

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ПІДГАЙНА ІРИНА ЯРОСЛАВІВНА**

УДК: 618.145-007.415:618.177-089.888.11]-084(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ**  
**ПІДГОТОВКИ В ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ**  
**РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ**  
**НА ФОНІ ЕНДОМЕТРІОЗУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ І. Я. Підгайна

Науковий керівник – **Хміль Стефан Володимирович**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Підгайна І. Я.* Морфо-функціональна оптимізація прегравідарної підготовки в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2023.

У дисертації узагальнено та по-новому вирішено наукове завдання, що полягає в оптимізації прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу в модифікованих протоколах допоміжних репродуктивних технологій шляхом запропонованого методу вибору склерозанту в малоінвазивній маніпуляції склеротерапії ендометріюїдних кіст з метою ефективного впливу на стінку ендометріюми, без пошкодження тканини яєчника.

Дослідження включало 2 етапи. На першому етапі проводили ретроспективний аналіз медичної документації 116 жінок із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції та групи контролю в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Пацієнтки були поділені на 3 групи. Першу групу склали 44 жінки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом з агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ). Другу групу склали 42 пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким контрольовану оваріальну стимуляцію проводили за коротким протоколом з антагоністом гонадотропін-рилізінг-

гормону (ант-ГнРГ). Третю групу порівняння (контроль) склали 30 жінок з безпліддям, пов'язаним із трубним фактором.

Ретроспективний аналіз результатів контрольованої стимуляції овуляції у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах ДРТ показав, що середня сумарна доза гонадотропінів ( $(2580 \pm 85,0)$  МО), а також загальна кількість днів стимуляції овуляції ( $11,8 \pm 0,19$ ) була більшою у жінок в довгих протоколах із а-ГнРГ, порівняно з другою групою жінок у коротких протоколах з ант-ГнРГ ( $(2385 \pm 98,5)$  МО та  $(11,0 \pm 0,21)$  днів відповідно), що передбачало більше медикаментозне та фінансове навантаження на пацієток у так званих «довгих» протоколах, проте результати стимуляції овуляції – середня кількість фолікулів  $>18$  мм у день введення тригера овуляції та середня кількість отриманих ооцитів під час трансвагінальної пункції фолікулів між протоколами істотно не відрізнялись. Клінічні результати пацієнтів, які оцінювали за частотою настання вагітності ( $38,63\%$  у першій групі і  $38,09\%$  у другій групі) та частотою пологів ( $25\%$  у першій групі і  $28,57\%$  у другій групі), у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям також фактично не становили різниці відносно методу стимуляції овуляції в програмах ДРТ, що в практиці дає можливість віддати пріоритет короткому протоколу з ант-ГнРГ.

На результат лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, отримання більшої кількості та кращої якості яйцеклітин впливає не лише вибір протоколу, а й вибір прегравідарної терапії та метод лікування генітального ендометріозу перед КОС. Тому метою нашої роботи на другому її етапі було виконати проспективне клінічне обстеження пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям, провести їх лікування, порівняти результати лікування в залежності від консервативного чи оперативного методу ведення пацієнтів до програм ДРТ, а також провести морфологічне дослідження матеріалу з капсули ендометріюїдної кісти, яку забирали у пацієнтів після лапаротомічних операцій.

У другому етапі роботи було взято в дослідження 126 жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям та трубним фактором, що становили групу контролю. Пацієнтки були поділені на 3 клінічні групи. Група 1 – 51 пацієнтка із безпліддям на фоні ендометріозу, яка за 2 місяці до протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) отримувала препарат «Дієногест» по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol» по 1 таблетці 2 рази на добу, препарат дегідроепіандростерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази на добу, а також було проведено склеротерапію. Запропоновану схему було використано з метою проведення прегравідарної підготовки в протоколах контрольованої стимуляції овуляції в комплексі лікування генітального ендометріозу.

Групу 2 склало 45 пацієнток, які мали в анамнезі оперативне лікування ендометріозу яєчників. В групу 3 включено 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. У всіх трьох групах жінок контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали в коротких протоколах за допомогою рекомбінантного ФСГ («Пурегон»).

Середній вік пацієнток, включених в дослідження, коливався в межах 30–34 років. Індекс маси тіла у першій дослідній групі жінок становив  $(19,75 \pm 3,2)$  кг/м<sup>2</sup>, у другій –  $(18,90 \pm 2,8)$  кг/м<sup>2</sup>, у групі контролю –  $(22,95 \pm 3,6)$  кг/м<sup>2</sup>.

Аногенітальна відстань, яку вимірювали від центру відхідника до задньої конвергенції вуздечки статевих губ (АГВ-ВВ), у перших двох групах жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, за даними нашого дослідження, мала чітку клінічну кореляцію щодо наявності ендометріозу, порівняно з групою контролю, що дає можливість розглядати цей показник як предиктор захворювання у практиці лікаря щодо даної категорії пацієнтів.

Тривалість безпліддя у жінок з ендометріозом першої дослідної групи становила  $(6,35 \pm 5,15)$  років та вірогідно не відрізнялась від жінок другої групи дослідження.

У обох групах жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводилась склеротерапія ендометріюїдних кіст яєчників та операція цистектомія, пов'язана з даною патологією, діаметр ендометріюм був в межах від 3 до 7 сантиметрів.

При аналізі клінічних даних пацієнтів жінки із ендометріоз-асоційованим безпліддям частіше скаржились на наявність альгоменореї, диспареунії та хронічного тазового болю порівняно з жінками групи контролю.

Тривалість менструацій у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям незначно була більшою, ніж у жінок групи контролю, та становила у першій групі –  $(7,2 \pm 2,1)$  днів, у другій –  $(6,7 \pm 1,7)$  днів порівняно із третьою групою дослідження, в якій тривалість менструації сягала  $(4,4 \pm 1,5)$  дні.

Найбільшу кількість оперативних втручань перенесли жінки другої дослідної групи із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким в анамнезі, до протоколів КОС було виконано цистектомію, тоді як пацієнтам першої дослідної групи було проведено склеротерапію ендометріюїдної кісти, як альтернативу хірургічній практиці.

У пацієток після проведених цистектомій було забрано ендометріюїдну кісту, на якій було проведено дослідження впливу етанолу у концентраціях 56 %, 76 % і 96 % при експозиції 1, 3, 5 хв та морфологічно доведено, що це призводило до виражених дистрофічних та дистрофічно-некротичних змін епітеліального шару ендометріюїдної кісти із глибоким ураженням базальної мембрани, проте із помірним впливом на оточуючу залозу цитогенну строму. Глибокі ушкодження базальної мембрани кісти призводять до деструкції кісти, мінімізують її повторне виникнення.

Аналізуючи стан гормонального фону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження, виявлено достовірно нижчий рівень сироваткового антимюлерового гормону

(АМГ) ( $(0,62 \pm 0,21)$  нг/мл) у жінок, які пройшли оперативне лікування ендометріюми відносно жінок, яким була проведена склеротерапія ендометріюїдних кіст яєчника ( $(1,38 \pm 0,44)$  нг/мл).

Концентрація фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у жінок другої групи дослідження, в яких була проведена цистектомія, навпаки була незначно вищою ( $(11,35 \pm 1,95)$  МО/л) відносно концентрації ФСГ пацієнток першої групи дослідження ( $(10,30 \pm 1,70)$  МО/л).

У пацієнток першої групи дослідження середня сумарна доза гонадотропінів у розрахунку на один цикл контрольованої оваріальної стимуляції з ант-ГнРГ склала ( $2200 \pm 95,5$ ) МО, тоді як у пацієнток другої групи дослідження середня сумарна доза гонадотропінів була більшою та склала ( $2525 \pm 105,5$ ) МО, що несло статистично достовірну різницю в результати протоколу, а також у другій групі пацієнтів відзначалась довша тривалість контрольованої стимуляції овуляції в програмах ДРТ.

