

АНОТАЦІЯ

Астахова О.В. Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріоварікоцеле. -Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового 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, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної гінекології - покращення репродуктивного потенціалу жінок з безпліддям на фоні тазового венозного повнокрів'я шляхом вивчення причинно-наслідкових зв'язків та оптимізації підходів до його діагностики та лікування.

Проблема репродуктивного здоров'я в Україні за останні десятиріччя набула великого значення. Соціально-економічна криза обумовила швидкий темп депопуляції - зменшення чисельності населення. За показником коефіцієнту народжуваності Україна відноситься до 8 країн з найменшим рівнем дитородної активності.

Частота безпліддя в світі коливається від 10-15% до 18-29% та існує стійка тенденція до її швидкого збільшення, в зв'язку з чим дана патологія є державною проблемою. До демографічних наслідків безпліддя відноситься загальне зниження народжуваності. При частоті безплідних шлюбів 15% та вище вплив його на демографічні показники значно перевищує сумарний вплив невіношування та перинатальних втрат. Соціальне значення проблеми, пов'язане з відсутністю дітей в шлюбі, важко переоцінити. Це і нестійкість сімейних відносин, виникнення комплексів неповноцінності подружжя, а також зниження їх соціальної активності. Соціально-психологічний аспект даної проблеми виражається в особистих душевних переживаннях, сімейних конфліктах, позашлюбних зв'язках та алкоголізмі серед подружжя, які знаходяться в безплідному шлюбі. Біологічний

бік проблеми полягає в тому, що безпліддя сприяє більш ранньому старінню. У жінок, які тривало страждають на безпліддя, збільшується можливість розвитку злоякісних новоутворень. Великої уваги заслуговують також медико-генетичні аспекти безпліддя. Не виключене збільшення спадкової патології, яка передається від батька до матері, в зв'язку з можливістю виникнення патологічних мутацій в процесі обстеження та лікування безплідної пари. Суто медична значимість питання визначається необхідністю рішення цілої низки завдань, пов'язаних з своєчасною діагностикою та підвищенням ефективності лікування, а також організацією та проведенням профілактики безпліддя. Таким чином, безплідний шлюб в силу своєї практичної багатозначимості розглядається як медико-демографічна, соціально-психологічна, біологічна, медико-генетична та загально медична проблема.

Для максимально ефективної боротьби з безпліддям необхідно знати найбільш розповсюджені причини цього стану. За етіопатологічною ознакою всі випадки жіночого безпліддя поділяють на: трубне – виникає внаслідок непрохідності маткових труб, ендокринне – внаслідок порушення функції залоз ендокринної системи, імунологічне – в результаті утворення антиспермальних антитіл, які перешкоджають зачаттю, безпліддя, обумовлене вродженими чи набутими змінами анатомічного характеру та ідіопатичне безпліддя, при якому в парі відсутні об'єктивні причини порушення фертильності.

Найбільший клінічний інтерес викликає ендокринне безпліддя, яке виникає в результаті гіпаталамо-гіпофізарно-яєчникової недостатності з подальшим порушенням овуляторної функції яєчників. Причиною безпліддя в даному випадку можуть бути функціональні порушення репродуктивної системи при збереженні нормальних анатомічних структур органів малого тазу. Стійка ановуляція протягом тривалого часу, а також відсутність адекватної корекції порушень менструальної функції призводять до розвитку ендокринно-залежних гінекологічних захворювань, проявом яких є первинне або вторинне безпліддя.

Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені етіологічним факторам та патогенетичним аспектам ендокринного безпліддя, відсутність комплексного аналізу причин виникнення дисфункції яєчників та точного діагнозу призводить до поліпрагмазії гормональних препаратів та низькій їх ефективності.

Крім цього, на теперішній час, достатньо складною та невивченою проблемою є ідіопатичне безпліддя. Це пов'язане, перш за все, з відсутністю у пацієнток з даним діагнозом явних ознак порушення репродуктивної функції, що визначає проведення більш поглибленого аналізу окремих ланок репродуктивної системи, як функціонального так і морфологічного характеру.

Отже, на сьогоднішній день, проблема зниження фертильності є досить актуальною. В той же час необхідно констатувати, що ефективність лікування безпліддя навіть з використанням новітніх методик, інструментарію та препаратів не перевищує 35-40%. Це можна пояснити недостатнім вивченням цілої низки причин, які призводять до порушення фертильності.

Одним з таких мало відомих та погано вивчених факторів є тазове венозне повнокрів'я, зокрема варикозне розширення вен яєчників. В той час як анатомічно подібному захворюванню у чоловіків – варикоцеле – надається досить велике значення, у жінок навіть сам факт існування даної патології суперечливий серед деяких авторів.

