

Міністерство освіти і науки України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Сумський державний університет  
Медичний інститут  
Кафедра акушерства і гінекології

**СІРОБАБА АНАСТАСІЯ ЄВГЕНІВНА**

**УДК: 618.177(477.52)(043.3)**

**ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК СУМСЬКОГО  
РЕГІОНУ**

**14.01.01- АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ**

**Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра**

Науковий керівник:  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри  
акушерства та гінекології  
Кузьоменська М.Л.

Суми 2011

## Зміст

Перелік умовних скорочень.....	3
Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури	
1.1 Поняття про безплідний шлюб.....	8
1.2 Сучасна класифікація безпліддя.....	9
1.3 Причини ендокринного безпліддя.....	9
1.4 Діагностика ендокринного безпліддя.....	18
1.5 Лікування ендокринного безпліддя.....	21
1.6 Трубно та перитонеальне безпліддя.....	25
1.7 Діагностика трубного безпліддя.....	28
1.8 Ендоетріоз.....	31
1.9 Діагностика та лікування ендометріозу.....	40
1.10 Імунологічні фактори безпліддя.....	45
1.11 Психогенне безпліддя.....	46
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	47
Розділ 3. Основний зміст роботи	
3.1 Результати дослідження та їх обговорювання.....	49
3.2 Аналіз ушкоджуючих чинників жіночої фертильності.....	52
3.3 Структура та порівняльна характеристика жіночого безпліддя в сумському регіоні.....	55
Висновки.....	63
Практичні рекомендації.....	64
Список використаної літератури.....	66

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

11-ОКС- 11-оксикортикостероїд  
17-КС-17-кетостероїди  
АГ- артеріальна гіпертензія  
АГС- адрено-генітальний синдром  
АКТГ- адrenокортикотропний гормон  
ВООЗ- Всесвітня організація охорони здоров'я  
ВМК- внутрішньо матковий контрацептив  
ГА- гіперандрогенія  
ГСГ- гістеросальпінгографія  
ГСКС- Гістеросальпінго-контрастна сонографія  
«Д»-група- диспансерна група  
ДГЕА, ДЕА – дегідроепіандростерон  
ДРТ- допоміжні репродуктивні технології  
ПЧСШ- інфекції, що передаються статевим шляхом  
ЩН – істміко-цервікальна недостатність  
ЛГ- лютенізуючий гормон  
ЛФ- лютеїнові фаза  
МКХ- міжнародна класифікація хвороб  
МЦ- менструальний цикл  
НВ- не виношування вагітності  
НЛФ- недостатність лютеїнової фази  
ПЛР- полімеразна ланцюгова реакція  
ПРЛ- пролактин  
РІФ- реакція імунофлюоресценції  
РСА- рецидивуючий спонтанний аборт  
СОПЦ- сумський обласний перинатальний центр  
СПКЯ- синдром полікістозних яєчників  
Т3- трийодтиронін  
Т4- тироксин

ТНРГ- тиреотропін-релізінг гормон

ТТГ- тиреотропний гормон

УЗД- ультразвукове дослідження

ФСГ- фолікулостимулюючий гормон

ХГЛ- хоріонічний гонадотропін людини

ЦМВ- цитомегаловірус

ЦПС- центр планування сім'ї

ЦД- цукровий діабет

## **Вступ**

### **Актуальність теми**

Характер змін демографічних показників в Україні диктує необхідність більш пильної уваги до факторів, що впливають на народжуваність, серед яких провідне місце займає безплідний шлюб. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці і лікуванні порушень репродуктивної функції, проблема безплідності, як і раніше, залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. За даними ВООЗ, частота неплідного шлюбу коливається в широких межах, але тенденції до зниження не спостерігається. І хоч показники офіційної статистики безпліддя не є високими (2,8-3%) соціологічні обстеження свідчать, що з безпліддям стикаються 10-15% сімей. Безплідний шлюб значно впливає на демографічні показники, через що дана проблема набуває не тільки медико-біологічного, але й важливого соціального значення: неплідний шлюб з частотою понад 15% впливає на демографічні показники вагомніше, ніж невиношування та пренатальні втрати разом узяті. Отже, неплідність слід відносити до найбільш значимих проблем медицини. Нині в Україні проживає приблизно мільйон неплідних подружніх пар. Це безперечно впливає на генофонд нації та залишається чи не найбільшою медичною та соціальною державною проблемою. Актуальність проблеми неплідного шлюбу незаперечна в умовах зниження рівня народжуваності, високого рівня загальної смертності, економічної нестабільності, низького рівня соціального забезпечення населення та недоступності кваліфікованої медичної допомоги. За даними обстеження репродуктивного здоров'я 6,8 міл українських жінок дітородного віку – безплідні.

Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідне вивчення не тільки поширеності безплідності, але і взаємозв'язок його з комплексом факторів, умов життя, праці і побуту населення в різних районах країни.

## **Мета та завдання дослідження**

**Мета дослідження:** розробити рекомендації щодо покращення методів діагностики, профілактики безпліддя у жінок Сумського регіону.

### **Завдання дослідження:**

1. Визначити структуру безплідного шлюбу в місті і сільській місцевості в Сумському регіоні
2. Виявити фактори ризику розвитку жіночого безпліддя з урахуванням віку, професійної належності, перенесених захворювань, оцінити їх вплив на формування різних форм безпліддя і розробити критерії ранньої діагностики.
3. Розробити прогностичну карту и сформувавши класифікатор груп ризику для прогнозування жіночої інфертильності з урахуванням регіональних особливостей.
4. На основі отриманих результатів розробити методи профілактики, діагностики та лікування безпліддя у жінок Сумського регіону, які дадуть можливість знизити частоту порушень репродуктивної функції.

**Об'єкт дослідження:** жінки з безпліддям. ( 70, що мешкають в місті і 30 в сільській місцевості. Контрольна група- 50 фертильних здорових жінок.

**Предмет дослідження:** розповсюдженість та етіологічна структура безпліддя, фактори ризику розвитку безплідного шлюбу у жінок Сумського регіону.

**Методи дослідження:** анамнестичний, клініко-лабораторний, функціональний, соціологічний та статистичний.

**Наукова новизна дослідження:** вперше в Сумському регіоні всебічно вивчені частота, структура, методи діагностики безпліддя у жінок. Визначено взаємозв'язок різних екзо- та ендогенних чинників із розвитком неплідності, виявлені основні чинники ризику розвитку неплідності загалом та первинної і вторинної неплідності зокрема, проведена порівняльна оцінка структури безпліддя в місті і сільській місцевості, запропоновані оптимальні

методи профілактики та групи ризику розвитку безпліддя у жінок Сумського регіону.

**Практичне значення дослідження:** Визначена розповсюдженість неплідного шлюбу в регіоні, виявлені чинники ризику розвитку неплідності, досліджена етіологічна структура даної патології. Рекомендовано розроблену методику розрахунку ризику розвитку неплідності у жінок на основі клініко-анамнестичних даних та статистичного аналізу для виявлення груп ризику неплідності та її профілактики. Розрахована вага кожного з ушкоджуючих чинників, що впливають на репродуктивне здоров'я, що дозволяє проведення індивідуального прогнозу безпліддя.

Виявлені відмінності репродуктивного потенціалу та їх причини в міській і сільській популяції Сумського регіону дозволяють планувати дієві заходи по збереженню репродуктивного здоров'я в регіоні.

## **Розділ 1**

### **Огляд літератури**

#### **1.1 Поняття про безплідний шлюб**

Безплідний шлюб- це відсутність вагітності протягом 1 року у подружжя дітородного віку за умови регулярного статевого життя без застосування яких-небудь засобів контрацепції. Вченими доведено, що більше 8% подружніх пар протягом репродуктивного періоду стикаються з цією проблемою. [3,52,56,65,80]

У 50-70% випадків причиною даної патології є жіноче безпліддя, частота якого, за даними різних авторів, коливається від 10 до 20% в популяції, причому за останні роки спостерігається її зростання. [2,45,67]

Поняття «Безпліддя жінки» означає нездатність жінки репродуктивного періоду до зачаття. Тривалість репродуктивного періоду - близько 30 років: з 16- до 45-річного віку. В даний час можна говорити про безпліддя у разі, коли при систематичному статевому житті без оберігання вагітність не настає впродовж 1 року. [4,7,25]

Раніше цей термін складав 2 року; скорочення його доведено клінічними спостереженнями, з яких виходить: якщо вагітність за наявності регулярного статевого життя не наступала протягом 1-го року подружнього життя, то і надалі вона виникала відносно рідко. При цьому втрачався дорогоцінний час, необхідний для проведення відповідного обстеження і лікування. [6,9,34,63]

Жіноче безпліддя може бути первинним, коли вагітностей в анамнезі не було, і вторинним, при хоч би одній підтвердженій вагітності, незалежно від того, як вона закінчилася, - пологами, мимовільним або медичним абортom. [7,10.51,30]



## 1.2 Сучасна класифікація безпліддя

Сучасна класифікація виділяє декілька форм жіночого безпліддя

- ендокринне, пов'язане з порушенням овуляції (35-40%);
- трубне (20-30%);
- різні гінекологічні захворювання (15-25%);
- імунологічні причини (2%);
- нез'ясовне безпліддя (5-15%). [5,24,68,87]

Терміни обстеження не повинні перевищувати 2-3 міс, а лікування - 1-3 років з моменту звернення з приводу безпліддя, залежно від віку обох подружжя. [24,45,54] Подружня пара повинна бути попереджена, що середня частота настання вагітності після лікування не перевищує 40% (від 20 до 80%) залежно від характеру порушення репродуктивної функції. [28,34,47]

## 1.3 Причини ендокринного безпліддя

В основі ендокринного безпліддя лежить порушення процесу овуляції, тобто менструального циклу (МЦ). [3,12] Перш ніж описувати окремі форми ендокринного безпліддя, необхідно виділити основні моменти нейрогормональної регуляції МЦ, що впливають на овуляцію. [4,15,29]

МЦ - основний біологічний ритм жінки - відображає складні тимчасові і функціональні взаємини багато, іноді анатомічно віддалених один від одного, структур. [5,28,33,58]

Він зводить воедино процеси зміни активності структур мозку, контролюючих співвідношення гонадотропінів і статевих гормонів дозрівання яйцеклітини і овуляцію, і періодичні підготовки ендометрія до імплантації ембріона. [8,29,36,42,78]

Секреція гонадотропінів регулюється двома окремими центрами гіпоталамуса, що продукують гонадотропін-релізінг гормони (ГНРГ):

- тонічним, який контролює більш менш постійну секрецію гонадотропінів;
- циклічним, пов'язаним з овуляторним викидом лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фоллікулостимулюючого гормону (ФСГ) в середині циклу.[15,29,36]

Гіпофізарні ЛГ, ФСГ, тиреотропний гормон (ТТГ) і хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) складаються з двох суб'єдинець. ЛГ, ТТГ і ХГЛ мають б-суб'єдиницю ідентичної структури, а специфічність даним гормонам додає особлива для кожного з них в-суб'єдиниця; б-суб'єдиниця ФСГ відрізняється від таких інших гормонів. [17,38,52,74]

Гонадотрофи гіпофіза є виключенням з правил, згідно яким кожен гіпофізарний гормон секретується окремим типом клітин. [24,31,57] Дані про те, що і ЛГ, і ФСГ виявляються в одній і тій же клітці гіпофіза (хоча в деяких клітках міститься тільки один гормон), дозволяють зрозуміти причину одночасного викиду ФСГ і ЛГ в середині циклу, але не пояснюють розбіжності в секреції обох гонадотропінів. [25,39,61] Всі гіпофізарні гормони накопичуються в характерних для кожного з них гранулах.

Їх вивільнення стимулюється відповідним релізінг-гормоном або зняттям тонічного гальмування. [36,53,72]

До настання пубертатного періоду рівень гонадотропінів в крові у дівчаток низький. У осіб обох статей препубертатне збільшення рівня ФСГ випереджає таке ЛГ. [54,81] Крім того, у хлопчиків і дівчаток спостерігається імпульсна зміна змісту гонадотропінів в крові, пов'язане зі сном. В кінці цього періоду встановлюються коливання, властиві дорослим і вже не пов'язані зі сном. [39,45,63]

У менопаузі або після кастрації рівень гонадотропінів, особливо ФСГ, різко зростає, хоча коливальний характер їх секреції зберігається. [48,82] Рецептори ФСГ виявляються тільки на клітках гранулези, а рецептори до ЛГ

- на клітках теки, інтерстиціальних клітках, клітках жовтого тіла і гранулези. [35,95]

У міру інволюції жовтого тіла відбувається різке зниження рівнів естрогену і прогестерону в крові, внаслідок чого спостерігається невелике, але постійне збільшення концентрації ФСГ, яке може зберігатися протягом 4-5 днів менструальної кровотечі.[62,75,94] Підвищена концентрація в крові ФСГ індукує розвиток декількох фолікулів.[49,55] Через декілька днів один з фолікулів починає швидко дозрівати, тоді як інші (з тих, що розвиваються) піддаються інволюції. Остання відбувається на тлі зниження рівня ФСГ і дуже низького, але такого, що поволі підвищується змісту ЛГ. [33,52,79,86] Частково це може пояснюватися тим, що «вибраний» фолікул ароматизує естроген, що збільшує його чутливість до гонадотропної стимуляції, тоді як чутливість решти фолікулів знижується. Фолікули, що піддалися інволюції, можуть продовжувати виробляти стероїди, зокрема андрогени. [15,19,47]

Дозріваючий фолікул виробляє все більшу кількість естрогену, не дивлячись на зниження концентрації ФСГ в крові, обумовлене сумісною дією естрогену (по механізму негативного зворотнього зв'язку) і інгібіна, зростання рівня яких розглядають як безпосередній стимул до «пікового» викиду аденогіпофізом ЛГ і ФСГ, що виникає безпосередньо перед овуляцією. [12,27,36,85,98]

По ходу фоллікулінової фази, овуляцією, що завершується, і подальшого формування жовтого тіла клітки гранулези піддаються ряду змін. [35,47] Під час ранньої фоллікулінової фази функціонування кліток гранулези залежить від ФСГ, оскільки на цій стадії вони володіють рецепторами до ФСГ (і невеликою кількістю рецепторів до ЛГ) і під впливом естрогену діляться з високою швидкістю. [3,17,36,57,81]

Клітки гранулези позбавлені ультраструктури, характерної для стероїдпродуцируючих кліток, але під впливом ФСГ швидко набувають здатності ароматизувати андрогени з утворенням естрогену. [36,48]

На ранніх етапах розвитку фолікулів продукція естрогену забезпечується сумісною активністю кліток теки, що синтезують андрогени з холестеролу, і кліток гранулези, які використовують андрогени як попередників естрогену. [28,39,57,83] Естроген, що утворюється таким чином, разом з ФСГ сприяє подальшому діленню клітин гранулези, індукції ароматазної активності і, відповідно, естрогену, а також збільшенню числа рецепторів як до ЛГ, так і до ФСГ. [30,46,63,71]

В кінці фоллікулінової фази ,біля фолікула спостерігається швидка проліферація капілярів, що забезпечує надходження великих кількостей естрогену в кров. Одночасно відбувається підготовка овуляції і лютеїнової фази циклу, що характеризується прогресивним зростанням числа рецепторів ЛГ на клітках теки і гранулези. [37,40,84,93]

В середині фоллікулінової фази, коли клітки гранулези в основному знаходяться під впливом ФСГ, а клітки теки все ще продукують переважно тестостерон і в меншій кількості - естрадіол, виробляється інгібін, джерелом якого служать клітки гранулези, а мішенями - гонадотрофи аденогіпофіза. Дефіцит інгібіна може бути причиною дуже високих концентрацій ФСГ в крові жінок в постменопаузальному періоді. [34,51,66,93]

Під час переходу фоллікулінової фази на пізній стадії відбувається інтенсивна ароматизація тестостерона з утворенням естрогену, який стає переважаючим стероїдом і секретується в такій кількості, що їх рівень в крові значно зростає. В результаті по механізми позитивного зворотнього зв'язку індукується викид ЛГ в середині циклу. [46,52,65,76]

Початкове підвищення рівня ЛГ, яке безпосередньо передує його викиду, стимулює синтез прогестерону клітками гранулези і інгібує їх ділення. Прогестерон є складовою частиною сигналу, який по механізми позитивного зворотнього зв'язку викликає викид ЛГ. [32,50,65] Крім того, прогестерон бере участь в процесі овуляції, діючи паракрінним шляхом, впливаючи на синтез ферментів, що забезпечують місцеве стоншування стінки фолікула, через яку повинні пройти яйцеклітина і яйцеродний горбик.

