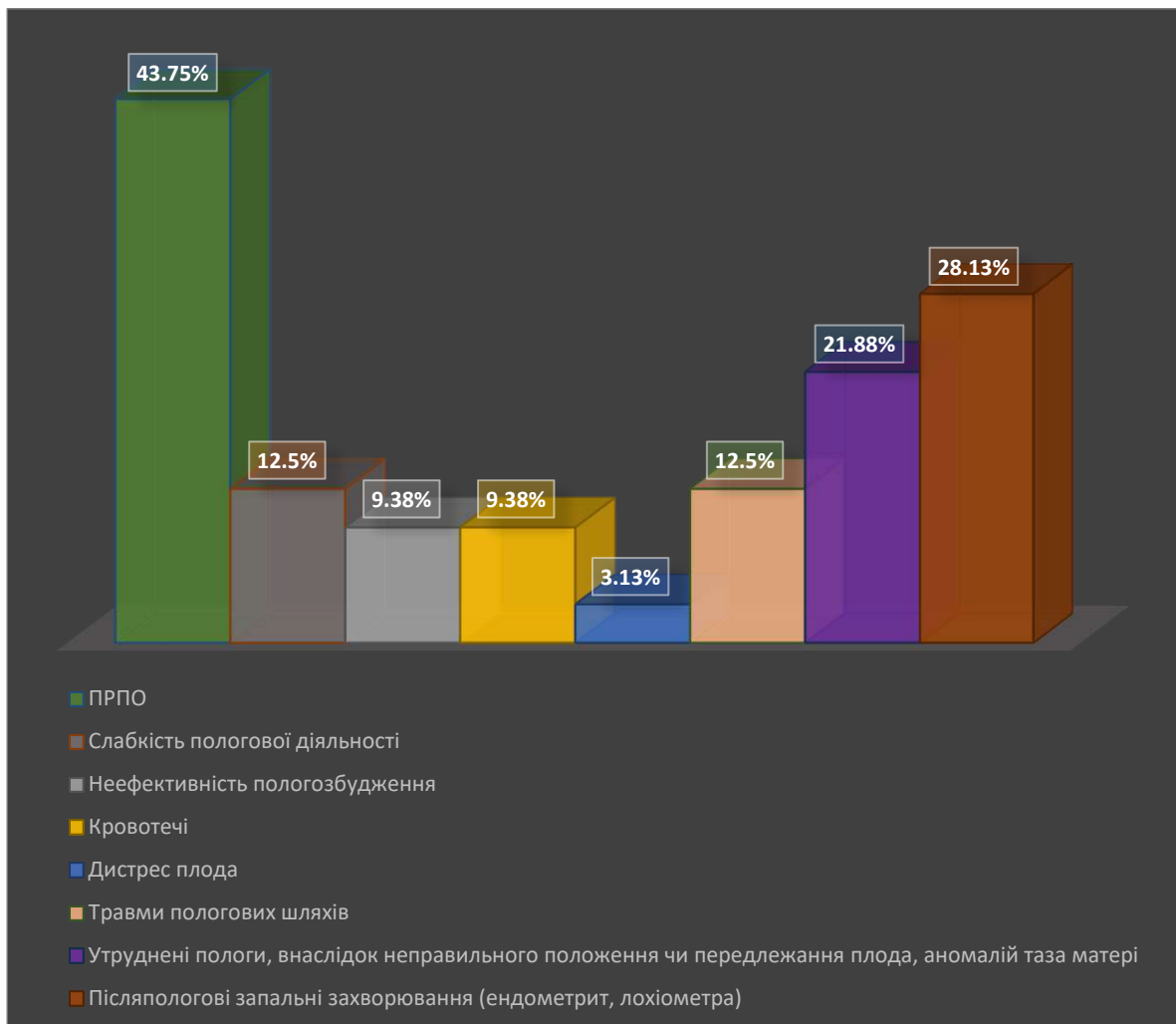


Рис.3. 7.Кількісна характеристика ускладнень , зафіксованих у пологах, у жінок ($n=32$) основної групи при попередніх успішних гестаціях ($p<0,05$).

Отже, ретельний порівняльний аналіз клінічної характеристики жінок обох досліджуваних груп дозволив зробити наступні висновки:

- вік жінок припадає на розквіт фертильного періоду, а саме 25-29 років; лише в контрольній групі був дещо вища кількість жінок старших 30 років;
- аналіз менструальної функції статистично достовірно підтверджує, що у жінки з ХЕ скаржаться частіше на порушення МЦ, розлади менструації.
- окрім того, оцінка гінекологічного статусу виявила ХЕ у 100% жінок основної групи дослідження, окрім можливих додаткових супутніх патологій (фіброміома матки, гіперпластичні порушення ендометрію тощо). І хоча в контрольній групі також відмічалися дані нозології кількісні показники були значно нижчими, що зайвий раз підкреслює роль ХЕ у перериванні вагітності.
- серед супутньої екстрагенітальної патології провідне місце в обох групах надано ендокринологічним порушенням, проте суттєвої статистичної різниці в досліджуваних групах не виявлено, однак має місце статистично вірогідно вищий показник захворювань нирок, шлунково-кишкового тракту, органів дихання.
- кількість внутрішньоматкових маніпуляцій, зареєстрованих у жінок основної групи значно вища за контрольну. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між частотою виявлення хронічного ендометриту та кількістю інструментальних ревізій порожнини матки. Кожна наступна внутрішньоматкова маніпуляція збільшує ризик переривання вагітності в подальшому.
- кількість ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді під час попередніх вагітностей у жінок основної групи, що мали хоча б одну успішну вагітність та пологи в анамнезі, більша ніж у жінок контрольної групи. В свою чергу, це дозволяє припустити що це додатковий фактор ризику звичного невиношування на фоні хронічного ендометриту у жінок основної групи. Серед усіх ускладнень пологів та післяпологового періоду основні позиції належать ПРПО та післяпологовим запальним захворюванням.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у публікації в фаховому науковому журналі [131].

РОЗДІЛ 4.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

4.1. Ехографічна оцінка ендометрію у жінок досліджуваних груп

Ультразвукове дослідження органів малого тазу являється невід'ємною частиною об'єктивного обстеження гінекологічних пацієток. Саме тому воно проводилося пацієнтам всіх груп дослідження, як з метою оцінки анатомо-фізіологічних особливостей репродуктивної системи на етапі планування вагітності.

Одним з основних завдань даної дисертаційної роботи була оцінка ультрасонографічних параметрів з визначенням анатомо-функціонального стану ендометрію та патогномонічних критеріїв хронічного ендометриту. Для якісної і найбільш точної оцінки стану порожнини матки дану процедуру первинно проводили на 5-7 день менструального циклу, а для моніторингу фолікулогенеза та відповідності стану ендометрію фазі менструального циклу дослідження повторювали на 13-17 день циклу [103].

У процесі УЗД у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту були встановлені наступні ультразвукові особливості: нерівний контур ендометрія, підвищення ехогенності в першу фазу менструального циклу та неоднорідна ехоструктура ендометрія, дифузно-вогнищеві зміни міометрія та інші, що наведено в таблиці 4.1. В кожній пацієнтки I та II підгрупи основної групи зустрічалось від 3 до 5 основних вищенаведених ультразвукових діагностичних критеріїв хронічного ендометриту, саме тому пороговий рівень становив ≥ 3 .

Таблиця 4.1.

Ехографічні характеристики ендометрію у обстежуваних жінок

Ознака	Основна група (n=120)		Контрольна група (n=30)		Загальна кількість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Неоднорідність структури ендометрію	99	82,5*	2	6,7	101
Лінія змикання листків ендометрія нечітка, нерівна або не візуалізується	57	47,5*	0	0	57
Нечіткий зовнішній контур М-еха	48	40,0*	0	0	48
Гіперехогенний зовнішній контур М- еха	47	39,17*	0	0	47
Атрофія ендометрія	41	34,17*	0	0	41
Підвищення ехогенності ендометрію в 1-й фазі циклу	41	34,17*	0	0	41
Розширення порожнини матки за рахунок рідинного вмісту	45	37,50*	0	0	45
Мікрополіпи та поліпи ендометрія	40	33,33*	0	0	40

Зниження ехогенності ендометрія у 2-й фазі циклу	35	29,17*	0	0	35
Гіперехогенна лінія змикання листків ендометрія	33	27,5*	0	0	33
Розширення аркуатного сплетіння	24	20,0*	3	10,0	27
Асиметрія товщини ендометрія	27	22,5*	2	6,7	29
Потовщення ендометрія більше 15 мм	28	23,33*	0	0	28
Неоднорідність субендометріального шару	12	10,0**	3	10,0	15
Бульбашки газу в ендометрії або порожнині матки	10	8,33*	0	0	10
Підвищена рухомість матки	8	6,67**	3	10,0	11
Синехії	4	3,33*	0	0	4

Примітка. * основна група/контрольна група $p < 0,05$

** основна група /контрольна група $p > 0,05$

Серед жінок контрольної групи були виявлені наступні ультразвукові порушення: підвищена рухомість матки, розширення аркуатного сплетіння,

неоднорідність субендометріального шару. Дані ознаки були зафіксовані ізолювано - по 1 критерію в різних жінок групи.

В кожній пацієнтки I та II підгрупи основної групи зустрічалося від 3 до 5 основних вищенаведених ультразвукових діагностичних критеріїв хронічного ендометриту. Слід зазначити, що неоднорідність структури ендометрію є однією з основних ознак хронічного ендометриту, оскільки зустрічається в абсолютній більшості обстежуваних пацієнток основної групи (82,5% при $n=120$).

Товщина ендометрію — характеристика, яка має неоднозначні показники у жінок із хронічним ендометритом. Середнє значення товщини ендометрію $10,29 \pm 6,79$ ($p < 0,05$). Зустрічаються два діаметрально протилежних процеси: гіперпластичні процеси ($18,5 \pm 1,9$ $p < 0,05$) та атрофія ($4,81 \pm 0,73$ при $p < 0,05$). Проте чітко спостерігається перевага в сторону стоншення товщини шару ендометрію < 6 мм в II половині менструального циклу. Варто відмітити, що в більшій частині жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту товщина ендометрію не відповідає фазі циклу. В свою чергу, це вказує на порушення трансформації ендометрія, а отже на труднощі імплантації в подальшому. Окрім того, близько третини жінок наявне розширення порожнини матки до 5–7 мм, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Специфічність методу становила 93,33 %, чутливість – 82,5%, загальна точність методу – 84,67%.

При повторному ультразвуковому дослідженні бралися до уваги дані динаміки вищевказаних змін на фоні лікування, а також дані фолікулогенеза. Показники фолікулогенезу не входять до специфічних маркерів ХЕ, проте мають значення для оцінки репродуктивної функції в цілому. Аналіз результатів показав, що серед обстежуваних жінок у 13 були виявлені фолікулярні кісти (8 випадки у основній групі та 5 -у контрольній), в інших- патології не виявлено. Розміри яєчників в межах норми. На момент проведення повторних УЗД спостерігалось по 5-8 антральних фолікулів в кожному яєчнику (розміри яких становили від 6,8мм до 11,5мм).

4.2. Гістероскопічні характеристики порожнини матки та стану ендометрію у жінок досліджуваних груп

Гістероскопія як діагностично-лікувальна процедура проводилася 43 жінкам (35,83% при $n=120$) із звичним невиношуванням, з них 24 в подальшому увійшли до I підгрупи основної групи, а 16 до другої підгрупи основної групи.

При процедурі гістероскопії у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ були отримані наступні візуальні результати.

Таблиця 4.2.

Гістероскопічні ознаки ХЕ, що були зареєстровані у жінок основної групи

Ознака	Абс.ч	Частота реєстрації критерія (%)
✓ виражений судинний рисунок та нерівномірність забарвлення ендометрія;	67	55,83
✓ нерівномірне потовщення ендометрію з вираженою складчатістю;	90	74,17
✓ дрібні крововиливи в окремих ділянках;	43	35,83
✓ локальні або дифузні поліповидні утвори (поліпи та мікрополіпи);	46	38,33

✓ деформація порожнини матки при наявності додатково фіброміоми (з інтрамуральним та субмукозним розташування вузлів)	3	2,5
---	---	-----

Можна зробити висновок, що найбільш достовірними візуальними ознаками ХЕ при процедурі гістероскопії є нерівномірне потовщення ендометрію, а також виражений судинний рисунок, оскільки реєструється в переважній більшості жінок даної клінічної групи.

Варто відмітити, що процедуру гістерорезектоскопії проводили не тільки для забору матеріалу з подальшим патогістологічним аналізом біоптату, а й з метою усунення інших патологій порожнини матки, зокрема поліпів та гіперплазії ендометрія, ще до встановлення діагнозу хронічного ендометриту. Адже дана процедура має ряд переваг: висока лікувально-діагностична та клінічна значимість, а також мала травматичність.

4.3. Морфологічні характеристики ендометрію

Хронічний ендометрит є патологією розвитку і трансформації ендометрія. Саме тому для його діагностики використовують патогістологічне дослідження. Біопсія ендометрію є важливим моментом діагностики, а виявлення плазматичних клітин в стромі ендометрія довгий час було загальноприйнятим фактом для підтвердження діагнозу ХЕ. Первинна біопсія ендометрію в ході наших досліджень проводилася в I фазу менструального циклу двома шляхами: під час гістерорезектоскопії та за допомогою пайпель-біопсії.

У переважній кількості обстежуваних жінок основної групи, а саме 77, проводилася пайпель-біопсія. Процедуру гістероскопії проводили 43 жінкам. Детальна кількісна характеристика вибору методу забору патогістологічного матеріалу представлена нижче.



Рис. 4.1. Метод первинного забору патогістологічного матеріалу у жінок з ХЕ(n=120)

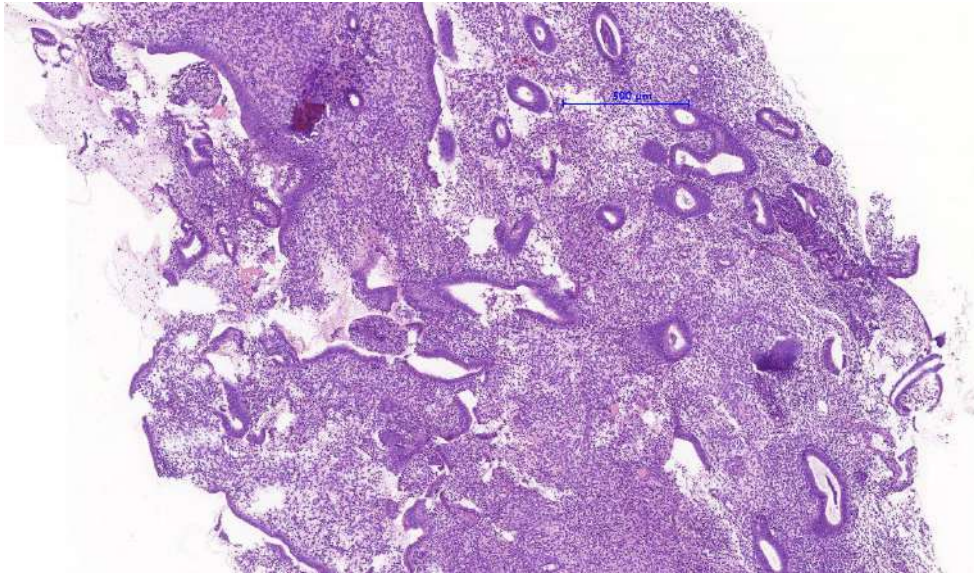
При проведенні гістологічного дослідження були зафіксовані наступні морфологічні характеристики біоптатів ендометрію: лімфогістіоцитарна інфільтрація, набряк стромы з явищами вогнищового фіброзу, варіоморфні залози ендометрію, склеротичні зміни спіральних артерій, а також наявність плазмоцитів як основного підтверджуючого маркеру ХЕ при патоморфологічному аналізі.