Розповсюдженість варикозного розширення тазових венозних колекторів серед жінок оцінюється від поодиноких випадків до 1/3 хворих, що страждають на безпліддя. Етіологічні та патогенетичні моменти виникнення функціонального безпліддя на фоні варикозного розширення вен тазу, зокрема яєчникових, за даними сучасної літератури вивчені недостатньо. Порушення відтоку венозної крові по оваріальній вені призводить до виникнення стазу та підвищення тиску у венозних колекторах внутрішніх статевих органів, що в подальшому призводить до перерозтягнення та потоншення венозної стінки, тим самим сприяє ендотеліальній дисфункції. Підвищення в'язкості та реологічних властивостей

крові, які мають місце, сприяють погіршенню транскапілярного гомеостазу та транспорту кисню до тканин. Гіпоксія яєчників впливає на їх функціональні властивості, а саме: припинення росту фолікулів та зменшенням їх кількості, розвитку дегенеративних змін в фолікулярному апараті, жовтих тілах яєчників. Крім цього, збільшення об'єму циркулюючої крові супроводжується застійними явищами не тільки в яєчнику, але і в матці, маткових трубах. Венозний застій в трубах викликає їх набряк, який може потягти за собою звуження просвіту маткових труб та зниження результативності їх функції. Отже, всі перелічені фактори можуть складати патогенетичну основу виникнення дисфункції статевих залоз та внутрішніх статевих органів з подальшим розвитком безпліддя.

Таким чином, порушенням венозного кровообігу в органах малого тазу належить значуща роль в структурі гінекологічної патології.

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації. Було обстежено 117 жінок репродуктивного (21 – 42 років) віку з безпліддям функціонального генезу. В ході виконання дослідження були використані: анкетно-анамнестичний, клінічний, біохімічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний, вірусологічний, імуноферментного аналізу, ультразвукового дослідження органів малого тазу з доплеровським картуванням, селективної оварікографії, тазової флебографії та лапароскопії, математичного статистичного аналізу.

За результатами аналізу встановлено, що клініко-анамнестичними особливостями жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле є підвищена питома вага пацієнток з інтелектуальною диференціацією праці та психоемоційним і фізичним навантаженням, висока частота перенесених дитячих інфекційних захворювань – 85,5%, запальних захворювань з боку ЛОР органів – 53,1%, органів дихання – 56,4%, сечовидільної системи – 43,5%, та в структурі гінекологічних захворювань – запалення додатків (45,2%), піхви та шийки матки (24,2%) із значним відсотком репродуктивних втрат в малих термінах вагітності (43,5%) регулярним

менструальним циклом (77,5%), звичайної тривалості (43,6%) з надмірною крововтратою під час менструації (54,8%) та тривалістю кровотеч більше 6,4 діб (50,1%) з ациклічними матковими кровотечами (37,1%), дисменореєю (56,4%) та передменструальними розладами (51,6%).

Встановлено, що анатоμο-функціональний стан органів малого тазу та венозної системи у жінок з безпліддям та оваріоварікоцеле характеризується зменшенням об'єму яєчників $4,1 \pm 0,1 \text{ см}^3$ та кількості антральних фолікулів $3,9 \pm 1,1$ з тенденцією до зменшення проградієнтно віку, зменшення товщини ендометрію в середині лютеїнової фази $8 \pm 1,4 \text{ мм}$, відсутність його адекватних секреторних змін (83,8%) на фоні 100% збільшення діаметру яєчникових вен переважно «розсипного» типу – 45,2%, переважно в лівій половині малого тазу – 80,6% I ступеню вираженості за А.Е Волковим – 75,8% з сповільненням їх кровообігу $0,7 \pm 0,05 \text{ см/с}$.

Виявлено, що гормональний профіль жінок з безпліддям та оваріоварікоцеле характеризується зниженням вмісту естрадіолу ($34,2 \pm 2,4 \text{ пг/мл}$) та прогестерону ($5,21 \pm 0,11 \text{ нг/мл}$) протягом всього менструального циклу на фоні підвищеної концентрації ФСГ в фолікулярній фазі циклу ($10,6 \pm 0,64 \text{ мМО/мл}$) з підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ, має місце статистично вірогідне зниження показників антимюлерового гормону $1,2 \pm 0,3 \text{ нг/мл}$ та інгібіну В $29,1 \pm 1,5 \text{ пг/мл}$, що є свідченням про недостатність яєчкового резерву зі зниженням гормонопродукуючої функції гонад.

