

Міністерства охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Астахова Олена Василівна

УДК:618.177:618.13:616.14-007.64:616-092-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ОВАРІКОВАРІКОЦЕЛЕ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 О.В. Астахова

Науковий керівник: Григоренко Андрій Миколайович, доктор медичних наук,
доцент

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Астахова О.В. Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле. -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 дітородної 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 невиношування 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 зляжкісних 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 погановивчених 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 оваріографії, тазової флебографії та лапароскопії, математичного статистичного аналізу.

За результатами аналізу встановлено, що клініко-анамнестичними особливостями жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле є підвищена питома вага пацієток 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 анатомо-функціональний стан органів малого тазу та венозної системи у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле характеризується зменшенням об'єму яєчників $4,1 \pm 0,1$ см³ та кількості антральних фолікулів $3,9 \pm 1,1$ з тенденцією до зменшення проградієнтно віку, зменшення товщини ендометрію в середині лютеїнової фази $8 \pm 1,4$ 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 $0,7 \pm 0,05$ см/с.

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

За результатами дослідження виявлено, що у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце дисфункція ендотелію, яка характеризується підвищеною продукцією судинних факторів росту, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу та проліферації, простагландину F_{2α} ($2086,3 \pm 138,7$ пг/мл) та простагландину E₂ ($773,4 \pm 53,8$ пг/мл), ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл), які володіють проагрегантними та прозапальними властивостями, зниженим рівнем простацикліну ($183,7 \pm 1,17$ 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 оваріокуляріоцеле 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 оваріокуляріоцеле, 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-яєчникового рефлюксу; другий етап – регуляція рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в залежності від виду порушення гормонального балансу шляхом використання дидрогестерону або комплексу 17β естрадіолу та дидрогестерону.

Доведено, що ефективність розроблених методів двоетапного лікування безпліддя та оваріокуляріоцеле характеризувалась покращенням венозної гемодинаміки малого таза 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 ($4,25 \pm 0,1$ мМО/мл) з настанням спонтанної вагітності в 72,5% випадках та в 14,5 % після використання методик ДРТ.

Ключові слова: оваріоковарікоцеле, безпліддя, варикозне розширення вен малого тазу, флебостаз, оваріальна вена.

ANNOTATION

Astakhova S. P. Pathogenetic aspects of infertility treatment in women of reproductive age with ovaricariocele.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree in the field of study 22 Healthcare by specialty 222 – «Medicine». National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2020.

The dissertation is devoted to the solution of the actual problem of modern gynecology - improving the reproductive potential of women with infertility against the background of pelvic venous plethora by studying the cause and effect relationships and optimizing approaches to its diagnosis and treatment.

The problem of reproductive health in Ukraine has become of great importance in the last decades. The socio-economic crisis has led to a rapid rate of depopulation - a decrease in population. In terms of fertility rate, Ukraine is among the 8 countries with the lowest childbearing activity.

The incidence of infertility in the world ranges from 10-15 to 18-29% and there is a steady tendency to its rapid increase, which makes this pathology a national problem. The demographic consequences of infertility include a general decline in fertility. At a rate of infertile marriages of 15% and above, its impact on demographics far outweighs the overall impact of miscarriage and perinatal losses. It is difficult to overestimate the social significance of the problem of missing children in marriage. This is the instability of family relationships, the emergence of complex inferiority spouses, as well as reducing their social activity. The socio-psychological aspect of this problem is expressed in personal emotional experiences, marital conflicts, extramarital affairs and alcoholism among spouses who are in a barren marriage. The biological side of the problem is that infertility contributes to earlier aging. Women with long-term infertility are more likely to develop malignancies. The medico-genetic aspects of infertility also deserve great attention. An increase in

hereditary pathology transmitted from father to mother is not excluded due to the possibility of pathological mutations in the process of examination and treatment of infertile couples. The purely medical relevance of the issue is determined by the need to address a range of tasks related to timely diagnosis and improvement of treatment efficiency, as well as the organization and implementation of infertility prevention. Thus, infertile marriage, because of its practical meaningfulness, is regarded as a medical-demographic, socio-psychological, biological, medical-genetic and generally medical problem.

For the most effective fight against infertility it is necessary to know the most common causes of this condition. By etiopathological feature, all cases of female infertility are divided into: tubal - occurs as a result of obstruction of the fallopian tubes, endocrine - due to impaired function of the glands of the endocrine system, immunological - as a result of the formation of antisperm antibodies, which interfere with conception, infertility, in which the couple lacks objective reasons for impaired fertility.

Of greatest clinical interest is endocrine infertility, which results from hypothalamic-pituitary-ovarian failure, followed by impaired ovarian function. The cause of infertility in this case may be functional disorders of the reproductive system while maintaining normal anatomical structures of the pelvic organs. Persistent anovulation for a long time, as well as the lack of adequate correction of menstrual dysfunction lead to the development of endocrine-dependent gynecological diseases, manifestation of which is primary or secondary infertility. However, despite numerous studies on the etiologic factors and pathogenetic aspects of endocrine infertility, the lack of comprehensive analysis of the causes of ovarian dysfunction and accurate diagnosis leads to polypragmasia of hormonal drugs and their low efficiency.

In addition, idiopathic infertility is a complex and unexplored problem for the time being. This is due, first of all, to the absence in patients with this diagnosis of clear signs of impaired reproductive function, which determines a more in-depth analysis of individual parts of the reproductive system, both functional and

morphological.

So, today, the problem of fertility reduction is quite urgent. At the same time, it should be noted that the effectiveness of infertility treatment, even using the latest techniques, tools and drugs does not exceed 35-40%. This can be explained by insufficient study of a number of causes that lead to impaired fertility.

One of these little-known and unknown factors is the pelvic venous plethora, in particular the varicose veins of the ovaries. While anatomically similar disease in men - varicocele - is of considerable importance, in women even the very fact of the existence of this pathology is controversial among some authors.

The prevalence of pelvic varicose veins of the venous collectors in women is estimated from a single case to 1/3 of patients suffering from infertility. Etiological and pathogenetic moments of functional infertility on the background of pelvic varicose veins, in particular the ovary, according to modern literature has not been sufficiently studied. Increased inflow of venous blood through the ovarian vein is accompanied by phlebostasis and phlebohypertension in the venous sector of the internal genital organs. The thinning of the venous wall due to its stretching causes an increase in the permeability of the intercellular contacts of the endothelium and the appearance of intercellular edema. The increased viscosity and rheological properties of the blood, which take place in this way, lead to impaired transcapillary metabolism and transport of oxygen to the tissues. Reduced oxygen delivery to the ovary is reflected in its functional properties. Reduction of ovarian vascularization is accompanied not only by the cessation of follicle growth and decrease in their growth, but also by the development of degenerative changes in their structures. In the ischemic ovary, degenerative changes in the follicular apparatus, yellow bodies are observed, with subsequent spread to all structural elements of the ovary, which leads to its atrophy and decrease in functional properties. In addition, the increase in circulating blood volume is accompanied by stagnation not only in the ovary but also in the uterus, fallopian tubes. Venous congestion in the tubes causes their swelling, which can lead to narrowing of the lumen of the fallopian tubes and reduce the effectiveness of their function. Therefore, all of these factors can form the

pathogenetic basis for the occurrence of dysfunction of the genital glands and internal genital organs with the subsequent development of infertility.

Thus, impaired venous circulation in the pelvic organs plays a significant role in the structure of gynecological pathology.

All studies were conducted in compliance with the basic bioethical standards and requirements of the Declaration of Helsinki. 117 women of reproductive (21-42 years) age with infertility of functional genesis were examined. During the study were used: questionnaire-anamnestic, clinical, biochemical, bacterioscopic, bacteriological, virological, enzyme immunoassay, high-frequency ultrasonography with pulse Doppler imaging, selective ovarianography, pelvic phlebography.

According to the results of the analysis, it is established that the clinical-anamnestic features of women with infertility and ovaricariocele are an increase in the proportion of patients with intellectual differentiation of work and psycho-emotional and physical activity, high frequency of infectious diseases of childhood - 85.5%, diseases of the body by ENT organs - 53.1%, respiratory organs - 56.4%, urinary system - 43.5%, and in the structure of gynecological diseases - inflammation of the appendix (45.2%), vagina and cervix (24.2%) from with nocturnal abortion rate (43.5%) in pregnancy after 6 weeks (30.6%), regular menstrual cycle (77.5%), normal duration (43.6%) with excessive blood loss during menstruation (54, 8%) and its duration is more than 6 days (50,1%) with acyclic uterine bleeding (37,1%), dysmenorrhea (56,4%) and premenstrual disorders (51,6%).

The anatomical and functional state of the pelvic organs and venous system in women with infertility and ovaricariocele was found to be characterized by a decrease in ovarian volume of 4.1 ± 0.1 cm³ and the number of antral follicles 3.9 ± 1.1 with a tendency to decrease in the gradient age, decrease in the thickness of the endometrium in the middle of the luteal phase $8 \pm 1,4$ mm, the absence of its adequate secretory changes (83.8%) against the background of 100% increase in the diameter of the ovarian veins of the predominantly "scattered" type - 45,2%, mainly in the left half of the small pelvis - 80.6%.

The hormonal profile of women with infertility and ovaricariocele was found to be decreased by estradiol (34.2 ± 2.4 pg / ml) and progesterone (5.21 ± 0.11 ng / ml) during the entire menstrual cycle against the background of increased FSH concentration in the follicular phase of the cycle (10.6 ± 0.64 mIU / ml) to increase the ratio of FSH / LH, there is a statistically significant decrease in the antimuler hormone 1.2 ± 0.3 ng / ml and inhibin B 29.1 ± 1.5 PG / ml, which is evidence of insufficiency of the ovarian reserve with a decrease in hormone-producing function of the gonads.

The study found that women with infertility and ovaricariocele have endothelial dysfunction, which is characterized by increased production of vascular growth factors, indicating the activation of angiogenesis and proliferation, prostaglandin F 2α ($2086,3 \pm 138,7$ pg / ml) and prostaglandin E 2 (773.4 ± 53.8 pg / ml), endothelin-1 (4.3 ± 0.09 pg / ml), which have pro-aggregate and pro-inflammatory properties, reduced prostacyclin (183.7 ± 1.17 pg / ml) ml) with antiplatelet properties with hypercoagulation in the hemostasis system (reduction of of the tissue plasminogen activator (4.2 ± 0.5 ng / ml) and increased synthesis of its inhibitor (27.57 ± 1.7 IU / ml) against the background of increasing the concentration of D-dimer in the blood plasma - $0.77 \pm 0,08$ mcg / ml), with the presence of a direct strong correlation between the markers of endothelial dysfunction and hypoprogesteronemia, which indicates the ischemization of the ovarian tissue and a decrease in its hormone-producing function.

Women with infertility and ovaricariocele were found to have a reduced ovarian reserve in 74.4% of cases, characterized by a shortened menstrual cycle - 29.0%, with acyclic uterine bleeding - 37.1%, statistically significantly increased FSH $12.4 \pm 3,08$ mIU / ml, decrease of inhibin B indices - $22,9 \pm 0,14$ pg / ml and antimulyer hormone - $0,76 \pm 0,2$ ng / ml against the background of reduced ovarian volume - $4,7 \pm 0,11$ cm 3 and the number of antral follicles - $4,5 \pm 0,02$.

Pathogenetically grounded algorithm for diagnostics and treatment of women with infertility and ovaricariocele, based on clinical data, results of instrumental methods of examination and presented with a two-stage scheme: first stage - improvement of venous hemodynamics on the background of varicose veins and

ulcerations conservative therapeutic complex in the form of a combination of needle needles, methyl chalcone gesperdine and ascorbic acid, ultrasound therapy with actovegin gel intravaginally in combination with laparoscopic resection of the ovarian veins in the presence of pathological renal-ovarian reflux; the second stage is the regulation of the levels of the sex hormones - estradiol and progesterone depending on the type of hormonal balance disturbance by the use of dydrogesterone or complex 17 β of estradiol and dydrogesterone.

It was proved that the efficiency of the developed methods of two-stage treatment of infertility and ovaricariocele was characterized by improvement of venous hemodynamics of the pelvis due to the acceleration of the velocity in the pelvic venous collectors, namely in the ovaries - $7,24 \pm 0,12$ cm / s, uterine - $7,32 \pm 0,06$ cm / s and internal sciatic veins - $7,32 \pm 0,11$ cm / s with a decrease in clinical manifestations of dyshormonal disorders by 4.5 times, a significant increase in the concentration of estradiol (57.1 ± 1.8 pg / ml) and progesterone ($16,29 \pm 0,6$ ng / ml), reducing the concentration of FSH in the follicular phase of the cycle ($4,25 \pm 0,1$ mMO / ml) with the onset of spontaneous pregnancy in 72.5% of cases and in 14.5% after the use of ECF techniques.

Key words: ovaricariocele, infertility, varicose veins of the pelvis, phlebostasis, ovarian vein.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Астахова, О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.
2. Astakhova, O.V., Malinina, O. B. & Hryhorenko, A. M. (2018). *Second International Conference of European Academy of Science*, 110-111.
3. 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.

4. Astakhova, O.V., Hryhorenko, A. M., Malinina, O. B. & Taran, O. A. (2020). Anatomic-functional state of pelvic organs in women with infertility and ovarico-varicocele. *International Academy Journal Web of Scholar*, 2 (44), 52-58.

5. Astakhova, O.V.(2020). Patogenetic aspects of infertility in women of reproductive age with ovarian varicocele. *World Science Multidisciplinary Scientific Edition*, 6(58), 2, 9-13

ЗМІСТ

	Стор.
ПРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ВАРИКОЗНИМ РОЗШИРЕННЯМ ВЕН ТАЗА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1. Медико-соціальні, психологічні та демографічні проблеми безпліддя.....	26
1.2. Судинний фактор в генезі безпліддя у жінок репродуктивного віку.....	32
1.3. Поняття оваріального резерву та методи його визначення.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Клінічні методи дослідження.....	54
2.2. Лабораторні методи дослідження.....	54
2.2.1. Визначення рівня стероїдних гормонів.....	54
2.2.2. Визначення рівня факторів росту.....	55
2.2.2. Визначення рівня репродуктивних пептидів.....	55
2.2.3. Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції.....	55
2.2.4. Дослідження біоценозу піхви.....	55
2.2.5 Дослідження біоценозу піхви.....	57
2.3. Інструментальні методи дослідження.....	59
2.3.1. Ультразвукове дослідження.....	59
2.3.2. Селективна оваріографія та тазова флебографія.....	61
2.3.3. Ендоскопічне дослідження органів малого тазу.....	62
2.4. Методики математичного аналізу результатів дослідження.....	62
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП.....	64

3.1. Аналіз менструальної та репродуктивної функції жінок досліджуваних груп.....	64
3.2. Анатомо-функціональний стан венозної системи та органів малого тазу за даними інструментальних методів дослідження.....	87
РОЗДІЛ 4. ЛАБОРАТОРНИЙ СКРІНІНГ ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП.....	107
4.1. Рівень стероїдних гормонів та репродуктивних пептидів у жінок досліджуваних груп.....	107
4.2. Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у жінок досліджуваних груп.....	116
4.3. Кореляційні взаємовідносини між рівнем статевих гормонів, репродуктивних пептидів та маркерів функції ендотелію у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле.....	123
4.4. Оцінка оваріального резерву у жінок досліджуваних груп.....	132
РОЗДІЛ 5. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ОВАРІКОВАРІОЦЕЛЕ.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	157
ВИСНОВКИ.....	200
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	203
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	205
ДОДАТКИ.....	215

ПРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

БАР	- біологічно активні речовини
ВПГ	- вірус простого герпесу
ДГЕС-С	- дегідроепіандростерону сульфат
ЕФР	- епідермальний фактор росту
ІФР	- інсуліноподібний фактор росту
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
ПГ	- простагландини
T ₃	- тироксин
ТТГ	- тиреотропний гормон
ТФР	- трансформуючий фактор росту
ФНП	- фактор некрозу пухлини
ФР	- фактор росту
ФРФ	- фактор росту фібробластів
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
CMV	- цитомегаловірус
E ₂ /P	- співвідношення естрадіолу та прогестерону
Ig	- імуноглобулін
РАІ-1	- інгібітор тканинного активатора плазміногену
t-РА	- тканинний активатор плазміногену

ВСТУП

Актуальність теми. 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 дітородної 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 невиношування 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 злякисних 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 багатозначності 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 безпліддя, яке супроводжується порушенням овуляторної функції яєчників в наслідок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової недостатності з розвитком порушень як на центральному рівні регуляції так і на периферійному. Причиною безпліддя в даному випадку можуть бути функціональні порушення репродуктивної системи при збереженні нормальних анатомічних структур органів малого тазу – функціональне безпліддя. 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 функціонального 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 пацієток з даним діагнозом явних ознак порушення репродуктивної функції, що вимагає 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 оваріокоцеле, 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. Зміна в'язкості крові, яка має місце при даній патології сприяє 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 яєчниках, 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. Зокрема, аналіз сучасної літератури розширює погляд на патобіоз тазового венозного повнокрів'я, наслідком якого може бути безпліддя в результаті порушення гемодинаміки у внутрішніх статевих органах з розвитком оваріальної дисфункції. Однак в теперішній час даному фактору зниження фертильності в клінічній практиці не надається належна увага, немає системного підходу до діагностики даної проблеми в сучасній гінекології. Лікування різних форм функціонального безпліддя в більшості випадків проводиться без урахування супутньої патології, а саме оваріоковаріоцеле, яке може не тільки супроводжувати низку захворювань жіночого організму, але і ускладнювати їх перебіг та в деяких випадках слугувати причинним фактором, зокрема призводити до дисфункції жіночих статевих залоз з подальшим розвитком порушень репродуктивної функції.

Тому, враховуючи вищезазначене, постала необхідність проведення наукового дослідження щодо частоти зустрічаємості та варіантів варикозного розширення тазових венозних колекторів, зокрема яєчникових вен при безплідді, його впливу на стан яєчникового фолікулярного апарату та репродуктивну функцію жінок, встановлення етіопатогенетичних механізмів виникнення безпліддя на фоні оваріоковаріоцеле з розробкою методів діагностики та патогенетичної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №2 «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я жінок різних груп з прогнозуванням перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених» (№ держреєстрації 0110U005217).

Мета дослідження. Покращити репродуктивний потенціал жінок з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле шляхом вивчення причинно-наслідкових зв'язків та оптимізації підходів до його діагностики та лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести клінічну оцінку жінок з безпліддям з оваріоковаріоцеле шляхом аналізу даних анамнезу, оцінки репродуктивної та менструальної функції.
2. Вивчити та оцінити особливості анатомо-функціонального стану венозних колекторів органів малого тазу у жінок з безпліддям з оваріоковаріоцеле за результатами ультразвукового ангіосканування в поєднанні з кольоровим доплерівським картуванням, рентген контрастної селективної оваріографії та тазової флебографії, лапароскопії.
3. Оцінити гормональний профіль та рівень репродуктивних пептидів жінок з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле протягом менструального циклу шляхом визначення рівня фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонів, пролактину, дегідроепіандростерону (ДГЕА-С), кортизолу, прогестерону, естрадіолу, тестостерону.
4. Визначити показники функціональної активності ендотелію у жінок з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле з вивченням кореляційних зв'язків з гормональним профілем.
5. Вивчити оваріальний резерв жінок з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле опираючись на клінічні дані, оцінки гормональних та інструментальних методів дослідження.
6. Розробити та патогенетично обґрунтувати алгоритм діагностики і тактики диференційованого підходу до методів лікування жінок з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле та дослідити ефективність запропонованого комплексу за даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Об'єкт дослідження – оваріальний резерв, варикозне розширення яєчникових вен у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – клінічна характеристика, мікробіоценоз статевих шляхів, гормональний статус, стан функції ендотелію, рівень репродуктивних пептидів, анатомо-функціональний стан венозних колекторів органів малого

тазу, оваріальний резерв у жінок з безпліддям на фоні варикозного розширення яєчникових вен.

Методи дослідження: анкетно-анамнестичний, клінічний, біохімічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний, вірусологічний, імуноферментного аналізу, ультразвуковий із використанням пульсового доплерівського картування, селективної оваріографії, тазової флебографії та лапароскопії, математичного статистичного аналізу.

Наукова новизна дослідження. В дослідженні комплексно проведений аналіз стану репродуктивної системи жінок з безпліддям на фоні оваріооваріоцеле шляхом дослідження анамнестичних даних, особливостей менструальної, репродуктивної функції.

Вперше вивчено особливості анатоμο-функціонального стану венозної системи та органів малого тазу у жінок з безпліддям на фоні оваріооваріоцеле за результатами ультразвукового ангіосканування в поєднанні з кольоровим доплеровським картуванням, рентгенконтрастної селективної оваріографії та тазової флебографії, лапароскопії.

Розширено наукові дані про гормональний профіль жінок, функцію ендотелію судин та репродуктивні пептиди з проведенням корелятивного аналізу.

На основі проведених досліджень, а саме вивчення клінічних характеристик, оцінки гормонального фону, стану функції ендотелію, репродуктивних пептидів, показників інструментальних методів дослідження вперше оцінено оваріальний резерв у жінок з безпліддям на фоні оваріооваріоцеле.

Вперше проаналізовані причинно-наслідкові зв'язки та патогенетичні чинники виникнення безпліддя при варикозному розширенні яєчникових вен на основі комплексного дослідження гормонального профілю, ендотеліальної функції та кровопостачання органів малого тазу з визначенням корелятивних зв'язків.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених

досліджень розширили уявлення про етіологічні чинники та механізм виникнення безпліддя на фоні оваріоковаріоцеле.

На основі комплексного аналізу клінічних характеристик, гормонального гомеостазу, рівня репродуктивних пептидів та анатоמו-функціонального стану венозної системи та органів малого тазу з визначенням оваріального резерву розроблено патогенетично обґрунтований індивідуальний діагностично-лікувальний алгоритм корекції репродуктивної функції у жінок з оваріоковаріоцеле.

На основі клінічних даних та результатів інструментальних досліджень визначено покази до консервативного та хірургічного лікування оваріоковаріоцеле, а також сформульований диференційований підхід до вибору методу лікування безпліддя на фоні даного патологічного стану.

Особистий внесок здобувача. Самостійно автором проведено інформаційно-патентний пошук, розробка та аналіз амбулаторних карт жінок з безпліддям що дозволило визначити та обґрунтувати актуальність обраної теми, мету, завдання та створити дизайн дослідження.

Особисто автором проводилось динамічне клінічне спостереження за пацієнтками досліджуваних груп, забір біологічного матеріалу для досліджень, проведення інструментальних методів дослідження, консервативне та хірургічне лікування жінок з непліддям та варикозним розширенням вен малого тазу.

Дисертантом особисто розроблено алгоритм діагностики та комплексного підходу до поетапного ведення пацієток з безпліддям на фоні оваріоковаріоцеле.

Самостійно проведена порівняльна оцінка отриманих результатів, виконана їх статистична обробка, проведено результативний аналіз даних, що дало змогу автору сформулювати обґрунтовані висновки та розробити практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на Всеукраїнській

науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства“ (Тернопіль, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання акушерства і гінекології“ (Тернопіль, 2018), Міжнародному конгресі по перинатальній медицині «Перинатальна медицина: від сімейної амбулаторії до приватної клініки» (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 друковані праці, з них: 2 (1 моно) – статті в фахових виданнях України, 2 – статті в країнах ЄС/ОЕСП, фахових виданнях Польщі, 1 – тези міжнародній конференції Європейської Академії Наук

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках друкованого тексту, включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналіз та обговорення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, додаток. Перелік використаних джерел містить 100 найменувань (з них - 46 кирилицею, 54 - латиницею). Робота ілюстрована 41 таблицею та 40 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ВАРИКОЗНИМ РОЗШИРЕННЯМ ВЕН ТАЗА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Медико-соціальні, психологічні та демографічні проблеми безпліддя

Важливішим фактором розвитку економіки держави є чисельність населення, яке забезпечує відтворення трудового потенціалу. В Україні соціально-економічна криза обумовила швидкий ріст депопуляції. По показникам коефіцієнта народжуваності, Україна відноситься до 8 країн з найменшим рівнем дітородної активності. В теперішній час можна говорити про серйозну загрозу генофонду держави. За даними останнього перепису населення, українців 45 мільйонів. Однак, Державний комітет статистики України відмітив за останні декілька років зниження коефіцієнту народжуваності з 13,3 до 8,1, що призвело до скорочення чисельності населення на 1 мільйон 488 тисяч та процесу старіння. Все це говорить про загрожуєчий стан репродуктивного здоров'я українців [4,6,9,79].

В Національній програмі «Репродуктивне здоров'я 2001-2005», затвердженої Наказом президента України від 26 березня 2001 року за №203/2001 говориться: «Аналіз кількісних та якісних характеристик населення за останнє десятиріччя свідчить про те, що Україна перебуває в стані глибокої демографічної кризи. Це негативно впливає на розвиток продуктивних сил, рівень добробуту населення, загальну економічну ситуацію в державі». В зв'язку з цим, одночасно була прийнята державна програма «Заохочування народжуваності 2001-2006». У відповідності з наказом Кабінету міністрів України від 27.12.2006 р. №1849, для подальшого виконання комплексу заходів, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я населення, затверджена та продовжує працювати державна програма «Репродуктивне

здоров'я нації» [10, 22,28].

Згідно рекомендаціям дій міжнародної конференції з питань народонаселення та розвитку, репродуктивне здоров'я оцінюють наступними показниками: демографічні показники, медичні показники, кількість ЗПСШ, частота безпліддя. Таким чином, зменшення безплідних шлюбів уявляє собою важливий резерв в покращенні репродуктивного здоров'я нації.

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.

Безпліддям слід вважати стан подружжя, при якому за тими чи іншими причинами, що відбуваються в організмі жінки або чоловіка або обох партнерів, вагітність не настає при регулярному статевому житті без використання будь-яких засобів контрацепції протягом 12 місяців при умові дітородного віку [5,11,88].

До демографічних наслідків безпліддя відноситься загальне зниження народжуваності. При частоті безплідних шлюбів 15% та вище вплив його на демографічні показники значно перевищує сумарний вплив невиношування 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. З відсутністю дітей пов'язаний значний відсоток розлучень. За деякими даними, до 70% безплідних шлюбів розриваються, тоді як в родинях з дітьми кількість розлучень складає лише 8%. Соціально-психологічний аспект даної проблеми виражається в особистих душевних переживаннях, сімейних конфліктах, позашлюбних зв'язках та алкоголізмі серед подружжя, які знаходяться в безплідному шлюбі. У безплідних жінок відмічено збільшення тривожності, агресивності, зменшення загальної активності із зниженням працездатності. 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 [42,59, 62, 64].

Виходячи з сучасних даних, виділяють жіноче безпліддя, чоловіче безпліддя, а також «відносне безпліддя». Частота їх зустрічаємості коливається в різних дослідженнях. Середня частота жіночого безпліддя при безплідному шлюбі складає 40-50%, чоловічого – 30-40%. Однак низка авторів вказують, що жіноче безпліддя в 2-3 рази перевищує чоловіче. Хоча маються вказівки на те, що рівень чоловічого безпліддя в 2 рази перевищує жіноче. За зовнішнім протиріччям даних ховається факт регіональних особливостей структури безплідного шлюбу, або ж внаслідок недостатньої розробки даного питання та різних методичних підходів.

Жіночим вважається безпліддя, якщо внаслідок різних змін в організмі жінки не відбувається зачаття. Виділяють безпліддя первинне, якщо у жінки не було жодної вагітності при регулярному статевому житті, та вторинне, якщо вагітності були.

В структурі жіночого безпліддя превалює вторинне безпліддя, яке складає 66% всіх випадків в містах та 82% в сільській місцевості. При узагальненні результатів епідеміологічних досліджень ВОЗ також було виявлено перевагу вторинного безпліддя.

За етіопатологічною ознакою всі випадки жіночого безпліддя поділяють трубне, яке виникає внаслідок непрохідності маткових труб, ендокринне – внаслідок порушення функції залоз ендокринної системи, імунологічне – в

результаті утворення антиспермальних антитіл, що перешкоджають зачаттю, безпліддя внаслідок вроджених або набутих змін анатомічного характеру та поєднане безпліддя внаслідок поєднання декількох факторів. Безпліддя, яке виникає внаслідок функціональних порушень репродуктивної системи при збереженні нормальної анатомічної структури органів малого таза вважається функціональним безпліддям [22, 28, 51].

Серед факторів жіночого безпліддя домінують запальні захворювання жіночої статеві сфери, що низкою авторів розглядається як наслідок штучних абортів, після виконання яких спостерігається 49% випадків вторинного безпліддя. Деякі дані свідчать про прямий зв'язок рівня гінекологічної захворюваності з рівнем жіночого безпліддя. Серед факторів вторинного безпліддя одно з ведучих місць займає порушення прохідності маткових труб як наслідок перенесених запальних захворювань геніталій. За даними С.М. Омарова в 52,2% випадків у мешканок міста та в 42% випадків у сільських жінок безпліддя є наслідком запалення внутрішніх статевих органів. За іншими даними цей показник досягає 60%. За даними українських авторів, трубно-перитонеальний фактор в структурі безпліддя в країнах Європи займає перше місце, а частота викликаного ним безпліддя досягає 18-37% [36,98].

Виявлення спектру вірусно-бактеріальних факторів, індукуючих безпліддя в шлюбі, вказує на значну роль хламідійної інфекції, яка діагностується у 65,8% жінок, страждаючих трубно-перитонеальним безпліддям. В цілому хламідією інфіковано від 500 мільйонів до 1 мільярда людей. Вітчизняні автори приводять наступні дані про інфікування жінок, що звернулися з приводу безпліддя: хламідії спостерігалися в 30%, цитомегаловірусна інфекція – в 24%, гарднерели – в 19%, уреоплазма – в 15%, токсоплазма – в 13%, мікоплазма – в 10% та вірус краснухи – в 8% випадків.

Певна роль в розвитку безпліддя належить ендометріозу, який за даними лапароскопії, зустрічається в залежності від регіону у 2,6-20% жінок. Н.А. Щербіна з співавторами приводять наступні теорії розвитку трубно-перитонеального безпліддя при ендометріозі. Ендометріюїдні вогнища,

внаслідок свого функціонування та потрапляння на очеревицу малого таза, призводять до активації тканинно-макрофагальної та в подальшому сполучнотканинної систем, що є однією з причин утворення злукового процесу, що порушує прохідність труб. Згідно іншої концепції, ендометріюїдні імпланти продукують простагландини, які призводять до порушення перистальтики маткових труб та порушенню процесів просування яйцеклітини. Розвиток трубно-перитонеального безпліддя також пов'язаний з імунологічним дисбалансом. Аутоімунні зміни, які відбуваються в маткових трубах, є однією з причин порушення транспорту гамет [59,76].

Безпліддя спостерігається також при міомах матки та пухлинах яєчників. Виявлена роль аномалії статевих хромосом в генезі жіночого безпліддя. Особливої уваги заслуговує група пацієнток з підвищеним рівнем пролактину в зв'язку з високою частотою наявності в них мікро- та макроаденом гіпофіза. Ця група жінок складає до 40% всіх хворих на безпліддя. В групі пацієнток з нормальним рівнем пролактину найбільш частим фактором безпліддя є СПКЯ, гіперандрогенні стани різного генезу тощо.

Деякі автори суттєве значення надають так званим психогенним або психосоматичним факторам жіночого безпліддя, під яким розуміють недостатню частоту статевих актів, страх відсутності вагітності, невротичні приступи, розлади сексуального розвитку, недостатнє відчуття материнства, фригідність, свідоме бажання не завагітніти. Доля цих факторів може досягати 20-25% та їх наявність пояснює безпліддя в родинях з відсутністю зовнішніх функціонально-фізіологічних уражень статевої сфери подружжя [62,85,87].

Серед причин ендокринного безпліддя домінують фактори гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової недостатності та тісно пов'язані з нею овуляторні порушення. Найбільш маніфестним проявом дисфункції репродуктивної системи є порушення менструального циклу. У переважної кількості (84,3%) жінок з гормонально-обумовленим безпліддям такі порушення спостерігаються з періоду статевого дозрівання. За думкою авторів, стійка тривала ановуляція, а також відсутність корекції порушень менструальної функції призводять до

розвитку ендокринно-залежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинне безпліддя. Найбільші складності в клінічному відношенні зустрічаються у пацієток з безпліддям та регулярними менструаціями. Частота безпліддя при регулярному менструальному циклі за даними різних авторів коливається від 30% до 70%. Роль ендокринної патології як причини безпліддя у пацієток з збереженим менструальним ритмом широко обговорюються.

Певну цікавість представляє так зване безпліддя неясного генезу або ідіопатичне безпліддя, під яким слід розуміти відсутність настання вагітності серед подружжя, які не мають явних порушень фертильності. Частота такого виду безпліддя складає близько 15%. Пацієнтки з даним діагнозом мають регулярний менструальний цикл, прохідні маткові труби, фертильну сперму чоловіка. В них виключена патологія органів малого таза, оцінений гормональний профіль та проведено патоморфологічне дослідження ендометрію. Безпліддя неясного генезу є достатньо складною проблемою, що пов'язане з відсутністю у даних пацієток явних ознак порушення репродуктивної функції, що визначає більш поглиблений аналіз стану окремих ланок репродуктивної системи, як функціонального так і морфологічного характеру [75,76].

Отже необхідно відмітити, що виявлення причин безпліддя уявляє собою досить складне завдання, так як це явище нерідко визначається не одним, а декількома факторами соматичного, психологічного та соціального характеру, при цьому для оцінки перспектив лікування важливо визначити, який з вказаних факторів відіграє ведучу роль.

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. Хоча порушенням венозного кровообігу в органах малого тазу належить значуща роль в розвитку гінекологічної патології. Зокрема, аналіз сучасної літератури розширює погляд на патобіоз тазового венозного повнокров'я, наслідком якого може бути безпліддя в результаті порушення гемодинаміки у внутрішніх статевих органах з розвитком дисфункції жіночих статевих залоз. Однак в теперішній час даному фактору зниження фертильності в клінічній практиці не надається належна увага [16,39,40].

Комплексні підходи до діагностики та лікування безпліддя з урахуванням всіх ланок патогенезу з позиції ліквідації тазового венозного повнокров'я, поліпшенням кровопостачання статевих залоз та покращенням гормонального гомеостазу висвітлена в невеликій кількості робіт та потребує подальшого вивчення [85, 87, 99].

1.2 Судинний фактор в генезі безпліддя у жінок репродуктивного віку

Відомо, що варикозне розширення вен малого таза не тільки призводить до різних гінекологічних захворювань (міома матки, пухлини яєчників), та може спричиняти порушення менструальної та репродуктивної функції. В урологічній практиці дану проблему лікують достатньо успішно, проте в гінекологічній практиці варикозне розширення вен малого таза, до теперішнього часу залишається в тіні та частіше вважається випадковою діагностичною знахідкою. В той же час невідомий хронічний тазовий біль, безпліддя неясного генезу зустрічаються приблизно у 10% пацієток. Такі пацієнтки тривалий час безуспішно отримують лікування з приводу порушень функції яєчників, хронічного запального процесу додатків матки, генітального ендометріозу. Тривала, часто необґрунтована антибактеріальна та гормональна терапія ще більш порушує стан хворої, викликаючи порушення функції

печінки, розвиток дисбактеріозу тощо. Неможливість мати бажану дитину, підвищує емоціональну лабільність жінки, порушують її соціальний статус, знижує працездатність. Ймовірно тому діагностика та лікування хронічного флебостазу внутрішніх статевих органів представляє в теперішній час важливу медичну та соціальну проблему [3,69,70].

Дослідники венозної частини серцево-судинної системи завжди наполегливо підкреслювали необхідність ретельного вивчення даного відділу кровообігу, так як вени не є пасивним компонентом судинної системи, а навпаки, за думкою деяких авторів, більш реактивні ніж артерії. Функціональне навантаження венозного русла значно більше в порівнянні з артеріальним. Різноманіття функцій венозного відділу судинної системи обумовило особливості будови її стінок та специфічні риси нейрогуморальної регуляції їх просвіту. Вени містять 75-80% об'єму всієї крові, тому венозна система тонко та надійно регулюється.

Венозна система малого таза жінок сформована багаточисельними тонкостінними судинами, адвентиція яких нещільно пов'язана з оточуючою сполучною тканиною. Порівняно невелика товщина стінок вен та можливість пасивних змін їх просвіту визначають умови для значного впливу екстравакулярних факторів на венозний кровообіг. На відміну від венозних судин нижніх кінцівок тазові венозні судини мають недостатність клапанів та її функціональні можливості в значному ступеню залежать від зовнішньої підтримуючої системи. Ця особливість дозволяє венам видовжуватися та розширяться під час вагітності, однак робить їх чутливими при можливому перенавантаженні об'ємом, тим більше, що циклічне підвищення рівня естрогенів протягом репродуктивного віку створює додаткові умови для розширення просвіту вен [24,39,99,100].

Вперше в гінекологічній практиці було визнано значення варикозного розширення вен тазу в генезі хронічного болю в нижніх відділах живота. Ще в кінці XIX сторіччя В.Ф. Снегирьов писав про варикозне розширення вен тазу: «Страждання це несе за собою величезну кількість больових відчуттів як

місцевих так і загальних та навіть відображених нервових проявів». Їм вперше були виділені клінічні ознаки, по яким при відсутності інших гінекологічних захворювань (пухлини, абсцеси) можливо було припустити наявність у хворої розширення вен та венозних сплетень в товщі широких та круглих маткових зв'язок. За думкою автора, на застійне повнокров'я в малом тазу вказує біль різної інтенсивності в нижніх відділах живота, болючість та пастозність тканини в ділянці широких маткових зв'язок, більше зліва при вагінальному дослідженні, часте поєднання цих ознак з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

Пізніше про взаємозв'язок між захворюваннями жіночих статевих органів та змінами в системі кровообігу писали С. Menge та співавтори. Однак лише в середині ХХ сторіччя дослідники підтвердили значення застійного венозного повнокров'я в генезі хронічного тазового болю. Доповнило накопичення анатомічних даних проведення рентгенологічного вивчення вен таза, в тому числі вибіркового контрастування вен матки та яєчників. Результати серії аутопсій та селективних ниркових венографій підтвердили концепцію про функціональну недостатність яєчничкової вени як потенціальної причини хронічного тазового болю. Однак питання фізіології та патології венозного кровообігу внутрішніх статевих органів ще довгий час не являлися предметом широкого вивчення. Лише в останні десятиріччя розвиток та удосконалення ультразвукового, рентгенологічного та ендоскопічних методів дозволило повному розглянути стару проблему – варикозне розширення вен малого таза [80,81].

Нажаль, літературні дані про частоту варикозного розширення вен малого таза у жінок все ще вкрай суперечливі та малочисельні. Так, А. Каурріла при виконанні маткової флебографії діагностував варикозне розширення вен малого таза як самостійну нозологічну одиницю у 20% пацієнток з хронічним тазовим повнокрів'ям. R. Beard при співставленні результатів лапароскопії та венографії виявив венозне застійне повнокрів'я таза у 91% жінок з синдромом хронічного тазового болю. При лапароскопії у жінок з синдромом хронічного тазового

болю частота верифікації варикозного розширення венозних колекторів малого тазу коливається від 3% до 22%. При комплексному ультразвуковому, термографічному, флебографічному обстеженні жінок з ідіопатичним непліддям хронічний венозний застій в тазових органах, обумовлений порушенням венозного нирково-яєчникового кровообігу, зустрічається в 37,8% випадків. Поряд з цим при порівнянні ехографічного та флебографічного дослідження частота варикозного розширення яєчникових вен складає лише 5,4% при цьому в 6% випадків захворювання протікає безсимптомно, в 94% супроводжується больовим синдромом, порушенням менструальної функції, безпліддям [83,94,99].

Пояснення високої частоти оваріокоцелі витікає з анатомо-фізіологічних особливостей кровозабезпечення органів малого тазу. Виражена венозна сітка з анастомозами утворюють єдине потужне венозне сплетення матки та піхви, яке протистоїть значному (при вертикальному положенні тіла) гідростатичному тиску. Припускають, що саме ці обставини обумовлюють виникнення венозного застою в тазових органах. Венозні судини матки утворюють її своєрідний каркас. Спіральні вени ендометрію переходять в радіальні і аркуатні вени міометрію. Гілки їх зливаються з гілками маткових вен, які утворюють сплетення у ребра матки. Можна відмітити 3 шляхи відтоку венозної крові від вказаного сплетення.

Група вен верхнього відділу направляються назовні до воріт яєчника та перетворюються в лійко-тазовій зв'язці в яєчникову вену, яка в заочеревинному просторі прямує з однойменною артерією в верх та впадає зліва в ниркову вену під прямим кутом, а справа в нижню порожнисту вену під гострим кутом дещо нижче місця впадіння правої ниркової вени. Цим і пояснюється розвиток оваріокоцелі переважно з лівого боку. Вени середнього відділу з'єднуються завдяки багаточисельним анастомозам з венами нижнього відділу, саме з так званим піхво-матковим сплетенням, яке відводить кров з шийки матки та піхви. Воно знаходиться навколо піхви та у перехідній частині в шарі клітковини між широкими зв'язками матки. Відтік крові з матково-піхвового

сплетення відбувається по матковим венам у внутрішні здухвинні вени. Крім того, піхво-маткове сплетення з'єднується з венами бокових ділянок та нижнього відділу сечового міхура, перетворюється далі в міхурові-піхво-сплетення та направляється назовні в верхній відділ параметрію, яке розміщене донизу від сечоводу та впадає або в середнє маткове сплетення, або безпосередньо в гіпогастральну вену. Вени нижнього відділу піхви анастомозують з венами зовнішніх статевих органів. Відтік крові від яєчників відбувається як по яєчниковій вені, так і по яєчниковій гілці маткової вени, яка, спрямовуючи донизу по ребру матки, входить у склад матково-піхвового сплетення. Слід відмітити, що для жіночої статевої системи характерні спіралеподібний хід артерій та вен та їх розгалуження. Крім цього, розподілення судин в яєчнику залежить від фази розвитку фолікула. Так, в період росту первинних фолікулів в внутрішній оболонці формується судинне сплетення, складність якого зростає до часу овуляції та формування жовтого тіла, та зникає по мірі його зворотнього розвитку [72].

Для кращого уявлення механізму варикозної деформації венозних колекторів малого тазу потрібно акцентувати деякі гемодинамічні особливості останніх. Знижений кров'яний тиск (15-20 мм.рт.ст) та незначна швидкість кровотоку визначають відносно слабкий розвиток еластичних елементів в венах та більшу їх розтягненість. Флебоектазія, тобто обмежене патологічне розширення вен та капілярів, є наслідком по крайній мірі двох факторів. По-перше, порушення перфузії крові та підвищення внутрішньосудинного тиску, по-друге – зміни в самій судинній стінці. Якщо в звичайній ситуації зниження перфузії крові та внутрішньосудинна гіпертензія призводять лише до циліндричного розширення вен, стінки яких поступово пристосовуються до нових умов та стають більш потужними та міцними, то при випадінні цього пристосування виникає застійний набряк, руйнуються еластичні волокна венозної стінки, а м'язовий шар нерівномірно розподіляється на окремі пучки. Далі приєднується клітинна запальна інфільтрація та значне новоутворення сполучної тканини. При наявності цього судина тим скоріше

розширюється, чим вище діючий на неї кров'яний тиск [42,51,77,78,82].

Видовження та розширення капілярів та венул при порушенні венозного відтоку сприяє зниженню швидкості кровотоку та призводить до перерозподілу формених елементів крові. Еритроцити завдяки своїм меншим розмірам та високої еластичності відтісняють лейкоцити до стінок венул, де ті вступають в безпосередній контакт з ендотеліоцитами та проходять судинну стінку. Під час міграції значна частина лейкоцитів розпадається, про що свідчить зростання активності еластази та лактоферину. Таким чином, відбувається розширення зони пошкодження ендотелію та збільшення в крові концентрації адгезивних молекул та інших медіаторів запалення. Цікаво, що запальна реакція не завжди набуває системний характер. Напевно, це пов'язано з тим, що медіатори запалення якимось чином фіксуються на поверхні ендотеліоцитів, що обмежує площу лейкоцитарної агресії. Трансцелюлярна та міжклітинна міграція лейкоцитів залишає за собою відчинені «проходи» в капілярній стінці діаметром приблизно 50-100 нм, тим самим сприяючи збільшенню виходу до позасудинного русла білків плазми. Вихід фібриногену разом з зниженням фібрінолітичної активності призводить до інтерстиціального відкладання фібрину у вигляді фібринових «манжет». Вони перешкоджають проникненню кисню та поживних речовин, сприяючи таким чином тканинну гіпоксію, порушенню живлення з розвитком трофічних змін в м'яких тканинах з посиленням викиду тканинних (гістамін, серотонін, ацетилхолін, простагландини) та плазмових (брадикінін, каллідін) факторів, які, в свою чергу, підвищують проникність капілярів та викликають розвиток ендотеліальної дисфункції [8, 10].

Якщо враховувати, що ознаки венозного застою виникають вже на ранніх стадіях варикозної хвороби, то зміни функціональної активності ендотелію є одним з перших ланок патогенезу захворювання. Ендотелій являється активним паракринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично усіх захворювань. Процеси дисфункції та дизрегуляції ендотелію, механізми пошкодження структури венозної стінки продуктами

метаболізму активованих лейкоцитів та гіпертрофії венозної стінки в результаті фенотипічної модуляції гладком'язових клітин є основними ланками патогенезу варикозної трансформації вен.

Виникнення оваріокоцеле слід розглядати в двох аспектах: з одного боку, як вторинні зміни вен при наявності різних гінекологічних захворювань (пухлини яєчника, матки, запалення придатків матки), з іншого – як результат первинної патології вен, що обумовлена існуванням вродженого або набутого лівобічного рено-оваріального рефлексу. В 76% випадків варикозне розширення вен малого таза є самостійним захворюванням [25,30,85,89,100].

Наукові дані про причини розвитку оваріокоцеле вкрай суперечливі. Венозна циркуляція у внутрішніх статевих органах визначається гемодинамічним взаємозв'язком між лівої нирковою веною, лівою яєчникомовою веною та гроноподібним сплетенням яєчника. В теперішній час одним з патогенетичних значень в розвитку первинного флестостазу надають органній веноній нирковій гіпертензії і як наслідок ретроградному току ниркової крові по лівій яєчникомовій вені (незалежно від причини неспроможності її клапанів). В результаті формується обвідний рено-кавальний шлях із зворотнім током венонної крові по яєчникомовій вені в гроноподібне сплетення та далі по матковопіхвовому сплетенню у внутрішню здухвинну вену зліва та через гроноподібне сплетення справа у нижню порожнисту вену.

Анатомічна особливість відтоку венонної крові від лівого яєчника лежить в тому, що ліва внутрішня яєчникомова вена відкривається в ліву ниркову вену під прямим кутом та при порушенні циркуляції крові по нирковій вені є основою для виникнення реногонадного рефлюкса в гроноподібне сплетення яєчника. Наявність в яєчникомовій вені клапанів сприяє антеградному кровотоку, внаслідок чого при черезматковій флестографії контрастування її відбувається до першого венонного клапану. Недостатність клапанного апарату яєчникомової вени з заміною кровотоку на ретроградний є результатом компенсаторної перебудови венонного русла, яка здійснює компенсацію тиску в венонній системі нирки [16,17].

Внаслідок зворотного току ниркової крові значні зміни відбуваються в позаорганних венах яєчників. Завдяки резервуарно-ємним можливостям поза- та внутрішньоорганних структур яєчника (гроноподібні та яєчникові сплетення) відбувається депонування значної кількості крові, що призводить до флебогіпертензії та венозному повнокров'ю в яєчнику. Перерозтягнення венозної стінки та її потоншення супроводжується збільшенням проникливості останньої та виникненням міжклітинного набряку. При цьому відмічається зміна реологічних властивостей крові, що призводить до ішемії яєчника, що відображається на функції останнього. Зменшення васкуляризації яєчників супроводжується не тільки зменшенням розмірів фолікулів з розвитком дегенеративних змін в їх структурах. Супроводжуючий венозний застій лімфостаз поглиблює порушення циркуляції та трофіки, призводячи до розвитку рубцево-склеротичних процесів.

Флебогіпертензія розповсюджується на весь венозний спектр внутрішніх статевих органів та супроводжується застійними явищами не тільки в яєчниках, але і в матці, маткових трубах, піхві. При цьому веностаз забезпечує формування численної сітки міжорганних вено-венозних анастомозів, а також включення в кровоток не функціонуючих в нормі колатералей, компенсуючи перевантаження венозної сітки. В силу невеликих функціональних можливостей колатеральний кровообіг при тривало існуючій гіпертензії в венозному секторі внутрішніх статевих органів не може забезпечити адекватний відтік крові, що призводить до його декомпенсації [8,10,37,41,56,69].

Збільшення об'єму циркулюючої крові в органах малого тазу супроводжується перерозподілом кровотоку. Матково-піхвове венозне сплетення частково розвантажує судинну систему внутрішніх статевих органів шляхом скидання частини крові в вени зовнішніх статевих органів та прямокишкове венозне сплетення. Цим пояснюються гемороїдальні прояви та біль в прямій кишці у 26% жінок з варикозним розширенням вен малого тазу. Венозний застій в маткових трубах супроводжується їх набряком, який може

потягнути за собою звуження просвіту труби та зниження результативності її функції.

За даними Є.В. Галкіна порушення венозного нирково-яєчникового кровообігу зустрічаються у 37,8% інфертильних жінок, при цьому найбільш часто (65,9%) ретроградний нирково-яєчниковий кровоток є наслідком вродженої (первинної) клапанної недостатності яєчникової вени.

Отже, враховуючи вище наведені дані, можна стверджувати про патогенетичне значення тазового венозного повнокрів'я, а саме варикозного розширення яєчникових вен, в порушенні фертильності за рахунок погіршення кровозабезпечення органів малого таза, а саме яєчників. В результаті ішемія і гіпоксія внутрішніх статевих органів, а саме гонад, призводить до виникнення різних дисгормональних порушень, розладів менструальної функції від недостатності лютеїнової фази до хронічної ановуляції в наслідок зниження гормонпродукуючої функції яєчників на фоні морфологічної неповноцінності фолікулів, дистрофічних, а потім і атрофічних процесів, що відображується на оваріальному резерві жінок з варикозним розширенням вен малого таза, зокрема оваріковарікоцеле [19,47].

1.3 Поняття оваріального резерву та методи його визначення

Поняття «оваріальний резерв», не дивлячись на його широке застосування в джерелах літератури, сформульовано недостатньо чітко. Під оваріальним резервом розуміють функціональний резерв яєчника, якій визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікулу з повноцінною яйцеклітиною [3]. Оваріальний резерв – показник, який відображує величину фолікулярного пулу яєчників та якість ооцитів, який знижується з віком та визначає стан репродуктивної функції жінки. Деякі автори визначають, що оваріальний резерв це здатність яєчників адекватно відповідати на оваріальну стимуляцію ростом повноцінних фолікулів, які містять здорові яйцеклітини. Оваріальний резерв відображує кількість фолікулів в яєчниках

(примордіальний пул та ростучі фолікули) та залежить від фізіологічних та патологічних факторів. Відповідно, оваріальний резерв є важливою складовою репродуктивного потенціалу жінки [13,20,61,71].

Починаючи з 1987 року відмічена підвищена цікавість до можливості скринінгу оваріального резерву, з тих пір було запропоновано та вивчено багаточисельні тести, включаючи визначення базального рівня гормонів, біофізичні тести, біопсія яєчників та стимуляція функції яєчників в циклах ДРТ. До середини 90-х років стало очевидно, що важливою умовою для вибору тестів є мінімальна інвазивність, висока надійність та можливість прогнозувати як кількісні так і якісні параметри оваріального резерву.

Аналіз даних літератури дозволив сформулювати групи методів, на основі яких можна отримати значиму інформацію про функціональний стан яєчників.

Методи оцінки оваріального резерву включають клінічні дані (вік, характер менструального циклу, наявність хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, перенесені оперативні втручання на додатках, тощо), визначення рівня жіночих статевих гормонів (базальний рівень естрадіолу, базальний рівень ФСГ, базальний рівень ЛГ, співвідношення ФСГ/ЛГ, рівень антимюлерового гормону, базальний рівень інгібіну В), тести з навантаженням (тест з кломіфену цитратом, тест з одноразовим введенням агоністу ЛГ-РГ, тест з екзогенним ФСГ), ультразвукові дослідження (вимірювання розмірів та об'єму яєчників, визначення кількості антральних фолікулів), доплерометричне визначення кровотоку в яєчниках, підрахунок кількості фолікулів в матеріалі біопсії яєчників [23,27,48,49].

Вік жінки безумовно визначає стан її репродуктивних можливостей, хоча існують достатньо широкі індивідуальні особливості, які залежать переважно від генетичного потенціалу. Достатньо відомо, що з кожним менструальним циклом загальна кількість фолікулів зменшується, а при зникненні останніх фолікулів настає менопауза. Індивідуальний біологічний вік жінки включає індивідуальні коливання часу менархе (10-16 років) та менопаузи (45-55 років). Однак, слід відмітити, що наявність менструальної та навіть овуляторної

функції не характеризує в повній мірі репродуктивний потенціал жінки.

При деяких гінекологічних захворюваннях оваріальний потенціал також значно зменшується. Так, запальні захворювання репродуктивних органів, які супроводжуються склерозуванням тканин з порушенням живлення фолікулярного апарату, характеризується значним зниженням оваріального резерву. Крім цього, значну роль в зменшенні оваріального резерву відіграють оперативні втручання на органах малого таза. Достатньо відомо, що у жінок, які лікуються з приводу непліддя, в анамнезі часто мають місце перенесені оперативні втручання, які можуть бути причиною безпліддя внаслідок злукового процесу в малому тазу, наприклад після перенесеної апендектомії, або бути спробою лікувального впливу, наприклад при виконанні відновлення прохідності маткових труб та розсічення злук, мікрохірургічної пластики труб, видалення вогнищ ендометріозу тощо. Вкрай розповсюджені резекції з приводу різноманітних кість яєчників, при лікуванні СПКЯ, які призводять до зменшення фолікулярного апарату та тим самим до зниження репродуктивного потенціалу жінки. Цікаві дані отримані Е. Khalifia, який вивчав оваріальний резерв у 162 жінок з одним яєчником та 1066 жінок з двома яєчниками, які проходили лікування в програмі ЕКЗ. Автор виявив, що у жінок з одним яєчником був значно збільшений базальний рівень ФСГ та, відповідно, знижена кількість отриманих ооцитів [33,34,55,90].

Іншими факторами, які призводять до зниження оваріального резерву, є вплив різних хімічних речовин, пестицидів, гербіцидів, важких металів та продуктів хімічного синтезу, що широко використовуються в сільському господарстві та промисловості.

Обговорюється роль паління в зменшенні оваріального резерву. Так, в дослідженні F. Sharara показано, що у жінок, які палять, середній базальний рівень ФСГ складає 15,0 мОд/л, тоді як у жінок, які не палять тієї ж вікової групи цей показник – 12,4 мОд/л. Менопауза настає у жінок, які палять, в середньому на 1-3 роки раніше, що доводить значний вплив паління на оваріальний резерв.

Також, відмічений негативний вплив на репродуктивну функцію хіміотерапевтичного тарадіаційного лікування різних новоутворень. Пошкодження функції яєчника при променевої терапії залежить від двох факторів: доза радіації, яка отримана органами малого таза, та віку пацієнтки. Так, лікування лімфогранулематозу викликає стійку менопаузу в 38-57% випадків, причому у пацієток більше 35 років хіміотерапія призводить зазвичай до більш стійких змін менструальної функції. До найбільш активних гонадотоксичних препаратів відносяться циклофосфамід, мелфелан, антиметаболіт цитарабін, вінбластин [45,46,63,68,93].

Рівень ФСГ. В якості першого гормонального тесту, визначаючого оваріальний резерв, було запропоновано визначення рівня ФСГ на 2-3 день менструального циклу (базальний рівень). S.G. Muasher та співавтори (1988) вивчали ефективність лікування методом ЕКЗ в групі пацієток з трубним безпліддям в залежності від базального рівня ФСГ та відмітили у 58 пацієток з низьким базальним рівнем ФСГ високу частоту настання вагітності, тоді як у 21 жінки з високим рівнем ФСГ вагітності не наступили. Scott та співавтори (1989) провели аналогічне дослідження в 758 циклах ЕКЗ виявили, що при рівні ФСГ менше 15 МОд/л частота настання вагітності на спробу перевищувала 25%, тоді як при базальному ФСГ більше 25 МОд/л частота вагітності була нижче 5%. Міжциклова різниця в рівнях гіпофізарних гонадотропінів менш виражено у жінок із збереженим оваріальним резервом (ФСГ менше 15 МОд/л, середній розмір різниці виявився $2,6 \pm 0,2$ МОд/л) в порівнянні з пацієтками із зниженим оваріальним резервом ($7,4 \pm 0,9$ МОд/л).