За результатами дослідження, середня кількість ооцитів, які були отримані від пацієнток першої групи, становила  $11,90 \pm 3,18$ , що статистично відрізнялась від результатів пацієнтів другої групи дослідження –  $6,45 \pm 2,25$  ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Абсолютно таку ж статистичну тенденцію мала середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN), що у першій групі становила  $7,61 \pm 1,29$  і достовірно відрізнялась від результатів другої групи  $3,25 \pm 1,17$ , а також середня кількість бластоцист, яку отримали від жінок першої групи –  $3,9 \pm 0,31$  відносно пацієнтів другої групи дослідження –  $1,5 \pm 0,21$ .

Частота настання вагітності, а також частота клінічної вагітності були вищими у пацієнток першої групи, що склало 45,09 % і 39,21 % відповідно, порівняно з результатами пацієнток другої групи дослідження – 37,77 % і 24,44 % відповідно. Встановлено вищу частоту пологів у пацієнток першої групи (33,33 %), які отримували прегравідарну підготовку та склеротерапію,

відносно пацієнок другої групи дослідження (17,78 %), де було проведено цистектомію ендометріюми.

У жінок із проведеною цистектомією ендометріюми клінічні результати настання вагітності були гірші порівняно з жінками, яким була виконана склеротерапія ендометріюдної кісти, що свідчить про те, що прегравідарна терапія та склеротерапія зберігають та покращують овуляторний резерв та якість яйцеклітин, тоді як оперативне лікування призводить до пошкодження структури яєчників, що в свою чергу різко знижує овуляторний резерв та має негативний вплив на якість яйцеклітин.

*Наукова новизна отриманих результатів.* У науковій роботі на сучасному методичному рівні удосконалено та розроблено новий напрямок лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, який включає «Дієногест», альфа-ліпоєву кислоту, ДГЕА та склеротерапію за 2 місяці до короткого протоколу контрольованої оваріальної стимуляції із антагоністом ГнРГ, яку здійснювали за допомогою рекомбінантного ФСГ («Пурегон»).

Вперше запропоновано метод вибору склерозанту в протоколі проведення малоінвазивної маніпуляції склеротерапії ендометріюдних кіст яєчників в комплексній прегравідарній підготовці жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям до програм ДРТ та вивчено морфологічно-структурні зміни стінки ендометріюдної кісти при впливі етанолу, як склерозанту, різної концентрації та експозиції.

Вперше встановлено, що у пацієнок, яким була проведена комплексна прегравідарна підготовка зі склеротерапією, рівень антимюллерового гормону був вищим відносно пацієнок, яким була проведена лапаротомічна цистектомія. Також встановлено стабілізацію рівня показників фолікулостимулюючого гормону. Такі зміни впливали на гормональний гомеостаз репродуктивної системи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, а також на рекрутинг фолікулів, якість яйцеклітин, а в подальшому на запліднення, імплантацію та виношування вагітності.

Вперше доведено, що у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводилась запропонована модифікована схема прегравідарної підготовки в протоколах контрольованої стимуляції овуляції, спостерігалися кращі клінічні результати, які супроводжувалися меншою загальною дозою гонадотропінів, тривалістю протоколу, тривалістю введення антагоніста ГнРГ, а також більшою кількістю ооцитів, запліднених клітин нормальної форми, бластоцист відносно хворих із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким в анамнезі проводилось лише оперативне лікування. Також встановлено, що запропонована прегравідарна підготовка в протоколах контрольованої стимуляції овуляції сприяла зменшенню частоти перерваних вагітностей, зростанню числа досягнутих клінічних вагітностей та збільшенню відсотка термінових пологів в програмах ДРТ.

*Практичне значення отриманих результатів.* На основі даних проведеного дослідження доведено ефективність удосконаленого методу контрольованої стимуляції овуляції гонадотропінами з прегравідарною підготовкою («Дієногест», альфа-ліпоева кислота, ДГЕА та склеротерапія із морфологічно обґрунтованим методом вибору склерозанту) та рекомендовано для практичного використання, як метод лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя в протоколах ДРТ.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практику роботи КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради, КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради, КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської ради, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» м. Івано-Франківськ, медичного центру «Клініка професора С. Хміля» м. Тернопіль та медичного центру «Клініка професора С. Хміля» м. Львів. Наукові розробки, теоретичні



положення та практичні рекомендації використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології № 1 та на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

*Ключові слова:* генітальний ендометріоз, ендометріодна кіста, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, контрольована оваріальна стимуляція, прегравідарна підготовка, дієногест, альфа-ліпоєва кислота, дегідроепіандростерон, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, склеротерапія, морфологічне дослідження.

## SUMMARY

*Pidhaina I. Ya.* Morpho-functional optimization of protocols pretreatment of assisted reproductive technologies in patients with infertility on the background of endometriosis. – Manuscript copyright for the qualifying research paper.

Thesis for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil 2023.

The dissertation summarizes and solves the scientific task in a new way, which consists in optimizing the pre-gravid management of women with infertility on the background of endometriosis in modified protocols of assisted reproductive technologies by means of the proposed method of choosing a sclerosant in the minimally invasive manipulation of sclerotherapy of endometrioid cysts with the aim of effective impact on the endometrioma capsule, without ovarian tissue damage.

The study included 2 stages. At the first stage, a retrospective analysis of the medical records of 116 women with infertility on the background of endometriosis with long and short ovulation stimulation protocols and a control group in assisted reproductive technology programs was performed. Patients were divided into 3 groups. The first group consisted of 44 women with endometriosis-associated infertility who underwent controlled ovarian stimulation according to a long protocol with a GnRH agonist. The second group consisted of 42 patients with endometriosis-associated infertility who underwent controlled ovarian stimulation according to a short protocol with a GnRH antagonist. The third comparison group (control) consisted of 30 women with tubal factor infertility.

A retrospective analysis of the results of controlled ovulation stimulation in women with endometriosis-associated infertility in ART programs showed that the average total dose of gonadotropins ( $(2580 \pm 85,0)$  IU), as well as the total number of days of ovulation stimulation ( $11,8 \pm 0,19$ ) was greater in women in long protocols with GnRH agonists, compared to the second group of women in short protocols with GnRH antagonists ( $(2385 \pm 98,5)$  IU and  $(11,0 \pm 0,21)$  days), respectively, which implied a greater medical and financial burden on patients in the so-called "long" protocols, however, the results of ovulation stimulation - the average number of follicles  $>18$  mm on the day of ovulation trigger administration and the average number of oocytes obtained during transvaginal puncture of follicles – did not differ significantly between the protocols. Clinical results of patients evaluated by the frequency of pregnancy (38,63 % in the first group and 38,09 % in the second group) and the frequency of childbirth (25 % in the first group and 28,57 % in the second group) in women with endometriosis -associated infertility also actually did not make a difference regarding the ovulation stimulation method in ART programs, which in practice makes it possible to give priority to a short protocol with GnRH antagonists.

The outcome of treatment of endometriosis-associated infertility, obtaining more and better quality oocytes is influenced not only by the choice of protocol,

but also by the choice of protocol pretreatment and the method of treatment of genital endometriosis before controlled ovarian stimulation (COS). Therefore, the goal of our work in its second stage was to perform a prospective clinical examination of patients with endometriosis-associated infertility, to carry out their treatment, to compare the results of treatment depending on the conservative or operative method of treating patients before ART programs, as well as to conduct a morphological study of endometrioid cyst capsules, which taken from patients after laparotomy operations.

At the second stage of the work, 126 women with endometriosis-associated infertility and tubal factor were included in the study, who made up the control group. The patients were divided into 3 clinical groups. Group 1 – 51 patients with infertility on the background of endometriosis, who 2 months before the protocol of COS received the drug "Dienogest" 1 tablet once a day, the drug alpha-lipoic acid "Pelvidol" 1 tablet 2 times a day, dehydroepiandrosterone (DHEA) 25 mg 1 tablet 3 times a day, and sclerotherapy was also performed. The proposed scheme was used for the purpose of protocol pretreatment in the protocols of controlled stimulation of ovulation in the complex of treatment of genital endometriosis.