Рис.4.2 Основні патоморфологічні ознаки ХЕ в жінок основної групи(n=120)

За допомогою гістологічного дослідження ХЕ було підтверджено у 80 жінок, що мали діагноз звичного невиношування.

Враховуючи відносно невисокий показник підтвердження ХЕ, наступним етапом діагностики було застосування ІГХ.



- а) Наявне скопчення лімфоцитів, але серед них візуально плазматичні клітини не визначаються.

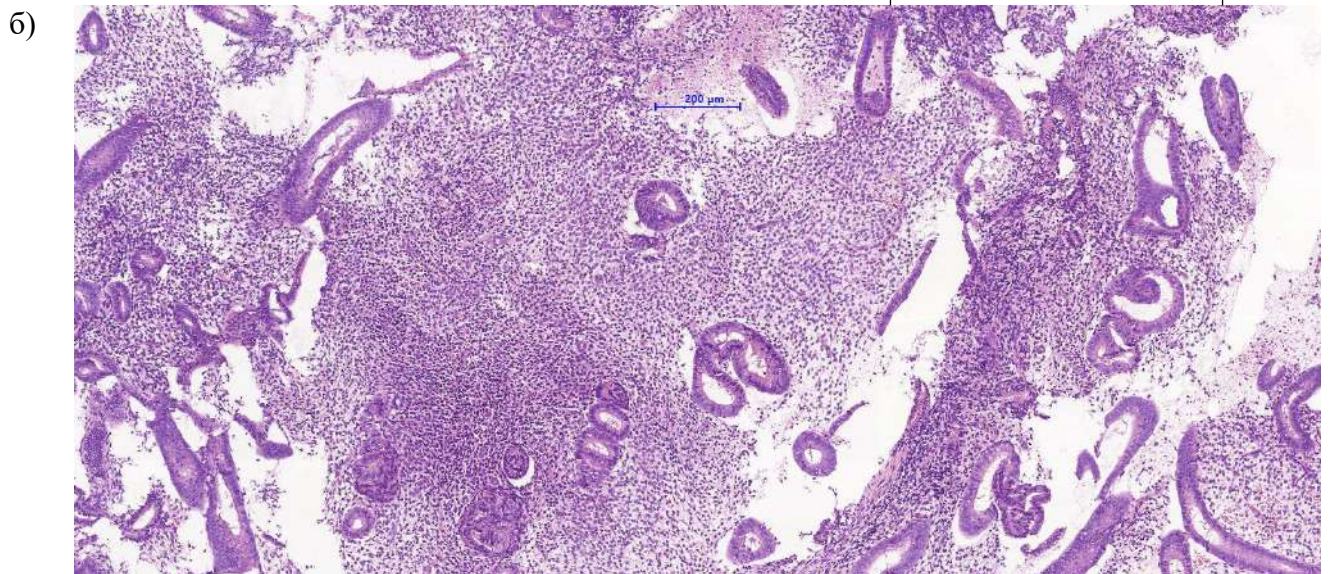


Рис. 4.3 (а, б) Морфологічна картина змін ендометрію у жінок основної групи .
Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х200

4.4. Імуногістохімічні характеристики ендометрію

Після процедури забору біоптичного матеріалу проводилося патогістологічне обстеження з імуногістохімічним аналізом на визначення синдекану-1.

При стандартному морфологічному дослідженні зразків ендометрію підтвердженням діагнозу ХЕ вважалося виявлення плазмоцитів. Проте даний метод не є повноцінним, оскільки містить ряд неточностей. Плазмоцити морфологічно схожі на інші клітини стромы, зокрема фібробласти або активовані лімфоцити, як наслідок часто виникає хибна інтерпретація. Ураження може мати вогнищевий характер, тому один біоптат може не містити характерних змін навіть за наявності хвороби [109. 110]. Саме тому, з метою чіткої верифікації ХЕ було використано ІГХ-визначення синдекану-1. Лабораторне виявлення CD-138 було зафіксовано у 100% жінок з діагнозом звичного невиношування на фоні ХЕ.

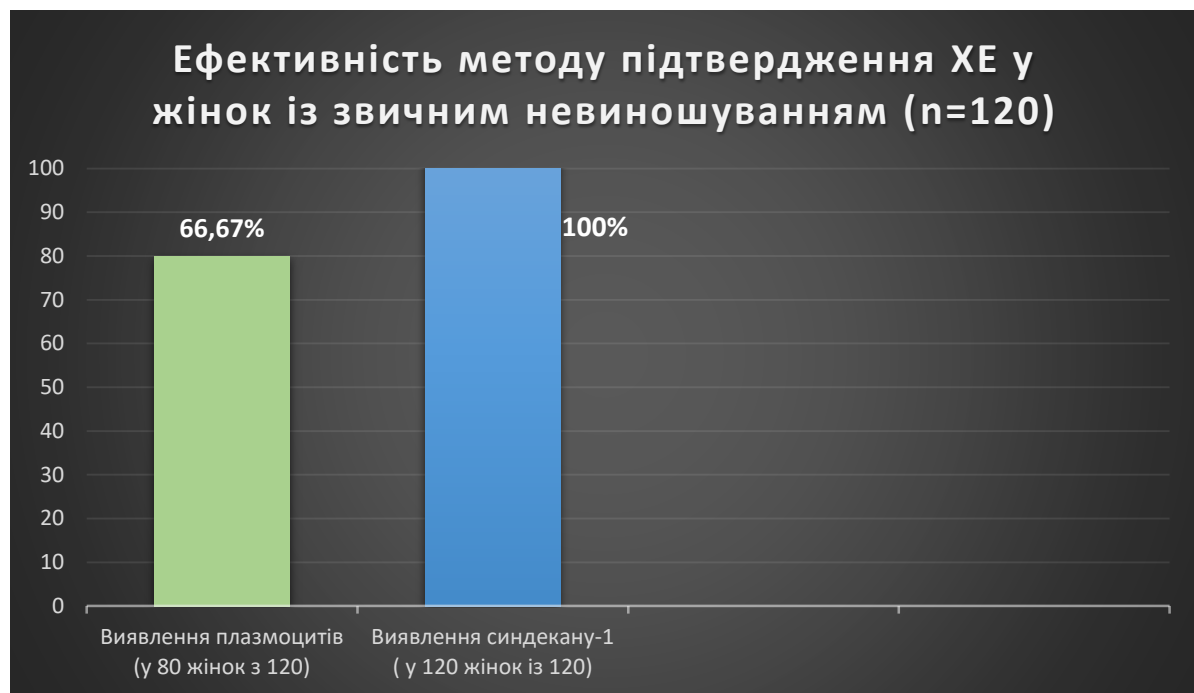


Рис.4.4 Порівняльна характеристика ефективності методу підтвердження ХЕ у жінок із діагнозом «Звичне невиношування».

AUC (Area Under the ROC Curve) = 0,667 та означає, що гістологічне виявлення плазмоцитів має помірну діагностичну здатність, адже втрачає значну кількість випадків (33,3%-хибнонегативні), на відміну від ІГХ підтвердження CD-138, що є більш достовірним методом діагностики ХЕ ($p < 0.001$, отже різниця статистично значуща).

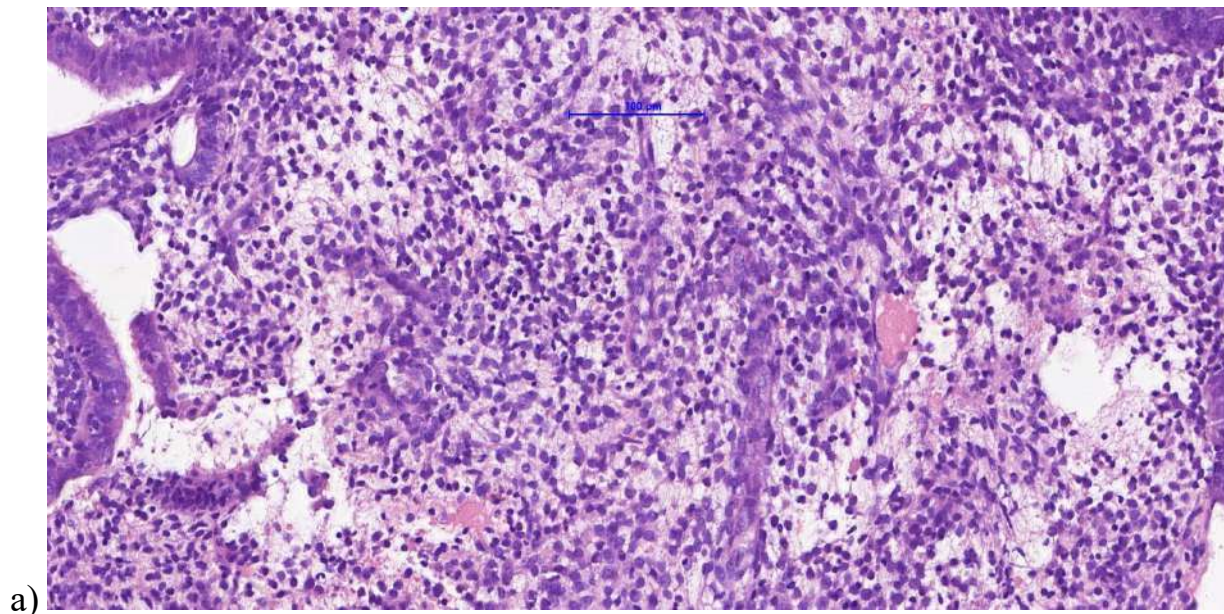
Серед отриманих якісних позитивних результатів ІГХ ($n=120$) на виявлення синдекану-1 було проведено кількісна оцінка позитивно забарвлених клітин в біоптатах ендометрію. Умовно всіх пацієнток з позитивною ІГХ

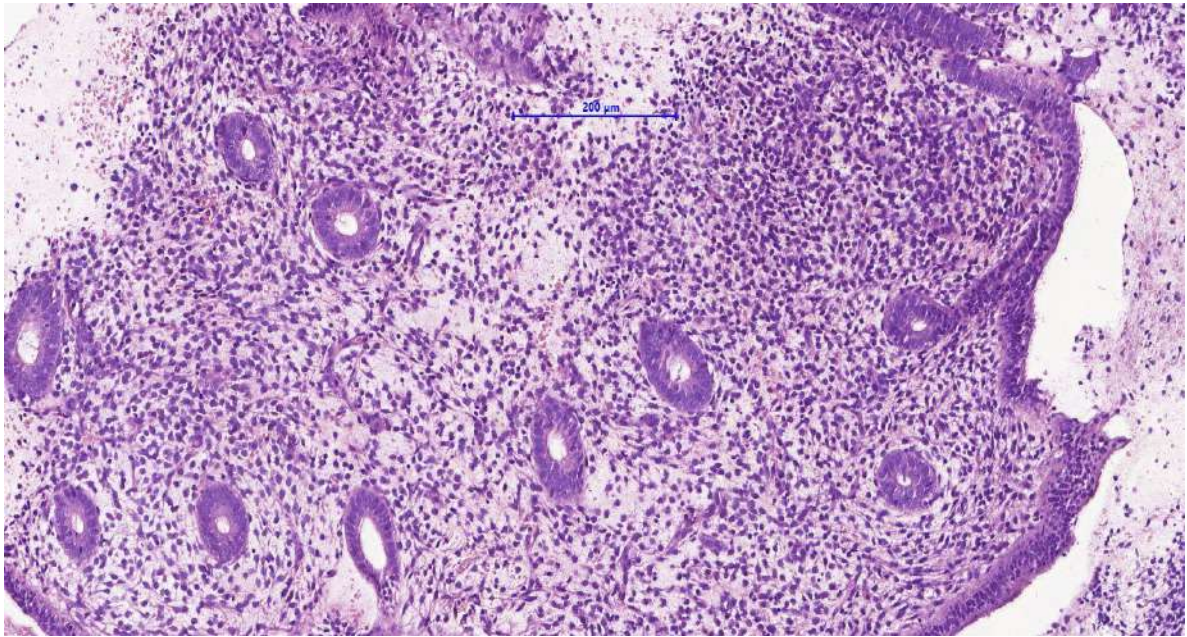
реакцією на CD-138 можна поділити на 3 групи. Переважна більшість (n=57) мала понад 10 позитивно забарвлених клітин, на другому місці результати що склали менше 5 позитивно забарвлених клітин (n=40), а на останньому-від 5 до 10 клітин (n=23).



Рис.4.5 Кількісний розподіл пацієток із діагнозом «Звичне невиношування на фоні ХЕ» згідно показників позитивно забарвлених клітин CD-138 при ІГХ

Візуальне зображення ІГХ-аналізу на CD-138 біоптатів ендометрію представлено нижче.





б)

Рис.4.6 (а,б). Патогістологічне дослідження біоптатів ендометрію ІГХ-аналізом на CD-138 у жінок основної групи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. x200

З метою оцінки стану ендометрію та його проліферативних властивостей проводилося дослідження на виявлення ядерного цикліну Е в біоптатах.

Для цього проводився забір матеріалу в II фазу менструального циклу шляхом пайпель-біопсії.

Серед всіх обстежуваних жінок з діагнозом звичне невиношування на фоні ХЕ негативний результат ІГХ щодо цикліну Е був зафіксований у 41,67%. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція.

Позитивну реакцію ми аналізували за принципом якісного, а також кількісного показника. Серед 58,33% позитивних реакцій, було виявлено 54,16% позитивну слабку (+) та 4,17 позитивну помірну (++) реакції. Позитивна помірна реакція являється тією, що зафіксована у 20% клітин. Групу пацієток з позитивною слабкою реакцією умовно можна поділити на 3 когорти: менше 5%, 5%, 10 % забарвлених клітин з (+) реакцією.

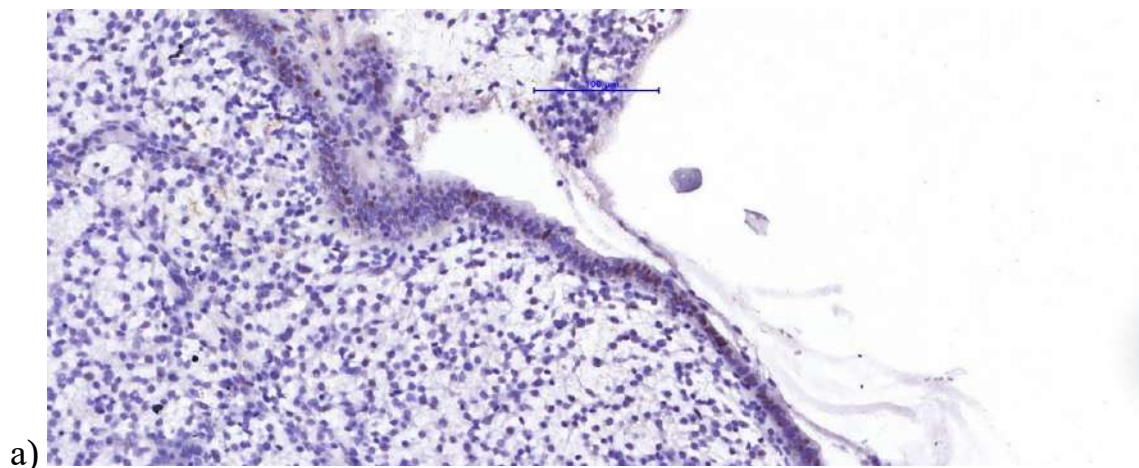
Кількісний розподіл пацієток із діагнозом «Звичне невиношування на фоні ХЕ» згідно показників ядерного цикліну Е продемонстрований нижче графічно.