Цікавими є спостереження, які стосуються залежності результатів ДРТ від базального рівня ФСГ у жінок з одним яєчником. Відомо, що після видалення одного яєчника оваріальний резерв зменшується, і як наслідок, збільшується базальний рівень ФСГ. За даними низки авторів з'ясувалося, що незважаючи на загальне підвищення рівнів гіпофізарних гонадотропінів, у жінок з одним яєчником прогностичне значення ФСГ, виміряного на 2-3 день менструального циклу, виявилось навіть більш вагомим, ніж у жінок з двома

яєчниками. Це говорить про загальне зменшення оваріального резерву та скорочення резервних можливостей яєчників для створення необхідної когорти фолікулів при оваріальній стимуляції.

Беззаперечне значення базальних рівнів ФСГ в оцінці стану оваріального резерву, однак абсолютним маркером рівень ФСГ може бути тільки при його фатально високих значеннях. В ряді випадків рівень ФСГ може коливатися від високих до низьких значень в різних менструальних циклах. Цей симптом є насторожуючим в відношенні зниження оваріального резерву паєєнтки, але не абсолютним маркером стану функції яєчників. Дискусійним є питання про абсолютні значення ФСГ, які можна вважати визначаючим стан оваріального резерву: в одних роботах критичним вважають 10 МО/л, в інших – 15 МО/л, в деяких – 20-25 МО/л. Все це диктує необхідність пошуку більш точних методів, які визначають оваріальний резерв паєєнтки [30,35,72,90,92].

Співвідношення ФСГ/ЛГ. Базальний рівень ЛГ може бути підвищений при вираженому зменшенні оваріального резерву, з зв'язку з чим деякі дослідники вважають, що відношення ФСГ/ЛГ може бути більш точним прогностичним маркером, ніж визначення тільки базального ФСГ. Т. Mukherjee (1996) дослідили 74 паєєнтки, які проходили лікування в програмі ЕКЗ, у яких базальні рівні ФСГ та E_2 були в межах норми, 14 з них мали співвідношення $ФСГ/ЛГ > 3,6$, та у цієї групи спостерігалася вкрай висока частота відміни циклу стимуляції внаслідок відсутності росту фолікулів (12 з 14 циклів). В групі жінок з співвідношенням базальних $ФСГ/ЛГ$ менше 3,6 відміна циклів була низькою (6 з 60 циклів). В першій групі паєєнток вагітність в результаті лікування не наступала, в той час як в другій групі вона виявилася високою – 25% на спробу.

Рівень E_2 . Існує ряд робіт, в яких розглядалась ефективність одночасного вимірювання рівня ФСГ та E_2 . Так F. Lisciradita співавтори виявили, що кількість ооцитів при пункції було зменшено, якщо рівень E_2 на 3 день менструального циклу перевищував 60 пг/мл та вагітність взагалі не наставала, якщо рівень E_2 перевищував 75 пг/мл. При порівнянні рівнів ФСГ та E_2 в додатку до результатів ЕКЗ з'ясувалося, що якщо E_2 менше 45 пг/мл та ФСГ

менше 11 мОд/л частота настання вагітності з розрахунку на трансвагінальну пункцію дорівнювала 22,8%, тоді як при підвищених показниках вагітність не наставала (E_2 більше 45 пг/мл та ФСГ більше 11 мОд/л). D. Smotrich та співавтори в своїй роботі з'ясували, що частота відміни циклу стимуляції по причині поганої відповіді яєчників та частота настання вагітності залежали від рівня E_2 на 3 день менструального циклу (18,5% та 14,8% при $E_2 > 80$ пг/мл та 0,4% та 37% при $E_2 < 80$ пг/мл відповідно). Базальний рівень ФСГ був в межах норми в обох групах та рівень E_2 не залежав від віку пацієнтки [13, 54,55,93].

Інгібін В. За останні роки була ретельно вивчена регуляція фолікулогенезу від стадії малих антральних фолікулів до перiovуляторного стану. Було виявлено, що ведучу роль в регулюванні рівня ФСГ на початку менструального циклу відіграє інгібін В, специфічний білок, за своєю структурою подібний до трансформуючого фактору росту. Інгібін В уявляє собою гетеродимерний глікопротеїн, який складається з двох субодиниць – α та β , з молекулярною вагою близько 32 кДа кожна. Цей білок виробляється клітинами гранульози яєчника та клітинами Сертолі яєчка та відіграє важливу роль в регуляції фолікулогенезу та сперматогенезу. Клітини гранульози мілких антральних фолікулів яєчника виробляють високі концентрації інгібіну В та саме це визначає базальний рівень ФСГ на початку менструального циклу. Відмічено, що більш низький рівень інгібіну В на початку менструального циклу відображує зменшену популяцію малих антральних фолікулів та викликає більш різкий ріст концентрації ФСГ, що в кінцевому результаті призводить до швидкого росту доміантного фолікула та до більш ранньої овуляції. Напевно, подібні механізми мають місце при зменшенні оваріального резерву. D. Seifer та співавтори вивчали інгібін В та ФСГ 156 пацієнток в програмі ЕКЗ. Були виділені 2 групи: в першій – 38 жінок, у яких рівень інгібіну В становив < 45 пг/мл, друга група – 118 жінок з рівнем інгібіну > 45 пг/мл. Між цими двома групами не було різниці в віці та базальному рівні E_2 , однак базальний рівень ФСГ був значно підвищений в першій групі, також була висока частота відміни оваріальної стимуляції в першій групі в порівнянні з другою – 19% та 5%

відповідно. Крім того, відмічалася більш низька частота настання вагітності в першій групі (7% та 26% відповідно). Автори зробили висновок про те, що визначення базального рівня інгібіну В є вагомим прогностичним методом оцінки оваріального резерву [2, 12, 34,38].

Антимюлеровий гормон. Значна увага в сучасній літературі приділяється антимюлеровому гормону, який є представником родини трансформуючих факторів росту та відіграє важливу роль в ембріогенезі чоловічої статі ссавців та продукується клітинами Сертолі, що викликає регресію органів мюлерового протоку (маткових труб, матки та верхньої частини піхви) У жінок АМГ молекулярною вагою близько 72 кДа секретується гранульозними клітинами яєчникових фолікулів та несе відповідальність за перехід сплячих примордіальних фолікулів в фазу активного росту, а також, можливо за вибір чутливих до ФСГ фолікулів на ранній антральній стадії. АМГ визначається в яєчниках дівчинки з 32 тижня внутрішньоутробного розвитку. Було доведено, що концентрація цього гормону мало залежить від фази циклу та можливо відображує кількість фолікулів, які знаходяться в базальній фазі росту.

Як відомо, пряме визначення пулу примордіальних фолікулів неможливе. Тем не менш кількість примордіальних фолікулів опосередковано відображується кількістю ростучих фолікулів. Отже, фактор, який секретується переважно ростучими фолікулами, буде відображувати розміри пулу примордіальних фолікулів. Таким чином, АМГ, який секретується ростучими фолікулами до селекції, який може визначатися в сироватці крові, є перспективним маркером визначення віку яєчників.

В дослідженнях I.A. vanRooy та співавторів (2005) встановлено, що рівень АМГ в плазмі чітко передбачає настання менопаузи протягом найближчих 4 років, тобто рівень АМГ може бути маркером оваріального резерву, який не завжди співпадає з хронологічним віком.

Резюмуючи дані літератури, J.A. Visser та співавтори зробили висновок про те, що АМГ жорстко корелює з кількістю антральних фолікулів, з величиною пулу примордіальних фолікулів та знижується з віком. Визначення

рівня АМГ можливо використовувати для прогнозу «бідної» відповіді в програмах ВРТ [31,43,96].

В теперішній час для визначення індивідуального оваріального резерву жінки запропоновано декілька тестів. Фізіологічною основою для розробки таких тестів були вище приведені дослідження, які встановили, що зміни на рівнях гіпофізарних гонадотропінів, статевих стероїдів, а також зміни ультразвукових параметрів (об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів) можуть бути використані в якості показників оваріального резерву. Найбільш розповсюдженим з них є тест з навантаженням кломіфена цитрату (ТНКЦ). Вперше він був запропонований в 1987 році D. Navot для оцінки оваріального резерву. Тест розпочинається з визначення базального рівня ФСГ на 2-3 день менструального циклу, потім пацієнтка приймає кломіфену цитрат в дозі 100 мг на добу з 5 по 9 день циклу. На 10-11 день циклу знову вимірюється рівень ФСГ. В клінічній практиці має сенс проводити тест з навантаженням тільки у випадках нормального базального рівня ФСГ. Точний фізіологічний механізм виявлення зменшеного оваріального резерву при використанні ТНКЦ невідомий. Однак було припущено, що цей тест виявляє властивість яєчника адекватно подавляти виділення ФСГ за рахунок негативного зворотнього зв'язку. Пізніше був запропонований варіант ТНКЦ, в якому враховувалися не тільки рівні ФСГ до, а й після прийому кломіфену цитрату, але також рівні E_2 та прогестерону в лютеїновій фазі циклу. В 1996 році досліджували ретроспективні дані 53 жінок з трубним непліддям, які проходили лікування по програмі ЕКЗ. Встановлено, що прогностичне значення мають не тільки рівень ФСГ на 3 та 10 день циклу, але також підйом E_2 та прогестерону в лютеїнові фазу циклу, що може відображувати ступень властивості гранульози фолікулів до утворення функціонально активних жовтих тіл [7,19,100].

Поряд з визначенням оваріального резерву з допомогою базального рівня ФСГ та ТНКЦ були запропоновані інші тести, які визначають оваріальний резерв. Група дослідників США запропонувала використовувати тест з навантаженням препаратом агоніста ЛГ-РГ. Визначали рівень естрадіолу на

другий день менструального циклу, потім вводився 1 мг препарату та на третій день знову вимірювався рівень естрадіолу. При високих показниках першого та/або другого вимірювання робився висновок про зменшений оваріальний резерв. В групі пацієток з нормальними результатами тесту частота настання вагітності в програмі ЕКЗ дорівнювала 19,7%, тоді як в групі із зниженим оваріальним резервом – 5,5%. Galtier – Dereure запропонували варіант тесту з навантаженням препарату агоністу ЛГ-РГ, в якому визначався рівень ФСГ вранці першого дня менструального циклу, потім вводився 0,3 мг бусереліну підшкірно та через 2 години проводилося повторне визначення ФСГ. Автори дійшли до висновку, що низьке значення обох рівнів ФСГ є добрим прогностичним тестом для визначення ефективності ЕКЗ в конкретному циклі стимуляції пацієнтки.

Fanchin та співавтори запропонували визначати зменшений оваріальний резерв за відповіддю на ендогенну стимуляцію ФСГ. Phelps та співавтори досліджували 115 пацієток, які проходили лікування в програмі ЕКЗ, у яких був визначений E_2 на 4 день оваріальної стимуляції. Встановлено, що у 44 пацієток при рівні $E_2 < 75$ пг/мл частота настання вагітності була 9,1%, в той час як у 71 пацієнтки з рівнем $E_2 > 75$ пг/мл частота настання вагітності склала 42,3%. В обох групах спостерігалась статистично вагоме різниця в кількості отриманих ооцитів та ембріонів [15,18,32,63].

Слід відмітити, що питання про класифікацію тестів, які визначають оваріальний резерв в програмах допоміжних репродукцій, до сих пір не вирішений, рідкі оглядові роботи на цю тему зазвичай обмежуються описом окремих гормональних тестів та не дають уявлення про весь спектр методик.

Ультразвукове дослідження в визначенні стану оваріального резерву. Використання ультразвукової техніки за допомогою вагінального датчика дозволяє проводити точні вимірювання розмірів органів малого таза, в тому числі і яєчників з метою визначення оваріального резерву. В теперішній час об'єм яєчників визначають на 2-5 день циклу та розраховують на основі трьох вимірювань, зроблених в двох перпендикулярних площинах. В роботі R.Scott та

співавторів було вивчено вплив об'єму яєчників, виміряного перед початком стимуляції на результати оваріальної стимуляції при використанні агоністів ЛГ-РГ в програмі ЕКЗ. Автори вивчали дві групи пацієток, в які входили жінки з трубно-перитонеальним безпліддям в віці 24-46 років, у яких не було попередніх оперативних втручань на органах малого тазу. В першу групу ввійшли 17 жінок із середнім об'ємом найменшого яєчника менше 3 см³, в другу – 123 пацієтки з середнім об'ємом найменшого яєчника більше 3 см³. Вік пацієток в обох групах статистично не відрізнявся. Однак в першій групі в порівнянні з другою спостерігався більш високий базальний рівень ФСГ (9,5 та 7,0 мОд/л відповідно), у пацієток першої групи для оваріальної стимуляції потрібно було більша кількість ампул ЧМГ (87,5 та 53,8 відповідно), було отримано меншу кількість ооцитів (6,8 та 11,0) та ембріонів (4,3 та 5,5 відповідно). Хоча різниці в частоті настання вагітності виявити не вдалося, був зроблений висновок про те, що об'єм яєчників є вагомим діагностичним тестом в визначенні оваріального резерву [19,63,94].

Томас С. та співавтори вивчали значення визначення кількості мілких антральних фолікулів (2-5 мм в діаметрі), виміряних перед початком стимуляції, в результативності програми ЕКЗ. Автори виділили 3 групи яєчників жінок в залежності від даного показника: неактивні (менше 5 фолікулів), нормальні (5-15 фолікулів) та полікістозні (більше 15 фолікулів) яєчники. Кількість отриманих ооцитів в цих групах статистично вірогідно відрізнялася та склала 5,4, 7,5 та 10,5 відповідно. Автори зробили висновок про те, що кількість фолікулів має більше значення в прогнозуванні результатів оваріальної стимуляції, ніж вік жінки та об'єм яєчників. Chang та співавтори вивчили результати 149 циклів ЕКЗ в залежності від кількості мілких астральних фолікулів, які визначалися перед початком стимуляції овуляції. Було виявлено, що в групі з малим числом фолікулів (<3) спостерігалася висока частота відміни циклу в зв'язку з відсутністю роста фолікулів (69%) та вагітності не наставали. На основі цього автори зробили висновок про високу прогностичну цінність визначення кількості астральних фолікулів для

прогнозування частоти настання вагітності в програмі ЕКЗ [40, 53,54].

Доплерометричне визначення кровотоку яєчників в вивченні стану оваріального резерву. Унікальність репродуктивної системи жінки полягає в тому, що щомісячно відбуваються виражені коливання кровотоку в її судинах. Повноцінне кровозабезпечення яєчників необхідне для їх нормального функціонування. Одним з основних доплерометричних критеріїв, які дозволяють прогнозувати відповідь яєчників на стимуляцію, є пікова систолічна швидкість кровотоку в судинах стромы яєчника. При недостатній відповіді на стимуляцію середня пікова систолічна швидкість стромальних артерій на 2-3 день циклу була в 2 рази нижче, ніж при нормальній відповіді. Відмічено підвищення пульсаційного індексу та індексу резистентності перифолікулярних судин яєчників пацієток з відсутністю ефекту на стимуляцію та базальним рівнем ФСГ. Також встановлено позитивне співвідношення між кількістю введених гонадотропінів, рівнем ФСГ та пульсаційним індексом в стромальних артеріях яєчників. Таким чином, до показників зниженого оваріального резерву та недостатньої відповіді відноситься низька пікова систолічна швидкість, високі значення пульсаційного індексу та індексу резистентності [3,14,37,50].

Метод біопсії яєчників в визначенні стану оваріального резерву. В теперішній час широко обговорюється роль біопсії яєчників як метода визначення оваріального резерву. Suman Rice та співавтори вважають, що біопсія яєчників забезпечує необхідні дані про стан преантральних та антральних фолікулів та може бути хорошим методом вивчення фолікулогенезу. N. Massin та співавтори зрівняли результати гістологічних та ультразвукографічних досліджень яєчників жінок та показали надійність гістологічних досліджень біопсійного матеріалу для оцінки фолікулярного апарату навіть при малих розмірах біоптату, при яких можливо знайти ранній фолікулярний рост, що неможливо зробити при ультразвуковому дослідженні (при якому неможливо визначити фолікули менше 2 мм в діаметрі). В роботі A. Lass та співавтори були вивчені результати дослідження біоптату яєчників, які

були отримані при лапароскопічній біопсії у 60 пацієток з безпліддям в віці 19-45 років. Було відмічено, що середня кількість фолікулів в 1 мм³ яєчника залежала від віку пацієток (в середньому 17,0 в мм³ до 35 років та 5,2 в мм³ після 35 років), та що з віком середній об'єм яєчника зменшується (10,4 см³ до 35 років та 6,1 см³ після 35 років) [77,84,89,100].

За результатами проведених досліджень можна прийти до висновку, що найбільш вагомими параметрами визначення стану оваріального резерву можуть бути вік пацієтки, базальний рівень ФСГ, АМГ, об'єм яєчників та число антральних фолікулів. Одними з ведучих факторів контролю виборудомінантного фолікула на сьогоднішній день вважають так звані репродуктивні пептиди – інгібін В, АМГ та фактори росту. Доведено, що концентрації цих факторів можуть прогнозувати повноцінність ооцитів з підвищенням ефективності лікування безпліддя [58,64,65,88,98].

Таким чином, лікування та профілактика безпліддя залишається одним з провідних завдань акушерів-гінекологів та репродуктологів. Проводяться численні дослідження щодо встановлення патогенетичних особливостей різних форм безпліддя та пошуку нових методів лікування.

Узагальнюючі дані літератури можна говорити про причинну важливість та патогенетичну значущість оваріооваріокоцеле в розвитку порушення фертильності. Комплексні підходи до діагностики та лікування безпліддя з урахуванням всіх ланок патогенезу з позиції ліквідації тазового венозного повнокрів'я, поліпшенням кровопостачання статевих залоз та покращенням гормонального гомеостазу висвітлена в невеликій кількості робіт та потребує подальшого вивчення.

Тому, враховуючи вищезазначене, вважаємо за потрібним проведення наукового дослідження і клінічних спостережень для встановлення мультипараметричної інформації про характер впливу варикозного розширення вен тазу, зокрема оваріальних, на стан яєчникового фолікулярного апарату (оваріальний резерв) та репродуктивну функцію жінок з розробкою методів діагностики та патогенетичної терапії. Оскільки лише при встановленні причини

та патогенезу є можливість підвищити ефективність лікування пацієток, які страждають на безпліддя.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети та задач проспективно було обстежено 117 жінок репродуктивного (21 – 42 років)віку з безпліддям функціонального генезу, які для проведення порівняльного аналізу були поділені на 2 групи:

- основна група – 62 жінки з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен
- група порівняння – 55 жінок з безпліддям без варикозного розширення яєчникових вен

Критеріями включення жінок до основної групи було відсутність вагітності при регулярному статевому житті без використання будь-яких засобів контрацепції протягом 12 місяців та наявність підтвердженого ультразвуковим обстеженням розширення яєчникових вен з/без варикозною дилатацією будь-яких з основних вен малого тазу більше ніж 5 мм в діаметрі, використання проби Вальсальви (розширення діаметру гонадних вен при одномоментній затримці дихання на 15 сек з одночасним натужуванням).

В групу порівняння ввійшли жінки з безпліддям відповідно до критеріїв групи дослідження без варикозної дилатації яєчникових вен.

Виключення склали жінки з трубно-перітонеальними факторами безпліддя на фоні ендометріозу, запальних захворювань органів малого тазу, органічними змінами внутрішніх статевих органів (міоми матки великих розмірів, кістоми яєчників), вадами розвитку матки, захворювань щитовидної залози, гіперандрогенією та гіперпролактинемією, чоловічий фактор безпліддя.

Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки та складалася з 33 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології, що мали вагітності та пологи в анамнезі.

Дослідження проводилися на кафедрі акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,

клінічного пологового будинку №1 м. Вінниці, клінічного пологового будинку №2 м. Вінниці, міської лікарні «Центр Матері та Дитини», медичного центру «Інномед – центр ендоскопічної хірургії».

2.1 Клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження жінок проводили за спеціально створеною анкетною, яка включала результати аналізу соматичного анамнезу, гінекологічного анамнезу, менструальної функції з визначенням віку менархе, тривалості та регулярності менструального циклу, ступеню крововтрати, наявності аномальних маткових кровотеч, дисменореї, передменструального синдрому, репродуктивної функції, оцінки даних об'єктивного обстеження, що дозволяє визначити фактори ризику, та ймовірні причини виникнення варикозного розширення вен малого тазу (Додаток В).

2.2 Лабораторні методи дослідження

Крім загального клінічного обстеження, всім пацієнткам проводили комплексне функціональне та лабораторне обстеження за стандартними методиками з подальшою розробкою та обґрунтуванням основних положень роботи.

2.2.1 Визначення рівня стероїдних гормонів

Характеристику рівня стероїдних гормонів жінок груп дослідження вивчали шляхом визначення рівня концентрації в сироватці крові естрадіолу, прогестерону, тестостерону, ФСГ, ЛГ, ДГЕАС-С, пролактину та кортизолу протягом менструального циклу.

Дослідження проводилися шляхом імунохімічного тесту за допомогою електрохемілюмінесценції ECLIA, які ґрунтуються на використанні комплексу рутенію з пропіламіном, який генерує електрохімічне світло у зв'язку з циклом

окислювально-відновлюваних реакцій з використанням наборів реагентів фірми RocheDiagnostics (Швейцарія).

2.2.2 Визначення рівня репродуктивних пептидів

В якості маркерів оваріального резерву вивчали рівень антимюлерового гормону та інгібіну В.

Антимюлеровий гормон – химерний глікопротеїд, який відноситься до родини в-трансформуючих факторів росту, з моменту народження та заступлення менопаузи продукується гранульозними клітинами яєчників, корелює з кількістю антральних фолікулів, відображує зниження репродуктивної функції. Інгібін В досліджували в якості оцінки оваріального резерву, можливості яєчників відповідати на стимуляцію гонадотропінами кількість зрілих яйцеклітин. Дослідження проводили імуноферментним методом на аналізаторі ELISA за допомогою наборів реагентів BeckmanCoulter(США).

2.2.3 Визначення рівня факторів росту

Фактори росту, а саме інсуліноподібний фактор (ІФР), епідермальний фактор (ЕФР), фактор росту фібробластів (ФРФ) та трансформуючий фактор (ТФР), в сироватці крові досліджуваних жінок визначали імунохімічним методом з хемілюмінісценцією CLIA за допомогою тест-системи Immulite (SimensAG) (Німеччина).

2.2.4 Визначення маркерів ендотеліальної дисфункції

Функцію ендотелію оцінювали шляхом визначення концентрації ендотеліну-1, простацикліну, як основних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Аналіз визначення рівня ендотеліну-1 та простацикліну виконувався імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «Biomedica» (Австрія), що базується на методі конкурентного зв'язування.

В рамках оцінки функціонального стану венозної системи та активності ендотелію проводили вивчення системи фібринолізу шляхом дослідження показників тканинного активатора плазміногену (t-PA), білка гострої фази PAI-1 (інгібітору тканинного активатора плазміногену) та D-дімеру.

Тканинний активатор плазміногену, який утворюється та секретується в ендотелії, активує зовнішній шлях активації плазміногену. Його секреція ендотелієм відбувається постійно та збільшується при стресі, фізичному навантаженні, венозній оклюзії, при сповільненні кровотоку, під впливом вазоактивних речовин, пошкодженні інтими. Кількісне визначення t-PA проводилося з використанням тест системи Diagnostica Stago фірми «Roshe» методом «сендвича», який оснований на реакції антиген-антитіло. Під час первинної імунологічної реакції відбувається зв'язування t-PA з антитілами до нього, які фіксовані на мікротитрованій смужці. Оскільки t-PA володіє певною антигенною активністю, вторинна імунологічна реакція відбувається під час додавання анти-t-PA пероксидази та утворення «сендвичу» в кількості, пропорційній вмісту t-PA в примірнику. Кількість зв'язаної анти-t-PA пероксидази визначається фотометрично після додавання перекису водню та хромогенного о-фенилендіаміну.

Специфічним інгібітором, який визначає синтез та активність t-PA, є PAI-1. Інгібітор тканинного активатора плазміногену, як білок гострої фази, відіграє важливу роль в регуляції балансу між коагуляцією та фібринолізом. Визначення PAI-1 проводили з використанням Coatest PAI фірми Chromogenix (Італія). Принцип методу: до відомої кількості t-PA додається розведена плазма, в якій міститься в надлишковій кількості PAI, що утворює з t-PA неактивні комплекси. Залишок PAI при наявності стимулятора приймає участь в реакції перетворення плазміногену в плазмін. Кількість плазміну, що утворився, знаходиться в прямій пропорційності з кількістю залишкового t-PA та в зворотній пропорційності з кількістю PAI в зразку.

Визначення D-дімерів в плазмі крові проводилося з використанням тест-системи RocheDiagnostics (Швейцарія) імунотурбідиметричним методом.

Для визначення рівня простагландинів застосовувався метод імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми „RD&S” (Великобританія). Цей метод використовує маркування ферментами, які є альтернативою радіоізотопному методу, та базується на реакції між антигенами, пов'язаними з твердою фазою й конкурентними між собою міченими ферментом антитілами і антитілами дослідної проби. Кон'югату зв'язується тим менше, чим більше специфічних антитіл у пробі. Після видалення незв'язаних компонентів у ході промивання вимірюють ферментативну активність іммобілізованого комплексу.

2.2.5 Дослідження біоценозу піхви

Для оцінки стану біоценозу піхви жінкам визначених груп проводилося бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження. Методи тестування: 5001 – бактеріологічний диско-дифузійний метод, 5002 – метод автоматичної ідентифікації мікрорганізмів тест системами 500 – посів на щільні/рідкі поживні середовища з подальшою ферментацією біохімічних тестів Liofilchem (Італія). Забір матеріалу проводили з слизової оболонки заднього склепіння піхви або з її патологічних ділянок з подальшим розміщенням аплікатору з матеріалом в тубу із транспортним середовищем. Характеристику мікробіоценозу піхви проводили згідно таблиці 2.1.

В рамках дослідження особливостей інфікування обстежуваних жінок визначали рівень концентрації IgM та IgG в сироватці крові та проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) до вірусу простого герпесу 1, 2 типів, цитомегаловірусу, краснухи та хламідії.

Сироватка крові на наявність специфічних імуноглобулінів до вказаних збудників досліджувалась методом «непрямого» твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реагентів «Вектор Бест» (Росія). На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні примірники інкубують з іммобілізованими на поверхні лунок планшета антигеном. Наявні в сироватці специфічні антитіла зв'язуються з антигеном, формуючи комплекс антиген-

антитіло.

Таблиця 2.1 - Мікроскопічна характеристика біоценозу піхви (Е.Ф. Кіра, 1995) [23].

Стан біоценозу	Характеристика ознак	Нозологічні форми
Нормоценоз	Домінування лактобактерій, відсутність грам негативної мікрофлори, спор, міцелію, псевдогифів, лейкоцитів, поодинокі епітеліальні клітини	Типовий стан нормального біотопу піхви
Проміжний	Помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грам позитивних коків, грам негативних паличок. Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини	Може діагностуватися у здорових жінок
Дисбіоз	Незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, поліморфна грам негативна та кокова мікрофлора в великій кількості, наявність ключових клітин. Кількість лейкоцитів варіює, відсутність або незавершеність фагоцитозу. Полімікробна картина мазка.	Бактеріальний вагіноз
Вагініт	Велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз. При наявності гонококів, трихомонад, міцелія, псевдогифів, спор	Неспецифічний вагініт Гонорея, трихомоназ, мікотичний вагініт

На другій стадії зв'язані специфічні антитіла взаємодіють з кон'югатом моноклональних антитіл проти імуноглобулінів людини з пероксидазою хрому.

Комплекс «антиген-антитіло-кон'югат» виявляється реакцією з тетраметилбензидином. Після додавання розчину стоп-реагенту вимірюють оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості зв'язаних в комплекс імуноглобулінів до певного збудника.

Для виявлення специфічних антигенів збудників шляхом полімеразної ланцюгової реакції в зішкрібах цервікального каналу використовувався метод ПРЛ із детекцією результатів у режимі реального часу з детектувальним ампліфікатором Rotor-Gene (CorbettResearch, Австралія).

2.3 Інструментальні методи дослідження

2.3.1 Ультразвукове дослідження

Ехографія є досконалим методом для дослідження стану судин та дозволяє відмовитись в більшості випадків від інвазивних досліджень. Ультразвукове сканування проводили на ультразвуковій системі с GE Voluson E8. Оцінка стану венозної системи проводилася по наступним параметрам: локалізація маткових, яєчникових, внутрішніх здухвинних та аркуатних вен, їх форма, діаметр, наявність або відсутність пульсових коливань, проба з натужуванням.

При трансвагінальному дослідженні для визначення варикозної трансформації вен додатково проводилася функціональна проба: пацієнтка згинала нижні кінцівки в колінних суглобах та підводила їх до живота, в результаті чого досягалось підвищення внутрішньочеревного тиску за рахунок напруги м'язів черевного пресу. При збільшенні діаметру вивчаємої вени на 2 мм та вище діагностувалося її варикозне розширення.

Ехографічні варіанти варикозної трансформації класифікували за А.С. Волковим (2000 р.) [37,]:

- магістральний – даний варіант варикозу представлений у вигляді довгих трубчастих, іноді ретортоподібних, не пульсуючих структур різного діаметру;

- розсипний – ектазія венозних сплетінь;
- поєднаний (тотальний) – об'єднана картина магістрального та розсипного типу, при якому одночасно візуалізуються довгі трубчасті, реторто подібні судини різного діаметру та ячеєсті, губчаті рідинні багатокамерні структури.

Для визначення кровотоку в розширених венах малого тазу та для диференційної діагностики їх з кістозними утвореннями геніталій проводили дуплексне сканування з кольоровим доплеровським картуванням кровотоку трансабдомінальним та трансвагінальним шляхом. Стан нижньої порожнистої вени, здухвинних та ниркових вен оцінювали за допомогою трансабдомінального сканування в горизонтальному положенні. Венозну систему малого тазу оцінювали трансвагінальним шляхом в В-режимі – геометрія судини, наявність пульсації, стан венозної стінки (товщина, еластичність), візуалізація венозних клапанів та їх функціональна спроможність. При кольоровому доплеровському скануванні визначали прохідність вен, об'ємну швидкість венозного відтоку, ступінь рефлюкса крові.

Ступінь варикозного розширення вен малого тазу в залежності від діаметру дилатованих судин та локалізації венозної ектазії визначали за класифікацією Н.В. Римашевського (2000 р)(табл. 2.2).

Крім аналізу венозної системи малого тазу ехографічно визначали ехоструктуру матки та її додатків.

При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри, оцінювали товщину капсули, стан фолікулярного апарату та строми яєчника. Проведення УЗД в комплексі з лабораторними методами дослідження дозволяло надати попередню оцінку оваріального резерву яєчників. Визначали об'єм яєчника за допомогою повздовжнього, передньо-заднього та поперечного розміру, кількість антральних фолікулів діаметром 2-10 мм, середній діаметр найбільшого фолікулу як половинну суми його перпендикулярних розмірів

Таблиця 2.2 - Критерії оцінки ступеню варикозного розширення вен малого тазу (Н.В. Римашевський, 2000 р.)

Ступінь	Критерії
Ступінь I	Діаметр вени 5 мм (будь-які венозні сплетення малого тазу)
Ступінь II	Діаметр вени 6-10 мм при тотальному типі варикозного розширення або при розсипній ектазії яєчникового сплетення або при варикозному розширенні параметральних вен
Ступінь III	Діаметр вени більше 10 мм при тотальному типі варикозного розширення або при магістральному типі параметральної локалізації

Анатомічні та функціональні характеристики венозної системи, матки та яєчників вивчалися у першу фазу менструального циклу.

2.3.2 Селективна оваріографія та тазова флебографія

Дослідження проводили на ангіографічній установці з використанням неіонних контрастних препаратів. В роботі використовували стегновий (пункція правої стегнової вени) та югулярний (пункція лівої зовнішньої яремної вени). При стегновому доступі після пункції судини катетер вводили в нижню порожнисту вену, далі в ліву ниркову вену – проводили ренофлебографію. Потім катетер розміщували в місці впадіння лівої яєчничової вени. Після цього виконували її селективне контрастування. Потім катетер знову переводили в нижню порожнисту вену та встановлювали його в місце впадання правої яєчничової вени, яке розміщене нижче правої ниркової вени та виконували її візуалізацію, вводячи не більше 3-5 мл контрастної речовини. Для виключення патології здухвинних вен (венозна шпора, розширення та рефлюкс по внутрішній здухвинній вені) та виявлення колатерального кровотоку виконували контрастування вказаних вен та їх притоків. В ході югулярного доступу, виключаючи сам доступ, всі маніпуляції аналогічні вище приведеним.

2.3.3 Дослідження органів малого тазу за допомогою ендоскопічних методів

Жінкам основної групи виконували ендоскопічні втручання на апараті «Karl Storz» (Німеччина) з виключенням супутньої патології оглядалися органи верхніх відділів черевної порожнини, оцінкою органів малого тазу, очеревини передньо- та задньоматкового (Дугласового) простору, маткових труб та яєчників, широких та крижово-маткових зв'язок. Варикозні вени малого тазу візуалізувались у верхнього латерального полюсу яєчника (лійко-тазової зв'язки), по ходу широкої зв'язки матки, в параметріях. Варикозні вени мали звивисту, ретортоподібну форму, іноді з штопороподібним порушенням ходу судини, у вигляді конгломератів з витонченою та напруженою стінкою.

Діагностичну гістероскопію з метою уточнення стану порожнини матки та ендометрію проводили одночасно з лапароскопією в I або II фазі менструального циклу за допомогою обладнання «Karl Storz» (Німеччина). В якості оптичного середовища використовували 5% розчин глюкози. Під час гістероскопії оцінювали розміри та форму порожнини матки, наявність деформацій. Звертали увагу на колір, складчастість ендометрію, наявність поліпоподібних утворень, внутрішньоматкових сінехій, ендометріюїдних ходів. За потребою виконували біопсію ендометрію за допомогою актинового електроду у вигляді петлі, на який подавався активний струм з частотою 300 кГц, потужністю в режимі коагуляції 80 Вт, в режимі розсічення тканин– 100-120 Вт.

2.4 Методики математичного аналізу результатів дослідження

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

Якісні показники досліджували за допомогою частотних таблиць цієї ж програми, де визначалась частота зустрічаємості кожної ознаки в абсолютних числах та їх відсотковий вираз. Порівняння виборок, які містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

3.1 Аналіз менструальної та репродуктивної функції жінок досліджуваних груп

Відповідно поставленої мети та завданням на першому етапі дослідження було проспективно обстежено 117 жінок з безпліддям функціонального генезу, які були розподілені на дві групи: основна група - 62 жінки з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен з/без варикозною дилатацією будь-якого з основних венозних колекторів малого тазу, група порівняння – 55 жінок з функціональним безпліддям без зміни структури вен малого тазу та контрольна група – 33 жінки, для проведення порівняльного аналізу.

Середній вік жінок в основній групі склав $26,9 \pm 2,9$ років, жінок групи порівняння та контрольної групи $27,1 \pm 1,4$ та $27,3 \pm 2,4$ років відповідно, що не мало статистично вірогідної різниці.

Віковий склад жінок основної групи був наступним: 21-27 років – 8 (12,9%) пацієток, 28 - 35 років – 39 (62,9%), більше 36 років – 15 (24,2%) жінок. В групі порівняння кількість пацієток від 21 до 27 років дорівнювала 8 (14,5%), 28 – 35 років – 32 (58,1%) жінки та 36-42 років – 15 (27,4%). Віковий склад жінок в контрольній групі був приблизно однаковим, а саме: 21-27 років – 4 (12,1%) жінки, 28-35 років – 22 (65,7%), 36-42 років – 7 (22,2%) (рис. 3.1).

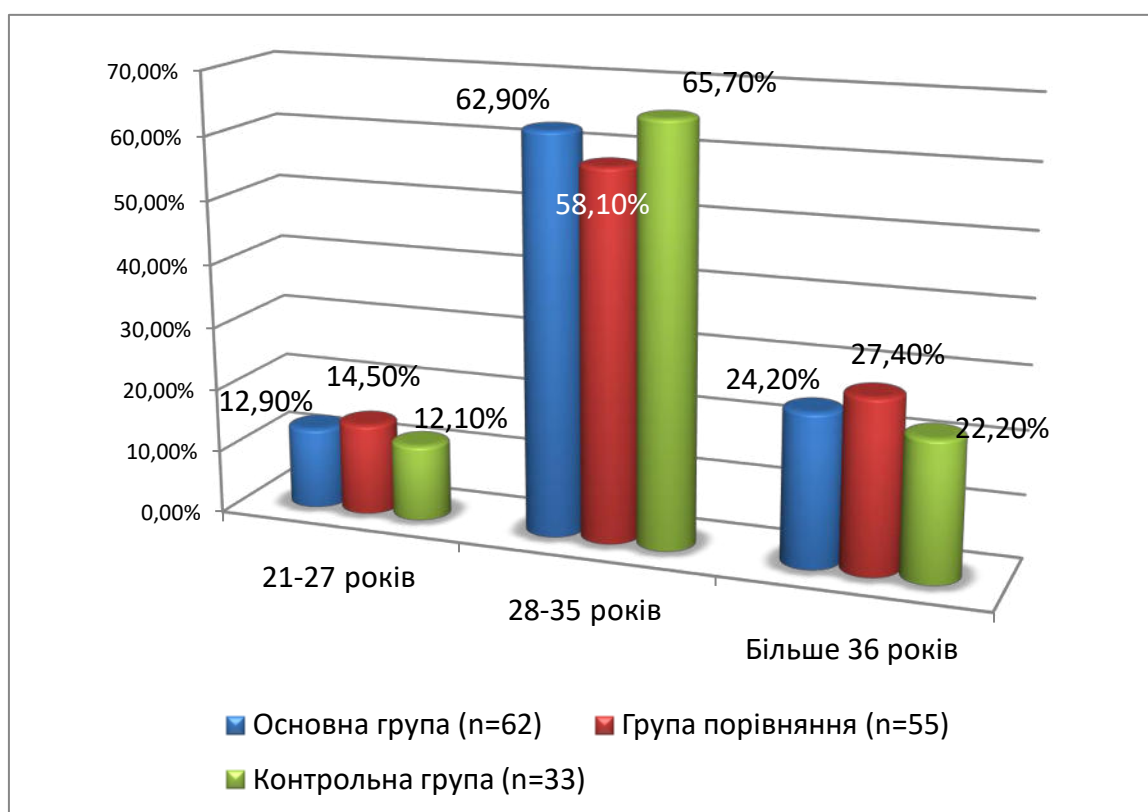


Рисунок 3.1 - Розподіл пацієток груп дослідження за віком ($p > 0,05$).

Щодо індексу маси тіла, у переважній більшості жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле індекс маси тіла (ІМТ) був в межах вікової норми, тобто $23,2 \pm 0,4$: ІМТ < 20 був у 13 (20,9%) жінок, 20-26 – у 39 (62,9%), > 26 – у 10 (16,2%). У жінок з безпліддям без розширення яєчникових вен індекс маси тіла дорівнював $22,3 \pm 0,7$: ІМТ < 20 визначався у 10 (18,8%) жінок, 20-26 – у 36 (65,4%), > 26 – у 9 (15,8%). Індекс маси тіла у жінок групи контролю відповідно становив $21,9 \pm 0,6$, що також є нормативними даними: ІМТ < 20 визначено у 4 (12,1%) жінок, 20-26 – у 25 (75,8%) жінок, індекс маси тіла > 26 був у 4 (12,1%) жінки (рис. 3.2).

Так як на розвиток варикозного розширення вен малого тазу, а також становлення репродуктивної функції суттєво впливають навколишнє середовище, професійна діяльність, фактори виробництва. В рамках дослідження ми провели вивчення анамнезу життя та праці, соматичний та дитячий інфекційний анамнез тощо.

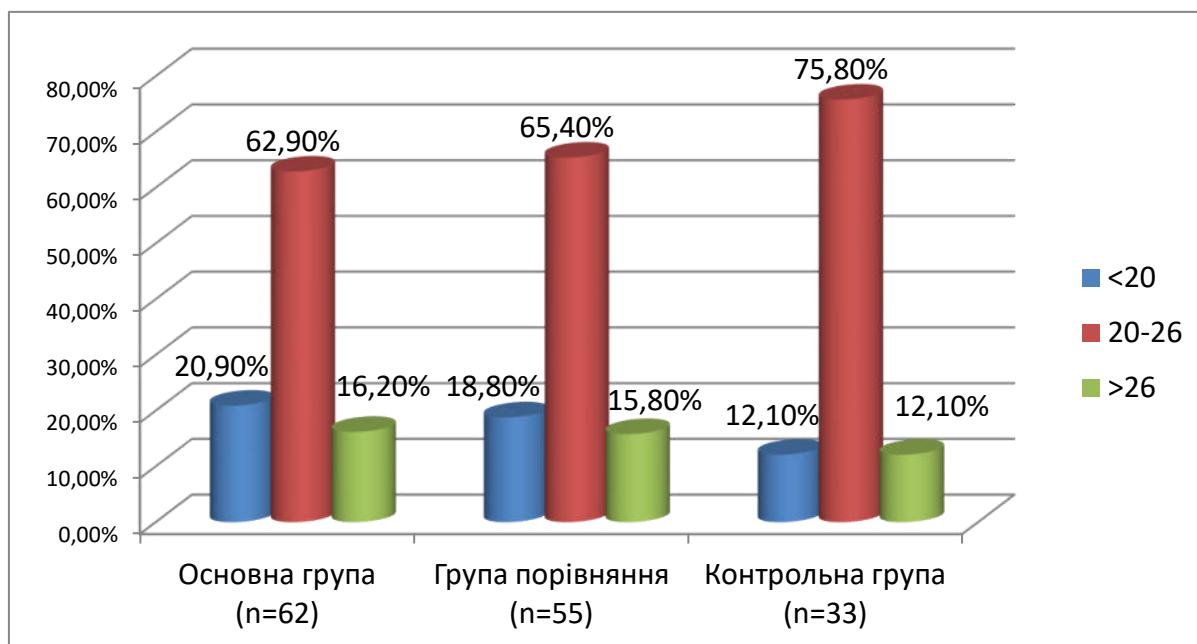


Рисунок 3.2 - Розподіл пацієток груп дослідження за ІМТ ($p>0,05$).

Так, аналізуючи соціальне положення обстежених жінок встановлено, що пацієтки основної групи в переважній більшості представлені студентками та робітницями – 21 (33,8%) та 17 (27,4%) відповідно, 13 (20,9%) жінок були службовими працівниками та 11 (17,9%) – домогосподарками, що свідчить про перевагу пацієток інтелектуальних видів праці та психоемоційним навантаженням. Більшість жінок групи порівняння була студентками – 25 (45,5%), службові працівники склали 16 (27,2%) за кількістю, жінки-робітники – 8 (16,4%) та домогосподарки – 6 (10,9%). Серед пацієток групи контролю студентки становили 21,2%, службові працівники – 12,1%, домогосподарки – 60,6% та робітниці 6,1% (рис. 3.3).

Аналізуючи умови праці встановлено, що у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце тривале статичне навантаження в вертикальному положенні та положенні сидячі, а саме в 13 (20,9%) та 15 (24,1%) випадках відповідно, підйом вантажів під час робочої зміни відмічали 10 (16,1%) жінок. При цьому тривалість робочого дня у пацієток основної групи склав $7,24 \pm 0,39$ годин, а стаж роботи $8,21 \pm 1,32$ років. В групі порівняння лише 6 (10,9%) пацієток мали тривале статичне навантаження в вертикальному положенні, підйом вантажів – 2 (3,6%), тривалість денного навантаження в даній групі жінок склала

4,31±0,29 години та стаж роботи був лише 3,41±1,5 роки. В контрольній групі пацієток спостерігалися аналогічні показники – тільки 9,1% жінок мали тривале статичне навантаження в вертикальному положенні, 6,1% – в положенні сидячі, підйом вантажів – 3,0%.

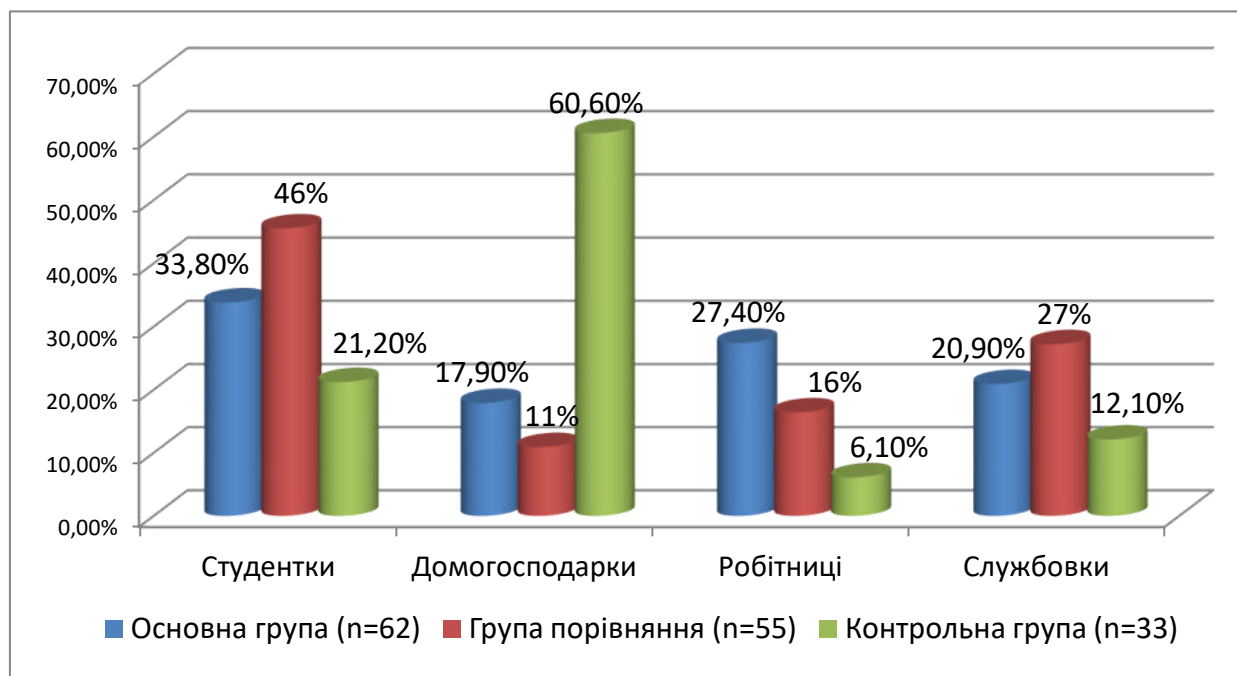


Рисунок 3.3 – Розподіл пацієток за соціальною належністю.

Таблиця 3.1 - Характеристика умов праці у жінок досліджуваних груп, абс.ч/%

Умови праці	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Тривале вертикальне положення	13 /20,9%*	6/10,9% ^a	3/12,1
Тривале положення сидячі	15/24,1%*	8/14,5 ^a	2/6,1
Підйом вантажів	10 /16,1%*	2/3,6% ^a	1/3,0
Тривалість денного навантаження, час	7,24±0,39*	4,31±0,29 ^a	4,49±0,68
Стаж роботи, роки	8,21±1,32*	3,41±1,5 ^a	3,41±1,5

Примітка 1. * - основна група/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2.^a - основна група/група порівняння (p>0,05).

Крім цього у жінок з безпліддям як в основній групі так і в групі порівняння спостерігалось значна частота інфекційних захворювання в дитячому віці (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Структура за захворюваністю на інфекційні хвороби в дитинстві у пацієток груп дослідження, абс.ч, %

Захворювання	Група жінок					
	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Кір	8	12,9*	4	7,2 ^a	2	6,2
Вітряна віспа	12	19,3*	8	14,5 ^a	2	6,1
Краснуха	3	4,8	2	3,6 ^a	-	-
Скарлатина	2	3,2	1	1,8 ^a	-	-
Епідемічний паротит	2	3,2	1	1,8 ^a	-	-
Ангіна	42	67,7*	28	50,9 ^a	2	6,1
Інфекційні захворювання	53	85,5*	41	74,5 ^a	8	24,2

Примітка 1. * - основна група/контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^a - основна група/група порівняння ($p > 0,05$).

Так, більшість жінок з безпліддям та оваріокоелектазе – 53 (85,5%) перенесли дитячі інфекційні захворювання, що було майже ідентично з пацієтками в групі порівняння – 41 (74,5%), та в контрольній групі кількість жінок з перенесеною патологією складала 8 (24,2%).

У пацієток основної групи переважали екстрагенітальні захворювання, такі, як: варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 33 (53,2%), хронічна гіпертензія – 11 (17,7%), пролапс мітрального клапану – 9 (14,5%), розширення гемороїдальних вен – 5 (8,1%), що демонструвало достовірну різницю з

пацієнтками контрольної групи та групи порівняння. Крім того, у пацієнток з безпліддям та варикозним розширенням вен яєчників мали місце захворювання ШКТ: хронічний гастрит та дуоденіт – 27 (43,5%) випадків, хронічний холецистит – 12 (19,4%), хронічний панкреатит – 10 (16,1%), що було статистично достовірно більшим ніж у пацієнток з групи контролю та вірогідно не відрізнялося від пацієнток групи порівняння з аналогічною тенденцією. Звертає увагу значна кількість запальних захворювань внутрішніх органів у пацієнток з безпліддям як з оваріоковаріоцеле так і без нього. Отже, у 12 (19,3%) та 13 (21,1%) жінок з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен виявлено хронічний гайморит та хронічний тонзиліт відповідно, хронічний отит зустрічався у 8 (12,9%) пацієнток групи дослідження, хронічний бронхіт був виявлений у 14 (22,6%) жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле, часті ГРВІ – у 21 (33,8%). В групі жінок з безпліддям без розширення вен яєчників захворювання ЛОР органів діагностовано в 27 (47,2%) випадках, захворювання органів дихання – в 17 (30,9%) – хронічний бронхіт, ГРВІ – 12 (21,8%). Крім цього, в основній групі пацієнток мали місце випадки патології щитоподібної залози: дифузний нетоксичний зоб – 6 (9,7%), що було приблизно однаково з показниками в групі порівняння – 4(7,3%) та контрольній групі – 2 (6,1%). У 13 (20,9%) пацієнток групи дослідження та у 11 (20,0%) пацієнток групи порівняння мали різноманітні алергічні реакції в анамнезі(табл. 3.3).

Початок статевого життя у пацієнтів груп дослідження суттєво не відрізнявся: у пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцеле – $18,2 \pm 1,08$ років, у жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен – $18,2 \pm 1,2$ років та в групі контролю – $17,9 \pm 1,28$ років.

Якщо в основній групі та групі порівняння не використовувалися засоби контрацепції, то в контрольній групі мали перевагу регулярні статеві відносини з використанням тих чи інших методів контрацепції, лише 5 (15,1%) жінок звертали увагу на нерегулярні статеві акти. У 32 (51,6%) пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцелебуло відсутнє лібідо, та у 20 (32,2%) пацієнток спостерігалася диспареунія. У пацієнток з безпліддям без оваріоковаріоцеле на

відсутність оргазму звертали увагу у 14 (25,4%) випадках, на диспареунію вказували тільки 4 (7,3%) пацієнтки, що було статистично достовірно меншим ніж у жінок основної групи. В групі контролю у 5 (18,2%) пацієнток не було лібідо та 3 (6,1%) мали диспареунію (рис. 3.4).

Таблиця 3.3 - Структура захворюваності на соматичні хвороби пацієнток груп дослідження

Соматичне захворювання	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
1	2	3	4	5	6	7
Захворювання ССС:						
• Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	33	53,2*	13	23.6**	5	12,1
• Хронічна гіпертензія	11	17,7*	10	18,1 ^a	3	6,1
• Розширення гемороїдальних вен	5	8,1*	3	5.5**	2	3,2
• Прولاпс мітрального клапану	9	14,5	7	12.7 ^a	-	-
Захворювання шлунково-кишкового тракту:						
• Хронічний холецистит	12	19,4*	10	18.1 ^a	4	12.1
• Хронічний гастрит та дуоденіт	27	43,5*	24	43.6 ^a	6	18.1
• Хронічний панкреатит	10	16.1*	8	14.5 ^a	3	9.1
• Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки	6	9.7	5	9.1 ^a	-	-
• Жовчо-кам'яна хвороба	5	8.1	4	7.3	-	-

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7
Захворювання системи сечовиділення:						
• Хронічний пієлонефрит	13	21.1	9	16.3 ^a	-	-
• Сечокам'яна хвороба	11	17.7*	9	16.3	4	12,1
• Хронічний цистит	8	12.9*	7	12,8 ^a	3	9.1
Ендокринні порушення та порушення обміну речовин:						
• Ожиріння	3	4,8	2	3,6 ^a	-	-
• Хвороби щитовидної залози	6	9,7*	4	7,3 ^a	2	6,1
Оториноларингологічні захворювання:						
• Хронічний тонзиліт	13	21,1*	12	21,8 ^a	2	6,2
• Хронічний гайморит	12	19,3*	9	16,4 ^a		3,1
• Хронічний отит	8	12,9	5	9,1 ^a		-
Захворювання органів дихання:						
• Хронічний бронхіт	14	22,6*	17	30,9 ^a	3	9,1
• Часті ГРВІ	21	33,8*	12	21,8 ^a	4	12,1
Алергії:	13	20,9*	11	20,0 ^a	2	6,1

Примітка 1. * основна група/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ^a основна група/група порівняння $p > 0,05$.

Примітка 3. ** основна група/група порівняння $p < 0,05$.

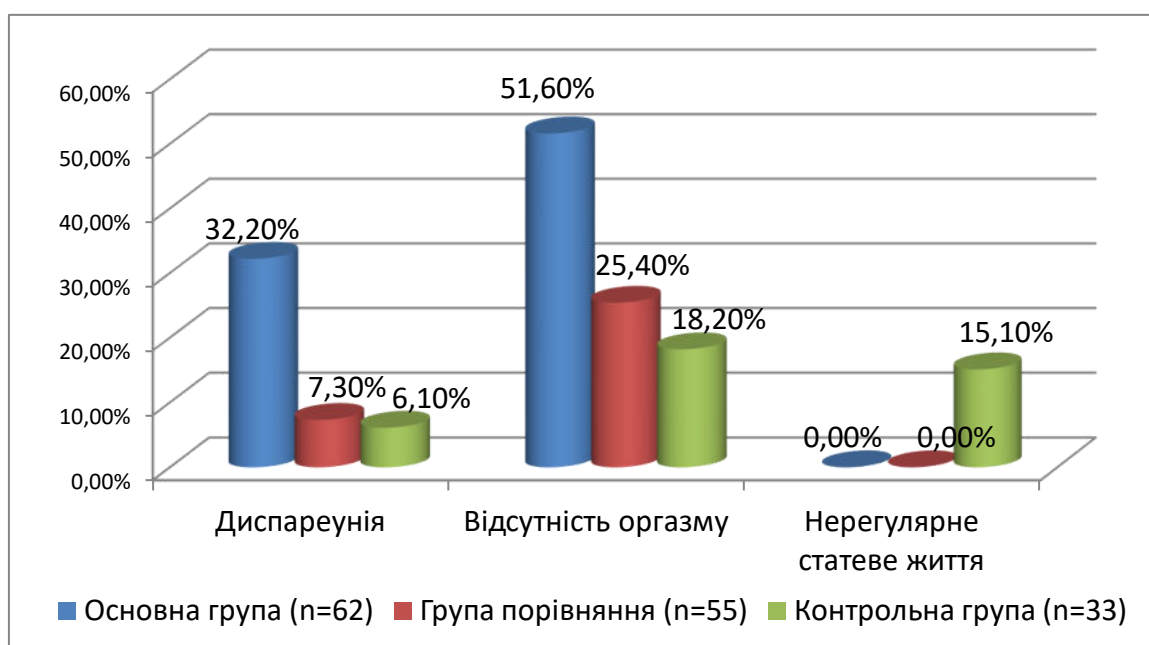


Рисунок 3.4 - Характеристика статевого життя жінок досліджуваних груп.

Отже, в основній групі пацієток та в групі порівняння мало місце 100% безпліддя, при цьому у пацієток обох груп переважало вторинне безпліддя. Так у групи жінок з оваріоковаріоцеле цей показник становив 39 (62,9%) випадків, у пацієток без варикозного розширення яєчникових вен – 33 (60,0%), що не мало достовірної різниці. Первинне безпліддя мало місце у 23 (37,1%) жінок основної групи та у 22 (40,0%) пацієток групи порівняння (рис. 3.5).