Group 2 consisted of 45 patients who had a history of operative treatment of ovarian endometriosis. Group 3 includes 30 women with tubal-peritoneal factor infertility. In all three groups of women, controlled ovarian stimulation of superovulation was performed in short protocols using recombinant FSH ("Puregon").

The average age of the patients included in the study ranged from 30 to 34 years. The body mass index in the first experimental group of women was  $(19,75 \pm 3,2)$  kg/m<sup>2</sup>, in the second –  $(18,90 \pm 2,8)$  kg/m<sup>2</sup>, in the control group –  $(22,95 \pm 3,6)$  kg/m<sup>2</sup>.

The anogenital distance measured from the center of the anus to the posterior convergence of the labia in the first two groups of women with endometriosis-associated infertility, according to our study, had a clear clinical correlation with

the presence of endometriosis, compared to the control group, which makes it possible to consider this indicator as a predictor diseases in medical practice regarding this category of patients.

The duration of infertility in women with endometriosis of the first study group was  $(6,35 \pm 5,15)$  years and probably did not differ from the women of the second study group.

In both groups of women with endometriosis-associated infertility who underwent sclerotherapy of ovarian endometrioid cysts and cystectomy surgery associated with this pathology, the diameter of endometriomas was between 3 and 7 centimeters.

When analyzing the clinical data of patients, women with endometriosis-associated infertility more often complained of the presence of algomenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain compared to women of the control group.

The duration of menstruation in women with endometriosis-associated infertility was slightly longer than in women of the control group, and was  $(7,2 \pm 2,1)$  days in the first group,  $(6,7 \pm 1,7)$  days in the second group compared with the third study group, in which the duration of menstruation reached  $(4,4 \pm 1,5)$  days.

The largest number of surgical interventions was carried out by women of the second research group with endometriosis-associated infertility, who had a history of cystectomy prior to controlled ovarian stimulation protocols, while the patients of the first research group underwent sclerotherapy of the endometrioid cyst as an alternative to surgical practice.

An endometrioid cyst was taken from the patients after the cystectomies, on which a study of the influence of ethanol in concentrations of 56 %, 76 % and 96 % with exposure of 1, 3, 5 min was carried out and it was morphologically proven that this led to pronounced dystrophic and dystrophic-necrotic changes of the epithelial layer of an endometrioid cyst with a deep lesion of the basement membrane, but with a moderate effect on the cytogenic stroma surrounding the

gland. Deep damage to the basal membrane of the cyst leads to the destruction of the cyst and minimizes its recurrence.

Analyzing the state of the hormonal background of women with endometriosis-associated infertility in both study groups, a significantly lower level of serum anti-Mullerian hormone (AMH) ( $(0,62 \pm 0,21)$  ng/ml) was found in women who underwent surgical treatment of endometrioma compared to women who underwent sclerotherapy of endometrioid cysts ovary ( $(1,38 \pm 0,44)$  ng/ml).

The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) in women of the second group of the study, in which cystectomy was performed, on the contrary, was slightly higher ( $(11,35 \pm 1,95)$  IU/l) compared to the FSH concentration of patients in the first group of the study ( $(10,30 \pm 1,70)$  IU/l).

In patients of the first study group, the average total dose of gonadotropins per cycle of controlled ovarian stimulation with GnRH antagonists was  $(2200 \pm 95,5)$  IU, while in patients of the second study group, the average total dose of gonadotropins was higher and amounted to  $(2525 \pm 105,5)$  IU, which led to a statistically significant difference in protocol results, and the second group of patients had a longer duration of controlled ovulation stimulation in ART programs.

According to the results of the study, the average number of oocytes obtained from the patients of the first group was  $11,90 \pm 3,18$ , which was statistically different from the results of the patients of the second study group –  $6,45 \pm 2,25$  ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

The average number of normally fertilized oocytes (2PN), which in the first group was  $7,61 \pm 1,29$  and was significantly different from the results of the second group  $3,25 \pm 1,17$ , had exactly the same statistical trend, as well as the average number of blastocysts, which was obtained from women of the first group –  $3,9 \pm 0,31$  compared to patients of the second group of the study –  $1,5 \pm 0,21$ .

The frequency of pregnancy, as well as the frequency of clinical pregnancy, was higher in patients of the first group, which was 45,09 % and 39,21 %, respectively.

respectively, compared to the results of patients in the second group of the study – 37,77 % and 24,44 %, respectively. A higher frequency of childbirth was established in patients of the first group (33,33 %), who received protocol pretreatment and sclerotherapy, compared to patients of the second group of the study (17,78 %), where endometrioma cystectomy was performed.

Women with cystectomy for endometriomas had worse clinical pregnancy outcomes compared with women who underwent sclerotherapy for endometrioid cysts, suggesting that protocol pretreatment and sclerotherapy preserve and improve ovulatory reserve and oocyte quality, whereas operative treatment results in damage structures of the ovaries, which in turn sharply reduces the ovulatory reserve and has a negative effect on the quality of eggs.

*Scientific novelty of the obtained results.* In scientific research at the modern methodological level, a new line of treatment for endometriosis-associated infertility has been improved and developed, which includes Dienogest, alpha-lipoic acid, DHEA and sclerotherapy 2 months before a short protocol of controlled ovarian stimulation with a GnRH antagonist, which was carried out using a recombinant FSH ("Puregon").

For the first time, a method of choosing a sclerosant in the protocol for conducting minimally invasive sclerotherapy manipulation of ovarian endometrioid cysts in complex protocol pretreatment of women with endometriosis-associated infertility for ART programs was proposed, and the morphological and structural changes of the endometrioid cyst capsule under the influence of ethanol as a sclerosant of different concentrations and exposures were studied.

For the first time, it was established that in patients who underwent complex protocol pretreatment with sclerotherapy, the level of anti-Müllerian hormone was higher compared to patients who underwent laparotomy cystectomy. Stabilization of the follicle-stimulating hormone level was also established. Such changes affected the hormonal homeostasis of the reproductive system of women with

endometriosis-associated infertility, as well as the recruitment of follicles, egg quality, and subsequently fertilization, implantation, and pregnancy.

For the first time, it has been shown that women with endometriosis-associated infertility who underwent the proposed modified scheme of protocol pretreatment in protocols of controlled ovulation stimulation had better clinical results, which were accompanied by a lower total dose of gonadotropins, the duration of the protocol, the duration of administration of the GnRH antagonist, as well as a higher number of oocytes, fertilized cells of normal shape, blastocysts relative to patients with endometriosis-associated infertility, who in the anamnesis only underwent surgical treatment. It was also established that the proposed protocol pretreatment in the protocols of controlled ovulation stimulation contributed to a decrease in the frequency of interrupted pregnancies, an increase in the number of achieved clinical pregnancies and an increase in the percentage of term births in ART programs.

*Practical significance of the obtained results.* Based on the data of the conducted research, the effectiveness of the improved method of controlled stimulation of ovulation with gonadotropins with protocol pretreatment (Dienogest, alpha-lipoic acid, DHEA and sclerotherapy with a morphologically based method of choosing a sclerosant) has been proven and recommended for practical use as a method of treating endometriosis-associated infertility in ART protocols.

