

# Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія

О. В. Горбунова, О. С. Щербінська, І. В. Ярова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Проблема безпліддя є найбільш пріоритетною та актуальною у медицині розвинених країн, що пов'язано з досить високою частотою безпліддя у світі та відсутністю позитивної динаміки відтворення населення.

**Мета дослідження:** оцінювання результатів комплексного персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

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

Усі пацієнтки були розподілені на такі групи: I група (основна) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія, яких лікували відповідно до розробленої нами методики персоналізованого підходу до відновлення репродуктивної функції (31 особа); II група (порівняння) – пацієнтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), яких лікували за загальноприйнятою методикою (32 особи); до III групи (контрольної) включено здорових жінок репродуктивного віку (31 особа).

**Результати.** Під час дослідження у I та II групах було виявлено таку патологію ендометрія: поліпи – 74,6%; гіперплазія ендометрія – 25,3%; хронічний ендометрит – 77,7%. У результаті оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії у період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості: зміщення піку експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів та зменшення експресії рецепторів порівняно з нормальним ендометрієм.

Рівень прогестерону у I та II групах був достовірно нижчий порівняно з контрольною групою. Під час доплерометрії маткових артерій виявлені гемодинамічні порушення у пацієнток I та II груп. За даними мікроскопічних досліджень у I та II групах пацієнток відзначали достовірне зменшення або повну відсутність *Lactobacillus spp.*

**Висновки.** У результаті застосування удосконаленого персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія було досягнуто підвищення частоти настання вагітності у два рази порівняно з пацієнтками, яких лікували за загальноприйнятою методикою. Це дає право рекомендувати такий підхід для широкого використання у практичній медицині.

**Ключові слова:** жіноче безпліддя, патологія ендометрія, поліп ендометрія, хронічний ендометрит, гіперплазія ендометрія, CD138.

## A comprehensive approach to the treatment of infertility in women with endometrial pathology

O. V. Gorbunova, O. S. Shcherbinska, I. V. Iarova

The problem of infertility is the most priority and urgent in the medicine of developed countries, which is connected with a rather high frequency of infertility in the world and the lack of positive dynamics of population reproduction.

**The objective:** evaluation of the results of a comprehensive personalized approach to the treatment of infertility in women with endometrial pathology, namely chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia.

**Materials and methods.** In order to achieve the goal, a complex clinical-instrumental, laboratory and morphological examination of 94 patients was carried out at the clinical bases of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the P. L. Shupyk National Medical University of Health of Ukraine and the «Dobrobut» Medical Center during 2021–2022 years

We divided all patients into the following groups: Group I (main) – patients with infertility on the background of endometrial pathology, namely chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia, whom we managed in accordance with the methodology of a personalized approach to the restoration of reproductive function developed by us (31 people); II group (comparison) – patients with infertility on the background of endometrial pathology (chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia), whose management was in accordance with the generally accepted methodology (32 people), and III group (control) included healthy women of reproductive age (31 people).

**Results.** During the study, the following endometrial pathology was found in groups I and II: endometrial polyps – 74.6%; endometrial hyperplasia – 25.3%; chronic endometritis – 77.7%. As a result of evaluating the expression of receptors for steroid hormones in the endometrium during the expected window of implantation, certain features were established: a shift in the

expression peak of estrogen and progesterone receptors and a decrease in receptor expression compared to normal endometrium. The level of progesterone in groups I and II was significantly lower compared to the control group. During dopplerometry of the uterine arteries, hemodynamic disturbances were detected in patients of the I and II groups. According to the microscopic studies in the I and II groups of patients, we noted a significant decrease or complete absence of *Lactobacillus* spp.

**Conclusions.** As a result of the application of an improved personalized approach to the management of women with infertility on the background of endometrial pathology, a two-fold increase in the frequency of pregnancy was achieved compared to patients who were managed according to the generally accepted methodology, which gives the right to recommend such an approach for wide use in practical medicine.

**Keywords:** female infertility, endometrial pathology, endometrial polyp, chronic endometritis, endometrial hyperplasia, CD138.

Проблема безпліддя є найбільш пріоритетною та актуальною у медицині розвинених країн, що пов'язано з досить високою частотою безпліддя у світі та відсутністю позитивної динаміки відтворення населення. Попри те, що у допоміжних репродуктивних технологіях досягнуто значних успіхів, кожна дев'ята пара у Європі та США страждає від імплантаційних порушень, а поширеність повторних невдач імплантації у програмах екстракорпорального запліднення становить 15–20% [1].

Демографічна ситуація в Україні погіршується останніми роками. Згідно з офіційними даними, за останні десять років народжуваність зменшилася майже вдвічі, смертність перевищує народжуваність, а природне скорочення населення має тенденцію до стрімкого зростання [2]. Тому відтворення населення на теренах України буде у майбутньому одним із пріоритетних напрямків державної політики та практичної діяльності лікарів, які займаються репродуктивною медициною.

На сьогодні стан ендометрія розглядають як важливий фактор, що визначає фертильність. Відомо, що основними фізіологічними функціями ендометрія є підготовка матки до імплантації плідного яйця та збереження вагітності або ефективна менструація, якщо вагітність не настала [3]. Тому особливого значення набуває оцінювання стану ендометрія, включаючи використання сучасних високоінформативних методів.

Уже починаючи з 50-х років минулого століття медицина перейшла з простого гістологічного дослідження ендометрія у молекулярну еру з використанням функціональних тестів, які оцінюють проліферацію, диференціацію та відстежують маркери запалення [4].

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних дослідників, становить від 10 до 20%. У структурі жіночого безпліддя матковий фактор становить 20–30% [5].

Важливим аспектом теоретичної та практичної гінекології є зростання частоти патології ендометрія, яка насамперед призводить до порушень процесів імплантації плідного яйця ще на стадії бластоцисти [6]. Попри значні успіхи у дослідженні етіології та патогенезу гіперплазії та поліпів ендометрія, багато питань лікування і профілактики даної патології на сьогодні ще далекі від остаточного вирішення. Це диктує необхідність удосконалення та оптимізації тактики ведення пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриу, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

У дослідженнях, проведених в останні роки, виявлені численні фактори, які самостійно або у різних поєднаннях можуть розглядатись як причина розвитку патології ендометрія. Сьогодні велику увагу привертає *хронічний ендометрит* (ХЕ) як один з основних чинників патології ендометрія, що пов'язаний з його рецептивністю та призводить до порушень імплантації. У результаті ХЕ

порушується циклічна трансформація та рецептивність ендометрія, змінюється співвідношення стероїдних рецепторів, знижується сприйнятливість до ендогенних гормонів і, як наслідок, порушується проліферативна активність на фоні хронічного запального процесу [7].