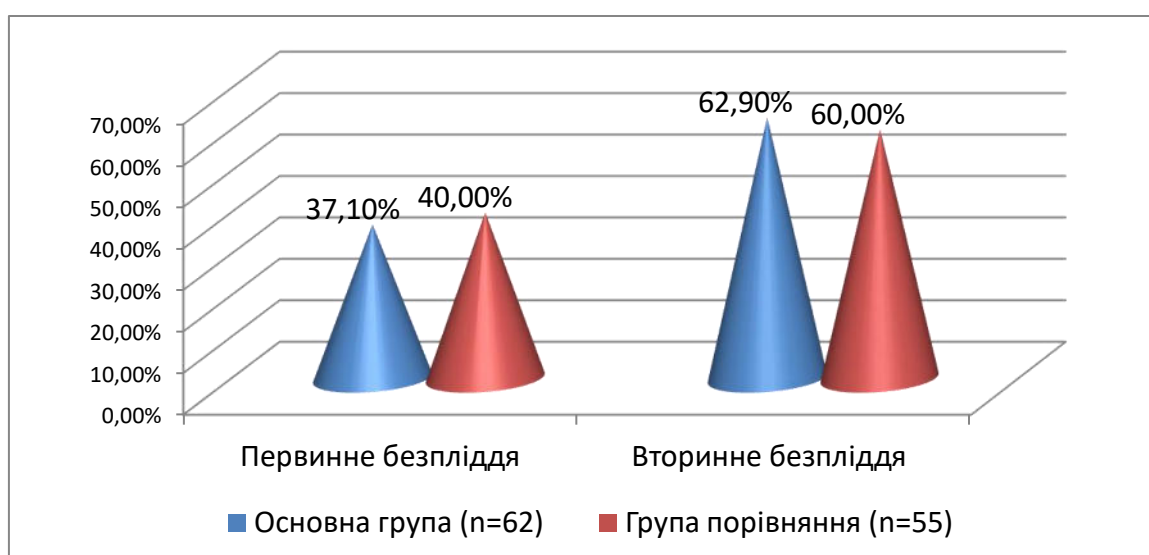


Рисунок 3.5 - Структура безпліддя у жінок досліджуваних груп.

Щодо тривалості безпліддя, то ці показники у пацієток як групи

дослідження так і групи порівняння дещо відрізнялися за структурою. Так, протягом 2-4 років на відсутність вагітностей скаржилося 22 (35,6%) пацієнтки з оваріооваріоцеле, протягом 5 – 10 років – 28 (45,2%) пацієнток та більше 10 років – 12 (19,2%). В групі жінок без варикозного розширення яєчникових вен тривалість безпліддя до 5 років складала 27 (49,1%) випадків, до 10 років – 20 (36,3%) випадків та більше 10 років – 8 (14,6%) (рис. 3.6).

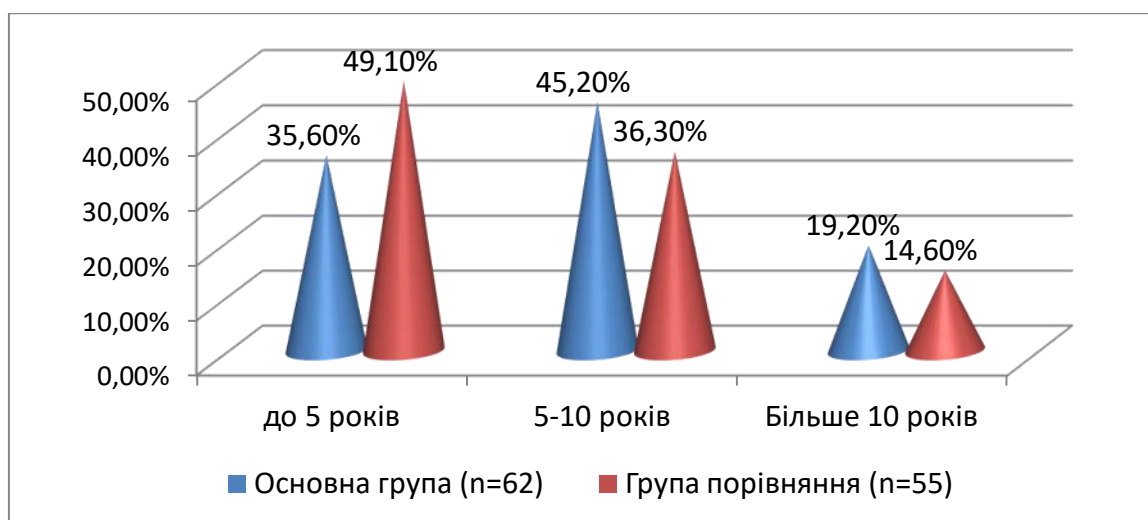


Рисунок 3.6 - Структура безпліддя у жінок досліджуваних груп за тривалістю.

Отже, у жінок з оваріооваріоцеле має місце більш тривале безпліддя в порівнянні з пацієнтками без варикозної трансформації оваріальних вен, що може свідчити про більш значущі зміни органів репродуктивної системи, як функціональні так і структурні.

При цьому у випадках вторинного безпліддя у 27 (43,5%) пацієнток основної групи спостерігалися мимовільні викидні, з них 8 (12,9%) випадків траплялося до 6 тижнів вагітності та 19 (30,6%) – в терміні вагітності після 6 тижнів. В групі жінок з безпліддям без оваріооваріоцеле прослідковувалась аналогічна тенденція із достовірною різницею в бік зменшення показників: мимовільні викидні виявили у 17 (32,7%) жінок групи дослідження, при цьому у 7 (12,7%) жінок викидні були в терміні вагітності до 6 тижнів, та 11 (20,0%) пацієнток самовільні викидні спостерігалися в терміні після 6 тижнів вагітності. В контрольній групі жінок ми виявили, що викидні теж траплялися у ранніх термінах вагітності та зустрічалися у

6,3% випадках до 6 тижнів вагітності.

У жінок основної групи завмерла вагітність та анембріонія зустрічалися у 16 (25,8%) та 6 (9,7%) випадках; в групі порівняння – 9 (16,4%) та 3 (5,5%) контрольна група – 3,1% та 3,1% відповідно. Викидні в пізніх термінах в анамнезі були у 5 (8,1%) пацієнок основної групи та 3 (5,5%) жінки групи порівняння. Передчасні пологи мали місце у 9 (14,5%) жінок з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен, у 5 (9,1%) пацієнок з безпліддям без розширення оваріальних вен.

Крім цього, у 13 (20,9%) та у 12 (21,8%) пацієнок основної групи та групи порівняння відповідно були термінові пологи, тоді як в контрольній групі цей показник дорівнював 30 (90,9%). Штучні аборти мали місце в анамнезі 20 (32,2%) пацієнок з безпліддям та варикозом яєчникових вен та 18 (32,7%) жінок з безпліддям без структурних змін оваріальних вен, в контрольній групі 5 (15,2%) жінок мали штучне переривання вагітності в анамнезі (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Характеристика репродуктивної функції жінок досліджуваних груп

Критерії	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Мимовільні викидні:	27	43,5*	18	32,7**	2	6,3
- до 6 тижнів	8	12,9*	7	12,7	2	6,3
- після 6 тижнів	19	30,6	11	20,0**	-	-
Завмерла вагітність	16	25,8*	9	16,4**	1	3,1
Анембріонія	6	9,7*	3	5,5	1	3,1
Пізні викидні	5	8,1*	3	5,5	-	-
Передчасні пологи	9	14,5*	5	9,1**	-	-
Термінові пологи	13	20,9*	12	21,8	30	90,9
Штучні аборти	20	32,2*	18	32,7	5	15,2

Примітка 1. * основна група/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ** основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Аналіз даних анамнезу у пацієнок досліджуваних груп з непліддям показав, що пацієнтки мали такі захворювання як: хронічний запальний процес додатків:

46,7% жінок основної групи та 41,8% жінок групи порівняння, запальні процеси зовнішніх статевих органів – 24,2% пацієток основної групи та 21,8% жінок групи порівняння, що може вказувати на те, що одним із факторів порушення росту та розвитку фолікулів можуть бути будь-які запальні захворювання репродуктивних органів. Крім цього, велика кількість жінок з непліддям як з оваріоковаріоцеле так і без нього звертала увагу на наявність порушень менструальної функції, таких як: аномальні маткові кровотечі, показник яких був статистично вірогідно більшим в групі дослідження ніж у групі порівняння – 32,3% та 20,0% випадків відповідно. Кісти яєчників зустрічалися у жінок основної групи та групи порівняння у 20,9% та 14,5% відповідно.

Міому матки діагностовано у 7 (11,2%) пацієток з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен та у 4 (7,3%) жінок без структурних їх змін. Крім цього, має місце достовірно більший показник геніального пролапсу у жінок основної групи - 12 (19,3%) проти 6 (10,9%) жінок групи порівняння. У 13 (20,9%) жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле та у 10 (18,1%) жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен були розрив яєчника, у 9(14,5%) та у 6 (10,9%) відповідно – ектопічна вагітність.

Початок менархе у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле та у пацієток з безпліддям без трансформації яєчникових вен відповідав $12,6 \pm 1,2$ рокам та $12,4 \pm 1,4$ рокам відповідно по групам, в контрольній групі – $13,2 \pm 1,21$.

Щодо менструальної функції, то ми вважали за потрібне розглянути її основні показники відповідно до вікового розподілу, так як характеристики менструального циклу можуть опосередковано свідчити про стан фолікулярного апарату та його функціональні можливості.

У пацієток основної групи у 77,5% випадках менструальний цикл був регулярним, при цьому переважна більшість припадала на вік до 35 років, а саме в віці до 27 років регулярний цикл був в 7 (11,3%) випадків та в віці 28-35 років – 35 (56,5%). В віковій групі більше 35 років у пацієток з безпліддям та оваріоковаріоцеле лише в 6 (9,7%) випадків був регулярний менструальний цикл. В 14 (22,5%) випадках у групі дослідження діагностовано нерегулярний

менструальний цикл переважно в віці 36-42 роки – 9 (14,5%). Щодо тривалості менструального циклу, то у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле цикл 30-35 діб мав місце в 17 (27,4%) випадках, короткий (21-24 доби) – у 18 (29,0%) жінок та звичайний – у 27 (43,6%). При цьому звичайний цикл в переважній більшості діагностувався в віці 28-35 років – 20 (32,3%), тоді як в віці більше 36 років переважав короткий менструальний цикл – 10 (16,1%). 4 (54,8%) пацієнтки основної групи вказували на надмірну крововтрату під час менструації переважно в віці 28-35 років та більше 35 років – 26 (41,9%) та 5 (8,1%) відповідно та у 12 (19,3%) пацієнток спостерігалися менструальні виділення в невеликій кількості в віці більше 36 років – 5(8,1%).

Таблиця 3.5 - Структура гінекологічної патології жінок груп дослідження

Захворювання	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Хронічний запальний процес додатків матки	29	46.7*	23	41.8 ^a	3	6,1
Хронічний запальний процес зовнішніх статевих органів	15	24,2*	12	21.8 ^a	2	6,1
Доброякісні новоутворення матки (міома матки)	7	11.2	4	7.3	-	-
Генітальний пролапс	12	19.3	6	10.9**	-	-
Незапальні ураження яєчника (кіста яєчника)	13	20,9*	8	14.5**	1	3,1
Аномальні маткові кровотечі	20	32,3	11	20.0**	-	-
Апоплексія яєчника	13	20,9	10	18.1 ^a	-	-
Ектопічна вагітність	9	14.5	6	10.9 ^a	-	-

Примітка 1. * основна група/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ** основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Примітка 3. ^a основна група/група порівнянн $p > 0,05$.

Таблиця 3.6 –Показники менструацій у пацієнок груп дослідження (абс.ч/%)

Характеристика	Основна група (n=62)			Група порівняння(n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тривалість менструації:									
- менше 3 діб	2/3,2	9/14,5*	5/8,1	1/1,8	8/14,5 ^a	3/5,4	1/3,0	-	2/6,1
- 3-6 діб	5/8,1	7/11,3*	2/3,2	3/5,4	11/20,0**	3/5,4	3/9,1	22/66,7	5/15,1
- більше 6 діб	1/1,6	23/37,1*	8/12,9	1/1,8	18/32,7**	7/12,7	-	-	-
Крововтрата:									
- незначна	2/3,2	5/8,1*	5/8,1	2/3,6	10/18,1**	2/3,6	-	-	4/12,1
- помірна	5/8,1	8/12,9*	3/4,9	2/2,6	11/20,0**	1/1,8	4/12,1	22/66,7	3/9,1
- значна	1/1,6	26/41,9*	7/11,3	2/2,6	19/34,5**	8/14,5	-	-	-
Тривалість циклу:									
- тривалий (30-35 діб)	2/3,2	12/19,4*	3/4,8	1/1,8	9/16,4**	5/9,1	1/3,0	-	-
- короткий (21-24 доби)	1/1,6	7/11,3*	10/16,1	1/1,8	5/9,1 ^a	9/16,4	-	-	3/9,1
- звичайний (27-28 діб)	5/8,1	20/32,3*	2/3,2	1/1,8	23/41,8**	1/1,8	3/9,1	22/66,7	4/12,1
Ациклічні кровотечі	1/1,6	19/29,0	4/6,5	1/1,8	12/21,8**	3/5,4	-	-	-

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Дисменорея	6/9,7	29/46,7	-	8/14,5	15/27,2**	-	-	-	-
ПМС	5/8,1	27/43,5	-	3/5,4	18/32,7**	-	-	-	-
Нерегулярний МЦ	1/1,6	4/6,4	9/14,5	-	3/5,4 ^a	8/14,5	-	-	-
Регулярний МЦ	7/11,3	35/56,5	6/9,7	2/3,6	39/70,9**	3/5,4	4/12,1	22/66,7	7/21,2

Примітка 1. * основна група/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ** основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Примітка 3. ^a основна група/група порівняння $p > 0,05$.

Тривалість місячних більше як 6 днів спостерігали у 32 (51,6%) пацієнток з непліддям та варикозним розширенням оваріальних вен: 23 (37,1%) жінки репродуктивного віку від 28 до 35 років та 8 (12,9%) жінок, вік яких становив більше 36 років. Тривалість менструацій менше як 3 дні спостерігалася у пацієнток за таким розподілом: у 16 (25,8%) жінок та у 9 (14,5%) і у 5 (8,1%) відповідно до віку. У 23 (37,1%) пацієнток основної групи було виявлено наявність ациклічних маткових кровотеч у жінок віком 28-35 років. Дисменорея була характерна для 35 (56,4%) пацієнток з непліддям та оваріокоцеле, передменструальні розлади спостерігалися у 32 (51,6 %) жінок у віці 28-35 років.

Ми відмітили, що у групі пацієнток з непліддям, але відсутністю варикозного розширення яєчникових вен, характер порушень менструальної функції достовірно не відрізнялася від пацієнток з непліддям та розширенням оваріальних вен.

В результаті дослідження встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен в 48 (77,4%) випадках мав місце больовий синдром в нижніх відділах живота. Так, особливостями больового синдрому у пацієнток основної групи було проградієнтне його посилення з віком – 37 (59,7%). Больовий синдром в нижніх відділах живота відрізнявся варіабельністю, що знаходило своє відображення в його силі, частоті та іррадіації: постійний, тупий, ниючий біль – 45 (72,5%) з іррадіацією в здухвину – 33 (53,2%), попереково-крижову – 29 (46,7%) та пахову – 21 (33,8%) ділянку, пов'язаний з фізичним навантаженням – 41 (66,1%), працею в вимушеному положення стоячи-сидячи – 32 (51,6%).

При гінекологічному огляді у жінок з безпліддям основної групи переважно відмічалися значні слизові виділення з піхви у 51 (82,3%) пацієнток, а у жінок в порівняльній групі даний показник склав 23 (41,8%), в контрольній групі 5 (15,1%) жінок скаржилися на наявність виділень з піхви в великій кількості (рис. 3.10).

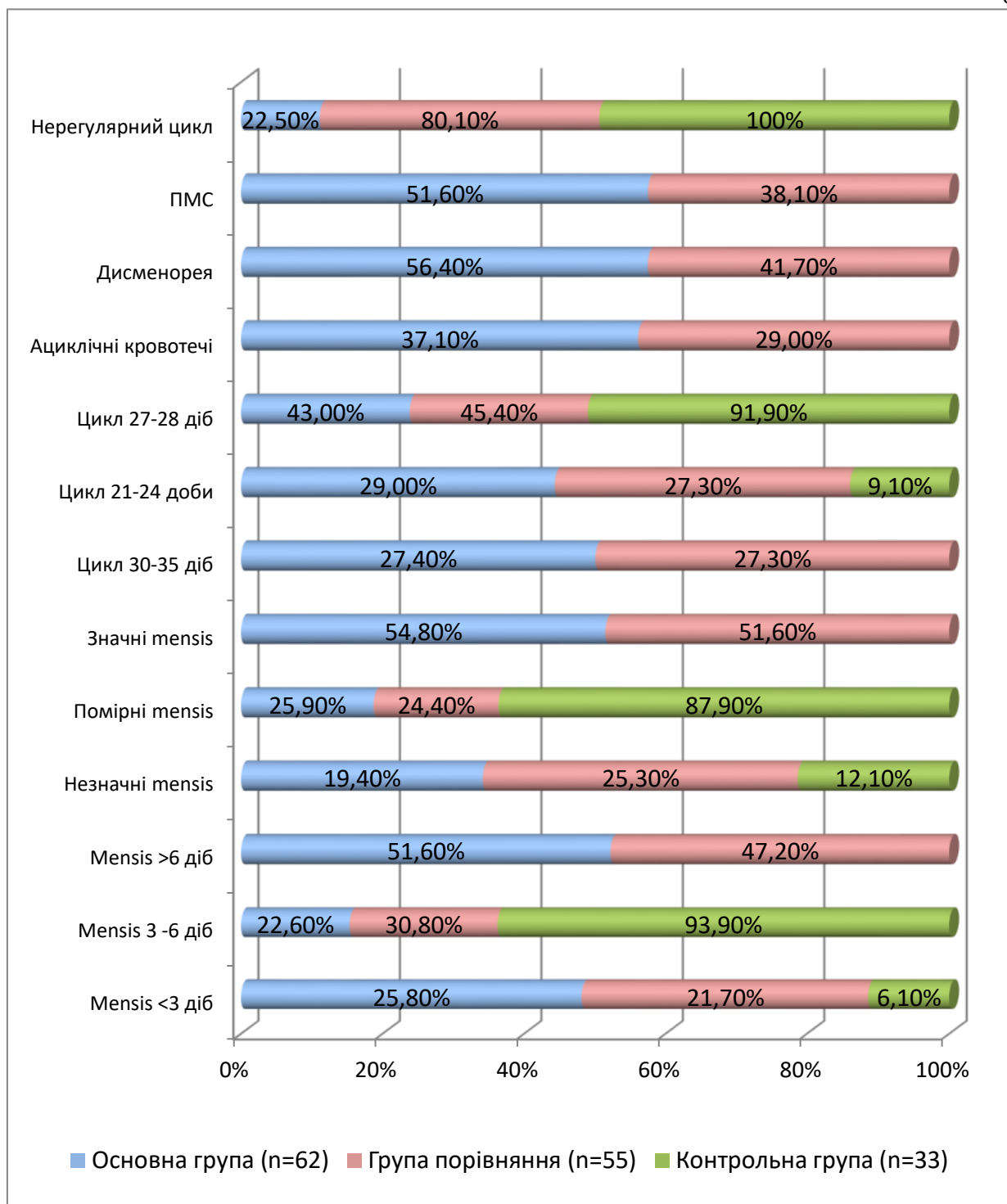


Рисунок 3.9 - Характеристика менструального циклу у жінок досліджуваних груп.

При оцінці стану зовнішніх статевих органів, піхви та шийки мати було виявлено наявність варикозного розширення вен зовнішніх статевих органів, а також вагіни – у 40,3% і в 32,3% відповідно. У жінок контрольної групи лише у 16,3% спостерігалось варикозне розширення вен піхви (рис. 3.11).

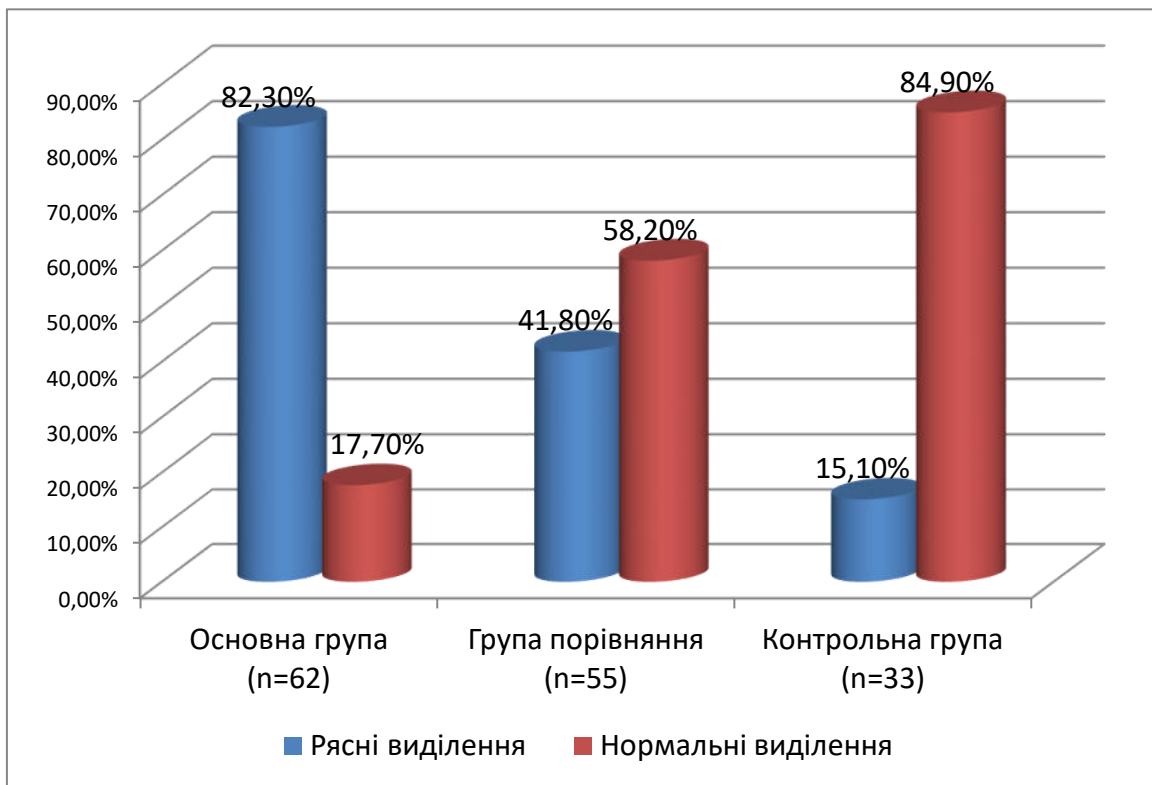


Рисунок 3.10 – Оцінка вагінальних виділень у пацієнок груп дослідження.

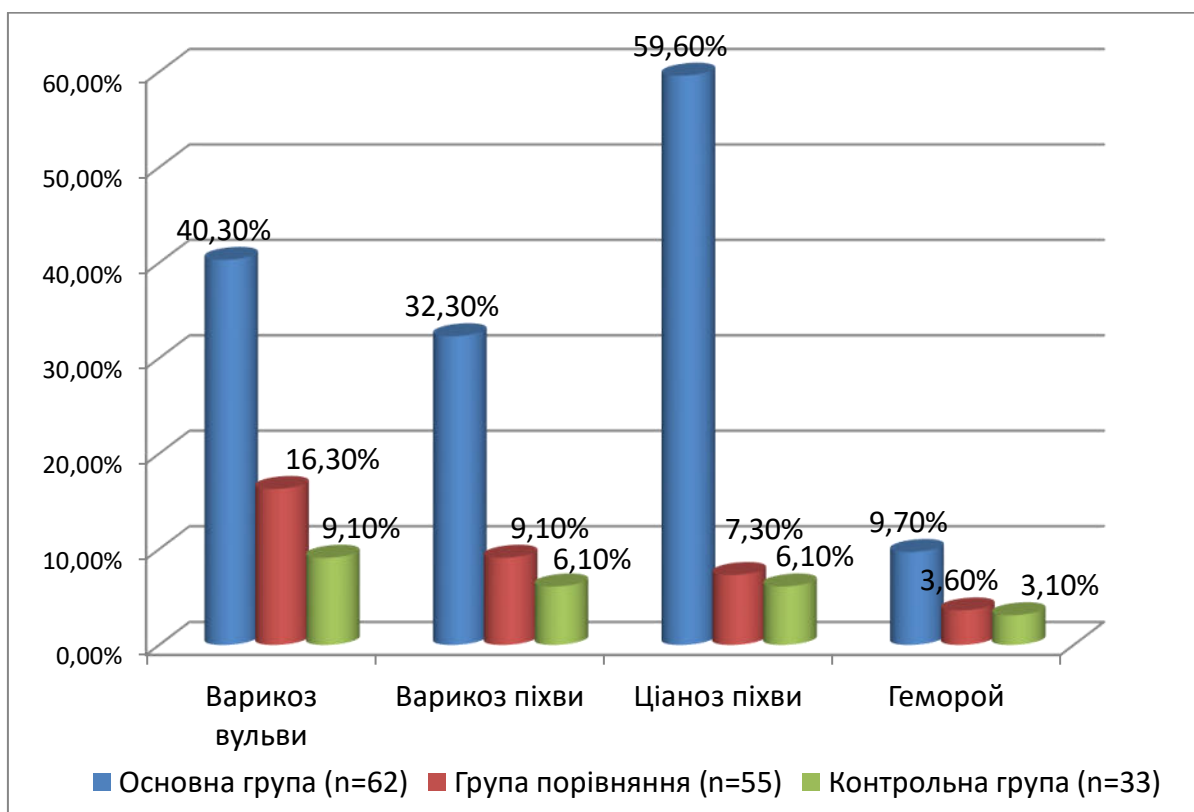


Рисунок 3.11 – Оцінка огляду зовнішніх статевих органів, піхви та шийки матки у пацієнок груп дослідження

При піхвовому обстеженні у пацієток основної групи 59,6% випадках тіло матки розташовувалося в retroflexio, а у групах порівняння та контролю – 80,0% та 84,8% відповідно матка була розташована в anteflexio. Щодо оцінки розмірів матки, то у пацієток у групах дослідження розміри матки були в межах норми: 72,6% та 78,2% відповідно. У жінок з непліддям та варикозним розширенням оваріальних вен виявлено збільшення розмірів матки та наявність міоми у 11,3% випадках та у 9,1% жінок з непліддям без наявності розширення яєчникових вен. Було також виявлене однобічне збільшення додатків у 19,4% жінок основної групи. У пацієток при вагінальному огляді спостерігалася наявність чутливості та болючості при пальпації матки та додатків. (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Оцінка стану піхвового обстеження пацієток груп дослідження

Характеристика	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
1	2	3	4	5	6	7
Положення тіла матки:						
• anteflexio	25	40,4*	44	80,0**	29	84,8
• retroflexio	37	59,6*	11	20,0**	5	15,2
Матка:						
• нормальних розмірів	45	72,6	43	78,2 ^a	30	93,9
• зменшених розмірів	11	16,1	7	12,7 ^a	2	6,1
• збільшених розмірів (в т.ч. фіброматозна)	7	11,3	6	9,1 ^a	-	-
Додатки:						
• збільшені з одного боку	17	27,5	12	21,9**	2	6,1
• збільшені з обох боків	12	19,4	-	-	-	-
• звичайних розмірів	33	53,2	43	78,1**	31	93,9

Продовжити таблицю 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Болісність при пальпації:						
• з одного боку	16	25,8	7	12,7**	-	-
• з обох боків	24	38,7	-	-	-	-
• відсутня болісність	22	35,5	48	87,3**	33	100

Примітка 1. * основна група/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ** основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Примітка 3. ^a основна група/група порівняння $p > 0,05$.

При оцінці аналізів вагінальних виділень у пацієток основної групи та порівняння домінували другий та третій ступені чистоти, а саме другий ступінь чистоти виявлено у 45,2% пацієток основної групи, а III ступінь чистоти спостерігався у 51,6% випадках, в 3,2% випадках була виявлена IV ступінь чистоти. Щодо групи порівняння, то II ступінь чистоти зустрічався у 41,8%, III ступінь чистоти піхвових досліджень була виявлена у 52,7%, а IV ступінь чистоти знайшли лише у 5,5% випадках (рис. 3.12).

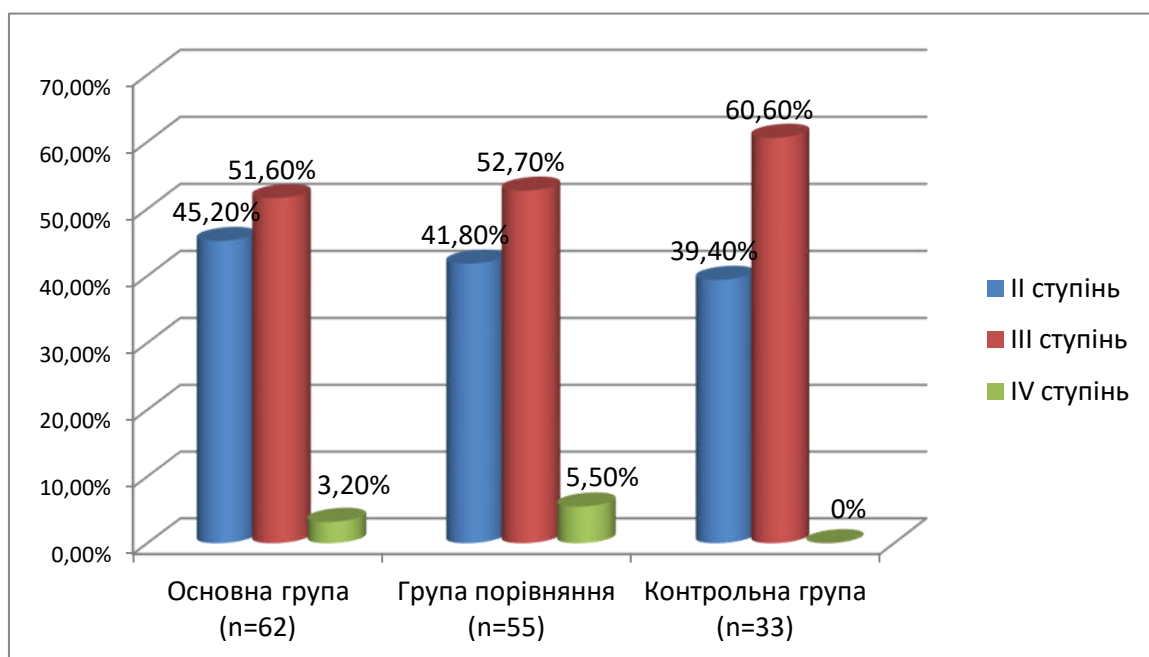


Рисунок 3.12 - Характеристика піхвових виділень за ступенем чистоти у жінок груп дослідження.

При оцінці стану вагінальної мікрофлори у 39 (62,9%) жінок

досліджуваної (основної) групи визначали дисбіоз, а у 2 (3,2%) випадках діагностовано вагінальний кандидоз. Тоді як у 22 (35,4%) жінок спостерігався нормальний мікробний склад піхви: в 7 (11,2%) випадках – нормальний біоценоз, в 15 (24,2%) – проміжний біоценоз, який характеризується помірним зниженням лактобацил на фоні збільшення колоній факультативної мікрофлори піхви. В групі порівняння мала місце аналогічна мікробна характеристика піхвового біоценозу: у 28 (50,9%) випадках мав місце дисбіоз піхви, нормоценоз – 5 (9,1%), кандидоз – 3 (5,4%), та проміжний тип – 19 (34,6%). В групі контролю у 23 (66,7%) пацієнок виявлений нормоценоз, проміжний тип – у 6 (15,1%), бактеріальний вагіноз діагностований в 4 (12,1%) випадках, кандидоз – в 3 (9,1%) (рис. 3.13).

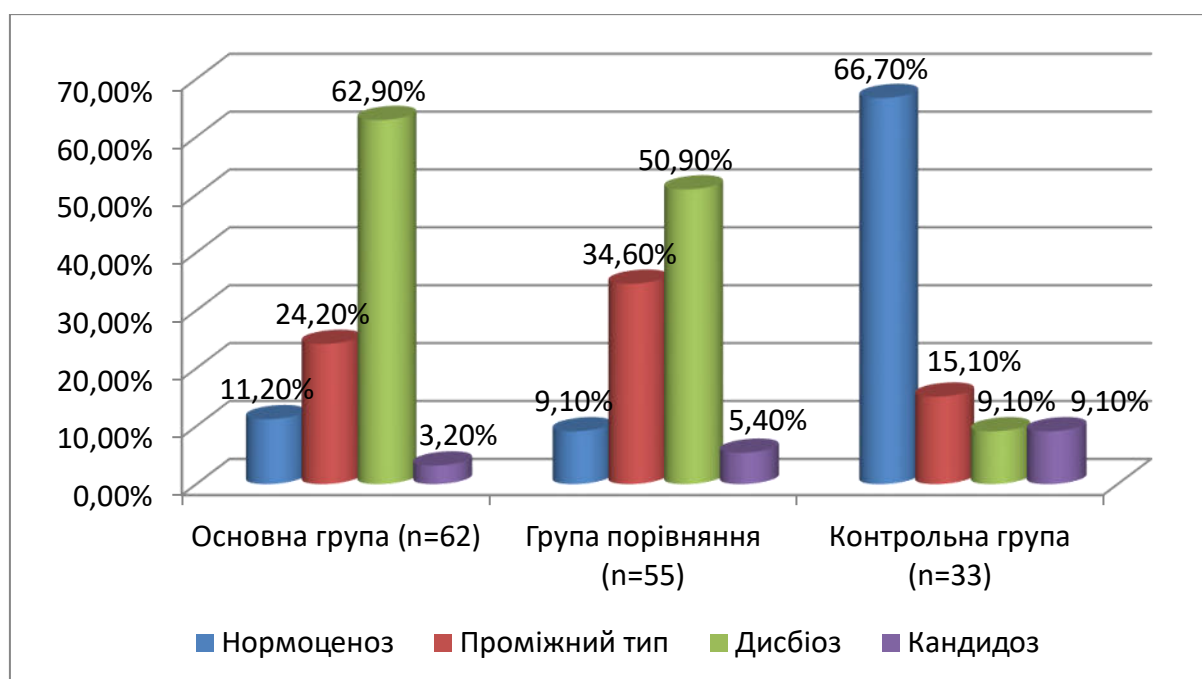


Рисунок 3.13 - Мікробіологічна характеристика мікробіоценозу піхви жінок досліджуваних груп.

При дослідженні бактеріального та вірусного інфікування у жінок основної групи встановлено низьку частоту інфекційних агентів. Так хламідіоз діагностували у 1 (1,6%) пацієнтки основної групи, мікоплазмоз – в 1 (1,6%) випадках, що за кількісними показниками відповідало сумнівному результату.

Щодо показників накопичення агентів вірусів в слизовій шийки матки та епітелії піхви жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен, мали місце поодинокі випадки інфікування вірусом герпесу I та II типу – 2 (3,2%) в допустимих кількісних значеннях, *Toxoplasma gondii* – 1 (1,6 %) та цитомегаловірусна інфекція – 1 (1,6%).

Аналіз отриманих даних свідчить, що, в цілому, як у жінок з безпліддям та оваріокваріоцеле так і у пацієток без варикозної трансформації вен яєчників видовий склад піхвового біоценозу представлений умовно-патогенними мікроорганізмами, які не сприяють виникненню запальних змін у піхві і метаморфозуються в патогенну флору за рахунок зміни їх кількісних таякісних показників. Отже відсутність ознак запального процесу за результатами клінічного аналізу крові, негативних показників маркерів запального процесу та особливості мікробного біотопу піхви свідчать про відсутність запальних змін органів малого тазу у жінок з безпліддям основної групи та групи порівняння.

Таким чином, після проведеного дослідження, виявлено, що у жінок з безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен присутні фактори, які можуть призводити до порушення оваріальної функції, та негативно впливати на венозний кровотік малого тазу.

Так, основна частка пацієток основної групи має значне інтелектуальне, психоемоційне та фізичне навантаження, що у жінок з функціональним безпліддям може бути причиною виникнення дезадаптаційного синдрому та в подальшому призвести до дисфункції репродуктивної системи і етапів фолікулогенезу. Крім того, значне фізичне навантаження опосередковано може мати негативний вплив на венозний кровотік малого тазу.

Крім цього, 85,5% пацієток з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен хворіли на інфекційні захворювання в дитячому віці, які могли викликати порушення повноцінного оогенезу в їх подальшому репродуктивному житті.

Значна кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу у

жінок як в групі дослідження так і в групі порівняння (ЛОР органів – 53,1%, органів дихання – 56,4%, сечостатевої системи – 43,5%, сальпінгоофоритів – 45,2%, нижніх відділів репродуктивного тракту – 24,2%) може свідчити про те, що причинами порушень дозрівання фолікулів в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання статевих органів. Крім того, в структурі гінекологічної патології у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле переважають порушення гормонального балансу у вигляді маткових кровотеч – 32,3%, проти пацієток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен.

Пацієтки з безпліддям частіше вказували на зниження лібідо (51,6 %) та диспареунію (32,2%), що дає підставу припустити про негативний вплив хронічного стресу як фактору ризику виникнення оваріальної дисфункції в поєднанні з больовим синдромом в нижніх відділах живота у пацієток основної групи дослідження (77,4%).

Репродуктивна функція жінок з безпліддям та варикозною трансформацією оваріальних вен характеризується високим відсотком мимовільних викиднів (43,5%) переважно після 6-7 тижнів. Оцінюючи менструальну функцію жінок групи дослідження встановлено, що регулярний менструальний цикл був у 77,5% пацієток, звичайної тривалості у 43,6%, з надмірною крововтратою під час менструації – 54,8% та тривалістю *mensis* більше 6,4 діб – 50,1%, з ациклічними матковими кровотечами – 37,1% та передменструальними розладами – 51,6%, дисменореєю – 56,4%. При цьому порушення менструального циклу у вигляді його вкорочення 16,1% та ациклічних маткових кровотеч – 6,5% проградієнтно збільшувалося з віком та було статистично вірогідно значимим проти жінок з групи порівняння.

Отже, великий відсоток змін у менструальній, репродуктивній функції у жінок з функціональним безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен дозволяє стверджувати, що стан венозного кровообігу має значний вплив на функцію яєчників та визначає необхідність подальшого вивчення ролі варикозного розширення вен малого тазу, зокрема оваріоковаріоцеле, в патогенезі оваріальної дисфункції з метою розробки методів лікування даної

патології.

3.2 Анатомо-функціональний стан органів малого тазу та венозної системи за даними інструментальних методів дослідження

Ультразвукове обстеження дозволяє неінвазивно проводити аналіз функціонального стану репродуктивних органів малого тазу, представляє суттєві можливості в діагностиці структурних змін внутрішніх статевих органів та оцінці оваріального резерву у жінок з функціональним безпліддям.

Встановлені загальні анатомічні особливості матки у обстеженого контингенту жінок представлені в таблиці 3.8.

Отже, положення матки в retroflexio мало місце у 36 (58,1%) пацієток основної групи, лише 12 (21,8%) жінок групи порівняння та у 5 (15,2%) жінок групи контролю, де переважало положення матки в anteflexio – 43 (78,2%) та 28 (84,8%) відповідно. Звичайну форму тіла матки встановлено в 53 (85,5%) пацієток з безпліддям та оваріоковаріоцеле, в 48 (87,3%) жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен та в 100% жінок контрольної групи. У жінок групи дослідження міома матки зустрічалася у 9 (14,5%) пацієток. В групі порівняння міома виявлена у 7 (12,7%) жінок. Стан міометрію у групах дослідження особливо не змінювався: 50 (80,6%) в основній групі, 45 (81,8%) в групі порівняння та в 100% випадків в контрольній групі.

Враховуючи достатньо широкий віковий діапазон обстежених жінок та значимість віку як предиктора функціонального стану репродуктивної системи, зокрема оваріального резерву, ми вважали за потрібне провести аналіз анатомічних особливостей яєчників у жінок досліджуваних груп залежності від віку.

Таблиця 3.8 - Анатомічні особливості тіла матки та шийки матки жінок досліджуваних груп, абс.ч/%

Ознаки	Групи хворих		
			Контрольна група (n=33)
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	
Положення тіла матки			
- anteflexio	26/41,9*	43/78,2**	28/84,8
- retroflexio	36/58,1*	12/21,8**	5/15,2
Форма тіла матки			
- звичайна	53/85,5	48/87,3 ^a	33/100
- змінена	9/14,5	7 /12,7 ^a	-
Стан міометрію			
Ехоструктура			
- не змінена	50/80,6	45/81,8 ^a	33/100
- змінена	12/19,4	10/18,2 ^a	-
Границі (чіткі, рівні)	34/54,8*	52/94,5**	33/100
Границі (нечіткі, нерівні)	28/45,2*	3/5,5**	-

Примітка 1. * - основна група/ контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^a - основна група /група порівняння ($p > 0,05$).

Примітка 3. ** - основна група/група порівняння ($p < 0,05$).

Так, досліджуючи об'єм яєчників у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле встановлено поступово зменшення цього показника з віком, а саме в віці 21-27 років середній об'єм яєчників становив $5,3 \pm 1,1 \text{ см}^3$, в віці 28-35 років – $4,8 \pm 1,5^3$ та в 36-42 роки – $3,9 \pm 1,3 \text{ см}^3$, при цьому в порівнянні з пацієнтками з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен спостерігається статистично вірогідна різниця в бік збільшення цих показників у останніх з аналогічною тенденцією згідно віку – $6,8 \pm 1,6 \text{ см}^3$, $5,9 \pm 1,3 \text{ см}^3$ та $5,1 \pm 1,1 \text{ см}^3$ відповідно віковому розподілу. Показники контрольної групи статистично вірогідно не відрізнялися від показників пацієток групи

контролю, однак були незначно вище – в 21-26 років – $6,9 \pm 1,8 \text{ см}^3$, 28-35 років – $6,9 \pm 1,8 \text{ см}^3$ та в 36-42 роки – $5,3 \pm 1,7 \text{ см}^3$.

Щодо кількості антральних фолікулів, то у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле також спостерігалась тенденція до їх зменшення з віком, що статистично вірогідно відрізнялося від показників пацієток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен. Так у жінок основної групи кількість антральних фолікулів в віці 21-27 років складала $5,4 \pm 1,2$ проти $6,4 \pm 1,5$ в групі порівняння, в віці 28-35 років – $4,5 \pm 1,7$ проти $5,6 \pm 1,2$ та віці 36-42 роки – $3,7 \pm 1,4$ проти $4,9 \pm 1,2$ відповідно по групах. В контрольній групі жінок кількість антральних фолікулів статистично вірогідно не відрізнялась від пацієток групи порівняння з аналогічною віковою тенденцією, однак спостерігалася незначна більша їх кількість – $6,5 \pm 1,3$, $5,9 \pm 1,1$ та $5,1 \pm 1,6$ відповідно віковому розподілу (табл.3.9).

Крім того, звертає на себе увагу статистично вірогідна різниця в об'ємі яєчників та кількості антральних фолікулів у жінок досліджуваних груп в залежності розташування відносно половин таза. В таблиці 3.10 представлені дані порівняльної характеристики середнього об'єму яєчників в залежності від розташування у пацієток досліджуваних груп.

Так, у пацієток з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле спостерігається достовірно вірогідна різниця в бік зменшення показника об'єму лівого яєчника в порівнянні з правим яєчником $-4,1 \pm 0,1 \text{ см}^3$ проти $4,7 \pm 1,6 \text{ см}^3$. В групі з безпліддям без варикозного розширення оваріальних вен не діагностовано статистично достовірну різницю показників об'єму лівого та правого яєчника як і в контрольній групі жінок – $5,8 \pm 1,4 \text{ см}^3$ проти $5,9 \pm 1,6 \text{ см}^3$ та $6,3 \pm 1,4 \text{ см}^3$ проти $6,3 \pm 1,7 \text{ см}^3$ відповідно по групах. Аналогічна тенденція спостерігається відносно кількості антральних фолікулів, показник яких у жінок основної групи був меншим в лівому яєчнику в порівнянні з правим і ця різниця була статистично достовірна – $3,9 \pm 1,1$ проти $4,5 \pm 1,1$.

Таблиця 3.9 - Анатомічні особливості яєчників у жінок досліджуваних груп

Характеристика	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
Об'єм яєчників, см ³	5,3±1,1*	4,8±1,5*	3,9±1,3*	6,8±1,6**	5,9±1,3**	5,1±1,1**	6,9±1,8 ^a	6,9±1,8 ^a	5,3±1,7 ^a
Кількість антральних фолікулів	5,4±1,2*	4,5±1,7*	3,7±1,4*	6,4±1,5**	5,6±1,2**	4,9±1,2**	6,5±1,3 ^a	5,9±1,1 ^a	5,1±1,6 ^a

Примітка 1. * - основна група/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ** - основна група / група порівняння(p<0,05).

Примітка 3. ^a- група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Таблиця 3.10 - Анатомічні особливості яєчників у жінок досліджуваних груп в залежності від розташування

Характеристика	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	Правий	Лівий	Правий	Лівий	Правий	Лівий
Об'єм яєчників, см ³	4,7±1,6*	4,1±0,1*	5,9±1,6**	5,8±1,4**	6,3±1,7 ^a	6,3±1,4 ^a
Кількість антральних фолікулів	4,5±1,1*	3,9±1,1*	5,6±1,1**	5,6±1,4**	5,8±1,2 ^a	5,7±1,5 ^a

Примітка 1. * - основна група/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ** - основна група / група порівняння(p<0,05).

Примітка 3. ^a- група порівняння/контрольна група (p>0,05).

В групі порівняння та контрольній групі не встановлено статистично вірогідну різницю показників кількості антральних фолікулів в лівому та правому яєчниках – $5,6 \pm 1,4$ проти $5,6 \pm 1,1$ та $5,7 \pm 1,5$ проти $5,8 \pm 1,2$ відповідно по групах.

На основі морфологічних характеристик за допомогою ультразвукового дослідження проводили оцінку овуляторної функції яєчників. Так, у жінок функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле в 27 (43,5%) випадків констатована овуляція з формуванням жовтого тіла, у 11 (17,7%) пацієнок – персистенція фолікула, у 19 (30,6%) – відсутність домінантного фолікула та у 5 (8,2%) жінок – передчасна лютеїнізація фолікула. У пацієнок з безпліддям без варикозної дилатації оваріальних вен в 25 (45,5%) випадках мала місце овуляція, в 7 (12,7%) – персистенція фолікула, в 20 (36,4%) – відсутність домінантного фолікула та в 3 (5,4%) – передчасна його лютеїнізація. Щодо жінок контрольної групи, то у переважній їх більшості констатована овуляція з формуванням жовтого тіла – 30 (90,9%) (рис. 3.14).

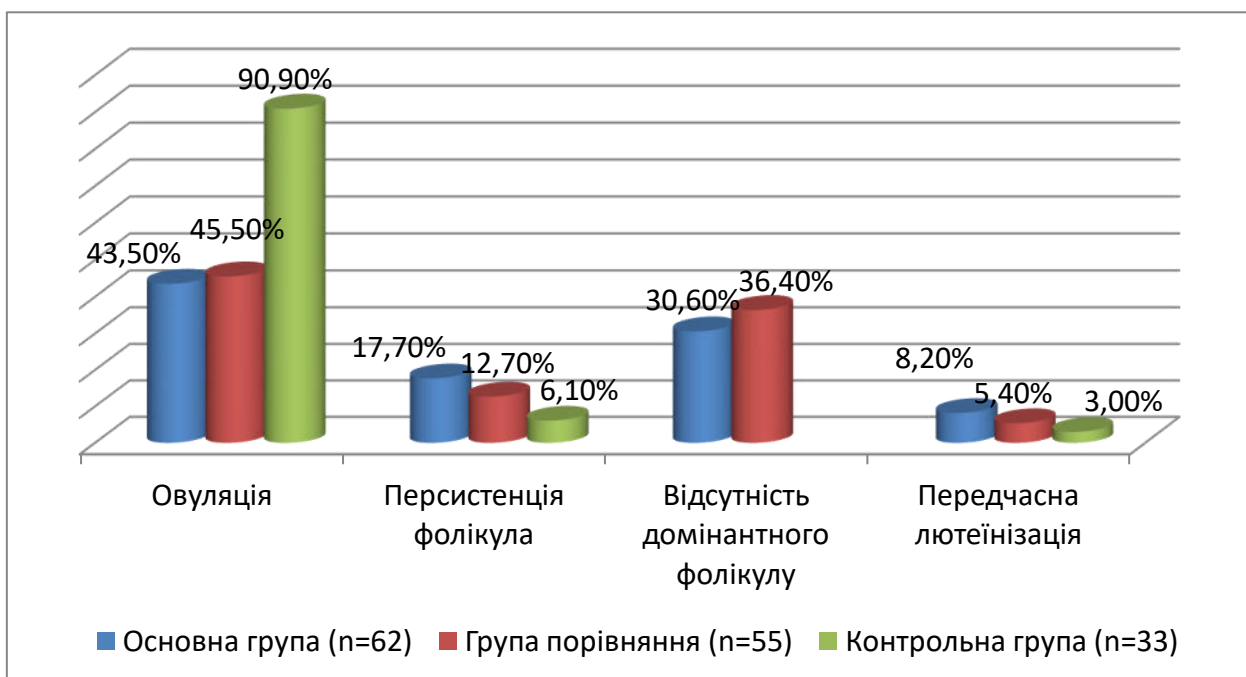


Рисунок 3.14 - Функціональна характеристика яєчників в периовуляторну фазу менструального циклу у жінок досліджуваних груп.

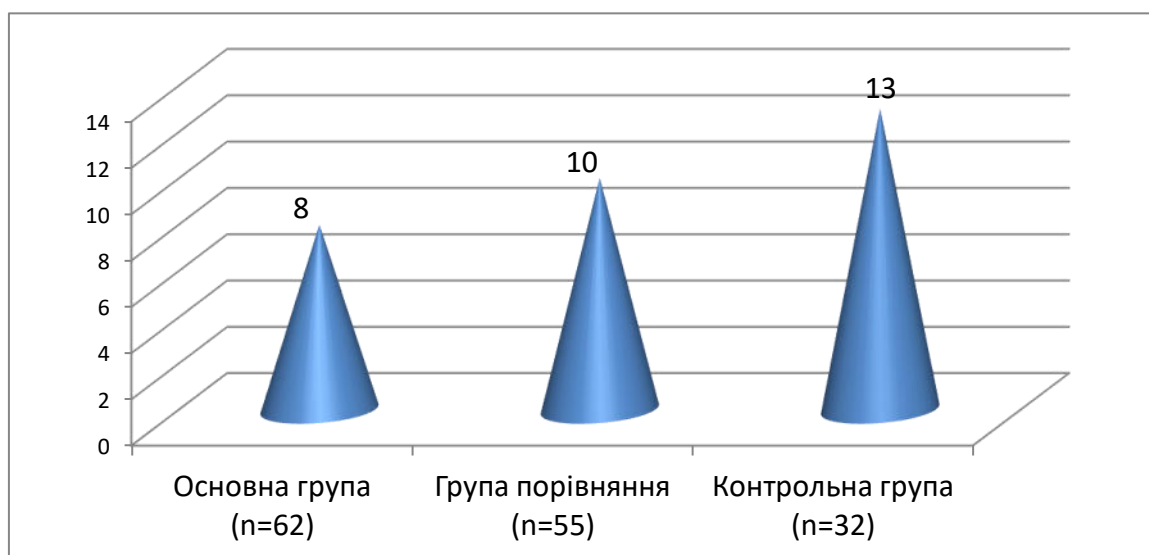


Рисунок 3.15 - Товщина ендометрію у жінок досліджуваних груп в середині лютеїнової фази менструального циклу.

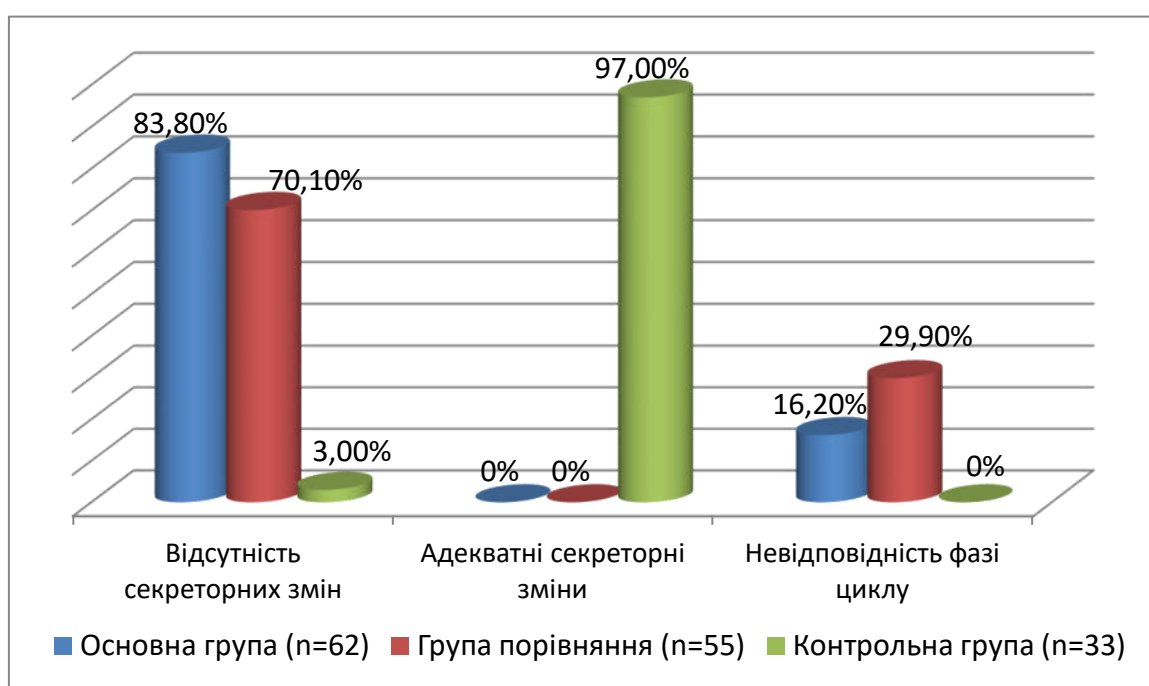


Рисунок 3.16 - Ехографічна характеристика ендометрію жінок досліджуваних груп в лютеїновій фазі менструального циклу.

Аналізуючи ультразвукові параметри матки та яєчників, встановлено, що у пацієток як основної групи, так і в групі порівняння має місце перевага неправильного положення тіла матки, при цьому форма та її розміри відповідали нормативам - 36 (58,1%), 53 (85,5%) та 48 (87,3%) випадків

відповідно, що має статистично вірогідне значення. Аналізуючи показники об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, встановлено статистично вірогідну різницю в бік її зменшення у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле проти жінок з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен - $4,1 \pm 0,1$ см³ проти $5,8 \pm 1,4$ см³ та $3,9 \pm 1,1$ проти $5,6 \pm 1,4$ відповідно по групах. Крім цього спостерігається тенденція до зменшення об'єму яєчників проградієнтно віку у жінок усіх досліджених груп з статистично вірогідно значущими показниками у пацієток основної групи. Також має місце різниця об'єму правого яєчника відносно лівого у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле в бік зменшення розмірів останнього, що може бути пов'язано з переважною локалізацією розширеної гонадної вени, що є статистично достовірно.

При визначенні функції яєчників в значному відсотку жінок в усіх досліджуваних групах була діагностована овуляція. Але, оцінюючи функціональний стан жовтого тіла за даними УЗД, відмічається недостатня секреція ендометрію в середині лютеїнової фази менструального циклу у пацієток основної групи, а також недостатність його секреторних змін протягом другої фази циклу, що є достовірною різницею при співставленні з групою порівняння. Також у пацієток з безпліддям як з варикозною дилатацією яєчникових вен так і без нього, недостатність функції жовтого тіла за ультразвуковими ознаками, яке характеризується морфологічними змінами товщини стінки жовтого тіла, зменшенням його розмірів, що може свідчити про недостатність лютеїнової фази циклу. При цьому показники жінок основної групи мають статистично достовірну різницю в бік зменшення.

На сьогоднішній день саме ультразвукове обстеження дозволяє проводити вивчення стану вен органів малого тазу за рахунок кількісного та якісного аналізу судин та значно покращує можливості діагностики варикозного розширення тазових вен. Отже, одним з етапів роботи було ультразвукове дослідження венозних судин тазу у жінок досліджуваних груп. Окрім наявності оваріоковаріоцеле у жінок основної групи було діагностовано

варикозну трансформацію інших венозних колекторів.

Так, у 100% жінок основної групи встановлено достовірне збільшення діаметру яєчникових вен, а саме: справа цей показник дорівнював $0,46 \pm 0,03$ см, зліва – $0,55 \pm 0,03$ см, в той час як у жінок групи порівняння – справа $0,22 \pm 0,01$ см та зліва $0,23 \pm 0,02$ см та в групі контролю – справа $0,21 \pm 0,02$ см та зліва $0,22 \pm 0,01$ см з перевагою збільшення діаметру варикозно розширених гонадних вен переважно лівобічне – 50 (80,6%), двобічне – 10 (16,1%) та правобічне – 2 (3,3%) (табл. 3.12) (рис. 3.17).

Щодо характеристики інших венозних колекторів малого тазу у жінок основної групи, то крім оваріковарікоцеле, мало місце варикозне розширення маткових вен у 21 (33,9%) пацієнтки, внутрішніх здухвинних вен – у 15 (24,2%) та аркуатних вен – у 13 (20,1%) (рис. 3.18).

Таблиця 3.12 - Середній діаметр яєчникових вен у жінок досліджуваних груп

	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см
Яєчникова вена	$0,46 \pm$ $0,03^*$	$0,55 \pm$ $0,03$	$0,22 \pm$ $0,01^{**}$	$0,23 \pm$ $0,02$	$0,21 \pm$ $0,02$	$0,22 \pm$ $0,01$

Примітка 1. * - основна група/ контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння ($p < 0,05$).