The materials of the dissertation research are implemented in the practice of the Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child" of the Ternopil Regional Council, the medical institution "Ternopil Communal City Hospital No. 2" of the Ternopil City Council, the medical institution "Khmelnyskyi Regional Hospital of the Khmelnyskyi Regional Council", the medical institution "Khmelnyskyi City Perinatal Center" of the Khmelnyskyi City Council, the state institution "Prykarpattia Center of Human Reproduction" of the Ministry of Health of Ukraine and the medical center for reproductive health

"Damiia" in Ivano-Frankivsk, the medical center "Clinic of professor Stefan Khmil" in Ternopil and the medical center "Clinic of professor Stefan Khmil" in Lviv. Scientific developments, theoretical provisions and practical recommendations are used in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 and at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

*Key words:* genital endometriosis, endometrioid cyst, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, controlled ovarian stimulation, protocol pretreatment, dienogest, alpha-lipoic acid, dehydroepiandrosterone, gonadotropin-releasing hormone agonists, gonadotropin-releasing hormone antagonists, sclerotherapy, morphological research.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дослідження:*

1. Хміль СВ, Підгайна ІЯ, Кулик ІІ, Коблош НД. Ендоетріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4(82):84-93. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953>.
2. Хміль СВ, Кулик ІІ, Підгайна ІЯ. Ендоетріоз та безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:83-90. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10801>.
3. Khmil SV, Pidhaina IYa, Kulyk II. Modern approaches to the treatment of endometrioid cysts before controlled ovarian stimulation protocols. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:121-6. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11496>.
4. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнок із безпліддям на тлі ендоетріозу при довгому та короткому



- протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:109-14. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13461>.
5. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:170-6. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13512>.
  6. Хміль СВ, Візняк ТБ, Хміль МС, Романчук ЛІ, Підгайна ІЯ. Ендометріоз-асоційоване безпліддя: нові підходи діагностики та лікування. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:26-34. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494>.
  7. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022;2(50):95-103. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.275000](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.275000).
  8. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Динаміка морфологічних змін стінки ендометріюїдної кісти після склеротерапії 96 % етанолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2022;4:23-29. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13605>.
  9. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Результати лікування ендометріозу яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4(94):75-85. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13686>.
  10. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Медична та клінічна хімія. 2022;24(4):101-6. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580>.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

11. Підгайна ІЯ. Порівняння клінічних результатів ефективності коротких та довгих протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 83-4.
12. Підгайна ІЯ. Прогностична цінність товщини ендометрія при застосуванні різних протоколів стимуляції овуляції у пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах екстракорпорального запліднення. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 206-7.
13. Підгайна ІЯ. Морфологічна оцінка результатів впливу склерозантів в лікуванні ендометріозу яєчників. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 133.
14. Pidhaina IYa., Khmil SV., Datsko TV. Structural changes of the endometrioid cyst wall under the influence of ethanol of different concentrations and duration of exposure in vivo. 5<sup>th</sup> RECOOP International Student and 18<sup>th</sup> RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences. 2023. p. 63.
15. Підгайна ІЯ. Склеротерапія ендометріюїдної кісти яєчника етанолом в 76 % концентрації. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 96-7.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	23
Розділ 1 Сучасний стан проблеми збереження репродуктивного здоров'я жінки на фоні ендометріоз-асоційованого безпліддя (огляд літератури)	30
1.1 Ендометріоз. Актуальність, епідеміологія та патофізіологічні аспекти	31
1.2 Комплексна проблематика ендометріоз-асоційованого безпліддя	35
1.3 Передумови, які визначають гормональний фон при ендометріоз-асоційованому безплідді	41
1.4 Питання вибору тактики лікування ендометріозу та її виправданість в окремих випадках задля збереження репродуктивного потенціалу жінки	49
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	58
2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям	58
2.2 Клінічна характеристика пацієнток, включених у дослідження	60
2.3 Методика обстежень пацієнток	61
2.4 Особливості гінекологічного огляду пацієнтів	64
2.5 Методика визначення гормонів репродуктивної системи	65
2.6 Методика проведення ультразвукового дослідження	65
2.7 Процедура проведення склеротерапії	66
2.8 Аналіз фолікулярної рідини яєчників	67
2.9 Оцінка якості ооцитів	68
2.10 Оцінка запліднення та розвитку ембріонів <i>in vitro</i>	68

2.11	Методика гістологічного дослідження стінки капсули ендометріоми	69
2.12	Перенос ембріонів на етапах дослідження	69
2.13	Статистичний аналіз результатів	70
Розділ 3 Порівняльний ретроспективний аналіз медичних карт пацієнок, яким контролювану оваріальну стимуляцію здійснювали за довгим та коротким протоколом при ендометріоз-асоційованому безплідді		71
3.1	Клінічна характеристика даних у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу залежно від методу контролюваної оваріальної стимуляції	72
3.2	Функціональні особливості гормонального фону у пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу	81
3.3	Оцінка успішності результатів контролюваної стимуляції овуляції за довгим і коротким протоколом у пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу	85
Розділ 4 Морфо-функціональний підхід до підвищення ефективності лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій		94
4.1	Клінічна характеристика пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу залежно від консервативного чи оперативного методу лікування	95
4.2	Структура ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу різної концентрації та періоду застосування	105
4.3	Стан гормонального фону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям та особливості фолікулогенезу	125
4.4	Клінічна характеристика результатів лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя жінок у протоколах стимуляції овуляції із антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону в	

залежності від консервативного чи оперативного методу ведення пацієнтів до програм допоміжних репродуктивних технологій	130
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	137
Висновки	151
Практичні рекомендації	153
Список використаних джерел	154
Додатки	190

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

а-ГнРГ – агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону

АМГ – антимюллерів гормон

ант-ГнРГ – антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону

АФК – активні форми кисню

ГТ – гонадотропні гормони (гонадотропіни)

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ІМТ – індекс маси тіла

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІФА – імуноферментний аналіз

КОС – контрольована оваріальна стимуляція

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МП – зрілі ооцити

МІ – незрілі форми ооцитів

МО – міжнародна одиниця активності

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

рФСГ – рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон

УЗД – ультразвукова діагностика

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГ – хоріонічний гонадотропін

ХЕ – хронічний ендометрит

GV – морфологічно змінені, дегенеративні ооцити

in vitro – в пробірці

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Ендометриоз на сьогодні вважається доброякісним, проте агресивним захворюванням жінок репродуктивного віку власне через значну свою поширеність, труднощі в ранній діагностиці, лікуванні та менеджменті проблеми безпліддя, яке виникає на його фоні [1, 2]. Тому на сьогоднішній день перед лікарями акушер-гінекологами та репродуктологами попри вже наявні, імплементовані протоколи лікування особливо гостро постає питання якіснішого збереження репродуктивного потенціалу жінок із даною гінекологічною патологією [3–5].

На даний момент в світі вже немає сумніву про те, що ендометриоз дійсно впливає на всі ланки репродуктивної системи жінки: від зміни тубооваріальної анатомії, гормонального профілю, що порушує функцію яєчників та призводить до дефектного фолікулогенезу та зниження якості ооцитів і порушення здатності до запліднення та погіршення якості ембріонів з низьким потенціалом імплантації [6, 7], проте є сумніви на рахунок доцільності використання хірургічних методик як першої лінії терапії при ендометриозі яєчників[8].

За даними літератури, поширення цієї патології становить приблизно 44 % серед всіх жінок із підтвердженим діагнозом ендометриозу [9, 10], і для такої категорії пацієнтів, досі вважається, що лапароскопія – механічне видалення вогнищ ендометриозу – є «золотим стандартом» лікування [11, 12], проте, очевидно, навіть цей метод не вирішує питання етіологічного фактора захворювання, і не гарантує відсутність рецидиву в майбутньому [13, 14]. Також неоднократно наукові дослідження доводили, що з кожною наступною операцією, об'єм здорової тканини яєчника зменшується [15, 16], про що свідчить знижена кількість антральних фолікулів, знижений антимюллерів гормон, що сприяє значно вищому ризику відсутності реакції на стимуляцію яєчників в програмах допоміжних репродуктивних технологій [17, 18].

Результатом наступних досліджень стало те, що жінки зі зниженим оваріальним резервом після цистектомії ендометріюми мали значно нижчий рівень народжуваності порівняно з контрольною групою – з ідіопатичним зниженням оваріального резерву [19–21]. Ці результати є клінічно важливими, враховуючи, що ведення безплідних жінок з ендометріомою до ЕКЗ залишається предметом дискусій [22–25].

Тому, згідно з цим систематичним оглядом літератури, яйцеклітини, отримані від пацієнок, уражених ендометріозом, частіше не дозрівають *in vitro* та є морфологічно зміненими та мають нижчий вміст мітохондрій у цитоплазмі порівняно з жінками з іншими причинами безпліддя [26–30]. Власне з цих причин, необхідно шукати нові методи прегравідарної підтримки пацієнтів, які б забезпечували якісну антиоксидантну терапію та компенсували гормональний дисбаланс жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям перед протоколом ЕКЗ.