Рис.4.7 Кількісний розподіл пацієток із діагнозом «Звичне невиношування на фоні ХЕ» згідно показників ядерного цикліну Е при ІГХ (при n=120)

Імуногістохімічне виявлення синдекану-1 (CD-138) залишається найбільш чутливим методом діагностики ХЕ. Проте оцінка рівня плазмоцитів та ядерного цикліну Е дає додаткову інформацію про проліферативну активність ендометрію. Виявлена пряма кореляція між рівнями плазмоцитів і цикліну Е ($r = 1.0$) вказує на функціональний взаємозв'язок між запаленням і порушенням біотрансформації ендометрію.

Також хотілося б продемонструвати фото скелець, а саме патогістологічного дослідження біоптатів ендометрію ІГХ-аналізом, щодо позитивної реакції на циклін Е у жінок основної групи



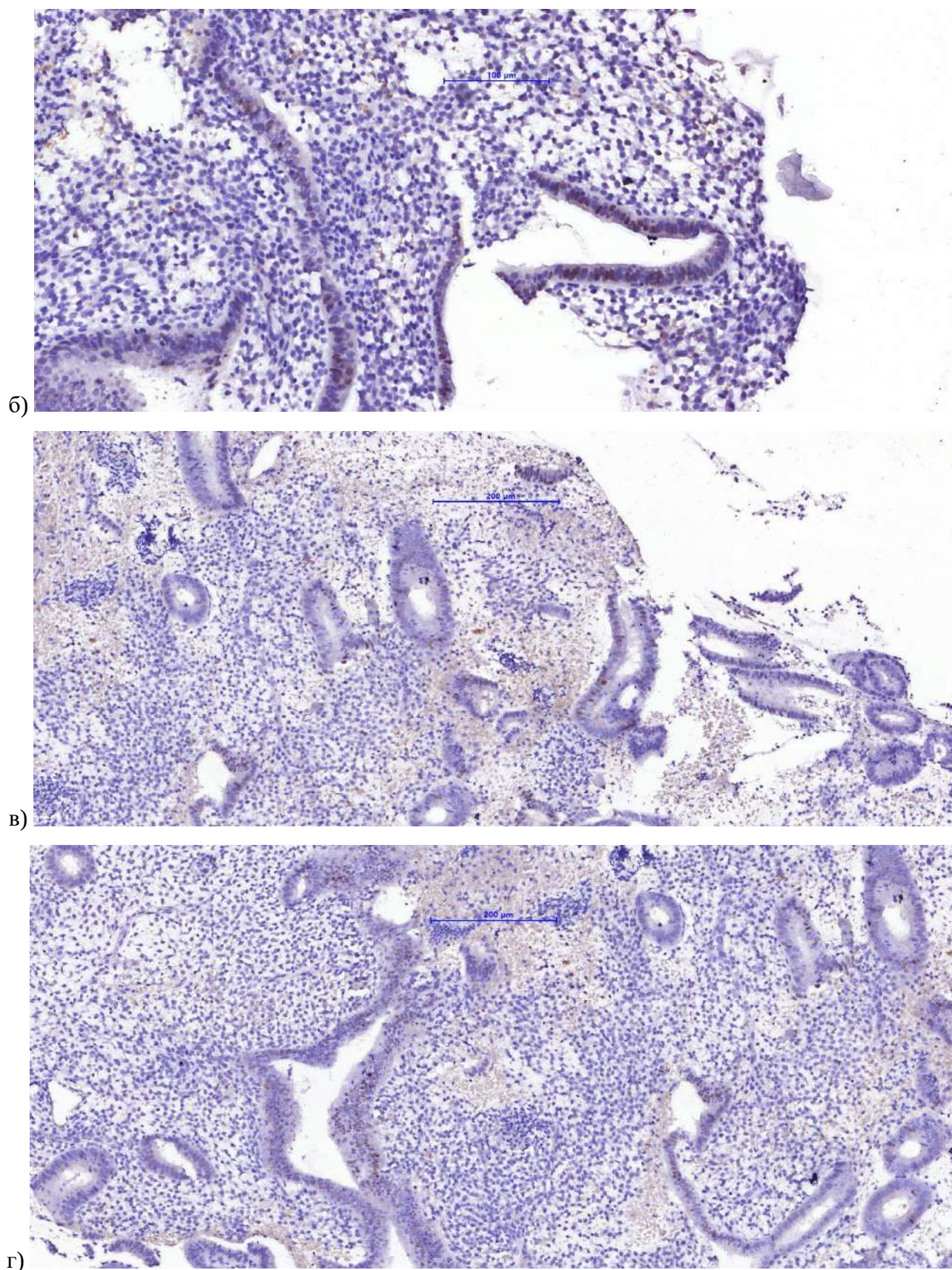


Рис.4.8 Позитивна реакція на Cyclin E1 в клітинах залозистого епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х100 (а, б), Зб. х 200 (в, г)

Отже, враховуючи все вищенаведене, можна підвести наступні підсумки: для чіткої верифікації ХЕ необхідний комплексний підхід до діагностики даного захворювання. До основних діагностичних критеріїв хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності відносять:

- ультразвукові ознаки, такі як неоднорідність структури ендометрія, гіперпластичні процеси та атрофія, невідповідність товщини ендометрію фазі циклу, розширення порожнини матки до 5–7 мм, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра
- морфологічні характеристики біоптатів ендометрію, що включають лімфолейкоцитарну інфільтрацію, фіброз стромы, децидуальну трансформацію ендометрію під час лютеїнової фази, склеротичні зміни спіральних артерій, а також наявність плазмоцитів
- проте найбільш достовірним підтвердженням ХЕ є ІГХ-аналіз синдекану-1 (CD-138), що позитивний у 100% жінок основної групи, на відміну від звичайного аналізу, заснованого на візуалізації плазмоцитів у зразках.
- важливим додатковим обстеженням є ІГХ – аналіз ядерного цикліну Е в біоптатах, що допоможе спрогнозувати проліферативні властивості ендометрія та готовність до імплантації, а також розробити комплексний підхід до лікування даної патології та профілактики звичного невиношування в рамках прегравідарної підготовки.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в одній публікації в фаховому виданні України [72] та ще одній публікації в фаховому виданні України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Scopus [135], а також у двох тезах міжнародної науково-практичної конференції [124, 136].

РОЗДІЛ 5.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНОМУ З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

5.1. Профілактика та лікування звичного невиношування на фоні хронічного ендометриту

Усього до програми наукового дослідження увійшло 150 жінок.

Основна група – 120 жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту.

Жінок основної групи було розділено на дві рівнозначні підгрупи, що відрізнялися схемою прегравідарної підготовки. В обидві підгрупи в рівноцінних кількостях входили жінки з аномальним рівнем ядерного цикліну Е.

Подальший розподіл пацієнток основної групи мав наступний вигляд:

- I підгрупа основної групи 70 жінок із діагнозом звичного невиношування вагітності на фоні хронічного ендометриту. Схема лікування цієї групи включала антибіотикотерапію з метою лікування хронічного ендометриту, застосування фолатів, а також з наступного менструального циклу препаратів мікронізованого прогестерону на прегравідарному етапі в дозі 200 мг/добу перорально з 15 по 25 день менструального циклу. Рекомендована доза фолатів становила 0,8 мг/добу. Під час вагітності даній клінічній групі було рекомендовано продовження прийому фолатів та препаратів мікронізованого прогестерону вже у дозі 400 мг двічі на добу інтравагінально.

- II підгрупа основної групи 50 жінок із діагнозом звичного невиношуванням вагітності на фоні хронічного ендометриту. Схема лікування даних пацієнток мала певні відмінності в порівнянні з попередніми. Прегравідарна підготовка включала лікування ХЕ за допомогою АБ та щоденний прийом фолатів в рекомендованій дозі 800мкг/добу, а під час вагітності - продовження прийому фолатів та початок прийому препаратів мікронізованого прогестерону в дозі 400 мг двічі на добу інтравагінально з

ранніх термінів вагітності. І та II підгрупі основної групи з препаратів мікронізованого прогестерону застосовувався саме Утрожестан, враховуючи його підтверджену безпеку для жінок та плода. Крім того властивості даного лікарського засобу дозволяють застосовувати капсули Утрожестану обома шляхами введення - перорально та вагінально, в різних схемах прийому та на різних етапах: прегравідарна підготовка, ранні та пізні терміни вагітності до 36 тижнів гестації при наявності чи відсутності загрозливих ознак її передчасного переривання, що підтверджуються багаточисельними дослідженнями.

З метою лікування ХЕ шляхом антибіотикотерапії застосовувався доксициклін в дозі 100 мг двічі на добу протягом 14 днів. Після завершення курсу антибактеріальних засобів, проводилася гістологічна оцінка ефективності лікування шляхом повторної біопсії з подальшим ІГХ-аналізом на CD-138. При повторній наявності даного маркера, курс антибіотикотерапії повторювався. Зокрема для другого курсу етіотропного лікування ХЕ застосовувалася інша схема – поєднання офлоксацину та метронідазолу, яка виглядала наступним чином: комбінація офлоксацину по 400 мг перорально 2 рази на добу з метронідазолом по 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів.

5.2. Аналіз ефективності профілактично-лікувальних заходів у жінок із звичним невиношуванням вагітності на фоні хронічного ендометриту

Серед двох підгруп пацієнток з детермінованим ХЕ (n=120), ефективність першого курсу лікування було відмічено у 107 жінок (89,17%), шляхом відсутності реєстрації CD-138 при повторному дослідженні зразків ендометрію. Іншим 13 жінкам (10,83 %) було проведено повторний курс лікування, після якого проведено повторну біопсію ендометрія і підтверджено ефективне усунення персистуючого ХЕ, шляхом відсутністю позитивної реакції на синдекан -1 при ІГХ.

Таблиця 5. 1

Оцінка ефективності лікування ХЕ шляхом ІГХ аналізу на CD-138

	Оцінка ефективності лікування ХЕ шляхом повторного ІГХ аналізу на CD-138				
	І підгрупа (n=70)		ІІ підгрупа (n=50)		Всього
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Ефективність першого курсу лікування	62	88,57*	45	90,0	107
Ефективність другого курсу лікування	8	11,43*	5	10,0	13

Примітка. * І підгрупа основної групи/ ІІ підгрупа основної групи ($p > 0,05$)

З метою контролю ефективності лікування також повторно вивчався рівень ядерного цикліну Е. Серед 70 жінок, в яких була зафіксована позитивна реакція, у переважної більшості 80% (56 жінок) спостерігалася позитивна динаміка-зменшення яскравості ІГХ-реакції, або ж взагалі негативна реакція, що підтверджує доцільність застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на прегравідарному етапі.

З метою контролю стану ендометрія на фоні призначеного лікування проводилося також повторне УЗД у І та ІІ підгрупах основної групи. Ще раз було підтверджено позитивний ефект призначення антибіотикотерапії та застосування гестагенів у жінок з діагнозом звичного невиношування на фоні хронічного ендометриту. На відміну від ІІ підгрупи основної групи, І підгрупа основної групи жінок отримувала мікронізований прогестерон ще на етапі планування вагітності. Повторне УЗД органів малого тазу в цих пацієнток

відображало покращення стану ендометрію, а саме ліквідація та попередження гіперпластичних процесів, сприяння однорідності ендометрію та субендометріального шару, лінія змикання листків ендометрію та зовнішній контур М-еха набували більш чітких контурів. Вищеперераховані ультразвукографічні зміни сприяли успішній імплантації заплідненої яйцеклітини та сприяли зменшенню репродуктивних втрат в подальшому.

Більш детальна характеристика щодо динаміки ультразвукографічних змін у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ в залежності від підгрупи, а також враховуючи період до лікування та після представлена нижче.

Чітко видно, що у жінок I підгрупи основної групи, які отримували антибіотикотерапію та препарати мікронізованого прогестерону ще на прегравідарному етапі, більш явні ознаки поліпшення стану ендометрія, ніж у жінок II підгрупи.

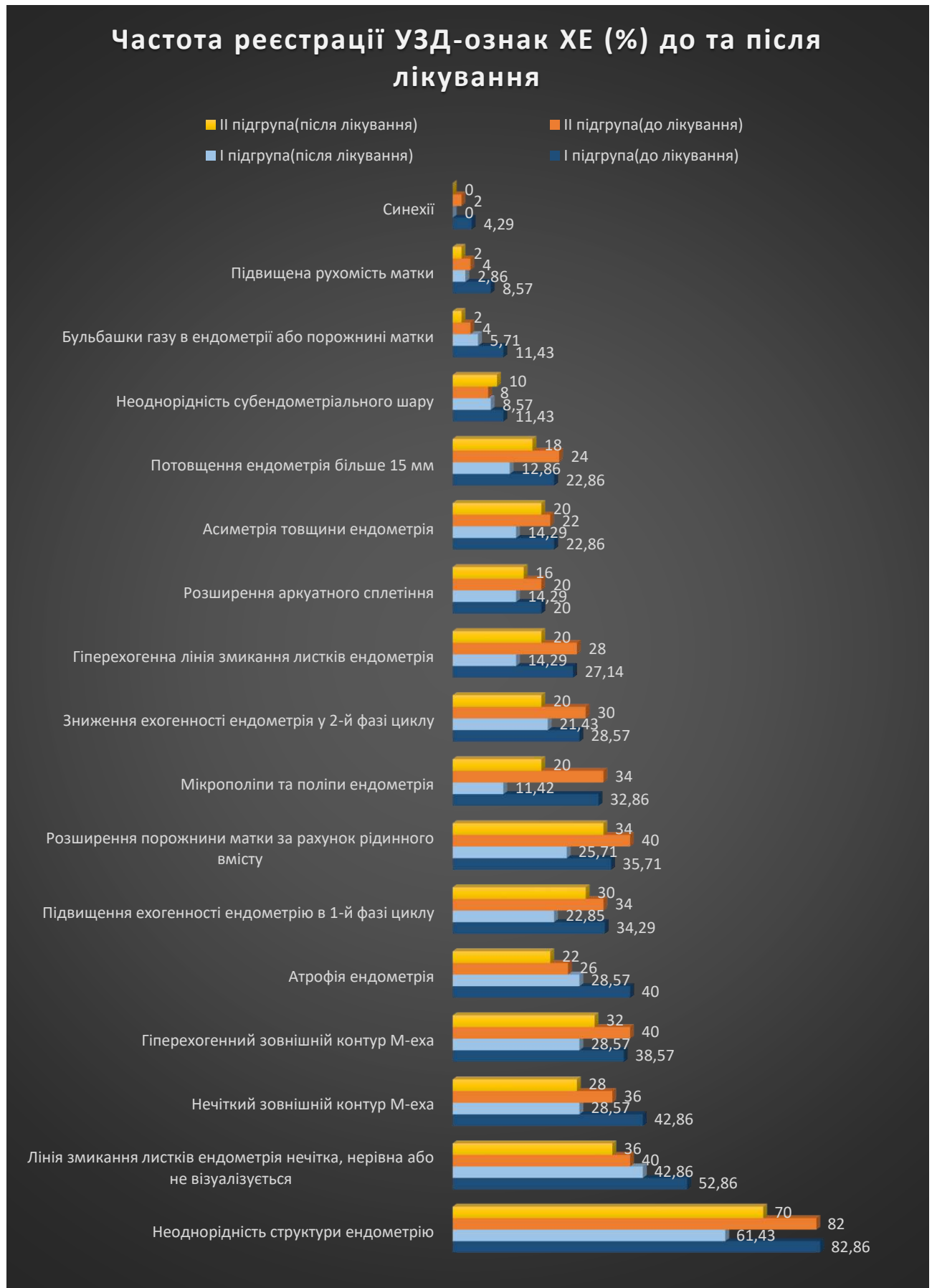


Рис.5. 1. Частота реєстрації УЗД –ознак ХЕ у жінок I та II підгруп основної групи до та після лікування ($p < 0,05$)

Для кінцевого визначення ефективності запропонованої нами схеми лікування однозначно оцінювали перебіг вагітностей та результати пологів.