Щодо типу оваріковарікоцеле, то магістральний ехографічний варіант варикозного розширення яєчникових вен у жінок основної групи діагностовано в 21 (33,9%) випадках. На ехограмах даний варіант дилатації яєчникових вен представлений у вигляді довгих трубчастих неппульсуючих структур. Розсипний тип варикозного розширення оваріальних вен (ектазія яєчникового сплетення) був виявлений в 28 (45,2%) випадках. «Тотальний» тип варикозного

розширення яєчникових вен було діагностовано рідше, а саме в 13 (20,9%) випадках. Цей тип венозної дилатації представляє собою поєднання магістрального та розсипного типу варикозного розширення вен, при якому одночасно візуалізуються довгі, трубчасті та губчасті рідинні багатокамерні структури (рис. 3.19).

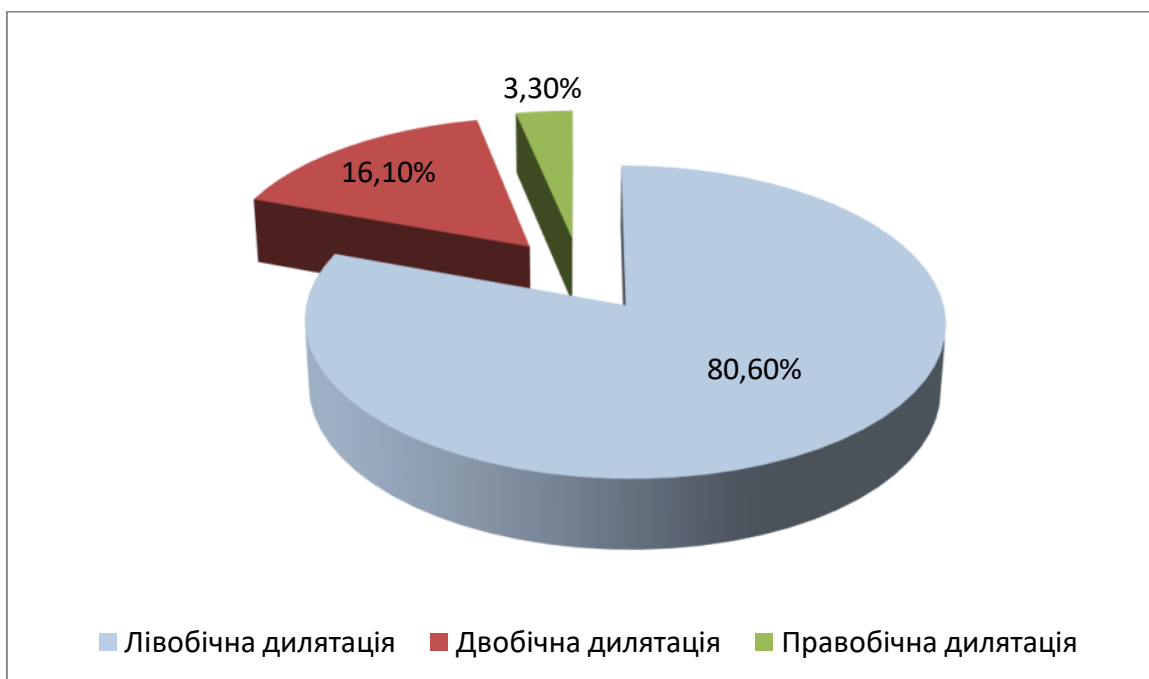


Рисунок 3.17 - Локалізація оваріокоцеле у жінок основної групи (n=62).

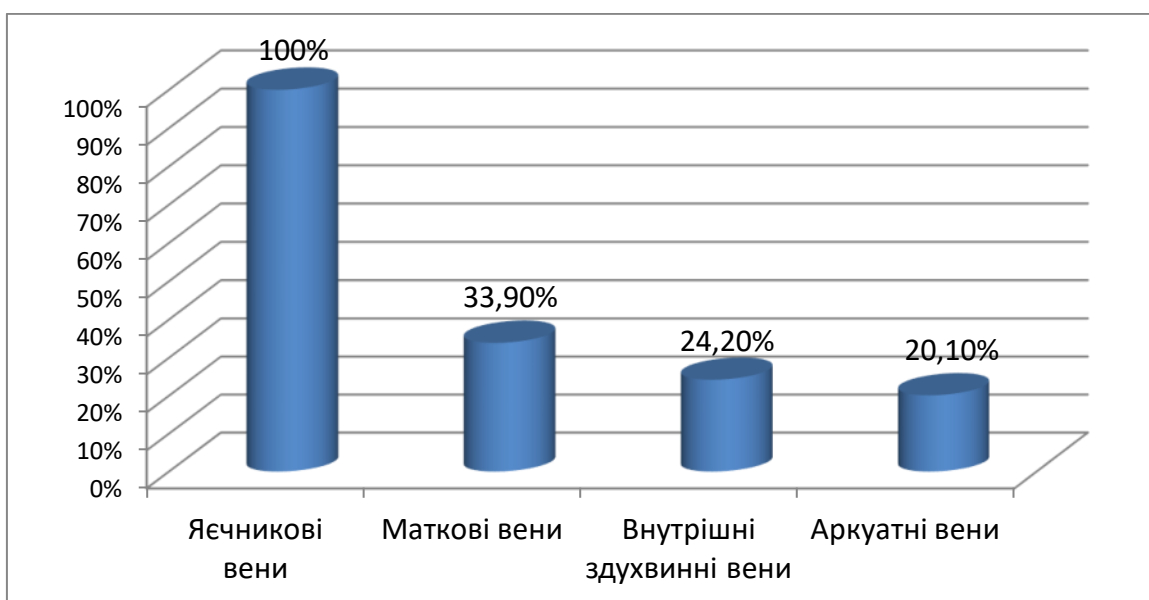


Рисунок 3.18 - Стан основних венозних систем у пацієток основної групи (n=62).

Таблиця 3.13 - Середній діаметр інших венозних колекторів малого таза у жінок досліджуваних груп

Венозний колектор	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см	Діаметр правої, см	Діаметр лівої, см
Маткова вена	0,93± 0,02*	0,96± 0,029	0,51± 0,02**	0,62± 0,04	0,52± 0,02	0,61± 0,04
Внутрішня клубова вена	1,17± 0,02*	1,21± 0,04	0,7± 0,02**	0,83± 0,02	0,68± 0,02	0,81± 0,02
Аркуатні вени	0,44±0,02*		0,13±0,08**		0,12±0,08	

Примітка 1. * - основна група/ контрольна група (p<0,05)

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння (p<0,05).

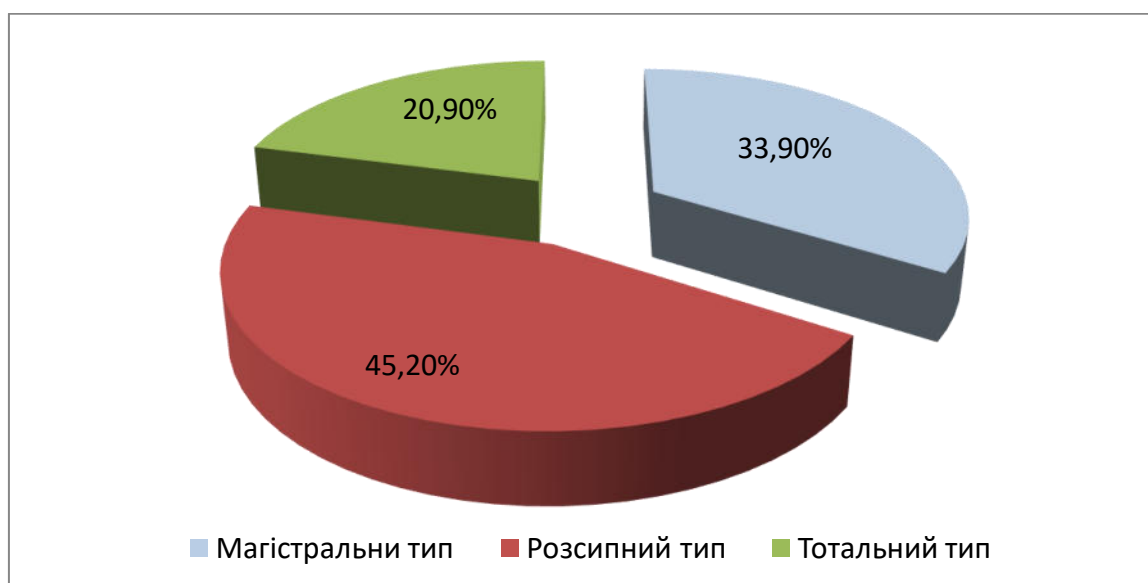


Рисунок 3.19 - Характеристика варикозного розширення яєчникових вен у жінок основної групи за ехографічними варіантами (n=62).

Таким чином, в результаті аналізу венозної системи малого таза за даними

ехографії відповідно розмірів та локалізації варикозно трансформованих вен, у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле згідно класифікації А.Е. Волкова в переважній більшості випадків діагностовано I ступінь варикозу, а саме в 47 (75,8%) випадках, та в 14 (24,2%) випадках мала місце II ступінь варикозу, в жодному випадку не було діагностовано варикозного розширення вен малого тазу III ступеню, (рис. 3.20).

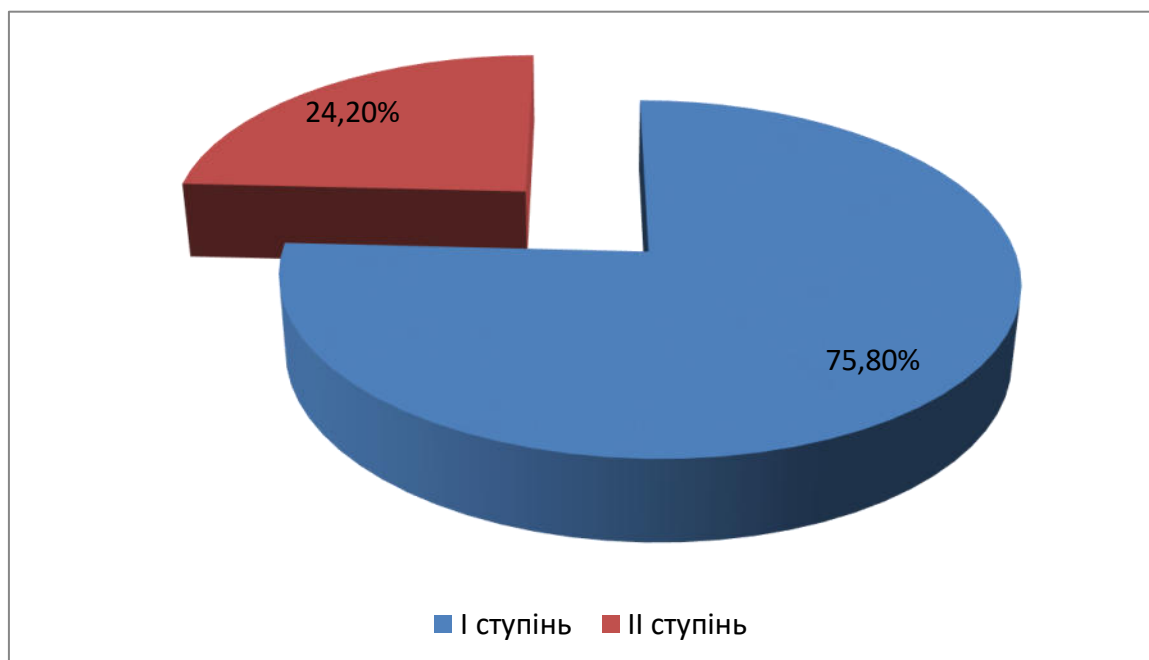


Рисунок 3.20 - Характеристика варикозного розширення венозних колекторів малого тазу за ступенем вираженості (n=62).

Таблиця 3.14 - Середній діаметр ренальних вен у жінок основної групи (n= 11)

Венозний колектор	Діаметр вен			
	В спокої		При напруженні	
	Права, см	Ліва, см	Права, см	Ліва, см
Ренальна вена до входу в «аорто-мезентеріальний пінцет»	0,61± 0,02*	0,67± 0,08 ^a	0,69± 0,01	0,73± 0,02

Примітка 1. * - в спокої справа / при напруженні справа (p<0,05).

Примітка 2.^a - в спокої зліва/ при натужуванні зліва ($p < 0,05$).

Таблиця 3.15 - Середній діаметр вен нирок у пацієток групи порівняння (n=55)

Венозна система	Діаметр вен			
	В спокої		При натужуванні	
	Права, см	Ліва, см	Права, см	Ліва, см
Ренальна вена до входу в «аорто-мезентеріальний пінцет»	0,5± 0,01*	0,56± 0,03 ^a	0,51± 0,02	0,56± 0,02

Примітка 1. * - в спокої справа / при натужуванні справа ($p > 0,05$).

Примітка 2. ^a в - спокої зліва/ при натужуванні зліва ($p > 0,05$).

Таблиця 3.16 - Середній діаметр вен нирок у пацієток групи контролю (n=33)

Венозна система	Діаметр вен			
	В спокої		При натужуванні	
	Права, см	Ліва, см	Права, см	Ліва, см
Ренальна вена до входу в «аорто-мезентеріальний пінцет»	0,49± 0,02*	0,54± 0,03 ^a	0,5± 0,02	0,56± 0,01

Примітка 1. * - в спокої справа / при натужуванні справа ($p > 0,05$).

Примітка 2. ^a в - спокої зліва/ при натужуванні зліва ($p > 0,05$).

Отже, венозна система малого таза у пацієток основної групи характеризується 100% збільшенням діаметру яєчникових вен переважно в лівій половині таза –80,6%, що в 33,9% випадках супроводжується варикозним розширенням маткових вен, в 24,2% – внутрішніх здухвинних вен I ступеню

вираженості за А.Е. Волковим (75,8%), в 20,1% – аркуатних вен та ниркових вен – 17,7%, переважно лівобічної локалізації.

При проведенні трансвагінального ультразвукового дослідження в поєднанні з доплерометрією було вивчено стан венозних колекторів малого тазу, зокрема кровообігу в яєчникових венах в досліджуваних групах.

Щодо середньої систолічної швидкості кровотоку в яєчникових венах, то у пацієток з функціональним безпліддям та оваріокоаріоцеле мало місце сповільнення кровотоку з статистично вірогідною різницею показників. Так, у жінок основної групи середня швидкість кровотоку в яєчничовій вені справа $0,9 \pm 0,01$ см/с та зліва – $0,8 \pm 0,05$ см/с ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння та контрольній групі – справа $7,09 \pm 0,04$ см/с та $7,18 \pm 0,02$ см/с відповідно та зліва – $7,93 \pm 0,02$ см/с та $7,81 \pm 0,01$ см/с відповідно по групах, що не має статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 - Середня систолічна швидкість кровотоку в яєчникових венах у жінок досліджуваних груп

	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	Права см/с	Ліва, см/с	Права, см/с	Ліва, м/с	Права, см/с	Ліва, см/с
Яєчничова вена	$0,9 \pm$ $0,01^*$	$0,8 \pm$ $0,05$	$7,09 \pm$ $0,04^{**}$	$7,93 \pm$ $0,02$	$7,18 \pm$ $0,02$	$7,81 \pm$ $0,01$

Примітка 1. * - основна група/ контрольна група ($p < 0,05$)

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння ($p < 0,05$).

Крім того, у жінок основної групи, в яких крім оваріокоаріоцеле мало місце варикозне розширення маткових, здухвинних вен. Середня швидкість кровотоку в v.uterina dextra становила $1,83 \pm 0,05$ см/с, sinistra $1,41 \pm 0,04$ см/с, у v.iliaca interna dextra – $2,13 \pm 0,02$ см/с та $1,97 \pm 0,06$ см/с, sinistra, що статистично вірогідно менше порівняно з показниками в групі порівняння та групі контролю,

де середня систолічна швидкість кровотоку в v.uterina dextra дорівнювала $7,74 \pm 0,02$ см/с та $7,61 \pm 0,01$ см/с відповідно, sinistra – $7,91 \pm 0,03$ см/с та $7,92 \pm 0,01$ см/с відповідно, в v.iliaca interna dextra – $7,22 \pm 0,04$ см/с та $7,21 \pm 0,01$ см/с відповідно та $6,94 \pm 0,03$ см/с та $7,08 \pm 0,02$ см/с відповідно зліва (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 - Середня систолічна швидкість кровотоку в інших венозних колекторах малого тазу у жінок досліджуваних груп

Венозний колектор	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	Права, см/с	Ліва, см/с	Права, см/с	Ліва, см/с	Права, см/с	Ліва, см/с
Маткова вена (v.uterina)	$1,83 \pm 0,04$ *	$1,41 \pm 0,05$	$7,74 \pm 0,02$ **	$7,91 \pm 0,03$	$7,61 \pm 0,01$	$7,92 \pm 0,01$
Внутрішня здухвинна вена (v.iliacainterna)	$2,13 \pm 0,02$ *	$1,97 \pm 0,04$	$7,22 \pm 0,06$ **	$6,94 \pm 0,03$	$7,21 \pm 0,01$	$7,08 \pm 0,02$

Примітка 1. * - основна група/ контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння ($p < 0,05$).

Досліджуючи доплерометричні показники кровотоку в ниркових венах встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцелом середня систолічна швидкість справа дорівнювала $2,15 \pm 0,03$ см/с, зліва $1,9 \pm 0,02$ см/с. Дані у групах порівняння та контролю були достовірно вищими. При цьому, при пробі Вальсальви у 8 (12,9%) жінок з безпліддям та оваріокоцелом спостерігався лівобічний рено-оваріальний рефлюкс, та 1 (1,6%) двобічний, ізольованого правобічного рефлюксу виявлено не було. Здухвинно-парієтальний тазовий рефлюкс було встановлено у 4 (6,4%) жінок групи дослідження та здухвинно-вісцеральний – у 3 (4,8%). Легку ступінь рефлюксу (менше 2 секунд) діагностовано у 8 (12,9%) жінок з його рено-

оваріальною локалізацією, у 3 (4,8%) пацієток з здухвинно – парієтальною локалізацією та у 2 (3,2%) – з здухвинно-вісцеральною. Середня ступінь (2-4 секунди) зустрічалася у 1 (1,6%) випадку з рено-оваріальним, у 1 (1,6%) випадку з здухвинно-парієтальним та у 1 (1,6%) – з здухвинно-вісцеральним рефлюксом. Вираженої інтенсивності рефлюксу (> 4 секунд) у жінок основної групи виявлено не було (рис. 3.21).

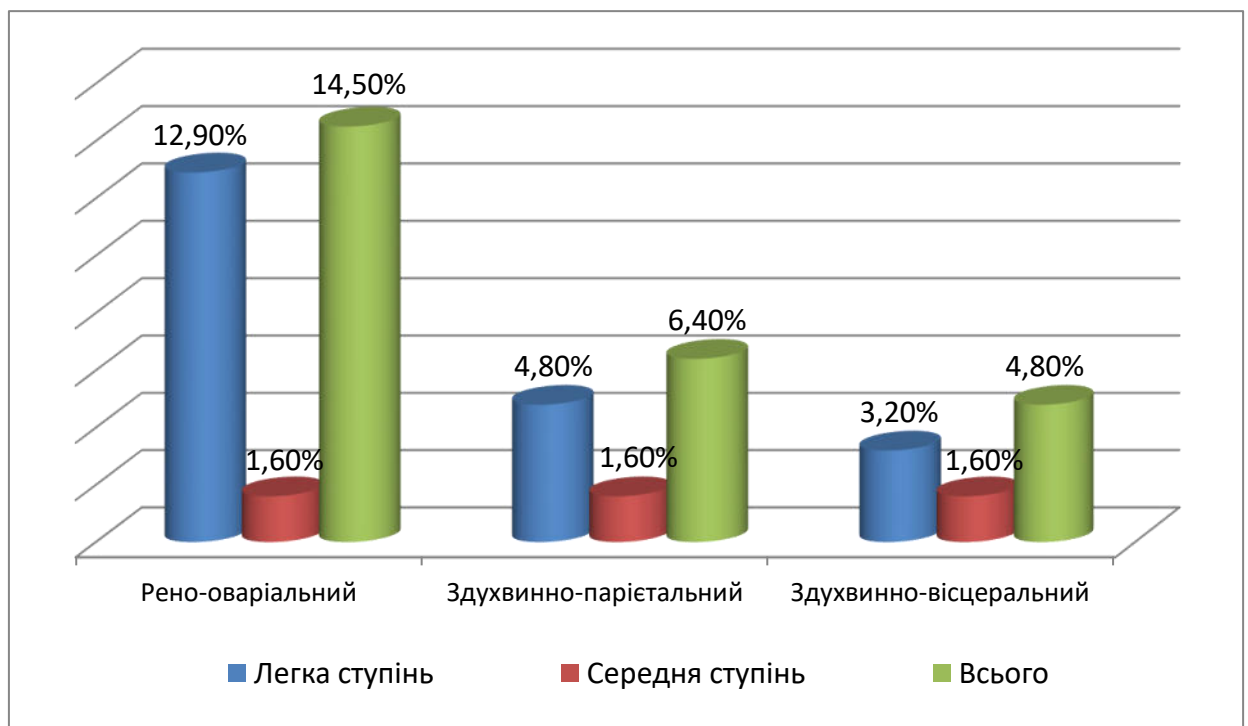


Рисунок 3.21 - Характеристика венозного рефлюксу за локалізацією та ступенем важкості у жінок основної групи (n= 16).

Отримані дані свідчать про те, що у пацієток з функціональним безпліддям та оваріокоеле має місце сповільнення кровообігу в яєчникових венах та деяких випадках в інших венозних колекторах малого тазу, а саме в варикозно розширених маткових та здухвинних венах, що негативно впливає на кровозабезпечення тканини, може призводити до посилення гіпоксії та ішемізації в органах малого тазу, а також порушення функції яєчників, а саме зміною їх розміру, дистрофічно-дегенеративними процесами з подальшим можливим порушенням гормонального гомеостазу, порушенням

фолікулогенезу.

Одним з етапів обстеження для уточнення наявності клапанної недостатності, анатомічних особливостей гонадних вен та визначення способу лікування 9 жінкам основної групи з наявністю рено-оваріального рефлюксу була виконана селективна оваріографія та тазова флебографія.

Так, розширення лівої яєчничкової вени діагностовано у всіх 9 (100%) жінок, двобічне розширення – у 1 (11,1%), ізольованого розширення правої яєчничкової вени діагностовано не було. Середній діаметр лівої гонадної вени на висоті проби Вальсальви дорівнював $0,81 \pm 0,02$ см, правої гонадної вени – $0,72 \pm 0,04$ см. В 100% випадках діагностовано ретроградне контрастування гонадних вен на висоті проби Вальсальви, що є патогномонічною ознакою їх клапанної недостатності. Контрастування маткового та гроноподібного венозних сплетень з перетоком контрасту в протилежний бік та депонуванням контрастної речовини встановлено у 6 (66,7%) пацієнток. Рефлюкс контрастної речовини до внутрішньої здухвинної вени діагностовано у 1 (11,1%) жінок. Магістральний тип будови гонадних вен мав місце у 3 (33,3%) пацієнток, розсипний тип – у 4 (44,5%), у 2 (19,2%) – двоствольна ліва гонадна вена, подвоєння правої гонадної вени не було діагностовано в жодному випадку (рис. 3.22).

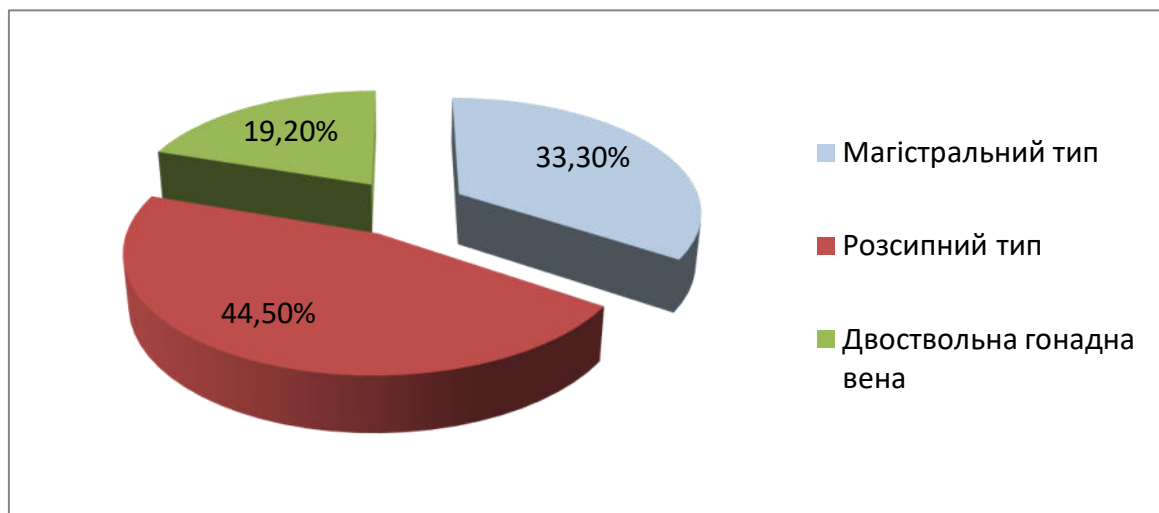


Рисунок 3.22- Структура будови гонадних вен у обстежених жінок за даними селективної оваріографії (n=9).

Отже, аналізуючи результати проведеного обстеження, встановлено, що рентгенфлебографічними критеріями венозного повнокрів'я гонадної вени є рефлюкс контрастної речовини в ліву та/або в праву яєчникову вену з контрастуванням гроноподібного та маткового венозних сплетень, депонуванням контрастної речовини до них або перетоком її на протилежний бік. Тазова флебографія є обов'язковим дослідженням у жінок з наявністю рено-оваріального рефлюксу, так як служить точним методом оцінки клапанної недостатності, колатерального кровотоку та типу будови гонадних вен для подальшого вибору методу лікування.

В останні роки лапароскопічне дослідження розглядається як обов'язковий компонент в комплексному обстеженні пацієнтів з безпліддям та підозрою на венозне повнокров'я малого тазу. Тому, для верифікації діагнозу всім 62 жінкам основної групи була виконана діагностично-лікувальна лапароскопія та гістероскопія.

У всіх 62 (100%) жінок при лапароскопії встановлено розширення яєчникових вен, а саме: в 28 (45,2%) випадках варикозне розширення вен спостерігалось лише у лійково-тазових зв'язках зліва, в 21 (33,8%) – мало місце варикозне розширення в судинах широкої маткової зв'язки зліва. В 10 (16,1%) випадках мало місце варикозне розширення вени широкої маткової зв'язки та лійково-тазової зв'язки з колатерального боку, у 3 (4,9%) пацієнок мало місце розширення венозних судин тільки широких маткових зв'язок з обох боків. При цьому у 27 (43,5%) пацієнок, в тому числі і у жінок з розширенням тільки широких зв'язок матки, розширення вен малого тазу більш точно діагностувалося при пробі зі зміною положення жінки на операційному столі (перехід з положення Тренделенбурга в положення Фовлера) (рис. 3.23).

Паралельно дослідженню венозної системи малого тазу інтраопераційно проводили оцінку морфо-функціонального стану матки та її придатків. Так, в 45 (72,3%) випадках спостерігалось ізольоване розширення яєчникових вен, у 11 (17,7%) пацієнок мала місце мультифолікулярна структура яєчників та в 6

(10,6%) випадках – функціональна кіста яєчників (рис. 3.24).

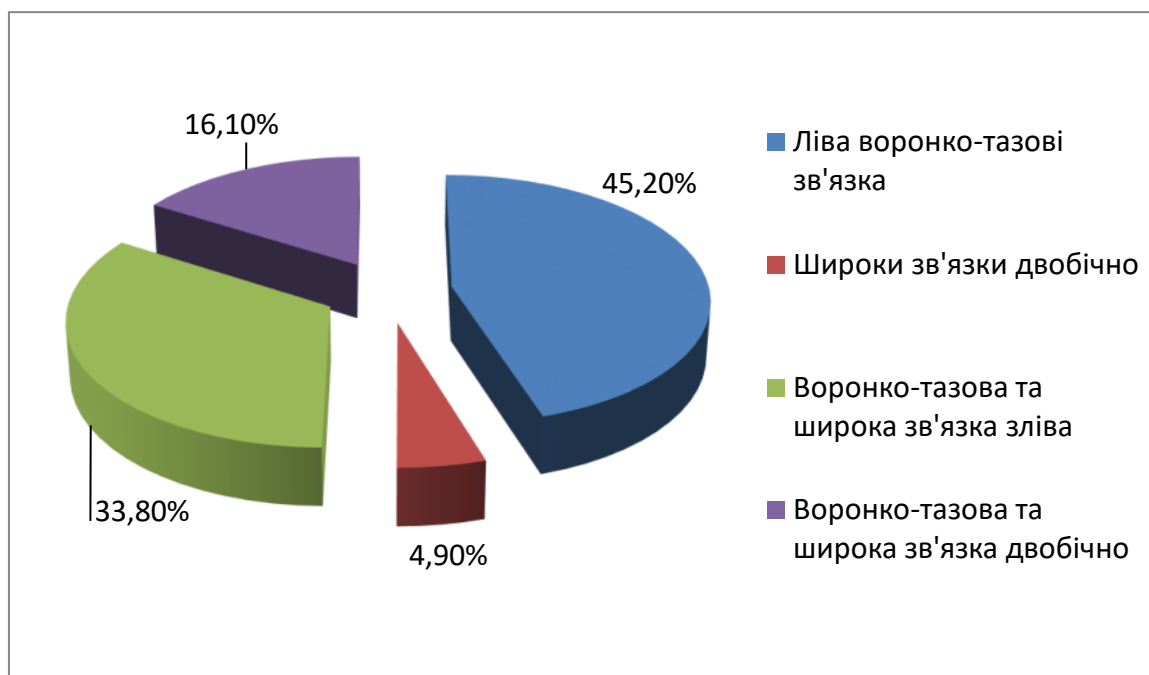


Рисунок 3.23 - Структура варикозного розширення вен малого тазу у інтраопераційно обстежених жінок (n=62).

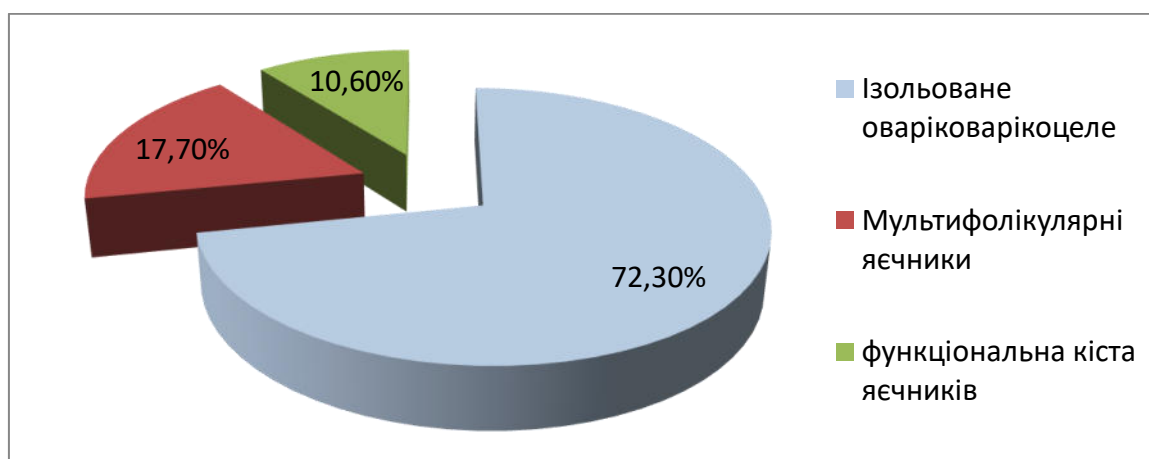


Рисунок 3.24 - Структура морфологічних змін матки та додатків у обстежених інтраопераційно жінок (n=62).

При виконанні діагностичної гістероскопії у 9 (14,5%) пацієнок мала місце гіперплазія ендометрію, що потребувало біопсії матеріалу та підтверджена у 4 (6,5%) жінок основної групи. Щодо інших параметрів, то у всіх жінок основної групи мало місце нормальні розміри та форма порожнини

матки, відсутність деформацій, внутрішньо маткових синенхій, ендометріюїдних ходів.

Таким чином, за результатами даного етапу дослідження, необхідно відмітити, що діагностично-лікувальна лапароскопія є найбільш інформативним методом діагностики, який дозволяє не тільки встановити органічну патологію геніталій, але і візуалізувати варикозне розширення вен малого тазу на початкових етапах з проведенням проби зміни положення пацієнтки на операційному столі (положення Фовлера). Проведене дослідження дозволило встановити великий відсоток варикозного розширення вен малого тазу у випадку відсутності органічних змін матки та її придатків (73,3%) при наявності безпліддя неясного генезу. Даний факт дозволяє стверджувати, що тазову варикозну трансформацію вен необхідно розглядати не тільки як супутні симптоматичні зміни при гінекологічних захворюваннях, але і як одну з причин порушення функції яєчників з порушенням фолікулогенезу у вигляді змін розміру фолікулів, дегенеративною дистрофією яєчників, що призводить до порушення гормонального гомеостазу та проявляється репродуктивними розладами.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про те, що варикозне розширення яєчникових вен характеризується поліморфізмом клінічної симптоматики та потребує обов'язкового інструментального обстеження з виконанням певної його етапності.

Необхідно відмітити, що ультразвукове дослідження в поєднанні з кольоровим доплерівським картуванням пацієнток з оваріоковаріоцеле є високоінформативним методом дослідження, бо дозволяє провести діагностику структурних змін вен малого тазу, зокрема яєчникових, визначити морфологічний характер ураження, диференціювати вид патологічного процесу та виявити супутню патологію органів малого тазу. Селективна оваріографія та флебографія, окрім діагностики клапанної недостатності гонадних вен у жінок з рено-оваріальним рефлюксом, дає можливість точно визначити анатомічні особливості будови яєчникових вен зокрема, венозної системи

малого тазу в цілому. Лапароскопічне обстеження дозволяє діагностувати початковий та мінімальний перебіг варикозного розширення вен малого тазу та патологічного процесу органів малого таза, які є недоступними при використанні інших діагностичних методів.

Таким чином, саме співставлення та етапність різних методів обстеження у жінок з дилатацією венозних колекторів тазу, зокрема яєчникових вен, має визначальне значення у виборі лікувальної тактики.

РОЗДІЛ 4

ЛАБОРАТОРНИЙ СКРІНІНГ ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

4.1 Рівень стероїдних гормонів та репродуктивних пептидів у жінок груп дослідження

При вивченні клінічних даних жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен встановлено, що більшість пацієток мали порушення гормонального балансу у вигляді розладів менструального циклу та гінекологічної патології гормонального генезу та ця різниця мала статистично вірогідне значенні проти жінок групи порівняння без варикозної дилатації яєчникових вен. Отже фолікулярний резерв та стероїдогенез яєчників є провідним фактором в формуванні функціонального безпліддя в умовах варикозного розширення судинних колекторів тазу, зокрема гонадних вен.

Тому, для дослідження взаємозв'язків впливу оваріокоцеле на гормональний статус пацієток з безпліддям та стан оваріального резерву, наступним етапом роботи став аналіз гормонального профілю та концентрації репродуктивних пептидів жінок досліджуваних груп.

Аналізуючи рівень жіночих статевих гормонів жінок досліджуваних груп у фолікулярну фазу циклу статистично вірогідну різницю показників демонстрували концентрації ФСГ, естрадіолу та прогестерону. Так рівень ФСГ у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле достовірно перевищував норму з тенденцією до його збільшення з віком $10,6 \pm 0,64$ мМО/мл, $12,1 \pm 0,1$ мМО/мл та $14,6 \pm 0,1$ мМО/мл, проти жінок з безпліддям без дилатації оваріальних вен – $9,4 \pm 0,3$ мМО/мл, $10,1 \pm 0,7$ мМО/мл та $12,3 \pm 0,4$ мМО/мл. Жінки контрольної групи мали нормальні показники концентрації ФСГ, однак також демонстрували збільшення його концентрації з віком, але не перевищуючи норму – $4,25 \pm 0,1$ мМО/мл, $5,4 \pm 0,8$ мМО/мл та $6,12 \pm 0,4$ мМО/мл відповідно за віковим розподілом.

Щодо концентрації естрадіолу, то жінки з функціональним безпліддям як основної групи так і групи порівняння мали достовірне зменшення його показників відносно жінок контрольної групи. Однак спостерігалася достовірно менший рівень естрадіолу у жінок з оваріоковаріоцеле проти пацієток без варикозної дилатації оваріальних вен з тенденцією до збільшення концентрації естрадіолу з віком: $40,12 \pm 3,4$ пг/мл, $49,8 \pm 0,4$ пг/мл та $56,2 \pm 0,3$ пг/мл в основній групі та $61,8 \pm 0,3$ пг/мл, $65,2 \pm 0,4$ пг/мл та $68,3 \pm 0,6$ пг/мл в групі порівняння відповідно до вікового розподілу. В контрольній групі жінок рівень естрадіолу був статистично вірогідно вищим з аналогічною тенденцією до збільшення показників з віком: $71,8 \pm 1,2$ пг/мл, $78,2 \pm 1,1$ пг/мл та $82,4 \pm 0,9$ пг/мл відповідно до вікового розподілу.

Показники концентрації прогестерону у жінок з функціональним безпліддям як з оваріоковаріоцеле так і без варикозного розширення яєчникових вен також були статистично вірогідно нижче ніж у жінок групи контролю ($3,41 \pm 0,6$ нг/мл, $3,12 \pm 0,2$ нг/мл, $3,02 \pm 0,5$ нг/мл відповідно віковому розподілу). Однак в основній групі спостерігалася достовірна різниця рівня гормону проти групи порівняння в бік його зменшення: $1,91 \pm 0,21$ нг/мл, $1,64 \pm 0,11$ нг/мл, $1,42 \pm 0,3$ нг/мл проти $2,23 \pm 0,19$ нг/мл, $2,01 \pm 0,2$ нг/мл, $1,99 \pm 0,4$ нг/мл відповідно до вікового розподілу. Щодо визначення концентрації ЛГ, тестостерону, пролактину, кортизолу та ДГЕА-С у жінок з досліджуваних груп, то їх рівень був приблизно ідентичним з нормальним рівнем показників.

Показники рівня гормонів у всіх пацієток проводився на 2-3 день менструального циклу (табл.4.1).

Отже, у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен відношення ФСГ/ЛГ в віці 21-27 років становила 2,7, у пацієток віком 28-35 років – 3,1 та жінок віком 36-42 роки 3,4, що було більше ніж у жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен та у здорових жінок – 2,2, 2,3, 3,1 та 0,8,0,9,1,2 відповідно до вікового розподілу по групах (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 –Рівень жіночих статевих гормонів у пацієнок досліджуваних груп у ранній проліферативній фазі менструального циклу

Характеристика	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	10,6±0,64*	12,1±0,1*	14,6±0,1*	9,4±0,3	10,1±0,7	12,3±0,4	4,25±0,1	5,4±0,8	6,12±0,4
ЛГ, мМО/мл	3,86±0,29 ^a	3,94±1,1 ^a	4,2±2,1 ^a	4,1±2,3	4,65±1,5	3,99±2,3	5,2±3,1	5,7±2,9	4,98±1,1
Пролактин, нг/мл	13,1±2,4 ^a	13,9±2,6 ^a	14,1±1,8 ^a	15,6±1,8	14,9±1,8	15,2±1,7	14,8±2,7	15,4±2,3	15,6±1,9
ДГЕА-С, мкг/дл	230,1±64,2 ^a	238,1±31,3 ^a	289,6±12,6 ^a	325,2±28,9	298,2±23,9	301,3±29,1	314±54,1	299,5±32,8	311,2±11,8
Кортизол, нмоль/л	6,38±2,68 ^a	7,21±3,54 ^a	6,97±2,8 ^a	7,32±1,9	7,48±2,1	6,98±3,4	6,42±1,9	7,11±2,8	7,21±1,7
Тестостерон, нг/мл	0,49±0,3 ^a	0,51±1,1 ^a	0,52±2,1 ^a	0,41±1,2	0,46±1,8	0,45±2,1	0,49±1,1	0,50±2,1	0,51±1,5
Естрадіол, пг/мл	40,12±3,4*	49,8±0,4*	56,2±0,3*	61,8±0,3	65,2±0,4	68,3±0,6	71,8±1,2	78,2±1,1	82,4±0,9
Прогестерон, нг/мл	1,91±0,21*	1,64±0,11*	1,42±0,3*	2,23±0,19	2,01±0,2	1,99±0,4	3,41±0,6	3,12±0,2	3,02±0,5

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – основна група/група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Таблиця 4.2-Співвідношення ФСГ/ЛГ у пацієток груп дослідження у ранню проліферативну фазу менструального циклу

Показник	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ/ЛГ	2,7	3,1	3,4	2,2	2,3	3,1	0,8	0,9	1,2

Концентрація фолікулостимулюючого гормону на 14 та 16 день циклу у пацієток з функціональним безпліддям та варіковарікоцеле становила: $12,3 \pm 0,14$ мМО/мл, $13,1 \pm 1,1$ мМО/мл та $13,9 \pm 0,2$ мМО/мл, у жінок з функціональним непліддям без варикозної дилатації оваріальних вен – $13,9 \pm 0,2$ мМО/мл, $14,8 \pm 0,2$ мМО/мл та $15,8 \pm 0,9$ мМО/мл, у здорових жінок вміст ФСГ становив $17,2 \pm 0,2$ мМО/мл, $17,9 \pm 0,9$ мМО/мл та $18,3 \pm 0,4$ мМО/мл відповідно віковому розподілу. Концентрація ЛГ у жінок основної групи та групи порівняння становила $17,41 \pm 0,19$ мМО/мл, $16,91 \pm 1,2$ мМО/мл, $17,2 \pm 2,13$ мМО/мл проти $15,41 \pm 1,3$ мМО/мл, $14,95 \pm 0,5$ мМО/мл, $14,99 \pm 2,3$ мМО/мл відповідно по групах згідно віковому розподілу, що не демонструвало достовірної різниці з показниками групи контролю – $17,3 \pm 3,1$ мМО/мл, $16,9 \pm 0,9$ мМО/мл, $17,18 \pm 2,1$ мМО/мл. Щодо концентрації естрадіолу, то у жінок основної групи в періовуляторну фазу менструального циклу мало місце зниження концентрації гормону, а саме $69,2 \pm 5,4$ пг/мл, $72,3 \pm 2,4$ пг/мл та $76,2 \pm 1,3$ пг/мл згідно віковому розподілу, тоді як у пацієток з безпліддям без оваріковарікоцелерівень естрадіолу був статистично вірогідно вищим – $119,8 \pm 2,3$ пг/мл, $123,2 \pm 1,4$ пг/мл та $128,1 \pm 1,6$ пг/мл, але нижчим ніж у жінок групи контролю та $161,1 \pm 1,8$ пг/мл, $167,2 \pm 2,1$ пг/мл та $172,4 \pm 1,9$ пг/л. При визначенні рівня прогестерону у жінок основної групи дослідження, прогестерон становив $8,31 \pm 0,11$ нг/мл, $8,24 \pm 0,11$ нг/мл та $8,12 \pm 0,2$ нг/мл згідно вікового розподілу, що було нижче ніж у жінок групи порівняння – $11,53 \pm 0,3$ нг/мл, $11,41 \pm 0,3$ нг/мл, $11,29 \pm 0,3$ нг/мл та пацієток контрольної групи –

18,41±0,6 нг/мл, 18,22±0,3 нг/мл та 18,02±0,5 нг/мл (табл. 4.3).

На 21-22 день менструального циклу встановлено, що у жінок досліджуваних груп вміст ФСГ дорівнював нормі, а саме в основній групі – 4,3±0,04 мМО/мл, 4,47±0,02 мМО/мл, 4,59±0,2 мМО/мл, групі порівняння –5,09±0,2 мМО/мл, 5,29±0,2 мМО/мл, 5,83±0,9 мМО/мл та контрольній групі –4,2±0,2 мМО/мл, 4,6±0,9 мМО/мл та 4,83±0,4 мМО/мл. Рівень ЛГ у пацієток усіх груп також відповідав нормі: у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле 10,41±0,19 мМО/мл, 10,91±1,2 мМО/мл, 10,2±2,13 мМО/мл згідно віковому розподілу, у жінок з безпліддям без дилатації оваріальних вен – 11,41±1,3 мМО/мл, 11,95±0,5 мМО/мл, 11,99±2,3 мМО/мл та у жінок групи контролю –12,3±3,1 мМО/мл, 11,9±0,9 мМО/мл та 12,18±2,1 мМО/мл. Рівень естрадіолу в основній групі дослідження склав 34,2±2,4 пг/мл, 37,3±1,4 пг/мл, 39,2±0,3 пг/мл згідно вікового розподілу, що статистично відрізнялося від показників групи порівняння –45,4±1,3 пг/мл, 48,2±1,9 пг/мл, 49,1±0,6 пг/мл та контрольної групи 57,1±1,8 пг/мл, 59,63±1,1 пг/мл та 61,41±1,2 пг/мл. Рівень прогестерону в секреторній фазі менструального циклу, статистично вірогідно зменшувався у жінок з функціональним безпліддям як з варикозною трансформацією гонадних вен так і без, однак в групі дослідження цей показник був статистично вірогідно меншим (5,21±0,11 нг/мл, 5,14±0,11 нг/мл, 5,12±0,2 нг/мл відповідно віковому розподілу) ніж у жінок групи порівняння (8,45±0,3 нг/мл, 8,11±0,3 нг/мл, 8,09±0,3 нг/мл) в контрольній групі концентрація прогестерону склала 16,27±0,6 нг/мл, 16,21±0,3 нг/мл та 16,02±0,5 нг/мл (табл. 4.4).

Крім абсолютних показників концентрації гормонів, цікавим було встановлення їх співвідношення, а саме E_2 та P в сироватці крові у жінок в групах дослідження протягом всіх фаз МЦ. Так, у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле співвідношення E_2/P протягом менструального циклу було більшим ніж у пацієток з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен та здорових жінок. Так, у фолікулярну

Таблиця 4.3 – Рівень статевих гормонів жінок досліджуваних груп в періовуляторну фазу менструального циклу

Характеристика	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	12,3±0,14*	13,1±1,1*	13,9±0,2*	13,9±0,2	14,8±0,2	15,8±0,9	17,2±0,2	17,9±0,9	18,3±0,4
ЛГ, мМО/мл	17,41±0,19 ^a	16,91±1,2 ^a	17,2±2,13 ^a	15,41±1,3	14,95±0,5	14,99±2,3	17,3±3,1	16,9±0,9	17,18±2,1
Естрадіол, пг/мл	69,2±5,4*	72,3±2,4*	76,2±1,3*	119,8±2,3	123,2±1,4	128,1±1,6	161,1±1,8	167,2±2,1	172,4±1,9
Прогестерон, нг/мл	8,31±0,11*	8,24±0,11*	8,12±0,2*	11,53±0,3	11,41±0,3	11,29±0,3	18,41±0,6	18,22±0,3	18,02±0,5

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – основна група/група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Таблиця 4.4 - Рівень статевих гормонів пацієнок груп дослідження в лютеїнову фазу менструального циклу

Характеристика	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	4,3±0,04 ^a	4,47±0,02 ^a	4,59±0,2 ^a	5,09±0,2	5,29±0,2	5,83±0,9	4,2±0,2	4,6±0,9	4,83±0,4
ЛГ, мМО/мл	10,41±0,19 ^a	10,91±1,2 ^a	10,2±2,13 ^a	11,41±1,3	11,95±0,5	11,99±2,3	12,3±3,1	11,9±0,9	12,18±2,1
Естрадіол, пг/мл	34,2±2,4*	37,3±1,4*	39,2±0,3*	45,4±1,3	48,2±1,9	49,1±0,6	57,1±1,8	59,63±1,1	61,41±1,2
Прогестерон, нг/мл	5,21±0,11*	5,14±0,11*	5,12±0,2*	8,45±0,3	8,11±0,3	8,09±0,3	16,29±0,6	16,21±0,3	16,02±0,5

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – основна група/група порівняння/контрольна група (p>0,05).

фазу цей показник дорівнював 0,26 в основній групі проти 0,21 в групі порівняння та контрольній групі, в періовуляторну фазу циклу у жінок групи дослідження – 0,31 проти 0,12 та 0,11 відповідно в групі порівняння та контрольній групі. В лютеїновій фазі циклу мала місце більш суттєва відмінність співвідношення E_2/P . Так у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле воно дорівнювало 0,71, в той час як у пацієток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен цей показник становив 0,38 та у здорових жінок 0,35 (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Співвідношення рівня E_2/P відповідно фаз менструального циклу у пацієток груп дослідження

Фази циклу	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Фолікулярна фаза	0,26	0,21	0,21
Периовуляторна фаза	0,31	0,12	0,11
Лютеїнова фаза	0,71	0,38	0,35

Функціональний стан яєчників, крім концентрації статевих гормонів, характеризують основні біохімічні маркери – антимюлеровий гормон та інгібін В. Отже, одним з етапів оцінки функціонального стану репродуктивної системи у жінок досліджуваних груп, стало визначення концентрації вказаних репродуктивних пептидів.

Вивчаючи концентрацію антимюлерового гормону у жінок груп дослідження, виявлено, що пацієтки з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мали статистично вірогідно меншу його концентрацію на відміну від жінок групи порівняння та групи контролю в усіх вікових категоріях з тенденцією до його зниження з віком. Так, у жінок основної групи дослідження в віці 21-27 років концентрація АМГ дорівнювала $1,2 \pm 0,1$ нг/мл, що було

достовірно менше ніж у жінок відповідного віку групи порівняння та контрольної групи – $2,0 \pm 0,1$ нг/мл та $2,1 \pm 0,1$ нг/мл відповідно. При цьому у пацієток вказаних підгруп ця різниця не була статистично значущою. В віці 28-35 років у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле показник АМГ також був достовірно нижчим – $0,9 \pm 0,1$ нг/мл проти пацієток з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен та здорових жінок – $1,7 \pm 0,1$ нг/мл та $1,6 \pm 0,2$ нг/мл ($p > 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася в віці 36-42 роки – $0,6 \pm 0,1$ нг/мл в основній групі пацієток, $1,2 \pm 0,1$ нг/мл в групі порівняння та $1,2 \pm 0,1$ нг/мл в контрольній групі (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - Концентрація антимюлерового гормону у жінок досліджуваних груп

Показник	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
АМГ, нг/мл	$1,2 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,1^*$	$2,0 \pm 0,1^a$	$1,7 \pm 0,1^a$	$1,2 \pm 0,1^a$	$2,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^a – група порівняння/контрольна група ($p > 0,05$).

Щодо концентрації інгібіну В, то жінки досліджуваних груп демонстрували аналогічну тенденцію його рівня відповідно по групах та згідно віковому розподілу. Так, у пацієток з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле рівень інгібіну В в віці 21-27 років був статистично вірогідно меншим – $29,1 \pm 1,5$ пг/мл ніж у жінок даного віку з безпліддям без дилатації яєчникових вен та здорових жінок – $47,8 \pm 1,2$ пг/мл та $49,4 \pm 1,3$ пг/мл відповідно ($p > 0,05$). В віці 28-35 років спостерігалось зниження показника в усіх групах, однак із статистично вірогідною різницею в основній групі – $21,7 \pm 1,3$ пг/мл проти $45,8 \pm 1,3$ пг/мл та $45,6 \pm 1,2$ пг/мл відповідно. В віці 36-42 роки жінки з функціональним непліддям та оваріоковаріоцеле мали суттєве зниження концентрації інгібіну В – $17,9 \pm 1,7$ пг/мл в порівнянні з жінками без варикозного

розширення яєчникових вен – $40,4 \pm 1,2$ пг/мл та здорових жінок – $41,6 \pm 2,5$ пг/мл (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 - Концентрація інгібіну В у жінок досліджуваних груп

Показник	Основна група (n=62)			Група порівняння (n=55)			Контрольна група (n=33)		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
Інгібін В, пг/мл	29,1 ± 1,5*	21,7 ± 1,3*	17,9 ± 1,7*	47,8 ± 1,2 ^a	45,8 ± 1,3 ^a	40,4 ± 1,2 ^a	49,4 ± 1,3	45,6 ± 1,2	41,6 ± 2,5

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2.^a – група порівняння/контрольна група ($p > 0,05$).

Отже, при оцінці рівня жіночих статевих гормонів у пацієток з функціональним безпліддям як на фоні оваріоварікоцеле так і без варикозної дилатації яєчникових вен мало місце достовірне зниження концентрації естрадіолу та прогестерону у всіх фазах менструального циклу з підвищенням рівня ФСГ в першу фазу циклу у жінок з оваріоварікоцеле з тенденцією до вікового зростання. Це може свідчити про недостатність оваріального резерву (підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ) зі зниженням його стероїдогенезу та бути однією з причин формування функціонального безпліддя.

Рівні концентрації основних статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону, обумовлюють відповідні функціональні зміни в яєчниках. Так зменшення рівня естрадіолу на етапі формування доміантного фолікула сприяє зниженню овуляторного піку лютеїнізуючого гормону, порушує розвиток фолікула в періовуляторну фазу циклу з наступним його перезріванням та дегенерацією ооциту. Неповноцінність овуляції призводить до зниження продукції прогестерону та розвитку НЛФ.

Співвідношення E_2/P в секреторній фазі менструального циклу у

пацієнтосновної групи – 0,71, проти 0,38 у жінок групи порівняння та 0,36 в контрольній групі, що говорить про зниження синтезу прогестерону при відносному збільшенні E_2 на фоні НЛФ.

Крім цього, має місце відмінність в показниках деяких гормонів у жінок з функціональним безпліддям без оваріокаваріоцеле проти жінок безпліддям та структурними змінами яєчникових вен. Так, у жінок з оваріокаваріоцеле та безпліддям рівні прогестерону та естрадіолу були нижчими протягом всіх фаз менструального циклу, що може бути пов'язане з порушення гормонального гомеостазу, флебостазом в яєчниках на фоні варикозної трансформації гонадних вен та формуванню яєчничової дисфункції із зниженням синтезу естрогенів, що може призводити до порушення росту повноцінного фолікулу та недостатнього утворення в фолікулярних клітинах рецепторних білків, які опосередковують вплив гонадотропних гормонів та E_2 . Це в свою чергу призводить до недостатності передовуляторного підйому естрогенів в периферійній крові, що є причиною монотонного виділення ЛГ протягом всього менструального циклу з виникненням неповноцінної овуляції або ановуляції та формуванням функціонального безпліддя.

Крім цього, жінки з функціональним безпліддям та оваріокаваріоцеле демонструють статистично вірогідне зниження показників репродуктивних пептидів – антимюлерового гормону та інгібіну В проти жінок з безпліддям без дилатації яєчникових вен, що свідчить про знижений оваріальний резерв у жінок основної групи на фоні застійних явищ в гонадах з подальшою затримкою або припиненням росту фолікулів, зміною їх розмірів, дегенеративно-дистрофічними змінами яєчників та, як наслідок, виникненням розладів репродуктивної сфери.

4.2 Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у жінок досліджуваних груп

За даними сучасної літератури ендотелій судин розглядається не тільки

як механічний бар'єр між кров'ю та тканинами, але перш за все як активний паракрінний орган, порушення функції якого є основним компонентом патогенезу практично всіх патологічних станів організму. В теперішній час для розуміння механізмів розвитку дисфункції яєчників на фоні варикозного розширення судинних колекторів таза, зокрема яєчникових вен, все більшу вагомість набуває оцінка ендотелій-залежних факторів, що дозволить більш детально дослідити патогенез розвитку розладів репродуктивної сфери на фоні судинної патології таза та сформувати концепцію індивідуальної патогенетичної терапії.

На сьогоднішній день відомі основні фактори міжклітинної взаємодії, а саме фактори росту, які впливають на диференціювання клітин шляхом стимуляції або гальмування внутрішньоклітинних обмінних процесів, та є основними переносниками їх мітогенного сигналу. Фактори росту синтезуються клітинами ендотелію, та відображують його функціональний стан.

Для вивчення функції ендотелію жінок досліджуваних груп проведено визначення концентрації основних факторів росту протягом менструального циклу, що відображує активність проліферативних процесів та ангиогенезу.