Збереження овуляторного резерву є принципово важливим моментом при лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя, оскільки при даній патології він і без оперативних методик – низький [31]. Максимально щадний метод, який технічно забезпечує видалення ендометріюїдного вмісту капсули кісти із безпосереднім контрольованим впливом на стінку кісти та з умовою збереження фолікулярного апарату яєчника пропонує малоінвазивний метод склеротерапії ендометріюїдної кісти яєчника [32–36].

Наскільки нам відомо, до сьогоднішнього дня не вивчалися структурні зміни стінки ендометріюїдної кісти за впливу етанолом в експерименті з різною його концентрацією та часом експозиції. Саме вивчення та розробка методу необхідна для того, аби знайти якісне патофізіологічне обґрунтування та підтвердити безпечність використання склеротерапії в практичній роботі лікарів, як альтернативі хірургічній практиці при лікуванні ендометріозу яєчників.



Отже на сьогоднішній день є багато публікацій відносно протоколів КОС у жінок з безпліддям на фоні ендометріозу, але вони потребують оптимізації прегравідарної підготовки, склеротерапії та вибору протоколу стимуляції овуляції, щоб забезпечити більшу кількість та кращу якість яйцеклітин, ембріонів та вищий відсоток настання вагітності, чому і присвячена наша наукова праця.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Порушення репродуктивного здоров'я жінок на тлі коморбідної патології та його корекція» (№ державної реєстрації 0121U108167).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя шляхом оптимізації прегравідарної підготовки, склеротерапії та вибору оптимального протоколу контрольованої стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

**Завдання дослідження:**

1. Провести порівняльний ретроспективний аналіз медичних карт пацієнок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким контрольовану стимуляцію овуляції здійснювали за довгим та коротким протоколами.

2. Проаналізувати клінічну ефективність репродуктивних результатів контрольованої стимуляції овуляції за коротким протоколом у пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу, яким була проведена прегравідарна терапія у порівнянні з оперативним лікуванням.

3. Вивчити морфо-функціональну структуру стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу різної концентрації та періодів застосування.

4. Проаналізувати гормональний фон жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах стимуляції овуляції з антагоністами

гонадотропін-релізинг гормону після оперативного лікування відносно результатів жінок з проведеною склеротерапією ендометріюїдних кіст яєчників перед ЕКЗ.

5. Удосконалити та впровадити комплексний метод прегравідарної підготовки, який включає «Дієногест», альфа-ліпоєву кислоту, ДГЕА та склеротерапію в протоколах контрольованої стимуляції овуляції та їх ефективність на якість ооцитів, ембріонів та частоту настання вагітності.

*Об'єкт дослідження* – безпліддя у жінок, спричинене ендометріозом, що потребує використання допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження* – функціональний стан репродуктивної системи у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям; ефективність допоміжних репродуктивних технологій; гормональний та метаболічний гомеостаз; якість ооцитів та ембріонів.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження), лабораторні (для визначення рівнів фолікулостимулювального гормону, лютеїнізуючого, прогестерону, загального тестостерону, пролактину, естрадіолу, антимюллерового гормону), сонографічні (для діагностики органів малого таза), морфологічні (для оцінки структури стінки ендометріюїдної кісти), ембріологічні (для оцінки аспірованої фолікулярної рідини яєчників, якості ооцитів та ембріонів), математично-статистичні методи дослідження (для обробки отриманих даних).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У науковій роботі на сучасному методичному рівні удосконалено та розроблено новий напрямок лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, який включає «Дієногест», альфа-ліпоєву кислоту, ДГЕА та склеротерапію за 2 місяці до короткого протоколу контрольованої оваріальної стимуляції із антагоністом ГнРГ, яку здійснювали за допомогою рекомбінантного ФСГ («Пурегон»).

Вперше запропоновано метод вибору склерозанту в протоколі проведення малоінвазивної маніпуляції склеротерапії ендометріюїдних кіст

яєчників в комплексній преґравідарній підготовці жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям до програм ДРТ та вивчено морфологічно-структурні зміни стінки ендометріюїдної кісти при впливі етанолу, як склерозанту, різної концентрації та експозиції.

Вперше встановлено, що у пацієток, яким була проведена комплексна преґравідарна підготовка зі склеротерапією, рівень антимюллерового гормону був вищим відносно пацієток, яким була проведена лапаротомічна цистектомія. Також встановлено стабілізацію рівня показників фолікулостимулюючого гормону. Такі зміни впливали на гормональний гомеостаз репродуктивної системи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, а також на рекрутинг фолікулів, якість яйцеклітин, а в подальшому на запліднення, імплантацію та виношування вагітності.

Вперше доведено, що у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводилась запропонована модифікована схема преґравідарної підготовки в протоколах контрольованої стимуляції овуляції, спостерігалися кращі клінічні результати, які супроводжувалися меншою загальною дозою гонадотропінів, тривалістю протоколу, тривалістю введення антагоніста ГнРГ, а також більшою кількістю ооцитів, запліднених клітин нормальної форми, бластоцист відносно хворих із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким в анамнезі проводилось лише оперативне лікування. Також встановлено, що запропонована преґравідарна підготовка в протоколах контрольованої стимуляції овуляції сприяла зменшенню частоти перерваних вагітностей, зростанню числа досягнутих клінічних вагітностей та збільшенню відсотка термінових пологів в програмах ДРТ.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі даних проведеного дослідження доведено ефективність удосконаленого методу контрольованої стимуляції овуляції гонадотропінами з преґравідарною підготовкою («Дієногест», альфа-ліпоева кислота, ДГЕА та склеротерапія із морфологічно обґрунтованим методом вибору склерозанту) та

рекомендовано для практичного використання, як метод лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя в протоколах ДРТ.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практику роботи КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради, КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради, КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської ради, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» м. Івано-Франківськ, медичного центру «Клініка професора С. Хміля» м. Тернопіль та медичного центру «Клініка професора С. Хміля» м. Львів. Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології № 1 та на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач особисто виконала патентно-інформаційний пошук, проаналізувала вітчизняну та зарубіжну наукову літературу досліджуваної проблеми, спільно із науковим керівником обрала тему дисертаційної роботи та її основні напрямки. Провела ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт 116 жінок із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції та групи контролю в програмах ДРТ та самостійно виконала набір пацієнток у дослідні групи, а також практично здорових осіб у групу контролю. Автор особисто обстежувала та вела 126 жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям на всіх етапах ДРТ, що включає прегравідарну підготовку, контрольовану стимуляцію овуляції, трансвагінальну пункцію яєчників, ембріотрансфер у медичних центрах «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернопіль та м. Львів. Також автор особисто з науковим керівником

проводила склеротерапію ендометріюїдних кіст за власноруч розробленою методикою вибору склерозанту. Пацієнтів, які мали показання до хірургічного лікування, було прооперовано науковим керівником та асистентом – автором дисертаційної роботи. Матеріалом для морфологічного дослідження слугували капсули ендометріюїдних кіст, які забирали методом енуклеації, на які дисертантка наносила склерозант етанол різної концентрації та експозиції. Автор особисто провела статистичну обробку отриманих даних, науковий аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформулювала основні наукові положення та висновки дисертації, написала й оформила дисертаційну роботу. У наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

**Апробація результатів роботи.** Основні результати проведених досліджень оприлюднено на науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020, 2021, 2022), XXVII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2023), на 5<sup>th</sup> RECOOP International Student and 18<sup>th</sup> RECOOP Bridges in Life Sciences конференціях (Будапешт, 2023).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з яких 10 статей у наукових фахових виданнях України, 5 публікацій у матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 310 бібліографічних описів, та додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями та 12 рисунками, а також 23 власними фотографіями власних матеріалів дослідження. Список використаних джерел і додатки викладено на 49 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗБЕРЕЖЕННЯ**  
**РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ НА ФОНІ ЕНДОМЕТРІОЗ-**  
**АСОЦІЙОВАНОГО БЕЗПЛІДДЯ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1 Ендометріоз. Актуальність, епідеміологія та патофізіологічні аспекти

Ендометріоз – це поширене гінекологічне захворювання, що характеризується наявністю тканини ендометрію поза межами порожнини матки, системною запальною реакцією організму, а також больовим синдромом та безпліддям [37–39]. Больовий синдром у даної категорії пацієнтів класично проявляється симптомокомплексом, який включає в себе дисменореєю, диспареунією та дисхезією. Також жінки часто скаржаться на ниючі та тягучі болі у нижніх відділах живота, в попереково – крижовій ділянці, що підсилюються напередодні та під час менструації, буває під час овуляції. Не рідко пацієнтки із генітальним ендометріозом відмічають обільні кров'яністі виділення під час менструації, а іноді й кров'яністі виділення зі статевих шляхів у середині менструального циклу [40–42].