Як відомо, ХЕ – це клініко-морфологічний синдром, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, що призводять до порушень циклічної біотрансформації та рецептивності слизової оболонки матки [8].

За даними багатьох авторів, поширеність ХЕ варіює від 35% до 85% і не має тенденції до зниження [9]. Ймовірно, це пов'язано з високою поширеністю використання внутрішньоматкових засобів контрацепції, збільшенням кількості статевих партнерів та високою частотою внутрішньоматкових втручань. У зв'язку з тривалою безсимптомною персистенцією збудника у тканинах ендометрія відбуваються порушення циклічної трансформації, рецептивності та експресії піноподій. Спостерігаються значні порушення кровопостачання, трофіки, регенерації та імунний дисбаланс.

Заміщення функціональної тканини на фіброзну призводить до її стоншення та формування неповноцінного вікна імплантації. Це перешкоджає нормальній імплантації ембріона у порожнину матки і, як наслідок, виникають репродуктивні втрати [10]. Тривалий перебіг ХЕ пов'язують з порушеннями медіаторних міжклітинних взаємодій, пошкодженнями екстрацелюлярного матриксу, змінами ангіоархітектоніки тканин та їхньою ішемією [11].

У сучасних умовах лікування патології ендометрія повинно бути комплексним, етіопатогенетично обґрунтованим, поетапним та базуватись на результатах мікробіологічного, морфологічного, імуногістохімічного, доплерометричного та ехографічного досліджень ендометрія.

**Мета дослідження:** оцінювання результатів комплексного персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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

Відповідно до канонів доказової медицини, це дослідження мультицентрове, проспективне, рандомізоване, клінічне. Воно виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за учас-

тю людини», порядків та стандартів надання медичної допомоги, що діють, та інших застосованих регулятивних вимог до проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні.

Усі клінічні дослідження повністю відповідають нормам біоетики, що підтверджено протоколом засідання комісії з питань етики № 1 від 11.01.2021 р.

Методологічно спочатку були відібрані пацієнтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія) відповідно до розроблених нами критеріїв включення та виключення (n=63) з вивченням їхніх даних на етапі діагностики, а потім рандомізовано розподілено на клінічні групи (I група – всі непарні, II група – всі парні) для диференційованого лікування та спостереження.

Пацієнток було розподілено на такі клінічні групи:

I група (основна) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), у лікуванні яких було застосовано запропоновану нами персоналізовану методику відновлення репродуктивної функції (n=31);

II група (порівняння) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), у лікуванні яких було застосовано загальноприйнятну методику відновлення репродуктивної функції (n=32);

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

У процесі роботи були використані такі критерії включення:

- репродуктивний вік жінок (18–45 років);
- відсутність будь-якого лікування за 3 міс до проведення обстеження, компенсований стан супутньої патології;
- наявність інформованої згоди пацієнток на комплексне обстеження та оперативне лікування.

Критерії виключення:

- наявність чоловічого фактора безпліддя;
- сексуально-трансмісивні захворювання;
- аномалії розвитку жіночих статевих органів;
- безпліддя ендокринного та трубно-перитонеального генезу;

- ендометріоз;
- міома матки;
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ);
- дисфункціональні стани, спричинені патологією щитоподібної залози;
- тяжка екстрагенітальна патологія;
- онкологічна патологія ендометрія.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10), діагноз «Безпліддя» встановлювали за відсутності вагітності у подружжя репродуктивного віку впродовж одного року регулярного статевого життя без застосування контрацепції [12].

Контроль лікування проводили через 12 міс після його початку шляхом вивчення гормонального профілю пацієнток, а також клініко-морфологічного, ультразвукового, доплерометричного, бактеріоскопічного та бактеріологічного моніторингу стану репродуктивного здоров'я жінок. Результати лікування жіночого безпліддя урахували впродовж 1 року.

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

Для виявлення дефіциту або надмірної маси тіла згідно з рекомендаціями ВООЗ використовували *індекс маси тіла* (ІМТ) за Кетле – величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла і зросту. ІМТ – це частка від ділення маси тіла (у кілограмах) на довжину тіла (у метрах), зведена у квадрат. За нормальної маси тіла жінки індекс дорівнює 18,5–24,9; за наявності дефіциту – менше 18,5; за наявності надлишку – 25,0–29,9.

ІМТ обчислюється за формулою:

$$ІМТ = m / h^2,$$

де m – маса тіла, кг;

h – зріст, м [13].

Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів залежно від ІМТ представлена у табл. 1 [2].

Таблиця 1

**Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів залежно від індексу маси тіла (ІМТ)**

ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Класифікація	Ризик для здоров'я	Профілактично-оздоровчі заходи
16 і менше	Виразений дефіцит маси тіла	Високий	Висококалорійна збалансована дієта, посилена білками; психотерапія
16–18,5	Недостатня маса тіла (дефіцит)	Підвищений	Висококалорійна збалансована дієта, посилена білками
18,5–24,99	Норма	Відсутній	Фізичні тренування
25–30	Надмірна маса тіла (передожиріння)	Підвищений	Фізичні тренування
30–35	Ожиріння I ступеня	Високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта
35–40	Ожиріння II ступеня	Дуже високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта, психологічний тренінг, гідротерапія
40 і більше	Ожиріння III ступеня (морбідне)	Надзвичайно високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта, психологічний тренінг, гідротерапія, фармакологічні засоби, хірургічне лікування

Морфологічне дослідження ендометрія проводили у середню фазу проліферації на 7–10-й день менструального циклу, а також виконували імуногістохімічне дослідження мембранного білка CD138 та визначали рецептивність до *естрогенових рецепторів (EP)* та *прогестеронових рецепторів (PP)*.

До лікування і після закінчення комплексного лікування визначали стан вагінального мікробіому методом мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом. Оцінювання результатів проводили за критеріями Нау–Ісон [14]. Задля розширеної діагностики вагінальних дисбіозів та з метою контролю результатів лікування проводили сучасну лабораторну діагностику з використанням *полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР)* у режимі реального часу (Real-time PCR) – кількісне виявлення збудників та бактеріологічні методи досліджень (бакпосів на мікрофлору + антибіотикограма).

Ультразвукове обстеження проводили на сканері GE Voluson E8. Ехографічний контроль з доплерометрією виконували задля оцінювання ефективності хірургічного лікування, через 12 міс у фазу проліферації та під час овуляції, визначали параметри базового *ультразвукового дослідження (УЗД)* органів малого таза, включаючи структуру і товщину середнього М-еха, кровопостачання матки та ендометрія, наявність овуляції тощо.