[48,51,72,95] В початковій фазі постовуляторного циклу (коли спостерігається короткочасне зниження концентрації стероїдів в крові) розірваний фолікул починає заповнюватися лютеальними клітками, що набувають типової структури кліток-продуцентів стероїдних гормонів і багатими ліпідами. У міру заповнення порожнини фолікула утворюються нові кровоносні судини. [14,49,61,88,93]

У лютеальних клітинах виробляється велика кількість прогестерону і естрогену, високі концентрації якого інгібують гіпофізарну секрецію гонадотропінів. Цей ефект опосередкований, головним чином, через центри гіпоталамуса. [44,78] При дегенерації жовтого тіла відбувається різке зменшення концентрації естрогену і прогестерону крові, що призводить до зниження рівня гонадотропінів, особливо ЛГ. При цьому вибірково зростає концентрація ФСГ, що запускає нову хвилю дозрівання фолікулів. [36,41,59] В той же час в секреторному ендометрії, що відчуває тепер нестачу стероїдної стимуляції, виникають геморагічні і дегенеративні зміни, які, накопичуючись, приводять до кровотечі і відторгнення тканинних компонентів з менструальною кров'ю. [36,47,68,83]

У разі імплантації заплідненої яйцеклітини продукція статевих гормонів жовтим тілом в умовах зменшення гонадотропінів продовжується завдяки стимулюючій дії ХГЛ, який з'являється вже через 2 тиж після овуляції. Інволюція жовтого тіла настає після 16 тиж вагітності, коли джерелом необхідних гормонів стає плацента. [35,64,86]

Враховуючи складні гормонзалежні механізми регуляції зростання і розвитку домінантного фолікула, процесу овуляції, розвитку і повноцінного функціонування жовтого тіла, а також відповідних змін в ендометрії і шийці матки, порушення продукції і співвідношення гормонів або чинників, контролюючих будь-яку з цих стадій, може викликати безпліддя у жінок репродуктивного віку. [33,45,67]

Важливим гонадотропним гормоном, підвищення концентрації якого в крові може привести до виникнення ендокринного безпліддя, є пролактін (ПРЛ). [19,26] Він синтезується лактотрофами передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза). Їх активність контролюють декілька десятків чинників. Деякі з них стимулюють, інші - гальмують продукцію ПРЛ. [16,27,45]

Число лактотрофов різко зростає під час вагітності, ймовірно, тому що естроген стимулює їх гіперплазію і проліферацію. Найбільш важливим в регуляції секреції ПРЛ є інгибуючий вплив дофаміна. [12,35] Зниження або відсутність гальмуючого впливу дофаміна приводить до підвищеної активності лактотрофов з подальшою їх гіперплазією, гіпертрофією, а іноді і до формування аденоми гіпофіза (пролактіноми). [18,24,43] Серотонін і тиреотропін-релізінг гормон (ТНРГ) беруть участь в стимуляції секреції ПРЛ, будучи його синергістами. [17,24]

Основна фізіологічна функція ПРЛ - забезпечення післяродової лактації. [15,34] Рівень ПРЛ, що викликає лактацію, в переважній більшості випадків блокує гормональну активність яєчників. Підвищення продукції ПРЛ може провокувати багато чинників в буденному житті, наприклад сон, стреси, деякі медикаментозні препарати. [69,93,102]

У відповідь на збільшення рівня ПРЛ спрацьовують системи адаптації, і кількість його в крові нормалізується. Якщо ж адаптаційні системи виснажені або функціонально неповноцінні, то розвивається патологічний стан гіперпролактинемії, яке блокує овуляторний процес. [21,47] Таким чином, при будь-якому захворюванні, гіперпролактинемія, що супроводжується, необхідно з'ясувати її причину, нормалізувати рівень ПРЛ і лише після цього вирішувати питання відносно фертильності. [36,65,72]

Крім гонадотропних гормонів, функція яєчників пов'язана з гормонами надниркових залоз, які утворюються під впливом адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофіза. За наявності генетично обумовлених дефектів ферментних систем в надниркових залазах спостерігаються зниження

синтезу кортизола і компенсаторне підвищення АКТГ з подальшим збільшенням продукції андрогенів, синтез яких не порушений. [18,35,43,72]

Така ситуація може мати місце, наприклад, при адреногенітальному синдромі (АГС). Найчастіше при АГС спостерігається природжена вірильна форма, рідше сілвтрачаюча, а також форма, при якій вірилізм поєднується з гіпертензією. Рідко діагностуються ізольовані сілвтрачаюча і гіпертензивна форми. [27,47,79] Крім того, АГС може розвинути у жінок в репродуктивному віці, частіше в пубертатному періоді, причому найбільш постійною його ознакою є гірсутизм, іноді з незначною (у вигляді гіпертрофії клітора) вірилізацією зовнішніх статевих органів. [27,33,41,72] В результаті наднирkozалозтитої гіперандрогенії відбувається пригнічення функції яєчників з розвитком різних форм порушень МЦ на тлі ановуляції. Отже, виявлення гіперандрогенії вимагає обов'язкового обстеження пацієнок з виявленням джерела гіперандрогенії і відповідної корекції. Якщо виявлена пухлинна, проводиться хірургічне лікування. При виключенні пухлинного генеза гіперандрогенії необхідна гормональна корекція. [13,26,48,60,73]

Тісні взаємини простежуються також між репродуктивною системою і щитоподібною залозою, оскільки існує загальна регуляція продукції ПРЛ і ТТГ через ТНРГ. Високий рівень ТНРГ найбільш характерний для гипотиріоза. [19,25] Крім патологічних проявів в організмі жінки, пов'язаних з гипотиріозом (мерзлякуватість, схильність до закрєпів, анемія, сонливість, гипотонія, слабкість і ін.), може підвищуватися продукція ПРЛ (синдром Ван-Віка), що, у свою чергу, впливає на функцію яєчників, збільшуючи частоту ендокринного безпліддя. [20,46,58]

Причиною ендокринного безпліддя можуть бути: інсулінзалежний цукровий діабет (ЦД), підвищення продукції глюкocортикоїдів мозковим шаром надниркових залоз (гіперкортицизм), гіперфункція щитовидної залози (тиреотоксикоз). Питання про вирішення проблем фертильності у цієї

категорії пацієнок повинне бути узгоджене з ендокринологом після компенсації основного захворювання. [18,36,75]

Ендокринне безпліддя при будь-якій патології - це безпліддя, пов'язане з ановуляцією або з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). [32,45] Хронічна ановуляція властива групі патологічних станів, для яких характерне порушення циклічних процесів в системі «гіпоталамус - гіпофіз, - яєчники», при цьому «поломка» може відбуватися на будь-якому етапі цього складного процесу. [14,39,48]

Ановуляторні цикли по своїй тривалості відповідають тривалості нормального МЦ (від 21 до 36 днів) приблизно в 30% випадків безпліддя. У цих випадках йдеться не про менструації, а про менструальноподібні кровотечі. Ановуляція може виявлятися дисфункціональними матковими кровотечами, оліго- і опсоменореями, аменореями в 25 і 40% випадків відповідно. [27,54]

До ендокринного безпліддя відносять також НЛФ. Це порушення функції яєчників, що виявляється патологією стероїдогенеза в жовтому тілі яєчника і в переважній більшості випадків, - дефіцитом прогестерону. Зниження продукції прогестерону веде до недостатньої секреторної трансформації ендометрія з подальшим порушенням імплантації заплідненої яйцеклітини. Клінічно це виявляється безпліддям або спонтанними самоабортами в I триместрі вагітності. [8,41,65]

Ендокринне безпліддя як один з симптомів захворювання найбільш характерний для:

- патології гіпоталамо-гіпофізарної області (гіпоталамічний синдром, центральні функціональні гіпогонадотропні аменореї: «голодна» аменорея, гіперпролактинемія, пангіпопітуїтарізм; органічні - пухлини, травми, розривши ніжки або некроз гіпофіза);



- патології яєчників: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), синдроми резистентних яєчників, виснаження яєчників);
- ендокринних захворювань (ожиріння, гипо- і гіперкортицизм, АГС, гипер- і гипотіреоз, ЦД);
- гормонпродуцируючих пухлин;
- ендометріозу (хоча при цьому захворюванні ендокринне безпліддя часто поєднується з анатомічними, трубними і імунологічними видами безпліддя);
- важкій соматичній патології або на тлі терапії різних захворювань (циррози, гепатити з вираженим порушенням функції печінки, туберкульоз, злоякісні новоутворення різної локалізації, системні захворювання сполучної тканини і т.д.). [15,27,49,74]

Умовно до хвороб, для яких характерне ендокринне безпліддя, можна віднести захворювання, пов'язані з аберацією статевих хромосом (синдром Шерешевського-тернера), різні форми гермафродитизму. [36,78]

Крім скарг на відсутність вагітності, пацієнтки з ендокринним безпліддям можуть пред'являти скарги з боку репродуктивної системи:

- зміна менструальній функції (затримки менструацій від 7 днів до 6 міс або аменореї, наявність кров'яних виділень, що мажуть, в міжменструальний період, рясність, хворобливість менструацій);
- наявність виділень, біль внизу живота і попереку без або у зв'язку з МЦ, цистити, диспареунії;
- відчуття напруги і тяжкість в молочних залозах, молозиво і інші виділення з сосків;
- симптоми гіперандрогенії: гірсутизм і/або гіпертріхоз, acne vulgaris, випадання волосся з волосистої частини голови;
- підвищення або лабільність артеріального тиску, поява стрій, прогресуюче ожиріння або втрата ваги;
- погіршення самопочуття в передменструальний період - синдром передменструальної напруги. [6,29,48,86,92]

#### 1.4 Діагностика ендокринного безпліддя

В процесі збору анамнезу слід з'ясувати час настання менархе, рясність, хворобливість менструацій, наявність (зокрема в анамнезі пацієнтки і її матері) порушень МЦ, а також тривалість безпліддя, наявність вагітностей в цьому і попередніх браках, результат їх з обов'язковою вказівкою ускладнень, що мали місце. [25,56]

Необхідно виявити проведені раніше гінекологічні маніпуляції і операції (діагностичні вишкрібання порожнини матки з гістологічним дослідженням соскоба, порівняти стан шийки матки з даними останнього кольпоскопічного дослідження). При застосуванні раніше контрацептивів обов'язково уточнювати тип контрацепції і тривалість її використання. [34,53,75]

Мають значення діагностовані раніше у жінки інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСС) (хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз, гонорея і ін.), оскільки відома їх роль в розвитку хронічних сальпінгітів з порушенням прохідності маткових труб. Обов'язковий контроль виліковності ПСС не тільки пацієнтки, але і її партнера. [30,56,59]

Слідє також ретельно вивчити соматичний анамнез, характер оперативних втручань, особливо на органах черевної порожнини і ендокринних залозах.

Клінічна оцінка фертильності жінки включає її огляд. Оцінюють тип статури, відношення маси тіла до зроста, розвиток вторинних статевих ознак, в т.ч. молочних залоз, ступінь і характер оволосіння. Необхідно звертати увагу на шкірні прояви гіперандрогенії (гірсутизм, висип угрів, жирну себорею і ін.). За наявності шкірних проявів гіперкортицизму - червоний-багрових широких стрій на тілі, перерозподілу жиру в області тулуба, грудей і живота - у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) і гірсутизмом, можна запідозрити хворобу або синдром Іценко-Кушинга. Наявність тонких

рожевих або блідих стрій на тілі і надмірної маса тіла - ознака гіпоталамічного синдрому. [3,16,45,78]

Необхідно також проводити огляд і пальпацію молочних залоз, виявляти наявність змін на шкірі молочних залоз, наявність в них тяжістості, хворобливості, осередкових змін, а також виділень з сосків. [17,37]

При гінекологічному огляді звертають увагу на будову зовнішніх статевих органів. У разі симптомів гіперандрогенії можлива гіпертрофія клітора, при первинній аменореї - атрезія піхви. [31,40]

При огляді в дзеркалах виявляють симптом зіниці, звертають увагу на форму маткового зіву, наявність змін вагінальній частині шийки матки, форму і величину, а також травматичні пошкодження шийки матки, кількість і характер виділень. [43,72]

При бімануальній пальпації оцінюють наявність, а також розмір, щільність, чутливість, рухливість матки і яєчників, хворобливість зведень і крижово-маткові зв'язки. [48,64]

Скарги пацієнтки, ретельний збір анамнезу, загальний і гінекологічний огляди дають великий об'єм інформації і сприяють правильній постановці діагнозу. Для уточнення і проведення диференціальної діагностики різних захворювань використовують наступні методи діагностики:

- спермограма чоловіка і при необхідності - консультація сексопатолога;
- аналіз вагінальних виділень, обстеження на наявність ІПСШ (уразі виявлення - бакпосів і визначення чутливості до антибіотиків);
- метросальпінгографія або соносальпінгографія (після виключення запального процесу і ІПСШ);
- обстеження на наявність TORCH-інфекцій (уразі виявлення - консультація інфекціоніста);
- визначення гормонів крові: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, тестостерон загальний (іноді - вільний), естрадіол (E2), прогестерон (П), ТТГ, іноді додатково - Т4 в.;

- при явищах гіперандрогенії проводиться диференціальна діагностика походження андрогенів - визначення надниркових фракцій андрогенів: дегидроепіандростерона сульфат (Дгеа-с), 17-гидроксипрогестерон (17-ОП) - маркер адреногенітального синдрому; андростендіона - маркер СПКЯ. [27,44,68,71] Концентрація вільного тестостерона (Т в.) при нормальному рівні загального (Т заг.) може підвищуватися при порушенні функції печінки (зміна властивостей глобулінів, зв'язуючих Т в.); [56,77]
- при аменореї на тлі підвищення ПРЛ - рентгенографія черепа в бічній проекції (в деяких випадках необхідне проведення комп'ютерної або магніторезонансної томографії головного мозку для виключення мікроаденоми гіпофіза або контролю ефективності лікування);
- консультація окуліста (визначення полів зору і дослідження очного дна) при патології гіпофіза, АГ, прогресуючому ожирінні або втраті ваги;
- глікемія натщесерце і/або глюкозотолерантний тест, ліпідограма, визначення в добовій сечі 17-кортикостероида (17-КС ) і 11-оксикортикостероида (11-ОКС) при ожирінні і АГ
- консультація маммолога, ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз на 8-10-й день МЦ;
- трансвагинальное УЗІ внутрішніх геніталій при підозрі на поліпоз ендометрія на 8-10-й день МЦ, в решті випадків - після 20-го дня МЦ;
- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, щитовидної залози, нирок, надниркових залоз;
- при первинній аменореї обов'язковим є дослідження статевого хроматина, при його показниках менше 10 - каріотипування або дослідження Y-хроматина;
- при виявленні гіперандрогенії проводиться проби з преднізолоном або дексаметазоном для виключення пухлинного процесу. [11,23,42,66,92]

При порушеннях менструального циклу (затримці, аменореї) проводиться гестагеновая проба:

- Прогестерон 2,5% в/м через день, всього 4 ін'єкції
- Примолют-нор (оргаметрил, норколут) 5 міліграм по 1 табл. у добу протягом 8 діб
- Дуфастон 10 міліграм по 1 табл. 2 рази на добу впродовж 10 сдіб
- Утрожестан 100 міліграм по 1 капс. 2 рази на добу протягом 10 діб [45,65]

У відповідь реакцію необхідно чекати у вигляді менструальноподобного кровотечі до 14 днів. Якщо її не послідує, значить, має місце естрогендефіцитний стан або (що зустрічається дуже рідко) порушення рецепторного апарату ендометрія. [32,40]

### **1.5 Лікування ендокринного безпліддя**

При виявленні ІПСШ проводиться антибактеріальна терапія подружжя і місцеве лікування по стандартним схемах з урахуванням чутливості виявлених ІПСШ і патогенної мікрофлори до антибіотиків. Паралельно призначають імуномодулятори, пробіотики, гепатопротектори і антимікотичні засоби. [25,45,78]

Підчас лікування і до проведення контролю виліковності потрібно рекомендувати пацієнтці застосування бар'єрних методів контрацепції. Через 3-4 тиж після прийому антибактеріальних засобів необхідне проведення контролю обох партнерів, після чого призначають метросальпінгографію жінці і спермограму чоловікові. [15,37,77]

Уразі виявлення непрохідності маткових труб у пацієнтки або виражених порушень фертильності партнера використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) в центрах репродуктології. [45,49]

З використанням ВРТ вирішують також проблеми безпліддя у жінок при гіпергонадотропних аменореях (синдромах резистентних яєчників, виснаження яєчників, нефункціонуючих яєчників), пангіпопітуїтаризмі, синдромі Шерешевського-Тернера і деяких формах гермафродитизму. [39,42]

Супутня соматична патологія вимагає вирішення проблем фертильності спільно з іншими фахівцями після видалення гормонпродуцируючих пухлин, компенсації ендокринних захворювань, санації осередків інфекції і проведення відповідних реабілітаційних заходів. [19,27]

### Центральні аменореї

Гіпоталамічна аменорея унаслідок втрати ваги (Weight loss-related hypothalamic amenorrhea) або «голодна аменорея» - стресіндуцирований патофізіологічний стан, що характеризується активацією кори наднирків і зменшенням рівнів гонадоліберинів, ЛГ, ФСГ і жіночих статевих гормонів в результаті різкого зниження маси тіла. [29,48]

Приблизно кожна восьма жінка у віці 16-25 років, що приходить на прийом до гінеколога-ендокринолога, страждає аменореєю (рідше - гіпоменструальним синдромом), що виникла на тлі зниження маси тіла, і кожна четверта з них зацікавлена у вагітності. Настання аменореї зазвичай співпадає з початком «боротьби за схуднення». [18,26,47] Як правило, зниження ваги відбувається протягом короткого періоду часу (1-3 міс), до індивідуальної критичної маси тіла пацієнтки, після чого настає аменорея. [25,29]

Основне в лікуванні «голодної аменореї» і супроводжуючого її безпліддя - правильне харчування і надбавка у вазі до певної критичної маси (звичайний 50-53 кг при середньому зрості). Під час лікування пацієнтці іноді необхідна допомога психіатра або психолога. При різкому схудненні проводиться дробове (6-7-разове) живлення висококалорійними продуктами. Призначають вітамінні, ноотропні препарати, м'яку седативну терапію, налагодження повноцінного режиму сну, помірні фізичні навантаження. Але навіть при належній надбавці ваги в 30% випадків відновлення МЦ не відбувається. [12,21,45,55]

Метою гормонотерапії в такій ситуації є заміщення естрогенового дефіциту в тканинах-мішенях і відновлення МЦ - «втраченого» біологічного

ритму гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Після відновлення менструальноподібних кровотеч, іноді встановлюються ановуляторні цикли унаслідок відсутності або недостатнього викиду гонадотропінів в середині МЦ. [28,36,96]

Порушення МЦ або аменорея, що супроводжується порушенням фертильності, може спостерігатися при інших видах функціональних гіпогонадотропних аменореях (військовій аменореї, аменореї спортсменок, мандрівниць). [36,78]

Основною умовою нормалізації менструальної і репродуктивної функції є дотримання нормального режиму праці і відпочинку, зняття (по можливості) стресових чинників, що сприяють порушенню МЦ, застосування седативних засобів, ноотропів, вітамінотерапії, препаратів магнію. [54,55]

При гіпогонадотропних станах патогенетично виправдано застосування циклічної гормонотерапії з використанням мінімальних доз естрогену і гестагенів (при негативній прогестероновій пробі) або тільки гестагенів (при позитивній пробі).

Таким чином, лікування, що проводиться, стимулює виділення ГНРГ, підвищує чутливість аденогіпофіза до гіпоталамічної стимуляції, підвищує чутливість яєчників до гонадотропінів, робить позитивний вплив на тканині-мішені. [34,47,90]

Для гормональної корекції МЦ і лікування безпліддя у жінок з функціональними гіпогонадотропними аменореями на фоні нормопролактинемії і нормоандрогенемії при негативній прогестероновій пробі може бути використана наступна схема лікування впродовж 6 циклів.

Схема 1

- Дівігель 1 мг/доб на шкіру з 4-го по 18-й день МЦ
- Дуфастон 20 мг/доб з 12-го по 18-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм капс/доб з 14-го по 26-й день МЦ

- Магне В6 по 2 капс. 2 рази на добу з 14-го по 1-й день МЦ [38]

Після відновлення МЦ для індукції овуляції можна застосувати схему2

#### Схема 2

- Пурегон 50 МЕ в/м на 3, 5 і/або 7-й день МЦ
- Прегніл 1500 МЕ в/м на 12-й день МЦ
- Дівігель 0,5 мг/доб на шкіру з 4-го по 18-й день МЦ
- Дуфастон 20 мг/доб з 12-го по 24-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм 2 капс/доб з 12-го по 24-й день МЦ

На тлі проведення терапії по вказаній схемі необхідно контролювати базальну температуру, проводити УЗІ геніталій (інтравагінально) після 24-го дня МЦ, кольпоцитологічне дослідження - на 7, 14, 21 і 24-й день МЦ. [45,47]

Якщо вагітність не наступила і прогестеронова проба залишається негативною, можна використовувати згадані схеми таким чином: схему 1 - 2-3 цикли, схему 2 - 1 цикл, схему 1 - 2-3 цикли, схему 2 - 1 цикл і т.д. Якщо протягом 1-1,5 років вагітність не наступила, можна рекомендувати пацієнтці використання ВРТ. [20,75,98]

Для гормональної корекції МЦ і лікування безпліддя у жінок з функціональними гіпогонадотропними аменореями або порушеннями циклу за типом опсоменореї (затримки менструацій до 6 міс) на фоні нормопролактинемії і нормоандрогенемії при позитивній прогестероновій пробі можуть бути використані наступні схеми лікування впродовж 6 циклів.

#### Схема 3

- Дуфастон 20 мг/доб з 12-го по 24-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм по 2 капс/доб

#### Схема 4

- Утрожестан 200 мг/доб з 16-го по 26-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм по 2 капс/доб

#### Схема 5



- Прогестерон 2,5% - 1,0 в/м на 18, 20, 22 і 24-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм по 2 капс/доб

Якщо вагітність не наступила, використовується

#### Схема 6

- Клостілбегит 50 мг/доб з 5-го по 9-й день МЦ
- Дівігель 0,5 мг/доб на шкіру з 5-го по 11-й день МЦ
- Токоферола ацетат 50% - 0,2 міліграм по 2 капс/доб з 5-го по 26-й день МЦ
- Прогестерон 2,5% - 1,0 в/м на 18, 20, 22 і 24-й день МЦ [56,59,68]

Якщо вагітність не наступила, схему 6 можна повторити протягом ще 3-4 циклів. У кожному подальшому циклі доза клостілбегіта збільшується на 50 мг/сут (у 2-му циклі - 100 мг/доб, в 3-4-му - 150 мг/доб). Під контролем кольпоцитології і інтравагінального УЗД геніталій, що проводяться в кожному циклі, можна збільшувати дози дівігеля 1,5 мг/доб.

У схему 6 можна додати прегніл 1500 МЕ в/м на 12-й день МЦ (схема 7). Схеми, що призначаються, стимулюють овуляцію і, на жаль, не виключають можливості гіперстимуляції яєчників з розвитком в них функціональних кіст. При виявленні кісти необхідно повторити УЗД геніталій на 4-5-й день наступного МЦ. Якщо кіста самостійно «пішла», можна продовжувати стимуляцію, але без збільшення доз препаратів. [43,65,78]

Якщо на 4-5-й день МЦ виявляється кіста яєчника менше 55 мм в діаметрі, призначають оргаметріл (5 мг/доб) з 16-го по 25-й день МЦ (схема 8) або прогестерон 2,5% 1,0 в/м на 16, 18, 20, 22 і 24-й день МЦ (схема 9). Якщо діаметр кісти перевищує 55 мм, найбільш ефективна схема 10.

#### Схема 10

- Андрокур 50 мг/доб з 8-го по 16-й день МЦ
- Оргаметріл 5 мг/доб з 17-го по 25-й день МЦ [37,54,65]

## 1.6 Трубна та перитонеальна безплідність

Причинами перитонеальної безплідності є спайковий процес у малому тазі, що викликає перегин труб при збереженні їх прохідності. Трубна безплідність зумовлена анатомо-функціональними порушеннями у маткових трубах. [26,54]

Непрохідність маткових труб нерідко виникає після гонорейного сальпінгіту, проте може бути наслідком й неспецифічного запального процесу. Запальні процеси можуть бути причиною не лише непрохідності маткових труб, а й дистрофічних змін у їх стінці, порушення перистальтики. Велике значення в етіології безплідності мають аборти, тому що вони викликають запальні процеси у слизовій оболонці матки з наступними дистрофічними змінами, що перешкоджають імплантації. [43,65,78]

Нарешті, сальпінгофорити можуть призводити до порушення овуляції, а якщо вона відбувається, то спайковий процес не дає можливості яйцеклітині потрапити в трубу. Нерідко виникає порушення й ендокринної функції яєчників. [34,56,75]

### Причини пошкодження маткових труб

Інфекції органів малого тазу - головна причина трубного безпліддя. Інфекційний фактор може бути зумовлений ІПСШ, або може бути після самовільного абортів, родів, післяродового сепсису, або після введення в матку внутрішньоматкового контрацептива. Важкість трубного безпліддя залежить від багатьох факторів. Хоча наявність в анамнезі ІСПШ підвищує підозру трубного фактора безпліддя, більшість жінок не дають повної інформації. Навіть жінки з серологічно підтвердженими хламідійною чи гонококовою інфекцією можуть не знати про перенесене захворювання.

Хламідія трахоматіс. В розвинутих країнах складає близько половини випадків гострих тазових інфекцій. В Англії хламідії найбільш поширений агент серед ІПСШ. Ця інфекція часто не діагностується через

малосимптомність або повну відсутність симптомів, проте інфекція може привести до порушень в репродуктивному тракті. [56,86,87] У жінок це може проявитися уретритом, цервіцитом, ендометритом, сальпінгітом, що може привести до перитубарних спайок. Спайки можуть привести до безпліддя, позаматкової вагітності та к хронічним тазовим болям. Не проведення лікування підвищує ризик ускладнень і інфікування сексуального партнера. [34,54,67,78]

Гонорея особливо поширена серед молоді, урбанізованих жінок, груп з низьким соціо-економічним статусом і серед людей, які мають багато сексуальних партнерів. Це може проявлятися як локальна інфекція нижнього генітального тракту, як інвазивна інфекція верхнього генітального тракту, або як системна генералізована хвороба; проте, вона може протікати асимптомно. Гонорейна інфекція конкурує з хламідійною у 30 – 50 % пацієнтів, у яких виявлений гонокок. [56,86,87]

Генітальний туберкульоз може викликати простий блок труб, тубо-оваріальні абсцеси або щільні тазові спайки (заморожений таз). [76,89]

Післяродовий сепсис (післяабортна та післяродова інфекція) можуть асоціюватися з сальпінгітом та ендометритом. Залишки ендометрію після вагітності видаляються кюретажем, що може призвести до повної чи часткової денудації ендометрія, розвитку внутрішньоматкових спайок (синехії), які можуть повністю чи частково закривати порожнину матки. Це може бути причиною безпліддя (синдром Ашермана), у пацієток настає олігоменорея або аменорея, при тому вони мають нормальний гормональний профіль. [76,89,95]

Внутрішньоматкові контрацептивні засоби, на фоні ІПСШ, потребують видалення. Найбільший ризик ВМК мають в перші 20 днів після введення. Через місяць після введення ризик інфікування верхнього генітального тракту мінімальний. Ризик безпліддя після ВМК не збільшується, навіть якщо є покази для видалення ВМК через ускладнення (менорагія).

Ендометріоз дуже рідко є причиною оклюзії маткових труб. Частіше тазовий ендометріоз поєднується з спайками та наслідками перенесених запальних процесів в малому тазі. [76,89,93]

Хірургічні втручання. Перенесена лапаротомія - визнаний чинник ризику трубного фактору безпліддя. Перенесена в дитинстві лапаротомія з приводу перфоративного апендициту здається не має довготермінового негативного впливу на фертильність жінки. [56,76,89]

Стерилізація. Жінки, які змінили свою думку про свою фертильність, після хірургічного блокування маткових труб можуть погодитися на реконструктивне оперативне втручання, або на одну з методик ДРТ. [65,87,89] Ефективність реконструкції залежить від методу стерилізації (кліпси, кілечка, діатермія, часткова резекція), місця стерилізації, залишена частина труби, наявності овуляторного циклу та чоловічого фактора безпліддя. [54,67,87]

Профілактика пошкоджень маткових труб. Практика захищеного сексу дуже важлива для профілактики ІПСШ та їх наслідків. Скрінінг жінок репродуктивного віку на хламідійну інфекцію дозволить редукувати тазові запальні процеси, а інтенсивне лікування попередить розвиток ускладнень. Паралельно треба проводити лікування сексуального партнера, щоб зменшити ризик негативних наслідків інфекцій. [54,67,93]

Тактика ведення жінок, які роблять аборт, повинна включати стратегію на мінімізацію наслідків абортів в зв'язку з великим ризиком після абортних запальних процесів органів малого тазу. Жінкам, яким проводяться інвазивні внутриматкові процедури (гістероскопія . гістеросальпінго – контрастна сонографія, ГСГ) треба обов'язково робити аналіз на хламідії, або профілактично призначати антибіотики. [28,49,96]

## 1.7 Діагностика трубного безпліддя

Розрізняють 4 ступені непрохідності маткових труб:

- повна прохідність маткових труб: розчин із шприца надходить в матку легко і після видалення шийкового наконечника назад не повертається;
- труби непрохідні в перешийковому відділі: 1 порція розчину (до 2 мл) надходить більш-менш легко, а потім при введенні відчувається перешкода. При зменшенні тиску на поршень рідина повертається в шприц. Після витягнення наконечника рідина виливається з матки;
- труби непрохідні в ампулярних відділах: рефлюкс з'являється наприкінці введення (більше 4-5 мл рідини);
- труби частково прохідні: рідина повільно проходить в порожнину матки, при зменшенні тиску на поршень спостерігається слабовиражений і швидкоминучий рефлюкс. [39,68,49,68]

Скрінінг інфекцій. Для визначення трубного фактора безпліддя треба провести простий і недорогий тест на антитіла до хламідій в сироватці крові. Прогностичне значення теста на хламідії залежить від рівня імуноглобуліна G, величина якого оптимально повинна бути в межах 16, що дає хорошу комбінацію чутливості і специфічності. Високі титри антитіл до хламідій вказують на необхідність проведення лапароскопії для оцінки статусу маткових труб. [24,47,68,49]

Гістеросальпінго-контрастна сонографія (ГСКС) - проста процедура амбулаторного хворого, з використанням сонографії. Ехоконтрастна рідина через катетер з балончиком вводиться в матку і ультразвукове дослідження дозволяє оцінити матку, маткові труби і яєчники. УЗД з вагінальним датчиком є хорошим тестом і дозволяє уникнути впливу рентгенівських променів. У випадках сумніву, або при наявності пошкоджень, показані ГСГ, гістероскопія, лапароскопія з тестом барвникової гідротубації (ЛТБГ). Часто УЗД показує гідеросальпінгс. [58.79,80]

Гістеросальпінгографія (ГСГ) - простий, безпечний і недорогий рентген-контрастний метод обстеження матки та маткових труб з чутливістю 65 % і специфічністю 83% для визначення блокування маткових труб.

Проксимальна оклюзія труб може бути асоційована з перитонеальним ендометріозом. Механізм не ясний, але здається, зумовлено це комбінацією затримки залишків клітин при ретроградній менструації і підвищеного тиску в трубах при перфузії. Дистальна частина маткових труб може бути заблокована в результаті перенесених запальних процесів, супроводжується розширенням ампулярних відділів труб (гідросальпінгс) і в значній мірі втратою функціональних властивостей слизової оболонки труб. [29,68,83]

Лапароскопія і тест барвникової гідротубації (ЛТБГ) - надійний, хоча дорожчий, метод діагностики трубного фактора безпліддя. Ця хірургічна процедура звичайно виконується під загальною анестезією. Коли немає попередньої інформації про стан стінок порожнини матки, доцільно провести і гістеросальпінгографію. [63,86,59]

Морфологічні зміни труб і загальна оцінка стану органів малого тазу можуть бути побачені безпосередньо. Гідротубація з барвником корисна для характеристики прохідності маткових труб. Лапароскопія має переваги перед ГСГ, так як дає більше інформації і можуть бути виконані хірургічні втручання при необхідності. Наприклад, таке втручання при ранньому ендометріозі покращує перспективу фертильності на 13 % в ближчі 9 місяців. [38,69,48]

Безплідність, викликана матковими та цервікальними факторами. Безплідність може бути зумовлена станом слизової оболонки матки, коли внаслідок перенесених запальних процесів, повторних вишкрібань стінок порожнини матки, дії припікаючих хімічних речовин ендометрій зазнає дистрофічних змін, що перешкоджають процесу імплантації і призводять до маткової форми аменореї. [29,47,68,95]

Діагностика повинна проводитися у таких напрямках:

- слід з'ясувати наявність збереження функції яєчників при відсутності менструацій шляхом тестів функціональної діагностики;
- провести гормональні проби з прогестероном, комбінованими гестаген-естрогенними препаратами. При матковій аменореї вони негативні;
- провести гістерографію, гістероскопію для виявлення синехій у порожнині матки;
- протягом менструального циклу кілька разів провести УЗД-контроль товщини ендометрія;
- провести біопсію ендометрія;
- тест контакту сперми з цервікальним слизом. [38,47,58,69]

Безплідність може виникати як результат запалення шийки матки — ендоцервіциту. Це наслідок змін структури епітелію шийкового каналу, в'язкості та кислотності шийкового слизу, що викликає порушення процесів капацитації, перешкоджає просуванню сперматозоїдів у порожнину матки.

Щоб виключити вплив виділень вагіни та шийки матки на сперму, проводять пробу Шуварського-Хунера. Ця проба проводиться в день очікуваної овуляції. Перед пробєю слід утриматись від статевих зносин 3-4 дні. У день обстеження після статевих актів беруть вміст заднього склепіння на предметне скельце і розглядають його під мікроскопом, визначаючи кількість рухомих сперматозоїдів у полі зору. Проба вважається позитивною при наявності 5 активних сперматозоїдів у полі зору. При негативній реакції пробу слід повторити ще 1-2 рази. [20,36,48,56,63,92]

## **1.8 Ендометріоз**

Ендометріоз (ендометріодні гетеротопії) - це патологічний процес, при якому в міометрії чи інших органах статевих системи і поза нею виникають вклучення (вогнища), структура яких характеризується наявністю епітеліальних і стромальних елементів, властивих ендометрію. В тканинах,

уражених ендометріозом, відбуваються більш чи менш виражені зміни відповідно до фази менструального циклу. Це небезпечне захворювання, яким рік у рік хворіють не тільки жінки середнього віку, але й молоді дівчата, що не мали пологів. І це небезпечно тим, що, якщо вчасно не діагностувати ендометріоз, він призводить до безпліддя. [26,67,105]

За локалізацією процесу розрізняють: генітальний (внутрішній і зовнішній) та екстрагенітальний ендометріоз.

До внутрішнього ендометріозу відносять процес, який розвивається в м'язовій оболонці матки (внутрішній ендометріоз тіла матки, аденоміоз), перешийку і шийці матки, до зовнішнього - ендометріоз труб, яєчників, крижово-маткових та широких зв'язок, очеревини матково-прямокишкового заглиблення. До екстрагенітальної групи належать: ендометріоз сечового міхура, кишківника, післяопераційного рубця на передній черевній стінці, нирок, легень та інші локалізації. [26,56,78] Нерідко спостерігається поєднання різних форм ендометріозу.

Макроскопічно ендометріоз має вигляд дрібних ізольованих або зливних вогнищ різної форми, порожнини яких заповнені темною коричневою рідиною, утвору, який складається з множинних дрібних кістозних порожнин (сотоподібна будова), та кісти (ендометріюїдна кіста яєчника). [56,75,97]

Мікроскопічно виявляють епітелій і цитогенну строму, ідентичні ендометрію. Характерними особливостями ендометріозу є схильність до розповсюдження на навколишні органи і тканини, проростання та з'єднання в єдиний конгломерат. Здатністю до проростання володіє цитогенна строма, яка розплавляє сполучну тканину та еластичні волокна. [35,56,78]

Малігнізація ендометріозу спостерігається рідко. Під час менструації в вогнищах ендометріюїдних гетеротопій відбувається десквамація і розпад епітелію, крововилив в замкнуті порожнини. Формені елементи цієї крові розпадаються з утворенням гемосидерину, який надає вмісту порожнин



темного кольору (дъогтю, шоколаду). [46,76,93] Вміст порожнин резорбується (частково чи повністю) гістіоцитами, але в наступному циклі знову утворюється. В постменопаузальному віці ендометріоз регресує. Спостерігається також зменшення циклічних змін в ендометріїдних гетеротопіях під час лактації; під час вагітності можливі децидуальні зміни в стромі. [38,48,96,99]

Частоту ендометріозу різних локалізацій все ще точно не встановлено, при застосуванні ендоскопічних методів дослідження частота виявлення ендометріозу збільшилась. Ендометріоз є другим за частотою (після запальних процесів) захворюванням репродуктивних органів, яке викликає безпліддя, больовий синдром, порушення менструального циклу. [35,70,49]

Клініцисти користуються лапароскопічною класифікацією зовнішнього ендометріозу.

#### I. Малі форми.

1. Поодинокі гетеротопії на тазовій очеревині.
2. Поодинокі гетеротопії на яєчниках без наявності спайкового процесу.

#### II. Середньої важкості.

1. Гетеротопії на поверхні одного чи обох яєчників з утворенням дрібних кіст.
2. Наявність періоваріального чи перитубарного процесу, який виражений нерізно.
3. Гетеротопії на очеревині прямокишково-маткового простору з рубцюванням та зміщенням матки, але без залучення в процес товстої кишки.

#### III. Важка форма.

1. Ендометріоз одного чи обох яєчників з утворенням кіст діаметром понад 2 см.
2. Ураження яєчників з вираженим періоваріальним і/чи перитубарним процесом.
3. Ураження маткових труб з деформацією, рубцюванням, порушенням прохідності.

4. Ураження тазової очеревини з облітерацією прямокишково- маткового простору.

5. Ураження крижово-маткових зв'язок та очеревини прямокишково-маткового простору з його облітерацією. [49,67,86,96]

#### Причини виникнення ендометріозу

Існує ряд теорій походження і розвитку ендометріозу. Теорія ембріонального походження ендометріозу, запропонована в кінці минулого сторіччя, знаходить прихильників і в даний час. Згідно з цією теорією ендометріодні гетеротопії виникають із залишків парамезонефральних (мюллерових) проток чи зародкового матеріалу, із якого утворюються статеві органи, в тому числі тканина ендометрію. На користь даної теорії свідчать спостереження про розвиток ендометріозу у дітей і підлітків (11-12 років), а також поєднання цього патологічного процесу з вадами розвитку статевих органів . [38,67,82,96]

Імплантаційна теорія виникнення ендометріозу має багато прихильників. Суть її в тому, що життєздатні елементи ендометрію заносяться в інші тканини статевих органів, приживаються на новому місці і утворюють ендометріодну гетеротопію. Такий процес можливий при ретроградному русі менструальної крові (через маткові труби), а також під час гінекологічних операцій. Не виключається можливість метастазування частинок ендометрію лімфогенним та гематогенним шляхами з наступною імплантацією в невласних йому місцях. [37,56,78,97]

Метапластична теорія розглядає мезотелій очеревини, в якому відбувається метаплазія на епітеліальний компонент ендометріозу. Є думка, що джерелом ендометріозу є елементи ембріонального ціломічного епітелію, який розташований між зрілими клітинами мезотелію. Метаплазія пов'язана з гормональними порушеннями, які призводять до проліферації ціломічного епітелію (дизгормональна метаплазія Мейєра). [32,54,68,79]

Згідно із сучасними уявленнями про виникнення ендометріозу, його слід вважати дизгормональною гіперплазією, а не пухлиною.

Патогенез генітального ендометріозу складний. У ньому певну роль відіграють нейроендокринні порушення в системі гіпоталамус - гіпофіз - яєчники. Відмічається збільшення частоти розвитку ендометріозу на фоні перенесених інфекційних захворювань бактеріальної та вірусної етіології, порушень менструальної функції в пубертатний період, ускладнених пологів, абортів, стресових ситуацій. [35,65,78,87]

Особливе значення мають інфекційні захворювання, перенесенні в дитячому та пубертатному віці, які гальмують становлення системи гіпоталамус - гіпофіз - яєчники, що регулює розвиток структур і фізіологічних функцій репродуктивної системи. Внаслідок цього виникають нейро-ендокринні порушення, які створюють умови для виникнення ендометріозу. Всіма визнано, що ендометріоз є гормонально залежною патологією. В останні роки з'явилися праці, які свідчать про автоімунну природу ендометріозу. [65,68,97,90]

Клінічна картина ендометріозу залежить від локалізації, тривалості перебігу, супровідних захворювань, психоемоційного стану хворої. При наявності особливостей симптоматики для ендометріозу різних локалізацій характерні такі клінічні прояви:

1. Тривалий, нерідко прогресуючий перебіг захворювання. Самовільний регрес можливий в постменопаузальний період.

2. Найбільш постійним симптомом є біль, який з'являється чи різко підсилюється в передменструальні дні і під час менструації. При тривалому і важкому перебізі ендометріозу больові відчуття турбують і після її закінчення. Вони не типові для ендометріозу вагінальної частини шийки матки, іноді зовсім не виражені при "малих" вогнищах ендометріозу очеревини малого тазу. [56,67]

3. Збільшення розмірів ураженого органу (матка, яєчник) чи екстрагенітальних вогнищ ендометріозу напередодні і під час менструації.

4. Порушення менструальної функції, які проявляються найчастіше в альгоменорей. При внутрішньому та зовнішньому ендометріозі спостерігаються і інші порушення: менорагії, перед- і постменопаузальні кров'яністі виділення, порушення ритму менструацій та ін. [75,86]

5. Безпліддя - частий супутник внутрішнього та зовнішнього ендометріозу. Причини цієї патології різні: ановуляція, неповноцінна секреторна фаза, спайковий процес в малому тазу (періофорит, порушення прохідності маткових труб та ін.), зміни в ендометрії тощо. [65,76,97]

Безпліддя при ендометріозі пояснюють також фагоцитозом сперматозоїдів. Запальні зміни в тазовій очеревині активізують утворення макрофагів, які володіють фагоцитарною властивістю. Можливо, певну роль в безплідді при ендометріозі відіграють простагландини, секреція яких в тазовій очеревині зростає завдяки запальній реакції в тканинах навколо ендометріодних імплантантів. Підвищення рівня простагландинів сприяє порушенню функції жовтого тіла (лютеоліз), збільшує скоротливу функцію маткових труб і матки. Всі ці процеси негативно впливають на процеси овуляції і імплантації заплідненої яйцеклітини. [37,57,68,96,94]

Поряд з симптомами, властивими генітальному ендометріозу різної локалізації, кожна форма захворювання має більш чи менш виражені особливості клінічних проявів. [58,69]

#### Зовнішній ендометріоз

Ендометріоз піхви нерідко поєднується з вадами розвитку матки і ендометріозом шийки матки. Ендометріодні гетеротопії в цій ділянці мають вигляд синюшних колоподібних вогнищ ("очко"), із яких під час менструації виділяється кров. Кров може виділятися при введенні піхвових дзеркал. [84,95]

Ендометріоз маткових труб, як правило, спостерігається при поєднанні з ендометріозом матки і яєчників. Ізольоване ураження труб - явище рідкісне. Ендометріодні гетеротопії локалізуються переважно в серозному чи

субсерозному покриві труби, розмір їх невеликий, вони належать до "малих" форм ендометріозу. Клінічна картина ендометріозу маткових труб відповідає клініці ендометріозу матки чи яєчника, в поєднанні з якими спостерігається ураження труби. [43,57,86]

Ендометріоз яєчників виникає у вигляді вогнищ ендометріюїдної тканини в кірковому шарі чи на поверхні яєчника і ендометріюїдних кіст. Вогнищеві ендометріюїдні гетеротопії мають типову будову: посеред цитогенної строми розміщуються залози типу ендометрію, які покриті циліндричним епітелієм. В цих вогнищах зустрічаються крововиливи або мікроскопічні кісти. Дрібні ендометріюїдні вогнища належать до "малих" форм ендометріозу яєчників, розпізнати які важко в зв'язку з відсутністю характерних ознак, їх можна виявити при проведенні лапароскопії або лапаротомії. Із невеликих вогнищ ендометріозу внаслідок їх росту, накопичення крові, стоншення і руйнування перегородок між окремими вогнищами, які містять кров, що розклатася, утворюються кісти. [46,38,95,47]

Ендометріюїдні кісти яєчників, як і дрібні гетеротопії, можуть бути процесами однобічними чи двобічними, кісти мають різну величину (від 0,5 до 10,0 см в діаметрі). Більші кісти спостерігаються рідко. Для ендометріюїдних кіст характерні спайки з навколишніми тканинами, щільна капсула, геморагічний вміст, який має колір дьогтю або шоколаду ("шоколадні" кісти). В процесі накопичення вмісту можливе утворення мікроперфорацій стінки кісти, що викликає різке загострення больового синдрому і наступне утворення спайок з навколишніми тканинами. [56,87,96]

Клінічна картина різноманітна, симптоми захворювання і ступінь їх проявів залежать від поширення процесу і поєднання його з ендометріюїозом іншої локалізації. [20,57]

Основні клінічні прояви - безпліддя і біль різної інтенсивності. Больовий синдром особливо виражений при великих гетеротопіях і ендометріюїдних кістах. Біль постійний, підсилюється напередодні і під час менструації, іррадіює в ділянку крижів, прямої кишки. Різке посилення болю,

яке супроводжується блюванням, різкою болючістю і напруженістю м'язів живота, спостерігається при мікроперфорації стінок кісти і потрапляння її вмісту в черевну порожнину. Спайковий процес, що утворюється в малому тазу, сприяє появі дизуричних і гастроінтестинальних (запори, здуття живота та ін.) порушень і є додатковою причиною безпліддя. [29,48,68]

При гінекологічному дослідженні в ділянці придатків матки визначається малорухомий, болючий, зрощений з маткою утвір щільноеластичної консистенції. При зрощенні з навколишніми тканинами розміри і консистенція кісти стають недостатньо чіткими. [39,58,69]

Перебіг ендометріозу тривалий, постійний больовий синдром та інші порушення часто призводять до зниження працездатності хворих. Ендометріодні гетеротопії та ендометріодні кісти яєчників рідко перетворюються в рак. [10,59,62]

### Внутрішній ендометріоз

Ендометріоз піхвової частини шийки матки спостерігається досить часто. Можливо, має значення широке застосування діатермокоагуляції псевдоерозій, після чого відбувається імплантація часточок ендометрію в ділянці раневої поверхні під час менструації. Ендометріоз шийки матки може бути на ґрунті травм після абортів, патологічних пологів, діагностичного вишкрібання. [38,59,60]

Вогнища ендометріозу на шийці матки мають невеликі розміри (2-5 мм в діаметрі) (мал. 12.4), червоного кольору. В лютеїновій фазі циклу, перед менструацією вогнища ендометріозу набирають синьо-багровий колір, розмір їх дещо збільшується. Ендометріодні гетеротопії розташовуються не тільки на піхвовій частині шийки матки, але і в дистальному відділі слизової цервікального каналу, що підтримує наявність перед- і постменопаузальних кров'янистих виділень. Все це є одним із важливих симптомів ендометріозу шийки матки. Больові відчуття при даній локалізації ендометріозу не характерні. [49,70,85]

Ендометріоз тіла матки (аденоміоз) зустрічається у жінок віком 40-50 років. Його виникненню сприяють (поряд з іншими причинами) аборти, патологічні пологи, діагностичні вишкрібання матки і інші внутрішньоматкові втручання. [39,54,67]

Внутрішній ендометріоз тіла матки здебільшого має характер дифузного процесу. Рідше спостерігаються вогнищева і вузлувата форми. Вузлувата форма характеризується локальним розростанням ендометріюїдної тканини, яка при пальпації нагадує вузол міоми. За глибиною проникнення в міометрій розрізняють 4 ступені поширення дифузної форми ендометріозу матки:

I ступінь - проростання ендометріозу на невелику глибину;

II ступінь - поширення процесу до середини товщини міометрію;

III ступінь - поширення процесу на всю товщину стінки матки;

IV ступінь - поширення процесу на парієтальну очеревину і сусідні органи.

При II-IV ступенях поширення ендометріозу спостерігається гіперплазія м'язових волокон, що сприяє збільшенню матки (її величина залежить від кількості і розміру кістозних порожнин ендометріюїдної тканини і вираження гіперплазії м'язових волокон). Нерідко виникає гіперплазія ендометрію, а також поєднання ендометріозу матки з міомою. [64,67,87,90]

Больові відчуття особливо виражені при втягуванні в процес всієї стінки матки до серозного шару. Матка різко болюча при пальпації, особливо при III-IV ступенях розповсюдження процесу і ураженні ендометріозом істмічної частини тіла матки. [54,67,87]

Для внутрішнього ендометріозу характерні різні клінічні прояви порушень менструальної функції: гіперполіменорея, метрорагія, кров'янисті виділення в перед- і постменструальний періоди. В зв'язку з цими порушеннями нерідко розвивається анемія. Багато хворих скаржаться на біль, відчуття важкості внизу живота і дизуричні явища перед настанням менструації. [37,56,73,97]

Ретроцервікальний ендометріоз. Ендометріодні гетеротопії розвиваються на задній поверхні шийки матки і істмічної частини матки, а також на рівні прикріплення крижово-маткових зв'язок. Ендометріоз в цій ділянці має дрібновогнищеву чи інфільтраційну форму. [36,75,81]

При гінекологічному дослідженні позаду верхнього відділу шийки матки і перешийка визначаються щільні, дрібногорбисті, нерухомі вузли, різко болючі при пальпації. Вони невеликі за розмірами, нерідко вдається виявити їх збільшення перед менструацією. Основний симптом - колючий біль, який різко підсилюється до і під час менструації і при статевих контактах. Біль іррадіює в піхву, ділянку крижів, прямої кишки. При проростанні стінки прямої кишки біль підсилюється під час дефекації. Ретроцервікальному ендометріозу нерідко сприяє гіперфункція яєчників, щитоподібної залози. [56,78]

Ендометріоз очеревини матково-прямокишкового заглиблення і крижово-маткових зв'язок нерідко поєднується з іншими локалізаціями цього процесу.

"Малі" форми генітального ендометріозу протягом останніх років цікавлять багатьох клініцистів. До них відносять дрібні поодинокі ендометріодні гетеротопії в ділянці очеревини матково-прямокишкового заглиблення, очеревини крижово-маткових зв'язок, на поверхні яєчників. "Малі" форми ендометріозу поєднуються з безпліддям, рідко з больовими відчуттями, порушення менструальної функції, як правило, не відмічається. Вони були описані після впровадження в практику лапароскопії. [89,93,98]

### **1.9 Діагностика та лікування ендометріозу**

Розпізнати ендометріоз статевих органів нерідко важко. Діагностика ендометріозу ґрунтується на обліку і аналізі даних анамнезу, загальноприйнятих методів об'єктивного і результатів спеціальних методів дослідження. [69,85,]



Із даних опитування хворих діагностичне значення мають: а) вказівка на виникнення захворювання після патологічних (оперативних) пологів, штучних і самовільних абортів, які закінчились вишкрібанням матки, діагностичні вишкрібання ендометрію, інші внутрішньоматкові втручання чи діатермокоагуляцію шийки матки; б) характер больового синдрому, підсилення його перед і під час менструації; в) безуспішне тривале лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів; г) порушення менструальної функції типу метрорагії, перед- та постменструальних кров'янистих виділень, д) безпліддя в поєднанні з больовим синдромом, який має циклічний характер. [76,87,98,90]

Із даних об'єктивного дослідження певну інформаційну цінність має збільшення матки та її придатків, уражених ендометріозом перед та під час менструації. Однак ця ознака не є постійною і оцінка її нерідко має суб'єктивний характер.

Ендометріоз вагінальної частини шийки матки і стінок піхви розпізнають шляхом спостереження за змінами патологічного вогнища протягом одного менструального циклу. [96,98,103]

Спеціальні методи дослідження.

Діагноз ендометріозу вагінальної частини шийки матки підтверджується кольпоскопією, прицільною біопсією та наступним гістологічним дослідженням біоптату. При підозрі на ендометріоз слизової цервікального каналу перед біопсією проводять діагностичне вишкрібання ендоцервіксу.

Діагноз внутрішнього ендометріозу тіла матки (аденоміоз) встановлюють на основі характерних клінічних ознак: збільшення і болючості матки в передменструальний період. Матка, як правило, має кулясту форму і відхилена дозад, нерідко фіксована в задньому склепінні. Клінічний діагноз аденоміозу підтверджується ультразвуковою діагностикою, яка має характерні ехоскопічні картини: сотоподібна будова

міометрію, в якому виявляють цяткові чи дрібнокістозні структури, межа слизового та м'язового шарів має нерівний, звивистий характер, задня стінка товстіша від передньої. [85,89,92,97]

Поширеним методом є гістеросальпінгографія, яка допомагає поставити правильний діагноз в 33-80 % випадків. Гістеросальпінгографію виконують не пізніше 5-7 дня менструального циклу на початку стадії проліферації, коли відкриті для контрастної речовини ендометріодні вогнища. При внутрішньому ендометріозі тіла матки контрастна речовина розміщується за межею контура порожнини матки, тіні гетеротопій мають вид каналців, лакун, дивертикулів. [86,80,93]

Гістероскопія є досить інформативним методом діагностики аденоміозу. Гістероскопію проводять також на 5-7 день менструального циклу, а при його порушенні - в будь-який час до і після діагностичного вишкрібання. Гістероскопічна картина при аденоміозі - на фоні блідо-рожевої слизової оболонки матки темно-червоні цяткові отвори ендометріодних ходів, які відкриваються в порожнину матки. [53,69,90]

Ендометріодні гетеротопії, які розвиваються в стінці маткової труби, можна виявити при гістеросальпінгографії у вигляді "законтурної" тіні, ендометріодні гетеротопії на серозному покриві маткових труб виявляються при лапароскопії. Діагностиці ендометріозу яєчників допомагає анамнез (прогресуюча альгоменорея, порушення функції сусідніх органів, відсутність ефекту від протизапальної терапії). При гінекологічному дослідженні виявляють малорухомий, болючий пухлиноподібний утвір, з'єднаний з маткою та іншими органами. Для уточнення діагнозу застосовують ехоскопію і лапароскопію. Іноді справжній діагноз ендометріодної кісти яєчника виявляється під час хірургічних операцій, показаннями до яких були тубооваріальні пухлиноподібні утвори запального характеру. [49,58,69]

Для ретроцервікального ендометріозу характерні циклічність болю, біль під час акту дефекації, диспареунія, клінічна картина вагінального дослідження (ущільнення і болючість в задньому склепінні). З метою

уточнення діагнозу напередодні чи під час менструації проводять ректороманоскопію. При необхідності проводять біопсію. "Малі" форми ендометріозу діагностують за допомогою лапароскопії. [47,58,79]

Лікування ендометріозу повинно бути комплексним і диференційованим. Слід враховувати: вік хворої, її відношення до репродуктивної функції, локалізацію, поширення і важкість перебігу процесу, поєднання з запальним процесом, гіперпластичні процеси ендометрію і деструктивні зміни в яєчниках і матці. [47,87,58]

З 60-х років для лікування ендометріозу застосовують гормональні пероральні контрацептиви. Було встановлено, що однофазні контрацептиви (естроген-гестагенні препарати) пригнічують виділення гонадотропних гормонів, гальмують синтез стероїдів в яєчниках і проліферативні процеси в ендометрії. Під їх впливом припиняються циклічні процеси в ендометрії, ендометріюїдних гетеротопіях, а при тривалому застосуванні відбуваються регресивні зміни, які призводять до склерозування і облітерації ендометріюїдних вогнищ. [58,89]

Більш доцільним є безперервне приймання препаратів, оскільки припинення менструальної функції активніше викликає атрофічні зміни в ендометріюїдних вогнищах. Тривалість приймання гормональних контрацептивів визначається розповсюдженням процесу і ефективністю терапії. Деякі автори рекомендують циклічне приймання препаратів як фізіологічне, що зберігає менструальну функцію. Але цей метод доцільніше призначати молодим жінкам, коли процес помірно виражений. [58,78,86,94]

Прогестини - "чисті" гестагени також застосовують при лікуванні ендометріозу. Використовують норколут, норетистерон, медроксіпрогестерон, 17-оксипрогестерон, оргаметрил, дуфастон, утрогестан, антиестрогенні препарати. При цій терапії іноді спостерігаються ациклічні кров'янисті виділення. Ефективність терапії близька до такої, як при користуванні естроген-гестагенними препаратами. [87,98]

З 70-х років широко використовують синтетичну похідну 17-альфа етиніл-тестостерону - даназол. Препарат має антигонадотропну дію: блокує овуляторний викид гонадотропінів, блокує рецептори естрадіолу, прогестерону, андрогенів в яєчниках, а також знижує в крові рівень зв'язуючого глобуліну. Даназол приймають в дозі 400-800 мг на день протягом 6 місяців, при поширених процесах до 8 міс.

З 80-х років застосовують гестринон - похідне 19-норстероїдів. [57,39,68] Гестринон норстероїд III покоління, володіє не тільки антигестагенною, але і антиестрогенною, антигонадотропною та антиандрогенною дією. Гестринон повністю блокує стимуляцію ендометрію та ендометріюїдних структур, викликаючи в них атрофічні процеси, і, як наслідок, - псевдоменопауза. Він пригнічує пікові секреції фолікулолістимулюючого і лютеїнізуючого гормонів. Призначають препарат по 2,5 мг на добу тричі на тиждень упродовж 3-6 міс. [58,73,83]

Гестринон викликає більш інтенсивні інволютивні зміни в тканині ендометріюїдних гетеротопій. Протипоказання до застосування препарату: важкі захворювання печінки, ниркова недостатність. Крім того, виключення функції яєчників на фоні прийому препарату викликає симптоматику подібну на клімактеричний синдром: припливи жару, пітливість, порушення сну. Після лікування ця симптоматика зникає. [48,36,85]

Протягом останніх років успішно застосовують аналог гонадотропного рилізінг гормону, активність якого в 100 разів вища від активності ендогенного рилізінг фактору лютеїнізуючого гормону. [43,54]

Ці препарати блокують рецептори в "гонадотропах" передньої частки гіпофізу, гальмують секрецію гонадотропінів, унаслідок чого різко зменшується утворення статевих гормонів в яєчниках, рівень яких в крові знижується до постменопаузального. В останні роки синтезовані депо-препарати агоністів рилізінг - гормонів. Золадекс (гозерелин ацетат) вводять 1 раз на 28 днів під шкіру передньої стінки живота в дозі 3,6 мг в капсулі із біодеградуючого матеріалу. Тривалість лікування - 6 місяців. Декапептил -

внутрішньом'язово кожні 28 днів дозою 3,75 мг. Бусерелин вводять інтраназально щодня в дозі 900 мкг упродовж 6 міс. Ефективність лікування цим препаратом вища, порівняно з перерахованими. Частота рецидиву, за даними окремих авторів, відмічається після лікування прогестинами в 12-34 % випадків, даназолом в 14-32 %, гестриноном - 8-16 %, аналогами рилізінг-гормону - 6-12 %. [39,57,78,94]

В лікуванні зовнішнього ендометріозу більш ефективною є комбінована терапія - поєднання хірургічного втручання і гормонотерапії. [43,56]

Хірургічне лікування ендометріозу застосовують при вузлуватих формах аденоміозу, поєднанні дифузної форми аденоміозу з міомою, аденоміозі III ступеня, ендометріюїдних кістах яєчників і поширеному ретроцервікальному ендометріюїзі. Обов'язковою умовою хірургічного лікування є використання гормонотерапії після операції не менше 3-6 місяців для попередження рецидивів, оскільки повне видалення ендометріюїдних гетеротопій при зовнішньому ендометріюїзі неможливе. [53,65,87]

### **1.10 Імунологічні фактори безпліддя**

Теоретично імунологічні фактори можуть діяти на будь-якому етапі репродуктивного процесу. Так як гермінативні клітини, запліднена яйцеклітина (так само, як і гормони, тканини та інші секрети) можуть бути потенціальними і здатні викликати імунні реакції, клітини і білки чужорідного генетичного походження (у даному контексті чоловічого) можуть бути причиною ізоімунізації у жінок. [89,104 ]

Імунні форми безпліддя обумовлені виділенням антиспермальних антитіл, які виробляються як у чоловіків, так і у жінок. Відомо близько 40 антигенів еякулята чоловіка, до яких утворюються антитіла. Основний реакцією антиспермального імунітету є утворення антитіл у шийці матки, рідше в ендометрії і маткових трубах. Шийка матки є основною ланкою так

званого місцевого імунітету. У ній утворюються імуноглобуліни класу А, крім того, імуноглобуліни класів А, J, М абсорбуються з плазми.

Встановлено, що концентрація імуноглобулінів змінюється протягом менструального циклу, відмічено зменшення в період овуляції. Антитіла до антиспермальних антигенів володіють преципітуючою, аглютинуючою, імуномобілізуючими властивостями. [73,84,96,100]

Найбільш часто для лікування цієї форми безпліддя використовується внутріаткове осіменіння спермою чоловіка, ефективність методу складає до 40%. [86,97]

### **1.11 Психогенне безпліддя**

Інколи жінки, як і проходять лікування, важко переживають цей стан. Стреси, переживання, відчуття неповноцінності і самотності постійно діють на психіку і в результаті самі можуть стати причиною безпліддя. В таких випадках, досить часто, коли жінка втрачає надію стати матір'ю і відмовляється від самого лікування, припиняючи таким чином постійно переживати – вагітність настає самотійно. [78,98]

## Розділ 2

### Матеріали та методи дослідження

Встановлення причини безпліддя у інфертильних подружніх парах проводилося по стандартизованому алгоритму обстеження безплідної пари (протокол №84914). Було обстежено 70 міських і 30 сільських подружніх пар з числа активно виявлених інфертильних пар. Не повністю обстежені пари були виключені з подальшого аналізу. Контрольну групу склало 50 здорових фертильних жінок.

Причина жіночої інфертильності встановлювалася на підставі анамнезу, даних об'єктивного обстеження (загальний медичний огляд і гінекологічний статус), результатах додаткових методів дослідження :

1. Тести функціональної діагностики: базальна температура "цервикальний індекс".
2. Лабораторні методи дослідження : загальні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, бактеріоскопічного і бактеріологічного дослідження вагінального вмісту; гістологічне дослідження соскобів з порожнини матки, цервикального каналу, біоптатів, отриманих при лапароскопії; визначення каріотипу в культурі лімфоцитів.  
Обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом (С. Trachomatis, М. Hominis, U. Urealyticum, G. Vaginalis, ВПГ і ВПЧ).
4. Гормональне обстеження включало визначення рівня гонадотропних, стероїдних гормонів і гормонів щитовидної залози (ФСГ, ЛГ, ПРЛ ТТГ, естрадіол, прогестерон, тестостерон, ДЭАС, Т3, Т4).
5. Функціональні методи: УЗД геніталій, виконувалося на сучасному апараті.
6. Рентгенологічні методи: гістеросальпінгографія і краніографія.
7. Ендоскопічні методи: лапароскопія і гістероскопія.
8. Імунологічний чинник безпліддя верифіцировався за допомогою визначення рівня антиспермальних аутоантитіл і посткоітального тесту.

9. Проводилось дослідження еякулята для виключення чоловічого фактора безпліддя.

Лабораторні і рентгенологічні методи дослідження, УЗД геніталій, ГСГ, лапароскопія здійснювалася на базі Сумського обласного перинатального центру.

При обробці результатів дослідження були використані методи варіаційної параметричної та непараметричної статистики (критерій Стьюдента, метод Манна-Уїтні), коефіцієнт кореляції ( $r$ ), дисперсійний аналіз (критерій Фішера), епідеміологічний аналіз. Проведена комп'ютерна обробка отриманих даних. Результати подані у вигляді таблиць, вертикальних та кругових діаграм. Прогностична карта ризику жіночого безпліддя розроблена за методикою Генкіна А.А. и Гублера Е.В. (1964), де вказані значимі ознаки і коефіцієнти ваги кожного з них. Розроблен класифікатор для відбору жінок у групу підвищеного ризику виникнення безпліддя. Просте алгебраїчне сумування коефіцієнтів дозволяє отримати суму балів і за шкалою ризику зробити висновки про імовірність розвитку захворювання.



## Розділ 3

### Основний зміст роботи

#### 3.1 Результати дослідження та їх обговорювання

В результаті проведених досліджень встановлено, що середній вік жінок у безплідному шлюбі склав  $32,7 \pm 0,6$  років. Міські безплідні жінки були старші за сільських ( $33,7 \pm 0,7$  і  $30,0 \pm 1,0$  років відповідно,  $p < 0,01$ ). (рис.№1)

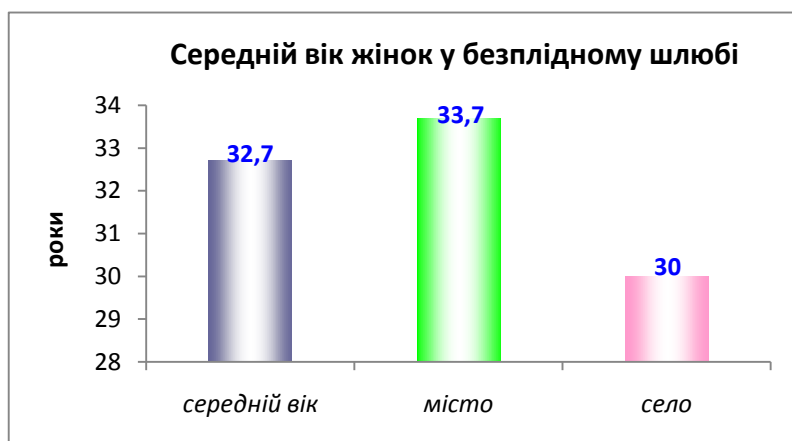


Рис.№1

Молодший вік сільських інфертильних жінок, імовірно пояснюється тим, що в селі навіть нині в 5,4 разу більше, ніж у місті, реєструється юних шлюбів (до 17 років), тому дітонародження і проблема безпліддя у них починається раніше.

Тривалість безпліддя коливалася в межах 1-26 років. Середня тривалість безпліддя склала  $7,2 \pm 0,4$  року. Статистично значимих відмінностей в міській і сільській місцевості не встановлено (відповідно  $7,6 \pm 0,5$  і  $6,2 \pm 0,7$  року).

Середній вік менархе в групі безплідних жінок у місті склав  $13,2 \pm 0,1$  років, в селі -  $13,4 \pm 0,2$  року. (Рис.№2)

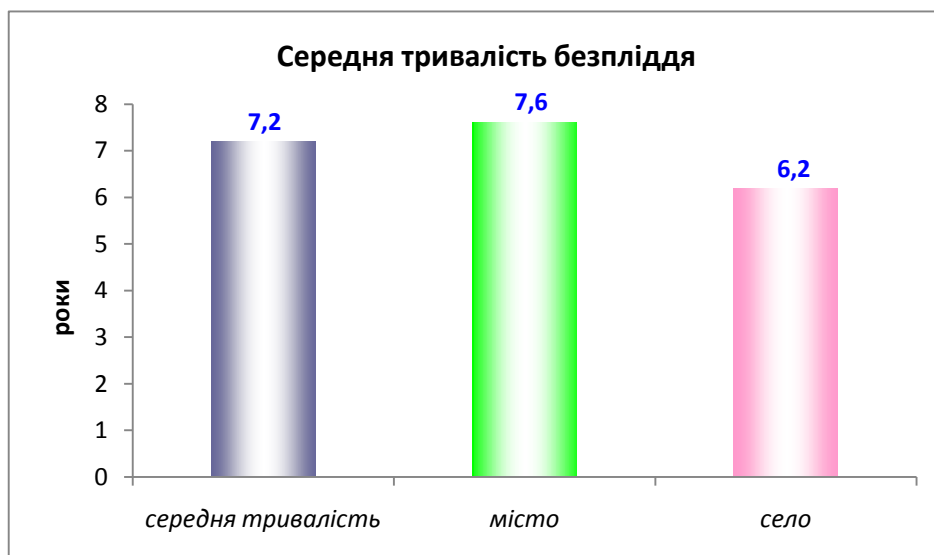


Рис.№2

Найбільш характерним проявом дисфункції репродуктивної системи стали порушення менструального циклу - таблиці. 1 При цьому як чинник ризику в міській і сільській популяції вони достовірно не розрізнялися і супроводили безпліддя у 38,6% городянок і 28,1% селянок.(Рис.№3)

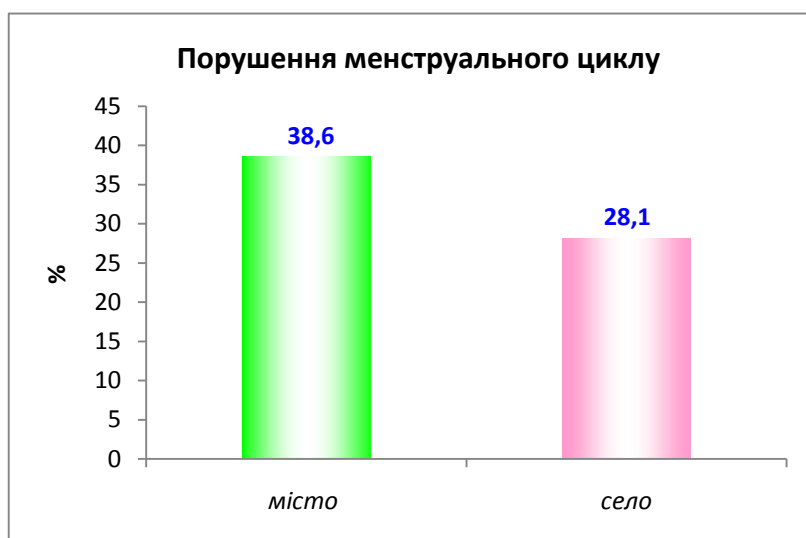


Рис.№3

Табл1. Частота порушень менструального циклу и характера менструацій

Вид порушення	Село %	Місто %
	30 жінок	70 жінок
Нерегулярні менструації	28,1***	38,6**
Олігоменорея	22,2***	33,3**
Аменорея	2,6	3,5
Поліменорея	3,3	1,8
Меноррагія	19,0***	15,8
Опсоменорея	3,9	3,5
Альгоменорея	46,4*	21,1

Відмінності показників статистично значимі (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ )

Патологія щитовидної залози часто є причиною порушень менструальної функції і безпліддя, з хронічних екстрагенітальних захворювань в 4,2 рази частіше спостерігалась (18,6%) при безплідді.

Значимих відмінностей по частоті зустрічаємості запальних захворювань геніталій і захворювань, що передаються статевим шляхом, у безплідних жінок, що проживають у місті та сільській місцевості не виявлено.

Досліджувався паритет результатів вагітностей як можливий чинник ризику вторинного безпліддя. В якості чинників, що зумовили інфертильність необхідно розглядати аборт, вагітність, що не розвивається і позаматкову. В цілому 71% ( $p < 0,001$ ) повторно безплідних жінок мали в анамнезі аборти; 22,8% ( $p < 0,001$ ) - позаматкову вагітність і 12,4% ( $p < 0,05$ ) - вагітність, що не розвивається. (Рис.№4)

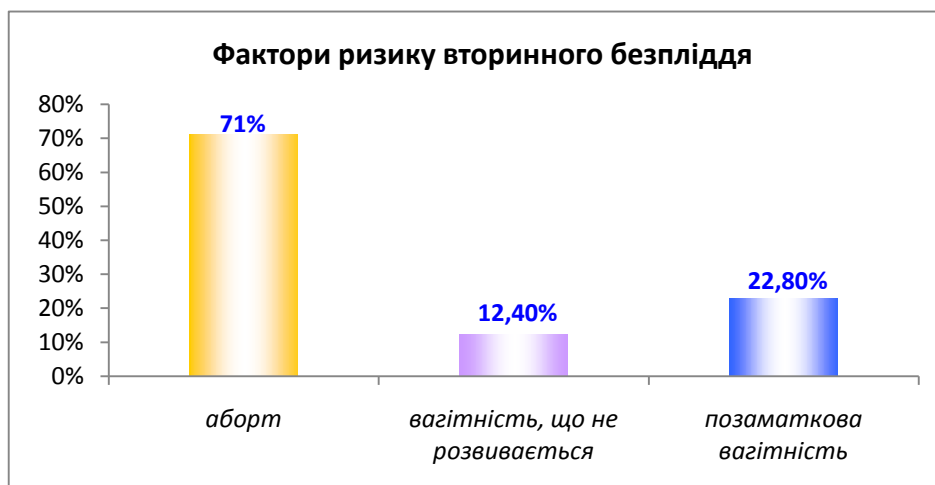


Рис.№4

### 3.2. Аналіз ушкоджуючих чинників жіночої фертильності

Таким чином, були встановлені ушкоджуючі чинники ризику фертильності. Це дозволило створити специфічну для жінок сумського регіону прогностичну карту і класифікатор для відбору осіб в групи ризику виникнення безпліддя (таблиця. 2).

Табл2

## Пошкоджуючі фактори ризику фертильності у жінок Сумського регіону

Фактор	Безплідні (n=100)		Фертильні (n=50)		Ваговий індекс, I*	Коефіцієнт правдоподібності, K**	Прогностичний коефіцієнт, R***
	Частота фактора m <sub>1</sub>	Доля фактора, P <sub>1</sub>	Частота фактора m <sub>2</sub>	Доля фактора, P <sub>2</sub>			
1. Вік 40 і більше	7	7	1	2	1,04	3,5	3
2. Декілько шлюбів	20	20	6	12	1,28	1,6	1
3. <b>Порушення менструального циклу</b>	43	43	2	4	3,75	10,8	5
4. Диспареунія	15	15	5	10	1,05	1,5	1
5. ВМС – останній метод контрацепції	27	27	9	18	1,08	1,5	1
6. Аборт – результат останньої вагітності	20	20	7	27,2	1,07	1,4	1
7. Ускладнений аборт – результат останньої вагітності	9	9	0	0	1,86	9	5
8. <b>Абдомінальні гінекологічні операції</b>	15	15	2	4	1,89	3,8	3
9. ЗЗОМТ	68	68	14	28	3,39	2,4	2
10. ИПСШ	40	40	10	20	2,26	2,0	2
11. Пат-я щитоподібної залози	18	18	2	4	2,06	4,4	3
12. Апендектомія	18	18	6	12	1,02	1,5	1

\*ваговий індекс більше або рівний одиниці інтерпретується як достовірний вплив чинника на безпліддя ( $p < 0,05$ )

\*\*коефіцієнт відношення правдоподібності показує, в скільки разів ризик несприятливого результату вищий, ніж сприятливого

\*\*\*прогностичний коефіцієнт позитивне значення якого означає, що ризик збільшується

Оцінка значущості чинників проводилася згідно з їх прогностичними коефіцієнтами (чим більше коефіцієнт, тим більше високе рангове місце

займає цей чинник). Виділено три групи чинників з максимальною, середньою і мінімальною дією на фертильність.

До максимально несприятливої дії на репродуктивне здоров'я відносяться чинники з прогностичним коефіцієнтом 4 або 5 (таблиця. 2). Це порушення менструального циклу та ускладнений аборт. Причому вплив порушень менструального циклу рівнозначний як у місті, так і в сільській місцевості, порушення менструальної функції більшу ушкоджуючу дію чинять на селянок, а ускладнений аборт значно частіше призводить до інфертильності у городянок.

Чинники з прогностичним коефіцієнтом 3 або 2 роблять вплив середньої сили: патологія щитовидної залози, абдомінальні гінекологічні операції, ЗЗОМТ, ІПСШ і вік 40 і більше років. При цьому патологія щитовидної залози, ЗЗОМТ і гінекологічні операції мають більше виражений вплив на фертильність міських жінок, ІПСШ - на сільських пацієнток.

До чинників, що мінімально впливають на фертильність з прогностичним коефіцієнтом 1, відносяться: аборт, апендектомія, ВМС, диспареунія, декілька шлюбів в анамнезі. Вплив на фертильність абортів, ВМС і декількох шлюбів більше виражено в популяції городянок, апендектомія - у сільських жінок.

Встановлено, що чинників з максимальною ушкоджуючою дією в 1,5 разу більше у жінок села, що в цілому характеризує прогностичну ситуацію у міських пацієнток як сприятливішу.

На підставі отриманих даних розроблена оцінююча шкала для відбору осіб у групи ризику виникнення жіночого безпліддя, і розрахований прогноз інфертильності залежно від приналежності жінок до групи ризику. Низький ризик розвитку безпліддя є у жінок які набрали менше 3 балів, середня міра ризику за наявності 4-6 балів, і високий ризик у жінок, які мають 7 і більше балів. Вірогідність розвитку безпліддя при низькій мірі ризику складає 9,0%, середньої - 20,9%, високої - 69,1%.(Рис.№5)

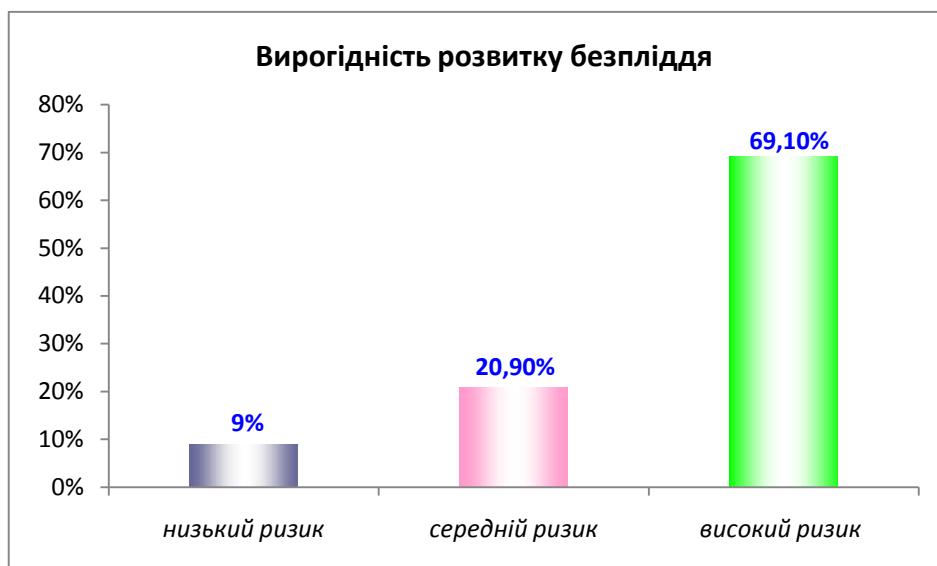


Рис.№5

### 3.3 Структура та порівняльна характеристика жіночого безпліддя в сумському регіоні

В результаті проведеного поглибленого дослідження структура безплідного шлюбу виглядає приблизно так:

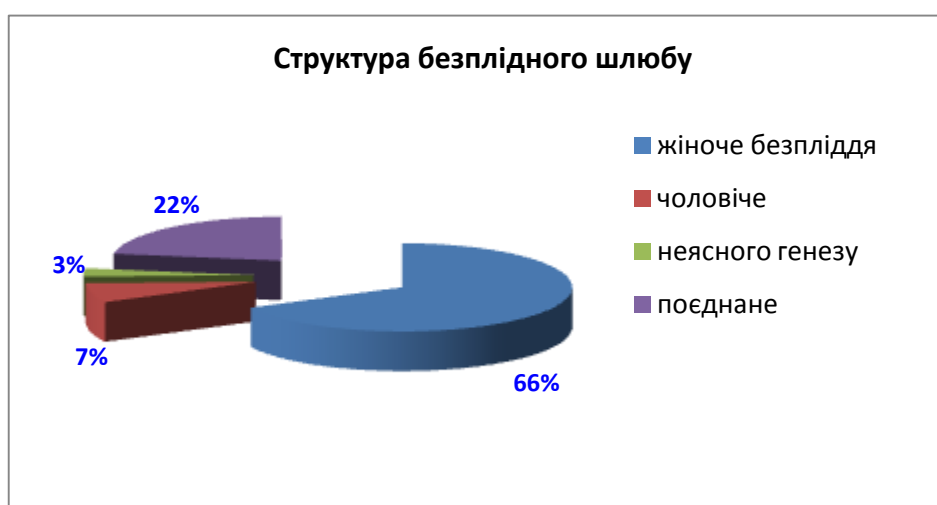


Рис.№6

Найбільш висока питома вага в структурі безплідного шлюбу в регіоні займає жіноче безпліддя (66%), при цьому немає особливих відмінностей в селі і місті (63,4% і 67,1%, відповідно). (Рис.№7)

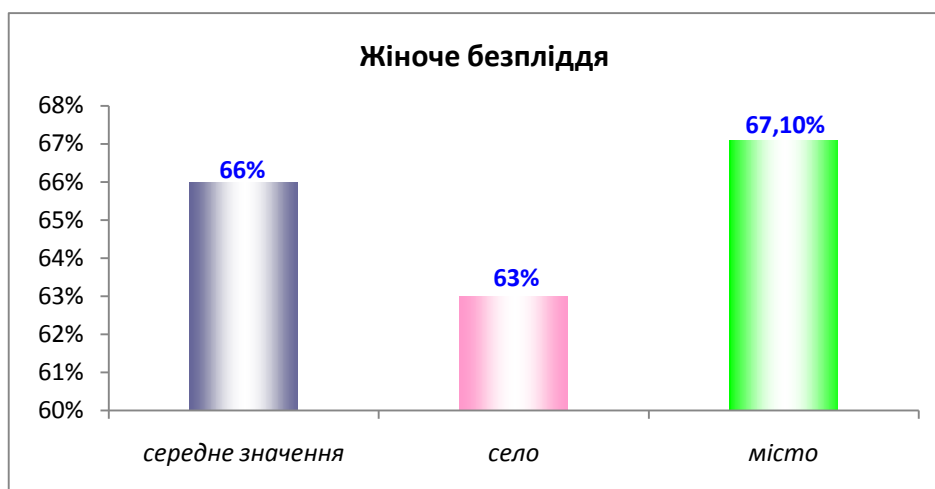


Рис.№7

Питома вага чоловічого безпліддя значно менша - 7% (6,7% і 7,1%). (Рис.№8)

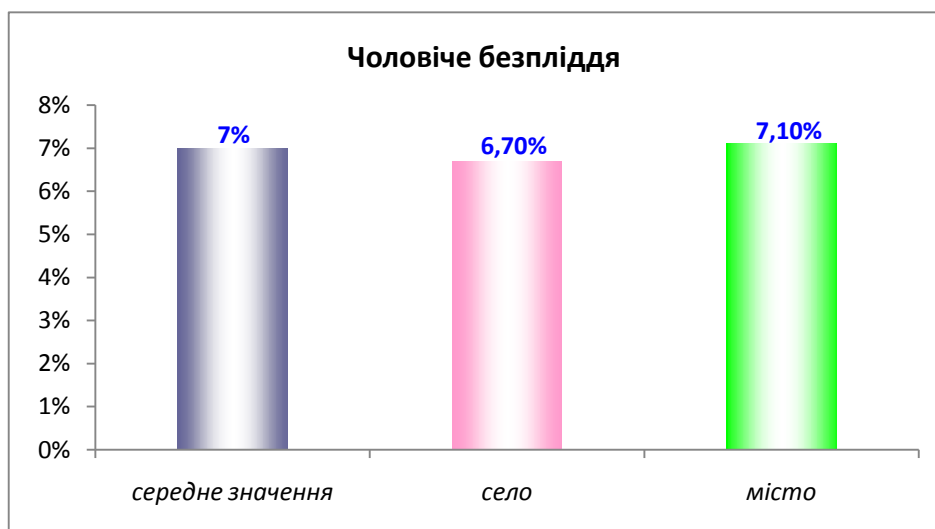


Рис.№8



Майже кожен четвертий безплідний шлюб в регіоні (24%), а в селі навіть частіше і дещо рідше в місті (22,9%) має жіночий і чоловічий чинник безпліддя (поєднане).(Рис.№9)

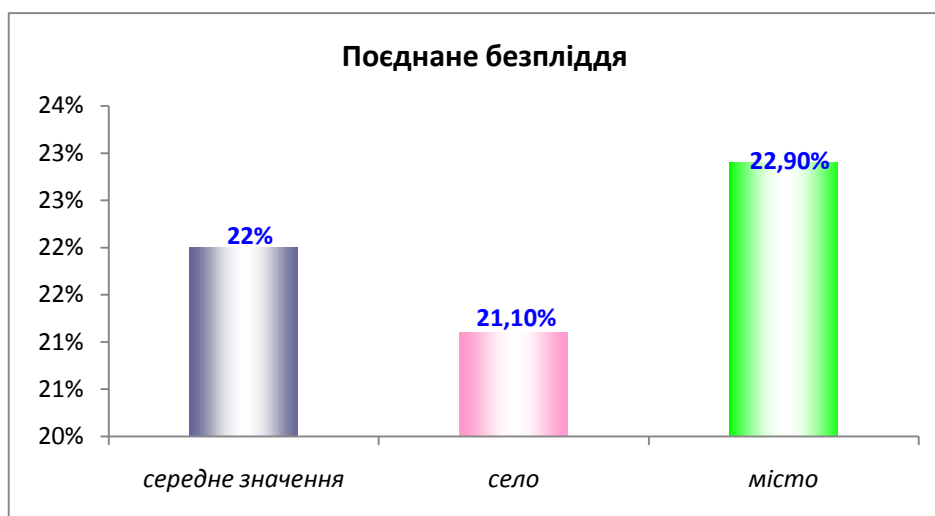


Рис.№9

Безпліддя неясного генезу спостерігалось в 3% випадків (3,3% в селі і 2,9% в місті).(Рис.№10)

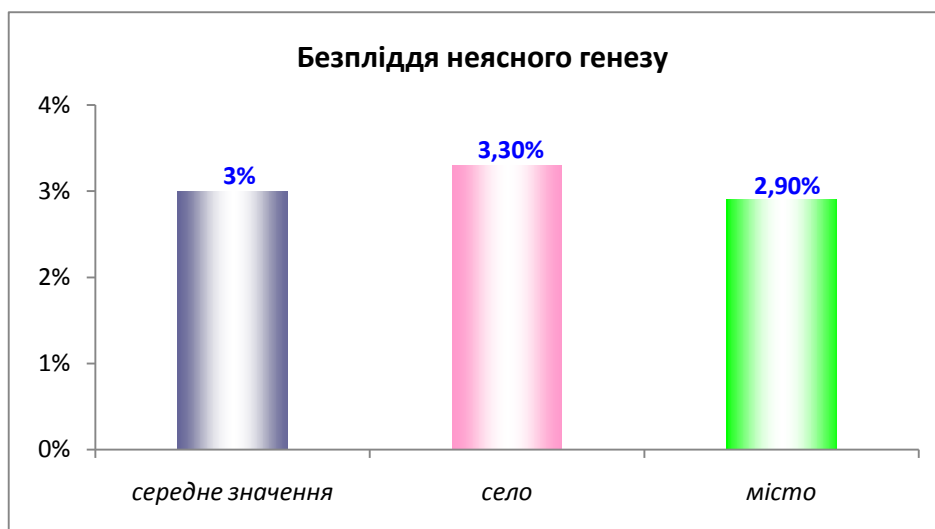


Рис.№10

У структурі жіночого безпліддя трубний чинник як причина інфертильності у обстежених жінок має дещо більшу питому вагу (38,6%), в порівнянні з ендокринним чинником, питома вага якого (35,8%). Що стосується маткового чинника (12,4%) і ендометріозу (9,5%) то вони

займають 3 і 4 місце з частотою 18,3% і 14,0% відповідно. Імунний чинник безпліддя на 5 місці - 1,5% (причому у сільських пацієнток на відміну від городянок він не спостерігався) – Рис.11,12. Безпліддя неясного генезу складає 2,2% (6 місце).

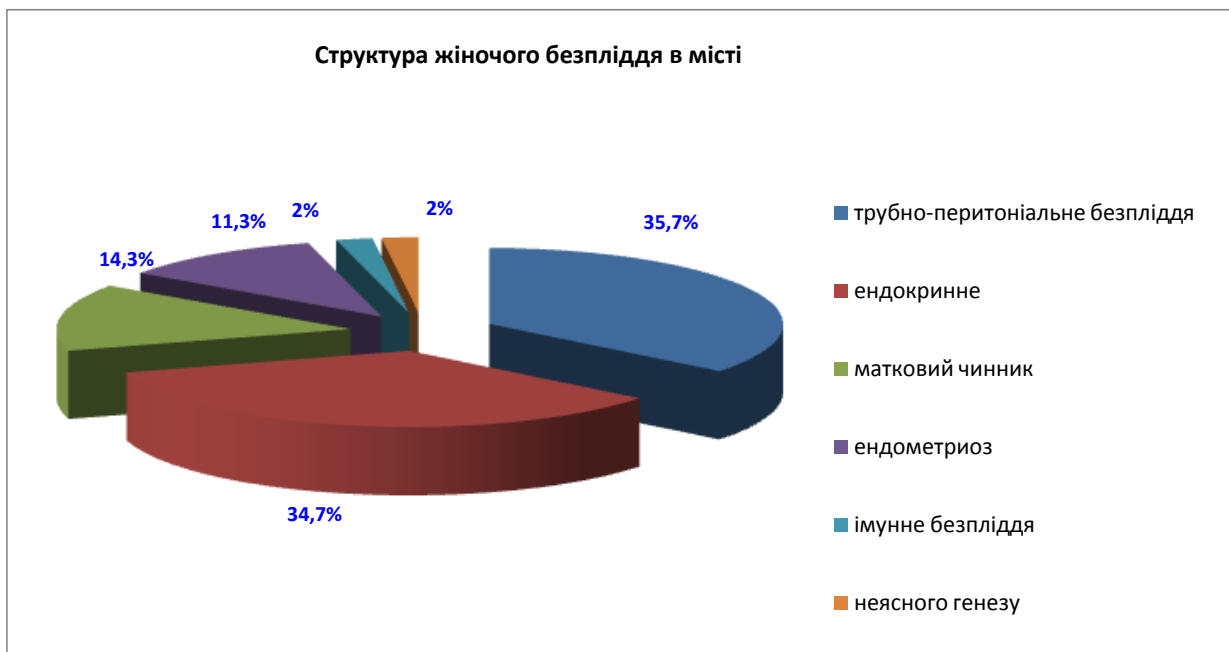


Рис.№11

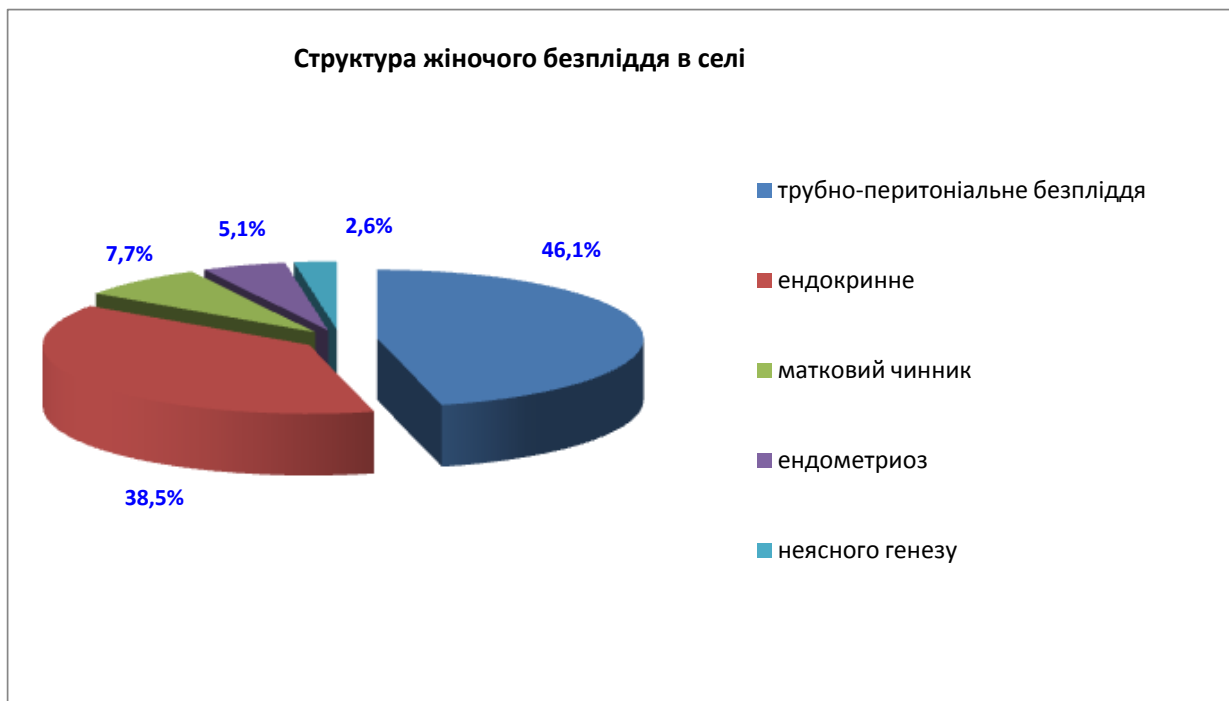


Рис.№12

Табл.3. Частота причин жіночого безпліддя

Діагностична категорія	Міські жінки (n=70)		Сільські жінки (n=30)		Загальна кількість жінок (n=100)	
	n	%	n	%	n	%
1. Гіперпролактинемія	9	12,8	2	6,6	11	11
2. Органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки	1	1,4	1	3,3	2	2
3. Аменорея с підвищеним ФСГ	1	1,4	0	0,0	1	1
4. Аменорея с низьким вмістом естрогенів	1	1,4	1	3,3	2	2
5. Олігоменорея	6	8,5	4	13,3	10	10
6. Нерегулярний менструальний цикл і/або ановуляція	9	12,8	7	23,3	16	17
7. Ановуляція при регулярних менструаціях	4	5,7	2	6,6	6	6
8. Вроджені аномалії матки	7	10	1	3,3	8	8
9. Двобічна непрохідність маткових труб	24	34,2	7	23,3	31	33
10. Злуковий процес малого тазу	19	27,1	9	30	28	30
11. Ендометріоз	11	15,7	2	6,6	13	14
12. Набута патологія матки і цервікального каналу	11	15,7	3	10	14	15
13. Набута патологія маткових труб	10	14,3	8	26,6	18	19
14. Туберкульоз геніталій	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15. Негативний посткоітальний тест	2	2,8	0	0,0	2	2
16. Безпліддя неясного генезу (використані всі методи обстеження)	2	2,8	1	3,3	3	3

У нашому дослідженні у 67,7% безплідних жінок відзначається поєднання від 2 до 5 чинників порушення репродуктивної функції.

При первинному жіночому безплідді в порівнянні з вторинним частіше спостерігаються ендокринні порушення (71,4% проти 24,3%,  $p < 0,05$ ) (Рис. №13)

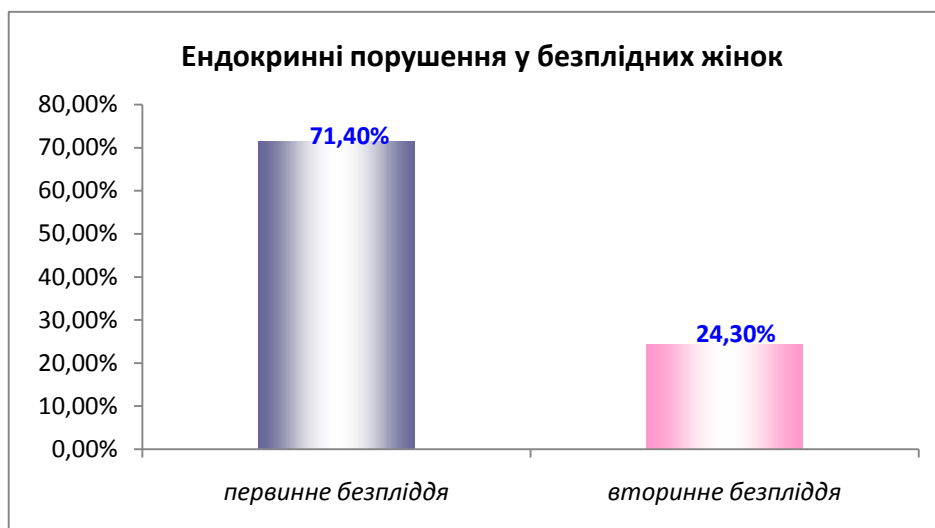


Рис.№13

вторинне безпліддя на відміну від первинного переважно обумовлене трубно-перитонеальним чинником (86,5% проти 37,5%,  $p < 0,001$ ). (Рис.№14)

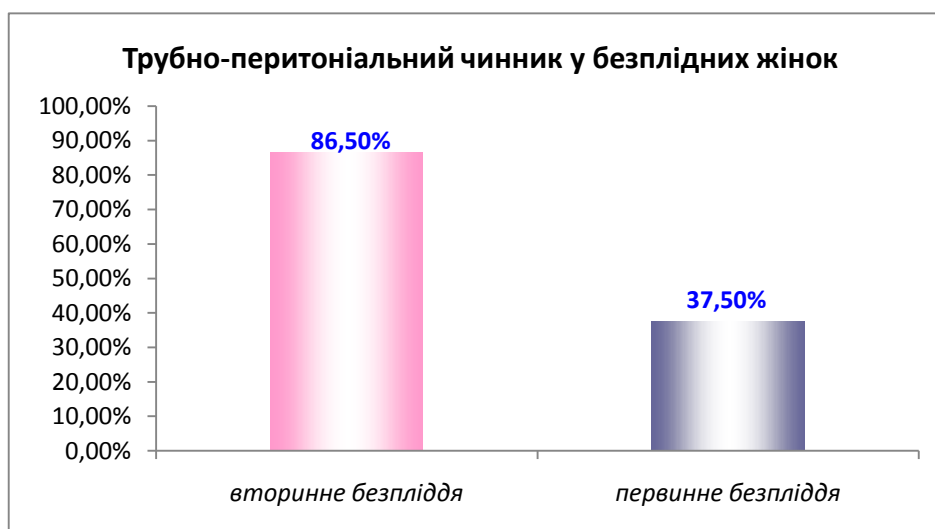


Рис.№14

Матковий генез жіночої інфертильності, ендометріоз і імунні причини зустрічаються з однаковою частотою при первинному і вторинному жіночому безплідді. Проте в структурі первинного жіночого безпліддя третє місце, відразу після трубно-перитонеальних причин, займає ендометріоз (21,6%), у повторно безплідних жінок після ендокринних порушень слідує матковий чинник (23,2%). (Рис.№15,16)

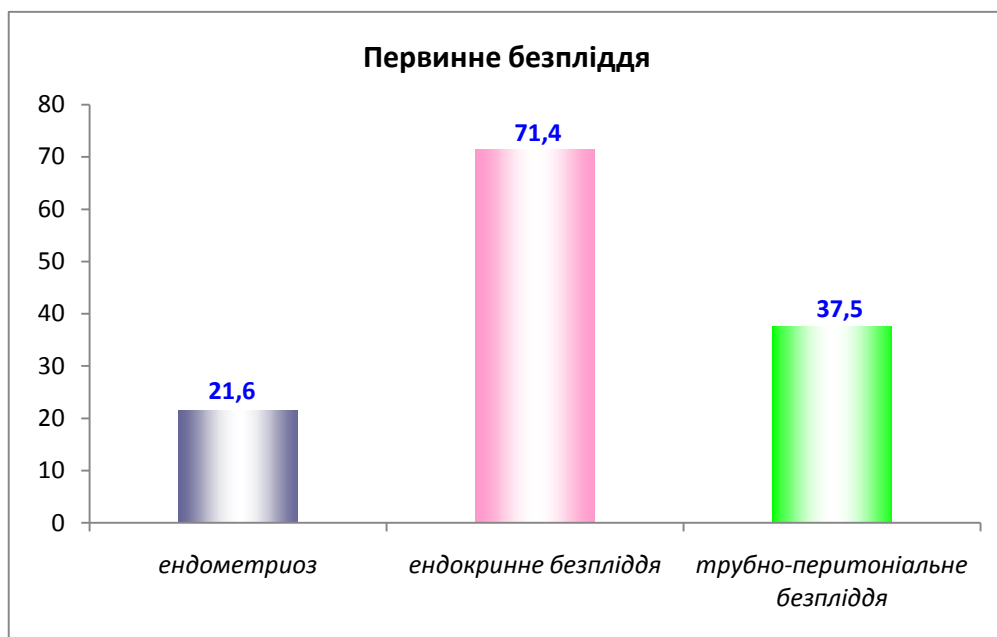


Рис.№15

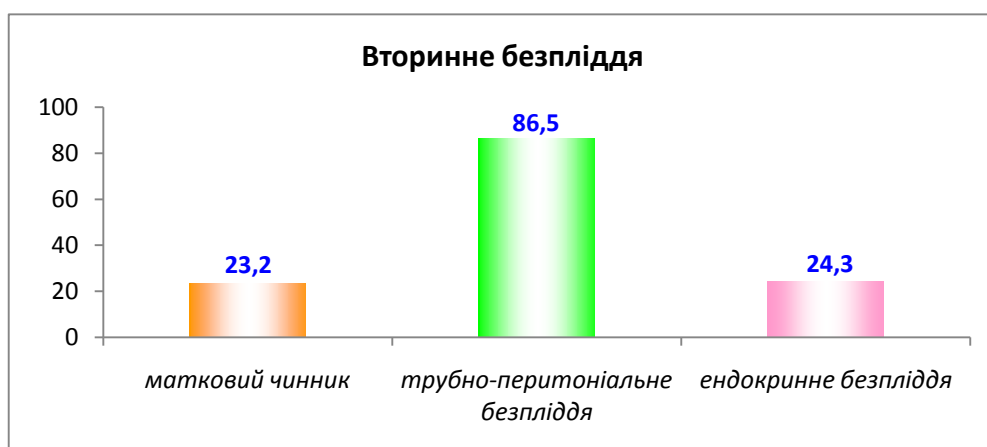


Рис.№16

Встановлені тенденції до більшої частоти олігоменореї (33,3%) при вторинному, а ановуляторних порушень (37,5%) при первинному жіночому безплідді.

Однаково часто при первинній і вторинній жіночій інфертильності зустрічаються поєднані трубно-перитонеальні порушення (55,6% і 50,0% відповідно) в порівнянні з ізольованими формами (одностороння або двостороння трубна непрохідність і злуковий процес в малому тазу).

При дослідженні мікрофлори нижнього поверху статевого апарату у жінок з трубним безпліддям обсіменіння патогенною мікрофлорою встановлена у 59,2% жінок. Причому в 44,8% випадків виявлені хламідії, в

27,6% виявлена уреоплазма, мікоплазмоз мав місце у 10,3% жінок, гарднерели у 13,8% обстежених. Необхідно відмітити, що у 27,6% обстежених жінок ідентифікована мікстинфекція. Достовірних відмінностей між міською і сільською популяцією жінок не виявлено. (Рис.№17)

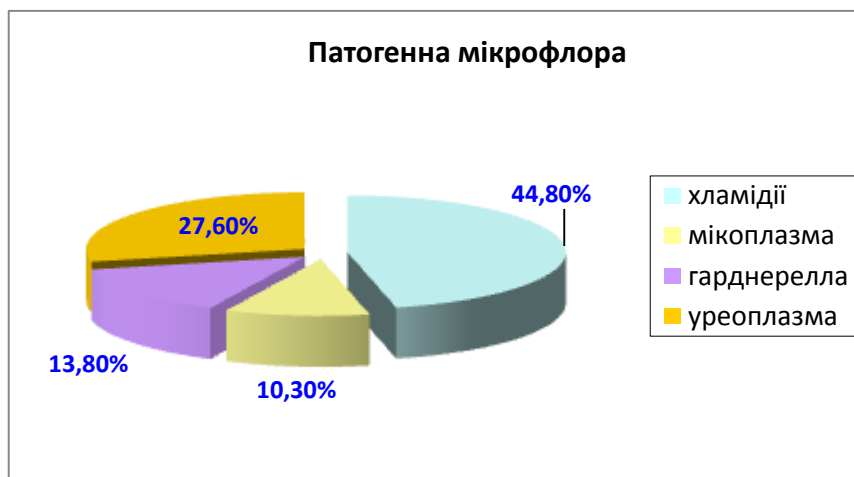


Рис.№17

## Висновки

1. Показник інфертильності в шлюбі в Сумському регіоні в 66% випадків зумовлений жіночим безпліддям, в 7% тільки чоловічим, порушення репродуктивної функції в обох партнерів в 24%, нез'ясована причина неплідності складає 3%.
2. Встановлено, що провідними етіологічними чинниками жіночої неплідності в селі і місті є трубно-перитонеальний чинник (46,1% і 35,7%), ендокринні порушення (38,3% і 34,7%), матковий чинник (7,7% і 14,3%). Рідше неплідність пов'язана з розвитком ендометріоза (11,3%) та імунологічними чинниками (2%). Поєднання 2,3 та 4 чинників неплідності відмічено в 67,7% обстежених жінок.
3. На підставі отриманих даних розробили прогностичну карту і сформували групи ризику для прогнозування жіночої інфертильності з урахуванням регіональних особливостей. Низький ризик розвитку безпліддя є у жінок, які набрали менше 3 балів, середній ризик наявності 4-6 балів, і високий ризик у жінок, які мають 7 і більше балів. Вірогідність розвитку безпліддя при низькому ризику складає 9%, середньому – 20,9%, високому – 69,7%.
4. Дослідження проведені відповідно вимогам програми ВООЗ «Репродукція людини» та національної програми «Репродуктивне здоров'я» із виявленням достовірних чинників ризику, частоти та етіологічної структури неплідного шлюбу в регіоні, що дозволяє удосконалити існуючі та розробити нові диференційовані методи профілактики та лікування безпліддя для зменшення частоти порушень репродуктивної функції у жінок Сумського регіону.

## Практичні рекомендації

У науковій роботі наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове наукове вирішення завдання, що до зменшення порушень репродуктивної функції жінок різних груп ризику.

Завдяки проведеним обстеженням:

1. Встановлено, що перше місце в структурі безплідного шлюбу займає жіноче безпліддя, друге місце – порушення репродуктивної функції у обох партнерів, чоловіча неплідність займає третє місце. Це підкреслює необхідність одночасного обстеження та лікування як жінок, так і чоловіків.
2. При розробці системи лікувально-профілактичних заходів жінкам з неплідністю слід звернути увагу на такі провідні етіологічні чинники як трубно-перитонеальний та ендокринний, частота яких є значною в нашому регіоні. Враховуючи достовірний зв'язок ускладнень попередніх вагітностей із розвитком вторинної неплідності, важливою є поетапна реабілітація в післяпологовому та післяабортному періодах з метою попередження запальних ускладнень. Удосконалення потребує організація роботи гінекологів-ендокринологів жіночих консультацій, що до лікування жінок із порушеннями менструального циклу.
3. Для ефективної профілактики та лікування неплідності у жінок розроблено критерії ранньої діагностики, які мають достовірний зв'язок із розвитком неплідності (доведено, що порушення менструального циклу, ускладнений аборт, запальні захворювання органів малого тазу, абдомінальні гінекологічні операції, патологія щитовидної залози є предикторами порушення репродуктивної функції). Знання ваги кожного чинника дозволяє проводити індивідуальний прогноз жіночої інфертильності.
4. Рекомендовано методику розрахунку ризику розвитку неплідності у окремо взятої жінки на основі клініко-анамнестичних даних та статистичного аналізу, що дозволить виявити групи ризику по неплідності та застосувати для її запобігання на етапі жіночої консультації. Жінки низької і середньої групи ризику обстежуються і спостерігаються в умовах жіночої консультації;



пацієнтки з групи високого ризику проходять обстеження і лікування в спеціалізованих центрах по безплідному шлюбу, при необхідності застосовуються допоміжні репродуктивні технології.

5. Розроблено комплекс методів профілактики, які дають можливість знизити частоту безпліддя. Враховуючи значення ушкоджуючих чинників, в програмі реабілітації слід ставити завдання ранньої діагностики та своєчасної корекції екстрагенітальної патології. Враховуючи залежність ефективності лікування неплідності від віку жінки та тривалості неплідності, не слід затягувати терміни обстеження з приводу безпліддя та лікування, будь-яким методом, слід починати якомога раніше. Не варто повторювати декілька разів один і той же метод лікування при його неефективності, а потрібно своєчасно направляти пару в клініку допоміжних репродуктивних технологій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике / Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология – М., 2006. – Приложение. – С. 11-17.
2. Адамян. Л.В. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза / Л.В. Адамян [и др.]: Методические рекомендации. – М., 1990. – 31 с.
3. Азиев О.В. Безопасное выполнение лапароскопии у пациенток с чревосечением в анамнезе / О.В. Азиев, А.Е. Бутеренко, Н.М. Кобаидзе, А.В. Панин // Акушерство и гинекология. – М., 2003. - №2. – С.62-64.
4. Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян // Ж. акушерства и жен. болезней. – СПб., 2005. - Т. IV , №1. - С. 7-13.
5. Айламазян Э.К. Показатели репродуктивной функции женщин для экологического мониторинга / Э.К. Айламазян // I Национальный конгресс профилактической медицины: тез. докл. – СПб.,1994. - №4. - С. 3.
6. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической оценки окружающей среды / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева , Е.Г. Виноградова, И.А. Шутова // Вест. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997.- № 3 С. 72-78.
7. Айламазян Э.К. Теория и практика общей экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева // Ж. акушерства и жен. болезней - 2000. - Т. 49. - N 3. - С. 8-10.
8. Анохин Л.В. Эпидемиология бесплодия в браке / Л.В. Анохин, О.Е. Коновалов // Рос. мед.-биол. вестн. - 1998. - N 1-2. - С. 19-22
9. Анохин Л.В., О распространенности бесплодных браков / Л.В. Анохин, О.Е. Коновалов // Здравоохранение РФ. - 1992. - №10. – С. 19-21.
10. Баранов В.С. Частота, диагностика и профилактика наследственных и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге / Баранов В.С. [и др.]. - СПб.: Медицинская пресса, 2004. – 175 с.

11. Берман Г.Р. Репродуктивная эндокринология / Г.Р. Берман, Б.В. Колдуэл // Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. –Т.1. –С. 212-239.
12. Буянова С.Н. Тактика ведения больных с наружно-внутренним эндометриозом / С.Н.Буянова, Т.Н. Сенчакова, Е.С.Булычева // Гинекология, 2001.- Том 3. -№2. – С. 58-60.
13. Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция в практике врача акушера – гинеколога / О.В. Быковская // Практическая гинекология / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф.В.Н. Прилепской М., 2001- С. 226-240.
14. Варламова Т.М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т.М. Варламова, М.Ю. Соколова // Гинекология. – Том 6. - №1.- С29-32.
15. Вихляева Е.М. Эндометриоз. Патология репродуктивной системы в период зрелости / Е.М. Вихляева, Б.И. Железнов // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 1998. - С. 487-571.
16. Волков Н.И. Тактика лечения и ведения пациенток с миомой матки в клинике женского бесплодия / Н.И. Волков, Д.В. Жердев // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006. – С. 385-397.
17. Волков Н.И. Эндометриоз как причина бесплодия / Н.И. Волков, Д.В. Жердев // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006. – С. 112-126.
18. Жукова Н.П. Прогнозирование репродуктивного здоровья женщин / Н.П. Жукова, С.Н. Занько. – Витебск: ПИК ВИНТИ,2003. – 162 с.
19. Запорожан В.Н. Системные изменения в организме женщины при доброкачественных опухолях яичников. Патология репродуктивной системы в период зрелости / Запорожан В.Н. // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 1998. - С. 571-603.
20. Кузнецова И.В. Метаболические нарушения при СПКЯ / И.В. Кузнецова, В.Н. Коновалова // Акушерство и гинекология. – М., 2004. - №4. – С. 6-12.

21. Кузнецова И.В. Результаты лечения бесплодия у больных с избыточной массой тела / И.В Кузнецова, Д.О. Санта-Мария Фернандес, В.М. Михаелянц // Гинекологическая эндокринология / Гинекология, 2006. - Том 8. - № 2. – С.30-33.
22. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем,- проблема настоящего и будущего / В.И. Кулаков// Акушерство и гинекология. – М.,2003. - №6. – С.3-6.
23. Кулаков В.И. Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке / В.И. Кулаков, Т.В. Овсянникова // Акушерство и гинекология – 1997. - № 3. - С. 5-9.
24. Кулаков В.И. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки / В.И. Кулаков, А.С. Анкирская, С.М. Белобородов // Гинекология, экстравыпуск. – С. 3-5.
25. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И.Кулаков, Т.В. Лопатина //Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006. – С.10-19.
26. Куперт А.Ф. Лечение эндометриоидных кист яичников / А.Ф. Куперт, М.А. Шарифуллин // Гинекология. – 1999. –Том 1. -№3. – С. 72-73.
27. Минкина А.И. Репродуктивная функция в онтогенезе человека / А.И. Минкина, Л.Я. Блуштейн, Л.С. Курганова - Ростов - на- Дону, 1980. – 191 с.
28. Михалевич С.И. Оптимизация диагностического поиска и лечения женского бесплодия: Автореф. .... д-ра. мед. наук, Минск, 2003. - 33с.
29. Моисеенкова Н.В. Медико-социальные факторы, способствующие развитию хронических воспалительных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, наблюдающихся на цехово-территориальном участке / Моисеенкова Н.В.Автореф. ... Дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук – 2002. - Иван. НИИ матер. и детства МЗ РФ, Иваново - 22 с.
30. Моргиани Ф.А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты / Ф.А. Моргиани // Проблемы репродуктологии. – М., 2002. – Т.5. – С. 28-32.

31. Назаренко Т.А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин / Т.А. Назаренко // Гинекология. -2004. -№6.,Т.6. – С. 323-325.
32. Никонов А.П. Инфекции в акушерстве и гинекологии / А.П. Никонов, О.З. Асцатурова // Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии / Гинекология. 2006. – Том 8. - №2. – С. 4-8.
33. Овсянникова Т.В Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. ...докт. Мед. наук. – М., 1990.- 240 с.
34. Попов А.А. Социально-гигиенические аспекты распространения бесплодных браков / А.А. Попов // Здравоохранение РФ. – 1983. - № 12. - С. 18-22.
35. Прилепская В.Н. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины / В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Акушерство и гинекология.- 2006. - №5 –С. 51-54.
36. Прилепская В.Н. Урогенитальный хламидиоз / В.Н. Прилепская , П.Р.Абакарова // Гинекология, 2004.- Том 6. - №7. – С. 10-14.
37. Прилепская В.Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны / В.Н. Прилепская // Гинекология, 2006, - Том 8. - №5-6 – С. 4-7.
38. Приходенько И.В. Медико-социальные проблемы неработающих беременных в условиях сельской местности и пути их решения / И.В. Приходенько, Б.А. Петров, С.А. Дворянский – Киров, 2003. – 164с.
39. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке / Т.Я. Пшеничникова - М.: Медицина, 1991. - 320 с.
40. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке / Т.Я. Пшеничникова, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 1994. - №4. – С. 57-60.
41. Пшеничникова Т.Я. Структура бесплодного брака / Т.Я. Пшеничникова [и др.] // Опыт сотрудничества стран СЭВ в области охраны материнства и детства. - М., 1988. – С. 50-55.

42. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний / В.Е. Радзинский, А.О. Духин, И.Н. Костин // *Акушерство и гинекология*. – М., 2006. – №4. – С.51-55.
43. Радионченко А.А. Клинико-эпидемиологическое исследование репродуктивного здоровья городского и сельского населения Томской области / А.А. Радионченко, О.С. Филиппов // *Бюл. сиб. мед.* - 2002. - Т. 1. - N 4. - С. 7-9.
44. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва // *Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. – 2003. – 305 с.
45. Рудакова Е.Б. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие. / Е.Б. Рудакова, С.И. Семенченко, О.Ю.Панова, Н.В. Кучинская // *Гинекология*. - 2004. - Т. 6. - N 3. - С. 132-136.
46. Савельева Г.М. Альтернативные методы преодоления трубного бесплодия / Г.М. Савельева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. - М.: Медицина, 2002. - № 2. – С. 10-13.
47. Савицкий Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. - СПб.: ЭЛБИС СПб. – 2002. – 170 с.
48. Савичева А.М. Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин: клиника, диагностика и лечение / А.М. Савичева // *Практическая гинекология* / Под ред. Акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. - М., 2001. – С. 200-207.
49. Саччи И. Вопросы планирования семьи - неотъемлемый компонент улучшения репродуктивного здоровья женщин. Интегрированный подход проекта «Мать и дитя» / И. Саччи, И.С. Савельева // *Репродуктивное здоровье* / *Гинекология*, 2003. - Том 5. - №4. – С. 136-138.
50. Селезнева И.Ю. Бесплодный брак: Эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Ю. Селезнева. - М., 1999. – С. 1-20.

51. Селезнева И.Ю. Методологические основы изучения некоторых аспектов репродуктивного здоровья / И.Ю. Селезнева // Нов. технол. в акушерстве и гинекол.. - М., 1998. - С. 307-308.
52. Сенькина Е.Л. Гинекологические заболевания у женщин репродуктивного возраста как медико-социальная проблема (распространенность, факторы риска, прогнозирование и профилактика) / Е.Л. Сенькина Е.Л. // Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук – 2003. - Рязан. гос. мед. ун-т, Рязань - 24 с.
53. Серов В.Н. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов / В.Н. Серов, С.В. Никитин //Гинекология. – 2000. – Том 2. - №6. – С. 180-183.
54. Серов В.Н., Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова . – М.: Медицина, 1993. – 499 с.
55. Скляр Н.В. Особенности гормонального статуса женщин с бесплодием, ассоциированным с миомой матки / Н.В.Скляр [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2005.- №5.- С. 90-93.
56. Стоименов Г. Этиология бесплодия - частота, причины, клиника в Болгарии / Г. Стоименов, Ц. Цанков // Акушерство и гинекология. - 1978. – Т.17, - №5. – С. 305-312.
57. Титова А.А. Оценка воздействия факторов окружающей среды на репродуктивную функцию женщин / А.А. Титова // Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук – 2001. - Казан. гос. мед. ун-т, Казань - 25 с.
58. Тихомиров А.Л. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // Гинекология, 2004. -Том 6. - №6. – С. 289-292.
59. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л.Тихомиров, Д.М. Лубнин – М., 2006. – 176 с.
60. Тихомиров Ю.П. Оценка риска нарушения репродуктивного здоровья женщин при воздействии химического фактора производственной и окружающей среды: Докл. на меж. науч.-практ. конф. "Экол. и здоровье",

- Ниж. Новгород, 6-7 апр., 1998 / Ю.П.Тихомиров, М.П. Грачева, В.М. Благодатин, И.В. Федотова // Нижегород. мед. ж. - 1999. - N 3. - С. 60-63.
61. Усокин И.И. Женское бесплодие в условиях Сибири и Крайнего Севера / И.И. Усокин // Диагностика и лечение бесплодия. – М., 1979. – С. 13-14.
62. Ушакова Г.А. проблемы сохранения медико-биологического потенциала воспроизводства населения в регионе / Г.А. Ушакова, С.И. Елгина. – Кемерово, 2005. – С.140-141.
63. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. / О.С. Филиппов - М.,- 1999. – С. 1-20.
64. Филиппов О.С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г. Томске: дис. ... канд. мед. наук / О.С.Филиппов.- Томск, 1995. – С. 1-114.
65. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – 347 с.
66. Фофанова И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз и его роль в патологии репродуктивной системы / И.Ю. Фофанова // Практическая гинекология / Под ред. Акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. - М., 2001. – С. 213-226.
67. Фролова О.Г. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщины / О.Г. Фролова. // Вестн. РАМН - 1997. - N 2. - С. 7-9.
68. Фролова О.Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья / О.Г.Фролова, З.З. Токова // Акушерство и гинекология – М., 2005.- №1. –С 3-6.
69. Хабаров С.В. Репродуктивное здоровье сельских жительниц / С.В. Хабаров // Автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук – М., 2002. - 45 с.
70. Хаснулин В.И. Современные проблемы общественного здоровья в Сибири / В.И. Хаснулин, В.А. Самойлов, В.М. Чернышев, А.В. Хаснулина // Бюл. СО РАМН - 2001. - N 1. - С. 100-103.
71. Хусаинова В.Х. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу у женщин с трубно-перитонеальной формой



- бесплодия/ В.Х. Хусаинова, Т.А. Федорова, Н.И. Волков / Гинекология. - 2003. - №2., Т.5. – С. 122-124.
72. Чернуха Г.Е. Коррекция метаболических нарушений сибутрамином как способ восстановления репродуктивной системы женщин с ожирением / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник, Л.И. Мовсисян // Гинекологическая эндокринология / Гинекология, 2004. - Том 6. - №6.- С. 302-306.
73. Шаршенов А.К. Гинекологическая заболеваемость и нарушение репродуктивной функции в зависимости от метода регуляции рождаемости / А.К. Шаршенов, Л.Д. Рыбалкина, В.Т. Рыскельдиева, З.А. Тургунбаева // Гинекология, 2004. - Том 6. №6. - С 308-310.
74. Щепин О.П. Источники и оценка методов изучения общественного здоровья / О.П. Щепин, В.К. Овчаров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины-М.,2003. - №6.- С. 3-9.
75. Эпидемиология бесплодия: Докл. науч. группы ВОЗ. М., 1977. - С. 4-15.
76. Ярославцев А.С. Состояние репродуктивного здоровья населения в условиях социально-экономического кризиса: комплексное социально-гигиеническое исследование по материалам Астраханской области: Автореф. / А.С. Ярославцев // Дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук - 2002 - Рос. гос. мед. ун-т, Москва - 41 с.
77. Ahmad N. Maintenance of spermatogenesis with testosterone or dihydrotestosterone in hypophysectomised rats / G. Haltmer , K.B. Eik-Nes // Journal of Reproduction and Fertility, 1991. - Vol.22. - P.- 44-103.
78. Aleksovski D. Possibilities of association of azoospermia and oligospermia with some HLA system antigens / D. Aleksovski , Z. Todorov // Hum. Reprod.- 1998. Jan. - Vol.3. - P. 83-84.
79. Alvarez Nieto C. Infertility: the magnitude of this problem / C. Alvarez Nieto // Rev. Enferm. 2006.- May; V. 29(5). - P. 59-62.
80. Dmowski W.P. Endomeyriosis medical therapy- rationale agents and results / W.P. Dmowski // Syllabus Postgraduate Course VIII, AAGL 22-nd Annual Meeting. – 1993.- P.43-54.

81. Donnez J. Endometriosis-associated infertility: evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, and buserelin / J. Donnez, M. Nisolle-Pochet // *Int. J. Fertil.* – 1990; 35 (5): 297-301.
82. Dorman S.F. Epidemiology of ectopic pregnancy / S.F. Dorman // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1987. – V. 30. - № 1. – P. 173-180.
83. Eisner B. G. Some psychological differences between fertile and infertile women / B.G. Eisner // *Jornal of Clinical Psychology.* - 1997. – Vol.19. P. - 391-399.
84. Felberbaum R. Rationelle Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch aus gynakologischer Sicht [Рациональная терапия бесплодия с точки зрения гинекологии] / Diedrich K. / *Focus MUL* - 1998. - Vol. 15. - N 4. - P. 232-236.
85. Fido A. Emotional distress in infertile women in Kuwait / A. Fido // *Int J Fertil Womens Med.* – 2004.- Jan- Feb ; 49 (1) : 24-28.
86. Fisher Jane S. Environmental anti-androgens and male reproductive health: Focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome / Jane S. Fisher // *Reproduction.* - 2004. - Vol. 127. - N 3. - P. 305-315.
87. Ghanei M. Assessment of fertility among mustard-exposed residents of Saudasht, Iran : a historical cogort study / M. Ghanei, M. Rajae, S. Khateri // *Reprod Toxicol.* – 2004.- Jun; 18 (5): 635-639.
88. Grazia Petrelli Riproduzione umana e fattori di rischio ambientale [Факторы риска окружающей среды и репродуктивная функция у человека] / Petrelli Grazia, Mantovani Alberto, Menditto Antonio // *Ann. Ist. super. sanita* - 1999. - Vol. 35. - N 2. - P. 137-143 C. 172-174.
89. Hjston D.L. Characteristics of voluntary and involuntary childless wives / D.L. Hjston // *Social Biology.* - 1997. – Vol. 23. – P. 198-199.
90. Honkaneken N., Benagiano G Reproductive Health in Eastern Europe : an overview and the challengess ahead / N. Honkaneken, G. Benagiano // *Act. Obstet. Gynecol. Scand.* - 1997. – V.167. – P. 187-196.

91. Htllicer A. Exploring the mechanism (s) of endometriosis related infertility: an analysis of embrio development and implantation in assisterd reproduction / A.Htllicer , N.Oliviera, A. Ruiz // Hum. Reprod. – 1995. –Vol.10. – P. 91-97.
92. Iwsaka. T. Hormonal status and mycoplasma colonization in the femele genital tract / T. Iwsaka. T. Wada, Y.Kedera // Obstet. Gynecol. – 1986. N68, Vol. 2. – P.263-266.
93. Mai F.M.M. Psychiatric interview comparison between infertile and fertile coup / M.M. Mai F // Psychosomatic Medicine. - 1992. – Vol. 34. - P. 431-435.
94. Mai F.M.M.Psychiatric and interpersonal Factors in infertility / M.M. Mai F // Australian and New Zeland Journal of Psychiatry. 1992 . Vol. 3. –P.31.
95. Mantzoros C.S. Role of leptin reproduction / C.S. Mantzoros // J. Ann. N. Y. Acad. Scien. – 2000. –Vol. 900. - P. 2128-2133.
96. Miyazawa K. Incidence of endometiosis amog Japanes women / K. Miyazawa Obstetrics and Gynecoloe . 1995 .- Vol/ 48. – P. 408.
97. Nachtigall R.D. International disparities in access to infertility services / R.D. Nachtigall // Fertil Steril. 2006. - Apr; 85(4) – P.871-875
98. Noyes R.W. Literature on psychology and infertility / R.W. Noyes, E.M. Chapnick // Fertil. Steril.- 1992.- Vol. 15. – P. 543-547.
99. Pagidas R. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and sever (stage IV) endometriosis related infertility with in vitro fertilization – embrio transfer // R. Pagidas , T. Falcone , R. Hemmings // Fertil. Steril. -1996. –Vol. 6. - №6. – P. 791-795.
100. Pinnelli A Human fertility: sociodemographic aspects / A Pinnelli , M. Di Cesare // Contraception. 2005/- Oct;72(4). – P.303-307.
101. Preston S. N., Campbell H.B. Pelvic endometriosis / S. N. Preston // Obstetrics Gynecol. – 1997. –Vol. 2. – P. 152-157.
102. Renne K. S. Childlessness, helth and material satisfaction / K. S. Renne // – Social. Biologe. – 1997. – Vol. 23. – P. 179-183.
103. Rogers S. F. Infertility and endometiosis / S. F. Rogers S. F., W. M. Jacobs // Fertil. Steril. – 1990. –Vol. 19. – P. 525-529.

104. Schindler A.E. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis / A.E. Schindler // *Minerva ginecol.* - 2004. - Vol. 56. - №5. - P. 419-435.
105. Schneider M. Associations of psychosocial factors with the stress of infertility treatment / M. Schneider, M. Forthofer // *Health Soc Work.* – 2005.- Aug; 30 (3) : 183-191.
106. Shrivvasav P. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive zoospermia / P. Shrivvasav , P.Nadkanrni , S.Wensvoort // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9. - №11. – P. 2058-2061.
107. Silver S. J., A modern view of male infertility / S. J. Silver // *Fertil.Steril.* - 1994. – Vol. 6. - №1. – P. 93-104.
108. Umezulike A.C. The psychological trauma of infertylity in Nigeria / A.C. Umezulike, E.R. Efetie // *Int J Gynecol. Obstet.* – 2004.- Feb; 84 (2) : 1780-1788.
109. Verhaak C.M. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and/after consecutive fertility treatment cycles / C.M. Verhaak, J.M. Smeenk, A van Minnen // *Hum. Reprod.* 2005.- Aug;20(8) – P. 2253-2260.
110. Woolf M. Family intentions / M. Woolf M // *H.M.S.O. London.* – 197.1. - P. 23-25