Все ж є немалий відсоток пацієнтів (за деякими даними 25-50 % жінок), які не відзначають у себе вище наведені скарги, а отже й не підозрюють про те, що хворіють на ендометріоз. Така безсимптомність хвороби забезпечує «тихе» та в'яле її протікання протягом багатьох років, а діагностика її починається лише тоді, коли починають шукати причину незрозумілого безпліддя жінки [43, 44].

Результатами сучасних досліджень доведено, що проблемою вчасної діагностики в більшості є не безсимптомний перебіг захворювання, а часта невідповідність ступеня вираженості больового синдрому ступеню

поширеності процесу, а отже й ступеню зниження фертильності жінки [45–47].

За останніми даними, ендометріоз вражає більше 190 мільйонів жінок репродуктивного віку у всьому світі [48–50], та, на жаль, є тенденція до збільшення кількості таких пацієнтів. Наукові дослідження довели, що спадковий фактор піднімає популяційний ризик захворювання ендометріозу у 5–7 разів [51, 52], що робить його не лише медичною, а й соціальною проблемою в суспільстві. Виявилось, що у жінок із безпліддям, ендометріоз діагностується у 25–50 % випадків, а 30–50 % жінок із діагностованим ендометріозом страждають на безпліддя [53, 54]. Рівень плідності в парах нормального репродуктивного віку без безпліддя оцінюється приблизно від 15 % до 20 %, тоді як рівень фертильності у жінок з нелікованим ендометріозом оцінюється в межах від 2 % до 10 % [55]. Також було показано, що ймовірність вагітності протягом 3 років у жінок з легким ендометріозом значно нижча, ніж у жінок із нез'ясованою фертильністю (36 % проти 55 % відповідно) [56], що свідчить про те, що зв'язок між ендометріозом і безпліддям як питання остаточного причинно-наслідкового зв'язку все ще дискусійний, але він клінічно визнаний і добре підтверджений у літературі [57, 58]. Дані підтверджують, що попри позитивну відповідь на лікування і настання довгоочікуваної вагітності, ендометріоз підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності, невиношування (мимовільні викидні), передчасних пологів та інших несприятливи акушерських результатів [59–62]. Було проведено ретроспективне дослідження щодо порівняння частоти ускладнень вагітності та несприятливих акушерських результатів у 478 жінок з ендометріозом і 544 жінок без ендометріозу, які були вагітними в той самий період часу. Як свідчать результати дослідження, жінки з ендометріозом мають підвищений ризик самовільних викиднів, позаматкової вагітності, блювання вагітних, передчасних пологів, кесаревого розтину та патологічного прикріплення плаценти, проте не було виявлено зв'язку між

ендометріозом та післяпологовими кровотечами, а також малим для гестаційного віку розміром плода [63].

Ряд досліджень виявили певний расовий/етнічний фактор ендометріозу. Ризик розвитку захворювання найнижчий у темношкірих жінок, а найвищий – у азіатських. Жінки європеїдної раси також мають вищий ризик захворіти, ніж афро-американські жінки [64]. Також в літературі зазначено, що расова та етнічна приналежність може впливати на тяжкість захворювання; наприклад, у азіатських жінок частіше діагностують ендометріоз III/IV стадії порівняно з білими жінками [65]. Дослідники припускають, що ймовірність діагностики ендометріозу у жінок різних етнічних груп частково залежить і від способу діагностики та її якості [66]. Вже зараз у останніх дослідженнях ендометріозу глибше вивчаються генетичні та екологічні фактори, краще розуміння яких зменшить расову упередженість, яка все ще присутня в діагностиці та лікуванні ендометріозу.

Ендометріоз на сьогодні визначається як хронічний гормонозалежний, імунозалежний доброякісний запальний стан, серед етіологічних факторів якого також перераховані вроджені, екологічні, епігенетичні, аутоімунні та алергічні фактори [67, 68]. І не зважаючи на наявність десятка різних перерахованих теорій походження ендометріозу - чи то теорія ретроградної менструації, яка не пояснює виникнення ендометріозу в позатазових місцях, чи то теорія ціломічної метаплазії, яка на сьогоднішній день також залишається спекулятивною, все ж не спростовується той факт, що ендометріоз – це запальний процес [69, 70]. За допомогою методики лазерної мікродисекції та аналізу кДНК ендометрію виявлено першорядну роль медіаторів запалення, пов'язаних з ендометріозом, у розвитку ураження, збільшенні кількості прозапальних цитокінів на перитонеальному рівні, а також відповідний вплив захворювання на системні імунні регуляторні молекули організму [71, 72]. Особливу увагу приділено активованим макрофагам, які секретують набір молекул адгезії та факторів росту у



мікрооточення ендометріюїдних уражень та перитонеальну рідину жінки [73, 74].

Виявлено, що ендометріоз у деяких аспектах також схожий і на злоякісні новоутворення, оскільки для нього За характерною естроген-залежністю, рецидивами та схильністю до метастазування, стійкістю до апоптозу, прогресуючий та інвазивний ріст з подальшим пошкодженням органів-мішеней ендометріоз вважають [75, 76]. Один із останніх мета-аналізів якісно визначив позитивний зв'язок між ендометріозом і раком яєчників, раком молочної та щитовидної залози, але не корелював з колоректальним раком. Зв'язок із раком ендометрію був нульовим із оцінкою діагностичної похибки, зв'язок із шкірною меланомою був обмежений наявністю досліджень із низьким ризиком похибки, тоді як зв'язки з іншими типами раку залишилися занадто рідко задокументовані [77]. Якісна оцінка ризику раку у пацієнтів із ендометріозом має вирішальне значення з кількох причин: вона важлива для охорони здоров'я жінок з точки зору скринінгу та профілактики раку, а також для клініцистів з точки зору довгострокового, комплексного лікування жінок із ендометріозом [78].

Власне через свою «багатогранність» до сьогодні не визначено єдиного механізму, який виступає предиктором розвитку ендометріозу. Науковці виділяють немало теорій, які незалежно одна від одної мають право на існування та доводять свою причетність до гістологічно підтвердженого діагнозу ендометріозу [79–82]. Проте відсутність єдиного пускового механізму наводить на висновки про мультифакторність процесу [83, 84]. Існує думка про сприятливий «фон», який запускає каскадний механізм розвитку ендометріозу. До нього відносять генетичні фактори, гормональний дисбаланс, імунну дисфункцію, розлад ендокринного комплексу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, яка включає безпосередню регуляцію менструальної функції (тривалість менструацій більше 8 днів, зменшення тривалості менструального циклу, раннє менархе), гінекологічні та акушерські

хірургічні втручання (діатермокоагуляція, кесарів розтин, міомектомія, штучний аборт). Основні теорії розвитку ендометріозу не мають сенсу без збігу багатьох обставин, до яких належать вищезгадані фактори, а також змінена дієта, вплив навколишнього середовища, стрес [85, 86].

Оскільки ендометріоз визначається як хронічне захворювання, то супутні наслідки, які проявляють себе в різних клінічних картинах перерахованих вище, призводять до хронічної втоми пацієнок, до емоційного виснаження, професійного «вигорання», небажання, недомагання, зниження працездатності, апатії, зниження лібідо, до страху виникнення чергового дискомфорту, врешті, до сильних больових відчуттів з відсутністю чіткої локалізації аж до втрати свідомості (за даними пацієнтів з ендометріозом в нашому дослідженні). З цього моменту ендометріоз варто розглядати як проблему збереження не лише репродуктивного, а й ментального здоров'я жінки [87–90].