Відповідно до рекомендацій IETA, оцінювання ендометрія та порожнини матки здійснювали шляхом *трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВ УЗД)* органів малого таза. У репродуктивному віці ТВ УЗД органів малого таза краще здійснювати в фазу ранньої проліферації (на 4–6-й день менструального циклу).

Товщина ендометрія – це максимальна товщина у сагітальній площині, яка включає передню та задню стінки шарів ендометрія (подвійна товщина ендометрія). Каліпери потрібно розміщувати на межі ендометріально-міометріального з'єднання, а товщину ендометрія необхідно вимірювати у найбільшому перпендикулярі до його середньої лінії. Визначення морфології ендометрія включало оцінювання ехогенності, середньої лінії та ендометріально-міометріального з'єднання [15].

Ехографічно у проліферативну фазу нормальний ендометрій має знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм (базальний шар), а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки. Така структура зазвичай називається трилінійною. Починаючи з 10-го дня циклу прилеглий субендометріальний шар міометрія стає гіпоехогенним, що підкреслює гіперехогенну межу з базальним шаром ендометрія [16].

Під час обстеження пацієнок методом імуноферментного аналізу у сироватці крові визначали концентрацію гормонів: *фолікулостимулювального гормону (ФСГ)*, *лютеїнізуючого гормону (ЛГ)*, пролактину, естрадіолу, прогестерону, загального тестостерону та *тиреотропного гормону (ТТГ)*. Застосовували електрохемілюмінесцентний аналіз (метод ECLIA), реагенти Roche Diagnostics, аналізатор Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas e411 (Швейцарія). Контроль гормонального профілю з метою оцінювання ефективності гормонотерапії проводили через 12 міс на 3–4-й день менструального циклу.

Основним показанням до проведення гістероскопії були зміни ендометрія, виявлені під час УЗД, коли оцінювали його товщину, структуру, особливості кровопостачання тощо. Гістероскопію проводили через мінітелескоп на основі лінз (Karl Storz™, Німеччина). Під час проведення гістероскопії для ідентифікації макроскопічних проявів патології ендометрія оцінювали внутрішньоматкову морфологію, колір його поверхні, товщину, еластичність, гладкість, строму, залози ендометрія, отвори маткових труб. Діагноз патології ендометрія верифікували за допомогою гістологічного дослідження видаленого з матки матеріалу.

Крім того, після гістероскопії з біопсією ендометрія пацієнткам було проведено дослідження на CD138 для всіх зібраних клінічних зразків тканини ендометрія. Діагностичними критеріями хронічного ендометриту була ідентифікація CD138 > 5 клітин у кожному полі високого збільшення у стромі ендометрія (CD138 / HPF, збільшення 400). Якщо вміст CD138 / HPF становив < 5 клітин у кожному полі високого збільшення у стромі ендометрія або його не виявлено, це свідчило про відсутність у даної пацієнтки ХЕ.

Для оцінювання морфологічного стану слизової оболонки порожнини матки після проведеної терапії через 12 міс після початку лікування пацієнткам проводили аспіраційну біопсію ендометрія.

Для визначення експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону у залозах та у стромі ендометрія використовували імуногістохімічний полімерний метод із застосуванням системи візуалізації Envision (Dako Cytomation, Данія).

Після проведення гістероскопії у I групі пацієнткам запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієнок II групи вели відповідно до Настанови МОЗ України №00567 від 10.08.2017 р. «Безпліддя» та Наказу МОЗ України №869 від 05.05.2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» [17, 18].

Запропонований нами комплексний підхід до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) включав такі заходи:

- **Гістероскопію з імуногістохімічною верифікацією** хронічного ендометриту за наявності плазматичних клітин в ендометрії та визначенням рецептивності ендометрія

- **Скритинг ендометрія**

- **Антибіотикотерапію за наявності хронічного ендометриту:**

доксидиклін по 100 мг 2 рази на день, курс – 14 днів

- **Терапію, спрямовану на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові** за наявності їхніх порушень:

пентоксифілін по 100 мг 1 раз на день, курс – до 3 міс.

Препарат покращує постачання кисню до тканин шляхом розширення кровоносних судин, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів та зниження в'язкості крові [19]



**- Корекцію вагінальних дисбіозів:**

місцеві вагінальні комплексні антисептичні препарати широкого спектра дії (комплекс неоміцину сульфат – 35 000 МО, поліміксину В сульфат – 35 000 МО, ністатин – 100 000 МО по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 12 днів) – *перший етап лікування*;

Місцеві пробіотики для відновлення мікрофлори піхви (100 млн життєздатних бактерій *Lactobacillus acidophilus*, естріол – 0,03 мг по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 6 днів) – *другий етап лікування послідовно за першим*

та / або синбіотики (2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 та 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 по 1 капсулі 1 раз на день перорально, курс – 20 днів) – *другий етап лікування одночасно з першим*

**- Циклічну вітамінотерапію, антиоксиданти, вітаміни та мікроелементи, амінокислоти:**

Фолієва кислота – 400 мкг/добу з 1-го по 14-й день менструального циклу,

Вітамін Е по 200 мг 2 рази на день та вітамін С по 1000 мг 1 раз на день перорально з 14-го по 28-й день менструального циклу (або до початку наступної менструації) впродовж трьох менструальних циклів;

Метилфолат – 400 мкг/добу, вітамін D – 800–1000 МО/добу, омега-3 – 200–300 мг/добу, залізо елементарне – 30–60 мг/добу, йод – 150 мг/добу та L-аргінін – 500 мг 2 рази на день, впродовж двох місяців

**- Модифікацію способу життя:** рекомендації щодо частоти статевих контактів, припинення вживання алкоголю, паління тощо, рекомендації щодо вживання дієтичних добавок, безрецептурних препаратів, професійних шкідливостей тощо

**- Фізіотерапію,** спрямовану на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції менструального циклу та органів-мішеней репродуктивної системи жінки

**- Психопрофілактику та психотерапію**

**- Дієтотерапію**

**- Гідрокінезотерапію**

**- Лікувальну фізкультуру**

**- Санаторно-курортне лікування**

**- Гормональну терапію,** яку призначали з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, метаболічного статусу пацієнок, з урахуванням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, генітальної, екстрагенітальної патології та з урахуванням наявності протипоказань.

Лікування проводили препаратами трансдермального естрадіолу (17 $\beta$ -естрадіол) у формі гелю в індивідуально підібраних дозах залужено від товщини слизової оболонки матки та дидрогестерону з 16-го по 25-й день циклу по 1 таблетці 2 рази на день впродовж трьох місяців.