За результатами дослідження виявлено, що у жінок з безпліддям та оваріоварікоцеле має місце дисфункція ендотелію, яка характеризується підвищеною продукцією судинних факторів росту, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу та проліферації, простагландину $F_{2\alpha}$ ($2086,3 \pm 138,7 \text{ пг/мл}$) та простагландину E_2 ($773,4 \pm 53,8 \text{ пг/мл}$), ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09 \text{ пг/мл}$), які володіють проагрегантними та прозапальними властивостями, зниженим рівнем простацикліну ($183,7 \pm 1,17 \text{ пг/мл}$) з антиагрегантними властивостями з

гіперкоагуляцією в системі гемостазу (зниження продукції тканинного активатора плазміногену ($4,2 \pm 0,5$ нг/мл) та посилення синтезу його інгібітору ($27,57 \pm 1,7$ УО/мл) на фоні збільшення концентрації Д-димеру в плазмі крові – ($0,77 \pm 0,08$ мкг/мл), з наявністю прямого сильного кореляційного зв'язку між маркерами ендотеліальної дисфункції та гіпопрогестеронемією, що свідчить про ішемізацію тканини яєчника та зниження його гормонпродукуючої функції.

Встановлено, що жінки з безпліддям та оваріоварікоцеле мали знижений оваріальний резерв в 74,4% випадків, що характеризується вкороченим менструальним циклом – 29,0%, з ациклічними матковими кровотечами – 37,1%, статистично вірогідно збільшеним рівнем ФСГ $12,4 \pm 3,08$ мМО/мл, зниженням показників інгібіну В – $22,9 \pm 0,14$ пг/мл та антимюлерового гормону - $0,76 \pm 0,2$ нг/мл на фоні зменшеного об'єму яєчників $-4,7 \pm 0,11$ см³ та кількості антральних фолікулів – $4,5 \pm 0,02$.

Розроблено патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики та лікування жінок з непліддям та оваріоварікоцеле, який базується на клінічних даних, результатах інструментальних методів обстеження та представлений двоетапною схемою: перший етап – покращення венозної гемодинаміки на фоні варикозного розширення яєчникових вен з/без дилатації інших венозних колекторів малого таза за допомогою консервативного терапевтичного комплексу у виглядікомбінації іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти, ультразвукової терапії з гелем актовегіна внутрішньовагінально в поєднанні з лапароскопічною резекцією яєчникових вен при наявності патологічного нирково-яєчничового рефлюксу; другий етап – регуляція рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в залежності від виду порушення гормонального балансу шляхом використання дидрогестерону або комплексу 17 β естрадіолу та дидрогестерону.

Доведено, що ефективність розроблених методів двотапного лікування безпліддя та оваріоварікоцеле характеризувалась покращенням венозної

гемодинаміки малого тазу за рахунок прискорення швидкості в тазових венозних колекторах, а саме в яєчникових - $7,24 \pm 0,12$ см/с, маткових - $7,32 \pm 0,06$ см/с та внутрішніх здухвинних венах - $7,32 \pm 0,11$ см/с із зниженням клінічних проявів дисгормональних порушень в 4,5 разів, достовірним збільшенням концентрації естрадіолу ($57,1 \pm 1,8$ пг/мл) та прогестерону ($16,29 \pm 0,6$ нг/мл), зниженням концентрації ФСГ в фолікулярну фазу циклу ($4,25 \pm 0,1$ МО/мл) з настанням спонтанної вагітності в 72,5% випадках та в 14,5 % після використання методик ДРТ.

Ключові слова: оваріоварікоцеле, безпліддя, варикозне розширення вен малого тазу, флестаз, оваріальна вена.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріоварікоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60. (Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).
2. Astakhova, O.V., Hryhorenko, A. M., Malinina, O. B. & Taran, O. A. (2020). Anatomic-functional state of pelvic organs in women with infertility and ovaricovaricocoele. *International Academy Journal Web of Scholar*, 2 (44), 52-58. (Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).
3. Astakhova, O.V., Malinina, O. B. & Hryhorenko, A. M. (2018). *Second International Conference of European Academy of Science*, 110-111. (Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).

4. Астахова, О.В., Малініна, О.Б. & Григоренко, А.М. (2018). Аналіз менструальної та репродуктивної функції у жінок з безпліддям та варикозним розширенням гонадних вен. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(4), 660-665. (Здобувач виконав набір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, приймав участь в аналізі результатів і формулюванні висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Astakhova, O.V. (2020). Pathogenetic aspects of infertility in women of reproductive age with ovarian varicocoele. *World Science Multidisciplinary Scientific Edition*, 6(58), 2, 9-13. (Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних).