**Судома Ірина Олександрівна. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз : Дис... д- ра мед. наук: 14.01.01 / Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. — К., 2005. — 326арк. — Бібліогр.: арк. 265-326.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Судома І.О. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2006.  Робота присвячена проблемі визначення патогенезу виникнення порушення фертильності у хворих на аденоміоз, алгоритму та методам його діагностики та корекції. Виявлено, що у пацієнток з аденоміозом та безплідністю достовірно частіше зустрічаються ехографічні, гістероскопічні і морфологічні симптоми, характерні для неактивної (з перевагою стромального компонента) форми аденоміозу, в еутопічному ендометрію переважають поліпоз та базальна гіперплазія, що можуть бути зумовлені патологічною активністю базального шару та/або строми ендометрію.  Результативність циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) достовірно гірші у пацієнток з аденоміозом порівняно з пацієнтками з трубно-перитонеальною формою безплідності (частота вагітностей на проведений цикл – 14,9*%* та 26,1*%* відповідно). Переважною причиною неуспішності циклів ЕКЗ у хворих на аденоміоз є матково-ендометріальний фактор (56,7*%*). Механізми реалізації його є патологічна структура ендометрію, порушення у каскаді ендометріальних подій “імплантаційного вікна” та регуляції ендометріального апоптозу. У 33,9*%* випадків причиною невдач є гамето-ембріональний фактор. Він реалізується через зменшення яєчникового резерву, погану якість ооцитів і спостерігається в основному в пацієнток старшого віку та за наявності комбінації внутрішнього та зовнішнього ендометріозу. Імунологічні проблеми виявляються причиною неефективності програм ЕКЗ у 7,5*%* жінок.  Запропонований діагностичний та лікувальний алгоритми для пацієнток з аденоміозом та безплідністю дозволив збільшити ефективність лікування з 22,1*%* (на пацієнтку) до 49,3*%*. Протокол містить нові модифікації діагностичних методик (дослідження піноподій, експресії рецепторів естрогенів та прогестерону, інтегринів 3 і 41) та нові модифікації методики ЕКЗ (різновиди протоколів контрольованої гіперстимуляції яєчників і метод переносу ембріонів різного віку). | |
| |  | | --- | | У дисертації на основі науково-практичних досліджень і теоретичних узагальнень визначено репродуктивний прогноз, окреслено патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи цілеспрямованого патогенетично обумовленого лікування безплідності у хворих на аденоміоз і ЗВЕ, що можна кваліфікувати як новий напрямок у вирішенні науково-медичної проблеми лікування безплідності у жінок з аденоміозом та ЗВЕ.  1. Безплідність є одним із основних симптомів у пацієнток з аденоміозом та його комбінаціях із зовнішнім ендометріозом, що реалізується через ряд патогенетично зумовлених механізмів, спільних як для виникнення і розвитку самого захворювання, так і порушень фертильності.  2. Еутопічний та ектопічний ендометрій у хворих на аденоміоз з порушеною фертильністю має характерні морфологічні ознаки: перевага ендометріоїдних гетеротопій стромального типу, базальних гіперплазій та поліпозу ендометрію, що свідчить про підвищений проліферативний потенціал базального шару та/або строми ендометрію.  3. Відображенням цих морфологічних особливостей у хворих на аденоміоз та безплідність є характерні ехографічні та гістероскопічні ознаки: достовірно більша частота В-структури ендометрію, гірший тип кровопостачання ендометріально-субендометріальної зони за даними доплерографії, достовірно більша частота гістероскопічних симптомів, характерних для неактивної форми аденоміозу (стромального типу): нерівності рельєфу, вузли, ригідні бляшки.  4. Пацієнтки з аденоміозом мають гірший репродуктивний прогноз, ніж жінки з трубно-перітонеальним фактором безплідності: частота вагітностей у пацієнток з аденоміозом достовірно нижча, ніж у групі з трубно-перітонеальною формою безплідності (20,5*%* та 26,1*%*), хоча перебуває в межах звичайної результативності програм ЕКЗ, що пов'язано в основному з гіршою результативністю у пацієнток з комбінованою формою зовнішнього і внутрішнього ендометріозу (14,2*%*).  