Хворобливі симптоми та безпліддя однозначно пов'язані з хронічним психологічним стресом, низькою самооцінкою та депресією, що погіршує фізичне, психічне та соціальне благополуччя і знижує якість життя жінки [91, 92]. Таким чином, у цих пацієнтів, крім змін осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, також спостерігається порушення осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози і функція щитоподібної залози, а також супутні захворювання, пов'язані із запаленням та імунною дисфункцією організму жінки [93].

Через значну поширеність та немаленькі витрати на лікування ендометріоз є проблемою величезного значення не тільки з медичної та не тільки з соціальної точки зору, але й з економічної точки зору. Річні витрати на лікування ендометріозу в Європі коливаються від 0,8 до 12,5 мільярдів євро в залежності від країни і порівнюються з іншими хронічними захворюваннями, такими як діабет [94].

Попри те, що статистичні відсотки захворювання є достатньо високими, і актуальність проблеми зростає, у зв'язку з тенденцією до збільшення

частоти цієї патології, все ж етіологія та патогенез даного захворювання до кінця не є вивченими і є предметами для подальших досліджень [58].

## 1.2 Комплексна проблематика ендометріоз – асоційованого безпліддя

Вважається, що зниження фертильності у пацієнтів з ендометріозом спричинене різними причинами. Основну роль у цьому відіграють механічні фактори – оклюзія та проростання ендометріюїдних гетеротопій в просвіт маткових труб порушують їх транспортну функцію з перенесення гамет та ембріонів, що запобігає заплідненню та імплантації. Крім того, доведено, що міграції гамет також перешкоджає дискоординувана діяльність труб, спричинена високими рівнями цитокінів [95]. Перитонеальні спайки чи адгезія в області тазу може перешкоджати вивільненню яйцеклітини з яєчника, транспортуванню яйцеклітин або блокувати переміщення сперматозоїдів у маткову трубу, що стосується пацієнтів із помірним або тяжким ендометріозом. Використання гістеросальпінгографії показало, що пацієнтки з ендометріозом мали значне зниження фізіологічної утеротубарної транспортної здатності порівняно з контрольною групою [96].

Згідно з іншими дослідженнями, зниження фертильності у жінок з ендометріозом може бути наслідком низької якості ооцитів, що може впливати на аберації ембріона, ендометрію або на рецептивність ендометрію для ембріону [97]. Зміна якості ооцитів при ендометріозі призводить до гіршої якості ембріонів із зниженими шансами на імплантацію [98].

У пацієнток з ендометріозом також спостерігався знижений оваріальний резерв. Вони також показали значно нижчі рівні сироваткового антимюллерового гормону (АМГ), ніж у здорових контрольних осіб, що могло бути маркером цього стану [99]. Коли дослідники порівнювали пацієнток з ендометріозом в програмах ЕКЗ з контрольною групою, вони відзначили нижчі показники імплантації та вагітності, показники

запліднення, кількість високоякісних ембріонів на 3-й день і темпи утворення бластоцисти в порівнянні з жінками без ендометріозу. Також у жінок із ендометріозом відзначено зростання кількості спонтанних абортів. Крім того, виявлено, що тяжкість змін залежить від стадії ендометріозу: пацієнти з III-IV стадією ендометріозу показали гіршу якість ембріонів, менше ооцитів, які можна отримати, меншу кількість ооцитів, які можна запліднити, нижчу швидкість імплантації і менше живонароджених дітей порівняно з пацієнтками з I-II стадією ендометріозу або без ендометріозу [100].

Склад фолікулярної рідини також є важливим аспектом для дозрівання ооцитів, і зміни в її складі можуть відповідно погіршити їх якість, впливаючи на запліднення, ранній ембріональний розвиток і майбутню вагітність [101]. Фолікулярна рідина є метаболічно активним середовищем, у якому гранульозні клітини, ендотеліальні клітини та лейкоцити вивільняють стероїдні гормони, фактори росту, цитокіни, активні форми кисню (АФК) та антиоксиданти. Коли АФК перевищують свій нормальний рівень, незважаючи на їх важливу роль у функції жіночої репродуктивної системи, виступаючи медіаторами важливих міжклітинних сигнальних шляхів, які модулюють клітинну проліферацію, вони можуть мати негативний вплив, зокрема на рівні естрадіолу (E2), який є значним індикатором відповіді яєчників, що призводить до стероїдогенезу та пошкодження дозрівання ооцитів [102]. Власне через такі зміни у жінок з ендометріозом кількість преовуляторних фолікулів, ріст фолікулів, домінуючий розмір і концентрація естрадіолу в фолікулах знижені. Крім того, спостерігається вищий відсоток апоптичних клітин серед гранульозних клітин пацієток, що вказує на низьку якість ооцитів [28].

Протягом багатьох років дослідники вивчали роль ендометрію в зниженні фертильності, пов'язаній з ендометріозом, припускаючи, що зміни в рецептивності ендометрія через пізнє гістологічне дозрівання або біохімічні порушення в еутопічному ендометрії можуть погіршити імплантацію ембріона у пацієток з ендометріозом [103]. В ендометрії пацієток з

ендометріозом дефектне «вікно імплантації» може бути наслідком недостатньої експресії молекул, потрібних для імплантаційних можливостей ендометрія. Інтегрини були запропоновані як чутливі індикатори рецептивності ендометрія. Відсутність експресії інтегрину  $\alpha\beta 3$  пов'язана з поганими репродуктивними результатами. Також відомо про знижену експресію ендометрієм інтегрину  $\alpha v \beta$  у деяких жінок із зниженою фертильністю, пов'язаною з ендометріозом, що може перешкоджати прикріпленню ембріона під час імплантації. Крім того, нижча експресія чотирьох індикаторів імплантації, включаючи рецептор лізофосфатної кислоти, глікоделін А, НОХА10 і остеопонтин у пацієнтів з ендометріозом, вказує на порушення сприйнятливості ендометрію [104].

Порівнюючи субфертильні пацієнтки з ендометріозом з контрольними особами, можна побачити, що рівень перитонеальної рідини був значно вищий в перших [105]. Збільшена її кількість у жінок з помірним або важким ендометріозом призводить до зниження рухливості сперматозоїдів приблизно на 40-80 % в залежності від ступеня ендометріозу. Крім пригнічення акросомної реакції сперматозоїдів, також порушується прикріплення сперматозоїдів до *zona pellucida* та циліарна активність війкового епітелію у фаллопієвій трубці в осіб з ендометріозом [106]. Крім того, ендометріюїдні клітини, активовані перитонеальні макрофаги та нейтрофіли можуть синтезувати і секретувати фактор росту ендотелія судин VEGF [107]. Доведено, що перитонеальна рідина жінок із пізніми стадіями ендометріозу містить вищі концентрації VEGF порівняно з жінками з легким ендометріозом або здоровими пацієнтками [108]. Експресія VEGF в ендометрії посилюється естрадіолом, і його концентрація корелює з неоваскуляризацією та підвищенням проникності судин під час пізньої проліферативної фази з максимальною експресією під час секреторної фази та менструації [109]. Це свідчить про те, що ендометріоз може бути спричинений процесами, які змінюють ріст фолікулів і таким чином забезпечують овуляційну недостатність [110].

Окислювальний стрес є одним із найбільш вивчених механізмів, що асоціюється з хронічним запаленням та пов'язаний із зниженням фертильності на фоні ендометріозу [111, 112]. Збільшення ендогенних АФК, які є прозапальними медіаторами, корелювало зі збільшенням клітинної проліферації, що призводить до пошкодження білків, ліпідів, а також структури ДНК, порушуючи клітинний цикл і функції [113–115].