Так, при дослідженні концентрації основних факторів росту в першу фазу менструального циклу встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце статистично вірогідне зниження показників відносно пацієток з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен та жінок контрольної групи. Так, у жінок основної групи рівень ІФР становив $61,37 \pm 1,2$ нг/мл, ЕФР – $30,78 \pm 6,1$ пкг/мл, ФРФ – $58,61 \pm 6,3$ пкг/мл та ТФР – $227,3 \pm 12,1$ пкг/мл, тоді як у жінок групи порівняння концентрація факторів росту була дещо нижча ніж у жінок контрольної групи, але ця різниця не була статистично достовірною (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 - Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в фолікулярну фазу менструального циклу

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
ІФР, нг/мл	61,37±1,2*	81,3±1,4 ⁵	96,7±1,4
ЕФР, пкг/мл	30,78±6,1 *	63,5±1,6 ^a	71,4±1,1
ФРФ, пкг/мл	58,61±6,3*	118, 2±1,6 ^a	147,2±0,9
ТФР, пкг/мл	227, 3±12,1*	265,1±1,3 ^a	291,4±2,6

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Щодо періовуляторної фази менструального циклу жінки основної групи мали підвищення вмісту основних факторів росту. Так, в основній групі рівень ІФР становив 214,59±3,2 нг/мл, що було достовірно більшим ніж у пацієток групи порівняння – 175,12±0,8пкг/мл та в контрольній групі – 169,19±5,6 пкг/мл. Що стосується ЕФР, то в основній групі концентрація останнього дорівнювала 132,8±2,7 пкг/мл, в групі порівняння –121,58±1,2 пкг/мл та в контрольній групі – 119,49±0,1 пкг/мл. Рівень ФРФ та ТФР у пацієток з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен становив 250,3±9,8 пкг/мл та 471,58±1,1 пкг/мл відповідно, у жінок групи порівняння 221,27±1,1пкг/мл та 438,2±3,5 пкг/мл відповідно, в контрольній групі – 211, 3±1,2 пкг/мл та 416,28±5,8 пкг/мл відповідно (табл. 4.9).

В лютеїнову фазу менструального циклу у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен продукція факторів росту характеризувалася збільшенням їх рівня: ІФР – 305,68±2,7 нг/мл, ЕФР – 194,29±3,2 пкг/мл, ФРФ – 298,7±3,1 пкг/мл та ТФР – 418,29±2,2 пкг/мл, у жінок контрольної групи: ІФР – 127,28±2,2 нг/мл, ЕФР – 89,5±1,8 пкг/мл, ФРФ – 172,26±2,2 пкг/мл та ТФР – 353,3±4,2 пкг/мл (p<0,05). Щодо показників в групі

порівняння, то вони були дещо більшими ніж в групі здорових жінок, але статистично недостовірні (табл. 4.10).

Таблиця 4.9 - Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в періовуляторну фазу менструального циклу

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
ІФР, нг/мл	214,59±3,2*	175,12±0,8 ^a	169,19±5,6
ЕФР, пкг/мл	132,8±2,7*	121,58±1,2 ^a	119,49±0,1
ФРФ, пкг/мл	250,3±9,8*	221,27±1,1 ^a	211, 3±1,2
ТФР, пкг/мл	471,58±1,1*	438,2±3,5 ^a	416,28±5,8

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Таблиця 4.10 - Рівень факторів росту у жінок досліджуваних груп в лютеїнову фазу менструального циклу

Показники	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
ІФР, нг/мл	305,68±2,7 *	193,3±8,4 ^a	127,28±2,2
ЕФР, пкг/мл	194,29±3,2 *	127,9±6,7 ^a	89,5±1,8
ФРФ, пкг/мл	298,7±3,1 *	236,4±3,1 ^a	172,26±2,2
ТФР, пкг/мл	418,29±2,2 *	398,3±1,5 ^a	353,3±4,2

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – група порівняння/контрольна група (p>0,05).

У пацієток з безпліддям без структурних змін гонадних вен рівень факторів росту характеризувався збільшенням концентрації протягом циклу проти жінок контрольної групи, хоча і без достовірної різниці показників, але

даний факт демонструє активність процесів проліферації на фоні варикозної дилатації яєчникових вен, що стимулює патологічний ріст тканин з формуванням патологічних процесів репродуктивних органів .

При аналізі рівня простагландинів сироватки крові у жінок з функціональним безпліддям та оваріоварікоцеле встановлено достовірне збільшення ПГ $F_{2\alpha}$ до $2086,3\pm 138,7$ пг/мл проти жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен, де цей показник становив $762,3\pm 38,4$ пг/мл. У пацієток контрольної групи концентрація простагландину $F_{2\alpha}$ становила $493,4\pm 21,2$ пг/мл. Вміст простагландину E_2 у жінок основної групи та групи порівняння становив $773,4\pm 53,8$ пг/мл та $701,2\pm 21,4$ пг/мл відповідно, що статистично вірогідно вище ніж у жінок групи контролю – $569,7\pm 16,2$ пг/мл (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 - Концентрація простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 в сироватці крові пацієток груп дослідження

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
ПГ $F_{2\alpha}$	$2086,3\pm 138,7^*$	$762,3\pm 38,4^a$	$493,4\pm 21,2$
ПГ E_2	$773,4\pm 53,8^*$	$701,2\pm 21,4^{**}$	$569,7\pm 16,2$

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група ($p<0,05$).

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння ($p>0,05$).

Примітка 3.^a – група порівняння/контрольна група ($p>0,05$).

Отже, у пацієток з функціональним безпліддям та оваріоварікоцеле має місце достовірне підвищення вмісту простагландину $F_{2\alpha}$ порівняно з пацієтками з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен та жінками контрольної групи. У жінок як основної групи так і групи порівняння спостерігалось статистично вірогідне збільшення концентрації простагландину E_2 проти жінок контрольної групи. Тобто пацієтки з безпліддям без структурних змін яєчникових вен демонстрували статистично невірогідне

підвищення концентрації простагландину $F_{2\alpha}$ та статистично достовірне збільшення простагландину E_2 в порівнянні зі здоровими жінками.

При аналізі співвідношення вмісту простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 у жінок досліджуваних груп також встановлено значні відмінності (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 - Співвідношення рівня простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 в сироватці крові пацієток груп дослідження

Показник	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
Співвідношення ПГ $F_{2\alpha}$ та E_2	2,7	1,08	0,86

Так, у жінок з функціональним безпліддям та оаріковарікоцеле співвідношення простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 становило 2,7, що було вище ніж у пацієток з безпліддям без дилатації яєчникових вен та жінок контрольної групи – 1,08 та 0,86 відповідно.

При визначенні вмісту простацикліну сироватки крові у жінок основної групи встановлено статистично вірогідне зниження показника, а саме $183,7 \pm 1,17$ пг/мл проти жінок групи порівняння, де цей показник становив $221,4 \pm 2,13$ пг/мл. У пацієток контрольної групи концентрація простацикліну становила $236,3 = 5 \pm 1,86$ пг/мл. Вміст ендотеліну -1 у пацієток з функціональним безпліддям як з оваріковарікоцеле так і без варикозного розширення яєчникових вен склав $4,3 \pm 0,09$ пг/мл та $4,1 \pm 0,02$ пг/мл відповідно, що достовірно вище ніж у жінок контрольної групи – $2,88 \pm 0,02$ пг/мл відповідно (табл. 4.13).

Таким чином, у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен діагностовано підвищену концентрацію простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 , ендотеліну-1, які мають проагрегантні та прозапальні властивості, та зниження рівня простацикліну з антиагрегантними властивостями, що є свідченням наявності дисфункції ендотелію.

Таблиця 4.13 - Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові пацієнток досліджуваних груп

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Простациклін	183,7±1,17*	221,4±2,13 ^a	236,4±1,86
Ендотелін – 1	4,3±0,09*	4,1±0,02**	2,88±0,02

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ** - основна група/група порівняння (p>0,05).

Примітка 3. ^a – група порівняння/контрольна група (p>0,05).

В рамках оцінки функціонального стану венозної системи та активності ендотелію проводили вивчення системи фібринолізу шляхом дослідження показників тканинного активатора плазміногену (t-PA), білка гострої фази PAI-1 (інгібітору тканинного активатора плазміногену) та D-дімеру.

Досліджуючи протеолітичну систему у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мало місце зниження рівня тканинного активатора плазміногену (t-PA) та посилення синтезу його інгібітору (PAI-1). Так, у пацієнток основної групи показник PAI -1 становив 27,57±1,7 УО/мл, що було достовірно більше ніж у жінок групи порівняння та контрольної групи – 8,25±1,4 УО/мл та 8,11±1,0 УО/мл відповідно. Концентрація t-PA у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен становила 4,2±0,5 нг/мл, у пацієнток з безпліддям без оваріоковаріоцеле – 7,9±0,3 нг/мл та у жінок контрольної групи – 7,3±1,1 нг/мл. Показники D-дімеру у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен демонстрували достовірне збільшення, а саме 0,77±0,08 мкг/мл проти 0,41±0,03 мкг/мл та 0,37±0,02 мкг/мл у жінок групи порівняння та групи контролю відповідно (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 - Показники протеолітичної системи у пацієток груп дослідження

Показники, пг/мл	Групи жінок		
	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група(n=33)
РАІ -1, УО/мл	27,57±1,7*	8,25±1,4 ^a	8,11±1,0
t-РА, нг/мл	4,2±0,5*	7,9±0,3 ^a	7,3±1,1
D-димер, мкг/мл	0,77±0,08*	0,41±0,03 ^a	0,37±0,02

Примітка 1. * - основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a – група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Щодо показників системи фібрinolізу, яка характеризує функції ендотелію, встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен має місце зниження продукції тканинного активатора плазміногену, посилення синтезу його інгібітору та збільшення рівня D-дімеру, які свідчать про посилення згортання крові, активацію тромбогенних властивостей судинної стінки над тромборезистентністю та наявність дисфункції ендотелію.

Проводячи оцінку функціональної активності ендотелію у жінок досліджуваних груп встановлено, що у пацієток з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце підвищення концентрації біологічно активних речовин, які синтезуються в ендотелії судин та рівень яких корелює з ендотеліальною дисфункцією.

4.3 Кореляційні взаємовідносини між рівнем статевих гормонів, репродуктивних пептидів та маркерів функції ендотелію у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле

Розвиток патологічних процесів репродуктивної системи обумовлений різноманітними взаємозв'язками між процесами ангиогенезу, рівнем стероїдних

гормонів та ендотеліальною функцією. Тому, в аспекті патогенетичних механізмів виникнення функціонального безпліддя при варикозної дилатації гонадних вен, були вивчені кореляційні взаємозв'язки між рівнем естрадіолу та концентрацією основних факторів росту в сироватці крові в лютеїновій фазі менструального циклу, репродуктивних пептидів та простагландинів $F_{2\alpha}$ та E , основних маркерів ендотеліальної дисфункції – ендотеліну-1, простагландину.

Так, у пацієток основної групи встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,81$) між рівнями естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$ пг/мл) та ІФР ($305,68 \pm 2$, нг/мл); сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,86$) між рівнями естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$ пг/мл) та ЕФР ($194,29 \pm 3,2$ пкг/мл) (рис. 4.1, 4.2).

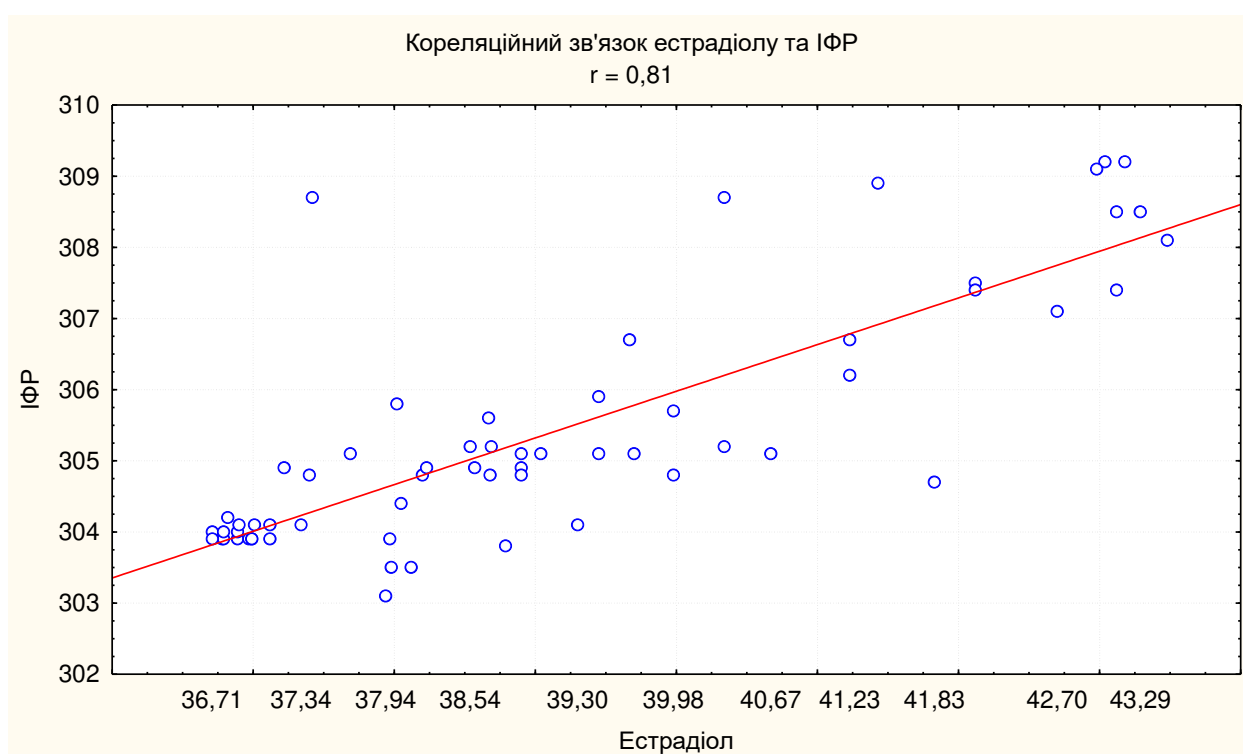


Рисунок 4.1 - Кореляційний зв'язок естрадіолу та інсуліноподібного фактора росту.

Також сильний прямий кореляційний зв'язок встановлено між показниками естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$ пг/мл), ФРФ ($298,7 \pm 3,1$ пкг/мл) та ТФР ($418,29 \pm 2,2$ пкг/мл) – $r = 0,75$ та $r = 0,83$ відповідно (рис. 4.3, 4.4).

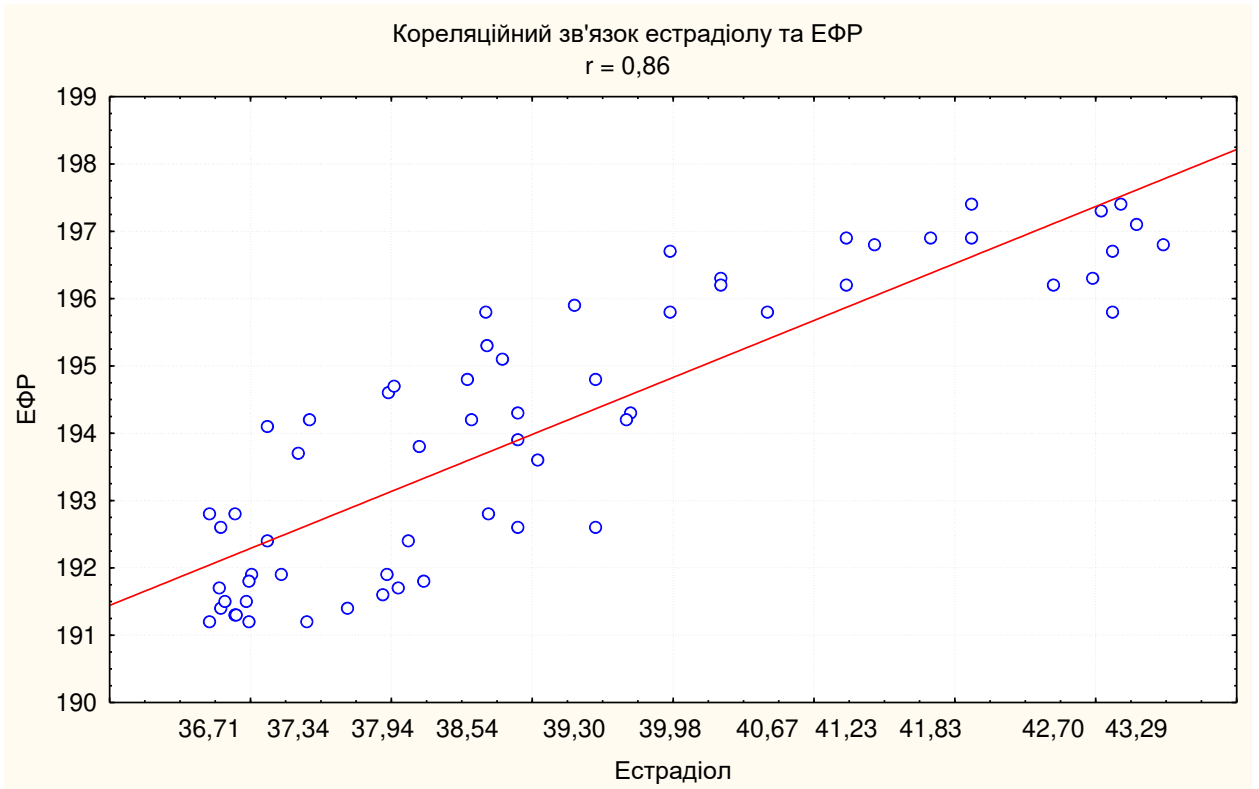


Рисунок 4.2-Кореляційний зв'язок естрадіолу та епідермального фактора росту.

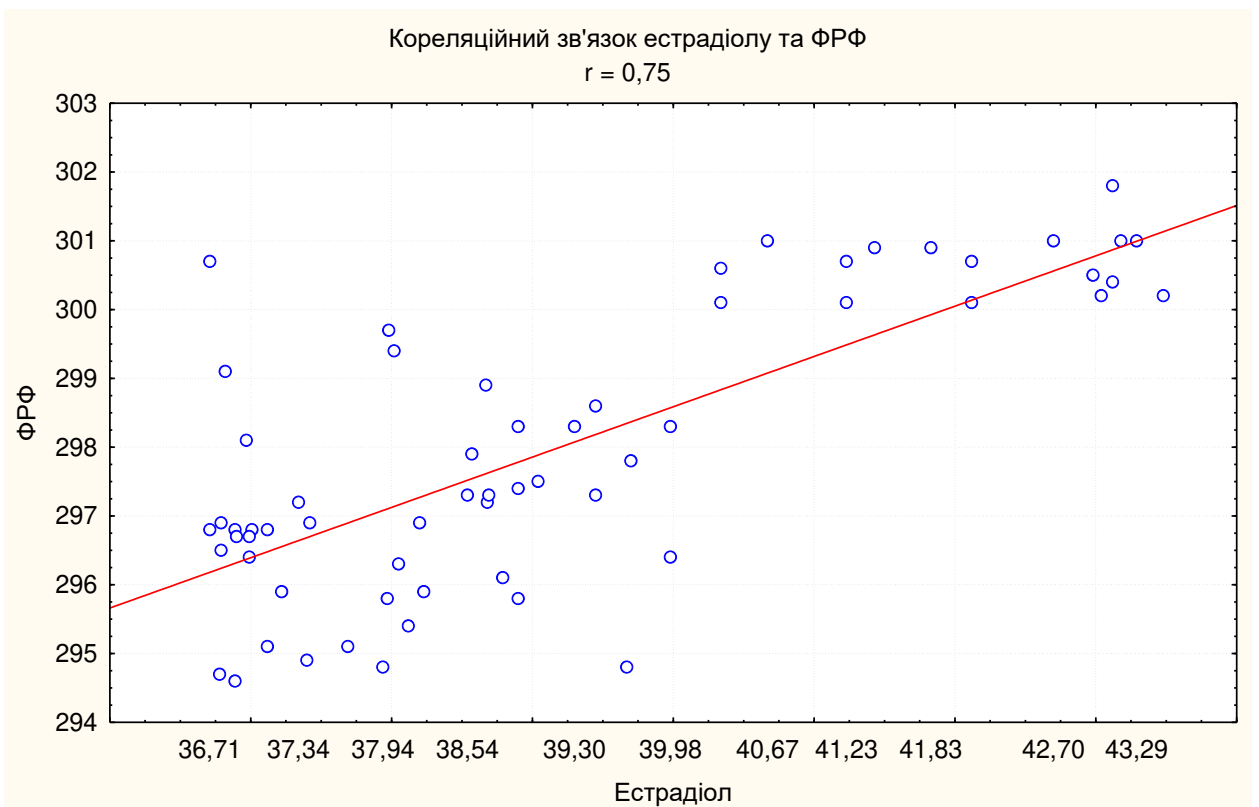


Рисунок 4.3 -Кореляційний зв'язок естрадіолу та фактора росту фібробластів.

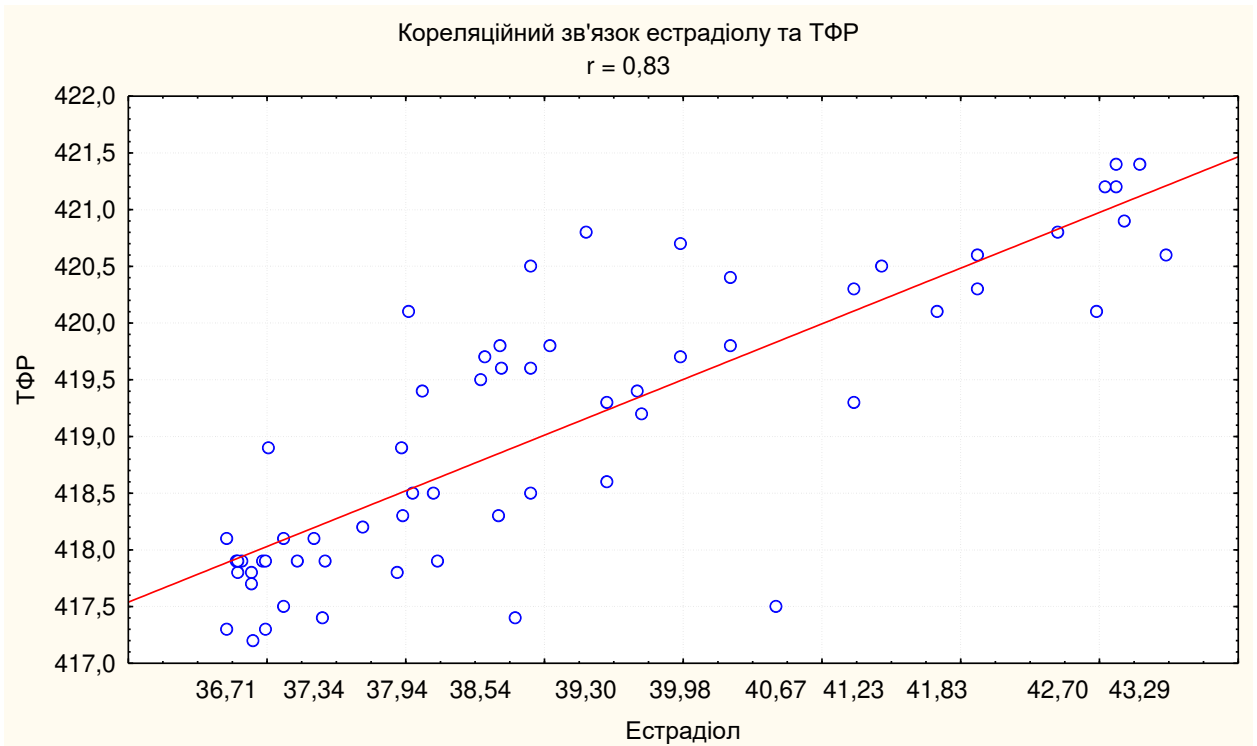


Рисунок 4.4- Кореляційний зв'язок естрадіолу та трансформуючого фактора росту.

Одним з етапів вивчення патогенетичних аспектів виникнення функціонального безпліддя при варикозній дилатації овариальних вен стало дослідження кореляційних взаємозв'язків між рівнем прогестерону з концентрацією маркерів ендотеліальної дисфункції - простацикліну та ендотеліну-1.

Отже, при вивченні кореляційних зв'язків прогестерону ($5,14 \pm 0,11$ нг/мл) та простагландину $F_{2\alpha}$ ($2086,3 \pm 138,7$ пг/мл) встановлено зворотню кореляцію середньої сили ($r = -0,67$), прогестерону та простагландину E ($773,4 \pm 53,8$ пг/мл) – пряму середню кореляцію $-r = 0,66$ (рис. 4.5, 4.6).

При дослідженні взаємозв'язків між прогестероном ($5,14 \pm 0,11$ нг/мл) та ендотеліном-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) встановлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили $-r = -0,61$ (рис. 4.7).

Вивчаючи кореляційні зв'язки між прогестероном ($5,23 \pm 2,36$ нг/мл) та простацикліном ($183,7 \pm 1,17$ пг/мл) встановлено середню пряму кореляцію $-r = 0,6$ (рис. 4.8).

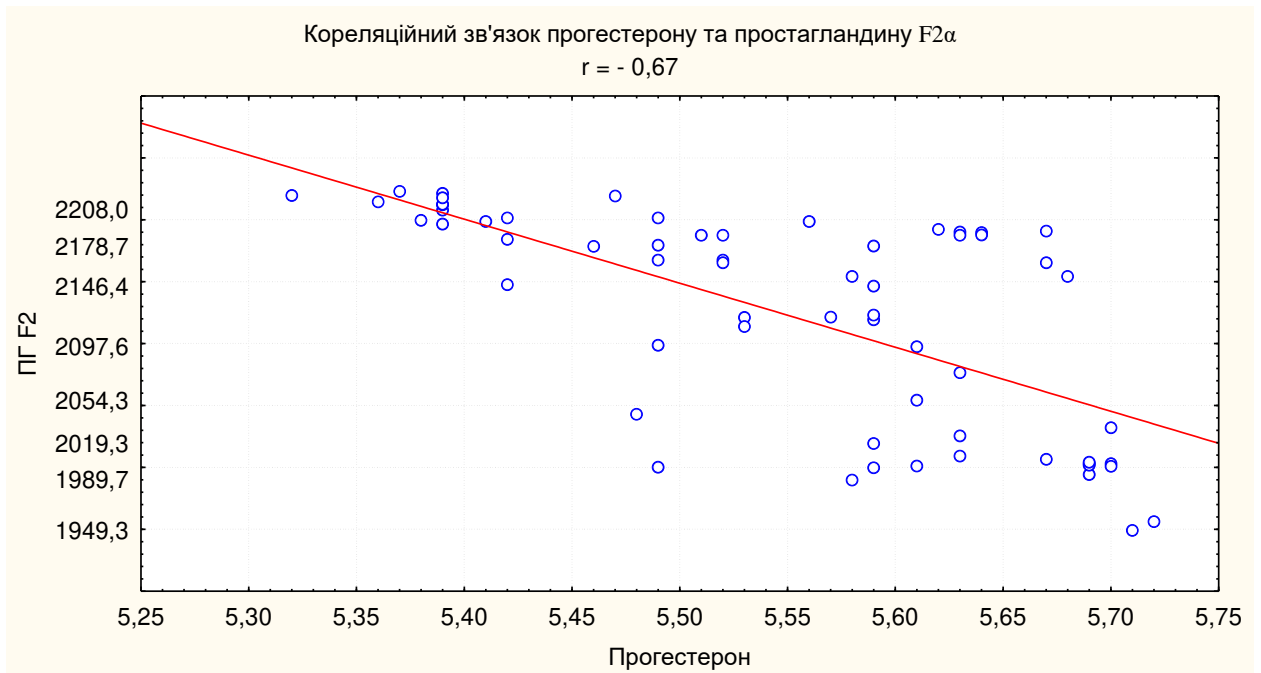


Рисунок 4.5- Кореляційний зв'язок прогестерону та простагландину F2 α .

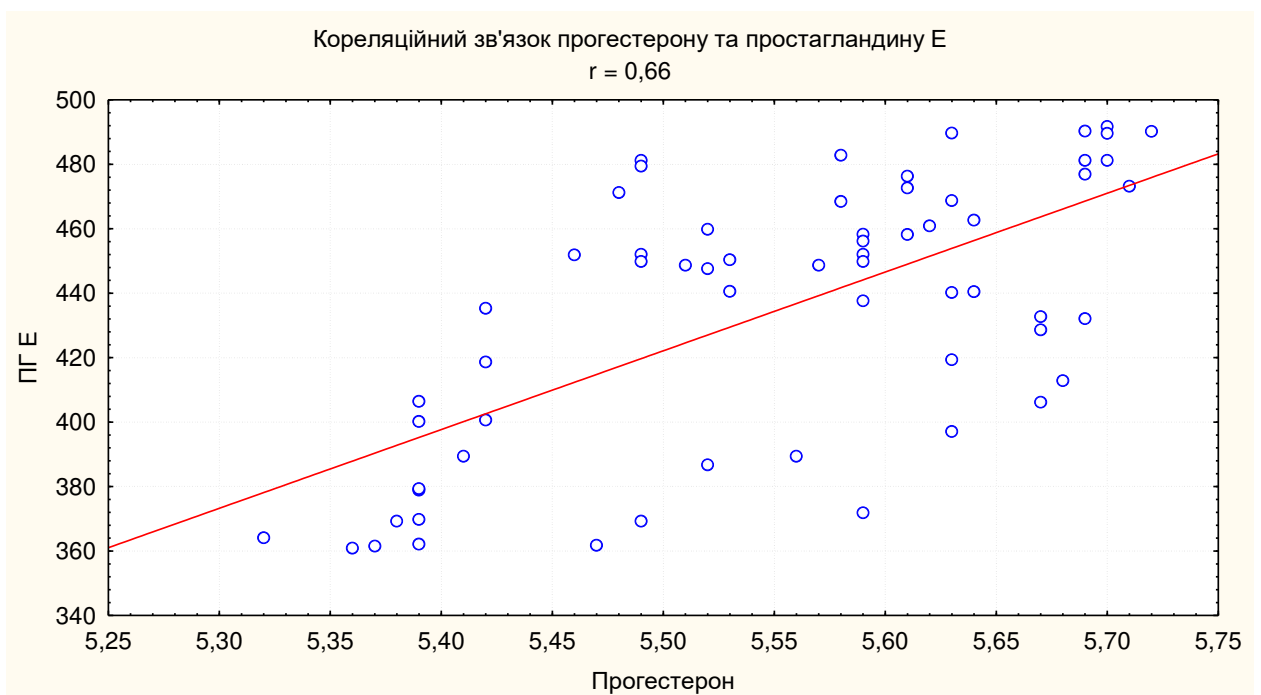


Рисунок 4.6. - Кореляційний зв'язок прогестерону та простагландину E.

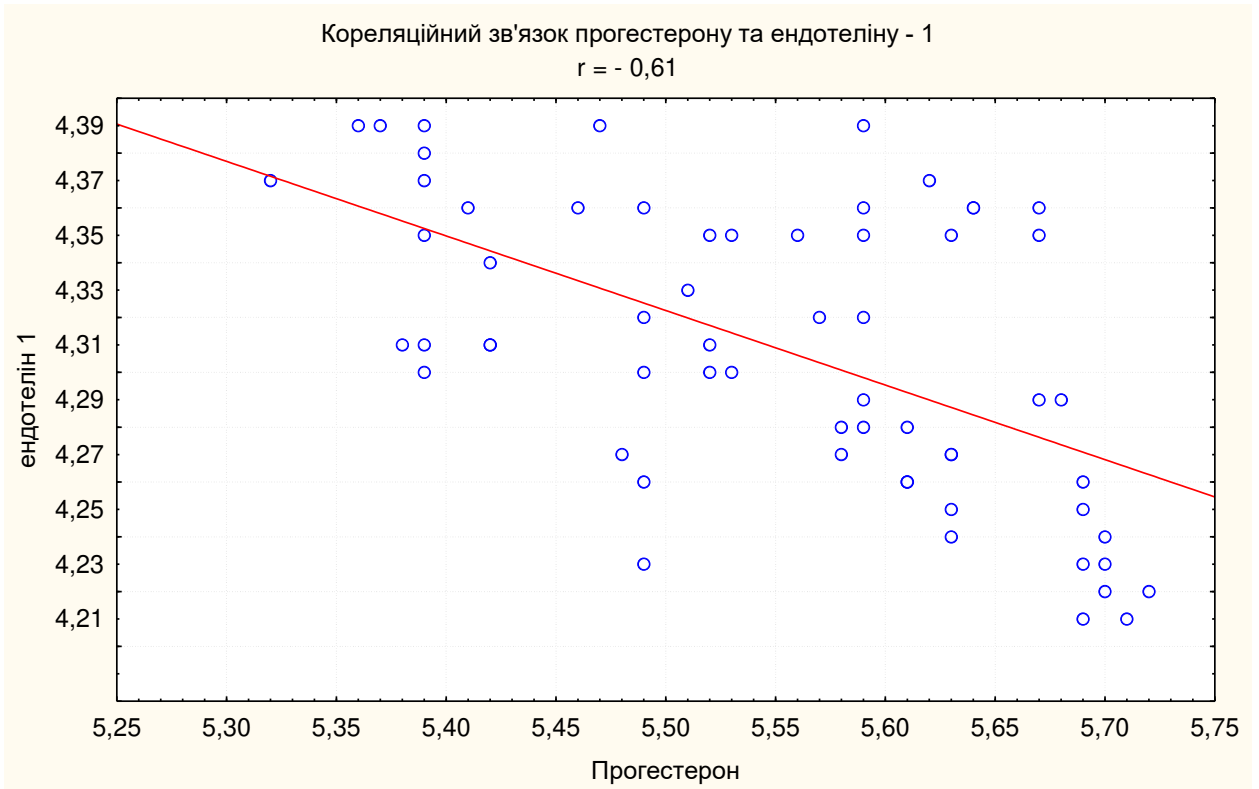


Рисунок 4.7 - Кореляційний зв'язок прогестерону та ендотеліну-1.

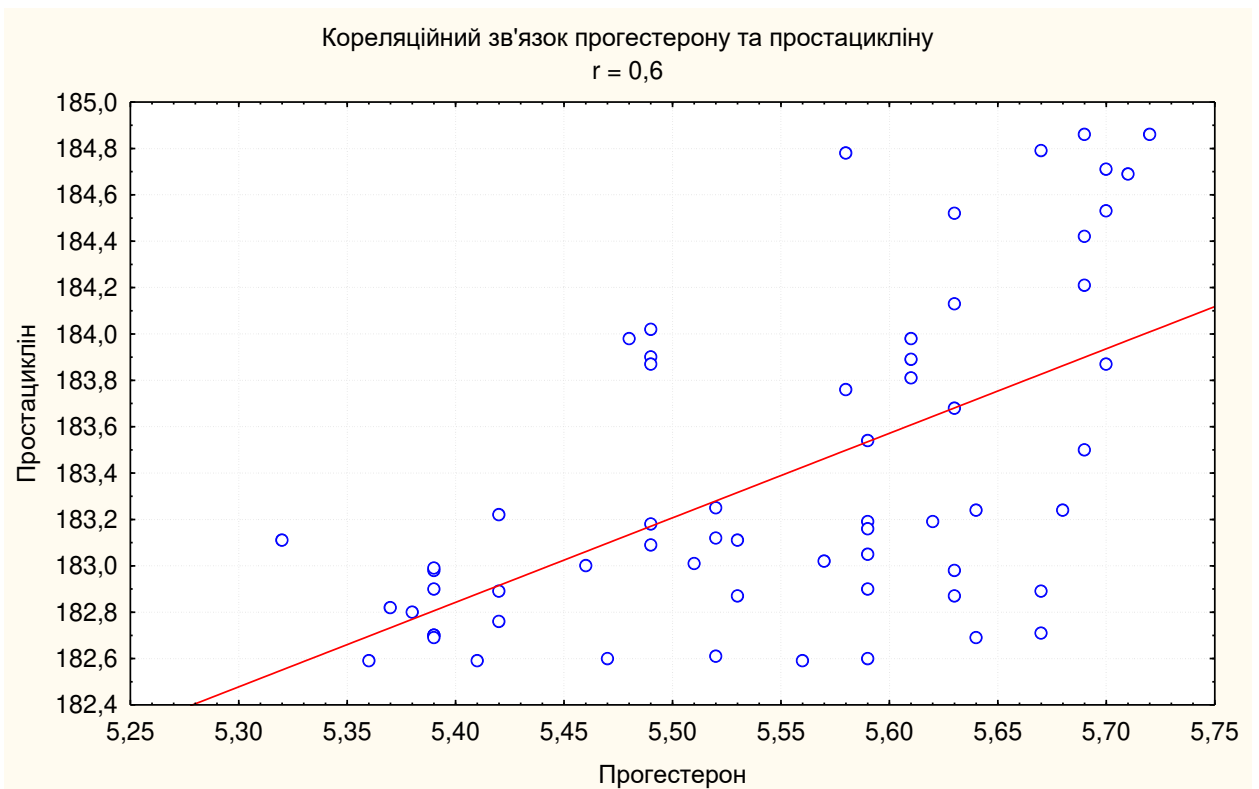


Рисунок 4.8 - Кореляційний зв'язок прогестерону та простацикліну.

Вивчаючи патогенетичні механізми виникнення функціонального безпліддя в результаті яєчникової дисфункції на фоні варикозного розширення

гонадних вен, одним з етапів стало вивчення кореляційних зв'язків між рівнем антимюлерового гормону та інгібіну В з основним маркером дисфункції ендотелію – ендотеліном-1, що дозволяє припустити вплив ішемічних змін в тканині яєчника на його оваріальний резерв.

Так, у пацієток основної групи встановлено зворотній сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,95$) між рівнями ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) та антимюлеровим гормоном ($0,9 \pm 0,1$ нг/мл); сильний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,93$) між рівнями ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) та інгібіну В ($21,7 \pm 0,3$ пг/мл) (рис. 4.9, 4.10).

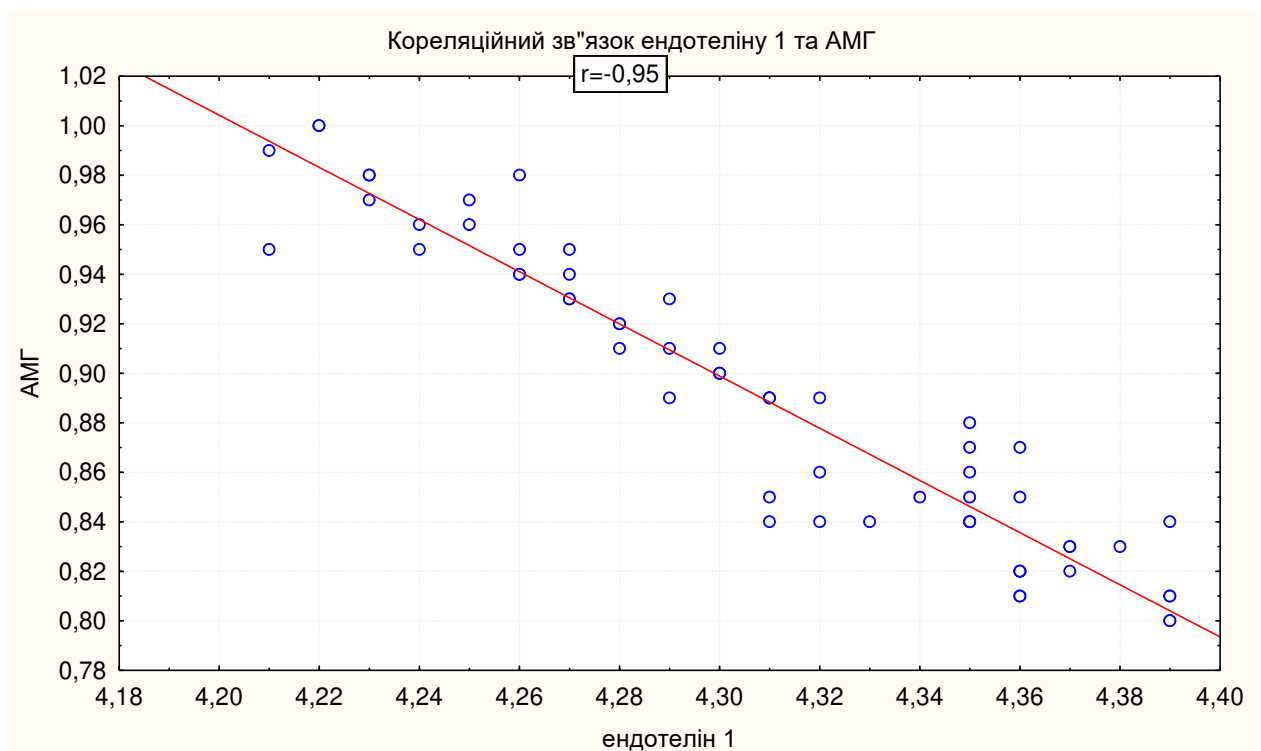


Рисунок 4.9 - Кореляційний зв'язок ендотеліну-1 та АМГ.

Таким чином, вивчаючи кореляційні зв'язків у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле між рівнем естрадіолу та концентрацією факторів росту в лютеїнову фазу менструального циклу встановлено пряму залежність їх експресії від концентрації гормону. Тобто, відносна гіперестрадіолемія в лютеїнову фазу менструального циклу, що має місце у пацієток з оваріоковаріоцеле, стимулює синтез факторів росту.

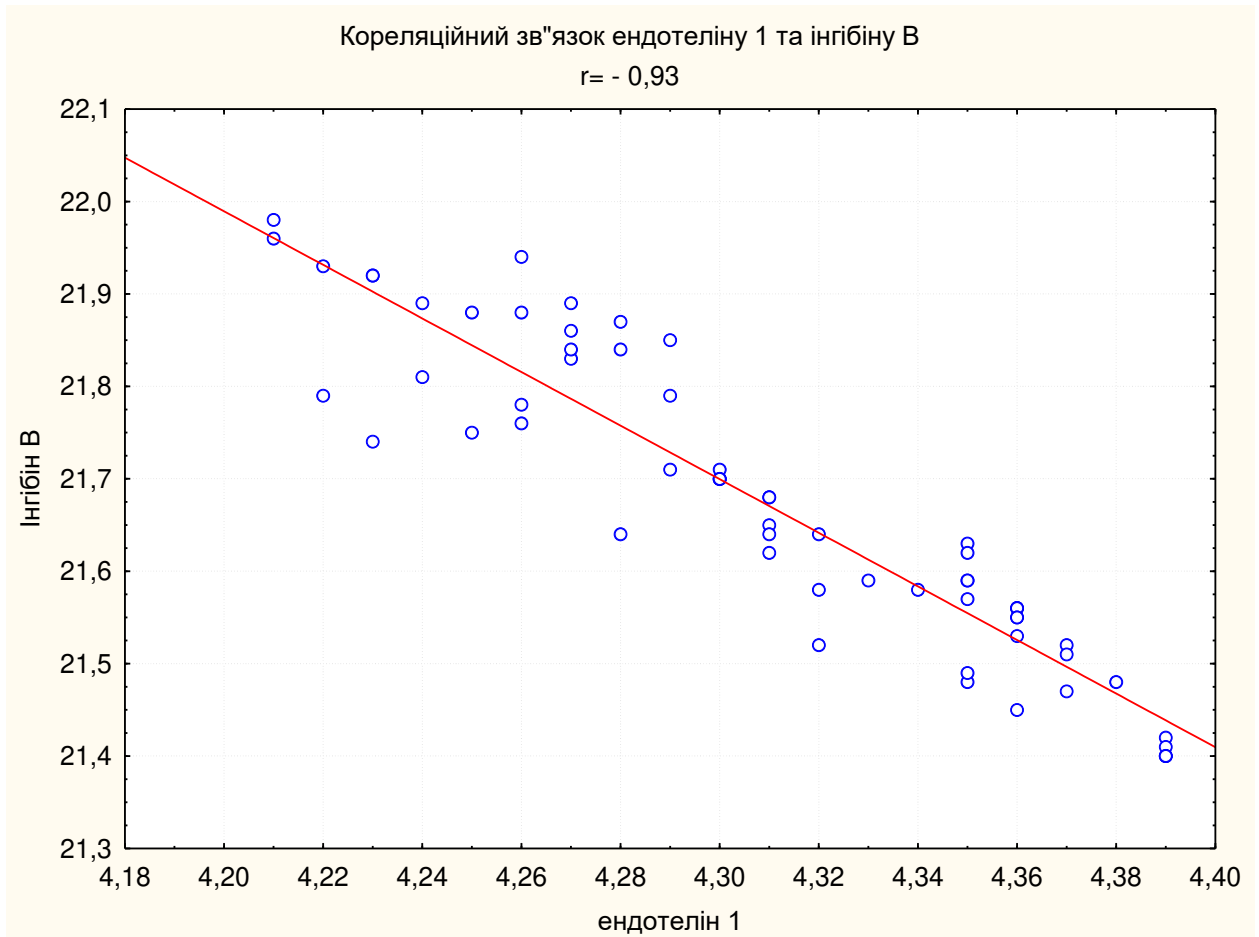


Рисунок 4.10 - Кореляційний зв'язок ендотеліну-1 та інгібіну В.

Тобто, підвищені концентрації основних факторів росту, які синтезуються гладком'язовими та ендотеліальними клітинами, свідчать про функціональну активність ендотелію та функціональну недостатність гладком'язових клітин, що пов'язано з їх прямою функцією – скоротливістю та підтримкою нормального тону веннозної стінки. Відбувається фенотипічна модуляція гладком'язових клітин, яка полягає в заміні фенотипу скоротливості на фенотип синтезу. Новоутворені гладком'язові клітини синтезують в великій кількості складові міжклітинної речовини та програють в експресії скорочувальних філаментів з подальшою дезорганізацією сполучної тканини, потовщенням веннозної стінки та розширенням просвіту судини. В результаті цього вазоконстрикторна відповідь при варикозному розширенні тазових вен знижена, не зважаючи на підвищені концентрації ендотеліну-1 та простагландину $F_{2\alpha}$, що має місце у жінок основної групи з венною дилатацією гонадних вен та також свідчать про наявність

дисфункції ендотелію. Крім цього, у пацієток основної групи встановлено підвищенні концентрації тромбоксану з проагрегантними, прозапальними властивостями та зниження рівня простацикліну, який володіє антиагрегантною дією.

При вивченні кореляційних зв'язків доведено, що тенденція до збільшення показників простагландину $F_{2\alpha}$, ендотеліну-1 у пацієток з дилатацією яєчникових вен та функціональним безпліддям та дисгормональними розладами в порівнянні з жінками з безпліддям без структурних змін гонадної вени пояснюється наявністю гіпопрогестеронемії, так як ендотелій судин в першу чергу реагує на зміни гормонального фону з подальшими виникненням або поглибленням системної ендотеліальної дисфункції, наступною ішемізацією тканини яєчника та зниженням оваріального резерву.

Отже, процеси дисфункції ендотелію, пошкодження структури венозної стінки продуктами метаболізму активованих ендотеліоцитів, гладком'язевих клітин та лейкоцитів, гіпертрофія венозної стінки в результаті фенотипічної модуляції гладком'язевих клітин в умовах гіпоксії є основними ланками патогенезу яєчничкової дисфункції з виникненням дисгормональних порушень при функціональному безплідді жінок основної групи. В свою чергу, внаслідок порушеного гормонального гомеостазу поглиблюються порушення синтезу основних ендотелійзалежних біологічно активних речовин з подальшим виникненням або поглибленням існуючої ендотеліальної дисфункції з формуванням порочного кола. В венозній стінці підтримується стійкий дисбаланс вазоактивних речовин, що може розглядатися як один з можливих механізмів розвитку хронічної гіпоксії та ішемії тканини яєчника з уповільненням або припиненням росту фолікулів, зміною їх кількості та розмірів, дегенеративно-дистрофічними змінами, що проявляється порушенням репродуктивної функції та виникненням безпліддя.

4.4 Оцінка оваріального резерву у жінок досліджуваних груп

Заключним етапом проведення дослідження стало узагальнення отриманих даних та аналіз оваріального резерву у жінок досліджуваних груп за клінічними, лабораторними та ультразвуковими параметрами.

Була узагальнена оцінка стану менструального циклу у жінок груп дослідження (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Стан менструального циклу у жінок груп дослідження (абс.ч/%)

Характеристика	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Тривалість циклу:			
- тривалий (30-35 діб)	16/27,4 ^a	15/27,3	-
- короткий (21-24 доби)	18/29,0*	11/20,0	1/3,0
- звичайний (27-28 діб)	28/43,6*	29/52,7	32/87,9
Ациклічні кровотечі	24/37,1*	16/29	-
Нерегулярний МЦ	14/32,5*	11/19,9	-
Регулярний МЦ	48/77,5*	44/80,1	33/100

Примітка 1. * -основна група/група порівняння/контрольна група $p < 0,05$.

Примітка 2. ^a-основна група/група порівняння $p > 0,05$.

Слід відмітити, що у більшості жінок з функціональним безпліддям як з оваріоковаріоцеле так і без варикозної трансформації гонадної вени менструальний цикл був збережений 77,5% та 80,1% відповідно, однак має місце статистично вірогідна перевага показника в групі порівняння. Крім цього, для жінок основної групи були більш значущі показники тривалості менструального циклу в бік його вкорочення 21-24 доби – 29,0% проти 27,3% в групі порівняння з ациклічними матковими кровотечами, які достовірно

вірогідно частіше мали місце у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле – 37,1% проти 29% у пацієток з безпліддям без варикозної трансформації яєчникових вен. Отримані результати дозволили прийти до висновку, що така клінічна ознака як вкорочення менструального циклу з ациклічними матковими кровотечами може бути симптомом функціонального безпліддя при оваріоковаріоцеле.

По-друге, була проведена порівняльна характеристика рівня ФСГ, рівня репродуктивних пептидів з об'ємом та числом антральних фолікулів у жінок досліджуваних груп, що характеризують їх оваріальний резерв (табл. 4.16, 4.17).

Таблиця 4.16 - Біохімічні та ультразвукові маркери оваріального резерву у жінок груп дослідження

Характеристика	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Рівень ФСГ, мМО/мл	12,4±1,08*	9,2±0,13*	5,26±0,21
АМГ, нг/мл	0,76±0,2*	1,63±0,21**	1,6±0,13
Інгібін В, пг/мл	22,9±0,14*	44,7±0,21**	45,5±0,11
Об'єм яєчників, см ³	4,7±0,11*	5,9±0,23**	6,4±0,12
Кількість антральних фолікулів,	4,5±0,02*	5,6±0,13**	5,8±0,11

Примітка 1. * -основна група/група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 2. ^a-група порівняння/контрольна група (p<0,05).

Примітка 3. ** група порівняння/контрольна група (p>0,05).

Отже, з представлених в таблиці даних можна зробити висновки, що жінки з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мали статистично вірогідно більший показник ФСГ 12,4±3,08 мМО/мл проти жінок з безпліддям

без варикозної дилатації яєчникових вен - $9,2 \pm 0,13$ мМО/мл, хоча в останній він також перевищував норму в порівнянні з жінками контрольної групи – $5,26 \pm 0,21$ мМО/мл.

Таблиця 4.17 - Біохімічні маркери оваріального резерву відносно кількості жінок досліджуваних груп (абс.ч/%)

Параметри	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
ФСГ, мМО/мл			
- < 10	16/25,9*	47/85,4	32/96,9
- 10-15	45/72,5*	8/14,6 ^a	1/3,1
- >15	1/1,6	-	-
Інгібін В, пг/мл			
- 40-100	17/27,4*	45/81,8	31/93,9
- < 40	45/72,6*	10/18,2 ^a	2/6,1
АМГ, нг/мл			
- 1-2,5	5/8,1*	37/67,2	29/87,9
- < 1,0	57/91,9*	18/32,8 ^a	4/12,1
- <0,01	-	-	-

Примітка 1. * -основна група/група порівняння/контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^a-група порівняння/контрольна група ($p < 0,05$).

Примітка 3. ** -група порівняння/контрольна група ($p > 0,05$).

Вивчаючи значення інгібіну В у жінок досліджуваних груп, можна зробити висновки, що на фоні статистично вірогідного зниження показників в групі пацієток з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле $22,9 \pm 0,14$ пг/мл на противагу від жінок з безпліддям без варикозу гонадних вен та здорових жінок – $44,7 \pm 0,21$ пг/мл та $45,5 \pm 0,11$ пг/мл, де він дорівнював нормативам, має місце зворотній пропорційний зв'язок інгібіну В з динамікою

рівня ФСГ по групах. Тобто, відсоток жінок, які мали підвищений рівень ФСГ корелював з часткою жінок, що мали знижений рівень інгібіну В, що дозволяє вірогідно стверджувати, що визначаючи рівень ФСГ можливо передбачати рівень інгібіну В.

Інша ситуація склалася у відношенні антимюлерового гормону. Хоча рівень цього репродуктивного пептиду був статистично вірогідно меншим $0,76 \pm 0,2$ нг/мл у жінок основної групи проти пацієток групи порівняння – $1,63 \pm 0,21$ нг/мл та контрольної групи – $1,6 \pm 0,13$ нг/мл, у яких концентрація АМГ відповідала нормі, однак не спостерігалось пряма залежність рівня даного маркера від інших біохімічних показників. Тобто, якщо в групі жінок з функціональним безпліддям та оваріоцелом кількість пацієток з підвищеним рівнем ФСГ та зниженим рівнем інгібіну В становила 72,5% та 72,6% відповідно, то знижений рівень АМГ мав місце в 91,1% пацієток основної групи. В групі пацієток з безпліддям без варикозної дилатації гонадних вен нормальну концентрацію ФСГ та інгібіну В діагностовано у 85,4% та 81,8%, то нормальний рівень АМГ мав місце лише у 67,2% жінок, що дозволяє стверджувати, що АМГ може бути найбільш чутливим маркером стану оваріального резерву особливо у жінок з варикозною патологією судин малого тазу, зокрема яєчникових вен.

Таким чином, спираючись на результати проведеного дослідження, було проведено визначення оваріального резерву у жінок досліджених груп та встановлено, що переважна більшість пацієток з функціональним безпліддям та оваріоцелом мали знижений оваріальний резерв, що було статистично вірогідно суттєвим в порівнянні з жінками з безпліддям без структурних змін яєчникових вен та тим паче здорових жінок. Так, нормальний оваріальний резерв мали лише 16 (25,9%) пацієток основної групи, тоді як 46 (74,4%) мали знижений яєчковий резерв, жінки ж групи порівняння в 43 (78,2%) випадках мали нормальний яєчковий резерв та в 12 (21,8%) випадках він характеризувався як знижений. Жінки ж контрольної групи в 32 (96,9%) випадках мали нормальний оваріальний резерв та в 1 (3,1%) випадках мали знижений за

деякими параметрами (рис.4. 11).

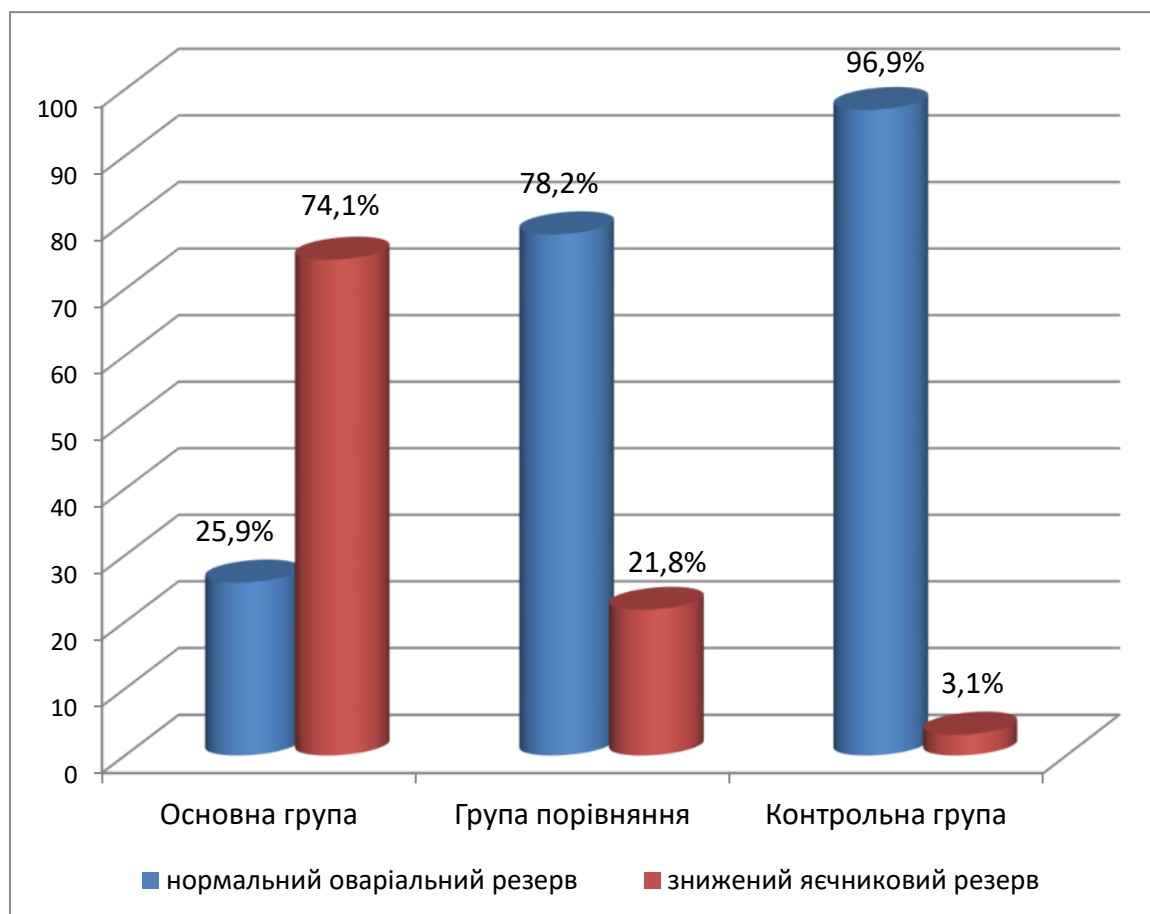


Рисунок 4.11 - Характеристика оваріального резерву у жінок досліджуваних груп.