5. Переважна більшість вагітностей (90*%*) настає після перших двох циклів стимуляції та після перенесення невеликої кількості (до трьох) ембріонів. Збільшення кількості ембріонів і програм ЕКЗ не дає позитивного результату у пацієнток з аденоміозом.  6. Пацієнтки з аденоміозом, особливо в комбінації із зовнішнім ендометріозом, потребують активної тактики через небезпеку виснаження яєчникового та ендометріального резерву. Недоцільним є проведення більше двох програм ЕКЗ та збільшення кількості понад трьох ембріонів на перенесення без додаткового обстеження і виявлення причин безуспішності лікування.  7. У пацієнток з аденоміозом та безплідністю часто зустрічається патологія ендометрію, що може бути причиною порушення фертильності або неефективності лікування. Велика кількість пацієнток страждає на базальну гіперплазію ендометрію та поліпоз, що, найімовірніше, пов’язано з аномально високим проліферативним потенціалом базального шару та/або строми ендометрію.  8. У хворих на аденоміоз з повторними невдачами імплантації спостерігаються порушення динаміки росту піноподій (відсутність, мала кількість) та часу їх виникнення: зупинка розвитку, раннє та в основному пізнє дозрівання, що приводять до порушення процесу взаємодії ембріона і ендометрію і унеможливлюють або ускладнюють імплантацію.  9. Причиною порушення імплантаційного потенціалу ендометрію можуть бути затримки розвитку каскаду морфологічних і функціональних змін у ендометрію, частиною яких є експресія РЕ та РП, що знаходить своє втілення у запізненні зникнення експресії РЕ та/або РП у периімплантаційний період.  10. У пацієнток з аденоміозом порушується експресія адгезивних молекул інтегринів 3 та 41. Відзначається відсутність або слабка, нерівномірна експресія, запізнення виникнення експресії в периімплантаційний період.  11. У пацієнток з аденоміозом та невдачами імплантації спостерігається розрегуляція процесів апоптозу та проліферації в ендометрію в середній лютеїновій фазі, що є причиною і механізмом порушення імплантації.  12. У хворих на аденоміоз неефективність лікування безплідності в 33,9*%* випадків пов’язана з гаметним (ооцитним) фактором (ановуляція, порушення транспорту ооцита, погана якість ооцитів та/або ембріонів), в 56,7*%* – з ендометріально-імплантаційним, у 7,5*%* – з імунологічними зрушеннями.  13. Використання діагностичного та лікувального алгоритму, доповненого новими модифікаціями методик дослідження піноподій, експресії рецепторів естрогенів та прогестерону, інтегринів, а також нові різновиди протоколів стимуляції суперовуляції та переносу ембріонів різного віку дозволяє збільшити ефективність лікування безплідності у пацієнток з аденоміозом методом ЕКЗ з 22,1*%* (на пацієнтку) до 49,3*%*.  **Практичні рекомендації**  1. Загальновизнаними стандартами діагностики причини безплідності є визначення наявності чи відсутності овуляції, стану прохідності маткових труб у жінки та стану спермоутворюючої функції у чоловіка. У хворих на аденоміоз, на відміну від загальної популяції пацієнток з безплідністю, діагностика на першому етапі повинна включати дослідження ендометріального фактора в зв’язку з його провідним значенням в етіопатогенезі порушень фертильності. Адекватними методами діагностики є трансвагінальна ехографія з доплерографією, гістероскопія, біопсія ендометрію.  2. На другому етапі обстеження пацієнток з безплідністю на тлі аденоміозу доцільним є дослідження імунного статусу (периферичної крові) та імплантаційних маркерів ендометрію, з яких найбільш інформативним є формування піноподій і експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону в периімплантаційний період.  3. Реабілітація фертильної функції повинна мати етіопатогенетичний характер. Крім загальновизнаних методів (корекція овуляції, відновлення прохідності маткових труб), за потребою мають бути використані метод ЕКЗ з модифікаціями схем стимуляції і перенесення ембріонів, корекція структурного та функціонального стану ендометрію, корекція імунних зрушень. | |