## міністерство охорони ЗДОРОВ’Я україни

## Донецький Національний медичний університет

## ім. М. Горького

**КОВАЛЕНКО ДІАНА ЮРІЇВНА**

УДК 616-089+616-006.363.03/618.14.004.14

**ПРЕДГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк - 2013

Дисертацією є рукопис.

# Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

# Науковий керівник:

# доктор медичних наук, професор

**ПОТАПОВ Валентин Олександрович,**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України »,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук

**Жабченко Ірина Анатоліївна,**

ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України»,

завідуюча відділенням патології вагітності і пологів

доктор медичних наук, професор

**СІМРОК Василь Васильович**

Луганський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист відбудеться « 26 » червня 2013 р. о \_\_\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83114, м. Донецьк, пр. Панфілова, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16)

Автореферат розісланий „ 24 ” травня 2013 року.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор О.М. Долгошапко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Проблема збереження репродуктивного здоров’я жінки в умовах загального зниження народжуваності має велике медичне і соціальне значення. Найбільш гостро ця проблема стоїть у жінок з лейоміомою матки, яка діагностується в 13,3-24,0% випадків у репродуктивному віці і часто є однією з домінуючих причин, що призводять до втрати дітородної функції та патології вагітності [Ю.П.Вдовіченко, 2005; В.М.Запорожан, 2008; В.В.Камінський, 2008; А.Н.Стрижаков, 2011; E. A.Pritts, 2009; Y.Tadir, 2008].

Ріст захворюваності на ЛМ у молодих жінок з нереалізованою або зрушеною генеративною функцією, а також сучасна тенденція до збільшення прошарку жінок, що планують народження дитини у більш зрілому віці, коли ризик виникнення ЛМ в популяції значно підвищується, втілення сучасних репродуктивних технологій, що розширяють вікові межі фертильного періоду, обумовлює актуальність перегляду тактики лікування ЛМ з орієнтацією на розроблення методів збереження або відновлення генеративної функції [І.Б. Вовк, А.Г.Корнацька 2004; В.Ф.Беженарь, 2008; Ф.В.Дахно, 2011; В.В.Камінський, 2012; В.І.Краснопольскій, 2008; Г.М.Савельєва, 2006; Z.Hrgovic et al., 2008].

Незважаючи на появлення останнім часом у медичній практиці новітніх мініінвазивних технологій і сучасних гормональних препаратів, які розширили можливості консервативної терапії ЛМ, основним напрямком в її лікуванні залишаються реконструктивно-пластичні операції з видаленням окремих вузлів міоми (міомектомія) шляхом лапароскопічного, лапаротомного або трансвагінального доступу [8,12,21,105,109,143,160,168].

Можливість відновлення репродуктивності функції у 30-37% хворих після міомектомії дозволяє припустити визначну роль ЛМ в ґенезі неплідності [3,22,58,87,156,161,194]. Більшість авторів припускає, що причинами неплідності є не тільки розміщення вузлів в трубних кутах матки, деформація порожнини, але і притаманні ЛМ ановуляція і неповноцінність другої фази циклу, які спостерігаються і після операції [24,79,84,97,131,162]. Саме останні розглядаються серед головних чинників репродуктивних невдач після операцій міомектомії, а також цілої низькі ускладнень вагітності та пологів, в тому числі, загрози та самовільного переривання вагітності на тлі гормональної недостатності [26,29,116,136]. Натомність проблема невиношування вагітності у цих жінок недостатньо вирішена, не уточнено патогенез цієї патології, не встановлено зв’язок між станом гормональної функції жінок після операції, можливістю запліднення, виношування вагітності і морфо-функціональним станом оперованної матки. Відповідно відсутні чіткі рекомендації щодо строків планування вагітності після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ в залежності від особливостей репаративної регенерації і запальної реакції в зоні хірургічної альтерації, ризику рецидиву захворювання [56,70,82].

Саме тому основним напрямком даного дослідження стало вирішення актуальних питань вибору стратегії реабілітації репродуктивної функції у жінок з ЛМ після реконструктивно-пластичних операцій, головними з яких є оптимізація строків планування вагітності після операції, предгравідарна підготовка з корекцією гормональних порушень в репродуктивній системі і стимуляцією функції яєчників, а також медикаментозний супровід вагітності, що буде сприяти зменшенню частоти безпліддя і невиношування вагітності та в цілому збільшенню народжуваності, що має суттєве медичне, соціальне та економічне значення.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України "Розробка нових підходів до прогнозування, профілактики і лікування гормонозалежних захворювань жіночої репродуктивної системи" (№ держреєстрації 0107U011888). Автор є відповідальним виконавцем цієї науково-дослідної роботи.

Проведені дослідження узгоджуються з концепцією державної програми «Репродуктивне здоров’я нації" на період 2006-2015 роки, затвердженою постановою Кабінету Міністрів України №1849 від 27.12.2006 р. і спільним наказом МОЗ та НАМН України 372/34 від 01.07.2007 р.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність заходів з реабілітації репродуктивної функції у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки на підставі вивчення особливостей репаративного процесу у оперованої матці, порушень ендокринної функції репродуктивної системи та їх корекції в предгравідарному періоді та під час вагітності.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити прогноз реконструктивно-пластичних операцій у жінок з ЛМ у відношені відновлення функціональної анатомії матки і транспортної функції маткових труб, а також з’ясувати частоту оклюзії маткових труб, пов’язанної з післяопераційною злуковою хворобою, за данними ГСГ.
2. Провести аналіз характеру відновлення репродуктивної функції у жінок з ЛМ після операції міомектомії і визначити оптимальні строки планування вагітності у цих жінок з урахуванням особливостей репаративного процесу і неспецифічної запальної відповіді на хірургічну альтерацію в матці.
3. Визначити характер порушення гормональної функції репродуктивної системи у жінок з ЛМ після операції міомектомії і їх з’язок з безпліддям та невиношуванням вагітності.
4. З урахуванням отриманих результатів розробити алгоритм раціональної предгравідарної підготовки спрямованої на раннє відновлення репродуктивної функції у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ та дати клініко-функціональну оцінку його ефективності.

5. Провести аналіз перебігу індукованної вагітності у жінок з ЛМ після операції міомектомії та визначити ефективність запропонованих заходів щодо її медикаментозного супроводу.

***Об’єкт дослідженн:***  фертильна функція та перебіг вагітності у пацієнток після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки.

***Предмет дослідження:*** функціональний, гормональний та імунологічний стан репродуктивної системи у жінок фертильного віку після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ та лікувально-профілактичні заходи при його порушенні в предгравідарному періоді та під час вагітності.

**Методи дослідження**: клінічні, інструментальні, рентгенологічні, ендоскопічні, ультразвукові, ендокринологічні, імуноферментні і радіоімунологічні, математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі вперше на сучасному методологічному рівні на підставі проведенного комплексного клініко-інструментального, ультразвукового, розроблено біохімічного та гормонального досліджень розроблено діагностичних, лікувально-профілактичних заходів, спрямований на нове вирішення актуальної задачі сучасного акушерства і гінекології – покращання репродуктивної функції у жінок з ЛМ.

У роботі отримано нові дані про взаємозв’язок репродуктивного здоров’я у жінок оперованих з приводу ЛМ з станом процесу репарації в матці і ендокринного регулювання репродуктивної системи. Показано, що головними чинниками безпліддя і невиношування вагітності у жінок оперованих з приводу ЛМ є запальна реакція у ендо- і міометрії, підвищення у крові рівня прозапальних цитокінів, порушення гормональної функції яєчників, ановуляція і недостатність лютеінової фази менструального циклу. Це дозволило розширити наявні дані про патогенез репродуктивних втрат у жінок з ЛМ, а також науково обгрунтувати необхідність удосконалення лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів після органозберегаючих операцій.

Вперше дано наукове обґрунтування строків планування вагітності після операції міомектомії у жінок з ЛМ, які обумовлені чіткими закономірностями відновного процесу у ендометрії і міометріі у процесі репарації тканин після хірургічного видалення вузлів.

Обґрунтовано доцільність скринінгового обстеження жінок на протязі перших трьох місяців після операції міомектомії на прохідність маткових труб для виключення їх обструкції, пов’язанної з післяопераційною злуковою хворобою, що дає можливість раннього вибору адекватної програми відновлення репродуктивної функції.

Вперше у жінок після операції міомектомії запропоновано активну предгравідарну підготовку з застосуванням ранньої стимуляції функції яєчників і індукції овуляції медикаментозними засобами і досягнуто більшу частоту запліднення ніж в спонтанному менструальному циклі.

Розроблено і науково обґрунтовано лікувальні заходи щодо супроводу вагітності у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ з використанням препаратів прогестерону у предгравідарному періоді і під час вагітності, показана його ефективність в профілактиці і лікуванні невиношування вагітності і плацентарної дисфункції у вищезазначенного контингенту жінок.

**Практичне значення отриманих результатів.** Для практичної охорони здоров’я вперше запропоновано алгоритм сучасного підходу до ранньої реабілітації репродуктивної функції і медикаментозного супроводу вагітності у жінок з ЛМ після органозберегаючих реконструктивно-пластичних операцій.

Визначені строки планування вагітності після операцій міомектомії, обґрунтовано перелік і обсяг діагностичних досліджень у післяопераційному періоді, які дозволяють визначити стратегію подальшої реабілітації репродуктивної функції у жінок з ЛМ.

Патогенетично і клінічно обґрунтовано необхідність після операції міомектомії ранньої медикаментозної стимуляції овуляції і підтримки другої фази менструального циклу, що значно покращує репродуктивні наслідки операції.

Доведено, що призначення інтравагінального прогестерону з лікувальною і профілактичною метою у І і ІІ триместрі вагітності у жінок з ЛМ після операції міомектомії знижує частоту невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, передчасних пологів і інших гестаційних ускладнень, є безпечним для матері і плода.

**Особистий внесок здобувача.** Визначена мета та завдання роботи і розроблені методичні підходи до вирішення поставлених завдань. Протягом 2006-2012р.р. обстежені профільні хворі і проведено їх лікування. Проведена інтерпретація клінічних і лабораторних даних. Дисертантом проаналізована наукова новизна та патентна інформація з проблеми лейоміоми матки, обрано тему та розроблено дизайн дослідження. Здобувач є автором основних ідей роботи. Обстежено 150 тематичних хворих. Автором особисто проведені клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, лікування хворих, сформовано дослідницькі групи. Самостійно проведені статистична обробка та комп’ютерний аналіз отриманих результатів. Проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Самостійно написані всі розділи дисертації, науково-практичні висновки та рекомендації, забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров’я та публікацію в наукових виданнях. Результати роботи відображені в публікаціях, представлені на наукових з’їздах і конференціях. У роботах, виконаних в співавторстві, ідея й основні положення належать дисертантові.

Висловлюю глибоку, щиру подяку своєму науковому керівнику –доктору медичнихнаук, професору Потапову Валентину Олександровичу за допомогу у виборі дисертаційної теми, наборі клінічного матеріалу, всебічну підтримку, чуйність й доброту.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені для обговорення на засіданнях кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та засіданнях Дніпропетровського відділення асоціації акушерів-гінекологів України (2007-2012). Також, результати роботи були представлені на науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінки - сучасне лікування та профілактика» (м. Київ, 28-30.10.2011), науково-практичній конференції "Гінекологія: актуальні питання сьогодення" (Дніпропетровськ, 6 червня 2012 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ і інновацій» (м.Київ, 26-28 вересня 2012 року), науковому симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (м.Чернівці, 25-26 жовтня 2012), науково-практичному семінарі «Актуальні питання поліпшення акушерської та перинатальної допомоги в Україні (м.Дніпропетровськ, 8 листопада 2012 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 роботи, з них 3 – у фахових виданнях ВАК України, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 124 машинописних аркушах, складається зі вступу, огляду літератури, викладу основних методик виконаних досліджень та клінічної характеристики досліджуваних вагітних, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 124 вітчизняних та російськомовних і 69 зарубіжних авторів. Робота проілюстрована 13 таблицями і 13 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.**

На першому етапі було проведено аналіз історій хвороби і операційні протоколи жінок, у яких було виконано оперативне лікування ЛМ з збереженням матки. Після отримання письмової інформованої згоди, була сформована основна виборка з 120 жінок репродуктивного віку з наявністю планів народження дитини після оперативного лікування ЛМ.

Критеріями включення у основну групу дослідження були: невиношування попередньої вагітності з приводу ЛМ; первине або вторине безпліддя на тлі ЛМ; інтрамуральна, субмукозна або змішана форма ЛМ; субсерозна ЛМ з множиними або поодинокими вузлами більше 5 см у диаметрі.

Критеріями виключення були: оклюзія маткових труб, що була діагностована до або під час операції міомектомії і не підлягала хірургічної корекції; ЛМ у поєднанні з пухлинами яєчників, ендометріозом, СПКЯ; аномалії розвитку органів малого тазу; проліфіруюча форма ЛМ або саркома матки за морфогистотипом; екстрагенітальні захворювання, що є протипоказанням для вагітності.

Всі жінки основної виборки отримували протягом двох місяців до операції і одного місяця після операції один з препаратів агоністів ГнРГ (гозерелін, трипторелін, лейпрорелін) згідно наказу МОЗ України №582 від 15.12.2003 р. про затвердження клінічного протоколу «Лейоміома матки».

Базисна післяопераційна терапія у всіх пацієнток включала: інтраопераційну антибіотикопрофілактику з використанням цефалоспоринів другого або третього покоління; профілактику тромбоемболічних ускладнень з використанням НМГ і неспецифічних заходів профілактики; симптоматичну терапію за показаннями (нестероїдні протизапальні засоби, інфузійна терапія розчинами кристалоїдів); профілактику злукової хвороби з використанням комбінації фібринолітичних (стрептокіназа 15000 МО) і протеолітичних (стрептодорназа 1250 МО) ензимів у вигляді ректальних супозиторіїв протягом першого місяця після операції.

Оскільки оперативне втручання на матці підвищує ризик розвитку післяопераційної злукової хвороби та вторинної оклюзії маткових труб, для з’ясування частоти цього післяопераційного ускладнення всім жінкам на першому етапі дослідження через три місяці після операції було виконано гістеросальпінгографію (ГСГ) рентгенологічним методом з використанням водорозчинного контрасту. За наявності оклюзії маткових труб хворі спрямовувалися до клініки ДРТ для вирішення питання можливості екстракорпорального запліднення і виключалися нами із подальшого дослідження.

На другому етапі дослідження в основній виборці жінок здійснена рандомізація за видом отриманої післяопераційної реабілітації репродуктивної функції, в наслідок якої було сформовано дві групи:

* групу ІІ склали 53 пацієнтки, які отримували загальноприйняті післяопераційні заходи щодо реабілітації репродуктивної функції згідно наказів МОЗ України № 539 від 04.08.2006 р. «Про організацію діяльності служби планування сім’ї та охорони репродуктивного здоров’я в Україні», №905 від 27.12.2006 р. «Планування сім’ї», №503 від 28.12.2002 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 624 від 03.11.2008 «Нормальні пологи».
* групу ІІІ склали 51 пацієнтка, у яких після оперативного органозберегаючого лікування ЛМ була проведена активна предгравідарна підготовка та супроводження вагітності за запропонованою нами методикою.

Контрольну групу (група І) склали 30 практично здорових жінок-волонтерів, які не мали ЛМ, безпліддя або невиношування вагітності.

На другому етапі дослідження також проведено аналіз характеру відновлення дітородної функції у жінок після операції міомектомії, визначені головні чиники, що сприяють репродуктивним втратам.

На третьому етапі дослідження, на підставі отриманих попередніх результатів і розробленої робочої гіпотези, нами запропонована активна тактика реабілітації репродуктивної функції у хворих з ЛМ після операції міомектомії.

Предгравідарну підготовку починали з 4-го місяця після операції міомектомії за наявністю поновлення менструального циклу, при виключені оклюзії маткових труб, чоловічого фактору безпліддя і складалася з трьох етапів: 1) стимуляції яєчників (клостільбегіт) з метою дозрівання домінантного фолікула, 2) використанні тригера овуляції (ХГ або рекомбінантний лютенізіруючий гормон), 3) підтримки другої фази менструального циклу (інтравагінальна форма мікронізованого прогестерону) (Патент України на корисну модель №54872, бюл.№22 від 25.11.2010 р. «Спосіб післяопераційної та передгравідарної підготовки після консервативної міомектомії».

Для стимуляції овуляції ми використовували антиестрогеновий препарат непрямої дії кломифена цитрат, який призначали з 3-го дня циклу протягом 5 днів в дозі 100 мг на добу. Процес фолікулогенезу контролювали кожні 2 доби за даними УЗД і за наявності зрілого фолікула в яєчніках діаметром 18-20 мм вводили одноразово овуляторну дозу (10000 ОД) препарату ХГ. Через 12 годин і наступними днями пропонували подружжям активні статеві стосунки.

Характер овуляції оцінювали при проведені УЗД на 17-18 день циклу за такими ознаками, як зникнення домінантного фолікула, наявність повноцінного жовтого тіла и вільної рідини позаду матки.

У разі відсутності фолікулярного росту в першому циклі стимуляції овуляції, дозу кломіфен цитрату в наступному циклі збільшували до 150 мг на добу. Негативна реакція яєчників на стимуляцію кломіфен цитрат (кломіфенрезистентність) протягом 3-4 циклів була підставою для спрямування хворих до клініки ДРТ.

Для підтримки лютеїнової фази з 17-18 дня циклу призначали іінтравагінально мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу (по 100 мг 2 рази на день) до першого дня наступної менструації. При затримці менструації на 3-4 дні проводили імунологічній тест на вагітність. При негативному результаті тесту введення прогестерону припиняли, при позитивному тесті - продовжували до 16-22 тижнів вагітності, а в окремих випадках при недостатності прогестерону і загрозі передчасних пологів - до 37 тижнів вагітності.

На четвертому етапі дослідження проведено оцінку характера перебігу вагітності і пологів у жінок в залежності від виду медикаментозного супроводу вагітності, а також стану їх новонароджених. Аналіз репродуктивного катамнезу жінок, які увійшли до дослідження, охоплював 3-х річний період після операції.

У роботі були використані стандартні клініко-лабораторні обстеження згідно галузевим нормативам надання амбулаторної і стаціонарної акушерсько-гінекологічної допомоги, а також спеціальні методи дослідження, які здійснювали протягом 12 місяців після операції міомектомії. Проспективне вивчення катамнезу проводили протягом наступних 3 років з акцентом на наслідки оперативного лікування ЛТМ і післяопераційного стану специфічних функцій жіночого організму: менструальної, статевої та репродуктивної. У разі запліднення відслідковувся перебіг вагітності і пологів.

Рентгенологічну гістеросальпінгографію (ГСГ) виконували в застосуванням цифрової ангіографічної установки Multistar ("Siemens", Німеччина) з відеозаписом просування контрасту по порожнині матки і просвіту маткових труб. Дослідження проводили в І фазу менструального циклу (7-11 доба) з використанням контрастних речовин Ультравіст-300 або Омніпак-300.

Характер неспецифічного запального відповіді на оперативне втручання оцінювали за рівнем прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF-ɑ) у крові жінок, дослідження яких було проведено в лабораторії IMD (Німеччина). Визначення IL-1 і TNF-ɑ проведено на обладнанні IMMULITE 1000 з використанням реагентів фірми Siemens; визначення IL-6 проведено на аналізаторі Cobas 6000 з використанням діагностичної тест-системи фірми Roshe (Швейцарія).

Для оцінки стану репаративного процесу в матці проводили цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки з визначенням відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, полібластів, про- та фібробластів. Взяття матеріалу для цитологічного обстеження проводили безпосередньо з порожнини матки наприкінці першого, другого и третього місяця після операції. Оцінку результатів проводили за загальноприйнятою методикою з визначенням 5 типів цитограм: регенеративний, запально-регенеративний, запальний, запально-дегенеративний, некротичний.

Стан загоєння рубця на матці оцінювали через 2-4 місяця після операції міомектомії за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження в 3D-режимі з використаних ультразвуковим діагностичних томографів Aloka SSD-3500SX (Японія) та Philips HD11XE (Нідерланді) за такими параметрами як обсяг матки, характер її контурів, наявність деформації порожнини матки, вузлів ЛМ (при рецидиві), сонографічних артефактів у вигляді посиленого сигналу від шовного матеріалу або вогнища локального запалення. у зонах віддалених вузлів.

Визначення *вмісту у сироватки крові гормонів* ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерогу, тестостерону вільного і СЗГ проводили імунохемілюмінісцентним методом на аналізаторах закритого типу серій COBAS 6000, Elecsys, Cobasc111, Integra+ виробництва Roche Diagnostics (Швейцарія).

Стан плода вивчався за результатами електронного кардіомоніторного спостереження за його серцевим ритмом та доплерометричного дослідження швидкості кровоплину у артерії пуповини з обчисленням кутонезалежних показників: індексу резистентності (ІР), пульсаційного індексу (ПІ) та систоло-діастолічне співвідношення (СДС), а також визначенням патологічних типів кровоплину: нульового і реверсного.

Статистичні методи дослідження виконані за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA; Statsoft, США). Для обробки кількісних величин застосовували традиційні методи параметричної статистики (середня величина, помилка середньої величини). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро-Уілкі і Колмогорова-Смирнова. Достовірність відмінностей між груповими середніми значеннями вивчали за критерієм Стьюдента для рівня статистичної значущості: p<0,05 (х = 95%)..

**Результати досліджень та їх обговорення.** Органозберегаючі технології хірургічного лікування ЛМ у жінок репродуктивного віку є на сей час пріоритетним напрямком і, як показало наше дослідження, хоча сама операція створює умови для відновлення репродуктивності функції у 38,3% хворих, але не вирішує в цілому проблему безпліддя у жінок з ЛМ.

Більш того, операція міомектомії створює додаткові трубно-перитонеальні і маткові фактори ризику інфертильністі. Так, при проведені у 120 хворих після операції міомектомії гістеросальпінгографії - у 14,2% жінок було діагностовано оклюзію маткових труб внаслідок як виявленого під час операції злукового процесу органів малого тазу у 21,6% хворих, що стало причиною хірургічного втручання також на маткових трубах і яєчниках: сальпінголізісу в 8,3% випадків, сальпінгостомії у 3,3%, видалення одної з труб у 2,5%, часткової резекції яєчників у 4,2%, так і виникнення злукової хвороби «de novo». За нашою думкою, консервативне медикаментозне відновлення прохідності маткових труб після подібних реконструктивних операцій не має перспективи, тому цих жінок доцільно спрямовувати до клінік ДРТ. Зазвичай, ГСГ повинна стати стандартною процедурою у найближчій час після операції, що дозволить своєчасно визначити стратегію надання допомоги цим жінкам.

То, що всім хворим після операції міомектомії потрібна реабілітаційна терапія репродуктивної функції не викликає сумніву, однак щодо строків її проведення і вибору оптимальних заходів, тим паче строків планування вагітності, існує багато протиріч. За отриманими нами даними, протягом 3-х років після операції міомектомії виявилися вагітними 38,3% жінок, однак виносили вагітність і народили тільки 20%. Втрати вагітності склали 18,3% переважно на ранніх термінах вагітності і переважно у жінок, які запліднили у найближчий час після операції. Нами з’ясовано, що одним з факторів, який суттєво впливає на фертильність є загальна неспецифічна запальна відповідь на операційну травму, про що свідчать як наявність запальної реакції у ендометрії, так і підвищений рівень у крові прозапальних цитокинів IL-1, IL-6 та TNFa (рис.1).

Проведений цитологічний моніторинг стану ендометрія засвідчив, що лейкоцитарна інфільтрація, переважно з полі-та мононуклеарів, виявлялася в 91,7% віпадках наприкінці першого місяця після операції, в 31,6% - через два місяці і тільки наприкінці третього місяця остаточно відбувалась нормалізація внутрішнього середовища матки. Ми важаєм це проявом неспецифічної запальної відповіді тканин оточуючих ділянку хірургічної альтерації у м'язовому шарі матки і для цього не обов’язково було потрібно травматичне пошкодження слизової оболонки при операції вилучення вузлів ЛМ.

Також встановлено, що протягом першого місяця після операції міомектомії у крові хворих визначався у 3,4 рази вищий рівень TNFa (36,2±4,3 нг/л), у 1,8 рази IL-1 (9,2±1,2 нг/л) і у 2,3 рази IL-6 (8,4±0,8 нг/л) у порівняні з контрольною групою (відповідно 10,7±1,3 нг/л, 5, 2±1,1 нг/л і 3,62±1,3 нг/л). Поступове зниження цих показників до норми спостерігалося тільки наприкінці третього місяця після операції у сполучені з редукцією запальної реакції у ендометрії за даними цитологічного дослідження метро аспірату (рис.1). Саме з цього приводу, ми вважаємо, що планування вагітності не доцільно раніше 3-х місяців після операції міомектомії, бо наявна запальна реакція у оперованій матці и запальний тип імунної відповіді може стати істотними чинниками переривання вагітності.

Результати вивчення 3-х річного катамнезу жінок після операції міомектомії свідчать, що через рік після операції шанси запліднити у жінок значно зменшуються і таких жінок було лише 13,3%, в той час як основна частина вагітних жінок (25%) запліднила у інтервалі між 4 и 12 місяцями після операції (рис.2). Крім того, відновлення фертильності у 61,7% жінок після органозберігаючого оперативного лікування ЛМ в природному менструальному циклі не відбувається, тому лікування безпліддя, на наш погляд, повинне починатися безпосередньо після операції.

Рис. 1. Частота запального типу (ЗТ) цитологічного мазка з порожнини матки і рівня у крові протизапальних цитокинів IL-1,IL-6 и TNFa у жінок після міомектомії (у відсотках до аналогічних показників в контрольній групі, прийнятих за 100%).

Рис. 2. Частота викиднів і пологів на протязі 36 міс. після операції міомектомії

Аналіз результатів дослідження через три місяці після операції міомектомії у жінок з ЛМ вмісту у крові гонадотропинів ФСГ і ЛГ, стероідніх гормонів єстрадіола, прогестерона і тестостерона, а також пролактіна показав наявність у більшості жінок з ЛМ гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, при якої ановуляторне безпліддя (II група ВООЗ) є прямим показанням для призначення контрольованої стимуляції яєчніків в циклах природної фертильності.

На результати котрольванної стімуляції яєчніків суттєво вплівав стан фолікулярного резерву яєчників. Найкращі результати стимуляції овуляції були отримані у 62,7% жінок з рівнем в крові ФСГ у межах 3-10 МО/л, у яких обсяг яєчника був завбільшки 8-10 см2 і за наявності в яєчнику до 10 і більше антральних фолікулів на 2-3-й день менструального циклу. У цих жінок ми спостерігали адекватну відповідь на стимуляцію яєчника кломіфен цитратом у 47,1% випадків вже в першому циклі, в другому циклі у 64,7%, в третьому циклі – у 56,9% і четвертому – у 64,7%, а вагітність протягом 3-4 місяців стимуляції відбулася у 62,7% жінок.

При наявності в яєчнику при УЗД на 2-3 день менструального циклу менше 5 антральних фолікулів до 10 мм у діаметрі, ефективна стимуляція овуляції кломіфен цитратом в перших двух циклах спостерігалася тільки у 5,9% жінок, в третьому і четвертому циклах відповідно у 9,8% і 7,8% жінок. За результатами 4 циклів стимуляції овуляції кломіфен цитратом завагітнили 17,6% жінок.

У 6,7% хворих з високим рівнем ФСГ (більше 15 МО /л), зменшенням обсягу яєчника до 2-3 см2 з подинокими або відсутніми астральними фолікулами при УЗД, відповідь яєчника на стимуляцію кломіфен цитратом була негативною, як у першому, так і в наступних циклах навіть при використанні кломіфен цитрату в максимальній дозі 150 мг.

Слід зазначити, що частота запліднення була пов’язана не тільки з наявністю зрілого предовуляторного фолікула, але і ступеням підготовки ендометрію під впливом препарату гормона прогестерона. Так, при товщині ендометрія менше 9 мм запліднення відбувалося тільки в 3,9% випадків, при товщині ендометрія від 9 до 12 мм – дещо більше, у 15,9% випадків. Найкращі умови для вагітності складалися при товщині ендометрія завбільшки 12 мм, у цьому разі вагітність в індуцированих циклах настала у 60,8% жінок.

Таким чином, при застосуванні у запропонованої нами стратегії ранньої реабілітації репродуктивной функції, що включала контрольовану стимуляцію овуляції і гормональну підтримку другої фази менструального циклу, протягом першого року після операції міомєктоміі вагітність настала у 80,4% жінки групи ІІІ. Якщо перерахувати цей показник на загальну кількість жінок, що увійшли в дослідженні, включаючи випадки оклюзії маткових труб, то фертильність була відновлена у 68,3% жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ. Це майже у 2 рази більше ніж у жінок групи ІІ з спонтаною фертилізацією на протязі трьох років спостереження (38,3%). Вказані обставини ще раз підкреслюють необхідність зосередження зусиль з реабілітації репродуктивної функції саме протягом першого року після операції.

Для оцінки ефективності різних видів лікування, спрямованих на відновлення репродуктивної функції після оперативного лікування ЛМ і гормональної підтримки, нами було проведено спостереження за перебігом вагітності та пологів у жінок, що запліднили. У роботі було доведено, що у вагітних жінок після операції міомектомії, які отримували на протязі І-ІІ триметру вагітності прогестерон, спостерігалося значно менше різних ускладнень вагітності, а саме випадків загрози аборту в 3,6 рази, кровотечі під час вагітності у 3,3 рази, втрати вагітності до 12 тижнів у 3,5 рази та у строки 12-22 тижнів - у 3,9 рази (табл.1).

Таблиця 1.

Перебіг вагітності і пологів у жінок після операції міомектомії, абс. ч. (%)

|  |  |
| --- | --- |
| Ускладнення вагітності | Групи |
| ІІ(n=23) | ІІІ(n=41) |
| Вагітність | 38,3% | 68,3%\* |
| Загроза аборту (збережена вагітність) | 56,5% | 36,6% |
| Викидні до 22 тижнів вагітності, в т.ч. | 20,8% | 3,9%\* |
|  - до 12 тижнів вагітности | 34,8% | 9,8%\* |
|  - у 12-22 тижні вагітності | 13% | 3,3%\* |
| Прееклампсія | 8,7% | 2,4%\* |
| ЗРП і/або дистрес плода  | 26,1% | 7,3%\* |
| Пологи (взагалі) | 22,6% | 76,5%\* |
| Кесарів розтин | 75% | 56,4% |

\* - різниця вірогідна в порівнянні між групами ІІ і ІІІ при p<0,05

Позитивна тенденція спостерігалася у відношенні також других ускладнень вагітності: прееклампсії, ЗРП и дистресу плода (табл.1), що ще раз підкреслює їх патогенетичний зв’язок з етапом плацентації у перші тижні вагітності, якість якої залежить від достатнього рівня прогестерону.

Вагітність у жінок групи ІІІ закінчилася пологами в 76,5% випадках, що в 3,4 рази більше, ніж в групі ІІ, де до пологів дійшли тільки 22,6% жінок, внаслідок у 5,3 рази більшої кількості переривання вагітності до 22 тижнів вагітності (20,8% випадків).

Розродження жінок шляхом кесаревого розтину було виконано в групі ІІ 75% вагітних, в групі ІІІ - у 56,4%. За акушерськими показаннями оперативне розродження здійснено у 58,1% вагітних жінок з міомектомією у анамнезі, а у решти 41,9% вагітних це був елективний кесарський розтин.

З цього приводу слід зазначити, що реконструктивно-пластичні операції з приводу ЛМ у анамнезі не є прямим показанням для оперативного розродження у вагітних жінок. Так, під час операції кесаревого розтину ми у більшості випадків спостерігали повноціну репарацію тканин матки в зоні вилучення вузлів ЛМ, що дає підставу для консервативного проведення безпечних природних пологів у таких жінок Про це також свідчать самостійні пологи у 31,3% вагітних жінок після міомектомії в обох досліджених групах.

В групі ІІІ у вагітних з меншою частотою у 1,8 рази у порівняні з групою ІІ стан плода при народжені потребував інтенсивної допомоги і реанімаційних заходів.

Кращі результати перебігу вагітності у жінок, що отримували на протязі І-ІІ триместрів інтравагінальний прогестерон, свідчать про доцільність цього превентивного заходу при вагітності у жінок з ЛМ після оперативного лікування.

Таким чином, аналіз даних проведених комплексних досліджень морфологічного і функціонального стану репродуктивних органів у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу ЛМ дозволили нам визначити пріоритетні напрямки післяопераційної реабілітації репродуктивної функції: виключення непрохідності маткових труб: стимуляція овуляції, гормональна підтримка другої фази менструального циклу і вагітності в І-ІІ триместрах з використанням інтравагінального прогестерону, що сприяло більш повної реалізації репродуктивної функції у 68,3% жінок

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі подано нове рішення актуальної задачі сучасної гінекології - підвищення ефективності заходів з реабілітації репродуктивної функції у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки. На підставі вивчення особливостей репаративного процесу у оперованої матці, порушень ендокринної функції репродуктивної системи та їх корекції в предгравідарному періоді та під час вагітності розроблено новий методичний підход до прогнозування та вибору оптимальних методів відновлення фертильністі у вищезазначеного контингенту, що сприяло реалізації репродуктивної функції у 68,3% жінок протягом року після операції.

1. Реконструктивно-пластичні операції з вилученням вузлів ЛМ дозволяють у 38,3% випадках реалізувати репродуктівні плани у жінок репродуктивного віку, але 61,7% жінок після операції залишаються безплідними, а у 18,3% вагітностість переривається.
2. Головними чинниками неплідності і невиношування вагітності у жінок з ЛМ після операції міомектомії є оклюзія маткових труб (11,7%) з приводу злукового процесу і гормональне безпліддя на тлі ановуляції (50%) і недостатністі лютеінової фази (20%).
3. Неспецифічна запальна реакція тканин оточуючих ділянку хірургічної альтерації у м’язовому шарі матки з лейкоцитарною інфільтрацією у ендометрії переважно з полі- та мононуклеарів і значно підвищений рівень прозапальних цитокинів IL-1, IL-6 та TNFa у крові жінок з ЛМ протягом перших трьох місяців після операції є істотними чиниками ризику невиношування вагітності, тому планування вагітності не доцільно раніше 3-х місяців після операції міомектомії.
4. Застосування у жінок з ЛМ після операції міомектомії контрольованної стимуляціі овуляції з підтримкою лютеінової фази протягом 3-4 місяців сприяло заплідненню у 80,4% жінок.
5. Максимальний ефект від контролованної стимуляції яєчників спостерігався у жінок з достатнім оваріальним резервом, ознаками якого є рівень ФСГ на 2-3 добу менструального циклу менше 8 МО/л; кількість антральних фолікулів не менше 8-10 в кожному яєчнику; обсяг яєчника більше 10 см2.
6. Запропоновані заходи щодо гормональної підтримки вагітності у жінок з ЛМ після операції міомектомії дозволили запобігти у кожної третьої жінки переривання вагітності, знизити частоту інших ускладнень вагітності: прееклампсії, ЗРП і дистресу плода.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Всім жінкам з ЛМ після операції міомектомії доцільно проводити гістеросальпінгографію яка дозволяє своєчасно визначити стратегію подальшого надання допомоги жінкам з оклюзією маткових труб.

Планування вагітності у жінок з ЛМ доцільно з четвертого місяця після операції міомектомії. Вагітність у більш ранні строки пов’язана з високим ризиком невиношування внаслідок запальної реакції у ендометрії і підвищенного рівні прозапальних цитокинів IL-1, IL-6 та TNFa у крові.

Для підвищення імовірності запліднення у жінок після операції міомектомії доцільно проводити контрольовану стимуляцію яєчників на протязі 3-4 менструальних циклів за наступною схемою:

* з 3-го по 7-й дні менстуального циклу застосування кломіфен цитрату в дозі 100 мг на добу;
* за наявностю зрілого фолікула в яєчниках діаметром 18-20 мм або завбільшки за даними УЗД моніторінгу - введення овуляторної дози ХГ 10000 ОД одноразово;
* для підтримки лютеїнової фази з 17-18-го дня циклу призначення інтравагінально мікронізованого прогестерону в дозі 200 мг на добу (по 100 мг 2 рази) до початку менструації;

У жінок після операції міомектомії з індукованною вагітністю доцільна її гормональна підтримка до 22 тижнів, а в окремих випадках наявності клінічних ознак недостатності прогестерону (загроза дострокового переривання вагітності) - до 37 тижнів вагітності з застосуваням інтравагінального мікронізованого прогестерону в дозі 200 мг на добу.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Степанова Д.Ю. Особливості цитокінового профілю у жінок репродуктивного віку на етапах лікування лейоміоми матки / В.О.Потапов, Еллумі Мутана, Д.Ю. Степанова //Вісник морфології Вінницького національного медичного університету ім.M.І.Пирогова. -2011. -Том 17, №2. -С.382-386. *(Особистий внесок: методика, лікування хворих, статистична обробка матеріалу)*.

2. Степанова Д.Ю. Репродуктивне здоров’я жінок при лейоміомі матки / B.A.Потапов, М.В.Мєдведев, Д.Ю.Степанова, П.І.Польщиков, Еллумі Мутана //Медичні перспективи. -2011. -Том XVI, №3. –С. 34-38. *(Пошукувачем особисто проведено аналіз отриманих даних та сформульовано загальні висновки)*.

3. Степанова Д.Ю. Супрессивная терапия лейомиомы матки: иммуногистохимическая оценка антипролиферативного эффекта аналога ГнРГ Люпрайд депо /B.A.Потапов, М.В.Медведев, И.С.Шпонька, П.И.Польщиков, Д.Ю. Степанова, Эллуми Мутана, В.И.Ивах //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. - № 4(56). –С. 2-5. *(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

4. Степанова Д.Ю. Стратегия ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки /B.A.Потапов, М.В.Медведев, Д.Ю.Степанова, П.И.Польщиков, Еллуми Мутана //Здоровье женщины. – 2012. -№10 (76). –С.101-105. *(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

5.Степанова Д.Ю. Диагностические и прогностические критерии полноценности репаративной регенерации в матке после реконструктивно-пластических операций у женщин с лейомиомой матки /В.А.Потапов, Эллуми Мутана, Д.Ю.Степанова, П.И.Польщиков. // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. - №18. – С. 37-39.  *(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

6. Степанова Д.Ю. Рівень гормонів другої фази менструального циклу у жінок репродуктивного віку на етапах лікування лейоміоми матки /Потапов В.О., Степанова Д.Ю. //Вісник морфології Вінницького державного медичного університету. -2011. –Том 17, No.3.

*(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

7. Степанова Д.Ю. Вміст гормонів першої фази менструального циклу та передовуляторного періоду у жінок репродуктивного віку на етапах лікування лейоміоми матки /, Т.14, No.5, Луганськ 2011.

*(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

8. Степанова Д.Ю. Сучасні аспекти діагностики та лікування лейоміоми матки /Потапов В.О, Степанова Д.Ю.//

*(Особисто здобувачем виконано клінічну частину, проаналізовано результати дослідження, статистична обробка даних).*

9. Степанова Д.Ю. Спосіб післяопераційної та передгравідарної підготовки після консервативної міомектомії /В.А.Потапов, М.В.Медведев, Д.Ю.Степанова //Патент України на корисну модель №54872 -2010. *(Особисто здобувачем запропоновано і обґрунтовано засіб терапії, виконана клінічна частина і проаналізовано результати ефективністі запропонованого спосібу).*

**АНОТАЦІЯ**

**Коваленко Д.Ю. Відновлення репродуктивної функції у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01- акушерство та гінекологія. ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України. – Дніпропетровськ – 2013.

Дисертація присвячена питанням оптимізації та підвищення ефективністі заходів з реабілітації репродуктивної функції у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки на підставі вивчення особливостей репаративного процесу у оперованої матці, порушень ендокринної функції репродуктивної системи та їх корекції в предгравідарному періоді та під час вагітності. Для досягнення поставленної в роботі мети використані лабораторні, ультразвукові, доплерометричні, цитологічні, гормональні і статистичні методи дослідження.

В роботі обґрунтовано доцільність скринінгового обстеження жінок на протязі перших трьох місяців після операції міомектомії на прохідність маткових труб для виключення їх обструкції, пов’язанної з післяопераційною злуковою хворобою, що дає можливість раннього вибору адекватної програми відновлення репродуктивної функції.

Вперше дано наукове обґрунтування строків планування вагітності після операції міомектомії у жінок з лейоміомою матки, які обумовлені чіткими закономірностями відновного процесу у ендометрії і міометріі у процесі репарації тканин після хірургічного видалення вузлів.

Вперше у жінок після операції міомектомії запропоновано активну предгравідарну підготовку з застосуванням ранньої стимуляції функції яєчників і індукції овуляції медикаментозними засобами і досягнуто більшу частоту запліднення ніж в спонтанному менструальному циклі.

Розроблено і науково обґрунтовано лікувальні заходи у жінок після реконструктивно-пластичних операцій з приводу лейоміоми матки з використанням препаратів прогестерону у предгравідарному періоді і під час вагітності, показана його ефективність в профілактиці і лікуванні невиношування вагітності, плацентарної дисфункції і інших гестаційних ускладнень у вищезазначенного контингенту жінок.

Визначеня в робот пріоритетних напрямків післяопераційної реабілітації репродуктивної функції сприяло реалізації репродуктивної функції у 68,3% жінок після органозберегаючого оперативного лікування лейоміоми матки.

**АННОТАЦИЯ**

**Коваленко Д.Ю. Восстановление репродуктивной функции у женщин после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки**. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. ДЗ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины. - Днепропетровск - 2013.

Диссертация посвящена вопросам оптимизации и повышения эффективности мероприятий по реабилитации репродуктивной функции у женщин после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки на основании изучения особенностей репаративного процесса в оперированной матке, нарушений эндокринной функции репродуктивной системы и их коррекции в предгравидарном периоде и во время беременности. Для достижения поставленной в работе цели использованы лабораторные, ультразвуковые, допплерометрические, цитологические, гормональные и статистические методы исследования.

В работе обоснована целесообразность скринингового обследования женщин в течение первых трех месяцев после операции миомэктомии на проходимость маточных труб для исключения их обструкции, связанной с послеоперационной спаечной болезнью, что дает возможность раннего выбора адекватной программы восстановления репродуктивной функции.

Впервые дано научное обоснование сроков планирования беременности после операции миомэктомии у женщин с лейомиомой матки, которые обусловлены четкими закономерностями восстановительного процесса в эндометрии и миометрии в процессе репарации тканей после хирургического удаления узлов.

Впервые у женщин после операции миомэктомии предложена активная предгравидарная подготовка с проведением ранней стимуляции функции яичников и индукции овуляции медикаментозными средствами, в результате которых достигнута большая частота оплодотворения чем в спонтанном менструальном цикле.

Разработаны и научно обоснованы лечебные мероприятия у женщин после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки с использованием препаратов прогестерона в предгравидарном периоде и во время беременности, показана его эффективность в профилактике и лечении невынашивания беременности, плацентарной дисфункции и других гестационных ослонений у указаного контингента женщин.

Обозначенные в работе приоритетные направления послеоперационной реабилитации репродуктивной функции способствовали реализации репродуктивной функции у 68,3% женщин, у которых было проведено органосохраняющее оперативное лечение лейомиомы матки.

**SUMMARY**

**Kovalenko D.Y. Reproductive function in women after reconstructive surgery for uterine fibroids.** - Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.01, obstetrics and gynecology. GE “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”. - Dnepropetrovsk - 2013.

Dissertation is devoted to optimize and improve the effectiveness of rehabilitation of reproductive function in women after reconstructive surgery for uterine fibroids on the basis of studying the characteristics of reparative process in the operated uterus, disorders of the endocrine function of reproductive system and their correction in the pregravid period and during pregnancy. To achieve the goals of the study laboratory, ultrasound, doppler, cytological, hormonal, and statistical methods were used.

The screening program for patency the fallopian tubes to avoid their obstruction associated with postoperative adhesive disease were developed and showed it’s efficacy. This allowed early to choose an adequate program of rehabilitation of the reproductive function.

For the first time given a scientific justification of strategy of pregnancy planning after myomectomy in women with uterine leiomyomas.

For the first time in women after myomectomy was offered active pregravid preparation with early stimulation of the ovaries and ovulation induction resulting in a higher rate of fertilization in spontaneous menstrual cycle.

Developed and scientifically based medical therapy in women after reconstructive surgery for uterine fibroids using progesterone in pregravid period and during pregnancy wich showed efficacy in the prevention and treatment of miscarriage, placental dysfunction and other gestational complications.

Suggested technologies of post-operative recovery of reproductive function contributed to the realization of reproductive function in 68,3% of women after conservative surgical treatment of uterine leiomyoma.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

IL – інтерлейкіни

TNFɑ - туморнекротичний фактор альфа

а-ГнРг – агоністи гонадотропін-рилізинг гормону

АМГ – антимюлеров гормон

ВООЗ – всесвітня організація охороги здоров’я

ГН - гонадотропін

ГСГ - гістеросальпінгографія

ДРТ – допоміжні репродуктивни технології

ЗРП – затримка росту плода

КСЯ – контрольована стимуляція яєчників

ЛГ – лютеїнізіруючий гормон

ЛМ – лейоміома матки

НЛФ – недостатність лютеінової фази

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГ – хоріонічний гонадотропін

Підписано до друку 20.05.13 р. формат 60Х 90/16

Умовних друкар., арк., 0,9.Обл. - вид.,арк., 0,9. Друк ризографія.

Тираж 100 пр. Замовлення № 39

Надруковано ВТК «Друкар» ДЗ «ДМА МОЗУ»

м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4