Отже, узагальнюючи даний етап роботи, можна зробити висновок, що варикозна дилатація гонадних вен визначає функціональний стан репродуктивної системи та знижує оваріальний резерв за рахунок застійних явищ в тканині яєчника з розвитком гіпоксії та ішемії, порушенням його функціональних властивостей, подальшими дисгормональними та репродуктивними розладами. Маркерами стану функції яєчників та його оваріального резерву у жінок з варикозним розширенням яєчникових вен є вкорочення менструального циклу з ациклічними матковими кровотечами, рівні ФСГ, антимюлерового гормону, об'єм яєчника та кількість антральних фолікулів в них, при цьому АМГ необхідно вважати найбільш точним маркером

стану оваріального резерву при варикозній трансформації гонадних вен, так як він не залежить від рівня ФСГ, інгібіну В та відображує величину пулу примордіальних фолікулів.

РОЗДІЛ 5

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ОВАРІКОВАРІКОЦЕЛЕ

Варикозне трансформація яєчникових вен може не тільки супроводжувати гінекологічні захворювання, але і бути причиною порушення репродуктивної функції жінки. Однак, проблема оваріковарікоцеле залишається на сьогоднішній момент недостатньо вивченою та розглядається як випадкова діагностична знахідка. Поряд з цим, в сучасних реаліях відсоток ендокринних гінекологічних захворювань, безпліддя невизначеного генезу невпинно зростає. Такі пацієнтки достатньо довгий час безрезультатно лікують яєчникову дисфункцію, що загалом призводить до погіршення стану пацієнток, підвищуючи емоційну лабільність, стресове навантаження, знижуючи працездатність. Тому, лікування оваріковарікоцеле, як фактору хронічного венозного застою з виникненням яєникової дисфункції та безпліддя, набуває важливого медичного та соціального значення і передбачає чітке уявлення патогенетичного розвитку захворювання.

Проведене дослідження в поєднанні з даними сучасної літератури дозволило сформулювати концепцію етіології та патогенезу функціонального безпліддя на фоні варикозної дилатації яєчникових вен у жінок.

Як показало дослідження, варикозна дилатація яєчникових вен призводить до зниження венозного кровотоку та формуванню венозного застою. Відомо, що живлення внутрішніх шарів венозної стінки здійснюється за рахунок крові, яка протікає в просвіті судини. Гіпоксія венозної стінки, яка викликана стазом крові в просвіті судини, призводить до пошкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, що характеризується підвищенням концентрацій біологічно активних речовин та, в свою чергу, супроводжується пошкодженням функціонально важливих відділів венозної стінки – м'язевого та сполучнотканинного каркасів, інтими та клапанів.

Підвищені концентрації основних факторів росту, свідчать про функціональну активність ендотелію та функціональну недостатність гладком'язевих клітин, що пов'язано з їх прямою функцією – скоротливістю та підтримкою нормального тонуусу венозної стінки. Відбувається фенотипічна модуляція гладком'язевих клітин, яка полягає в заміні фенотипу скоротливості на фенотип синтезу. Новоутворені гладком'язеві клітини синтезують в великій кількості складові міжклітинної речовини та програють в експресії скорочувальних філаментів з подальшою дезорганізацією сполучної тканини, потовщенням венозної стінки та розширенням просвіту судини. В результаті цього вазоконстрикторна відповідь при варикозному розширенні тазових вен знижена, не зважаючи на підвищення концентрації ендотеліну-1 та простагландину $F_{2\alpha}$. Підвищення проникливості капілярної системи малого тазу на фоні ендотеліальної дисфункції, в поєднанні з високим внутрішньокапілярним тиском сприяє поступленню з судинного русла в тканини не тільки води, електролітів та білків плазми крові, але і її формених елементів, з подальшим формуванням переваги тромбогенних властивостей судинної стінки над тромборезистентними. Явища геморагічного діapedезу посилюють склеротичні зміни в оточуючих тканинах. Реакцією відповіді на порушення цілісності ендотеліального бар'єру та гіпоксію венозної стінки є атонія гладком'язевих клітин вен. Це супроводжується порушенням активної регуляції венозної стінки, її перерозтягненням та розширенням просвіту вени, що призводить до поглиблення стазу та повнокрів'я в органах малого тазу, формуючи тим самим патологічне коло, в результаті якого виникають гіпоксичні та трофічні зміни в гонадах, які супроводжують хронічний венозний застій, з подальшим зниженням оваріального резерву, розвитком дисфункції яєчників та дисгормональним розладам. Структурні зміни венозної стінки напряму залежать від рівня естрогенів в периферійній крові, так як саме під впливом останніх відбувається перебудова колагенових та еластинових волокон із зміною морфологічних характеристик венозних судин. Відносна гіперестрогенемія у жінок з безпліддям та оваріоковарікоцеле створює додаткові

умови для венозної дилатації в результаті як безпосередньої дії на естрадіолові рецептори в варикознотрансформованих венах так і за рахунок порушення функції ендотелію судин. Існуючий гормональний дисбаланс активує розвиток ендотеліальної дисфункції та поглиблює її за рахунок порушення синтезу основних ендотелійзалежних біологічно активних речовин, виникненням дисбалансу вазоактивних факторів в венозній стінці. В свою чергу підвищення концентрацій ендотелійзалежних сполук на фоні існуючої ендотеліальної дисфункції в умовах оваріоковаріоцеле призводить до поглиблення гормонального дисбалансу, порушення процесів ангиогенезу та активації проліферативних процесів, які є одним з етапів в патогенезі виникнення функціональних та/або структурних змін та захворювань репродуктивної системи жінки (рис. 5.1).

Отже, варикозне розширення гонадних вен можна розглядати як одну з найважливіших причин дисфункції яєчників на фоні тривалої гіпоксії з подальшою затримкою росту фолікулів, зміною їх розмірів, дегенеративно-дисторфічними перебудовами та порушенням ендокринної функції з подальшим виникненням статевої дисфункції.

Приймаючи до уваги мультифакторну природу виникнення безпліддя на фоні варикозної трансформації яєчникових вен, етіопатогенез, клінічні особливості, гормональний профіль, функціональні особливості яєчників та гемодинаміки було розроблено та впроваджено поетапний діагностично-лікувальний алгоритм.

Першочерговість надання допомоги полягає у впливі на оваріоковаріоцеле, як чинника виникнення дисфункції яєчників з подальшим розвитком функціонального безпліддя. В подальшому визначалися покази до консервативного та хірургічного методів лікування, які розроблені за результатами клінічних та інструментальних досліджень.

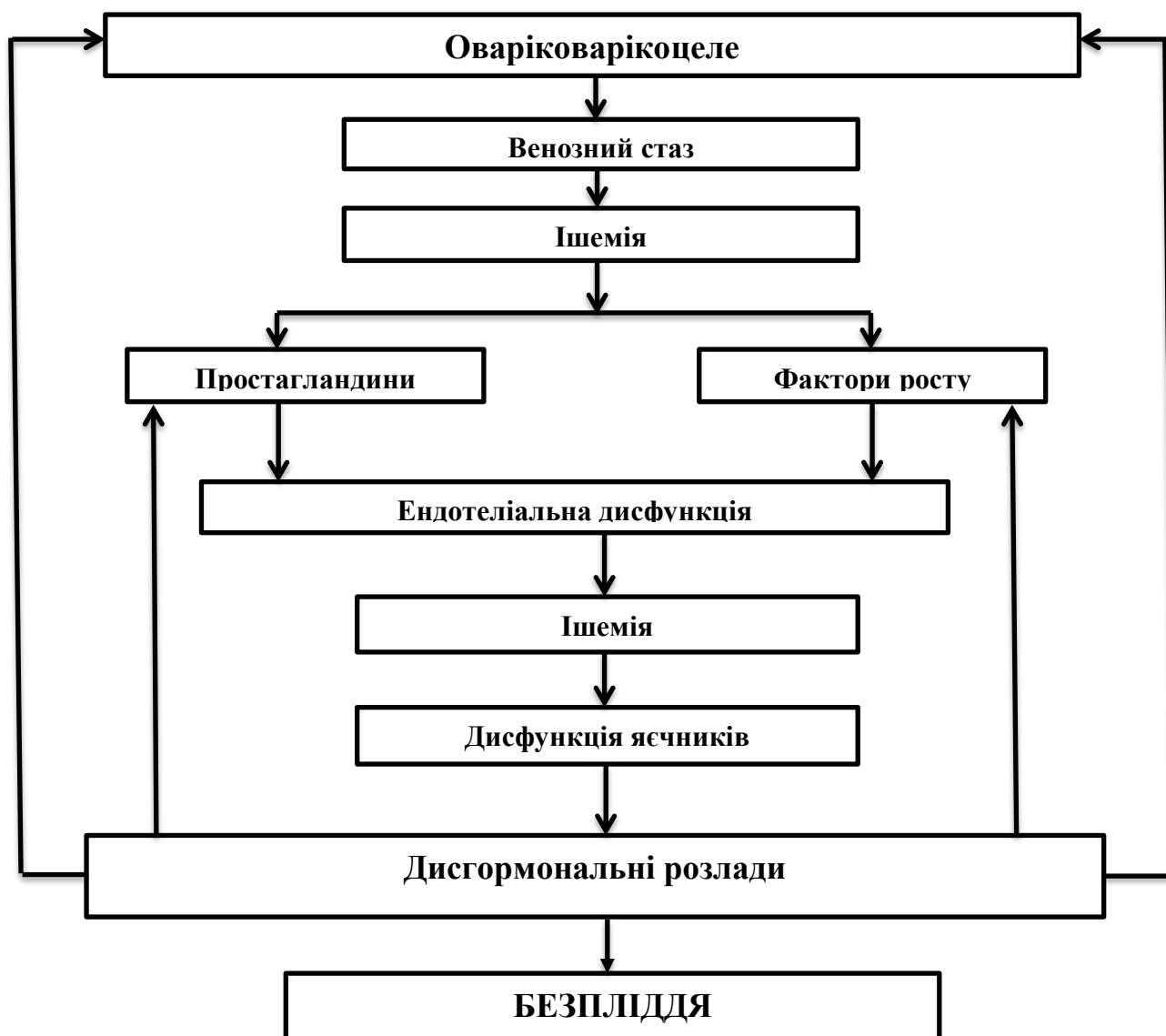


Рисунок 5.1 – Схема патогенезу виникнення функціональних та/або структурних змін та захворювань репродуктивної системи жінки.

Консервативне лікування варикозної трансформації гонадних вен було спрямоване на покращення венозного тонуусу та кровозабезпечення, нормалізацію метаболічних процесів в тканинах, призначалося першоетапно всім жінкам основної групи з розширенням гонадної вени особливо без наявності рефлюксу крові по ній та з супутнім розширенням інших тазових венозних колекторів, зокрема маткових, аркуатних та внутрішніх здухвинних вен.

В зв'язку з необхідністю одночасного досягнення протизапального, дезагрегантного, тонізуючого ефекту фармакотерапія варикозного розширення

тазових венозних колекторів потребує призначення відразу декілька препаратів різних груп для впливу на більшість патогенетичних ланок виникнення венозної дилатації (поліпрагмазія). При цьому ці препарати повинні мати мінімум побічних ефектів та мати високу біодоступність.

Враховуючи удосконалення фармацевтичних технологій в якості консервативного лікування варикозного розширення вен малого таза, зокрема оваріокоцелі, використовували препарат з комплексною дією на всі ланки патогенезу даного патологічного стану – комбінація іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти. Даний препарат має широкий спектр фармакологічного впливу, а саме володіє венотонічною дією за рахунок безпосередньої дії на адренорецептори судин, препарат значно покращує лімфовідтік за рахунок підвищення тону та частоти скорочення лімфосудин, впливає на їх функціональну щільність. Встановлена антитромботична та реологічна дія, що дозволяє профілакувати тромботичні ускладнення та нормалізувати регіонарну гемодинаміку в малому тазу. Препарат впливає на ендотеліальну дисфункцію, має протизапальну, антикоагуляційну та ангіопротективну дію, блокує синтез простагландинів та тромбоксану. Препарат використовували по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців курсами з місячною перервою до досягнення терапевтичного ефекту.

Щодо показів до оперативного лікування, то саме патологічний нирково-яєчниковий рефлюкс при оваріокоцелі був показом до проведення лапароскопічної резекції гонадних вен. Саме виключення оваріальної вени з нирково-порожнистого шунта блокує патологічний рефлюкс у венозні колектори малого таза, в результаті чого усувається тазове венозне повнокрів'я з досягненням лікувального ефекту.

Лапароскопічна резекція яєчникових вен супроводжується атравматичністю з косметичним ефектом та, одночасно, можливістю виділити оваріальні вени на достатній ділянці. Доступ до оваріальних вен здійснювали по перехідній складці очеревини в лівому та правому зовнішніх бокових каналах з чіткою орієнтацією на анатомічні структури: гонадна вена зазвичай

розміщується на великому поперековому м'язі медіальніше сухожилку малого поперекового м'язу та стегново-статевого нерву). Для покращення діагностики оваріокоцелі пацієнтку розміщували в положенні Фовлера, тоді як зазвичай лапароскопічні операції проводяться в положенні Тренделенбурга, яким забезпечували доступ до органів малого тазу. Для чіткого виділення яєчникової вени сигмовидну кишку відводили внутрішньо, забезпечуючи візуалізацію перехідної складки очеревини. В подальшому розсікали парієтальну очеревину. Починали від аркуантної лінії здухвинної кістки (проекційно) по перехідній складці очеревини. Ліву яєчникову вену виділяли на протязі 4-8 см, починаючи від гроноподібного сплетення до межі середньої третини судини з попередньою іммобілізацією сигмовидної кишки. Знайдені венозні гілки кліпірували та пересікали, саму ж яєчникову вену спочатку перетискали в дистальному відділі поряд з яєчником, потім її ретельно вивільнювали від оточуючої ретропарієтальної жирової клітковини та кліпірували в проксимальному напрямку.

Щодо правої гонадної вени, то для її резекції мобілізували купол сліпої кишки з розсіченням парієтальної очеревини по перехідній складці та відведенням сліпої кишки медіальніше. Після виділення правої гонадної вени її пересікали в дистальному відділі, в подальшому вивільняли її з заочеревинної клітковини максимально вгору та пересікали проксимальний відділ. Отже, ендоскопічну резекцію гонадних вен виконали 9 пацієнткам з оваріокоцелі та патологічним рено-кавальним рефлюксом.

Так як основним завданням першого етапу лікування було покращення гемодинаміки в венозному басейні малого тазу, тому одним з основних критеріїв ефективності запропонованого лікування (консервативного та хірургічного) було ультразвукове ангіосканування з доплеровським картуванням венозних судин органів малого тазу.

Так, середня систолічна швидкість кровотоку в венозному басейні малого тазу через 6 місяців після проведеного лікування була достовірно вища ніж на початковому етапі в усіх венах малого тазу. Так, середня швидкість кровотоку

в v. uterinedextraдо лікування становила $1,83\pm 0,04$ см/с, зліва $1,41\pm 0,03$ см/с, в v. iliacainternadextra – $2,13\pm 0,01$ см/с та $1,97\pm 0,02$ см/с в v. iliacainternasinistra, в яєчниковій артерії справа $0,9\pm 0,02$ см/с та зліва – $0,8\pm 0,03$ см/с, тоді як після проведення першого етапу лікування середня систолічна швидкість кровотоку в матковій артерії справа дорівнювала $7,32\pm 0,05$ см/с, зліва – $7,41\pm 0,03$ см/с, в внутрішній здухвинній вені справа – $7,32\pm 0,02$ см/с справа та $7,17\pm 0,04$ см/с зліва, в яєчниковій вені справа $7,24\pm 0,01$ см/с та зліва – $7,81\pm 0,02$ см/с (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 - Середня систолічна швидкість кровотоку в венозних колекторах малого тазу у пацієток групи дослідження після проведення першого етапу лікування (n=62)

Венозний колектор	До лікування		Після лікування	
	Права, см/с	Ліва, см/с	Права, см/с	Ліва, см/с
Яєчникова вена	$0,9\pm 0,02$	$0,8\pm 0,03$	$7,24\pm 0,01$	$7,81\pm 0,02$
Маткова вена	$1,83\pm 0,04$ *	$1,41\pm 0,03$	$7,32\pm 0,05$	$7,41\pm 0,03$
Внутрішня здухвинна вена	$2,13\pm 0,01$ *	$1,97\pm 0,02$	$7,32\pm 0,02$	$7,17\pm 0,04$

Примітка. * до лікування/після лікування ($p < 0,05$).

Рено-кавальний рефлюкс крові після лапароскопічної операції мав місце лише у 1 (1,4%) жінки, а саме нетривалий здухвинно-парієтальний рефлюкс.

Крім того, звертає на себе увагу достовірна різниця в об'ємі яєчників та кількості антральних фолікулів у жінок основної групи після першого етапу лікування в залежності від віку. Так у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле мало місце деяке покращення функціонального стану яєчників на фоні відновлення кровообігу в венозних колекторах малого тазу, що відображається на об'ємі яєчників, кількості антральних фолікулів та його овуляторній функції.

Так, у жінок основної групи після проведення першого етапу лікування при ультразвуковому дослідженні спостерігалось тенденція до деякого збільшення

об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, хоча і без статистично вірогідної різниці показників (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 - Анатомічні особливості яєчників у жінок основної групи після проведення першого етапу лікування

Характеристика	До лікування			Після лікування		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
Об'єм яєчників, см ³	5,3±1,1*	4,8±1,5*	3,9±1,3*	5,8±1,6	5,3±1,3	4,9±1,1
Кількість антральних фолікулів	5,4±1,2*	4,5±1,7*	3,7±1,4*	6,1±1,5	5,2±1,2	4,2±1,2

Примітка. * - до лікування/після лікування (p>0,05).

Крім цього, у жінок функціональним безпліддям та оваріооваріоцеле після проведеного першого етапу лікування в 38 (61,2%) випадках констатована овуляція при ультразвуковому дослідженні, у 11 (17,7%) персистенція фолікула, в 9 (14,5%) випадках мало місце відсутність домінантного фолікула та у 4 (6,6%) – передчасна лютеїнізація фолікула, при цьому спостерігалася статистично вірогідна різниця з аналогічними показниками до лікування (рис. 5.2)

Таким чином, комплекс лікування оваріоаріоцеле, а саме поєднання консервативної терапії та лапароскопічної резекції яєчникових вен призводять до припинення венозного відтоку по венах малого тазу та поліпшенню кровотоку в венозних колекторах гонад. При цьому збільшується середня швидкість кровотоку в венозних сплетіннях протягом всіх фаз менструального циклу з нормалізацією гемодинаміки в малому тазу з подальшим формування повноцінного менструального циклу та адекватного яєчникового стероїдогенезу. Крім цього, при наявності структурних змін внутрішніх геніталій, лапароскопічна резекція гонадних вен, при оваріооваріоцеле дає змогу виконання симультанних операцій на органах малого тазу.

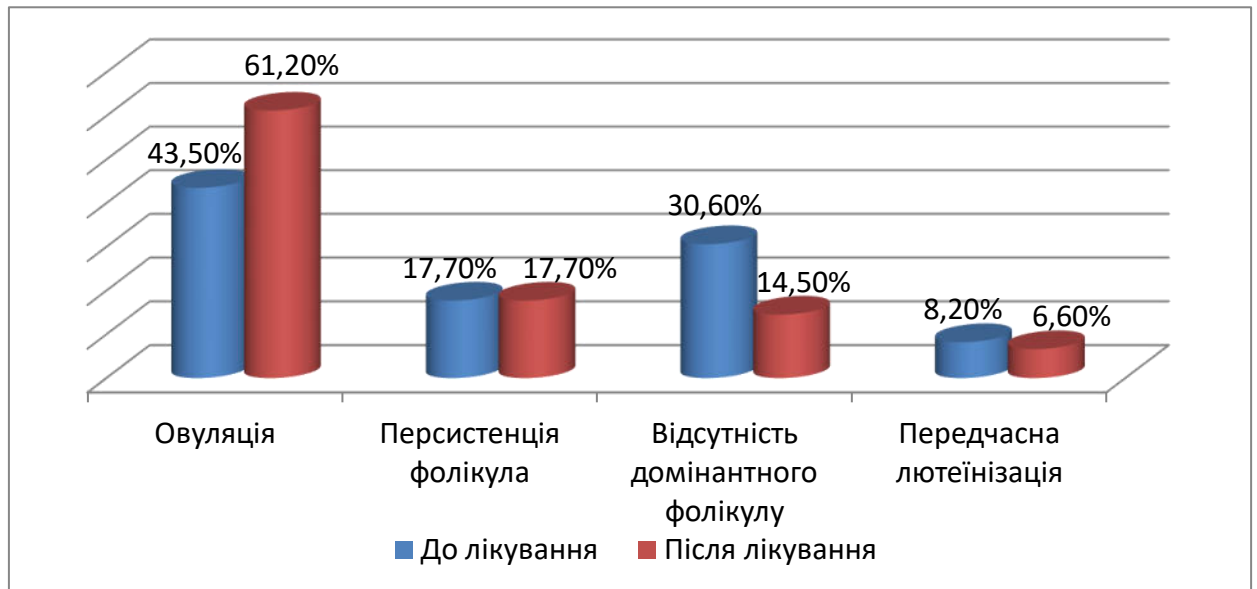


Рисунок 5.2 - Функціональна характеристика яєчників в періовуляторну фазу циклу у пацієток основної групи після проведення першого етапу лікування (n=62) (p<0,05).

Одним з основних показників ефективності запропонованого комплексного лікування варикозного розширення яєчникових вен у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле, консервативної терапії та лапароскопічної резекції гонадної вени при наявності рефлюксу, стало настання спонтанної вагітності у 11 (17,7%) жінок основної групи.

Подальшим етапом комплексного лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріоковаріоцеле при відсутності спонтанної вагітності після нормалізації гемодинаміки в венозному басейні малого таза була подальша корекція репродуктивної функції в залежності від отриманих результатів клінічної, лабораторної та інструментальної оцінки оваріальної функції, гормонального балансу у пацієток основної групи з урахуванням вікової категорії.

Зважаючи на отримані результати, жінки з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мали дефіцит стероїдних гормонів – естрадіолу та прогестерону. Знижені рівні естрадіолу на етапі дозрівання домінуючого фолікула призводить до зниження піку лютеїнізуючого гормону, гальмування

росту преовуляторного фолікула, передчасної стимуляції мейозу, внутрішньофолікулярного перезрівання і дегенерації ооцита. Зниження рівня естрадіолу призводить до неповноцінності продукції прогестерону і, зумовленої ним, неповноцінної секреторної трансформації ендометрію.

Для регуляції гормонального балансу нами призначалась корегуюча терапія за схемою замісної гормональної терапії без пригнічення овуляції з застосуванням препаратів, що мають мінімальний вплив на печінковий метаболізм, коагуляцію, вуглеводний та ліпідний обмін без негативних побічних ефектів.

В клінічній практиці використовуються різні прогестагени, які володіють індивідуальними особливостями. Для корекції порушень вмісту прогестерону в нашому дослідженні використано дідрогестерон, який є похідним прогестерону, за структурою та механізмом дії близький до натурального, але має передбачувану біоактивність після внутрішнього вживання. Молекула дідрогестерону відрізняється від природного прогестерону іншим розташуванням в просторі атому водню та однієї з метильних груп. Але саме ці відмінності забезпечують високу активність препарату в таблетованій формі. Він добре абсорбується, після перорального прийому максимальна концентрація його в крові досягається через 0,5-2,5 години.

Перевагою препарату є виражений прогестероновий ефект, який забезпечує повноцінну секреторну трансформацію ендометрію, при відсутності блокуючої дії на овуляторний пік гонадотропінів навіть при прийомі препарату в 21-денному режимі, але в добовій дозі не більше 20 мг. Дідрогестерон не має естрогенного, андрогенного, анаболічного ефекту, мінералокортикоїдної та глюкокортикоїдної активності, повністю позбавлений тимолітичного впливу. Нормалізація вмісту прогестерону на фоні прийому дідрогестерону дає можливість покращити властивості ендометрію, ліквідувати спастичну готовність міометрію та міофібрил судинних стінок, нормалізувати місцевий імунітет. Дідрогестерон зберігає позитивний ефект естрогенів на метаболізм вуглеводів, вмісту білка та його фракцій, рівень ліпідів крові, кістковий метаболізм. Більш того, препарат не

впливає на агрегацію тромбоцитів, активність факторів коагуляції і систему фібринолізу, не має негативного впливу на функцію печінки, не володіє термогенним ефектом.

Другим компонентом замісної гормональної терапії (ЗГТ) є аналоги натуральної молекули естрадіолу в етерифікованій (естрадіолу валерат) або мікронізованій (17 β -естрадіол) формі. 17 β -естрадіол ідентичний до людського естрогену, який продукується яєчниками. Він синтезується з рослин та не містить тваринного матеріалу. 17 β -естрадіол добре всмоктується після введення внутрішньо та екстенсивно метаболізується спочатку слизовою оболонкою кишечника, а потім – при першому проходженні крізь печінку. Головні метаболіти 17 β -естрадіолу – естрон та естрону сульфат – частково відновлюються до 17 β -естрадіолу. Існує зворотна рівновага між 17 β -естрадіолом, естроном та естрона сульфатом, яка контролюється безпосередньо концентраціями естрогенів і впливом прогестагенів.

Ступінь всмоктування 17 β -естрадіолу залежить від розміру частинок. Мікронізований 17 β -естрадіол легко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Після досягнення рівновагової концентрації середній рівень 17 β -естрадіолу, який вводиться 1 раз на день в дозі 2 мг, залишається стабільним та складає від 58 до 67 пг/мл (212-245 пмоль/л). При пероральній дозі 1 мг 1 раз на добу середня концентрація в крові сягає 28 пг/мл (103 пмоль/л).

Дідрогестерон, при вживанні одночасно з 17 β -естрадіолом, не спричиняє клінічно значимого впливу на кінетику та рівновагову концентрацію 17 β -естрадіолу та його метаболітів.

Препарати корегуючої гормональної терапії (дидрогестерон в дозуванні 10 мг 2 рази на добу з 16 по 25 день циклу для підтримки функції жовтого тіла або комбінацію 17 β -естрадіолу 2 мг та дидрогестерону 10 мг для гормональної корекції першої та другої фази циклу в безперервному режимі) застосовували протягом 6 місяців в залежності від клінічної картини, овуляторної функції, результатів гормонального обстеження.

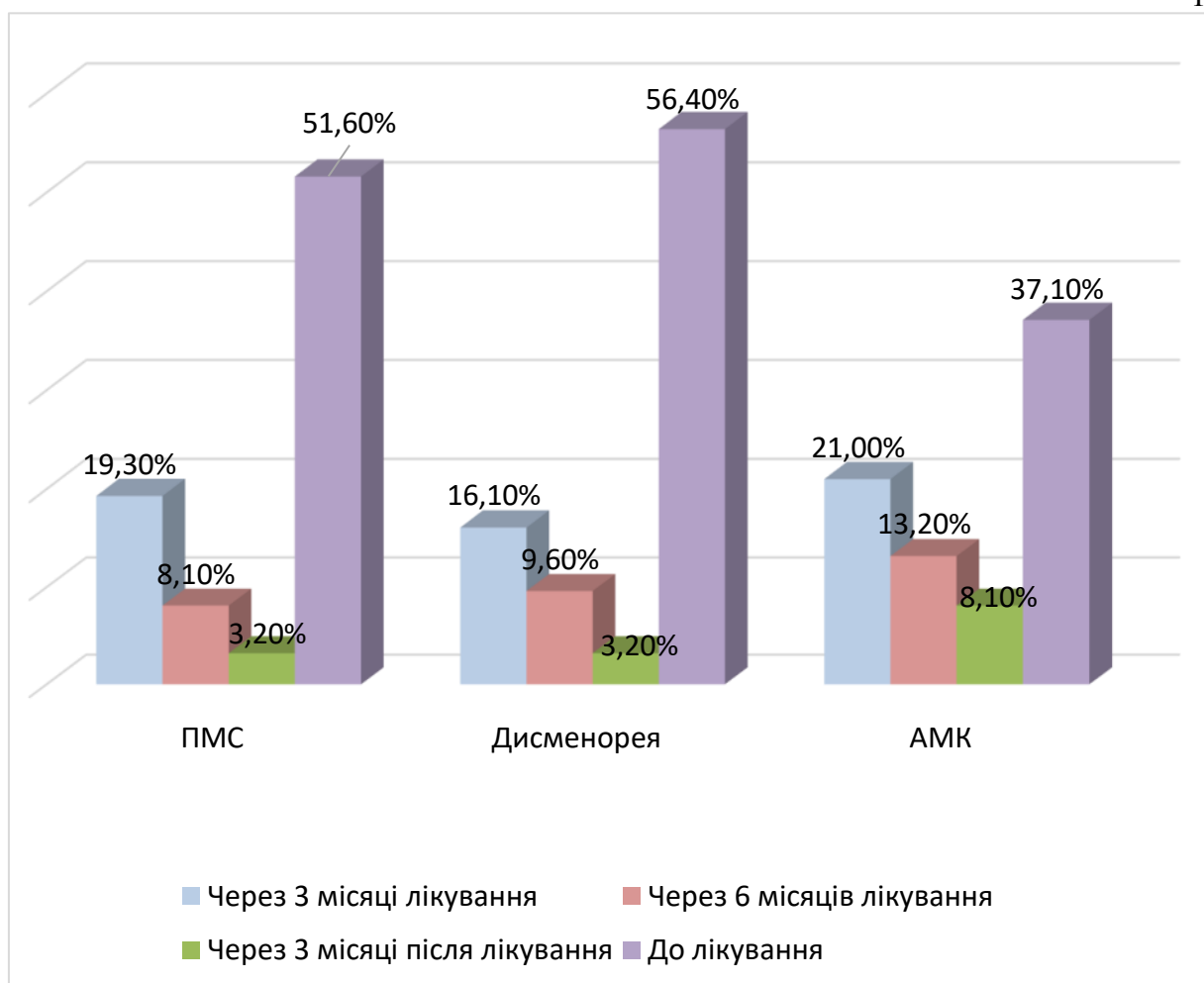


Рисунок 5.3 – Клінічні прояви порушень менструальної функції під час та після лікування у пацієток основної групи (n=62) (p<0,05).

Враховуючи вплив гемодинаміки малого тазу на функцію яєчників, була проведена об'єктивна оцінка гормонального профілю та репродуктивних пептидів жінок після проведеного комплексу консервативного лікування варикозного розширення вен малого тазу з лапароскопічною резекцією гонадної вени при наявності рефлюкса та корегуючої гормональної терапії. Було проаналізовано концентрацію основних жіночих статевих гормонів в сироватці крові в проліферативну, периовуляторну та секреторну фази менструального циклу та рівень антимюлерового гормону.

Так, протягом різних фаз менструального циклу мало місце статистично вірогідна нормалізації гормональних показників – ФСГ, ЛГ, естрадіол та прогестерон враховуючи вікову кореляцію (табл. 5.3, 5.4, 5.5).

Таблиця 5.3 - Гормональний профіль жінок основної групи дослідження в ранню проліферативну фазу менструального циклу після проведеного лікування

Характеристика	До лікування			Після лікування		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	10,6± 0,64*	12,1± 0,1*	14,6± 0,1*	4,25± 0,1	5,4± 0,8	6,12± 0,4
ЛГ, мМО/мл	3,86± 0,29 ^a	3,94± 1,1 ^a	4,2± 2,1 ^a	5,2± 3,1	5,7± 2,9	4,98± 1,1
Естрадіол, пг/мл	40,12± 3,4*	49,8± 0,4*	56,2± 0,3*	71,8± 1,2	78,2± 1,1	82,4± 0,9
Прогестерон, нг/мл	1,91± 0,21*	1,64± 0,11*	1,42± 0,3*	3,41± 0,6	3,12± 0,2	3,02± 0,5

Примітка. * до лікування/ після лікування (p<0,05).

Таблиця 5.4 - Гормональний профіль жінок основної групи в періовуляторну фазу менструального циклу після проведеного лікування

Характеристика	До лікування			Після лікування		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	12,3± 0,14*	13,1± 1,1*	13,9± 0,2*	17,2± 0,2	17,9± 0,9	18,3± 0,4
ЛГ, мМО/мл	17,41± 0,19 ^a	16,91± 1,2 ^a	17,2± 2,13 ^a	17,3± 3,1	16,9± 0,9	17,18± 2,1
Естрадіол, пг/мл	69,2± 5,4*	72,3± 2,4*	76,2± 1,3*	161,1± 1,8	167,2± 2,1	172,4± 1,9
Прогестерон, нг/мл	8,31± 0,11*	8,24± 0,11*	8,12± 0,2*	18,41± 0,6	18,22± 0,3	18,02± 0,5

Примітка. * -до лікування/ після лікування (p<0,05).

Таблиця 5.5 - Гормональний профіль жінок основної групи в лютеїнову фазу менструального циклу після проведеного лікування

Характеристика	До лікування			Після лікування		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
ФСГ, мМО/мл	4,3± 0,04 ^a	4,47± 0,02 ^a	4,59± 0,2 ^a	4,2± 0,2	4,6± 0,9	4,83± 0,4
ЛГ, мМО/мл	10,41± 0,19 ^a	10,91± 1,2 ^a	10,2± 2,13 ^a	12,3± 3,1	11,9±0,9	12,18± 2,1
Естрадіол, пг/мл	34,2± 2,4*	37,3± 1,4*	39,2± 0,3*	57,1± 1,8	59,63± 1,1	61,41± 1,2
Прогестерон, нг/мл	5,21± 0,11*	5,14± 0,11*	5,12± 0,2*	16,29± 0,6	16,21± 0,3	16,02± 0,5

Примітка. * -до лікування/ після лікування (p<0,05).

Вивчаючи концентрацію антимюлерового гормону у жінок основної групи після проведеного комплексного лікування встановлено, що пацієнтки раннього репродуктивного віку, а саме 21-27 років, мали статистично вірогідне збільшення даного показника $1,2 \pm 0,1$ нг/мл до лікування проти $2,1 \pm 0,1$ нг/мл, тоді як в більш старших вікових категоріях різниця показників не була настільки вираженою, зокрема в віковій категорії 36-42 роки – $0,6 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,8 \pm 0,1$ нг/мл, що корелювало з більш високими показникам ФСГ в фолікулярну фазу циклу та меншою кількістю антральних фолікулів при ультразвуковому дослідженні незважаючи на проведене лікування, що свідчить про основоположне значення віку в реалізації репродуктивної функції (табл. 5.6).

Отже, аналізуючи концентрації основних гормонів в різні фази менструального циклу, овуляторну функцію, стан венозної гемодинаміки при ультразвуковому обстеженні з доплерівським картуванням встановлено

відновлення функціонування яєчникового фолікулярного апарату в умовах покращення кровообігу в венозному басейні малого тазу з нормалізацією гормонального профілю в більшості випадків після впроваджені методики двоетапного лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріокаріоцеле, що передбачає відновлення кровозабезпечення органів малого тазу за рахунок консервативної терапії порушення гемодинаміки в басейні малого тазу при оваріокаріоцеле в комплексі з лапароскопічною резекцією гонадної вени з подальшою індивідуальною гормональною корекцією циклу.

Таблиця 5.6 - Концентрація антимюлерового гормону у жінок основної групи

Показник	До лікування			Після лікування		
	21-27 років	28-35 років	36-42 роки	21-27 років	28-35 років	36-42 роки
АМГ, нг/мл	1,2±0,3*	0,9±0,1*	0,6±0,1 ^a	2,1±0,1	1,3±0,1	0,8±0,1

Примітка 1. * - до лікування/після лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. ^a – до лікування/після лікування ($p > 0,05$).

Одним з основних критерії ефективності впроваджені методики лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріокаріоцеле став аналіз настання вагітності після проведеного лікування. Так, після завершення першого етапу лікування, направлено на нормалізацію гемодинаміки в венозному басейні малого тазу, який передбачає консервативне лікування оваріокаріоцеле з/без варикозною дилатацією інших венозних колекторів поєднанні з лапароскопічною резекцією яєчникових вен при наявності в них рефлюксу, настання спонтанної вагітності мало місце у 11 (17,7%) жінок основної групи. Після проведення другого етапу лікування функціонального безпліддя при оваріокаріоцеле, який передбачає індивідуальну гормональну корекцію в залежності від концентрації основних статевих гормонів в різні фази менструального циклу, спонтанне настання вагітності мало місце у 34 (54,8 %)

пацієнок. Сімнадцять (27,4%) пацієнок, в яких не спостерігалось настання спонтанної вагітності після проведеного лікування були направлені на програми ДРТ. Слід відмітити, що з них 12 пацієнок були старшої вікової категорії 36-42 років, в яких не відмічалось статистично вірогідне покращення показників оваріальної функції після проведеного комплексного лікування, що ще раз підтверджує значення віку в реалізації репродуктивної функції. Після застосування різних методів ДРТ 9 (14,5%) пацієнок отримали вагітність, яка закінчилася народженням дитини, що свідчить про значну роль гемодинаміки органів малого тазу, зокрема в його венозному басейні для настання не тільки спонтанної вагітності, але і в циклах контрольованої стимуляції овуляції для адекватної відповіді яєчників, росту ендометрію з подальшою нідацією плідного яйця (рис.5.4).



Рисунок 5.4 - Аналіз настання вагітності після проведеного комплексу лікування у жінок основної групи (n=62).

Отже, аналізуючи ефективність впровадженого комплексного лікування можна стверджувати, що запропонований алгоритм діагностично-

терапевтичних заходів щодо функціонального безпліддя на фоні варикозного розширення яєчникових вен є ефективними. Вибір методу лікування безпліддя з оцінкою венозної гемодинаміки в гонадних венах, їх морфологічних особливостей дозволяє в переважній більшості випадків досягти покращення функціонального стану фолікулярного апарату яєчників з подальшою нормалізацією рівня жіночих статевих гормонів, що позитивно впливає на відновлення фертильності та підвищує якість життя і соціальну активність у жінок репродуктивного віку.

Результатом проведеної роботи стало розробка алгоритму індивідуальної діагностики та корекції функціонального безпліддя при оваріоковаріоцеле. Перший етап лікування функціонального безпліддя та оваріоковаріоцеле полягає у впливі на варикозну дилатацію яєчникових вен з/без варикозного розширення інших тазових венозних колекторів. Рекомендований патогенетично розроблений комплекс з нормалізацією тону вен стінки, венозного кровообігу, відтоку лімфи та покращення метаболізму в тканинах малого тазу шляхом використання препарату, який містить комбінацію іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти, та приймається по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців 2 курси з перервою в 1 місяць, ультразвуковою терапією з гелем актовегін інтравагінально 10 днів з 5-го по 15-й день протягом трьох менструальних циклів 2 курси з перервою в 1 місяць та лапароскопічною резекцією гонадних вен при наявності патологічного нирково-яєчникового рефлюкса. Другий етап комплексного лікування функціонального безпліддя при оваріоковаріоцеле представлений регуляцією гормонального балансу за рахунок призначення препарату дідрогестерону 10 мг двічі в день з 16 по 25 день менструального циклу протягом 6 місяців або комбінації 17β естрадіола 2 мг та дідрогестерону 10 мг в безперервному режимі 6 місяців з подальшою оцінкою оваріального резерву та вирішенням питання використання методик ДРТ (рис. 5.5)

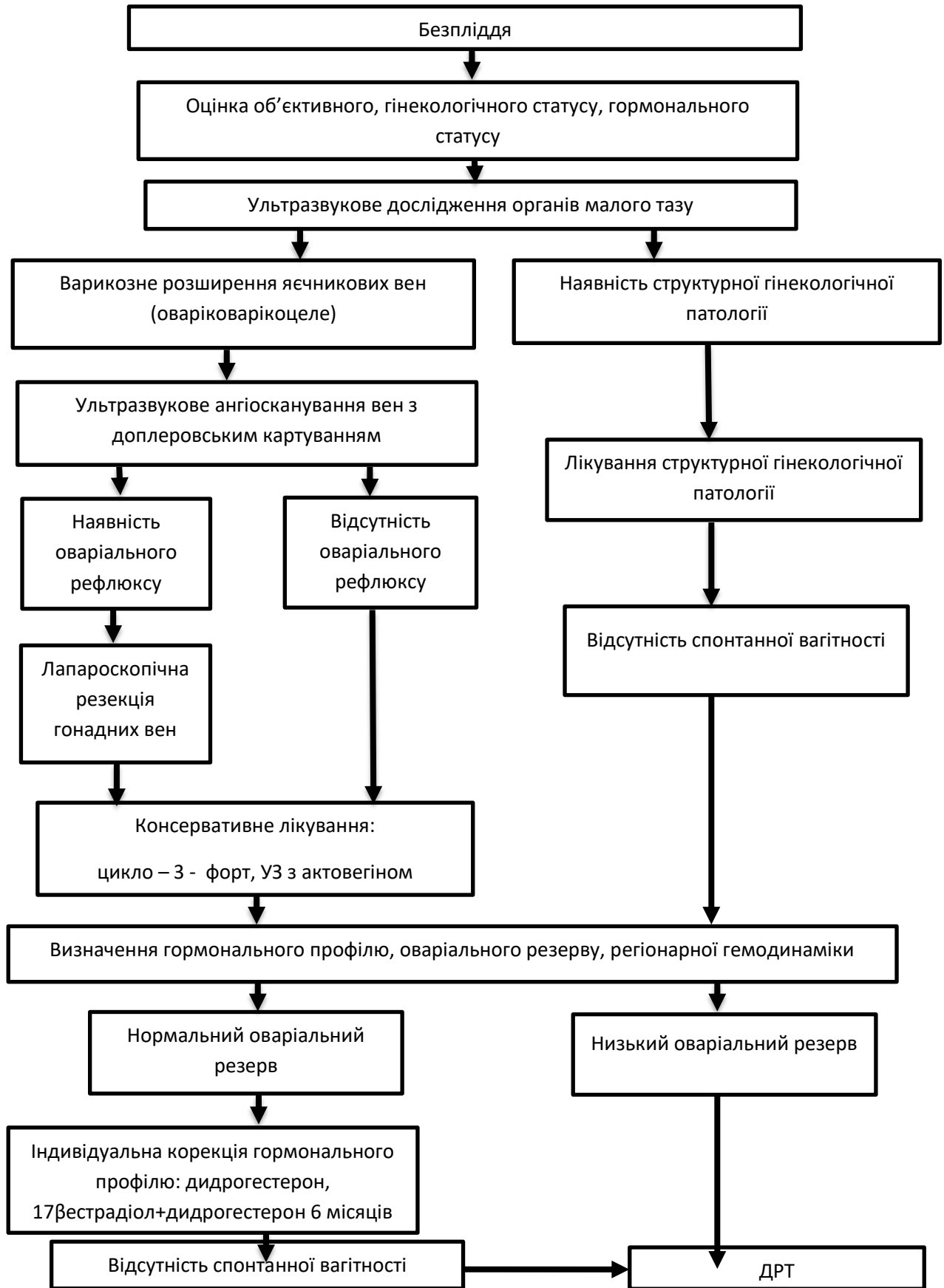


Рисунок 5.5 - Алгоритм індивідуальної діагностики та корекції

функціонального безпліддя та оваріковарікоцеле.

Отримані результати проведеного лікування свідчать про те, що досягнення клінічного ефекту в лікуванні функціонального безпліддя є суттєвою умовою для етіопатогенетичної корекції чинних факторів, таких як оваріковарікоцеле. Запропонований двоетапний діагностично-лікувальний алгоритм терапевтичного впливу на функціональну активність яєчників при безплідді на фоні оваріковарікоцеле є ефективною, безпечною і толерантною схемою для покращення репродуктивної функції.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стан репродуктивного здоров'я в Україні за останні десятиріччя став проблемою великого значення в результаті швидкого темпу зменшення чисельності населення (депопуляція) на фоні соціально-економічної кризи. 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 невиношування 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 багатозначності розглядається як медико-

демографічна, соціально-психологічна, біологічна, медико-генетична та загально медична проблема.

За етіопатогенезом жіноче безпліддя поділяється на трубне – внаслідок непрохідності маткових труб, ендокринне – внаслідок порушення функції залоз ендокринної системи, імунологічне – в результаті утворення антиспермальних антитіл, які запобігають зачаттю, непліддю, обумовленим вродженим чи набутих змінам анатомічного характеру та ідіопатичне безпліддя, при якому в парі відсутні об'єктивні причини порушення фертильності.

Найбільш розповсюдженою формою безпліддя є порушення репродукції внаслідок овуляторної дисфункції яєчників в наслідок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової недостатності з розвитком порушень як на центральному рівні регуляції так і на периферійному. В даному випадку безпліддя виникає в наслідок функціональних порушень 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 ендокринзалежних гінекологічних захворювань, проявом яких є первинне або вторинне безпліддя. Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені етіологічним факторам та патогенетичним аспектам функціонального безпліддя, відсутність комплексного аналізу причин виникнення дисфункції яєчників та точного діагнозу призводить до поліпрагмазії та низькій ефективності лікування.

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 вимагає проведення більш поглибленого аналізу окремих ланок репродуктивної системи, як функціонального так і морфологічного характеру.

Таким чином, в сучасній гінекології проблема зниження фертильності є досить актуальною, а ефективність його лікування враховуючи використання новітніх методик, інструментарію та препаратів не перевищує 35-40%. Це можна пояснити недостатнім вивченням факторів, які призводять до порушення

фертильності.

В світлі патогенетичних факторів виникнення порушення репродуктивної функції привертає увагу тазове венозне повнокров'я, зокрема варикозне розширення вен яєчників, існування якого за даними деяких авторів досить суперечливе, тоді як у чоловіків подібному захворюванню надається досить велике значення.

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. Збільшення притоку 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 яєчниках, але і в матці і в 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, порушення венозного кровообігу в органах малого тазу можна розглядати одним з основних факторів виникнення гінекологічної патології. Зокрема, сучасна література розширює погляд на значення тазового венозного повнокров'я, наслідком якого може бути безпліддя в результаті

оваріальної дисфункції на фоні порушення гемодинаміки у внутрішніх статевих органах. Однак на сьогоднішній момент даному фактору зниження фертильності в клінічній практиці не надається належна увага, немає системного підходу до діагностики даної проблеми в сучасній гінекології. Лікування різних форм функціонального безпліддя в більшості випадків проводиться без урахування супутньої патології, а саме оваріоковаріоцеле, яке може не тільки супроводжувати низку захворювань жіночого організму, але і ускладнювати їх перебіг та в деяких випадках слугувати причинним фактором, зокрема призводити до дисфункції жіночих статевих залоз з подальшим розвитком порушень репродуктивної функції.

Тому, враховуючи вищезазначене, постала необхідність проведення наукового дослідження щодо частоти зустрічаємості та варіантах варикозного розширення тазових венозних колекторів, зокрема яєчникових вен при безплідді, його впливу на стан яєчкового фолікулярного апарату та репродуктивну функцію жінок, встановлення етіопатогенетичних механізмів виникнення безпліддя на фоні оваріоковаріоцеле з розробкою методів діагностики та патогенетичної корекції.

Для вирішення поставленої мети та задач проспективно було обстежено 117 жінок репродуктивного (21 – 42 років) віку з безпліддям функціонального генезу, які для проведення порівняльного аналізу були поділені на 2 групи: основна група – 62 жінки з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен; група порівняння – 55 жінок з безпліддям без варикозного розширення яєчникових вен. Критеріями включення жінок до основної групи було відсутність вагітності при регулярному статевому житті без використання будь-яких засобів контрацепції протягом 12 місяців та наявність розширених яєчникових вен з/без варикозною дилатацією будь-якого з основних венозних колекторів малого тазу більше ніж 5 мм в діаметрі, що були підтверджені на ультразвуковому обстеженні, позитивна проба Вальсальви (розширення діаметру вен при затримці дихання та одночасному натужуванні). В групу порівняння були ввійшли пацієнтки з безпліддям відповідно до критеріїв групи

обстеження без варикозної дилатації яєчникових вен. В дослідження не ввійшли пацієнтки з трубно-перітонеальними факторами непліддя на фоні ендометріозу, запальних захворювань органів малого тазу, органічними змінами внутрішніх статевих органів (міоми матки великих розмірів, кістоми яєчників), вадами розвитку матки, захворювань щитовидної залози, гіперандрогенією та гіперпролактинемією, чоловічий фактор безпліддя. Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки та складалася з 33 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології, що мали вагітності та пологи в анамнезі.

В групі обстеження вік жінок в середньому склав $26,9 \pm 2,9$ років, що було приблизно однаково з пацієнтками групи порівняння та контрольної групи, в яких середній вік дорівнював $27,1 \pm 1,4$ та $27,3 \pm 2,4$ років відповідно.

Віковий склад жінок основної групи був наступним: 21-27 років – 8 (12,9%) пацієнток, 28-35 років – 39 (62,9%), більше 36 років – 15 (24,2%) жінок. В групі порівняння кількість пацієнток від 21 до 27 років дорівнювала 8 (14,5%), 28-35 років – 32 (58,1%) жінки та 36-42 років – 15 (27,4%). Віковий склад жінок в контрольній групі був приблизно однаковим, а саме: 21 -27 років – 4 (12,1%) жінки, 28-35 років – 22 (65,7%), 36-42 років – 7 (22,2%)

У більшості пацієнток з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен індекс маси тіла відповідав нормі: $23,2 \pm 0,4$: $IMT < 20$ спостерігався у 13 (20,9%) жінок, 20-26 – у 39 (62,9%), > 26 – у 10 (16,2%). У пацієнток з безпліддям без розширення яєчникових вен індекс маси тіла дорівнював $22,3 \pm 0,6$: $IMT < 20$ спостерігався у 10 (18,8%) жінок, 20-26 – у 36 (65,4%), > 26 – у 9 (15,8%). IMT у здорових пацієнток склав $21,9 \pm 0,6$, що також є нормальним показником: $IMT < 20$ визначено у 4 (12,1%) пацієнток, 20-26 – у 25 (75,8%), $IMT > 26$ спостерігався у 4 (12,1%).

Так як на розвиток варикозного розширення венозних колекторів малого тазу, а також становлення репродуктивної функції суттєво впливають навколишнє середовище, професійна діяльність, фактори виробництва в рамках дослідження ми провели вивчення анамнезу життя та праці, соматичний та

дитячий інфекційний анамнез тощо.

Так, аналізуючи соціальне положення обстежених жінок встановлено, що пацієнтки основної групи в переважній більшості представлені студентками та робітницями – 21 (33,8%) та 17 (27,4%) відповідно, 13 (20,9%) жінок були службовками та 11 (17,9%) – домогосподині, що свідчить про перевагу жінок з інтелектуальною працею, психоемоційним і фізичним навантаженням. У пацієнток групи порівняння переважна більшість була студентками – 25 (45,5%), службовці склали 15 (27,2%), робітниці – 9 (16,4%) та домогосподарки – 6 (10,9%). У контрольній групі- студенток було 21,2%, службовців – 12,1%, домогосподиць – 60,6% та робітниць 6,1%. Що до умов праці, то у пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцеле відмічалось тривале навантаження в вертикальному положенні та положенні сидячі, а саме в 13 (20,9%) та 15 (24,1%) випадках відповідно. Тривалість робочого дня у пацієнток основної групи складала $7,24 \pm 0,39$ годин, а стаж роботи $8,21 \pm 1,32$ років. В групі порівняння лише 6 (10,9%) жінок мали тривале навантаження в вертикальному положенні, підйом вантажів – 2 (3,6%), тривалість денного навантаження в даній групі жінок складала $4,31 \pm 0,29$ год та стаж роботи становив $3,41 \pm 1,5$ роки. В контрольній групі пацієнток спостерігалися подібні показники – тільки 9,1% жінок мали тривале вертикальне навантаження, 6,1% – в положенні сидячи, підйом вантажів – 3,0%.

Більшість жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле – 53 (85,5%) перенесли інфекційні захворювання в дитячому та пубертатному віці, що було майже ідентично з жінками з безпліддям без оваріоковаріоцеле – 41 (74,5%), тоді як в контрольній групі цей показник становив 8 (24,2%).

У пацієнток групи обстеження мали місце наступна соматична патологія: варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 33 (53,2%) пацієнтки, хронічна гіпертензія – 11 (17,7%), геморої – 5 (8,1%) та пролапс мітрального клапану – 9 (14,5%), що демонструвало достовірну різницю з пацієнтками контрольної групи та групи порівняння. Крім того у пацієнток з безпліддям та варикозним розширенням вен яєчників мала місцевелика кількість хвороб шлунково-кишкового тракту, таких як хронічний гастрит та хронічний дуоденіт – 27

(43,5%) випадків, хронічний холецистит – 12 (19,4%), хронічний панкреатит – 10 (16,1%), що статистично достовірно більше ніж у жінок групи контролю та вірогідно не відрізнялося від пацієток групи порівняння з аналогічною тенденцією. Крім того, звертає увагу значна кількість запальних захворювань внутрішніх органів у жінок з безпліддям як з оваріоковаріоцеле так і без нього. Отже, у 13 (19,7%) та 12 (19,7%) пацієток з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен мають місце хронічні тонзиліти та гайморити відповідно, хронічний отит був у 8 (12,9%) пацієток групи дослідження, хронічний бронхіт – у 14 (22,6%) пацієток з безпліддям та оваріоковаріоцеле, часті ГРВІ – у 21 (33,8%). В групі жінок з безпліддям без розширення вен яєчників захворювання ЛОР органів діагностовано в 26 (47,2%) пацієток, захворювання органів дихання: в 17 (30,9%) – хронічний бронхіт, у 12 (21,8%) – гострі респіраторні вірусні інфекції. Крім цього, в основній групі пацієток мали місце випадки патології щитоподібної залози: дифузний нетоксичний зоб – 6 (9,7%), що були приблизно однаковими з даними в групі порівняння – 4 (7,3%) та контрольній групі – 2 (6,1%). У 13 (20,9%) жінок групи дослідження та у 11 (20,0%) пацієток групи порівняння був обтяжений алергологічний анамнез.

При аналізі статевої функції жінок в групах досліджування, звертали увагу на особливості статевого життя. Якщо в основній групі та групі порівняння не використовувалися засоби контрацепції, то в контрольній групі мали перевагу регулярні статеві відносини з використанням тих чи інших методів контрацепції, лише 5 (15,1%) жінок звертали увагу на нерегулярні статеві акти. У 32 (51,6%) пацієток з безпліддям та варикозом яєчникових вен відсутнє лібідо, з них 20 (32,2%) скаржилися на біль при статевому акті. У пацієток з безпліддям без оваріоковаріоцеле на відсутність оргазму звертали увагу 14 (25,4%) випадках, на диспареунію вказували тільки 4 (7,3%) пацієнтки, що було достовірно менше ніж у пацієток групи дослідження. В контрольній групі 5 (18,2%) жінок не мали лібідо та 2 (6,1%) скаржились на диспареунію.

Щодо репродуктивної функції в основній групі пацієток та в групі

порівняння мало місце 100% безпліддя, при цьому у пацієток обох груп переважало вторинне безпліддя. Так у групі жінок з оваріоковаріоцеле цей показник становив 39 (62,9%) випадків, у пацієток без варикозного розширення яєчникових вен – 33 (60,0%), що не мало достовірної різниці. Первинне безпліддя мало місце у 23 (37,1%) жінок групи дослідження та у 22 (40,0%) пацієток групи порівняння. Щодо тривалості безпліддя, то ці показники у жінок як основної групи так і групи порівняння дещо відрізнялися за структурою. Так, протягом 2-4 років на відсутність вагітностей скаржилося 22 (35,6%) пацієтки з оваріоковаріоцеле, протягом 5-10 років – 28 (45,2%) пацієток та більше 10 років – 12 (19,2%). В групі жінок без варикозного розширення яєчникових вен тривалість безпліддя до 5 років складала 27 (49,1%) випадків, до 10 років – 20 (36,3%) випадків та більше 10 років – 8 (14,6%). Отже, у жінок з оваріоковаріоцеле має місце більш тривале безпліддя в порівнянні з пацієтками без варикозної трансформації оваріальних вен, що може свідчити про більш значущі зміни органів репродуктивної системи, як функціональні так і структурні.

При цьому у випадках вторинного непліддя мимовільні викидні зустрічались у 27 (43,5%) жінок основної групи дослідження, з яких 8 (12,9%) випадків – в ранньому терміні та 19 (30,6%) – після 6-7 тижнів вагітності. В порівняльній групі прослідковувалась аналогічна тенденція із достовірною різницею в бік зменшення показників: мимовільні викидні відбулись у 18 (32,7%) випадках, при цьому до 6 тижнів – у 7 (12,7%) пацієток та після 6 тижнів у 11 (20,0%). В контрольній групі жінок також мала місце репродуктивні втрата в ранніх термінах - 2 (6,3%) випадки. Завмерла вагітність та анембріонія мали місце як у пацієток групи дослідження так і у пацієток групи порівняння, а саме у пацієток основної групи завмерла вагітність була в 16 (25,8%) пацієток, анембріонія в 6 (9,7%) пацієток, в групі порівняння дана патологія була відповідно у 9 (16,4%) та у 3 (5,5%) пацієток. В контрольній групі завмерлу вагітність в анамнезі мали 1 (3,1%) пацієтка, та анембріонію тільки 1 (3,1%). Викидні в пізніх термінах в анамнезі мали 5 (8,1%) пацієток

основної групи та 3 (5.5%) жінки в групі порівняння. У 9 (14,5%) жінок основної групи були передчасні пологи, у 5 (9,1%) пацієнок групи порівняння. Крім цього, у 13 (20,9%) та у 12 (21,8%) пацієнок основної групи та групи порівняння відповідно були термінові пологи, тоді як в контрольній групі цей показник дорівнював 30 (90,9%). Штучні аборти мали місце в анамнезі 20 (32,2%) пацієнок з безпліддям та варикозом яєчникових вен та 18 (32,7%) жінок з безпліддям без структурних змін оваріальних вен, в контрольній групі 5 (15,2%) жінок мали штучне переривання вагітності в анамнезі.