До патологічних станів перебігу вагітності, що реєструвалися в І триместрі, належать: загрозливий викидень та самовільний викидень, що відбувся, замерла вагітність, наявність гематом (ретрохоріальних чи ретроамніотичних), блювання вагітних, анемія і т.д., а частота їхньої реєстрації представлена нижче графічно.



Рис. 5. 2. Кількісна характеристика реєстрації загрозливих станів І триместру вагітності у обстежуваних жінок основної та контрольної груп ($p < 0,05$)

Дана діаграма яскраво характеризує, що серед всіх патологічних станів вагітності на ранніх термінах лідируючі позиції займає анемія вагітних (54,17%) та загрозливий викидень (48,33%).

Характеристика патологічних станів перебігу вагітності в І триместрі в залежності від клінічної групи представлена в таблиці нижче (таб.5.2).

Таблиця 5. 2

Характеристика патологічних станів перебігу вагітності в I триместрі в залежності від клінічної групи

Патологія вагітності	Групи пацієнтів						
	I підгрупа основної групи (n=70)		II підгрупа основної групи (n=50)		Контрольна група (n=30)		Всього
	Абс.	Відн %	Абс.	Відн %	Абс.	Відн %	Абс.
Загрозливий викидень	26	37.14*	27	54.0	5	16.67	58
Самовільний викидень	3	4.29*	5	10.0	2	6.67	10
Наявність гематом (ретрохоріальних чи ретроамніотичних)	8	11.43**	6	12	2	6.67	16
Завмерла вагітність	2	2.86*	3	6	1	3.33	6
Блювання вагітних	10	14.29**	6	12	7	23.33	23
Анемія вагітних	33	47.14**	20	40	12	40	65

Примітка. * I підгрупа основної групи/II підгрупа основної групи $p < 0,05$

* * I підгрупа основної групи/II підгрупа основної групи $p > 0,05$

Анемія вагітних, що посіла I місце по кількісних показниках, спостерігалася у понад 40% жінок. При чому статистично важливої різниці по групах пацієнток не спостерігалася.

Блювання вагітних найчастіше було виявлено у жінок контрольної групи (23,33%), на другому місці у жінок I підгрупи основної групи (14,29%), і найменше в II підгрупі основної групи (12%).

До загрозливих станів, що підлягали особливій увазі згідно мети та завдань наукової роботи увійшли загрозливий викидень, спонтанний аборт та завмерла вагітність.

Клінічно ці стани проявлялися болем в нижніх відділах живота (найчастіше ниючого характеру, рідше різкого колючого), кров'янистими виділеннями з піхви, що різнилися по об'єму від мажучих до рясних.

Інструментальними методами були зафіксовані наступні критерії загроз переривання вагітності: вкорочення шийки матки, ознаки відшарування хоріона тощо.

У жінок I підгрупи основної групи оцінювані показники були такими ($n = 70$): у 26 пацієнток виявлені ознаки загрози переривання вагітності (37,14%), із них 5 (7,14%) завершилися репродуктивною втратою (викидень — 3, завмерла вагітність — 2).

Друга підгрупа ($n = 50$): у 27 (54,0%) жінок були зафіксовані ознаки загрозливого викидня, з них 8 (16%) вагітностей перервалися передчасно (викидень — 5, завмерла вагітність — 3).

Не дивлячись на призначення профілактичної терапії із використанням препаратів мікронізованого прогестерону, в першому триместрі, відзначався достатньо вагомий відсоток втрат вагітності у жінок. Проте застосування прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ статистично зменшує ризик переривання вагітності (37,14% проти 54% загроз).

Контрольна група ($n = 30$) характеризувалася 5 (16,67%) випадками загрозливих викиднів; репродуктивні втрати зафіксовано двічі (6,67%) у формі спонтанного аборту.

Проведено аналіз відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR) для I підгрупи основної групи порівняно з II підгрупою та контрольною групою.

Порівняння	RR	OR
I підгрупа / II підгрупа	0,65	0,57
I підгрупа / Контроль	0,48	0,36
II підгрупа / Контроль	0,74	0,63

Можна зробити висновок, що у I підгрупі основної групи на фоні застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки ризик репродуктивної втрати серед пацієнток із загрозою був на 35% нижчим, ніж у II підгрупі. Порівняно з контрольною групою, ризик знижено майже вдвічі (RR ~0,48).

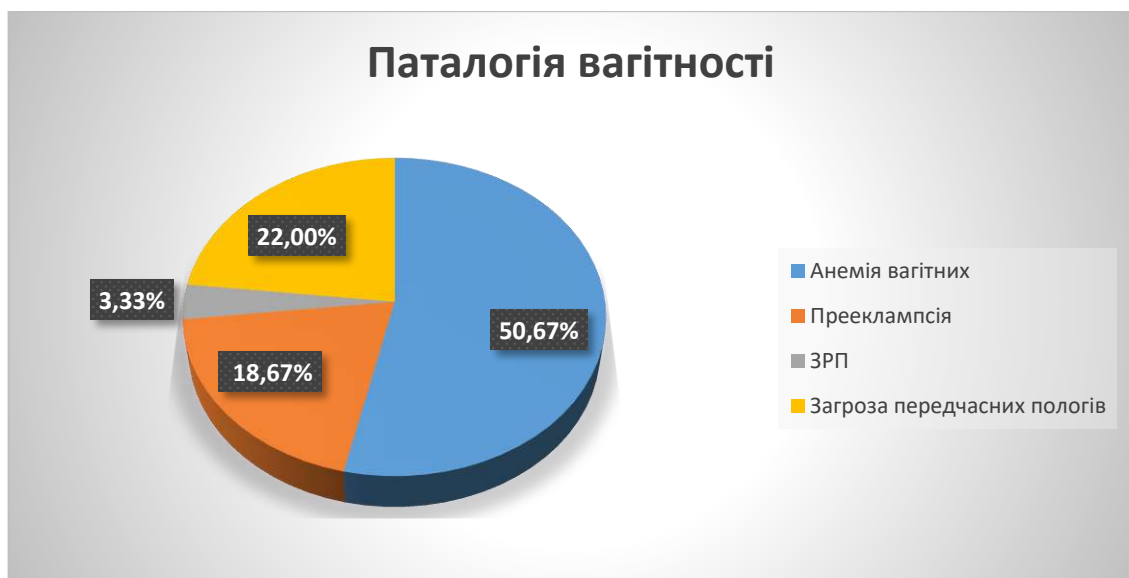


Рис.5. 3 Кількісна характеристика загрозливих станів II та III триместру вагітності у жінок основної та контрольної груп

Детальна характеристика патології вагітності, що була зафіксована у II та III триместрах в залежності від клінічної групи представлена нижче.

Анемія вагітних посідає знову першу позицію за частотою виявлення у жінок всіх груп, адже складає близько 50%.

Таблиця 5. 3

Характеристика патологічних станів перебігу вагітності в II, III триместрі в залежності від клінічної групи

Патологія вагітності	Групи пацієнтів						
	I підгрупа основної групи		II підгрупа основної групи		Контрольна група		Всього
	Абс.	Відн %	Абс.	Відн %	Абс.	Відн %	Абс.
Анемія вагітних	37	52,86**	24	48	15	50	76
Прееклампсія легкого та середнього ступенів	14	20	8	16	6	20	28
ЗРП	2	2.86**	1	2	2	6.67	5
Загроза передчасних пологів	15	21,43**	18	36,0	5	16,67	38

Примітка .** I підгрупа основної групи/II підгрупа основної групи/контрольна група $p > 0,05$

Аналіз даних показників чітко відображає, що якщо виключити екстрагенітальну патологію, таку як анемія вагітних, то пріоритетну позицію серед загрозливих станів перебігу вагітності у жінок із звичним невиношування на фоні ХЕ знову ж посідає загроза передчасних пологів.

Отже, загроза передчасних пологів спостерігалася у 15 (21,43%) жінок I підгрупи, 18 (36,0%) – підгрупи II основної групи та 5 (16,67%) – контрольної групи дослідження. Загроза передчасних пологів або успішно усувалася консервативною терапією і пролонгувалося аж до термінових пологів в терміні 37-42тиж, або прогресувала до передчасного завершення гестації.

Передчасні пологи спостерігалися у 2 жінок I підгрупи, 5 — у II підгрупі основної групи та 1 жінки з контрольної групи.

Якщо проаналізувати всі вищеназвані результати, ми отримуємо дані, що нормальні термінові пологи відбулися у 63 (90%) жінок I підгрупи основної підгрупи, 37 жінок (74%) II підгрупи основної групи та 27 жінок (90%) контрольної групи.

Порівняльна характеристика завершення гестаційного процесу від викидня та передчасних пологів до термінових пологів представлена в діаграмі.



Рис.5. 4 Відсоткове відношення розродження в жінок досліджуваних груп (примітка. $p < 0,05$)

Аналізуючи вищеназвані показники, чітко видно що оптимальний термін розродження, а саме нормальні термінові пологи, спостерігалися у 90% жінок I підгрупи основної групи, що ідентичне до показника контрольної групи, тоді як у II підгрупі основної групи відсоток пологів при доношеній вагітності становив 74 %. Дані показники вказують на те, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ефективно сприяє пролонгуванню вагітності у жінок із звичним невиношування на фоні ХЕ . Особливо варто звернути увагу на необхідність початку прийому даного препарату ще на етапі планування вагітності, оскільки статистично підтверджується різницею, що жінки I підгрупи

мали більше продуктивні показники щодо доношеної вагітності та термінових пологів у порівнянні з II підгрупою на 16%.

Крім терміну розродження варто врахувати і метод розродження: пологи через природні пологові шляхи та кесарів розтин.

- 1) Серед 70 жінок I підгрупи основної групи вагітність завершилася пологами у 65, з них у 55 через природні пологові шляхи, а у 10 шляхом кесаревого розтину.
- 2) Серед 50 жінок II підгрупи основної групи вагітність завершилася пологами у 42, з них у 38 через природні пологові шляхи, а у 4 шляхом оперативного втручання.
- 3) Серед 30 жінок контрольної групи вагітність завершилася пологами у 28, з них у 23 через природні пологові шляхи, а у 5 шляхом операції.

В I підгрупі частота пологів була вища, ніж у II підгрупі (RR ~1,1, OR ~2,48) та практично однакова (RR ~1,0) при порівнянні з контрольною групою, що підтверджує доцільність застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на прегравідарному етапі.

Таблиця 5.4

Розподіл пацієнток досліджуваних груп в залежності від методу розродження.

Метод родорозрішення	Клінічні групи пацієнток						
	I підгрупа основної групи (n=70)		II підгрупа основної групи (n=50)		Контрольна група (n=30)		Загальна кіль- кість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч
Пологи через природні пологові шляхи	55	78,57**	38	76,0	23	76,67	116

Кесарський розтин	10	14,29**	4	8,0	5	16,67	19
-------------------	----	---------	---	-----	---	-------	----

Примітка. ** I підгрупа основної групи/II підгрупа основної групи/контрольна група $p > 0,05$

Як ми бачимо, пологи відбулися у 135 жінок із всіх обстежуваних жінок, за виключенням тих, в яких відбулося переривання на ранніх термінах. Із цих 135 жінок пологи через природні пологові шляхи зафіксовані у 116 (85,93%) жінок, а оперативне родорозрішення шляхом кесарського розтину у 19 жінок (14,07%). Плановий кесарів розтин проводився у 8 випадках з 19, тоді як оперативне втручання за ургентними показами проводилося у 11 випадках.



Рис.5. 5 Частота реєстрації оперативного родорозрішення в залежності від ургентності випадку у жінок основної та контрольної груп ($p < 0,05$)

Кесарів розтин, як метод розродження, проводиться виключно за чіткими показами зі сторони матері чи дитини.

У обстежуваних нами жінок медичними показаннями до проведення КР були:

- ✓ рубець на матці після операції КР – 5 жінок ;
- ✓ дистрес плода – 3 жінок;

- ✓ неправильні положення (поперечне/косе) та передлежання (тазове/ніжне) плода – 2 жінок;
- ✓ екстрагенітальна патологія – 1 жінка;
- ✓ аномалія пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції – 3 жінок ;
- ✓ прееклампсія тяжкого ступеня – 2 жінок ;
- ✓ клінічно вузький таз – 2 жінок;
- ✓ передчасне відшарування плаценти – 1 жінка.



Рис.5. 6 Кількісна характеристика оперативного розродження згідно етіології випадку у жінок основної та контрольної груп

Отже, чітко видно, що найбільш частою причиною кесаревого розтину був рубець на матці (26,31%). На другому місці (по 15,79%)- аномалії пологової

діяльності та дистрес плоду. І найрідше реєструвалися передчасне відшарування плаценти та екстрагенітальна паталогія, як фактор для оперативного розродження (по 5,26%).

Нами також було проаналізовано перебіг пологів та післяпологового періоду.

Аналіз даних дітей, народжених від жінок залучених до нашого дослідження також проводився. Аналіз стану здоров'я дітей впершу чергу проводився на основі оцінки шкали Апгар на 1-ій та 5-ій хвилини життя. Статистичні показники даного критерію представлені в таблиці.

Таблиця 5.5

Антропометричні дані новонароджених дітей у жінок досліджуваних груп

	I підгрупа основної групи (n=70)	II підгрупа основної групи (n=50)	Контрольна група (n=30)
Вага, г	3132,92±608,69	3143,75±650,4	3118,97±621,33
Зріст, см	51,28±2,6	50,95±2,66	51,32±2,7

Статистично важлива відмінність не спостерігалась ($p>0,05$).

Таблиця 5.6

Оцінки за шкалою Апгар новонароджених дітей у жінок досліджуваних груп

	I підгрупа основної групи (n=70)	II підгрупа основної групи (n=50)	Контрольна група (n=30)
1хв	7,83±1,11	7,43±1,09	7,89±0,97
5хв	8,4±0,93	8,15±0,88	8,43±0,67

Примітка. ($p>0,05$)

Середньостатистичні показники дітей по групах суттєво не відрізняються. Проте у жінок із I підгрупи основної групи дослідження у 7 дітей були зафіксовані явища легкої асфіксії новонароджених, що становить 10%, тоді як у

II підгрупі даний показник сягнув рівня 16% (8 дітей). Збільшена кількість гіпоксично уражених дітей у II підгрупі може бути пов'язана із більшим рівнем передчасних пологів у вказаній категорії жінок. При аналізі випадків гіпоксичних уражень, ми відзначили, що подібне ускладнення спостерігалось лише у 2 дітей (6,67%) з контрольної групи жінок.

У структурі ускладнень у немовлят після пологів I місце займає неонатальна жовтяниця, яка спостерігається близько 1/5 всіх новонароджених дітей. Останнє місце займає анемія та кефалогематома. Кількісна характеристика ускладнень представлена графічно на діаграмі.



Рис.5. 7 Структура неонатальних ускладнень немовлят після пологів

При подальшому аналізі нами було визначено, що перебіг післяпологового періоду як у пацієнток із звичним невиношування вагітності на фоні ХЕ, так і повторновагітних без анамнестичних репродуктивних втрат вагітності, проходив без будь-яких серйозних проблем. Структура післяпологових ускладнень зображена на діграмі нижче.



Рис.5. 8 Структура післяпологових ускладнень

Враховуючи детальний аналіз перебігу всього гестаційного процесу, етап родорозрішення, а також наявності чи відсутності післяпологових ускладнень як з боку матері, так і з боку дитини, можна зробити висновок, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону статистично достовірно покращує перебіг вагітності і пологів та зменшує кількість ймовірних ускладнень.

Як відомо, у жінок I підгрупи основної групи був підвищеним рівень ядерного цикліну E, що вказувало на гірші проліферативні, рецепторні, імплантаційні властивості ендометрія на стартовому етапі лікування та профілактики звичного невиношування на фоні ХЕ.

Проте нормальні термінові пологи, спостерігалися у 90% жінок I підгрупи основної групи, що ідентичне до показника контрольної групи, де були здорові жінки без репродуктивних втрат в анамнезі, тоді як у II підгрупі відсоток пологів при доношеній вагітності становив лише 80%. Відсоток загрозливих станів під час вагітності, а також кількість післяпологових ускладнень також нижчі у жінок I підгрупи основної групи в порівнянні з II підгрупою. Це вказує на доцільність застосування препаратів прогестеронового ряду ще на прегравідарному етапі,

оскільки прогестерон сприяє покращенню стану залоз ендометрію, нормалізації проліферативних властивостей ендометрію та покращенню його рецептивності. Лабораторно даний факт підтверджувався нормалізацією підвищеного рівня цикліну Е. Доведено, що дана схема статистичного достовірно сприяє зменшенню репродуктивних втрат, особливо у жінок із звичним невиношування на фоні ХЕ.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в одній публікації в фаховому виданні України, яке включено до міжнародної наукометричної бази Scopus [137], а також у двох тезах міжнародної науково-практичної конференції [138, 139].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя і її потомства, а відповідно, здоров'я і якість життя нації (WHO, 2001; 2015).

Звичне невиношування вагітності посідає провідні позиції серед репродуктивних порушень. За даними різних авторів частота звичного невиношування вагітності становить від 5 до 20%. Саме тому звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства, оскільки самовільне переривання вагітності в майбутньому негативно впливає на процеси гестації, веде до підвищення акушерської патології, перинатальної захворюваності і смертності (Данко В.В. 2014) [9].

Існують розбіжності щодо критеріїв встановлення даного діагнозу, так як згідно протоколів Міністерства охорони здоров'я звичний аборт це два та більше переривання вагітності поспіль терміном до 22 тижнів [7], а за даними міжнародних джерел- мінімум трьохкратне [8].

Діагностика та лікування ЗН має ряд труднощів вже багато років, що пояснюється широким спектром етіологічних факторів.

І хоча чіткої детермінації поки не встановлено, існують ряд фонових захворювань, які сприяють перериванню вагітності. Зокрема це генетичні порушення (хромосомні і інші аномалії), органічна патологія статевих органів, ендокринні захворювання, запальні захворювання статевих органів, імунна патологія (Жабченко І.А. 2018) .

Запальні захворювання органів малого тазу посідають важливе місце в етіології ЗА, особливу роль серед яких варто відвести ХЕ. ХЕ являє собою запальний реактивний процес, що уражає внутрішній слизовий шар матки-ендометрій. Згідно результатів досліджень останніх років його роль у розвитку звичного невиношування зросла від 20 до 70% випадків. Складність діагностики даної патології полягає у відсутності стандартизованих підходів щодо лабораторно-інструментального підтвердження. Вважається, що існують ряд ультразвукографічних ознак ХЕ, проте ізолювано УЗД не є високоспецифічним

методом. Більш надійним методом діагностики є біопсія ендометрію з подальшим гістологічним дослідженням. Золотим стандартом визначено не класичне виявлення плазмочитів у зразках ендометрію, а ІГХ визначення синдекану-1.

Визначення ядерного цикліну Е (Cyclin E) в ендометрії має надзвичайно важливе значення в контексті репродуктивної медицини, особливо при вивченні причин звичного невиношування вагітності, оскільки є чутливим маркером проліферативної активності ендометріальних клітин. У жінок з підвищеним рівнем ядерного цикліну Е гірші прогностичні дані щодо успішного пролонгування вагітності та родорозрішення.

Враховуючи морфологічну перебудову ендометрію при ХЕ, окрім схеми антибіотикотерапії варто розглядати призначення гормональної терапії у вигляді препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки. Препарати мікронізованого прогестерону відіграють ключову роль у підготовці ендометрію до імплантації, його трансформації, а також у регуляції ремоделювання судин (особливо спіральних артерій).

У зв'язку з цим, метою дослідження стало оптимізація комплексу діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів у жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом для зниження репродуктивні втрат.

Об'єм досліджень становив 150 жінок, які в ході дослідження були рандомізовані та розподілені на групи. Основну групу склало 120 жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ. Контрольна група – 30 клінічно здорових повторновагітних жінок без попередніх втрат вагітності в анамнезі.

І підгрупа основної групи - жінки із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом (n =70).

Схема лікування цієї групи наступна: прегравідарна підготовка (лікування АБ, фолати, мікронізований прогестерон), під час вагітності - продовження прийому фолатів, мікронізованого прогестерону.

II підгрупа основної групи - жінки із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом (n=50).

Схема лікування цієї групи включає прегравідарну підготовку (лікування АБ, фолати), а під час вагітності - продовження прийому фолатів та початок прийому мікронізованого прогестерону з ранніх термінів вагітності.

Контрольна група – клінічно здорові повторновагітні жінки без попередніх втрат вагітності в анамнезі.

На першому етапі нашого клінічного дослідження ми проаналізували соціальний, соматичний, гінекологічний та акушерський анамнези жінок. Перевірка критеріїв «включення» та «виключення», а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися при першому відвідуванні пацієнтки.

При первинному зверненні повторновагітних жінок без репродуктивних втрат в анамнезі їх відносили до контрольної групи.

Якщо за медичною допомогою зверталися жінки із двома або більше втратами вагітності поспіль, їм встановлювався діагноз звичне невиношування. Після проведення загальноклінічних обстежень, виключення генетичних, імунологічних та інших причин переривання вагітності, проводилося обстеження на підтвердження ХЕ як етіологічного фактора викиднів. При лабораторно-інструментальному підтвердженні ХЕ, дану категорію жінок включали до основної групи дослідження.

Вік пацієнток коливався від 19 до 35 років. Сімейний стан переважної більшості жінок –заміжні (58,57% -I підгрупа основних групи, 54%-II підгрупа основної групи, 73,33%- контрольна група).

Аналіз загальної соматичної екстрагентальної патології показав, що провідне місце посідає ендокринна патологія у вигляді цукрового діабету, патології щитоподібної залози та ожиріння. Рівень ендокринних порушень по групах був 26,67%. На другому місці знаходяться порушення серцево-судинної системи. А далі по рівню спадання частоти виявлення –захворювання нирок,

ШКТ, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, порушення зору у вигляді міопії, патологія дихальної системи та дерматологічні захворювання.

Аналіз гінекологічного анамнезу заслуговував особливої уваги.

Початок сексуального життя припадав на період від 14 до 25 років. Середній вік складав $18,84 \pm 2,27$.

Нормоценоз піхви підтверджений у переважної більшості жінок контрольної групи (70,0% при $n=30$), тоді як у жінок основної групи даний показник у 1,5 рази нижчий (49,17% при $n=120$).

Оцінка менструальної функції включала початок менархе, термін встановлення регулярного менструального циклу, тривалість менструального циклу, перебіг менструації. Вік менархе у жінок основної групи становив $13,26 \pm 1,37$ років, в групі контролю $-13,03 \pm 1,2$. Порушення циклу виявлялися у жінок обох досліджуваних груп у вигляді зрушень його тривалості, власне розладів менструації та ПМС. Передменструальний синдром має найбільші показники, оскільки його відмічали понад 50% жінок кожної групи. Порушення тривалості менструального циклу були зафіксовані у 45,71% жінок I підгрупи основної групи, II підгрупа основної групи має наближені показники, а саме 40%, і найменше в контрольній групі-26,67%. Розлади менструації займають останнє місце у всіх групах жінок, оскільки знаходяться в межах 20-30%.

Репродуктивний анамнез - ключове питання нашого дослідження.

Двохкратне переривання вагітності зафіксовано у найбільшій кількості жінок -41,67% (50 з 120), дещо менше трьохкратне- (40%) 48 з 120, і найменше чотирьохкратне –лише у 22 жінок.

Контрольна група жінок мала хороші показники даного анамнезу. 83,33% жінок контрольної групи планували народжувати вдруге, 13,34- втретє та 3,33-в четвертий раз. 86,67% в анамнезі мали термінові пологи, 13,33%- передчасні. Більшість (66,67%) фіксувало пологи без ускладнень.

Серед аналізу гінекологічної патології, то у 100% жінок основної групи було підтверджено ХЕ. Проте крім нього також реєструвалися хронічний сальпінгоофорит (21,67%), патологія шийки матки (19,17%), гіперпластичні

процеси (38,33%) та фіброміома матки (4,17%). По структурі переривань вагітності провідне місце посідає самовільний викидень, оскільки із 120 жінок із звичним невиношування від фіксувався у 66,67% випадків, а найменші дані про анембріонемію- 8,33%.

Основна частка переривань вагітності у жінок контрольної та основної груп припала на I триместр, тобто до 12 тижнів гестації. При цьому кількість репродуктивних втрат становила 73,33%. Щодо кількості репродуктивних втрат, виявлених протягом 13-22 тижнів, то показник сягає 26,67% .

За даними сучасної літератури [84, 85, 89, 91], при самотійному повному мимовільному викидні кількість ускладнень у вигляді хронічного ендометриту значно нижча, ніж після перенесеного артіфікаційного аборту, що свідчить про негативну роль внутрішньоматкового втручання на гестаційні властивості ендометрія, що також знайшло підтвердження в наших дослідженнях. Оскільки високий рівень жінок із діагнозом звичне невиношування на фоні ХЕ перенели декілька внутрішньоматкових втручань, таких як інструментальна ревзія порожнини матки, вакуум – аспірація (60%).

З метою оцінки стану органів малого тазу всім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження. Серед жінок контрольної групи були виявлені наступні порушення: підвищена рухомість матки, розширення аркуатного сплетіння, неоднорідність субендометріального шару. Дані ознаки були зафіксовані ізольовано - по 1 критерію в різних жінок групи.

В кожній пацієнтки основної групи зустрічалося від 3 до 5 ультразвукових діагностичних критеріїв хронічного ендометриту. Основний показник- неоднорідність структури ендометрію , що зустрічається в абсолютній більшості обстежуваних пацієнток основної групи (82,86% при n=120). Щодо товщини ендометріального шару, то зустрічаються два діаметрально протилежних процеси-гіперпластичні процеси та атрофія. Проте чітко спостерігається перевага в бік стоншення товщини шару ендометрію менше 6 мм в II половині менструального циклу. Проте важливим моментом є те, що в більшій частині жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту товщина

ендометрію не відповідає фазі циклу, що ускладнює імплантаційні процеси. У третини жінок наявне розширення порожнини матки до 5–7 мм, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки. На фоні проведеного лікування фіксувалося покращення стану ендометрію: усунення та попередження гіперплазій, поліпів та мікрополіпів; сприяння однорідності ендометрію та субендометріального шару; лінія змикання листків ендометрію та зовнішній контур М-еха набували більш чітких контурів. Проте УЗД не є високоспецифічним методом для діагностики ХЕ, на відміну від біопсії ендометрія з подальшою гістологічною оцінкою.

З метою первинного забору ендометрія для аналізу нами проводилася або пайпель-аспірація (64,29%) або гістерорезектоскопія (35,71%) в I фазу менструального циклу.

Стандартним методом визначення ХЕ вважалося наявність плазмоцитів у зразках ендометрію. Проте даний метод є менш ефективним на відміну від виявлення синдекану-1 при імуногістохімічному аналізі (CD-138 було виявлено у 100% жінок з ХЕ обох груп, а плазмоцити були зафіксовані у 70% I підгрупи основної групи та 62%- другої. Метод виявлення плазмоцитів є менш чутливим, ніж CD-138: р-значення $< 0,05$ (фактично $< 0,001$), тому відмінність статистично значуща.

Повторне дослідження на виявлення синдекану-1 проводилося з метою оцінки ефективності проведеного лікування. Переважна більшість жінок (107 жінок - 89,17%), вже після першого курсу лікування отримували бажані результати в плані ефективної корекції ХЕ, як етіологічного фактора звичного невиношування, що підтверджувалося відсутністю реєстрації CD-138 при повторному дослідженні зразків ендометрію.

З метою оцінки морфологічних властивостей ендометрію, його здатності до біотрансформації проводився аналіз на виявлення маркеру ядерного цикліну Е. На 21-23 дні МЦ у 70 (58,33%) зразках ендометрію жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ було виявлено підвищений рівень цикліну Е.

Ядерний циклін Е використовувався не лише як один із маркерів ХЕ, а і як маркер ефективності запропонованої схеми лікування. Зниження експресії цикліну Е на фоні застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на прегравідарному етапі підтверджує правильність та доцільність саме такого підходу в лікуванні, оскільки вказує на нормалізацію проліферативних властивостей ендометрію та покращення його рецептивності. Даний аспект успішно був зафіксований у 50 (71,43% при $n=70$) досліджуваних жінок з аномальним рівнем цикліну Е.

Найбільш чітким критерієм для оцінки ефективності запропонованої нами схеми лікування є оцінка репродуктивних втрат.

Варто відмітити, що жінки всіх груп отримували фолієву кислоту ще на прегравідарному етапі. Жінкам із звичним невиношуванням на фоні ХЕ було запропоновано застосування препаратів мікронізованого прогестерону. Єдиною відмінністю був початок прийому, оскільки І підгрупа основної групи починала застосовувати ще на етапі планування вагітності (200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально), а ІІ підгрупа основної групи з моменту встановлення і підтвердження вагітності, що вже настала. Під час вагітності рекомендована схема полягає у застосуванні препаратів мікронізованого прогестерону по 400 мг двічі на добу інтравагінально.

Для оцінки ефективності препаратів бралися до уваги репродуктивні втрати, перебіг вагітностей, пологів та післяпологового періоду, термін і метод розродження, а також стан новонароджених.

У 26 жінок І підгрупи основної групи ($n = 70$) були виявлені під час вагітності ознаки загрози переривання вагітності (37,14%), із них 5 (7,14%) завершилися репродуктивною втратою (викидень-3, завмерла вагітність-2)

У ІІ підгрупі основної групи ($n = 50$): у 27 (54,0%) жінок були зафіксовані ознаки загрозливого викидня, з них 8 (16%) вагітностей перервалися передчасно (викидень-5, завмерла вагітність-3) .