За наявності гіперплазії ендометрія здійснювали гормональне лікування прогестинами (норетистерон – по 1 таблетці 2 рази на день з 16-го по 25-й день циклу) або комбінованими оральними контрацептивами (КОК) впродовж шести місяців.

Фізіологічна роль естрогенів у жіночому ендометрії добре вивчена. Вони можуть діяти в ендометрії

через ER, щоб індукувати проліферацію слизової оболонки під час проліферативної фази, та синтез PR, який готує ендометрій до секреторної фази.

Естрогени збільшують товщину ендометрія, стимулюють ангиогенез, посилюють синтез простагландинів, впливають на розширення судин, забезпечують процеси проліферації ендометрія, одночасно індуючи синтез рецепторів прогестерону, андрогенів та естрогенів [19].

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

З метою уникнення поліпрагмації не призначали п'ять найменувань лікарських препаратів і більше одночасно без додаткового оцінювання переваг користі над потенційною шкодою із залученням клінічного фармаколога.

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів захворювання за їхньої наявності, відновлення ехографічної картини ендометрія, поліпшення його васкуляризації при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія, наявність овуляції, повноцінність другої фази менструального циклу та настання вагітності з пролонгацією до 12 тиж, що підтверджувалось під час проведення першого пренатального скринінгу.

Після проведеного лікування із застосуванням різних підходів жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій впродовж першого року спостереження.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення MS Office Excel та Statistica 10,0 (США) з дотриманням рекомендацій для медичних та біологічних досліджень.

Для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро–Уїлка. Дані з розподілом представлені як середні значення (стандартне відхилення). Порівнюючи середні величини у нормально розподілених сукупностях кількісних даних, розраховували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія становив у I групі  $32,5 \pm 1,6$  року, у II групі –  $34 \pm 1,1$  року та у контрольній III групі –  $32,3 \pm 1,2$  року. В основному переважали жінки віком від 28 до 37 років (67,7%). Достовірної різниці за віком у досліджуваних групах не було ( $p > 0,05$ ).

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

Таблиця 2

Розподіл пацієнок відповідно до ІМТ, абс. число (%)

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

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

Середній вік початку статевого життя серед жінок у даному дослідженні дорівнював 17±3,2 року (n=94).

Під час дослідження встановлено, що у структурі порушень менструального циклу обстежених пацієнок з безпліддям маткового походження (I та II групи, n=63) домінував гіпоменструальний синдром у 37 пацієнок, що становило 58,7%; у 18 пацієнок відзначали гіперменструальний синдром, що становило 28,6%; у 8 пацієнок менструальний цикл був нормальний, що становило 12,7%. У жінок III групи порушень менструального циклу не виявлено.

За даними дослідження спостерігався такий розподіл жінок за ІМТ (табл. 2).

У I та II клінічних групах жінки з нормальною масою тіла становили тільки половину від загальної кількості пацієнок, на відміну від III групи, де їх була переважна більшість. З іншого боку, жінок з дефіцитом маси тіла було втричі більше в основній групі та у групі порівняння, ніж у контрольній, а з надмірною масою тіла у 8 разів більше було у I та II клінічних групах, ніж у III групі (див. табл. 2).

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

- завершені вагітності – у 12 (12,7%);
- мимовільні викидні до 12 тиж – у 13 (13,8%);
- анембріонії – у 5 (5,31%);
- роздільні діагностичні вишкрібання стінок шийки матки та порожнини матки або гістероскопії – у 18 (28,5%).

У жінок III групи (контрольної) не відзначено внутрішньоматкових втручань.

Три пацієнтки були прооперовані лапароскопічно з приводу трубної позаматкової вагітності, що становило 3,19%.

В анамнезі у пацієнок з патологією ендометрія у I та II групах (n=63) фіксували такі вагінальні інфекції:

- Ureaplasma urealiticum – у 22 (23,4%);
- Mycoplasma hominis – у 18 (19,14%);
- Mycoplasma genitalium – у 5 (5,31%);
- Chlamydia trachomatis – у 2 (2,12%).

У контрольній групі жінки не відзначали в анамнезі вагінальних інфекцій.

У жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія у гінекологічному анамнезі фіксували такі патологічні стани (n=63):

- хронічні запальні захворювання матки та придатків – у 34 (53,9%);
- поліпи ендометрія – у 13 (20,6%);
- фонові захворювання шийки матки – у 12 (19,0%).

Серед здорових жінок контрольної групи ехографічно у першій фазі менструального циклу ендометрій мав знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм, а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки, а саме – трилінійну структуру. Починаючи з 10-го дня циклу, прилеглий субендометріальний шар міометрія виглядав гіпоехогенним, що підкреслювало гіперехогенну межу з базальним шаром ендометрія. У середньому

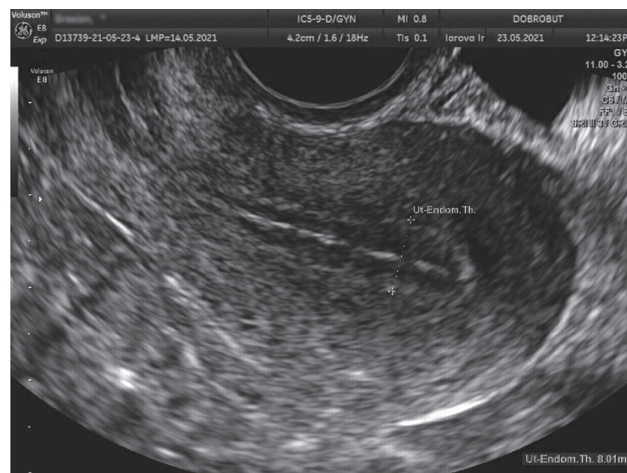


Рис. 1. Пацієнтка, 33 роки, діагноз: здорова. Ендометрій у середній проліферативній фазі: візуалізується тришарова структура

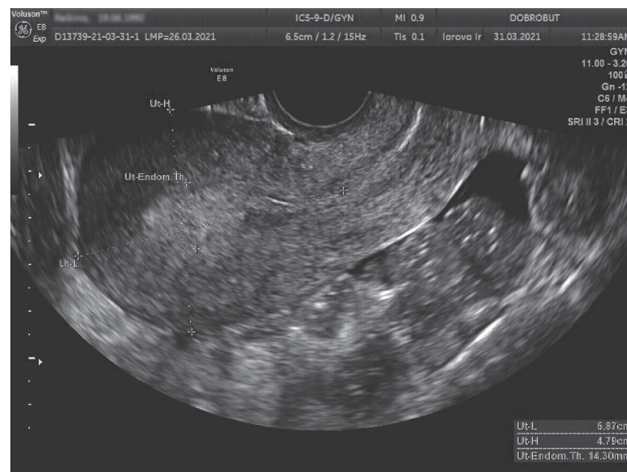
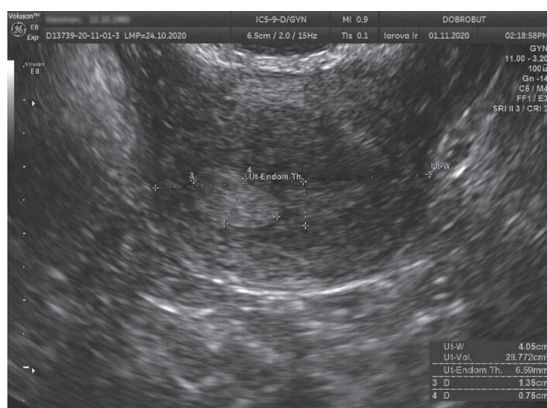


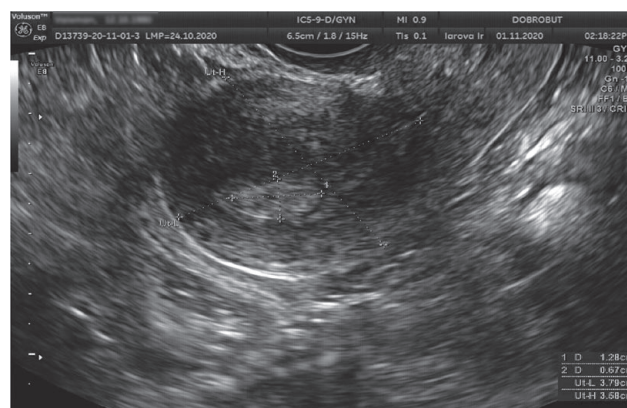
Рис. 2. Пацієнтка, 29 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, гіперплазія ендометрія на тлі хронічного ендометриту. Гіперплазія ендометрія (рання проліферативна фаза: відсутність чіткого контуру, підвищена ехогенність, потовщення ендометрія)



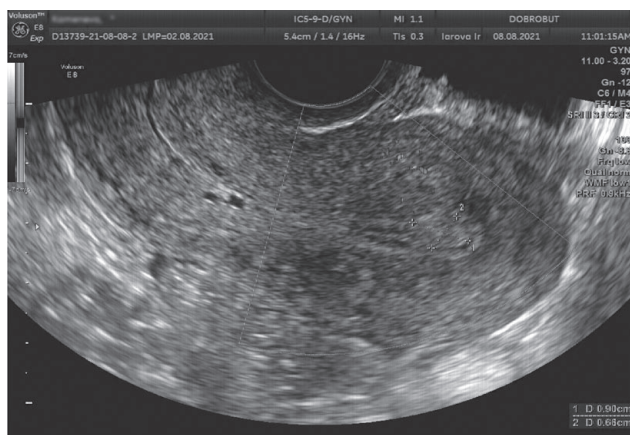
## БЕЗПЛІДДЯ ТА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї



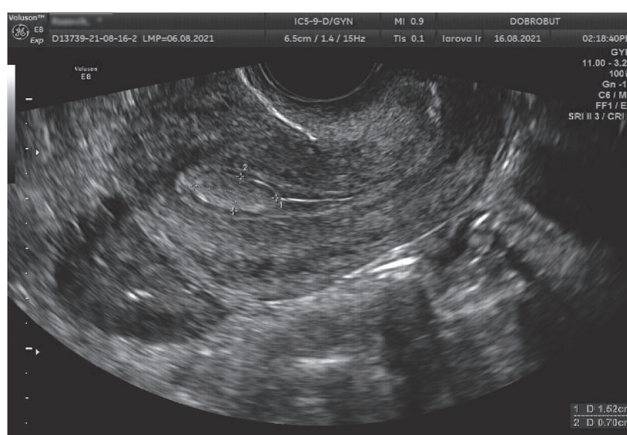
**Рис. 3. Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (1)**



**Рис. 4. Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (2)**



**Рис. 5. Пацієнтка, 30 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (3)**



**Рис. 6. Пацієнтка, 25 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (4)**

товщина ендометрія на 14-й день менструального циклу дорівнювала  $8,5 \pm 2,4$  мм (рис. 1).

У середньому товщина ендометрія на 14-й день менструального циклу дорівнювала  $7,2 \pm 3,4$  мм ( $n=63$ ). Серед пацієток з ХЕ у 19 (40,4%) виявлено зниження товщини ендометрія на 14-й день менструального циклу  $< 7$  мм. У 16 жінок (23,8%) I та II груп під час проведення ехографії на 5–7-й день менструального циклу М-ехо було від 10 до 15 мм ( $12,7 \pm 2,4$ ), що відповідало підозрі на гіперплазію ендометрія. Також відзначали нерівність лінії

змикання ендометрія передньої та задньої стінок матки, неоднорідну ехоструктуру ендометрія, гіперехогенні вклучення у проекції базального шару (рис. 2).

Під час виконання трансвагінальної ехографії у першій фазі менструального циклу на 5–7-й день у 47 (76,1%) жінок з поліпом ендометрія відзначали: утворення овоїдної форми, чітко відокремлене від навколишнього ендометрія з підвищеною ехогенністю; деформацію лінії змикання переднього та заднього листків слизової оболонки (рис. 3–6).

Таблиця 3

### Результати доплерометрії маткових артерій у групах дослідження до початку лікування

Показник	Маткові артерії	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
ІР	Права	$0,85 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03^{**}$	$0,77 \pm 0,02^*$
	Ліва	$0,84 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,02^{**}$	$0,74 \pm 0,03^*$
ПІ	Права	$3,53 \pm 0,3$	$3,71 \pm 0,2^{**}$	$2,56 \pm 0,2^*$
	Ліва	$3,7 \pm 0,2$	$3,64 \pm 0,2^{**}$	$2,76 \pm 0,2^*$

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

Розподіл пацієнток відповідно до стану вагінального мікробіому за критеріями Hay-Ison, абс. число (%)

Ступінь за критеріями Hay-Ison	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
I (Норма)	До лікування	3 (9,7)	4 (12,5)**	28 (90,3)*
	Після лікування	<b>26 (83,9)*</b>	<b>24 (75,0)*</b>	28 (90,3)*
II (Проміжний стан)	До лікування	8 (25,8)	7 (21,9)**	3 (9,7)*
	Після лікування	<b>5 (16,1)*</b>	<b>8 (25,0)**</b>	3 (9,7)*
III (Бактеріальний вагіноз)	До лікування	5 (16,1)	4 (12,5)**	-*
	Після лікування	-*	-*	
IV (Аеробний вагініт)	До лікування	15 (48,4)	17 (53,1)**	-*
	Після лікування	-*	-*	

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

Під час доплерометрії маткових артерій *індекси резистентності (IP)* та *пульсові індекси (PI)* у I та II клінічних групах практично не відрізнялись між собою, на відміну від III групи, де ці показники мали достовірно менші значення ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про наявність гемодинамічних порушень у пацієнток з безпліддям на тлі ХЕ (табл. 3).

Під час гістерорезектоскопії у пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія (n=63) фіксували таке:

- ХЕ домінував і був верифікований імуногістохімічно у 49 з 63 жінок, що становило 77,7%;
- поліпи ендометрія було діагностовано у 47 (74,6%) пацієнток,
- у поєднанні з ХЕ – 42 з 47, що становило 89,4%,
- залозисту гіперплазію ендометрія було діагностовано у 16 (25,4%) пацієнток,
- у поєднанні з ХЕ – у 7 з 16, що становило 43,8%.

Під час молекулярно-біологічного дослідження вагінального мікробіому методом полімеразної ланцюгової реакції у I та II групах були виявлені такі мікроорганізми:

- *Ureaplasma urealiticum* – 39,6%;
- *Escherichia coli* – 38,1%;
- *Enterococcus faecalis* – 34,9%;
- *Staphylococcus aureus* – 25,3%;
- *Mycoplasma hominis* – 20,6%;
- *Candida spp.* – 17,4%;
- *Streptococcus agalactiae* – 14,7%;
- *Gardnerella vaginalis* – 14,2%.

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки, що являють собою мікробні асоціації. Для інфекції, зумовлених плівкоутворювальними штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та нерідко – перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структури та регуляції життєдіяльності біоплівок допомагають у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини [22].

Бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви жінок у I та II клінічних групах продемонстрував статистично значуще зниження або повну відсутність *Lactobacillus*

spp. ( $p < 0,05$ ), частка яких повинна становити понад 80% від загальної бактеріальної маси за нормального мікробіоценозу піхви. У той самий час у III (контрольній) групі у жінок переважав морфотип *Lactobacillus spp.*, що відповідало I або II ступеню за критеріями Hay-Ison у 90,3% та 9,7% жінок відповідно (табл. 4).

Після проведеного лікування, спрямованого на нормалізацію мікробіому піхви, отримано достовірно кращі результати у I клінічній групі порівняно з II клінічною групою. За результатами мікроскопії мазків, забарвлених за Грамом, відповідно до критеріїв Hay-Ison жінки з нормоценозом становили у I групі 83,9%, а у II групі – 75,0%; з іншого боку, проміжний стан було встановлено у 16,1% пацієнток I клінічної групи та у 25,0% пацієнток II клінічної групи. Патологічні стани вагінального мікробіому, а саме – бактеріальний вагіноз та аеробний вагініт, після проведеного лікування не виявляли.

Також вивчали гормональний профіль пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія. Отримані результати представлено у табл. 5.

Вивчали гормональний профіль пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія та з'ясували, що базальні рівні ФГС, ЛГ, пролактину, естрадіолу, загального тестостерону та ТТГ були у межах норми та достовірно не відрізнялись від таких у здорових жінок репродуктивного віку.

З іншого боку, відзначено достовірне зниження рівня прогестерону у цієї категорії пацієнток порівняно зі здоровими жінками репродуктивного віку. Ймовірно, це пов'язано з порушеннями рецептивності ендометрія, що виникають на тлі ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія. Цей факт потребує подальших досліджень (див. табл. 5).

Під час оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії у період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості у жінок з ХЕ. Фіксували: зміщення максимального піка експресії ЕР та ПР у бік проліферативної фази; зниження рівня ЕР у ранню секреторну фазу та аналогічні зміни були характерні для ПР у клітинах залоз епітелію.

При всіх типах гіперплазії ендометрія відзначали зниження експресії ЕР, ПР порівняно з нормальним



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

Показник	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
ФСГ, мМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	6,63±2,3	6,4±2,5**	7,01±2,1**	3,5–12,5
	Після лікування	<b>7,2±2,6**</b>	<b>6,7±1,7**</b>		
ЛГ, мМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	6,3±1,9	5,8±2,5**	6,2±2,3**	2,4–12,6
	Після лікування	<b>4,8±2,8*</b>	<b>5,9±2,1**</b>		
Пролактин, нг/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	19,4±2,4	17±2,8**	16,8±2,1**	4,79–23,3
	Після лікування	<b>18,2±3,1**</b>	<b>15,2±3,8**</b>		
Естрадіол, пг/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	59,2±3,2	62,2±2,8**	56,6±2,7**	30,9–90,4
	Після лікування	<b>52±2,7**</b>	<b>68±2,4**</b>		
Прогестерон, нг/мл (22-й день МЦ)	До лікування	3,4±2,1	3,8±1,3**	14,8±2,2*	3,34–25,58
	Після лікування	<b>14,3±2,5*</b>	<b>8,5±1,1*</b>		
Тестостерон загальний, нмоль/л (3–4-й день МЦ)	До лікування	1,19±0,2	0,94±0,3**	1,25±0,2*	0,29–1,67
	Після лікування	<b>1,09±0,3**</b>	<b>1,2±0,2**</b>		
ТТГ, мкМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	2,5±0,3	2,3±0,2**	2,6±1,2**	0,27–4,2
	Після лікування	<b>2,7±0,2**</b>	<b>2,1±0,4**</b>		

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо), а також дані I та II груп – до та після лікування. 2. МЦ – менструальний цикл. 3. \* –  $p < 0,05$ . 4. \*\* –  $p > 0,05$ .

ендометрієм у фазу проліферації. Порівнюючи результати імуногістохімії з нормальним ендометрієм у секреторну фазу, спостерігали значно вищу експресію ER, PR при гіперплазії ендометрія.

Після проведеного персоналізованого лікування у I групі відзначали нормалізацію структури та товщини ендометрія у жінок у проліферативну фазу (з  $7,2 \pm 0,8$  мм до початку лікування до  $10,2 \pm 0,9$  мм;  $p < 0,05$ ). Після лікування у II групі показники товщини ендометрія не змінилися і становили  $7,2 \pm 0,8$  мм.