При оцінці даних гінекологічного анамнезу у жінок з безпліддям як групи обстеження так і групи порівняння відмічається значний відсоток жінок патології з запальними захворюваннями жіночих статевих органів, а саме хронічних запальних процесів додатків матки—29 (46.7%) пацієнок основної групи обстеження та у 23 (41.8%) жінок групи порівняння, запалення нижніх відділів репродуктивного тракту відповідно у 15 (24,2%) та у 12 (21,8%), що може свідчити, що одним з факторів порушень повноцінного дозрівання фолікулів в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання органів малого тазу. Також, значна кількість жінок з безпліддям як з оваріоварікоцеле так і без нього звертала увагу на наявність в анамнезі дисгормональної патології, а саме аномальних маткових кровотеч, однак у пацієнок основної групи дослідження цей показник був статистично вірогідно більший ніж у пацієнок групи порівняння – 20 (32,3%) та 11 (20,0%) випадків відповідно. Що стосується кіст яєчників, то у пацієнок основної групи цей показник склав 13 (20,9%) та у пацієнок групи порівняння – 9 (16,4%). Міому матки діагностовано у 7 (11,2%) пацієнок з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен та у 4 (7,3%) жінок без структурних їх змін. Крім цього, має місце достовірно більший показник опущення статевих органів у жінок основної групи – 12 (19,3%) проти 4 (7,3%) жінок групи порівняння. У 13 (20,9%) жінок з безпліддям та оваріоварікоцеле та у 10 (18,1%) жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен в анамнезі була апоплексія яєчника, 9 (14,5%) та 6 (10,9%) пацієнок відповідно по групам мали ектопічну

вагітність.

Вивчаючи особливості менструальної функції, то ми вважали за потрібне розглянути її основні показники відповідно до вікових категорій, так як характеристики менструального циклу можуть опосередковано свідчити про стан фолікулярного апарату та його функціональні можливості. Так у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле мали місце: регулярний менструальний цикл (77,5%), звичайної тривалості (43,6%) з надмірною крововтратою під час менструації (54,8%), тривалі (50,1%), з ациклічними матковими кровотечами (37,1%), дисменореєю (56,4%) та передменструальним синдромом (51,6%). Тоді, як у жінок з безпліддям без структурних змін оваріальних вен мали місце: тривалість менструацій протягом 3-6 діб (30,8%), з помірною кількістю крововтрати (24,4%) та звичайною тривалістю циклу (45,4%), що статистично відрізнялось від показників основної групи.

Під час гінекологічного дослідження, а саме вагінального огляду, у пацієток з безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен відмічались переважно значні слизові виділення з статевих шляхів у 51 (82,3%) жінок, тоді як у пацієток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен тазу цей показник становив 23 (41,8%), в контрольній групі тільки 4 (15,1%) жінки скаржилися на наявність виділень з піхви в більшій кількості.

При огляді зовнішніх статевих органів та при дзеркальному огляді у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле відмічається значний відсоток варикозної трансформації вен зовнішніх статевих органів та піхви, а саме 25 (40,3%) та 20 (32,3%) пацієток відповідно, ціаноз піхви був у 37 (59,6%) жінок та варикозне розширення гемораїдальних вен – у 6 (9,7%). В групі жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен варикозна трансформація вен вульви та піхви відмічались у 9 (16,3%) та 4 (9,1%) випадках відповідно, ціаноз піхви – в 3 (7,3%) випадках та варикозне розширення гемораїдальних вен у 2 (3,6%) пацієток, що достовірно не відрізнялося від показників групи контролю, де варикозну трансформацію вен зовнішніх статевих органів діагностовано у 4 (9,1%) жінок, варикозна патологія вен піхви – в 3 (6,1%),

гемороїдальних вен – в 3 (6,1%) та ціаноз піхви – в 2 (3,1%) пацієнток.

При вагінальному дослідженні у пацієнток групи дослідження в 37 (59,6%) випадках мало місце положення тіла матки в retroflexio, в групі порівняння та контрольній групі – 44 (80,0%) та 29 (84,8%) відповідно положення матки було в anteflexio. У більшості пацієнток груп досліджування розміри матки відповідали нормальним показникам, а саме в 45 (72,6%) пацієнток в групі дослідження, в 43 (78,2%) в групі порівняння та 32 (93,9%) – в контрольній. Також у пацієнток з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен діагностовано збільшення розмірів матки та фіброматозні її зміни в 7 (11,3%) випадках та у жінок з безпліддям без розширення оваріальних вен в 5 (9,1%). Додатки в досліджуваних групах жінок були переважно нормальних розмірів: в групі дослідження – 33 (53,2%), в групі порівняння – 43 (78,1%) та в контрольній групі – 32 (93,9%). В 17 (27,3%) пацієнток основної групи дослідження відмічалось одностороннє збільшення додатків, в 12 (19,3%) – двостороннє. В порівняльній групі в 10 (18,2%) пацієнток мало місце одностороннє збільшення додатків. У 24 (38,7%) пацієнток з безпліддям та оваріокоцеле свідмічалась болючість додатків з обох боків, у 16 (25,8%) – відмічали біль тільки з одного боку, у 7 (12,7%) жінок з безпліддям без структурних змін оваріальних вен відмічали біль в проекції додатків. Характерною особливістю при вагінальному дослідженні пацієнток з оваріокоцеле була чутливість, а в деяких випадках навіть болючість при пальпації стінок тазу в 45 (72,5%) випадках, та пальпація вузликів вен та тяжів по стінках тазу – у 39 (62,9%) випадках.

При дослідженні біоценозу піхви в усіх групах досліджування переважали II та III ступені чистоти. II ступінь мали 28 (45,2%) жінок основної групи, III ступінь – у 32 (51,6%) та у 3 (3,2%) жінок мало місце IV ступінь чистоти. В групі порівняння 23 (41,8%) пацієнтки мали II ступінь чистоти піхви, 29 (52,7%) – III ступінь та 4 (5,5%) – IV ступінь. В групі контролю 12 (39,4%) жінок мали II ступінь чистоти піхви та 20 (60,6%) – III ступінь. Аналізуючи склад вагінальної мікрофлори у пацієнток груп дослідження встановлено, що у

пацієток основної групи спостерігався дисбіоз в 39 (62,9%) випадків, у 3 (3,2%) жінок діагностовано вагінальний кандидоз. У 22 (35,4%) жінок був нормальний мікробний склад піхви: в 7 (11,2%) жінок –нормоценоз, в 15 (24,2%) – проміжний тип біоценозу, який характеризується помірним зниженням лактобацил на фоні збільшення колоній факультативної мікрофлори піхви. В групі порівняння мала місце аналогічна мікробна характеристика піхвового біоценозу: дисбіоз був у більшості випадків – 28 (50,9%) жінок, вагінальний кандидоз – 4 (5,4%), нормоценоз –6 (9,1%), проміжний тип –19 (34,6%). В контрольній групі у 23 (66,7%) жінок відмічався нормоценоз, у 6 (15,1%) – проміжний тип, а також бактеріальний вагіноз та вагінальний кандидоз зустрічався в 4 (9,1%) відповідно в кожній нозології. При дослідженні бактеріального та вірусного інфікування у жінок основної групи встановлено низьку частоту інфекційних агентів. Так хламідіоз діагностували у 1 (1,6%) пацієтки основної групи, мікоплазмоз – в 1 (1,6%) випадках, що за кількісними показниками відповідало сумнівному результату. Щодо показників накопичення агентів вірусів в слизовій шийки матки та епітелії піхви жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен, мали місце поодинокі випадки інфікування вірусом герпесу I та II типу – 2 (3,2%) в допустимих кількісних значеннях, *Toxoplasma gondii* – 1 (1,6 %) та цитомегаловірусна інфекція – 1 (1,6%).

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного дослідження, встановлено, що у жінок з безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен мали місце фактори, що спричиняють порушення оваріальної функції та негативно впливають на венозну гемодинаміку малого тазу.

Так, основна частка пацієток основної групи має значне інтелектуальне, психоемоційне та фізичне навантаження, що у жінок з функціональним безпліддям, може бути причиною формування дезадаптаційного синдрому з подальшим порушенням функції репродуктивної системи, а саме етапів фолікулогенезу. Також, умови праці пов'язані із значним фізичним навантаженням опосередковано можуть негативно впливати на венозну

гемодинаміку в органах малого тазу.

Крім цього, жінки з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен мали високу частку інфекційних захворювань дитячого віку – 85,5%, що на етапі формування та становлення репродуктивної функції може викликати порушення повноцінного оогенезу в подальшому репродуктивному житті пацієнток.

Відмічалась значна кількість гінекологічних захворювань запального генезу у жінок як основної групи дослідження так і групи порівняння: ЛОР органів – 53,1%, органів дихання – 56,4%, сечостатевої системи – 43,5%, сальпінгофоритів – 45,2%, нижніх відділів репродуктивного тракту – 24,2% дає змогу припустити, що причиною порушень дозрівання фолікулів в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання жіночих статевих органів. Також, має місце вагомий відсоток порушень гормонального балансу у вигляді аномальних маткових кровотеч в структурі гінекологічних патологій у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле – 32,3%, проти пацієнток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен.

Жінки з безпліддям вірогідно частіше скаржились на дисгармонічні розлади при статевому житті у 51,6 % , з диспареунією – 32,2%, що припускає вагоме значення хронічного стресу як фактору ризику виникнення оваріальної дисфункції, який поглиблюється наявністю больового синдрому в нижніх відділах живота у пацієнток групи дослідження – 77,4%.

Репродуктивна функція жінок з безпліддям та варикозною трансформацією оваріальних вен представлена значним відсотком самовільних викиднів (43,5%) переважно після 6 тижнів. У групі дослідження менструальна функція жінок характеризується регулярним циклом (77,5%), звичайної тривалості (43,6%) з надмірною крововтратою під час mensis (54,8%) та її тривалістю більше 6 діб (50,1%) з ациклічними матковими кровотечами (37,1%), дисменореєю (56,4%) та передменструальними розладами (51,6%), що значно погіршує якість життя жінок. При цьому порушення менструального циклу у вигляді його вкорочення 16,1% та ациклічних маткових кровотеч – 6,5%

проградієнтно збільшувалося з віком та було статистично вірогідно значимим проти жінок з групи порівняння.

Отже, значущий відсоток порушень менструального циклу, репродуктивної функції та гінекологічної патології дисгормонального генезу у жінок з функціональним безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен проти пацієток з безпліддям без оваріокоаріоцеле ще раз підкреслюють, що стан венозних колекторів малого тазу впливає на функцію яєчників, що спонукає нас до проведення подальшого дослідження.

Ультразвукове обстеження, за рахунок вдосконалення методик дослідження судин, дозволяє проводити аналіз функціонального стану репродуктивних органів малого тазу, представляє суттєві можливості в діагностиці структурних змін внутрішніх статевих органів та оцінці оваріального резерву у жінок з функціональним безпліддям.

Згідно аналізу ультразвукового дослідження матки та яєчників, встановлено, що у пацієток групи обстеження з поєднанням функціонального безпліддя та оваріокоаріоцеле статистично достовірно збільшення відсотку неправильного положення тіла матки – 36 (58,1%) при нормальних розмірах та формі останньої, як в групі дослідження, так і в групі порівняння – 53 (85,5%) та 48 (87,3%) випадків відповідно. Аналізуючи показники об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, встановлено статистично вірогідну різницю в бік її зменшення у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоаріоцеле проти жінок з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен $-4,1 \pm 0,1$ см³ проти $5,8 \pm 1,4$ см³ та $3,9 \pm 1,1$ проти $5,6 \pm 1,4$ відповідно по групах. Крім цього спостерігається тенденція до зменшення об'єму яєчникомі проградієнтно віку у жінок усіх досліджених груп з статистично вірогідно значущими показниками у пацієток основної групи. Також має місце різниця об'єму правого яєчника відносно лівого у жінок з безпліддям та оваріокоаріоцеле в бік зменшення розмірів останнього, що може бути пов'язано з переважною локалізацією розширеної гонадної вени, та ця різниця є статистично достовірна.

При визначенні функціонального стану яєчників в значному відсотку у

пацієток усіх груп дослідження була діагностована овуляція, але, оцінюючи функціональний стан жовтого тіла за ехографічними ознаками, встановлено потоншення ендометрію в середині секреторної фази менструального циклу у жінок групи дослідження та відсутність адекватних секреторних змін останнього, що є достовірною різницею порівняно з пацієнтами групи порівняння. Крім того, у жінок з безпліддям як з варикозною дилатацією яєчникових вен так і без нього, діагностовано зменшення співвідношення об'єму жовтого тіла та об'єму яєчника та зменшення товщини стінки жовтого тіла у порівнянні з пацієнтами групи контролю, що є ультразвуковою ознакою неповноцінності жовтого тіла та недостатності секреторної фази менструального циклу. Крім цього відмічається статистично вірогідне зменшення показників у жінок основної групи проти жінок групи порівняння.

На сьогоднішній день саме ультразвукове обстеження дозволяє проводити вивчення стану вен органів малого тазу за рахунок кількісного та якісного аналізу судин та значно покращує можливості діагностики варикозного розширення тазових вен. Отже, одним з етапів роботи було проведення ехографічного обстеження венозних колекторів малого тазу у пацієток досліджуваних груп, в результаті чого діагностовано суттєві зміни її архітекtonіки у жінок з оваріковарікоцеле.

Так, у 100% жінок основної групи встановлено достовірне збільшення діаметру яєчникових вен, а саме: справа цей показник дорівнював $0,46 \pm 0,03$ см, зліва – $0,55 \pm 0,03$ см, тоді як у пацієток групи порівняння – справа $0,21 \pm 0,01$ см та зліва $0,22 \pm 0,02$ см та в групі контролю – справа $0,20 \pm 0,02$ см та зліва $0,21 \pm 0,01$ см з перевагою збільшення діаметру варикозно розширених гонадних вен переважно зліва – 50 (80,6%), двобічне – 10 (16,1%) та правобічне – 2 (3,3%). При цьому в порівнянні з жінками контрольної групи та пацієтками з функціональним безпліддям без оваріковарікоцеле мала місце статистично вірогідна різниця діаметру венозних колекторів в бік їх збільшення в основній групі: діаметр правої маткової артерії становив $0,92 \pm 0,02$ см, лівої $0,95 \pm 0,029$ см проти $0,52 \pm 0,02$ см та $0,61 \pm 0,04$ см відповідно у пацієток групи порівняння,

0,51±0,02 см та 0,62±0,04 см у жінок контрольної групи. Діаметр внутрішньої здухвинної вени справа у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле дорівнював 1,15±0,02 см, зліва – 1,18±0,04 см, тоді як у жінок групи порівняння ці показники становили 0,6±0,02 см та 0,82±0,02 см відповідно, у жінок контрольної групи – 0,67±0,02 см та 0,80±0,02 см. Діаметр аркуатних вен у жінок основної групи становив 0,43±0,02 см, у жінок групи порівняння – 0,12±0,08 см, у жінок контрольної групи – 0,12±0,08 см.

Щодо типу оваріоковаріоцеле, то магістральний ехографічний варіант варикозного розширення яєчникових вен у жінок основної групи діагностовано в 21 (33,9%) випадках. На ехограмах даний варіант дилатації яєчникових вен представлений у вигляді довгих трубчастих неппульсуючих структур. Розсипний тип варикозного розширення оваріальних вен (ектазія яєникового сплетення) був виявлений в 28 (45,2%) випадках. «Тотальний» тип варикозного розширення яєчникових вен було діагностовано рідше, а саме в 13 (20,9%) випадках.

В залежності від діаметру варикозно розширених судин та локалізації венозної ектазії, у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле згідно класифікації А. Е. Волкова в переважній більшості випадків діагностовано І ступінь варикозу, а саме в 47 (75,8%) випадках, та в 14 (24,2%) випадках мала місце ІІ ступінь варикозу, в жодному випадку не було діагностовано варикозного розширення вен малого тазу ІІІ ступеню.

Отже, ультразвукова картина венозних колекторів малого тазу у жінок основної групи характеризується 100% збільшенням діаметру яєчникових вен переважно в лівій половині тазу – 80,6%, що в 33,9% випадках супроводжується варикозним розширенням маткових вен, в 24,2% – внутрішніх здухвинних вен І ступеню за класифікацією А. Е. Волкова (75,8%), в 20,1% – аркуатних вен та ниркових вен – 17,7%, переважно лівобічної локалізації. Переважно лівобічний варикозне розширення венозних колекторів пов'язано з анатомічно-фізіологічними особливостями: ліва загальна здухвинна артерія перекриває ліву загальну здухвинну вену, що призводить до постійної компресії останньої,

крім цього, загальна здухвинна вена зліва впадає в *v.cava inferior sinistra* під тупим кутом, що обумовлює порушення кровотоку в сторону венозної дилатації, кут входження *v.ovarica sinistra* в *v.renalis sinistra* також перешкоджає венозному відтоку від лівого яєчника та провокує розвиток варикозного розширення вен останньої.

При проведенні трансвагінального ультразвукового дослідження в поєднанні з доплерометрією було вивчено стан кровообігу в венозній системі тазу, зокрема в яєчникових венах, у жінок груп дослідження.

При вивченні середньої систолічної швидкості кровотоку в яєчникових венах встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоаріоцеле мало місце сповільнення кровотоку з статистично вірогідною різницею показників. Так, у жінок основної групи середня швидкість кровотоку в яєчничовій вені справа $0,9 \pm 0,01$ см/с та зліва – $0,8 \pm 0,05$ см/с ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння та групі контролю – справа $7,09 \pm 0,04$ см/с та $7,18 \pm 0,02$ см/с відповідно та зліва – $7,93 \pm 0,02$ см/с та $7,81 \pm 0,01$ см/с відповідно по групах, що не має статистично вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Крім того, у жінок основної групи, в яких крім оваріокоаріоцеле мало місце варикозне розширення маткових, здухвинних вен, середня швидкість кровотоку в *v.uterina dextra* становила $1,83 \pm 0,04$ см/с, *sinistra* $1,41 \pm 0,05$ см/с, у *v.iliaca interna dextra* – $2,13 \pm 0,04$ см/с та $1,97 \pm 0,05$ см/с *sinistra*, що статистично вірогідно менше проти показників в групі порівняння та групі контролю, де середня систолічна швидкість кровотоку в *v.uterina dextra* дорівнювала $7,74 \pm 0,02$ см/с та $7,61 \pm 0,01$ см/с відповідно, *sinistra* – $7,91 \pm 0,03$ см/с та $7,92 \pm 0,01$ см/с відповідно, в *v.iliaca interna dextra* – $7,22 \pm 0,04$ см/с та $7,21 \pm 0,01$ см/с відповідно та $6,94 \pm 0,03$ см/с та $7,08 \pm 0,02$ см/с відповідно зліва.

Досліджуючи середню систолічну швидкість кровотоку в ниркових венах встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоаріоцеле цей показник справа дорівнював $2,15 \pm 0,03$ см/с, зліва $1,9 \pm 0,02$ см/с. Показники групи порівняння та контрольної групи пацієнток були достовірно вище. При цьому, при пробі Вальсальви у 8 (12,9%) жінок з безпліддям та

оваріковарікоцеле спостерігався лівобічний рено-оваріальний рефлюкс, та 1 (1,6%) двобічний, ізольований правобічний рефлюкс не був діагностований в жодному випадку. Здухвинно-парієтальний тазовий рефлюкс був встановлений у 4 (6,4%) пацієток основної групи та здухвинно-вісцеральний – у 3 (4,8%).

Рефлюксу за інтенсивністю (менше 2 с) мало місце у 8 (12,9%) пацієток з рено-оваріальною локалізацією, у 3 (4,8%) жінок з здухвинно-парієтальною та у 2 (3,2%) – з здухвинно-вісцеральною. Середня ступінь (2-4 с) діагностувалась у 1 (1,6%) пацієтки з рено-оваріальним рефлюксом, у 1 (1,6%) жінок з здухвинно-парієтальним та у 1 (1,6%) – з здухвинно-вісцеральним рефлюксом. Вираженої інтенсивності рефлюксу (більше 4 с) у жінок основної групи виявлено не було.

Отримані дані свідчать про те, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріковарікоцеле має місце сповільнення кровообігу в яєчникових венах та деяких випадках в інших венозних колекторах малого тазу, а саме в варикозно розширених маткових та здухвинних венах, що негативно впливає на кровозабезпечення тканини, може призводити до посилення гіпоксії та ішемізації гонад, дисфункції яєчників з порушенням фолікуогенезу, дегенеративно-дистрофічними процесами з подальшим можливим порушенням гормонального гомеостазу. Саме адекватний кровообіг є чинником, необхідним для забезпечення гормональної функції яєчника, вибору домінуючого фолікулу, овуляції та формування жовтого тіла, а також забезпечення належної секреторної функції ендометрію до імплантації.

Одним з етапів обстеження для уточнення наявності клапанної недостатності, анатомічних особливостей гонадних вен та визначення способу лікування 9 жінкам основної групи з наявністю рено-оваріального рефлюксу була виконана селективна оварікографія та тазова флебографія.

Так, розширення лівої яєчничової вени діагностовано у всіх 9 (100%) жінок, двобічне розширення – у 1 (11,1%), ізольованого розширення правої яєчничової вени діагностовано не було. Середній діаметр лівої гонадної вени на висоті проби Вальсальви дорівнював $0,81 \pm 0,02$ см, правої гонадної вени –

0,72±0,04 см. В 100% випадках діагностовано ретроградне контрастування гонадних вен на висоті проби Вальсальви, що є патогномонічною ознакою їх клапанної недостатності. Контрастування маткового та гроноподібного венозних сплетень з перетоком контрасту в протилежний бік та депонуванням контрастної речовини встановлено у 6 (66,7%) пацієнок. Рефлюкс контрастної речовини до внутрішньої здухвинної вени діагностовано у 1 (11,1%) жінок. Магістральний тип будови гонадних вен мав місце у 3 (33,3%) пацієнок, розсипний тип – у 4 (44,5%), у 2 (19,2%) – двоствольна ліва гонадна вена, подвоєння правої гонадної вени не було діагностовано в жодному випадку.

В останні роки лапароскопічне дослідження розглядається як обов'язковий компонент в комплексному обстеженні пацієнтів з безпліддям та підозрою на венозне повнокров'я малого тазу. Тому, для верифікації діагнозу всім 62 жінкам основної групи була виконана діагностично-лікувальна лапароскопія та гістероскопія.

У всіх 62 (100%) жінок при лапароскопії встановлено розширення яєчникових вен, а саме: в 28 (45,2%) випадках варикозно розширені були лише вени лійко-тазової зв'язки зліва, в 21 (33,8%) – мали місце варикозно розширені вени широкої маткової зв'язки зліва. В 10 (16,1%) випадках мало місце варикозне розширення вени широкої маткової зв'язки та лійко-тазової зв'язки з колатерального боку, у 3 (4,9%) пацієнок мало місце розширення венозних судин тільки широких маткових зв'язок з обох боків. При цьому у 27 (43,5%) пацієнок, в тому числі і у жінок з розширенням тільки широких зв'язок матки, розширення вен малого тазу більш точно діагностувалося при пробі з зміною положення жінки на операційному столі (перехід з положення Тренделенбурга в положення Фовлера).

Паралельно дослідженню венозної системи малого тазу інтраопераційно проводили оцінку морфо-функціонального стану матки та її придатків. Так, в 45 (72,3%) випадках спостерігалось ізольоване розширення яєчникових вен, у 11 (17,7%) пацієнок мала місце мультифолікулярна структура яєчників та в 6 (10,6%) випадках – функціональна кіста яєчників.

При виконанні діагностичної гістероскопії у 9 (14,5%) пацієнок мала місце гіперплазія ендометрію, що потребувало біопсії матеріалу та підтверджена у 4 (6,5%) жінок основної групи. Щодо інших параметрів, то у всіх жінок основної групи мало місце нормальні розміри та форма порожнини матки, відсутність деформацій, внутрішньо маткових синенхій, ендометріюїдних ходів.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про те, що варикозне розширення яєчникових вен характеризується поліморфізмом клінічної симптоматики та потребує обов'язкового інструментального обстеження з виконанням певної його етапності, що має визначальне значення у виборі лікувальної тактики.

Вивчаючи особливості клінічної характеристики жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен встановлено, що більшість пацієнок мали порушення гормонального балансу у вигляді розладів менструального циклу та гінекологічної патології гормонального генезу та ця різниця мала статистично вірогідне значенні проти жінок групи порівняння без варикозної дилатації яєчникових вен. Отже фолікулярний резерв та стероїдогенез яєчників є провідним фактором в формуванні функціонального безпліддя в умовах варикозного розширення судинних колекторів тазу, зокрема гонадних вен.

Тому, для дослідження взаємозв'язків впливу оваріокоцелі на гормональний статус пацієнок з безпліддям та стан оваріального резерву, наступним етапом роботи став аналіз гормонального профілю та концентрації репродуктивних пептидів жінок груп дослідження.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової системи у пацієнок досліджуваних груп оцінювали за допомогою визначення концентрації основних стероїдних гормонів в різні фази менструального циклу враховуючи віковий розподіл, а саме в віці 21-27 років, 28-35 років та 36-42 роки.

Отже, при аналізі гормонального статусу жінок з функціональним безпліддям як на фоні оваріокоцелі так і без варикозної дилатації

яєчникових вен мало місце достовірне зниження вмісту естрадіолу та прогестерону протягом всього менструального циклу з підвищенням концентрації ФСГ в першу фазу циклу у жінок з оваріоковаріоцеле з тенденцією до вікового зростання. Це може свідчити про недостатність яєчникового резерву (підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ) зі зниженням його стероїдогенезу та бути одним з патогенетичних механізмів формування функціонального безпліддя.

Концентрації естрадіолу та прогестерону формуються зміни в яєчниках. Так зменшення концентрації естрадіолу на етапі відбору домінантного фолікула призводить до зниження овуляторного піку ЛГ, порушення розвитку преовуляторного фолікула, внутрішньофолікулярного перезрівання та дегенерації ооциту. Неповноцінність овуляції призводить до зниження продукції прогестерону жовтим тілом.

Різниця співвідношення E_2/P в секреторній фазі циклу у пацієток основної групи – 0,71, проти 0,38 у жінок групи порівняння та 0,35 в контрольній групі, свідчить про відносну гіперестрогенемію, в результаті зниження синтезу прогестерону при відносному збільшенні E_2 .

Крім цього, має місце різниця в показниках гормонів у пацієток з функціональним безпліддям без оваріоковаріоцеле проти жінок безпліддям та структурними змінами яєчникових вен. Так, жінки з оваріоковаріоцеле та безпліддям мали більш значуще зниження рівня естрадіолу та прогестерону протягом всього менструального циклу, що може свідчити про суттєве порушення гормонального гомеостазу, що флєбостазом в венах яєчниках та формуванню яєчничової дисфункції із зниженням синтезу естрогенів, що може призводити до порушення росту повноцінного фолікулу та недостатнього утворення в фолікулярних клітинах рецепторних білків, які опосередковують вплив гонадотропних гормонів та E_2 . Це в свою чергу призводить до недостатності передовуляторного підйому естрогенів в периферійній крові, що є причиною монотонного виділення ЛГ протягом всього менструального циклу з виникненням неповноцінної овуляції або ановуляції та формуванням

функціонального безпліддя.

Крім цього, жінки з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле демонструють статистично вірогідне зниження показників репродуктивних пептидів – антимюлерового гормону та інгібіну В проти жінок з безпліддям без дилатації яєчникових вен, що свідчить про знижений оваріальний резерв у жінок основної групи на фоні застійних явищ в гонадах з подальшою затримкою або припиненням росту фолікулів, зміною їх розмірів, дегенративно-дистрофічними змінами яєчників та, як наслідок, виникненням розладів репродуктивної сфери.

За даними сучасної літератури ендотелій судин розглядається не тільки як механічний бар'єр між кров'ю та тканинами, але перш за все як активний паракрінний орган, порушення функції якого є основним компонентом патогенезу практично всіх патологічних станів організму. В теперішній час для розуміння механізмів розвитку дисфункції яєчників на фоні варикозного розширення судинних колекторів таза, зокрема яєчникових вен, все більшу вагомість набуває оцінка ендотелій-залежних факторів, що дозволить більш детально дослідити патогенез розвитку розладів репродуктивної сфери на фоні судинної патології тазу та сформуванню концепцію індивідуальної патогенетичної терапії. На сьогоднішній день відомі основні фактори міжклітинної взаємодії, а саме фактори росту, які впливають на диференціювання клітин шляхом стимуляції або гальмування внутрішньоклітинних обмінних процесів, та є основними переносниками їх мітогенного сигналу. Фактори росту зазвичай продукуються неспецифічними клітинами, які знаходяться в різних тканинах, зокрема в клітинах ендотелію, та відображують його функціональний стан.

В рамках поглибленого вивчення функції ендотелію жінок досліджуваних груп в різні фази менструального циклу проведено визначення концентрації в сироватці крові основних факторів росту, які стимулюють проліферацію та ангіогенез, а в деяких випадках можуть виступати і як інгібітори проліферації. Аналізуючи основні фактори росту протягом

менструального циклу, встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та варикозною трансформацією гонадних вен спостерігається їх поступове збільшення в перiovуляторну та лютеїнову фази циклу, що свідчить про активацію процесів ангиогенезу та проліферації. У пацієток з безпліддям без структурних змін гонадних вен рівень факторів росту також характеризувався поступовим зростанням їх рівня протягом циклу в порівнянні з жінками контрольної групи, однак ця різниця не була достовірною, але даний факт демонструє активність процесів проліферації на фоні варикозної дилатації яєчникових вен, що стимулює патологічний ріст тканин з формуванням патологічних процесів.

При аналізі рівня простагландинів в сироватці крові у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле встановлено достовірне збільшення ПГ $F_{2\alpha}$ до $2086,3 \pm 138,7$ пг/мл проти жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен, де цей показник становив $762,3 \pm 38,4$ пг/мл. У пацієток контрольної групи концентрація простагландину $F_{2\alpha}$ становила $493,4 \pm 21,2$ пг/мл. Вміст простагландину E_2 у жінок основної групи та групи порівняння становив $773,4 \pm 53,8$ пг/мл та $701,2 \pm 21,4$ пг/мл відповідно, що статистично вірогідно вище ніж у жінок групи контролю – $569,7 \pm 16,2$ пг/мл. Отже, у пацієток з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце достовірне підвищення вмісту простагландину $F_{2\alpha}$ порівняно з пацієтками з безпліддям без варикозної дилатації яєчникових вен та жінками контрольної групи. У жінок як основної групи так і групи порівняння спостерігалось статистично вірогідне збільшення концентрації простагландину E_2 проти жінок контрольної групи. Тобто пацієтки з безпліддям без структурних змін яєчникових вен демонстрували статистично невірогідне підвищення концентрації простагландину $F_{2\alpha}$ та статистично достовірне збільшення простагландину E_2 в порівнянні з здоровими жінками.

При вивченні співвідношення вмісту простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 у жінок досліджуваних груп також встановлено значні відмінності. Так, у жінок з функціональним безпліддям та оаріоковаріоцеле співвідношення

простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 становило 2,7, що було вище ніж у пацієток з безпліддям без дилатації яєчникових вен та жінок контрольної групи – 1,08 та 0,86 відповідно.

При дослідженні концентрації простацикліну сироватки крові у жінок основної групи встановлено статистично вірогідне зниження показника, а саме $183,7 \pm 1,17$ пг/мл проти жінок групи порівняння, де цей показник становив $221,4 \pm 2,13$ пг/мл. У пацієток контрольної групи концентрація простацикліну становила $236,4 \pm 1,86$ пг/мл. Вміст ендотеліну-1 у пацієток з функціональним безпліддям як з оваріоковаріоцеле так і без варикозного розширення яєчникових вен склав $4,3 \pm 0,09$ пг/мл та $4,1 \pm 0,02$ пг/мл відповідно, що достовірно вище ніж у жінок контрольної групи – $2,9 \pm 0,03$ пг/мл відповідно.

Таким чином, у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен діагностовано підвищену концентрацію простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 , ендотеліну-1, які мають проагрегантні та прозапальні властивості, та зниження рівня простацикліну з антиагрегантними властивостями, що є свідченням наявності дисфункції ендотелію.

В рамках оцінки функціонального стану венозної системи та активності ендотелію проводили вивчення системи фібрinolізу шляхом дослідження показників тканинного активатора плазміногену (t-PA), білка гострої фази PAI-1 (інгібітору тканинного активатора плазміногену) та D-дімеру.

Досліджуючи протеолітичну систему у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле встановлено зниження продукції тканинного активатора плазміногену (t-PA) та посилення синтезу його інгібітору (PAI-1). Так, у пацієток основної групи показник PAI-1 становив $27,57 \pm 1,7$ УО/мл, що було статистично вірогідно більше ніж у жінок групи порівняння та контрольної групи – $8,25 \pm 1,4$ УО/мл та $8,11 \pm 1,0$ УО/мл відповідно. Концентрація t-PA у жінок з функціональним безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен становила $4,2 \pm 0,5$ нг/мл, у пацієток з безпліддям тез оваріоковаріоцеле – $7,9 \pm 0,3$ нг/мл та у жінок контрольної групи – $7,3 \pm 1,1$ нг/мл. Щодо концентрації в плазмі крові D-дімеру, то жінки з функціональним

безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен демонстрували статистичне вірогідне збільшення показників, а саме $0,78 \pm 0,09$ мкг/мл проти $0,41 \pm 0,03$ мкг/мл та $0,37 \pm 0,02$ мкг/мл у жінок групи порівняння та групи контролю відповідно.

Отже, аналізуючи показники фібрінолітичної ланки системи гемостазу, як одного з показників функції ендотелію, встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та варикозною дилатацією яєчникових вен має місце зниження продукції тканинного активатора плазміногену, посилення синтезу його інгібітору та збільшення рівня D-дімеру, які свідчать про внутрішньосудинну гіперкоагуляцію, перевагу тромбогенних властивостей судинної стінки над тромборезистентністю та наявність дисфункції ендотелію.

Проводячи оцінку функціональної активності ендотелію у пацієток в групах дослідження встановлено, що у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле має місце підвищення концентрації біологічно активних речовин, які синтезуються в ендотелії судин та рівень яких корелює з ендотеліальною дисфункцією.

Розвиток патологічних процесів організму обумовлений різноманітними взаємозв'язками між процесами ангіогенезу, гормональним гомеостазом та функцією ендотелію при патологічних станах репродуктивної системи у жінок. Тому, в аспекті патогенетичних механізмів виникнення функціонального безпліддя при варикозній дилатації гонадних вен, були вивчені кореляційні взаємозв'язки між рівнем естрадіолу та концентрацією основних факторів росту в сироватці крові в секреторній фазі менструального циклу, репродуктивних пептидів та простагландинів F2 α та E, основних маркерів ендотеліальної дисфункції – ендотеліну-1, простацикліну.

Так, у пацієток основної групи встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,81$) між рівнями естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$ пг/мл) та ІФР ($305,68 \pm 2$, нг/мл); сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,86$) між рівнями естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$ пг/мл) та ЕФР ($194,29 \pm 3,2$ пкг/мл). Також сильний прямий кореляційний зв'язок встановлено між показниками естрадіолу ($37,3 \pm 1,4$

пг/мл), ФРФ ($298,7 \pm 3,1$ пкг/мл) та ТФР ($418,29 \pm 2,2$ пкг/мл) – $r = 0,75$ та $r = 0,83$ відповідно.

Одним з етапів вивчення патогенетичних аспектів виникнення функціонального безпліддя при варикозній дилатації оваріальних вен стало дослідження кореляційних взаємозв'язків між рівнем прогестерону з концентрацією маркерів ендотеліальної дисфункції – простацикліну та ендотеліну-1. При вивченні кореляційних зв'язків прогестерону ($5,14 \pm 0,11$ нг/мл) та простагландину F2 α ($2086,3 \pm 138,7$ пг/мл) встановлено зворотню кореляцію середньої сили ($r = -0,67$), прогестерону та простагландину E ($773,4 \pm 53,8$ пг/мл) – пряму середню кореляцію $-r = 0,66$. При дослідженні взаємозв'язків між прогестероном ($5,14 \pm 0,11$ нг/мл) та ендотеліном-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) встановлено зворотню кореляцію середньої сили – $r = -0,61$. При вивченні залежності зв'язків між прогестероном ($5,23 \pm 2,36$ нг/мл) та простацикліном ($183,7 \pm 1,17$ пг/мл) встановлено середню пряму кореляцію – $r = 0,6$.

Вивчаючи патогенетичні механізми виникнення функціонального безпліддя в результаті яєчникової дисфункції на фоні варикозного розширення гонадних вен, одним з етапів стало вивчення кореляційних зв'язків між рівнем антимюлерового гормону та інгібіну В з основним маркером дисфункції ендотелію – ендотеліном-1, що дозволяє припустити вплив ішемічних змін в тканині яєчника на його оваріальний резерв. Так, у пацієток основної групи встановлено зворотній сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,95$) між рівнями ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) та антимюлеровим гормоном ($0,9 \pm 0,1$ нг/мл); сильний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,93$) між рівнями ендотеліну-1 ($4,3 \pm 0,09$ пг/мл) та інгібіну В ($21,7 \pm 0,3$ пг/мл).

Таким чином, при вивченні кореляційних зв'язків у жінок з функціональним безпліддям та оваріооваріокоцеле між рівнем естрадіолу та концентрацією факторів росту в лютеїнову фазу менструального циклу встановлено пряму залежність стимуляції їх експресії від концентрації даного гормону. Тобто, відносна гіперестрадіолемія в лютеїнову фазу менструального

циклу, що має місце у пацієток з оваріоковарікоцеле, призводить до посилення синтезу факторів росту, які уявляють собою систему локальних регуляторів росту та диференціювання клітин, з активацією ангиогенезу, росту тканин та формуванням гіперпроліфертивних патологічних станів репродуктивної системи. Тобто, підвищені концентрації основних факторів росту, які синтезуються гладком'язовими та ендотеліальними клітинами, свідчать про функціональну активність ендотелію та функціональну недостатність гладком'язових клітин, що пов'язано з їх прямою функцією – скоротливістю та підтримкою нормального тонуусу венозної стінки. Відбувається фенотипічна модуляція гладком'язевих клітин, яка полягає в заміні фенотипу скоротливості на фенотип синтезу. Новоутворені гладком'язеві клітини синтезують в великій кількості складові міжклітинної речовини та програють в експресії скорочувальних філаментів з подальшою дезорганізацією сполучної тканини, потовщенням венозної стінки та розширенням просвіту судини. В результаті цього вазоконстрикторна відповідь при варикозному розширення тазових вен знижена, не зважаючи на підвищенні концентрації ендотеліну-1 та простагландину $F_{2\alpha}$, що має місце у жінок основної групи з венозною дилатацією гонадних вен та також свідчать про наявність дисфункції ендотелію. Крім цього, у пацієток основної групи встановлено підвищенні концентрації тромбоксану з проагрегантними, прозапальними властивостями та зниження рівня простагландину, який володіє антиагрегантною дією.

При вивченні кореляційних зв'язків доведено, що тенденція до збільшення показників простагландину $F_{2\alpha}$, ендотеліну-1 у пацієток з дилатацією яєчникових вен та функціональним безпліддям та дисгормональними розладами в порівнянні з жінками з безпліддям без структурних змін гонадної вени пояснюється наявністю гіпопрогестеронемії, так як ендотелій судин в першу чергу реагує на зміни гормонального фону з подальшими виникненням або поглибленням системної ендотеліальної дисфункції, наступною ішемізацією тканини яєчника та зниженням оваріального резерву.

Отже, процеси дисфункції ендотелію, пошкодження структури венозної стінки продуктами метаболізму активованих ендотеліоцитів, гладком'язевих клітин та лейкоцитів, гіпертрофія венозної стінки в результаті фенотипічної модуляції гладком'язевих клітин в умовах гіпоксії є основними ланками патогенезу яєчничкової дисфункції з виникненням дисгормональних порушень при функціональному безплідді жінок основної групи. В свою чергу, внаслідок порушеного гормонального гомеостазу поглиблюються порушення синтезу основних ендотелійзалежних біологічно активних речовин з подальшим виникненням або поглибленням існуючої ендотеліальної дисфункції з формуванням порочного кола. В венозній стінці підтримується стійкий дисбаланс вазоактивних речовин, що може розглядатися як один з можливих механізмів розвитку хронічної гіпоксії та ішемії тканини яєчника з уповільненням або припиненням росту фолікулів, зміною їх кількості та розмірів, дегенеративно-дистрофічними змінами, що проявляється порушенням репродуктивної функції та виникненням безпліддя.

Заключним етапом проведення дослідження стало узагальнення отриманих даних та аналіз оваріального резерву у жінок досліджуваних груп за клінічними, лабораторними та ультразвуковими параметрами.

Стан оваріального резерву оцінювали за наступними критеріями: нормальний оваріальний резерв: регулярний менструальний цикл, рівень ФСГ не більше 10 мМО/мл, рівень інгібіну В не менше 40 пг/мл, рівень АМГ не менше 1,0 нг/мл, об'єм яєчників не менше 5 см³, кількість антральних фолікулів не менше 5 в кожному яєчнику; знижений оваріальний резерв: вкорочення менструального циклу, епізоди підвищення рівня ФСГ більше 15 мМО/мл, епізоди зниження інгібіну В менше 40 пг/мл, рівень АМГ менше 1,0 нг/мл, об'єм яєчників від 3 до 5 см³, кількість антральних фолікулів не більше 3 в кожному яєчнику; вкрай низький оваріальний резерв: стійки порушення менструального циклу, стійке підвищення ФСГ більше 15 мМО/мл, стійке зниження рівня інгібіну В менше 40 пг/мл, рівень АМГ менше 0,01 нг/мл, об'єм яєчників менше 3 см³, кількість антральних фолікулів не більше 2 в кожному

яєчнику.

По-перше була узагальнена оцїнка менструального циклу у жїнок досліджуваних груп. Так, слїд вїдмїтити, що у бїльшостї жїнок з функцїональним безплїддям як з оварїковарїкоцеле так і без варикозної трансформацїї гонадної вени менструальний цикл був збережений 77,5% та 80,1% вїдповїдно, однак має мїсце статистично вїрогїдна перевага показника в групї порївняння. Крім цього, для жїнок основної групи були бїльш значущї показники тривалостї менструального циклу в бїк його вкорочення 21-24 доби – 29,0% проти 27,3% в групї порївняння з ациклїчними матковими кровотечами, якї достовїрно вїрогїдно частїше мали мїсце у жїнок з функцїональним безплїддям та оварїковарїкоцеле – 37,1% проти 29% у пацїєнток з безплїддям без варикозної трансформацїї яєчникових вен. Отриманї результати дозволили прийти до висновку, що така клїнїчна ознака як вкорочення менструального циклу з ациклїчними матковими кровотечами може бути симптомом функцїонального безплїддя при оварїковарїкоцеле.

По-друге, була проведена зрївняльна характеристика рївня ФСГ, рївня репродуктивних пептидїв з об'ємом та числом антральних фолїкулїв у жїнок досліджуваних груп, що характеризують їх оварїальний резерв. Так, жїнки з функцїональним безплїддям та оварїковарїкоцеле мали статистично вїрогїдно бїльший показник ФСГ $12,4 \pm 3,08$ мМО/мл проти жїнок з безплїддям без варикозної дилатацїї яєчникових вен – $9,2 \pm 0,13$ мМО/мл, хоча в останнїй вїн також перевищував норму в порївняннї з жїнками контрольної групи – $5,26 \pm 0,21$ мМО/мл. Вивчаючи значення їнгїбїну В у жїнок досліджуваних груп, можна зробити висновки, що на фонї статистично вїрогїдного зниження показникїв в групї пацїєнток з функцїональним безплїддям та оварїковарїкоцеле $22,9 \pm 0,14$ пг/мл на противагу вїд жїнок з безплїддям без варикозу гонадних вен та здорових жїнок – $44,7 \pm 0,21$ пг/мл та $45,5 \pm 0,11$ пг/мл, де вїн дорївнював нормативам, має мїсце зворотнїй пропорцїйний зв'язок їнгїбїну В з динамїкою рївня ФСГ по групах. Тобто, вїдсоток жїнок, якї мали пїдвищений рївень ФСГ корелював з часткою жїнок, що мали знижений рївень

інгібіну В, що дозволяє вірогідно стверджувати, що визначаючи рівень ФСГ можливо передбачати рівень інгібіну В.

Інша ситуація склалася у відношенні антимюлерового гормону. Хоча рівень цього репродуктивного пептиду був статистично вірогідно меншим $0,76 \pm 0,2$ нг/мл у жінок основної групи проти пацієток групи порівняння – $1,63 \pm 0,21$ нг/мл та контрольної групи – $1,6 \pm 0,13$ нг/мл, у яких концентрація АМГ відповідала нормі, однак не спостерігалось пряма залежність рівня даного маркера від інших біохімічних показників. Тобто, якщо в групі жінок з функціональним безпліддям та оваріоцелозом кількість пацієток з підвищеним рівнем ФСГ та зниженим рівнем інгібіну В становила 72,5% та 72,6% відповідно, то знижений рівень АМГ мав місце в 91,1% пацієток основної групи. В групі пацієток з безпліддям без варикозної дилатації гонадних вен нормальну концентрацію ФСГ та інгібіну В діагностовано у 85,4% та 81,8%, то нормальний рівень АМГ мав місце лише у 67,2% жінок, що дозволяє стверджувати, що АМГ може бути найбільш чутливим маркером стану оваріального резерву особливо у жінок з варикозною патологією судин малого тазу, зокрема яєчникових вен.

Таким чином, спираючись на результати проведеного дослідження, було проведено визначення оваріального резерву у жінок досліджених груп та встановлено, що переважна більшість пацієток з функціональним безпліддям та оваріоцелозом мали знижений оваріальний резерв, що було статистично вірогідно суттєвим в порівнянні з жінками з безпліддям без структурних змін яєчникових вен та тим паче здорових жінок. Так, нормальний оваріальний резерв мали лише 16 (25,9%) пацієток основної групи, тоді як 46 (74,4%) мали знижений яєчниковий резерв, жінки ж групи порівняння в 43 (78,2%) випадках мали нормальний яєчниковий резерв та в 12 (21,8%) випадках він характеризувався як знижений. Жінки контрольної групи в 32 (96,9%) випадках мали нормальний оваріальний резерв та в 1 (3,1%) знижений за деякими параметрами.

Узагальнюючи даний етап роботи, можна зробити висновок, що

варикозна дилатація гонадних вен визначає функціональний стан репродуктивної системи та знижує оваріальний резерв за рахунок застійних явищ в тканині яєчника з розвитком гіпоксії та ішемії, порушенням його функціональних властивостей, подальшими дисгормональними та репродуктивними розладами. Маркерами стану функції яєчників та його оваріального резерву у жінок з варикозним розширенням яєчникових вен є вкорочення менструального циклу з ациклічними матковими кровотечами, рівні ФСГ, антимюлерового гормону, об'єм яєчника та кількість антральних фолікулів в них, при цьому АМГ необхідно вважати найбільш точним маркером стану оваріального резерву при варикозній трансформації гонадних вен, так як він не залежить від рівня ФСГ, інгібіну В та відображує величину пулу примордіальних фолікулів.

Варикозна трансформація яєчникових вен може не тільки супроводжувати гінекологічні захворювання, але і бути причиною порушення менструальної та репродуктивної функції. Однак, проблема оваріокоеле на сьогоднішній момент є недостатньо вивченою та розглядається як випадкова діагностична знахідка. Поряд з цим, в сучасних реаліях кількість жінок з ендокринною гінекологічною патологією, непліддям невстановленого генезу зростає. Такі пацієнтки достатньо довгий час безуспішно обстежуються та лікуються з приводу яєчничкової дисфункції, однак тривале та неефективне лікування лише поглиблює проблему та погіршує їх стан, при цьому підвищується емоційна лабільність, стресове навантаження, знижується працездатність. Тому, лікування оваріокоеле, як причини хронічного венозного стазу з порушенням функції яєчників та функціональним безпліддям, представляє собою важливу медичну та соціальну проблему і передбачає чітке уявлення патогенетичного розвитку захворювання.

Проведене дослідження, результати якого поєднанні з даними сучасної літератури, дозволило сформулювати концепцію етіології та патогенезу функціонального безпліддя на фоні варикозної дилатації яєчникових вен у жінок.

Як показало дослідження, варикозна дилатація яєчникових вен призводить до зниження венозного кровотоку та формуванню венозного застою. Відомо, що харчування внутрішніх шарів венозної стінки здійснюється за рахунок крові, яка протікає в просвіті судини. Гіпоксія венозної стінки, яка викликана стазом крові в просвіті судини, призводить до пошкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, що характеризується підвищенням концентрацій біологічно активних речовин та, в свою чергу, супроводжується пошкодженням функціонально важливих відділів венозної стінки – м'язевого та сполучнотканинного каркасів, інтими та клапанів. Підвищені концентрації основних факторів росту, свідчать про функціональну активність ендотелію та функціональну недостатність гладком'язевих клітин, що пов'язано з їх прямою функцією – скоротливістю та підтримкою нормального тонуусу венозної стінки. Відбувається фенотипічна модуляція гладком'язевих клітин, яка полягає в заміні фенотипу скоротливості на фенотип синтезу. Новоутворені гладком'язеві клітини синтезують в великій кількості складові міжклітинної речовини та програють в експресії скорочувальних філаментів з подальшою дезорганізацією сполучної тканини, потовщенням венозної стінки та розширенням просвіту судини. В результаті цього вазоконстрикторна відповідь при варикозному розширенні тазових вен знижена, не зважаючи на підвищенні концентрації ендотеліну-1 та простагландину $F_{2\alpha}$. Підвищення проникливості капілярної системи малого тазу на фоні ендотеліальної дисфункції, в поєднанні з високим внутрішньокапілярним тиском сприяє поступленню з судинного русла в тканини не тільки води, електролітів та білків плазми крові, але і її формених елементів, з подальшим формуванням переваги тромбогенних властивостей судинної стінки над тромборезистентними. Явища геморагічного діapedезу посилюють склеротичні зміни в оточуючих тканинах. Реакцією відповіді на порушення цілісності ендотеліального бар'єру та гіпоксію венозної стінки є атонія гладком'язевих клітин вен. Це супроводжується порушенням активної регуляції венозної стінки, її перерозтягненням та розширенням просвіту вени,

що призводить до поглиблення стазу та повнокрів'я в органах малого тазу, формуючи тим самим патологічне коло, в результаті якого виникають гіпоксичні та трофічні зміни в гонадах, які супроводжують хронічний венозний застій, з подальшим зниженням оваріального резерву, розвитком дисфункції яєчників та дисгормональним розладам. Структурні зміни венозної стінки напряму залежать від рівня естрогенів в периферійній крові, так як саме під впливом останніх відбувається перебудова колагенових та еластинових волокон із зміною морфологічних характеристик венозних судин. Відносна гіперестрогенемія у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле створює додаткові умови для венозної дилатації в результаті як безпосередньої дії на естрадіолові рецептори в варикозно трансформованих венах так і за рахунок порушення функції ендотелію судин. Існуючий гормональний дисбаланс активує розвиток ендотеліальної дисфункції та поглиблює її за рахунок порушення синтезу основних ендотеліозалежних біологічно активних речовин, виникненням дисбалансу вазоактивних факторів в венозній стінці. В свою чергу підвищення концентрацій ендотеліозалежних сполук на фоні існуючої ендотеліальної дисфункції в умовах оваріоковаріоцеле призводить до поглиблення гормонального дисбалансу, порушення процесів ангиогенезу та активації проліферативних процесів, які є одним з етапів в патогенезі виникнення функціональних та/або структурних змін та захворювань репродуктивної системи жінки.

Отже, варикозне розширення гонадних вен можна розглядати як одну з найважливіших причин дисфункції яєчників на фоні тривалої гіпоксії з подальшою затримкою росту фолікулів, зміною їх розмірів, дегенеративно-дисторфічними перебудовами та порушенням ендокринної функції з подальшим виникненням статевої дисфункції.

Приймаючи до уваги мультифакторну природу виникнення безпліддя на фоні варикозної трансформації яєчникових вен, етіологічні та патогенетичні механізми, клінічні особливості, гормональний профіль, особливості функціонального стану яєчників та гемодинаміки було розроблено та

впроваджено діагностичний та лікувальний алгоритм дій у жінок репродуктивного віку, який включав в себе декілька етапів.

Перший етап полягав у впливі на оваріокоцелю, як чинника виникнення дисфункції яєчників з подальшим розвитком функціонального безпліддя. В подальшому визначалися покази до консервативного та хірургічного методів лікування, які розроблені за результатами клінічних та інструментальних досліджень.

Консервативне лікування варикозної трансформації гонадних вен було спрямоване на нормалізацію тону вен, нормалізацію гемодинаміки, крово- та лімфовідтоку та покращення трофіки в тканинах органів малого тазу. Консервативне лікування призначалося на першому етапі всім жінкам основної групи з розширенням гонадної вени особливо без наявності рефлюксу крові по ній та з супутнім розширенням інших тазових венозних колекторів, зокрема маткових, аркуатних та внутрішніх здухвинних вен.

В зв'язку з необхідністю одночасного досягнення протизапального дезагрегантного, тонізуючого ефекту фармакотерапія варикозного розширення тазових венозних колекторів потребує призначення відразу декілька препаратів різних груп для впливу на більшість патогенетичних ланок виникнення венозної дилатації (поліпрагмація). При цьому ці препарати повинні мати мінімум побічних ефектів та мати високу біодоступність.

Враховуючи удосконалення фармацевтичних технологій в якості консервативного лікування варикозного розширення вен малого тазу, зокрема оваріокоцелю, використовували препарат з комплексною дією на всі ланки патогенезу даного патологічного стану – комбінація іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти. Даний препарат має широкий спектр фармакологічного впливу, а саме володіє венотонічною дією за рахунок безпосередньої дії на адренорецептори судин. Препарат значно покращує лімфовідтік за рахунок підвищення тону та частот скорочення лімфатичних капілярів, впливає на їх функціональну щільність та знижує

лімфатичний тиск. Встановлена антитромботична та реологічна дія дозволяє профілакувати тромботичні ускладнення та нормалізувати регіонарну гемодинаміку в малому тазу. Препарат впливає на ендотеліальну дисфункцію за рахунок зменшення адгезії лейкоцитів до венозної стінки та їх міграцію в паравенозні тканини, покращує оксигенацію тканини, володіє протизапальною, антикоагуляційною та ангіопротективною дією, блокує вироблення вільних радикалів, синтезу простагландинів та тромбоксану. Препарат використовували по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців курсами з місячною перервою до досягнення терапевтичного ефекту.

Також для нормалізації судинного тону, впливу на вторинні зміни венозної системи інтравагінально використовували ультразвукову терапію з гелем депротейнізованого гемодеривата з крові телят (актовегін) на протязі 10 днів з 5-го по 15-й день менструального циклу впродовж трьох менструальних циклів з перервою 1 місяць та повторним курсом. Саме ультразвук в лікуванні гемодинамічних розладів має знеболюючий, десенсибілізуючий та фібрінолітичний ефекти, покращує процеси обміну в тканинах, нормалізує судинний тонус в органах малого тазу, поліпшує мікроциркуляцію, сприяє покращенню крово- й лімфовідтоку, розкриттю резервних капілярів, активує внутрішньоклітинні процеси біосинтезу білка та ферментативні реакції в результаті рефлекторних реакцій організму. В наслідок цього, покращується функція синтезу гормонів яєчниками та експресія рецепторного апарату матки. Крім цього, під впливом препарату покращується тканинна оксигенація, що сприяє активації процесів аеробного окислення та збільшенню енергетичного потенціалу клітини. Ефективність актовегіну найбільш проявляється при гіпоксичному пошкодженні в тканинах, в зв'язку з чим він є оптимальним препаратом, який покращує оксигенацію в тканинах, що знаходяться в стані кисневої та метаболічної недостатності.

Щодо показів до оперативного лікування, то саме патологічний нирково-яєчниковий рефлюкс при оваріокоеле був показом до проведення лапароскопічної резекції гонадних вен. Саме виключення яєчничкової вени з

судинного нирково-кавального шунта припиняє патологічний рефлюкс крові в венозні колекторах малого тазу, в результаті чого усувається тазове венозне повнокрів'я з досягненням лікувального ефекту.

Лапароскопічна резекція яєчникових вен супроводжується атравматичністю з косметичним ефектом та дає можливість виділити яєчникові вени на великому протязі. Доступ до яєчникових вен проводили по перехідній складці очеревини в лівому та правому латеральних каналах з чіткою орієнтацією на анатомічні структури: великий поперековий м'яз, сухожилок малого поперекового м'язу, стегново-статевий нерв (гонадна вена зазвичай розміщується на великому поперековому м'язі медіальніше сухожилку малого поперекового м'язу та стегново-статевого нерву). Для більш точної діагностики локалізації оваріокоеле пацієнтку розміщували в положенні Фовлера, тоді як зазвичай лапароскопічні операції проводяться в положенні Тренделенбурга, яке дозволяє змістити тонкий кишківник доверху та забезпечити вільний доступ до органів малого тазу. Для чіткого виділення яєчничової вени сигмовидну кишку відводили внутрішньо це дало можливість оголити перехідну складку очеревини. В подальшому розсікали парієтальну очеревину. Починали проекційно від аркуантної лінії здухвинної кістки по перехідній складці очеревини. Ліву яєчникову вену оголювали на протязі 4-7 см, починаючи від гроздеподібного сплетення до межі середньої третини судини з попередньою мобілізацією сигмовидної кишки. Знайдені венозні гілки кліпрували та пересікали, саму ж яєчникову вену спочатку перетискали в дистальному відділі поряд з яєчником, потім її ретельно вивільнювали від оточуючої ретропарієтальної жирової клітковини та кліпрували в проксимальному напрямку.

Щодо правої гонадної вени, то для її резекції мобілізували купол сліпої кишки з розсіченням парієтальної очеревини по перехідній складці та відведенням сліпої кишки медіальніше. Після виділення правої гонадної вени її пересікали в дистальному відділі, в подальшому вивільняли її з заочеревинної клітковини максимально ввєрх та пересікали проксимальний відділ. Отже,

ендоскопічну резекцію гонадних вен виконали 9 пацієнткам з оваріоковаріоцеле та патологічним рено-кавальним рефлюксом.

Так як основним завданням першого етапу лікування було покращення гемодинаміки в венозному басейні малого тазу, тому одним з основних критеріїв ефективності запропонованого лікування (консервативного та хірургічного) було ультразвукове ангіосканування з доплеровським картуванням венозних судин органів малого тазу.

Так, середня систолічна швидкість кровотоку в венозному басейні малого тазу через 6 місяців після проведеного лікування була достовірно вища ніж на початковому етапі в усіх венозних тазових колекторах. Так, середня швидкість кровотоку в *v.uterinadextra* до лікування становила $1,83 \pm 0,04$ см/с, *sinistra*– $1,41 \pm 0,05$ см/с, в *v.iliaca interna dextra*– $2,13 \pm 0,01$ см/с та $1,97 \pm 0,05$ см/с в *v.iliacainternasinistra*, в *v.ovarica dextra* – $0,9 \pm 0,01$ см/с та *v.ovaricasinistra*– $0,8 \pm 0,05$ см/с, тоді як після проведення першого етапу лікування середня систолічна швидкість кровотоку в *v.uterina dextra* дорівнювала $7,32 \pm 0,06$ см/с, *sinistra*– $7,41 \pm 0,04$ см/с, в *v.iliaca interna dextra*– $7,32 \pm 0,11$ см/с та $7,17 \pm 0,05$ см/с в *v.iliaca interna sinistra*, в *v.ovarica dextra* $7,24 \pm 0,12$ см/с та *v.ovarica sinistra*– $7,81 \pm 0,12$ см/с.

Рено-кавальний рефлюкс крові після проведеного оперативного лікування мав місце лише у 1 (1,4%) жінки, а саме нетривалий здухвинно-парістальний рефлюкс.

Крім того, звертає на себе увагу статистично вірогідна різниця в об'ємі яєчників та кількості антральних фолікулів у жінок основної групи після першого етапу лікування в залежності від віку. Так у жінок з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мало місце деяке покращення функціонального стану яєчників на фоні відновлення кровообігу в венах малого тазу, що відображається на об'ємі яєчників, кількості антральних фолікулів та його овуляторній функції.

Так, у жінок основної групи після проведення першого етапу лікування при ультразвуковому дослідженні спостерігалось тенденція до деякого збільшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, хоча і без статистично

вірогідної різниці показників.

Крім цього, у жінок з функціональним безпліддям та оваріооваріоцелле після проведеного першого етапу лікування в 38 (61,2%) випадках констатована овуляція при ультразвуковому дослідженні, у 11 (17,7%) персистенція фолікула, в 9 (14,5%) випадках мало місце відсутність домінантного фолікула та у 4 (6,6%) – передчасна лютеїнізація фолікула, при цьому спостерігалася статистично вірогідна різниця з аналогічними показниками до лікування.

Таким чином, комплекс лікування оваріоаріоцелле, а саме поєднання консервативної терапії та лапароскопічної резекції яєчникових вен призводять до надійного припинення венозного відтоку по гонадних венах та поліпшенню кровотоку в венозних колекторах малого тазу. Зарахунок збільшення середньої швидкості кровотоку в венозних колекторах відбувається оптимізація перифолікулярного кровотоку протягом менструального циклу з нормалізацією гемодинаміки в малому тазу з подальшим формування повноцінного менструального циклу та адекватного яєникового стероїдогенезу. Крім цього, лапароскопічна резекція гонадних вен, при варикозному розширенні вен малого тазу дає змогу виконання симультанних операцій на органах малого тазу при наявності структурних змін внутрішніх геніталій.

Одним з основних показників ефективності запропонованого комплексного лікування варикозного розширення яєчникових вен у жінок з функціональним безпліддям та оваріооваріоцелле, консервативної терапії та лапароскопічної резекції гонадної вени при наявності рефлюксу, стало настання спонтанної вагітності у 11 (17,7%) жінок основної групи.

Подальшим етапом комплексного лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріооваріоцелле при відсутності спонтанної вагітності після нормалізації гемодинаміки в венозному басейні малого тазу була подальша корекція репродуктивної функції в залежності від отриманих результатів клінічної, лабораторної та інструментальної оцінки оваріальної функції, гормонального балансу у пацієнток основної групи з урахуванням вікової категорії.

Зважаючи на отримані результати, жінки з функціональним безпліддям та оваріоковаріоцеле мали дефіцит естрадіолу та прогестерону. Знижені рівні естрадіолу на етапі вибору та дозрівання доміантного фолікула призводить до зниження овуляторного піку ЛГ, гальмування темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофолікулярного перезрівання і дегенерації ооцита. Зниження рівня естрадіолу призводить до неповноцінності продукції прогестерону і, зумовленої ним, неповноцінної секреторної трансформації ендометрію.

Для регуляції гормонального балансу нами призначалась корегуюча терапія за схемою замісної гормональної терапії без пригнічення овуляції з застосуванням препаратів, що мають мінімальний вплив на печінковий метаболізм, коагуляцію, вуглеводний та ліпідний обмін без негативних побічних ефектів.

В клінічній практиці використовуються різні прогестагени, які володіють індивідуальними особливостями. Для корекції порушень вмісту прогестерону в нашому дослідженні використано дідрогестерон, який є похідним прогестерону, за структурою та механізмом дії близький до натурального, але має передбачувану біоактивність після внутрішнього вживання. Молекула дідрогестерону відрізняється від природного прогестерону іншим розташуванням в просторі атому водню та однієї з метильних груп. Але саме ці відмінності забезпечують високу активність препарату в таблетованій формі. Він добре абсорбується, після перорального прийому максимальна концентрація його в крові досягається через 0,5-2,5 години.

Перевагою препарату є виражений прогестероновий ефект, який забезпечує повноцінну секреторну трансформацію ендометрію, при відсутності блокуючої дії на овуляторний пік гонадотропінів навіть при прийомі препарату в 21-денному режимі, але в добовій дозі не більше 20 мг. Дідрогестерон не має естрогенного, андрогенного, анаболічного ефекту, мінералокортикоїдної та глюкокортикоїдної активності, повністю позбавлений тимолітичного впливу. Нормалізація вмісту прогестерону на фоні прийому дідрогестерону дає

можливість покращити властивості ендометрію, ліквідувати спастичну готовність міометрію та міофібрил судинних стінок, нормалізувати місцевий імунітет. Дідрогестерон зберігає позитивний ефект естрогенів на метаболізм вуглеводів, вмісту білка та його фракцій, рівень ліпідів крові, кістковий метаболізм. Більш того, препарат не впливає на агрегацію тромбоцитів, активність факторів коагуляції і систему фібринолізу, не має негативного впливу на функцію печінки, не володіє термогенним ефектом.

Другим компонентом замісної гормональної терапії (ЗГТ) є аналоги натуральної молекули естрадіолу в етерифікованій (естрадіолу валерат) або мікронізованій (17b-естрадіол) формі. 17b-естрадіол ідентичний до людського естрогену, який продукується яєчниками. Він синтезується з рослин та не містить тваринного матеріалу. 17b-естрадіол добре всмоктується після введення внутрішньо та екстенсивно метаболізується спочатку слизовою оболонкою кишечника, а потім – при першому проходженні крізь печінку. Головні метаболіти 17b-естрадіолу – естрон та естрону сульфат – частково відновлюються до 17b-естрадіолу. Існує зворотна рівновага між 17b-естрадіолом, естроном та естрона сульфатом, яка контролюється безпосередньо концентраціями естрогенів і впливом прогестагенів.

Ступінь всмоктування 17b-естрадіолу залежить від розміру частинок. Мікронізований 17b-естрадіол легко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Після досягнення рівновагової концентрації середній рівень 17b-естрадіолу, який вводиться 1 раз на день в дозі 2 мг, залишається стабільним та складає від 58 до 67 пг/мл (212-245 пмоль/л). При пероральній дозі 1 мг 1 раз на добу середня концентрація в крові сягає 28 пг/мл (103 пмоль/л).

Дідрогестерон, при вживанні одночасно з 17b-естрадіолом, не спричиняє клінічно значимого впливу на кінетику та рівновагову концентрацію 17b-естрадіолу та його метаболітів.

Препарати корегуючої гормональної терапії (дидрогестерон в дозуванні 10 мг 2 рази на добу з 16 по 25 день циклу для підтримки функції жовтого тіла або комбінацію 17b-естрадіолу 2 мг та дидрогестерону 10 мг для гормональної

корекції першої та другої фази циклу в безперервному режимі) застосовували протягом 6 місяців в залежності від клінічної картини, овуляторної функції, результатів гормонального обстеження.

Так, оцінюючи динаміку клінічних симптомів на фоні отриманого лікування та через 3 місяці після його відміни, на дисменорею через 3 місяці лікування скаржились 9 (16,1%) пацієнок, а через 6 місяців – 5 (9,6%), тоді як через 3 місяці після припинення лікування альгоменорея та вегетативні прояви мали 2 (3,2%) пацієнтки. Передменструальний синдром зберігався у 11 (19,3%) пацієнок на протязі 3 місяців лікування, через 6 місяців – у 5 (8,1%), через 3 місяці після припинення лікування у 2 (3,2%). Аномальні маткові кровотечі мали місце лише у 5 (8,1%) жінок через 3 місяців після припинення лікування, а саме менорагії – 1 (1,6%), периовуляторні кровотечі – 4 (6,4%). У 7 (12,9%) пацієнок були менорагії протягом 3 місяців лікування, у 5 (8,1%) – периовуляторні кровотечі.

Враховуючи вплив гемодинаміки малого тазу на функцію яєчників, була проведена об'єктивна оцінка гормонального профілю та репродуктивних пептидів жінок після проведеного комплексу консервативного лікування варикозного розширення вен малого тазу з лапароскопічною резекцією гонадної вени при наявності рефлюкса та корегуючої гормональної терапії. Було проаналізовано концентрацію стероїдних гормонів в сироватці крові в фолікулярну, периовуляторну та секреторну фази менструального циклу та рівень антимюлерового гормону.

Так, протягом різних фаз менструального циклу мало місце статистично вірогідна нормалізації гормональних показників – ФСГ, ЛГ, естрадіол та прогестерон враховуючи вікову кореляцію. Вивчаючи концентрацію антимюлерового гормону у жінок основної групи після проведеного комплексного лікування встановлено що пацієнтки раннього репродуктивного віку, а саме 21-27 років, мали статистично вірогідно збільшення даного показника $1,2 \pm 0,1$ нг/мл до лікування проти $2,1 \pm 0,1$ нг/мл, тоді як в більш старших вікових категоріях різниця показників не була настільки вираженою,

зокрема в віковій категорії 36-42 роки – $0,6 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,8 \pm 0,1$ нг/мл, що корелювало з більш високими показникам ФСГ в фолікулярну фазу циклу та меншою кількістю антральних фолікулів при ультразвуковому дослідженні незважаючи на проведене лікування, що свідчить про основоположне значення віку в реалізації репродуктивної функції.

Отже, аналізуючи концентрації основних гормонів в різні фази менструального циклу, овуляторну функцію, стан венозної гемодинаміки при ультразвуковому обстеженні з доплерівським картуванням встановлено відновлення функціонування яєчникового фолікулярного апарату в умовах покращення кровообігу в венозному басейні малого тазу з нормалізацією гормонального профілю в більшості випадків після впроваджені методики двоетапного лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріокаріоцеле, що передбачає відновлення кровозабезпечення органів малого тазу за рахунок консервативної терапії порушення гемодинаміки в басейні малого тазу при оваріокаріоцеле в комплексі з лапароскопічною резекцією гонадної вени з подальшою індивідуальною гормональною корекцією циклу.

Одним з основних критерії ефективності впроваджені методики лікування функціонального безпліддя у жінок з оваріокаріоцеле став аналіз настання вагітності після проведеного лікування. Так, після завершення першого етапу лікування, направлено на нормалізацію гемодинаміки в венозному басейні малого тазу, який передбачає консервативне лікування оваріокаріоцеле з/без варикозною дилатацією інших венозних колекторів поєднанні з лапароскопічною резекцією яєчникових вен при наявності в них рефлюксу, настання спонтанної вагітності мало місце у 11 (17,7%) жінок основної групи. Після проведення другого етапу лікування функціонального безпліддя при оваріокаріоцеле, який передбачає індивідуальну гормональну корекцію в залежності від концентрації основних статевих гормонів в різні фази менструального циклу, спонтанне настання вагітності мало місце у 34 (54,8 %) пацієнток. Сімнадцять (27,4%) пацієнток, в яких не спостерігалось настання спонтанної вагітності, після проведеного лікування були направлені на

програми ДРТ. Слід відмітити, що з них 12 пацієнок були старшої вікової категорії 36-42 років, в яких не відмічалось статистично вірогідне покращення показників оваріальної функції після проведеного комплексного лікування, що ще раз підтверджує значення віку в реалізації репродуктивної функції. Після застосування різних методів ДРТ 9 (14,5%) пацієнок отримали вагітність, яка закінчилася народженням дитини, що свідчить про значну роль гемодинаміки органів малого тазу, зокрема в його венозному басейні для настання не тільки спонтанної вагітності, але і в циклах контрольованої стимуляції овуляції для адекватної відповіді яєчників, росту ендометрію з подальшою нідацією плідного яйця.

Отже, отримані клінічні, лабораторні та інструментальні дані, а також аналіз ефективності впровадженого комплексного лікування дають можливість стверджувати, що запропоновані методики індивідуальної корекції функціонального безпліддя на тлі варикозного розширення яєчникових вен є ефективними. Вибір способу лікування безпліддя з урахуванням венозної гемодинаміки в гонадних венах, їх анатомічних характеристик дозволяє в переважній більшості випадків досягти покращення функціонального стану яєчничового фолікулярного апарату з подальшою нормалізацією гормонального фону, що сприяє не тільки відновленню репродуктивної функції жінок, але й значно підвищує якість їхнього життя та соціальну активність.

Після проведеного аналізу результатів лікування можна стверджувати, що важливою умовою досягнення клінічного ефекту в лікуванні функціонального безпліддя є етіологічна та патогенетична корекція факторів, зокрема оварікрварікоцеле. Запропонований двоетапний алгоритм терапевтичної впливу на функціональну активність яєчників при безплідді на фоні оваріковарікоцеле є ефективним, безпечним і толерантним не лише для відновлення функції репродуктивної системи, але й для нормального функціонування усього організму в цілому.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасної гінекології - покращення репродуктивного потенціалу жінок з безпліддям на фоні варикозної трансформації гонадних вен шляхом вивчення причинно-наслідкових зв'язків та оптимізації підходів до його діагностики та лікування.

1. Безпліддя – найактуальніша проблема сучасної гінекології на сьогоднішній день, так як частота даної патології в світі коливається від 10-15% до 18-29% та існує стійка тенденція до її швидкого збільшення. Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені етіологічним факторам та патогенетичним аспектам безпліддя, відсутність комплексного аналізу причин виникнення дисфункції яєчників та точного діагнозу призводить до поліпрагмазії гормональних препаратів та низькій їх ефективності, що потребує пошуку нових чинників розвитку даного патологічного стану.

2. Клініко-анамнестичними особливостями жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле є підвищена питома вага пацієток з інтелектуальною диференціацією праці та психоемоційним і фізичним навантаженням, висока частота перенесених дитячих інфекційних захворювань – 85,5%, запальних захворювань внутрішніх органів : з боку ЛОР органів – 53,1%, органів дихання – 56,4%, сечовидільної системи – 43,5%, гінекологічних захворювань – внутрішньої (46,7%) та зовнішньої (24,2%) локалізації , значним відсотком репродуктивних втрат в ранніх термінах (43,5%) регулярним менструальним циклом (77,5%), звичайної тривалості (43,6%) з менорагією (54,8%) протягом понад 6,4 діб (50,1%) з ациклічними матковими кровотечами (37,1%), дисменореєю (56,4%)

3. Анатомо-функціональний стан органів малого тазу та венозної системи у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле характеризується зменшенням об'єму яєчників $4,1 \pm 0,1$ см³ та кількості антральних фолікулів $3,9 \pm 1,1$ з

тенденцією до зменшення проградієнтно віку, відсутність адекватної секреції ендометрію (83,8%) на фоні 100% збільшення діаметру яєчникових вен переважно «розсипного» типу – 45,2%, переважно лівобічно – 80,6% I ступеню за А. Е Волковим – 75,8% з сповільненням їх кровообігу $0,8 \pm 0,05$ см/с.

4. Дані гормональних досліджень у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле вказують на зниженням концентрації естрадіолу ($34,2 \pm 2,4$ пг/мл) та прогестерону ($5,21 \pm 0,11$ нг/мл) на протязі усього менструального циклу на тлі підвищеного рівня ФСГ в фолікулярній фазі циклу ($10,6 \pm 0,64$ мМО/мл) з підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ, має місце статистично вірогідне зниження показників антимюлерового гормону $1,2 \pm 0,3$ нг/мл та інгібіну В $29,1 \pm 1,5$ пг/мл, що вказує на недостатність яєникового резерву та гормональної функції гонад.

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

6. Жінки з безпліддям та оваріоковаріоцеле 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 $-4,7 \pm 0,11 \text{ см}^3$ та кількості антральних фолікулів $-4,5 \pm 0,02$.

7. Розроблено патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики та лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле, 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 таза за допомогою консервативного терапевтичного комплексу у вигляді комбінації іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти, ультразвукової терапії з гелем актовегіна внутрішньовагінально в поєднанні з висіченням яєчникових вен лапароскопічним доступом в умовах патологічного рефлюксу в нирково-яєчковому з'єднанні; другий етап – регуляція рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в залежності від виду порушення гормонального балансу шляхом використання дидрогестерону або комплексу 17β естрадіолу та дидрогестерону.

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою адекватної діагностики та лікування безпліддя при ехографічному обстеженні органів репродуктивної системи окрім анатомічної та функціональної оцінки органів малого тазу, необхідно звертати увагу на стан тазової венозної системи.

2. У випадку діагностики оваріоковаріоцеле з/без варикозної дилатації інших венозних колекторів таза у жінок з функціональним безпліддям з метою комплексної терапії необхідно покращувати кровозабезпечення органів малого тазу за рахунок нормалізації венозної гемодинаміки в умовах тазового венозного повнокрів'я шляхом запропонованого діагностично-лікувального алгоритму (рис. 5.1).

3. Першочерговим завданням в лікуванні функціонального безпліддя та оваріоковаріоцеле є вплив на варикозну дилатацію яєчникових вен з/без варикозного розширення інших тазових венозних колекторів. Рекомендований патогенетично розроблений комплекс направлений на покращення венозного тону та кровозабезпечення, нормалізацію метаболічних процесів в тканинах малого тазу шляхом використання препарату, який містить комбінацію іглиці ключистої, геспердину метилхалькона та аскорбінової кислоти, що приймається по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців 2 курси з перервою в 1 місяць в поєднанні з внутрішньовагінальною ультразвуковою терапією з використанням гелю актовегіну на протязі 10 днів з 5-го по 15-й день три менструальних цикли 2 курси з перервою в 1 місяць та лапароскопічної резекції гонадної вени при наявності патологічного нирково-яєчникового рефлюкса.

4. Другий етап комплексного лікування функціонального безпліддя при оваріоковаріоцеле представлений регуляцією гормонального балансу за рахунок призначення препарату дідрогестерону 10 мг двічі на добу з 16 по 25 день менструального циклу протягом 6 місяців або комбінації 17 β естрадіола 2 мг та дідрогестерону 10 мг в безперервному режимі 6 місяців з подальшою

оцінкою оваріального резерву та вирішенням питання використання методик ДРТ. Другий етап комплексного лікування недостатності секреторної фази у пацієток з варикозним розширенням венних колекторів органів малого тазу представлений регуляцією гормонального балансу, а саме корекції прогестеронової недостатності шляхом призначення дідрогестерону 10 мг двічі на добу з 16 по 25 день менструального циклу на протязі 6 місяців (рис. 5.5).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахаладзе, М. (2013). Здоров'я жінки крізь призму медицини, демографії, соціології. *Вісник НАН України*, 4, 28-35.
2. Ахметзянов, Р.В., Бредихин, Р.А., Гаптраванов, А.Г.& Фомина, Е.Е. (2016). Исторические аспекты диагностики и лечения варикозной болезни малого таза. Обзор литературы. *Амбулаторная хирургия*, 1-2, 36-43.
3. Бахтияров, К.Р. (2001). Малоинвазивная хирургия в гинекологии. *Фундаментальные науки и прогресс клин. Медицины*, 58.
4. Булавенко, О.В., Григоренко, А.Н., & Сливка, Э.В.(2016). Хирургическая коррекция состояния недостаточности лютеиновой фазы у женщин с варикозным расширением гонадных вен. *Сборник трудов конференции*, 159-164.
5. Булавенко, О.В. & Дощечкин, В.В. (2017). Ультрасонографическая оценка овуляторной стигмы и прогноз исхода роста доминантного фолликула. *Репродуктивна ендокринологія*, 4 (36), 36-42.
6. Булавенко, О.В., & Коцюбська, І.Ю.(2016). Оцінка діагностичної ролі ендометріального глікоделіну у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(1) 20, 50-52.
7. Булавенко, О.В., & Коцюбська, І.Ю. (2017). Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя у жінок з ожиріння в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 37-41.
8. Безнощенко, Г. Б. (2001). Неоперативная гинекология. *Мед. книга*, 392 с.
9. Бенюк, В. А., Никонюк, Т. Р. & Ластовецкая, Л. Д. (2008). Современные подходы к комплексной коррекции дисменореи. *Здоровье женщины*, 1 (33), 120 – 122.

10. Березнякова, А. И. (2000). Патологическая физиология : учебник. *Изд-во НФАУ*, 448 с.
11. Богачев, В.Ю. (2016). Варикозная болезнь вен малого таза. *Гинекология*, 8(4), 64-67.
12. Бредихин, Р.А., Игнатъев, И.М., Фомина, Е.Е. & Михайлов, М.К. (2012). Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 18(1), 63-69.
13. Бредихин, Р.А., Игнатъев, И.М., Фомина, Е.Е. и др. (2012). Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 18(1), 63-69.
14. Богачев, В.Ю. (2016). Варикозная болезнь вен малого таза. *Гинекология*, 8(4), 64-67.
15. Вдовиченко, Ю.П. , Бабкина, Т.М., & Волик, Н.К. (2013). Значение оценки импульсной доплерометрии сосудов маточно-фетопалцентарного комплекса при плацентарной дисфункции. *Здоровье женщины №9 (85)*. 87-90.
16. Воробьева, Е.Н, Воробьев, Р.И. & Шарлаева, Е.А. (2016). дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2 (1), 21-35.
17. Веропотвелян, П.Н., Веропотвелян, Н.П. & Авксентьев, О.Н. (2011). Варикозная болезнь вен малого таза, обусловленная дисплазией соединительной ткани. *Жіночий лікар*, 5, 15-17.
18. Гаврилов, С.Г., Кириенко, А.И. (2015). Варикозная болезнь таза. М: Планида ТМ.
19. Гус, А.И., Хамошина, М.Б., Семендяева, М.А. & Бачурина, С.М. (2011). Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза. *Сибирский медицинский журнал*, 6, 252–255.
20. Гаврилов, С.Г., Шиповский, В.Н., Каралкин, А.В. & Максимова, М.А. (2011). Случай успешного лечения тазового венозного полнокровия, обусловленного синдромом Мея-Тернера. *Флебология*, 1, 68-71.

21. Гус, А.И., Хамошина, М.Б., Семендяева, М.А. и др. (2011). Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь малого таза. *Сибирский медицинский журнал. Иркутск*, 6, (2), 252–255
22. Жук, С.И., Ночвина, Е.А. & Чечуга, С.Б.(2015). Оценка гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли. *Охрана материнства и детства*, 2 (26), 26-29.
23. Коханевич, Е. В. (2006). Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. *Триада-Х*, 480 с.
24. Лахно, И.В. (2009). Хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога. *Здоровье женщины*, 7 (43), 54–58.
25. Межевитинова, Е.А., Прилепская, В.Н.(2017). Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи. *Гинекология* 19 (4), 4-9.
26. Михалевич, С. И. (2014). Бесплодный брак. Диагностика женского бесплодия: практическое руководство по обследованию и диагностике : метод. Рекомендации. *БелМАПО* , 44 с.
27. Ночвіна, О.А. (2016). Доплерометричні характеристики мозкового кровообігу у жінок із синдромом хронічного тазового болю. *Вісник морфології*, 1(22), 134-137.
28. Ночвіна, О.А., & Жук, С.І. (2014). Синдром хронічного тазового болю в генезі стрес-індукованого безпліддя у жінок репродуктивного віку. *З турботою про жінку*, 2 (50), 181-184.
29. Ночвіна, О.А. (2016). Функціональний стан ендотелію у жінок з синдромом хронічного тазового болю. *Здоровье женщины*, 1 (107), 150-153.
30. Протопопова, Н.В. , Семендяев, А.А. & Бочков, В.В. (2012). Редкие формы пелвалгий у женщин и способы их коррекций. *Журнал акушерства и женских болезней*, VII (3), 45–49.
31. Павленко, Н.И., Писклаков, А.В., Медяникова, И.В. & Баринов, С.В. (2015). Современный подход к диагностике и лечению овариоцеле у

девочек-подростков. *Фундаментальные исследования*, 1–7, 1401–1404.

32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. (2013). *Флебология*, 7(2-2), 1-47.

33. Суховатых, Б.С., Суховатых, М.Б. (2012). Патогенетическое обоснование миниинвазивного лечения варикозной болезни вен малого таза. *Новости хирургии*, 1, 54–61.

34. Соколов, А.А. (2018). Варикозная болезнь малого таза. *Акушерство и гинекология*, 5, 15-18.

35. Студеннікова В. В., Севергіна Л. О., Синявін Г. В. (2019). Патогенез слабкості венозної стінки при варикозному захворюванні вен. *Хірургія*, (10), 69-74.

36. Фомина, Е.Е. (2012). Ультразвуковое дуплексное сканирование в диагностике и оценке результатов хирургического лечения варикозной болезни вен малого таза. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань*.

37. Фомина, Е.Е., Ахметзянов, Р.В. & Тухбатуллин, М.Г. (2016). Методология ультразвукового исследования при варикозной болезни вен таза. *Практическая медицина*, 9(101), 53-58.

38. Цуканов, Ю.Т., Цуканов, А.Ю. & Левданский, Е.Г. (2015). Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 21(2), 94-100.

39. Цуканов, А. Ю., Рудченко, Н.В., Ахметов, Д.С. & Алябушев С.Ф. (2019). Модель варикоза малого таза в хроническом эксперименте. *Урология*, 1, 28-31.

40. Чечуга, С.Б. & Сілін, Г.А. (2015). Хірургічне лікування овариоварикоцеле III ступеня з мінімального доступу у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*, 99 (3), 53-55.

41. Чечуга, С.Б. & Силян, Г.А. (2015). Патогенетическое обоснование консервативного лечения овариоварикоцеле у женщин репродуктивного возраста. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*, 40 (4), 26-31.

42. Чечуга, С.Б. & Сілін, Г.А. (2015). Больовой синдром у жінок

репродуктивного віку з оваріооваріокоцеле. Клінічна характеристика. Вісник Вінницького національного медичного університету, 1(19), 138-140.

43. Чечуга, С.Б., Григоренко, А.М. & Сілін, Г.А. (2014). Роль ультразвукового дослідження в діагностиці оваріооваріокоцеле серед жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*, 9 (95), 163-165

44. Хартинг, О. (2010). Синдром сдавления левой почечной вены в аорто-мезентериальном пинцете (nutcrackersyndrome). *Флеболомфология*, 36, 10-15.

45. Щеглов, Э.А., Алонцева, Н.Н. (2015). Конгресс западного побережья американского венозного форума «Вызовы и полемика в лечении венозной патологии» (30 апреля-2 мая 2015 года, г. Напа, США). *Новости хирургии*, 23(5), 582-587.

46. Шахворостова, Т.В. (2016). Исследование взаимосвязи механизмов психологической и медицинской этиологии женского бесплодия. *Вестник марийского государственного университета*, 10, 3 (23), 28-34.

47. Arul, Ganeshan (2007). PelvicpainduetoPelvicCongestionSyndrome: TheRoleofDiagnosticandInterventionalRadiology. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*, 30, 1105–1111.

48. Liddle, A.D. (2007). Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices , 22, 100–104.

49. Belenky, A., Bartal, G., Atar E., Cohen, M., Bachar G.(2012). Ovarian varices in healthy female kidney donors: incidence, morbidity, and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*, 179(3), 625-627.

50. Hansrani, V., Morris, J., Caress, A., &Payne, K. (2016). Is pelvic vein incompetence associated with symptoms of chronic pelvic pain in women? A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 196, 21-25.

51. Triolo, O., Lagana, A.&Sturlese, E. (2013). Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J Clin Med Res*, 5(3), 153-163.

52. Karcaaltincaba, M., Karcaaltincaba, D.&Dogra, V. (2008). Pelvic congestion syndrome. *Ultrasound Clinics*, 3(3), 415-425.

53. Cicchiello, L.A., Hamper, U.M.& Scoutt, L.M. (2010). Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain. *Ultrasound Clinics*, 5(2), 209-231.
54. Freedman, J., Ganeshan, A.& Crowe, P.M. (2010). Pelvic congestion syndrome: the role of interventional radiology in the treatment of chronic pelvic pain. *Postgrad Med J*,86(1022),704-710.
55. Oklu, R., Habito, R., &Walker T.G. (2012). Pathogenesis of varicose veins. *J Vasc Interv Radiol*, 23(1), 33-39.
56. Phillips, D., Deipolyi, A.R.& Hesketh R.L. (2014). Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J Vasc Interv Radiol*, 25(5), 725-33.
57. O'Brien, M.T., Gillespie, D.L.(2015). Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 3(1), 96-106.
58. Perkov, D., Vrkic Kirhmajer, M., Novosel, L.& Popic Ramac J. (2016) Transcatheter ovarian vein embolisation without renal vein stenting for pelvic venous congestion and nutcracker anatomy. *Vasa*, 45(4), 337-341.
59. Rolim, D., Sampaio, S.& Teixeira J.F. (2015). Pelvic congestion syndrome — a clinical report. *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc*, 22(1), 53-56.
60. Arthurs, O.J., Mehta, U.&Set, P.A. (2012). Nutcracker and SMA syndromes: what is the normal SMA angle in children? *Eur J Radiol*, 81(8),854-861.
61. Kim,K.W., Cho,J.Y., Kim,S.H.&Yoon,J.H. (2011). Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. *Eur J Radiol*, 80(3), 648-654.
62. Inal, M., Karadeniz, Bilgili, M.Y.& Sahin, S. (2014). Nutcracker syndrome accompanying pelvic congestion syndrome; color doppler sonography and multislice CT findings: a case report. *Iran J Radiol*, 11(2),11075.
63. Gulleroglu, K., Gulleroglu, B.&Baskin E. (2014). Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*, 3(4), 277-281.
64. Skeik, N., Gloviczk,i P.& Macedo, T.A. (2011). Posterior nutcracker syndrome. *Vasc Endovascular Surg*, 45(8), 749-755.

65. Rastogi, N., Kabutey, N.K.& Kim, D. (2012). Incapacitating pelvic congestion syndrome in a patient with a history of May-Thurner syndrome and left ovarian vein embolization. *Ann Vasc Surg*, 26(5), 732e-711e.
66. Shah, R., Hofmann, L.V. (2016). Endovascular stent placement for May-Thurner syndrome in the absence of acute deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*, 27(2), 167-173.
67. Huang, C., Shelkey, J., Singh, H.& Silvis M. (2013). Chronic hip pain as a presenting symptom in pelvic congestion syndrome. *J Vasc Interv Radiol*, 24(5), 753-755.
68. Kim, A.S., Greyling, L.A.& Davis L.S. (2017). Vulvar varicosities: a review. *Dermatol Surg*, 43(3), 351-356.
69. Knuttinen, M.G., Carrillo, T.& Mar, W. (2015). Pelvic venous insufficiency: imaging diagnosis, treatment approaches, and therapeutic issues. *AJR Am J Roentgenol*, 204(2), 448-458.
70. Koo, S., Fan C.M. (2014). Pelvic congestion syndrome and pelvic varicosities. *Tech Vasc Interv Radiol*, 17(2), 90-95.
71. Champaneria, R., Shah, L., Moss J.& Gupta, J.K. (2016). The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. *Health Technol Assess*, 20(5), 1-108.
72. Jenayah, A.A., Saoudi, S., &Chelli D. (2015). Ovarian vein thrombosis. *Pan Afr Med J*, 21, 251.
73. Kearon, C. (2013). Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ*, 168(2), 183-194.
74. Labropoulos, N., Malgor, R.D., Comito, M., Gasparis, A.P. et.al. (2015). The natural history and treatment outcomes of symptomatic ovarian vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 3(1), 42-47.
75. Tu, F.F., Hahn, D.& Steege, J.F. (2010). Pelvic congestion syndrome-associated pelvic pain: a systematic review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv*, 65(5), 332-340.

76. Durham, J.D., Machan, L. (2013). Pelvic congestion syndrome. *SeminIntervent Radiol*, 30(4), 372-380.
77. Sharma, K., Bora, M.K., Varghese, J. et.al. (2014). Role of trans vaginal ultrasound and Doppler in diagnosis of pelvic congestion syndrome. *J Clin Diagn Res*, 8(7), OD05-OD07.
78. Ricci, S., Moro, L., Minotti, G.C.et.al. (2017). Valsalva maneuver in phlebologic practice. *Phlebology*, 33(2), 75-83.
79. Hansrani, V., Dhorat, Z.& McCollum, C.N. (2016). Diagnosing of pelvic vein incompetence using minimally invasive ultrasound techniques. *Vascular*, 25(3), 253-259.
80. Labropoulos, N., Jasinski, P.T., Adrahtas, D.et.al. (2016). Standardized ultrasound approach to pelvic congestion syndrome. *Phlebology*, 32(9), 608-619.
81. Malinova, M.& Shopov, A. (2012). Current echography diagnosis of pelvic congestion syndrome. *Akush Ginekol (Sofia)*, 51(Suppl 1), 10-15.
82. Malgor, R.D., Adrahtas, D., Spentzouris, G.et.al. (2014). The role of duplex ultrasound in the workup of pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2(1), 34-38.
83. Jeanneret, C., Beier, K., von Weymarn, A.& Traber J. (2016). Pelvic congestion syndrome and left renal compression syndrome — clinical features and therapeutic approaches. *Vasa*, 45(4), 275-282.
84. Juhan, V. (2015). Chronic pelvic pain: an imaging approach. *Diagn Interv Imaging*, 96(10), 997-1007.
85. Wozniak, S. (2016). Chronic pelvic pain. *Ann Agric Environ Med*, 23(2), 223-226.
86. Smith, P.C. (2012). The outcome of treatment for pelvic congestion syndrome. *Phlebology*, 27(Suppl 1), 74-77.
87. Haurani, M.J., Gregio, T.K.& Go, M.R. (2014). Ervention for pelvic congestion syndrome is pelvic pain relief and patient satisfaction. *phat Disord*,2(3), 268-273.
88. Bouvier, A., Labriffe, M. (2016). MRI Dilating venous disease: aspect

to different vascular and venographic insufficiency. *Diagn Interv territories. Med Hypotheses*, 91, 73-76.

89. Gupta, R., Gupta, A. & Aggarwal, N. (2015). Variations of gonadal veins: embryological prospective and clinical significance. *J Clin Diagn Res*, 9(2), AC08-AC10.

90. Leiber, L.M., Thouveny, F. & Berthier, E. (2014). Willoteaux aspects of pelvic venous Imaging, *95(11)*, 1091.

91. Motta-Ramírez, G.A., Ruiz-Castro, E., Torres-Hernández, V. et.al. (2013). The role of the computed tomography in the identification of the syndrome of pelvic congestion. *Ginecol Obstet Mex*, 81(7), 389-402.

92. Cimsit, C., Yoldemir, T., Tureli, D. & Aribal, M.E. (2016). Evaluation of sacroiliac joint MRI for pelvic venous congestion signs in women clinically suspected of sacroiliitis. *Acta Radiol*, 58(7), 849-855.

93. Shi, W.Y., Gu, J.P., Lou, W.S. & Chen, G.P. (2015). Left ovarian vein dilation or pelvic congestion syndrome secondary to abdominal aortic dissection: incidental findings on CT angiography. *Clin Imaging*, 39(3), 480-483.

94. Winer, A.G., Chakiryan, N.H., Mooney, R.P. et.al. (2014). Secondary pelvic congestion syndrome: description and radiographic diagnosis. *Can J Urol*, 21(4), 7365-7368.

95. Balica, A.C., Nassiri, N. & Horne, J. (2015). Pelvic congestion syndrome. *J Minim Invasive Gynecol*, 22(6S), S152.

96. Borghi, C., Dell'Atti, L. (2016). Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 293(2), 291-301.

97. Singh, N., Malik, E., Banerjee, A. et.al. (2013). «Anti-Mullerian Hormone: Marker for Ovarian Response in Controlled Ovarian Stimulation for IVF Patients»: A First Pilot Study in the Indian Population. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 63 (4), 268–272.

98. Vural, B., Cakiroglu, Y., Vural, F. & Filiz, S. (2014). Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 289 (6), 1355–1361.

99. Ascutto, G. (2012). Pelvicveinincompetence: areviewofdiagnosisandtreatment. *Phieboiymphoigy*, 19(2), 84-90.

Додаток А

Додаток А1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 (навчальної) роботи Вінницького
 національного медичного
 університету ім.М.І.Пирогова
 д. мед.н., професор. Гумінський Ю.Й.
 «26» серпня 2020 р.

АКТ

Впровадження науково-практичних результатів кандидатської дисертації
 аспіранта кафедри акушерства та гінекології № 2
 Вінницького національного медичного університету
 Астахової Олени Василівни
 «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
 оваріоковаріоцеле»

На кафедрі акушерства та гінекології №1 медичного університету до курсу практичних занять та лекцій з акушерства та гінекології до розділу «Захворювання жіночої репродуктивної системи. Планування сім'ї» залучені такі положення та висновки дисертації:

Отримані дані показників кровотоку в яєчникових венах і рівня стероїдних гормонів у жінок фертильного віку з безпліддям та оваріоковаріоцеле можуть бути використані в практичній охороні здоров'я як особливості під час розподілу пацієнток для призначення лікування непліддя.

Для застосування результатів розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики та лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле, який базується на клінічних даних, результатах інструментальних методів обстеження та представлений двохетапною схемою: перший етап – покращення венозної гемодинаміки на фоні варикозного розширення яєчникових вен з/без дилатації інших венозних колекторів таза; другий етап - регуляція рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в залежності від виду порушення гормонального балансу.

Отримані результати можуть бути використані в практичній медицині для більш точної діагностики порушень менструального циклу у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле та подальшої розробки індивідуального лікування вищевказаних станів.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1
 Д.мед.н. Чайка.Г.В.

Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП ВМКПБ №2
 Фесун А.С. Серпня 2020р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Астахової Олени Василівни
 «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
 оваріоковаріоцеле»

9. **Найменування пропозиції:** Використання висновків та практичних рекомендацій до застосування підвищення ефективності лікування пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцеле.
10. **Ким запропонований:** Астахова О.В. Кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
11. **Джерело інформації:**
 - дисертаційна робота Астахової Олени Василівни «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле»,
 - 2. - Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.
12. **Де впроваджено:** жіноча консультація КНП ВМКПБ №2, гінекологічне відділення КНП ВМКПБ №2
13. **Термін впровадження:** 2019-2020рр.
14. **Загальна кількість спостережень:** 117
15. **Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
 - Підвищення точності діагностики у **1,5-2 рази.**
 - Підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле у **2рази.**
16. **Зауваження, пропозиції:** немає

Дата: 12.08. 2020 р..

Директор КНП ВМКПБ №2



Додаток АЗ



«17» липня 2020р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Астахової Олени Василівни
«Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
оваріковарікоцеле»

1. **Найменування пропозиції:** Використання висновків та практичних рекомендацій до застосування підвищення ефективності лікування пацієнток з безпліддям та оваріковарікоцеле.
2. **Ким запропонований:** Астахова О.В. Кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. **Джерело інформації:**
- дисертаційна робота Астахової Олени Василівни «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріковарікоцеле»,
1. - Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.
4. **Де впроваджено:** жіноча консультація КНП ВМКПБ №1, гінекологічне відділення КНП ВМКПБ №1
5. **Термін впровадження:** 2019-2020рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 117
7. **Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
Підвищення точності діагностики у **1,5-2 рази**.
Підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле у **2рази**.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Дата: 17.07.2020р

Відповідальний за впровадження

Директор КНП ВМКПБ №1

Банах О. Л.



Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник лікувально-профілактичного
закладу «Інномед центр ендокхірургії»
Антонюк Є.С.



«10» липня 2020р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Астахової Олени Василівни
«Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
оваріоковаріоцеле»

- 25. Найменування пропозиції:** Використання висновків та практичних рекомендацій до застосування підвищення ефективності лікування пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцеле.
- 26. Ким запропонований:** Астахова О.В. Кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
- 27. Джерело інформації:**
- дисертаційна робота Астахової Олени Василівни «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле»,
4. - Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.

Де введено: лікувально-профілактичний заклад «Інномед центр ендокхірургії»

- 28. Термін впровадження:** 2019-2020рр.
- 29. Загальна кількість спостережень:** 117
- 30. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
Підвищення точності діагностики у **1,5-2 рази**.
Підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле у **2 рази**.

31. Зауваження, пропозиції: немає

Дата: 10.07.2020 р



Відповідальний за впровадження

Керівник лікувально-профілактичного
закладу «Інномед центр ендокхірургії» Антонюк Є.С.

Додаток А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП МЛ «Центр
Матері та Дитини»
Присяжнюк В.П.

«20» серпня 2020р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Астахової Олени Василівни
«Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
оваріковарікоцеле»

- 17. Найменування пропозиції:** Використання висновків та практичних рекомендацій до застосування підвищення ефективності лікування пацієнток з безпліддям та оваріковарікоцеле.
- 18. Ким запропонований:** Астахова О.В. Кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
- 19. Джерело інформації:**
- дисертаційна робота Астахової Олени Василівни «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріковарікоцеле»,
3. - Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.
- 20. Де впроваджено:** жіноча консультація КНП МЛ «Центр Матері та Дитини », гінекологічне відділення КНП МЛ «Центр Матері та Дитини »
- 21. Термін впровадження:** 2019-2020рр.
- 22. Загальна кількість спостережень:** 117
- 23. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
Підвищення точності діагностики у **1,5-2 рази**.
Підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям та оваріковарікоцеле у **2рази**.
- 24. Зауваження, пропозиції:** немає

Дата: 20.08.2020 р.

Відповідальний за впровадження

Директор КНП МЛ «Центр Матері та Дитини » Присяжнюк В.П.

Додаток А6



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор КМАПО ім.
 П.Л.Шупика, член-кореспондент
 академії НАМН України, проф.
 Вдовіченко Ю.П.

[Signature] 07 2010 р.

АКТ

Впровадження науково-практичних результатів кандидатської дисертації
 аспіранта кафедри акушерства та гінекології № 2
 Вінницького національного медичного університету
 Астахової Олени Василівни
 «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
 оваріоковаріоцеле»

На кафедрі акушерства, гінекології та медицини плода КМАПО ім.
 П.Л.Шупика до курсу практичних занять та лекцій з акушерства та
 гінекології до розділу «Захворювання жіночої репродуктивної системи.
 Планування сім'ї» залучені такі положення та висновки дисертації:

Отримані дані показників кровотоку в яєчникових венах і рівня стероїдних гормонів у жінок фертильного віку з безпліддям та оваріоковаріоцеле можуть бути використані в практичній охороні здоров'я як особливості під час розподілу пацієнток для призначення лікування непліддя.

Для застосування результатів розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики та лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле, 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 тазу; другий етап - регуляція рівня статевих гормонів – естрадіолу та прогестерону в залежності від виду порушення гормонального балансу.

Отримані результати можуть бути використані в практичній медицині для більш точної діагностики порушень менструального циклу у жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле та подальшої розробки індивідуального лікування вищевказаних станів.

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та
 медицини плода КМАПО ім. П.Л.Шупика

проф. Жук С.І.

Додаток А7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Київський міський
пологовий будинок №2» Пехньо Т.В.

«4» 08 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Астахової Олени Василівни
«Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з
оваріоковаріоцеле»

1. **Найменування пропозиції:** Використання висновків та практичних рекомендацій до застосування підвищення ефективності лікування пацієнток з безпліддям та оваріоковаріоцеле.
2. **Ким запропонований:** Астахова О.В. Кафедра акушерства і гінекології №2, Вінницький національний медичний університет (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. **Джерело інформації:**
- дисертаційна робота Астахової Олени Василівни «Патогенетичні аспекти лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку з оваріоковаріоцеле»,
1. - Астахова О.В. (2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.

Де впроваджено: КНП «Київський міський пологовий будинок №2»

1. **Термін впровадження:** 2019-2020рр.
2. **Загальна кількість спостережень:** 117 з них 26 при КНП «Київський міський пологовий будинок №2»
3. **Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
Підвищення точності діагностики у **1,5-2 рази**.
Підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле у **2рази**.
4. **Зауваження, пропозиції:** немає

«4» 08 2020р.

Відповідальний за впровадження заст.головного
лікаря по медичному забезпеченню

Кондратенко В.Я.

Директор КНП «Київський міський
пологовий будинок №2»



Пехньо Т.В.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Астахова, О.В.(2018). Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріоковаріоцеле. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 55-60.
2. Astakhova, O.V., Malinina, O. B. &Hryhorenko, A. M. (2018). *Second International Conference of European Academy of Science*, 110-111.
3. 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.
4. Astakhova, O.V., Hryhorenko, A. M., Malinina, O. B. &Taran, O. A. (2020). Anatomic-functional state of pelvic organs in women with infertility and ovaricovaricocele. *International Academy Journal Web of Scholar*, 2 (44), 52-58.
5. Astakhova, O.V.(2020). Patogenetic aspectsof infertilityin women ofreprodutiveage withovarian varicocele.*World ScienceMultidisciplinary Scientific Edition*, 6(58), 2, 9-13

АНКЕТА

1. Прізвище, ім'я, по-батькові _____
2. Вік _____;
3. Місце роботи _____
4. Професія _____
5. Професійні шкідливості – побутові забруднення, пил, хімічні речовини, УФ, радіактивне опромінення, праця з комп'ютером, рентген-опромінення, запах, вписати - ні/так _____
6. Домашня адреса, телефон _____
7. Соціальне положення: робоча, службовка, домогосподарка, студентка
8. Освіта: початкова, середня, вища
9. Скарги хворі _____
Тазові болі ні /так _____
 - характеристика болю (пекучий, гострий, ріжучий, тупий, ниючий, пульсуючий, колючий, постійний, періодичний або інше) _____
 - як з'явився біль _____
 - як змінювався біль на протязі часу _____
 - що полегшує біль _____
 - як біль впливає на сон, фізичну активність, можливість працювати, настрій, подружнє життя, соціальну активність, сексуальну активність _____
 - яке лікування Ви отримували _____
 - ефект від лікування _____
 - побічні ефекти лікування _____Біль в животі ні/так _____
10. Анамнез захворювання _____

11. Гінекологічний анамнез:
Вік менархе: менструації з _____ років, по _____ днів, через _____ днів;
встановились – відразу, через _____;
Крововтрата незначна, помірна, значна
Тривалість кровотеч - менше 3 днів, від 3 до 6 днів, більше 6 днів
Регулярні, нерегулярні;

Болісні, безболісні, іррадіація та характер болю (безболісні; слабкий біль, не потребує прийому анальгетиків; виражений біль, анальгетики ефективні; різко виражений біль, анальгетики неефективні);

Порушення працездатності - не виникає, рідко знижується, помірно знижується, різко знижується

Виникнення загально соматичних порушень (головний біль, нудота, блювання, діарея тощо) - немає, поодинокі, виникають часто

Наявність кровотеч - в середині циклу, перед початком наступного циклу, після менструації.

Аменорея: первинна, вторинна; тривалість _____; з чим пов'язує її виникнення сама пацієнтка. Наявність перед менструального синдрому: так, ні.

Дата останньої менструації _____

Передменструальні симптоми (ПС): затримка рідини, периферичні набряки, збільшення маси тіла, посилення апетиту, дратівливість, набряклість молочних залоз

Передменструальний синдром (ПМС): слабкий фізіологічний дискомфорт, затримка рідини / набряки, набряк молочних залоз, збільшення маси тіла, погіршення концентрації уваги

Передменструальні дисфоричні розлади (ПМДР): депресивний стан, неспокій, лабільність настрою, агресивність, дратівливість, зниження інтересу до життя, погіршення зосередженості, швидка втомлюваність, зміни апетиту, безсоння/сонливість, порушення самоконтролю, фізикальні симптоми (масталгія, суглобовий біль, набряки, збільшення маси тіла)

12. Статева функція:

Початок статевого життя: до 16, 16-18, 18-20, більше 20

Регулярність статевого життя: так, ні

Біль при статевому акті: так, ні.

Безпліддя: так, ні

13. Гінекологічні захворювання

Перенесені запальні гінекологічні захворювання:

- гострий або хронічний аднексит (ні, так, в якому віці _____, амбулаторне чи стаціонарне лікування, підвищення температури _____, не було.) Лікування проводилось, якими препаратами _____

- вік, коли захворювання виникло вперше _____

- частота загострень хронічних запальних захворювань

- один раз на декілька років
- один раз на рік
- два і більше раз на рік

Оперативні втручання _____

Ерозія шийки матки: ні, так, методи лікування _____

СПКЯ, в якому році, клінічні прояви: так, ні, проводилось лікування: ні, так

ПОМЦ: по типу ювенільних кровотеч, менорагії, метрорагії, опсоменореї, пройоменореї, альгодисменореї, альгоменореї: ні, так, в якому віці _____; методи лікування

Прийом контрацептивів: ні, так, яких (вказати назву препарату, тривалість застосування: гормональні _____, ВМС, механічні методи, перерваний статевий акт, фізіологічний метод; Невідкладна контрацепція (постинор), КОК, ефективність контрацепції _____, побічні реакції

Безпліддя в шлюбі: ні, так, скільки років _____

Операції:

- на яєчниках: так, ні, які _____
- на трубах: так, ні, які _____
- на матці: так, ні, які _____

Дослідження фолікулогенезу _____

14. Репродуктивна функція:

- Одружена: так, ні;
- Шлюб перший _____ років, другий _____ років.
- Вагітності при першому шлюбі _____, при другому _____
- З них пологів _____. Ускладнення в пологах _____
- Кількість самовільних викиднів: в ранніх термінах _____, в пізніх _____
- Кількість штучних абортів _____, в якому терміні _____
- ускладнення: ні, так, які _____
- завмерлі вагітності _____

15. Анамнез життя: умови проживання – задовільні: так, ні.

Матеріальна забезпеченість: добра, задовільна, незадовільна

Перенесені захворювання: які, в якому віці _____

На диспансерному обліку по якому захворюванню та з якого віку _____

Спадковість обтяжена: ні/так _____

Алергічні реакції: ні/так _____

Шкідливі звички:

Смаління: так, ні, кількість цигарок в день _____

Зловживання алкоголем: так, ні _____

Фізичний стрес: добова робота, часті відрядження _____

Емоційний стрес: так, ні _____

Різка зміна кліматичних поясів: так, ні _____

Дієта, похудіння, різке зменшення ваги _____

16. Соматичний анамнез:

- Хронічні інфекції: так, ні, які- _____
 - Дитячі інфекції: так, ні, які _____
 - Захворювання обміну речовин: цукровий діабет, сечокам'яна хвороба, жовчнокам'яна хвороба, ожиріння, гіпотиреоз, інші _____
 - Алергологічний анамнез: алергічні реакції на щеплення в дитинстві _____
 - алергічні реакції на введення ліків в дитинстві _____
 - алергічні реакції на теперішній час(побутова, харчова алергія, корм для риб тощо) _____
-
- Оперативні втручання: так, ні, які _____
 - Захворювання сполучної тканини: так, ні, які _____
 - Бактеріальні інфекції, гельмінтози, харчові інтоксикації: так, ні _____
 - Захворювання ШКТ(гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба, інші), основні скарги: _____
-
- Стійкі дискінезії ШКТ та жовчовивідних шляхів: діарея, запори, коліти _____
 - Захворювання ССС _____
 - Захворювання системи дихання _____
 - Захворювання сечовивідної системи _____

17. Об'єктивне дослідження:

- Зріст _____ Вага _____
- Індекс маси тіла (маса тіла (кг) / зріст (м) в квадраті): <20
- 20-26
- 26-30
- Шкіра та видимі слизові оболонки: тілесного, блідо-рожевого кольору, бліді, субіктеричні.
- Щитовидна залоза: не збільшена, збільшена _____
- Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються, пальпуються _____

- Молочні залози м'які, безболісні: так / ні _____
- Підшкірно-жирова клітковина розвинута: добре, надмірно, кахексія.
- Кістково-м'язова система _____
- Органи дихання _____
- Органи кровообігу: пульс _____ уд. за хв. Задовільних властивостей так / ні _____
- Артеріальний тиск: нормотонія, гіпертонія, гіпотонія _____
- Серце: тони ритмічні так / ні _____
- Язик: вологий, сухий, чистий, обкладений нашаруванням _____
- Живіт при пальпації: м'який, безболісний, приймає участь в акті дихання, болісний при пальпації в гіпо-, мезо-, епігастральній ділянці, симптоми подразнення очеревини позитивні ні / так _____
- Симптом Пастернацького негативний з обох сторін так / ні _____
- Надлобковий поштовх негативний так / ні _____
- Набряків немає так / ні _____

18. Гінекологічне обстеження: зовнішні статеві органи розвинуті правильно так / ні

- Оволосіння по-жіночому типу так / ні _____
- Варикозне розширення вен вульви: так, ні _____
- Дзеркальний огляд: шийка матки без видимих патологічних змін так / ні _____
- _____
- Виділення слизові, помірні так / ні _____
- Вагінальний огляд: тіло матки в положенні anteflexio, anteversio, retroflexio, retroversio, retrodeviacii, нормальних розмірів, збільшено до _____ тижнів вагітності, щільне, м'яке, рухоме, обмежено рухоме, безболісне при пальпації, болісне при пальпації.
- Склепіння, параметрій вільні _____
- Придатки справа: пальпуються збільшені, тяжисті, болісні, безболісні, пастозні, не пальпуються.
- Придатки зліва:
- Пальпуються збільшені, тяжисті, болісні, безболісні, пастозні, не пальпуються.

19. Лабораторні методи

Загальний аналіз крові

- Гемоглобін _____ Еритроцити _____
- Кольоровий показник _____
- Лейкоцити _____

- Лейкоцитарна формула _____
- ШОЕ _____

СРБ: _____

Гормони крові:

- Кортизол _____
- Естрадіол _____
- ФСГ _____
- ЛГ _____
- ТТГ _____
- прогестерон _____
- тестостерон _____
- пролактин _____

Маркери ендотеліальної дисфункції:

- ендотелін _____
- простациклін _____
- простагландин F2 α _____
- простагландин E _____

Гемостазіограма:

tPA _____

PA – 1 _____

D-дімер _____

Репродуктивні пептиди:

- АМГ _____

- Інгібін В _____

Бактеріоскопічне дослідження виділень: _____

Бактеріологічне дослідження виділень: _____

20. Інструментальні методи

УЗД органів малого тазу: _____

УЗД доплерометрія: _____

Флебографія _____

Лапароскопія _____