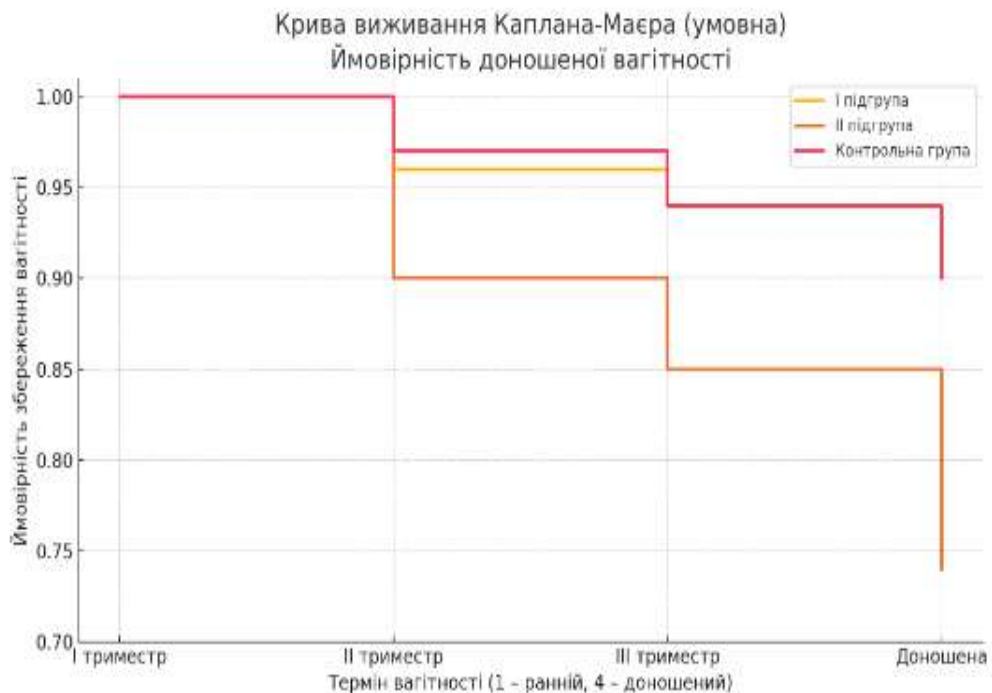
Контрольна група ($n = 30$) характеризувалася 5 (16,67%) випадками загрозованих викиднів; репродуктивні втрати зафіксовано двічі (6,67%) у формі спонтанного абортів.

У всіх інших випадках, жінки успішно пролонгували вагітність до моменту настання пологів.

Загроза передчасних пологів спостерігалася у 15 (21,43%) жінок I підгрупи основної групи, 18(36,0%) -II підгрупи основної групи та 5 (16,67%) – контрольної групи дослідження. Проте у 2 жінок I підгрупи основної групи, 5- II підгрупи основної групи та 1 жінки з контрольної групи медикаментозна терапія виявилася неефективною, і відбулися передчасні пологи.

Проведений аналіз виживання за методом Каплана-Маєра показав, що найнижча ймовірність доношеної вагітності спостерігалася у II підгрупі основної групи, де лише 74% жінок успішно доносили вагітність. У порівнянні, в I підгрупі основної групи та контрольній групі ця частка становила по 90%.

Різниця між I та II підгрупами є статистично значущою ($p < 0.05$), що вказує на потенційно вищий ризик передчасного завершення вагітності у II підгрупі.



Щодо методу родорозрішення, то у всіх групах понад 70% пологів відбулися через природні пологові шляхи. Кесарів розтин проводився у 10 жінок

I підгрупи основної групи, 4-II підгрупи основної групи, та 5-контрольної за показами з боку матері чи дитини.

Післяпологовий період перебігав без суттєвих відмінностей по групах пацієнтів. Були зафіксовані ряд ускладень, де провідні позиції займала анемія та лактостаз/мастит.

Аналіз стану новонароджених немовлят є окремим вектором. Суттєвої статистичної відмінності щодо ваги і зросту новонароджених не спосетрігалось,

При розподілі за статтю спостерігаються приблизно однакові показники хлопчиків та дівчаток. Щодо оцінки фізичного стану, то за основу бралася шкала Апгар. Середньостатистичні показники дітей по групах суттєво не відрізняються. Проте у жінок із I підгрупи основної групи дослідження у 7 дітей були зафіксовані явища легкої асфіксії новонароджених, що становить 10%. Тоді як у II підгрупі даний показник сягнув рівня 16% (8дітей), а у контрольній групі жінок у 2 дітей (6,67%). Збільшена кількість гіпоксично уражених дітей у II підгрупі може бути пов'язана із більшим рівнем передчасних пологів у вказаній категорії жінок .

Отже аналізуючи все вищеназведене можна підсумувати, що застосування перепартів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень репродуктивних втрат.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз клініко-анамнестичних даних жінок із діагнозом звичного невиношування вказує на провідну роль хронічного ендометриту, як етіологічного фактора репродуктивних втрат. У структурі репродуктивних втрат провідне місце посідає самовільний викидень, що складає 66,67%. В переважній більшості з метою надання медичної допомоги при перериванні вагітності проводиться інструментальна ревізія порожнини матки (40%), що зменшує шанси на успішне пролонгування гестаційного процесу в майбутньому.
2. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ в кожній пацієнтки основної групи зустрічалося від 3 до 5 основних діагностичних критеріїв. Найбільш характерною ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури, що зустрічається в абсолютній більшості обстежуваних пацієнток основної групи (82,5% при $n=120$). Варто відмітити також гіперпластичні процеси та атрофія ендометрію, невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі менструального циклу, розширення порожнини матки до 5–7 мм, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометру, а також наявність поліпів в порожнині матки.
3. Позитивна реакція на ядерний циклін Е у досліджуваних біоптатах була виявлена у 70 жінок з 120 (58,33 %). Виявлення ядерного цикліну Е варто оцінювати не лише як маркеро хронічного ендометриту, а й як маркер проліферативних властивостей ендометрію в цілому.
4. На фоні лікування згідно запропонованої схеми (додавання до комплексного лікування препаратів мікронізованого прогестерону в дозі 200мг на добу перорально з 15 по 25 день менструального циклу) у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту спостерігається зниження експресивності даного маркера у 50 жінок (71,43%), що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі.

5. З метою лікування та профілактики звичного невиношування було розроблено алгоритм, що включав фолієву кислоту 800мкг та препарати мікронізованого прогестерону по 200мг/добу перорально з 15 по 25 день менструального циклу на етапі планування вагітності, під час вагітності доза препаратів мікронізованого прогестерону становила по 400 мг двічі на добу інтравагінально. Репродуктивні втрати при такій схемі у I підгрупі основної групи жінок були зафіксовані у 5 жінок (7,14%) на противагу 8 жінками (16%) з II підгрупи основної групи, де прогестерон призначався лише при підтвердженню факті настання вагітності. Передчасні пологи у жінок I підгрупи основної групи склали 2,85% проти 10 % II підгрупи основної групи. Якщо проаналізувати всі вищеназвані результати, ми отримуємо дані, що нормальні термінові пологи відбулися у 63 (90%) жінок I підгрупи основної підгрупи, 37 жінок (74%) II підгрупи основної групи. Така відмінність ($p = 0,03$) статистично достовірно доводить ефективність застосування препаратів мікронізованого прогестерону, починаючи ще з пергравідарного етапа з метою зменшення репродуктивних втрат.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації якісної діагностики етіологічного фактора звичного невиношування особливу увагу варто звертати на ХЕ. Для комплексної діагностики хронічного ендометриту слід враховувати дані ультразвукового, патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження.
2. Ядерний циклін Е є новим лабораторним маркером, що вказує на біотрансформаційні властивості ендометрію. Оцінка ядерного цикліну Е важлива у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ, оскільки вказує на проліферацію ендометрію, заради подальшої успішної імплантації та пролонгування гестації.
3. З метою профілактики звичного невиношування на фоні хронічного ендометриту та зниження репродуктивних втрат, окрім фолієвої кислоти, варто застосовувати препарати мікронізованого прогестерону, починаючи з етапу прегравідарної підготовки в дозі 200 мг з 15 по 25 день менструального циклу перорально мінімальним терміном 3 місяці. Під час вагітності рекомендована схема полягає у застосуванні мікронізованого прогестерону по 400 мг двічі на добу інтравагінально до 36 тижнів вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Руда, Р. (2024). Хронічний ендометрит та ендометріоз: що спільного? *Репродуктивна ендокринологія*, (71), 29-32.
2. Nevhadovska, P.M., et al. (2020). Clinical characteristics of women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, (24.4), 629-633. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12
3. Пирогова, В.І., Шурпак С.О. (2015). Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоров'я жінки*, (6), 60-64.
4. Лебедюк, В.В. (2020). Досвід застосування мікронізованого прогестерону в профілактиці репродуктивних втрат. *Репродуктивне здоров'я*, (10.2), 112-120.
5. Piette, P. (2021). Метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження: що повинні знати клініцисти для профілактики звичних і спонтанних викиднів нез'ясованого генезу? *Reproductive Endocrinology*, (61), 39-44.
6. Вдовиченко, С., Жук С., Сальніков С. (2021). Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (7-8), 51-56. doi:10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834.
7. Наказ МОЗ України № 624 (03.11 2008). Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року №582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», Київ, 36-64.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2023). Recurrent Miscarriage. *Green-top Guideline*, 17.
9. Данко, В.В. (2014). Прогнозування передчасних пологів при звичному невиношуванні вагітності. *Науковий вісник Ужгородського університету*, серія Медицина, (1, 49), 200-203.

10. Pillarisetty, L.S, Mahdy H. (2025). Recurrent Pregnancy Loss. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
11. Brezina, P.R, William H. K. (2014). Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* (vol. 41,1), 1-18. doi:10.1016/j.ogc.2013.10.011
12. Грабовий, О.М. (2024). Медична ембріологія з основами репродуктології та тератології.
13. Сторчак, Г.В., Страховецький, В.С., Щедров, А.О. (2024). Вплив віку жінки на оваріальний резерв та фертильність, стратегії збереження. *VIII International scientific and practical conference «Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development».*
14. Taylor, E., Bedaiwy, M., Iwes, M. (2018). Recurrent miscarriage. *BCMJ*, (60) , 258-262 .
15. Kaser, D. (2018). The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, (45,1), 143-154.
16. Magnus, M.C., Wilcox, A.J., Morken, N.H., Weinberg, C.R., Haberg, S.E. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*, 1869.
17. Popescu, F., Jaslow, C.R., Kutteh, W.H. (2018). Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* ,33(4), 579-587.
18. Трохимович, О.В., Борисюк, О.Ю., Чубей, Г.В. (2021). Рання втрата вагітності: сучасний стан проблеми. *Тематичний номер «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія»*, (3), 44.
19. Щедров, А.О. (2023). Гістерорезектоскопія при аномаліях розвитку матки-прегравідарна підготовка у пацієнток із невиношуванням вагітності. *Вісник морської медицини*, 152.

- 20.Коньков, Д.Г., Булавенко, О.В., Галич, С.Р. (2017). Профілактика передчасних пологів: метод. рекомендації. *Укр.центр наук. мед. інформації та патентно-ліценз. роботи; ВНМУ ім. М. І. Пирогова*, 56.
- 21.Pollack, S.E., Clapp, M.A., Goldsammler, M. (2016). *The Septate Uterus*. Springer, Cham.
- 22.Smikle, C., (2023). Asherman Syndrome. *StatPearls Publishing*.
- 23.Carbonnel, M. (2021). Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertility and sterility*, (vol. 115,3), 538-545. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.12.003.
- 24.Busnelli, A. (2024). The importance of the 'uterine factor' in recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study on women screened through 3D transvaginal ultrasound. *Human reproduction*, (vol. 39,8), 1645-1655. doi:10.1093/humrep/deae148.
- 25.Metwally, M. (2020). Surgical treatment of fibroids for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, (vol. 1,1).
- 26.Sundermann, A.C. (2017). Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* (vol. 130,5), 1065-1072. doi:10.1097/AOG.0000000000002313.
- 27.Russo, M., Suen M., Bedaiwy, M., Chen, I. (2016). Prevalence of Uterine Myomas Among Women with 2 or More Recurrent Pregnancy Losses: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 702-706.
- 28.Florence, A.M, Fatehi, M. (2025). Leiomyoma. *StatPearls , Treasure Island (FL)*.
- 29.Коньков, Д.Г., Булавенко, О.В., Галич, С.Р. (2017). Профілактика передчасних пологів: метод. рекомендації. уклад. *Укр.центр наук. мед. інформації та патентно-ліценз. роботи ; ВНМУ ім. М. І. Пирогова*, 56
- 30.Dang, V.Q. (2019). Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*, (vol. 133,3), 459-467.

31. Konkov, D. (2018). The preventive strategy of cervical in competency. *The abstract book of the 18th World Congress of the Gynecological Endocrinology*.
32. Antovic, A. (2018). Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus science & medicine*, (vol. 5,1). doi:10.1136/lupus-2016-000197.
33. Soto-Peleteiro, A., Gonzalez-Echavarri, C., Ruiz-Irastorza, G. (2024). Obstetric antiphospholipid syndrome. *Medicina Clínica*, S14-S21.
34. Головач, І.Ю., Чіпко, Т.М., Лазоренко, О.О. (2021). Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики. *Український ревматологічний журнал*, (3).
35. Kryvopustov, O.S. (2016). Recurrent Spontaneous Miscarriage: Controversies in Etiology and Pathogenesis. *Zaporozhye Medical Journal*, (vol. 18, no. 1).
36. Robertson, S.A., Chin, P.Y., Femia, J.G., Brown, H.M. (2018). Embryotoxic cytokines. Potential roles in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol*, 80-88.
37. Dunk, C.E. (2022). Human leukocyte antigen HLA-C, HLA-G, HLA-F, and HLA-E placental profiles are altered in early severe preeclampsia and preterm birth with chorioamnionitis. *American journal of obstetrics and gynecology* (vol. 227,4) , 641.e1-641.e13.
38. Barbaro, G. (2023). HLA-G and Recurrent Pregnancy Loss. *International journal of molecular sciences*. doi:10.3390/ijms24032557.
39. Modzelewski, J. (2019). The role of lymphocytes in fetal development and recurrent pregnancy loss. *Ginekologia polska* (vol. 90,2), 109-113.
40. Antipkin, Y.H., Zadorozhna, T.D., Parnyts'ka, O.I. (2016). Patolohiya platsenty (suchasni aspekty). *Kyyiv, TOV «Atopol»*, 127.
41. Коньков, Д.Г. (2015). Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: *автореф. дис. доктора мед. наук*. Вінниця, 38.
42. Мандрикова, А. (2018). Предикторна роль активаційних маркерів апоптозу в індукції ранніх передчасних пологів у пацієнток після допоміжних

- репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*, 29(1), 36–41.
43. Барковський, Д.Є. (2019). Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. *Запорізький медичний журнал*, 373–376.
 44. Arsentieva, N.A., Totolian, A.A. (2018). Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral mblood from healthy individuals. *Medical Immunology*, 763.
 45. Bashiri, A., Halper, K.I, Orvieto, R. (2018). Recurrent Implantation Failureupdate overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* ,16(1), 121.
 46. Gallot, V., Nedellec, S., Capmas, P. (2014). Fausses couches précoces «à répétition»: bilan et prise en charge [Early recurrent miscarriage: Evaluation and management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* ,43(10), 812-841.
 47. Tu, J., Lin, G., Gong, F. (2020). Additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low progesterone level in middle luteal phase following a GnRH agonist protocol. *Gynecol Endocrinol*, 1-5.
 48. Kryvopustov O. S. (2016). Recurrent spontaneous miscarriage: controversies in etiology and pathogenesis. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* (94).
 49. Wartena, R., Matjila, M. (2023). Polycystic ovary syndrome and recurrent pregnancy loss, a review of literature. *Frontiers in Endocrinology*.
 50. Leeann, M.B. (2024). Polycystic ovary syndrome and miscarriage: a narrative review. *Fertility and Sterility*.
 51. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* (2) , 16057.
 52. Kulshreshtha, A. (2024). Polycystic ovary syndrome prevalence and management in patients with recurrent early pregnancy loss: insights from a canadian population study» *Fertility and Sterility*, (Vol.122), Issue 4.
 53. Mayrhofer, D., Hager, M., Walch, K., Ghobrial, S., Rogenhofer, N., Marculescu, R., Seemann R., Ott, J. (2020). The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary

Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*.

- 54.Wang, M. (2024). Comparison of the predictive value of four insulin resistance surrogates and hyperuricemia in women with recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study. *The journal of obstetrics and gynaecology research* (50,10), 1873-1881. doi:10.1111/jog.16061
- 55.Turesheva, A. (2023). Recurrent pregnancy loss etiology, risk factors, diagnosis, and management. Fresh Look into a Full Box. *Journal of clinical medicine* (12,12), 4074. doi:10.3390/jcm12124074.
- 56.Ashaq, L., Mazer, Y., Qahtani, N. (2017). Recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a case control study. *Journal of Obstetrics and Gynecology* .
- 57.Afridi, H., Tahir, B., Riaz, B., Waqar, F., Afridi, I., Waheed, I. (2024). Effectiveness of metformin in recurrent miscarriages in a woman with polycystic ovarian syndrome. *RMJ*, 575-578.
- 58.El-Shabarawy, A., Zaitoun, M., Mohammed, R., Ibrahim, S. (2022). Correlation of polycystic ovary syndrome and recurrent miscarriage. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, (86), 408-412.
- 59.Bulavenko, O.V., Muntyan, O.A. (2017). Prohnozuvannya ryzyku pereryvannya vahitnosti u zhinok zi zvychnym nevynoshuvannyam v anamnezi. *Biologichna i biosotsial'na antropolohiya*, 147-149.
- 60.Булаченко, О. В. (2008). Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування. *Дис. д-ра наук*: 14.01.01 ,
- 61.Чечуга, С.Б. (2009). Сучасні підходи до лікування невиношування вагітності за поєднання тромбофілії та гормональної недостатності. *Ліки України плюс*. №2.
- 62.Chornobay, L.V., Tyshchenko, O.M., Lazurenko, V.V. (2016). Rol' porushennya tsytokinovoho profilyu u znyzhenni fertyl'nosti. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. (2), 38-43.

- 63.Воробйова, І.І., Живецька-Денисова, А.А., Ткаченко, В.Б., Рудакова, Н.В., Толкач С.М. (2017). Невиношувння вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 3 (119), 113-117.
- 64.Solovey, V.M. (2020). Сучасні погляди на предиктори невиношування вагітності в ранні терміни гестації (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 24.1 (93), 250-256.
- 65.Spanish Infertility SWOT Group (SISG). (2018). Hysteroscopic septum resection and reproductive medicine: A SWOT analysis. *Reproductive biomedicine online*, (37,6), 709-715. doi:10.1016/j.rbmo.2018.09.013
- 66.Fallahi, S. (2018). An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of Toxoplasma gondii infection. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, (47,3) , 133-140. doi:10.1016/j.jogoh.2017.12.003
- 67.Xiong, Y.Q. (2019). The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, (114), 12-20.
- 68.Giakoumelou, S. (2016). The role of infection in miscarriage. *Human reproduction update*, (22,1), 116-33. doi:10.1093/humupd/dmv041
- 69.Kitaya, K. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*, (110,3), p. 344-350. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
- 70.Keighley, C.L. (2019). Infections in pregnancy. *The Medical journal of Australia*, (211,3), 134-141. doi:10.5694/mja2.50261.
- 71.Garmendia, J.V., De Sanctis, C.V., Hajdúch, M., De Sanctis, J.B. (2024). Microbiota and recurrent pregnancy loss (RPL); more than a simple connection. *Microorganisms*, 12(8).
- 72.Невгадовська, П.М., Чечуга, С.Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, 1(67), 57-60. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.10>

73. Kimura, F., Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Murakami, T. (2019). Chronic endometritis and its effect on reproduction». *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(5).
74. Абдуллаєв, В. Е. (2024). Клініко-патогенетичні аспекти гіперпроліферативних процесів ендометрія асоційованих з хронічним ендометритом. *Дис. д-ра філософії. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*, 44.
75. Chechuha, S. B., Nochvina, E. A., Hamareldin, A.S. (2012). Patohenetychna terapiya nevyynoshuvannya vahitnosti u zhink z hiperhomotsysteyinemiyeu ta hestahennoyu nedostatnistyu. *Zdorov'ya zhinky*, 5, 80-85.
76. Jalilvand, A. (2022). Role of polymorphisms on the recurrent pregnancy loss: a systematic review, meta-analysis and bioinformatic analysis. *Gene*, (844) , 146804. doi:10.1016/j.gene.2022.146804
77. Шаргородська, Є. Б., Меленчук, Л. М. (2022). Невиношування вагітності: сучасний погляд. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 22.2 (78), 116-121.
78. Воробйова, І. І. (2017). Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*, 3, 113-117.
79. Lin, M. (2024). Inflammation in recurrent miscarriage - a comprehensive perspective from uterine microenvironment and immune cell imbalance to therapeutic strategies. *Ginekologia polska*, vol. 95,4, 266-275.
80. Пирогова, В. І., Шурпак, С. О. (2015). Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоров'я жінки* (6), 60-64.
81. Ticconi, C. (2024). Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, (15), 1427454. doi:10.3389/fimmu.2024.1427454
82. Pirtea, P, Cicinelli, E., De, Nola R., de Ziegler, D., Ayoubi, J.M. (2021). Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and Sterility*, (115, 3), 546-560.

- 83.Orazov, M.R. (2020). Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology* (22.3),15-20.
- 84.Zargar, M. (2020) Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *Journal of minimally invasive gynecology* (27.1).
- 85.Bouet, P.E. (2016). Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertility and sterility* (105,1), 106-10. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.025
- 86.Kimura, F. (2019) Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *The journal of obstetrics and gynaecology research* (45,5), 951-960. doi:10.1111/jog.13937
- 87.Романенко, Т. Г., Гайдук, А. Д., Турбаніст, С. В. (2020). Клініко-статистичний аналіз особливостей репродуктивного здоров'я жінок при повторних невдалих спробах застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки* 8 (154), 68-75.
- 88.Morimune, A. (2021). The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes. *American Journal of reproductive immunology* (85.3).
- 89.McQueen, D.B. (2022). Retained pregnancy tissue after miscarriage is associated with high rate of chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* (42.7), 3101-3105.
- 90.Tapilskaya, N.I. (2022). Virus-associated chronic endometritis: treatment options. *Gynecology* (24.5), 348-354.
- 91.Kapetanios, V. (2024). Correlation between hysteroscopic features and specific microbial species in women with chronic endometritis. *Heliyon*.
- 92.Buzzaccarini, G. (2020). Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of assisted reproduction and genetics* (vol. 37,12), 2897-2911. doi:10.1007/s10815-020-01955-8

- 93.Cicinelli, E. (2018). Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology* (79.1).
- 94.Manukhin, I.B., Sementsova, N.A., Mytrofanova, Y.U. (2018). Khronichnyy endometryt ta nevyynoshuvannya vahitnosti». *Medychna Rada*, (7).
- 95.Kushnir, V.A. (2016). Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *American journal of reproductive immunology* (75,6), 672-7. doi:10.1111/aji.12508
- 96.Quaas, A.M. (2021). Endometrial thickness after ovarian stimulation with gonadotropin, clomiphene, or letrozole for unexplained infertility, and association with treatment outcomes». *Fertility and sterility*, (115.1), 213-220.
- 97.Cicinelli, E. (2014). Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* (21,5), 640-7.
101. Park, H. J. (2016). Chronic endometritis and infertility. *Clinical and experimental reproductive medicine*, (vol. 43,4), 185-192.
102. Римарчук, М.І., Макачук, О. М. (2014). Патогенетичні аспекти передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, окремі генетичні маркери діагностики та прогнозування розвитку гестаційних ускладнень (огляд літератури). *Здоров'я жінки* (10), 50-52.
103. Ozerskaya, I.A, Semileova, A.A, Kazaryan, G.G. (2017). Ultrasound diagnosis of endometritis (B-mode). *Ultrasound and functional diagnostics*.
104. Bochkov, V.V, Plekhanov, A.N, Tsydenova, T.B. (2015). Chronic nonspecific endometritis: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnostics. *Bulletin of the Buryat State University*, 30-38.
105. Plyasunova, M.P, Khlybova, S.V, Chicherina, E.N. (2014). Comparative evaluation of ultrasound and Doppler parameters in chronic endometritis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*, 56-74.

106. Kim, A. (2014). Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* (53,3), 360-5. doi:10.1016/j.tjog.2013.05.007
107. Gaidarova, A. (2014). Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*, 33-7.
108. Kozyreva, E.V. (2019). Ultrasonic and dopplerometric characteristics of chronic endometritis of women with infertility and miscarriage. *Electronic Journal of General Medicine*, (16, 2).
109. Chen, Y.Q. (2016). Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC women's health* (16,1), 60.
110. Xu, Y. (2020). Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. *American Journal of Reproductive Immunology* (84.3).
111. Hirata, K. (2021). Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC women's health* (21: 1-11.
112. Sahasrabudhe, M.M., Reznik, S.E., Williams, Z. (2017). Chronic Endometritis and Recurrent Pregnancy LossN. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 55–61
113. Kitaya, K. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*, (110.3), 344-350.
114. Herlihy, N.S., Klimczak, A.M., Titus, S. (2022). The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *Assist Reprod Genet* , 39.
115. Palaiologou, M., Delladetsima I., Tiniakos D. (2014). CD138 (syndecan-1) expression in health and disease.

116. Hanif, A. (2019). Evaluation of endometrial biopsies for chronic endometritis by using syndecan-1 (cd138) in abnormal uterine bleeding. *Pakistan Armed Forces Medical Journal* (6), 1341.
117. Li, Y. (2021). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women?». *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* (85,5). doi:10.1111/aji.13369
118. Buchynska, L. G. (2017). Phenotypic features of endometrial tumors in patients with family history of cancer. *Experimental Oncology*. DOI: 10.31768/2312-8852.2017.39(4):312-318
119. Noyes, R.W.(2019). Reprint of: Dating the Endometrial Biopsy. *Fertility and sterility* (112,4), e93-e115.
120. Katakam, N., Nardo L.G. (2021). Progestogens and Recurrent Miscarriage. *Progestogens in Obstetrics and Gynecology*, 69-82.
121. Kitaya, K. (2017). Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure». *American journal of reproductive immunology*, (78,5).
122. McQueen, D.B., Bernardi, L.A., Stephenson, M.D. (2014). Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*, 1026–1030.
123. Cicinelli, E. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human reproduction (Oxford, England)*, (30,2), 323-30. DOI: 10.1093/humrep/deu292
124. Чечуга, С.Б., Невгадовська, П.М. (2024). Ефективність застосування препаратів мікронізованого прогестерону з метою зменшення перинатальних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. *The 6th International scientific and practical conference «Old and new technologies of learning development in modern conditions»*. Berlin.

125. Татарчук, Т. Ф., Герман, Д. Г., Редько, Н. А. (2014). Нове в діагностиці хронічного ендометриту. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, (1-2), 290-293.
126. Cicinelli, E. (2019). Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertility and sterility*, (112.1), 162-173. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
127. Cicinelli, E. (2014). Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, (21,5), 640-7.
128. Markin, L.B., Shatylovych, K.L., Semenyna, H.B. (2019). Profilaktyka nevynoshuvannya vahitnosti pislya induktsiyi ovulyatsiyi v zhinok z endokrynnym neplidnyam v anamnezi. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*, (4).
129. Kliman, H.J., Frankfurter, D. (2019) Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertility and sterility*, (111.4), 618-628. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.011
130. Stephenson, M.D. (2017). Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* (107,3), 684-690.e2.
131. Coomarasamy, A. (2015). A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*, (373), 2141–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927
132. Coomarasamy, A. (2019). A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med* (380), 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
133. Жабченко, І. А. (2019). Modern view on the role of folates in prophylaxis of perinatal problems. *Reproductive endocrinology*, (46), 57–61. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.46.57-61>

134. Nevhadovska, P. M., Chechuga, S. B., Nochvina, E. A., Dzis, N. P. (2020). Clinical characteristics of women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24(4), 629-633. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12)
135. Nevhadovska, P., Chechuga, S., Nochvina, E., Dzis, N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. *Reports of Morphology*, 26(4), 36-41. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(4)-06) 2.
136. Nevhadovska, P. M. Chechuga, S. B. (2022). Determination of chronic endometritis as an etiopathogenetic factor of recurrent miscarriage. *International scientific conference «New trends and unsolved issues in medicine»*. Riga, The republic of Latvia. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-32>
137. Chechuha, S., Nevhadovska, P., Nochvina, O. (2022). Immunohistochemical characteristics of the endometrium in women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis. *Reproductive endocrinology*, (65), 60–66. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.60-66>
138. Чечуга, С.Б, Невгадовська, П.М.(2021). Пошук рішення проблеми невиношування вагітності в розрізі нових даних. *Міжнародний медичний конгрес « Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»*. Вінниця, Україна.
139. Невгадовська, П.М., Чечуга, С.Б. (2022).Профілактика та лікування звичного невиношування вагітності шляхом застосування мікронізованого вагінального прогестерону. *The XXXVI International Scientific and Practical Conference «The main prospects for the development of science in modern life»*. Warsaw, Poland. DOI – 10.46299/ISG.2022.1.36

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. *Reports of Morphology*, 26(4), 36-41. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(4)-06) (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

Chechuga S.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.

Nochvina E.- приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

Dzis N.- приймала участь в візуалізації даних дослідження

2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 24(4), 629-633. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12) (**Фахове видання України**)

Чечуга С. Б.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.

Ночвіна О. А.- приймала участь в організації методології дослідження

Дзісь Н. П. - приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження

3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та

хронічним ендометритом. *Репродуктивна ендокринологія*, (65), 60-66. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Чечуга С. Б. - приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

Ночвіна О. А.- приймала участь в адмініструванні проекту

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, (1(67), 57-60. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.10> **(Фахове видання України)**

Чечуга С. Б. - приймав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

5. Чечуга С.Б, Невгадовська П.М.(2021) Пошук рішення проблеми невиношування вагітності в розрізі нових даних. *Міжнародний медичний конгрес « Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»*. Вінниця, Україна **(Усна доповідь)**

Чечуга С. Б.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

6. Невгадовська П.М., Чечуга С.Б. (2022).Профілактика та лікування звичного невиношування вагітності шляхом застосування мікронізованого вагінального прогестерону. *The XXXVI International Scientific and Practical Conference «The main prospects for the development of science in modern life»*. Warsaw, Poland. DOI – 10.46299/ISG.2022.1.36 **(Тези)**

Чечуга С. Б.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

7. Nevhadovska P. M. Chechuga S. B. (2022). Determination of chronic endometritis as an etiopathogenetic factor of recurrent miscarriage. *International scientific conference «New trends and unsolved issues in medicine»*. Riga, The republic of Latvia. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-32> (Тези)

Чечуга С. Б.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

8. Чечуга С.Б., Невгадовська П.М.(2024). Ефективність застосування препаратів. мікронізованого прогестерону з метою зменшення перинатальних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. *The 6th International scientific and practical conference «Old and new technologies of learning development in modern conditions»*. Berlin. DOI – 10.46299/ISG.2024.1.6 (Тези)

Чечуга С. Б.- приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

Апробація результатів дисертації:

- Міжнародний медичний конгрес « Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, Україна, 2021)- доповідь;
- The XXXVI International Scientific and Practical Conference «The main prospects for the development of science in modern life» (Warsaw, Poland, 2022) – публікація;
- International scientific conference «New trends and unsolved issues in medicine» (Riga, The republic of Latvia, 2022) -публікація;
- The 6th International scientific and practical conference «Old and new technologies of learning development in modern conditions» (Berlin, 2024) - публікація.

ДОДАТОК Б

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-
педагогічної та лікувальної роботи
проф. Василь ПОГОРІЛИЙ

« 12 » _____ 2025 р.

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-
педагогічної та навчальної роботи
проф. Інна АНДРУШКО

« 12 » _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи : «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом»

Автор : Невгадовська Павліна Миколаївна, аспірант кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Установа розробник: ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Джерела інформації :

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41.
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633.
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66.
4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження : Кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Актуальність дослідження: Звичне невиношування - одна з найбільших проблем репродуктивної медицини, що і обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу . Однак точність гістологічних діагнозів може бути порушена через мононуклеарну запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію стромальних клітин, появу стромальних клітин у плазмодитоїдах. Саме тому новим «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (Cd-138), що являється специфічним маркером плазматичних клітин. Новітнім підходом в діагностиці ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е , який можна вважати також маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. Саме тому комплексна діагностика ХЕ, а також застосування розроблених лікувально-профілактичних методик у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ є особливо актуальним з метою покращення не лише здоров'я жінок, а і зменшення перинатальних втрат.

Форма впровадження: практичні заняття, лекційний матеріал

Суть впровадження: Розроблений алгоритм в діагностиці ХЕ дозволяє якісно встановити даний діагноз. Основними етапами діагностики є ультразвукографічне дослідження органів малого тазу та патоморфологічний аналіз. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ зустрічається від 3 до 5 основних діагностичних критеріїв. Найбільш вираженою ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури, Щодо товщини

ендометрію , то візуалізуються два діаметрально протилежних процеси-гіперпластичні процеси та атрофія. Варто відмітити також невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі МЦ, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Золотим стандартом в діагностиці ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення CD-138, оскільки дає 100% лабораторне підтвердження. Ядерний циклін Е можна вважати не лише маркером ХЕ, а й маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція. На фоні лікування згідно запропонованої схеми спостерігається зниження експресивності даного маркера у 71,43% випадків, що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі

З метою лікування та профілактики звичного невиношування була розроблена медикаментозна схема. В стандартну прегравідарну підготовку входить фолієва кислота в дозі 800мкг. Запропонована нами терапія включає додатково препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності зменшує ризик переривання та покращує шанси на успішне пролонгування гестації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Протокол засідання кафедри № 7 від 12 лютого 2025.

Початок впровадження:лютий 2025р .

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Покращення методів діагностики, лікування та профілактики звичного невиношування у жінок з

хронічним ендометритом сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень перинатальних втрат. В свою чергу це зменшує економічні затрати на лікування та реабілітацію жінок з вищеназваними захворюваннями та новонароджених дітей.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2
ВНМУ ім.М.І.Пирогова
професор, доктор медичних наук



Ольга БУЛАВЕНКО

Затверджую

Медичний директор закладу

охорони здоров'я

Медичний центр

ТОВ «Інномед-Пологовий будинок»

С.Б.Чечуга

« 6 »



11 лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи : «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом»

Автор : Невгадовська Павліна Миколаївна, аспірант кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Установа розробник: ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Джерела інформації :

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41.
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633.
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66.

4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60.

Актуальність дослідження: Звичне невиношування - одна з найбільших проблем репродуктивної медицини, що і обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу. Однак точність гістологічних діагнозів може бути порушена через мононуклеарну запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію стромальних клітин, появу стромальних клітин у плазмоцитоїдах. Саме тому новим «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (CD-138), що являється специфічним маркером плазматичних клітин. Новітнім підходом в діагностиці ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е, який можна вважати також маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. Саме тому комплексна діагностика ХЕ, а також застосування розроблених лікувально-профілактичних методик у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ є особливо актуальним з метою покращення не лише здоров'я жінок, а і зменшення перинатальних втрат.

Форма впровадження: вдосконалення практичного підходу щодо комплексної діагностики хронічного ендометриту, а також лікувально-профілактичних методів боротьби із звичним невиношуванням на фоні ХЕ.

Суть впровадження: Розроблений алгоритм в діагностиці ХЕ дозволяє якісно встановити даний діагноз. Основними етапами діагностики є ультразвукографічне дослідження органів малого тазу та патоморфологічний аналіз. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ зустрічається від 3 до 5

основних діагностичних критеріїв. Найбільш вираженою ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури. Щодо товщини ендометрію, то візуалізуються два діаметрально протилежних процеси: гіперпластичні процеси та атрофія. Варто відмітити також невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі МЦ, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Золотим стандартом в діагностиці ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення CD-138, оскільки дає 100% лабораторне підтвердження. Ядерний циклін Е можна вважати не лише маркером ХЕ, а й маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція. На фоні лікування згідно запропонованої схеми спостерігається зниження експресивності даного маркера у 71,43% випадків, що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі.

З метою лікування та профілактики звичного невиношування була розроблена медикаментозна схема. В стандартну прегравідарну підготовку входить фолієва кислота в дозі 800мкг. Запропонована нами терапія включає додатково препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності зменшує ризик переривання та покращує шанси на успішне пролонгування гестації.

Обговорено та затверджено на засіданні пологового відділення медичного центру ТОВ «Інномед-Пологовий будинок»

Протокол засідання № 5 від 6 лютого 2025р.

Початок впровадження: лютий 2025р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Покращення методів діагностики, лікування та профілактики звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень перинатальних втрат. В свою чергу це зменшує економічні затрати на лікування та реабілітацію жінок з вищеназваними захворюваннями та новонароджених дітей.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка пологовим відділенням



Карина КОРНЕЧЕНКОВА

Затверджую

Медичний директор закладу
охорони здоров'я
Медичний центр ТОВ «Інномед-
Материнство та дитинство»
С.Б.Чечуга

«*С*»



24.07.2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи : «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом»

Автор : Невгадовська Павліна Миколаївна, аспірант кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І,Пирогова

Установа розробник: ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Джерела інформації :

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomic-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41.
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633.
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66.

4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60.

Актуальність дослідження: Звичне невиношування - одна з найбільших проблем репродуктивної медицини, що і обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу. Однак точність гістологічних діагнозів може бути порушена через мононуклеарну запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію стромальних клітин, появу стромальних клітин у плазмоцитоїдах. Саме тому новим «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (CD-138), що являється специфічним маркером плазматичних клітин. Новітнім підходом в діагностиці ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е, який можна вважати також маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. Саме тому комплексна діагностика ХЕ, а також застосування розроблених лікувально-профілактичних методик у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ є особливо актуальним з метою покращення не лише здоров'я жінок, а і зменшення перинатальних втрат.

Форма впровадження: вдосконалення практичного підходу щодо комплексної діагностики хронічного ендометриту, а також лікувально-профілактичних методів боротьби із звичним невиношуванням на фоні ХЕ.

Суть впровадження: Розроблений алгоритм в діагностиці ХЕ дозволяє якісно встановити даний діагноз. Основними етапами діагностики є ультразвукографічне дослідження органів малого тазу та патоморфологічний аналіз. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ зустрічається від 3 до 5

основних діагностичних критеріїв. Найбільш вираженою ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури. Щодо товщини ендометрію, то візуалізуються два діаметрально протилежних процеси-гіперпластичні процеси та атрофія. Варто відмітити також невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі МЦ, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Золотим стандартом в діагностиці ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення CD-138, оскільки дає 100% лабораторне підтвердження. Ядерний циклін Е можна вважати не лише маркером ХЕ, а й маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція. На фоні лікування згідно запропонованої схеми спостерігається зниження експресивності даного маркера у 71,43% випадків, що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі.

З метою лікування та профілактики звичного невиношування була розроблена медикаментозна схема. В стандартну прегравідарну підготовку входить фолієва кислота в дозі 800мкг. Запропонована нами терапія включає додатково препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності зменшує ризик переривання та покращує шанси на успішне пролонгування гестації.

Обговорено та затверджено на засіданні поліклінічного відділення медичного центру ТОВ «Інномед-Материнство та дитинство»

Протокол засідання № 9 від 8 лютого 2025р.

Початок впровадження: лютий 2025р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Покращення методів діагностики, лікування та профілактики звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень перинатальних втрат. В свою чергу це зменшує економічні затрати на лікування та реабілітацію жінок з вищеназваними захворюваннями та новонароджених дітей.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка жіночою консультацією
доктор медичних наук



Олена НОЧВИНА

Погоджено
Проректор з навчальної роботи
КЗВО «Рівненська медична
академія» РОР, професор

 Володимир БАБ'ЯК

Затверджую
Проректор з наукової роботи
КЗВО «Рівненська медична
академія» РОР, професор

 Оксана ШТРИМАЙТИС

« 12 » березня 2025 р. « 12 » березня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи : «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом»

Автор : Невгадовська Павліна Миколаївна, аспірант кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Установа розробник: ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Джерела інформації :

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41.
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзісь Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633.
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66.
4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження : Кафедра медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, кафедра фундаментальних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія» РОР

Актуальність дослідження: Звичне невиношування - одна з найбільших проблем репродуктивної медицини, що і обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу . Однак точність гістологічних діагнозів може бути порушена через мононуклеарну запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію стромальних клітин, появу стромальних клітин у плазмоцитоїдах. Саме тому новим «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (CD-138), що являється специфічним маркером плазматичних клітин. Новітнім підходом в діагностиці ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е , який можна вважати також маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. Саме тому комплексна діагностика ХЕ, а також застосування розроблених лікувально-профілактичних методик у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ є особливо актуальним з метою покращення не лише здоров'я жінок, а і зменшення перинатальних втрат.

Форма впровадження: практичні заняття, лекційний матеріал

Суть впровадження: Розроблений алгоритм в діагностиці ХЕ дозволяє якісно встановити даний діагноз. Основними етапами діагностики є ультрасонографічне дослідження органів малого тазу та патоморфологічний аналіз. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ зустрічається від 3 до 5 основних діагностичних критеріїв. Найбільш вираженою ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури, Щодо товщини

ендометрію , то візуалізуються два діаметрально протилежних процеси-гіперпластичні процеси та атрофія. Варто відмітити також невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі МЦ, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Золотим стандартом в діагностиці ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення CD-138, оскільки дає 100% лабораторне підтвердження . Ядерний циклін Е можна вважати не лише маркером ХЕ, а й маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція. На фоні лікування згідно запропонованої схеми спостерігається зниження експресивності даного маркера у 71,43% випадків, що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі.

З метою лікування та профілактики звичного невиношування була розроблена медикаментозна схема. В стандартну прегравідарну підготовку входить фолієва кислота в дозі 800мкг. Запропонована нами терапія включає додатково препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності зменшує ризик переривання та покращує шанси на успішне пролонгування гестації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, кафедра фундаментальних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія» РОР

Протокол засідання кафедри № 3 від 12 березня 2025р .

Початок впровадження: березень 2025р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Покращення методів діагностики, лікування та профілактики звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень перинатальних втрат. В свою чергу це зменшує економічні затрати на лікування та реабілітацію жінок з вищеназваними захворюваннями та новонароджених дітей.

Відповідальний за впровадження

Декан медико-фармацевтичного факультету

КЗВО «Рівненська медична академія» РОР

доцент, кандидат медичних наук



Лариса КОРОБКО

Директор закладу охорони
здоров'я

КНП «Міська лікарня №2» РМР

Олександр ШЕГЕРА

«14» березня 2025 р.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи : «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом»

Автор : Невгадовська Павліна Миколаївна, аспірант кафедра акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Установа розробник: ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Джерела інформації :

1. Nevhadovska P., Chechuga S., Nochvina E., Dzis N. (2020). Anatomico-functional characteristics of the pelvic organs in women with habitual miscarriage and chronic endometritis. Reports of Morphology, 26(4), 36-41.
2. Невгадовська П. М., Чечуга С. Б., Ночвіна О. А., Дзись Н. П. (2020). Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24(4), 629-633.
3. Чечуга С. Б., Невгадовська П. М., Ночвіна О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Репродуктивна ендокринологія, (65), 60-66.
4. Невгадовська П. М., Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина», (1(67), 57-60.

Актуальність дослідження: Звичне невиношування - одна з найбільших проблем репродуктивної медицини, що і обумовлює необхідність більш детального вивчення причин його виникнення, а також розробка та аналіз новітніх діагностичних методик, комплексів профілактики та лікування. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит. Зазвичай хронічний ендометрит діагностується за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм даного діагнозу. Однак точність гістологічних діагнозів може бути порушена через мононуклеарну запальну клітинну інфільтрацію, проліферацію стромальних клітин, появу стромальних клітин у плазмоцитоїдах. Саме тому новим «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне визначення синдекану-1 (CD-138), що являється специфічним маркером плазматичних клітин. Новітнім підходом в діагностиці ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е, який можна вважати також маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. Саме тому комплексна діагностика ХЕ, а також застосування розроблених лікувально-профілактичних методик у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ є особливо актуальним з метою покращення не лише здоров'я жінок, а і зменшення перинатальних втрат.

Форма впровадження: вдосконалення практичного підходу щодо комплексної діагностики хронічного ендометриту, а також лікувально-профілактичних методів боротьби із звичним невиношуванням на фоні ХЕ.

Суть впровадження: Розроблений алгоритм в діагностиці ХЕ дозволяє якісно встановити даний діагноз. Основними етапами діагностики є ультрасонографічне дослідження органів малого тазу та патоморфологічний аналіз. Серед основних ультразвукових маркерів ХЕ зустрічається від 3 до 5 основних діагностичних критеріїв. Найбільш вираженою ознакою хронічного запального процесу ендометрія є неоднорідність структури. Щодо товщини ендометрію, то візуалізуються два діаметрально протилежних процеси-

гіперпластичні процеси та атрофія. Варто відмітити також невідповідність товщини слизової оболонки матки фазі МЦ, розширення порожнини матки до 0,5–0,7 см, нечіткий гіперехогенний зовнішній контур М-еха, серозометра, а також наявність поліпів в порожнині матки.

Золотим стандартом в діагностиці ХЕ є біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на виявлення CD-138, оскільки дає 100% лабораторне підтвердження. Ядерний циклін Е можна вважати не лише маркером ХЕ, а й маркером проліферативних властивостей ендометрію в цілому. У 70 жінок з 120 (58,33%) досліджуваних біоптатів була виявлена позитивна реакція. На фоні лікування згідно запропонованої схеми спостерігається зниження експресивності даного маркера у 71,43% випадків, що вказує на покращення процесів біотрансформації ендометрія і сприяє успішній імплантації та пролонгуванню вагітності надалі.

З метою лікування та профілактики звичного невиношування була розроблена медикаментозна схема. В стандартну прегравідарну підготовку входить фолієва кислота в дозі 800мкг. Запропонована нами терапія включає додатково препарати мікронізованого прогестерону по 200 мг/добу з 15 по 25 день менструального циклу перорально. Статистично доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі планування вагітності зменшує ризик переривання та покращує шанси на успішне пролонгування гестації.

Обговорено та затверджено на засіданні хірургічне відділення з гінекологічним, ЛОР, офтальмологічними ліжками

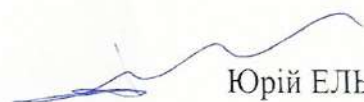
Протокол засідання № 9 від 14 березня 2025р.

Початок впровадження: березень 2025р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: Звичне невиношування є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Покращення методів діагностики, лікування та профілактики звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом сприяє успішному пролонгуванню гестації, зменшує ризик розвитку загрозливих станів під час вагітності, а також зменшує рівень перинатальних втрат. В свою чергу це зменшує економічні затрати на лікування та реабілітацію жінок з вищеназваними захворюваннями та новонароджених дітей.

Відповідальний за впровадження
Лікар акушер-гінеколог



Юрій ЕЛЬБЕРТ