У жінок з гіперплазією ендометрія у I та II групах фіксували на початку гормональної терапії зниження товщини ендометрія до  $4,5 \pm 0,5$  мм. Через 12 міс після гормональної терапії відзначено чітку динаміку зниження середнього М-еха, його середній показник достовірно знизився щодо вихідного і становив

$3,4 \pm 0,2$  мм. Ознаки гіперплазії ендометрія через 12 міс після початку лікування були відсутні у 8 (100%) пацієнток в основній групі та тільки у 4 (50%) пацієнток у групі порівняння.

Важливим результатом лікування стало підвищення концентрації прогестерону у крові пацієнток I та II груп, але в I групі відзначено повну компенсацію прогестеронової недостатності порівняно з пацієнтками II групи, де компенсація становила тільки 50% щодо жінок III групи ( $14,3 \pm 2,5$  нг/мл,  $8,5 \pm 1,15$  нг/мл та  $14,8 \pm 2,2$  нг/мл відповідно). Усі цифрові дані див. у табл. 5.

Під час доплерометрії маткових артерій після терапії, спрямованої на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові, у I групі відзначали покращення гемодинамічних показників, а саме – зниження ІР на 6% ( $0,8 \pm 0,06$ ) та зниження ІІІ

Таблиця 6

Результати доплерометрії маткових артерій у групах дослідження до та після лікування

Показник	Період дослідження	Маткові артерії	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
ІР	До лікування	Права	0,85±0,02	0,86±0,03**	0,77±0,02*
		Ліва	0,84±0,03	0,87±0,02**	0,74±0,03*
	Після лікування	Права	0,80±0,06*	0,85±0,02*	
		Ліва	0,78±0,04*	0,84±0,03*	
ІІІ	До лікування	Права	3,53±0,3	3,71±0,2**	2,56±0,2*
		Ліва	3,70±0,2	3,64±0,2**	2,76±0,2*
	Після лікування	Права	2,90±0,3*	3,40±0,3*	
		Ліва	2,89±0,2*	3,50±0,4*	

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

на 18% (2,9±0,3), у той час як в II групі не відбулося суттєвих змін у показниках доплерометрії (табл. 6).

У результаті проведеного дослідження основних морфофункціональних параметрів ендометрія у більшості жінок з безпліддям на тлі його патології імуногістохімічно був верифікований ХЕ – 77,7% (n=63). Це призводило до повторних втрат вагітності у зв'язку з порушеннями імплантації. Подібні результати були продемонстровані у дослідженні К. Китауа, у якому ХЕ підтверджений у кожній третій жінки з повторними невдачами імплантації (RIF-recurrent implantation failure) [23].

Е. Cicinelli et al. у своїх дослідженнях верифікував до 93,5% підтвердження наявності ХЕ на підставі діагностичних критеріїв під час проведення гістероскопії [24].

Отже, для підтвердження діагнозу ХЕ необхідно проводити імуногістохімічне дослідження ендометрія на наявність плазматичних клітин (CD138) – достовірного маркера хронічного запального процесу. Тому можна рекомендувати його для діагностики ХЕ та визначення подальшої тактики лікування безпліддя на фоні ХЕ.

Важливим етапом діагностики патології ендометрія стало УЗД органів малого таза, під час якого у I та II клінічних групах виявлено:

- збільшення або зменшення товщини ендометрія,
- відсутність трилінійної структури ендометрія,
- порушення кровопостачання матки та ендометрія,
- зміну структури та ехогенності ендометрія,
- наявність гіперехогенних включень.

Отриманні результати демонструють характерні зміни ендометрія, що узгоджуються з результатами робіт S. L. Chen et al., які виявили ймовірність настання вагітності за наявності трилінійної структури ендометрія на досить високому рівні (24,4%), навіть за його товщини < 7 мм, тоді як за відсутності тришарової структури ендометрія вагітність не наставала [25]. При цьому товщина та структура ендометрія напряму взаємопов'язані з рівнем естрогенів та вважаються маркерами ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності.

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [26]. У даному дослідженні порівняльний аналіз доплерометричних параметрів пацієнток у I та II групах гемодинамічно не відрізнявся, але на відміну від III групи, ці показники мали більш високі значення, що свідчить про наявність гемодинамічних порушень.

Це підтверджується і у пілотному дослідженні М. Elsokary et al., де оцінювали кровотік пацієнток у програмах перенесення нативних ембріонів у день введення тригера. Спостерігалася пряма залежність між ІР, ІІ і настанням вагітності [27].

Кольоровий або енергетичний доплер і тривимірний енергетичний доплерівський ультразвук можна використовувати для вимірювання судин поблизу яєчників, матки та ендометрія для оцінювання кровотоку. Васкуляризація ендометрія та матки допомагає прогнозувати результати вагітності. Тому удосконалені доплерівські ультразвукові технології можна використовувати для діагностики жіночого безпліддя маткового походження [28].

Оцінюючи вагінальний мікробіом, було також відзначено низку особливостей, представлених вище. Отримані результати узгоджуються з результатами дослідження І. Mogeno et al., у якому був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки. Жінки з рецептивним ендометрієм, у вагінальному мікробіомі яких переважали молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували більш високі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; p=0,02) [29].

Вагінальні дисбіози постійно корелюють з гінекологічними та акушерськими захворюваннями та впливають на репродуктивні результати. Лактобацили відіграють важливу роль у підтримці вагінальних бактеріальних спільнот шляхом вироблення бактеріоцинів, перексид водню та молочної кислоти, що знижує рН піхви та перешкоджає росту патогенних бактерій.

Крім того, конкурентна адгезія до вагінального епітелію та модуляція імунної відповіді також створюють конкуренцію щодо патогенної вагінальної мікрофлори [30]. Розуміння законів існування здорової вагінальної мікробіоти, те, яким чином її патологічні зміни впливають на фертильність, дозволило персоналізувати лікування за допомогою управління мікробіомом, що, у кінцевому підсумку, привело до покращення клінічних результатів.

Сьогодні у світі продовжуються дискусії щодо антибіотикотерапії ХЕ. Так, у роботах Е. Cicinelli et al. було проаналізовано поширеність ХЕ і вплив антибіотикотерапії на частоту настання вагітності та живонародження при ХЕ. Усього у дослідження було включено 95 пацієнток. Зведена поширеність ХЕ становила 56,8%. Антибіотикотерапія сприяла зникненню ХЕ у 82,3% хворих, але у 17,6% захворювання не піддавалось антибіотикотерапії. У жінок з вилікованим ХЕ фіксували більш високу частоту настання вагітності та живонародження порівняно як з жінками з персистувальним захворюванням, так і з жінками без діагнозу ХЕ (частота вагітності =76,3% проти 20% проти 9,5%; p<0,0001; коефіцієнт живонародження =65,8% проти 6,6% проти 4,8%; p<0,0001) [31].

ХЕ залишається дуже поширеним у пацієнток із нез'ясованим безпліддям. Діагностика та лікування ХЕ підвищує частоту спонтанної вагітності та народжуваності у таких пацієнток.

У рандомізованому контрольованому дослідженні D. Song et al., у якому висвітлюється потенційна ефективність емпіричної подвійної антибіотикотерапії при лікуванні ХЕ, зберігаються сумніви щодо впливу ХЕ та його лікування на репродуктивні результати жінок, які бажають завагітніти [32].

У цьому дослідженні автори у пролікованій групі не фіксували значного підвищення частоти зачаття через 12 міс спостереження (48,6% проти 40%; ОР 1,22; 95% ДІ: 0,72–2,05). Крім того, серед жінок, які намагались завагітніти, дослідники не виявили різниці між групами щодо частоти настання вагітності (43,2% проти 27,7%; ОР 1,67; 95% ДІ: 0,86–3,30) та частоти мимовільного переривання вагітності (5,4% проти 14,3%; ОР 0,31; 95% ДІ: 0,08–1,83).

D. Song et al. дійшли висновку, що хоча відповідні режими застосування антибіотиків можуть точно

вилікувати ХЕ, розуміння зв'язку між терапією ХЕ та жіночою фертильністю виглядає більш складним питанням. Найімовірніше, тільки поєднане комплексне персоналізоване застосування антибіотикотерапії та гормонотерапії дає найкращі результати щодо відновлення фертильності жінок з безпліддям на тлі ХЕ.

Результатом застосування удосконаленого диференційованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія стало підвищення частоти настання вагітності. Після проведеного лікування у I групі вагітність настала у 27 пацієнок, що становило 87,1%. У II групі завагітніли 15 пацієнок, що становило 46,8%. Тобто ефективність лікування пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія, у лікуванні яких застосовано запропоновану нами методику, на 86,1% достовірно вища, ніж у пацієнок, у лікуванні яких застосовано загальноприйнятну методику ( $p < 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

За результатами дослідження було зроблено висновки, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія)

тріа, гіперплазії ендометрія) потребують детального оцінювання стану ендометрія за допомогою сучасних методів клінічної, ехографічної, гістероскопічної, морфологічної, імуногістохімічної та бактеріоскопічної діагностики, яка підтвердила свою доцільність та необхідність для подальшої персоналізованої корекції усіх відхилень та відтворення фертильності у таких жінок.

Запропонований нами комплексний підхід до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія дозволив усунути або зменшити ознаки хронічного ендометриту, покращити гемодинаміку матки та ендометрія, реологічні властивості крові, нормалізувати вагінальний мікробіом, нівелювати гормональний та мікронутрієнтний дисбаланс у цих пацієнок ще на етапі передгравідарної підготовки. А це своєю чергою привело до підвищення частоти настання вагітності майже у два рази порівняно з пацієнтками, яких лікували за загальноприйнятною методикою.

Зазначене вище дає право рекомендувати розроблений нами комплексний персоналізований підхід із застосуванням сучасних методів діагностики та лікування для широкого використання у практичній медицині.

### Відомості про авторів

**Горбунова Ольга Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-7323-5546

**Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Ярова Ірина Валеріївна** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (066) 741-62-04. *E-mail: iarovairyna@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9164-2935

### Information about the authors

**Gorbunova Olga V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-7323-5546

**Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Iarova Iryna V.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel. (066) 741-62-04. *E-mail: iarovairyna@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9164-2935

### ПОСИЛАННЯ

1. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(2):118-27. doi: 10.5935/1518-0557.20190061.
2. Horbunova OV, Yermolovych NA, Vysotsky AO, Yarova IV, Pusanova YeV. Antenatal care of the fetus. *Ukr J Health Woman.* 2021;1(157):47-68. doi: 10.15574/HW.2021.157.47.
3. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149-79. doi: 10.1152/physrev.00031.2019.
4. Berceanu C, Cernea N, Capitănescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, et al. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(2):323-34. doi: 10.47162/RJME.63.2.04.
5. Zhuk S, Vorobey-Vykhivska V. Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs. *Health of Woman.* 2016;5(111):165-70. doi: 10.15574/HW.2016.111.165.
6. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1973. doi: 10.3390/ijms21061973.
7. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):538-46. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
8. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
9. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. doi: 10.1111/jog.13937.
10. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
11. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnosics (Basel).* 2022;12(11):2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711.
12. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/246208>.
13. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data repository. Body mass index (BMI) [Internet].



- Geneva: WHO; 2021. Available from: <http://who.int/gho/data/node.main.BMI-ANTHROPOMETRY>.
14. Chawla R, Bhalla P, Chadha S, Grover S, Garg S. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:365194. doi: 10.1155/2013/365194.
15. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(1):103-12. doi: 10.1002/uog.7487.
16. Palmer, PES, editors. *Manual of diagnostic ultrasound*. Geneva: WHO; 2000. 334 p.
17. Ministry of Health of Ukraine. *Instruction «Infertility»* [Internet]. 2017. Order No. 00567. 2017 Aug 10. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3395>.
18. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Endometrial hyperplasia». 2021. Order No. 869. 2021 May 05. Available from: 18. [https://zakononline.com.ua/documents/show/497773\\_676562#n15](https://zakononline.com.ua/documents/show/497773_676562#n15).
19. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724. doi: 10.3389/fendo.2022.827724.
20. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):365-73. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
21. Zhang YF, Fan Y, Mu Y, Li JK. Efficacy of Oral Medications or Intrauterine Device-Delivered Progestin in Patients with Endometrial Hyperplasia with or without Atypia: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(8):2980. doi: 10.3390/jcm12082980.
22. Gorbunova O, Zarichanska H, Shcherbinska O, Netskar I, Yarova I. Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review). *Women's Reprod Health*. 2023;5:69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772
23. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
24. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
25. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
26. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):647-71. doi: 10.1093/humupd/dmz024.
27. Elsokary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551-8. doi: 10.1007/s00404-018-5001-4.
28. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci*. 2023;66(2):58-68. doi: 10.5468/ogs.22131.
29. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
30. Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):485. doi: 10.3390/ijms23010485.
31. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). doi: 10.1111/aji.12782.
32. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1549-56. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019.

*Стаття надійшла до редакції 25.09.2023. – Дата першого рішення 28.09.2023. – Стаття подана до друку 02.11.2023*