Деякі теорії припускають, що імунна система повинна бути принаймні частково скомпрометована, щоб дозволити розвиток ектопічних ендометріїдних уражень. Важливу роль у адгезії, імплантації та зростанні клітин ектопічного ендометрію відіграють макрофаги, переважаючи по кількості серед лейкоцитів, виявлених в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом [116]. Крім того, секреторні продукти макрофагів також значно збільшені в кількості як в перитонеальній рідині пацієнтів з ендометріозом, так і в ендометріїдних гетеротопіях. Одним із основних секреторних продуктів макрофагів є TGF- $\beta$ , який, як відомо, відіграє важливу роль у збільшенні швидкості утворення післяхірургічних спайок, а також, припускають, може відігравати важливу роль у адгезії клітин ендометріозу [117]. IL-1 є цитокіном макрофагального походження, який може індукувати експресію ЦОГ-2 та IL-8, тим самим, ймовірно, відіграючи роль у проліферації, міграції, а також ангіогенезі ендометріозних уражень [118].

Ендометріоз характеризується наявністю підвищеної кількості ще багатьох інших імунних факторів, таких як простагландини та металопротеїнази, які сприяють зростанню та прогресуванню захворювання. Вважається, що деякі цитокіни та хемокіни, як L-1, IL-6, IL-8, MCP-1, трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), RANTES і фактор росту ендотелію судин (VEGF), спостерігаються у високих кількостях у перитонеальній рідині жінок із субфертильною функцією з ендометріозом, відіграють певну роль у прогресуванні запального стану [119, 120]. В результатах мета-аналізу, який був проведений

Malvezzi H. та ін., підтвердився зв'язок між зниженою фертильністю, пов'язаною з ендометріозом, і високим вмістом прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові, включаючи IL-6 та IL-8 [121]. У дослідженні Jørgensen H. та ін. виявили вищу концентрацію SCGF- $\beta$ , IL-8, HGF і MCP-1 в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом, яким проводили лапароскопію для дослідження безпліддя за допомогою різних імунологічних аналізів, тоді як IL-13 продемонстрував знижену концентрацію у цих пацієнтів [122]. Ще одне дослідження, яке оцінювало кореляцію між чотирма іншими імунними контрольними точками, включаючи sHLA-G, sPD-1, sCTLA4 і sPD-L1, і клінічно діагностованою асоційованою з ендометріозом субфертильністю показало, що sPD-L1 був потенційним біомаркером ендометріозу [123].

Ендометріоз характеризується посиленням імунної відповіді, а також збільшенням кількості В-лімфоцитів і утворенням аутоантитіл у відповідь на підвищений рівень стимулятора цитокінів BlyS [119]. На відміну від пацієток із зниженою фертильністю без ендометріозу, антиспермальні та антикардіоліпінові антитіла спостерігалися у вищих кількостях у сироватці крові та зразках перитонеальної рідини у 323 жінок із різними стадіями ендометріозу [120].

Вже існує достатньо доказів на підтримку етіології ендометріозу як епігенетичного захворювання [124, 125]. Багато досліджень спрямовані на вивчення спадкових змін у експресії генів, механізмах метилювання ДНК, модифікації гістонів і регуляції фактора транскрипції та виявлення генів-кандидатів і одонуклеотидних поліморфізмів, а отже, на розуміння патогенезу ендометріозу та виявлення можливих терапевтичних цілей [126–128].

Ендометріоз спричиняє зміни в регуляції фактора транскрипції Nucleobox A (НОХА), який пов'язаний з імплантацією, та знижує експресію гена НОХА-10 більшою мірою у безплідних жінок з ендометріозом, ніж у фертильних жінок без нього [129, 130].

Трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) є ще однією суперродиною генів, пов'язаних з ендометріозом. Знижена експресія BMP-6 і SMAD4 у жінок з перитонеальним ендометріозом доводить те, що TGF- $\beta$  регулює різноманітні клітинні функції, включаючи клітинну проліферацію, адгезію, міграцію, диференціацію, апоптоз та функцію імунних клітин [131]. Також доведено, що надмірна експресія TGF- $\beta$ 1 у мікрооточенні ендометріозу може індукувати зміни клітинного метаболізму, посилюючи клітинну інвазію та ініціюючи неоангіогенез, подібно до його онкогенних ефектів під час пухлиноутворення. Перемикання сигналізації TGF- $\beta$  від супресора пухлини до промотора пухлини може допомогти пояснити, чому в одних жінок розвивається ендометріоз, а в інших – ні [132].

Генетичний поліморфізм пов'язують із субфертильністю при ендометріозі. Матриксна металопротеїназа (MMP) -2, -9, -11, -12 і -13 при нормальній фізіології бере участь в прискоренні росту нового ендометрію, а при патології супроводжує процес утворення спайок, ініціації ангіогенезу, а також корелює з поверхневим ендометріозом [133]. У недавньому мета-аналізі 242 різних генів 28 були такими, що вважалися асоціативними з ендометріозом, а п'ять із них – все ж довели сильну з ним кореляцію [134].

Генетичні зміни в деяких рецепторах естрогену (ER) і прогестерону (PR) також можуть мати важливий вплив [135]. У недавньому дослідженні повідомлялося, що гістондеацетилаза 3 (HDAC3) була знижена у жінок з ендометріозом, що було пов'язано з посиленням фіброзу, та порушенням рецептивності ендометрія [136]. Також був доведений вплив ароматази, як ключової молекули в синтезі естрогенів, які мають безпосередній вплив на розвиток ендометріозу як гормонозалежного захворювання [137]. Як і синдром надлишку ароматази, так і її недостатність, а також епігенетичні зміни можуть порушувати фолікулярний стероїдогенез і призводити до поганого стану ооцитів і ембріонів [138]. Крім того, нещодавнє дослідження продемонструвало роль багатьох екзосомальних мікроРНК, які, ймовірно,



брали участь у регуляції рецептивності ендометрія у безплідних пацієнтів з ендометріозом [139].

З вище наведених результатів багатьох досліджень, очевидно, що в патогенезі ендометріозу беруть участь багато молекул та залучено немало сигнальних шляхів, які до сих пір вивчаються науковцями, як причина розвитку та прогресу ендометріозу [45].

### 1.3 Передумови, які визначають гормональний фон при ендометріоз-асоційованому безплідді

#### *Пренатальні гормональні предиктори ендометріозу та особливості роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі у жінок з ендометріозом*

Метаболічні та ендокринні зміни, що спостерігаються при ендометріозі, взаємодіють складними способами та кореняться в ранньому ембріональному розвитку, сприяючи позитивному зворотньому зв'язку для прогресу ендометріозу та розвитку ендометріоз-асоційованого безпліддя [140].

На сьогоднішній день доведено, що рівень пренатального тестостерону визначає вектор роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, яка регулює всі аспекти репродукції, вироблення гормонів і темп функціонування всієї репродуктивної системи протягом життя людини загалом [141]. І на відміну від відомих змін, спричинених відносно високим пренатальним рівнем тестостерону (збільшення частоти та амплітуди імпульсів ГнРГ і ЛГ, підвищення рівня ЛГ, зниження ФСГ і збільшення співвідношення ЛГ до ФСГ, вивільнення високих рівнів АМГ, а також знижена здатність генерувати сплеск ЛГ, який ініціює овуляцію, що призводить до подовження або відсутності менструальних циклів), розлад, спричинений відносно низьким пренатальним тестостероном, повинен включати такі зміни, які будуть протилежні до вищенаведених, а це саме такі, які зустрічаються при виявленні ендометріозу [142].

Отже, виявлено, що ендометріоз значною мірою опосередковується низьким пренатальним впливом тестостерону, що визначає ті зрушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій осі, які забезпечують нижчу частоту імпульсів ГнРГ і ЛГ, та, як наслідок, спостерігається знижений рівень ЛГ [143]. Також практично всі новітні дослідження повідомляють про підвищений рівень ФСГ у жінок з ендометріозом порівняно з неураженими жінками [144–146], хоча є й дослідження, які не виявили таких відмінностей [147]. Підвищення базального рівня ФСГ у жінок з ендометріозом можна пояснити теорією системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Можна припустити, що в фізіологічних менструальних циклах слабка відповідь на ФСГ в преантральних і антральних фолікулах викликає збільшення секреції ФСГ в гіпофізі для повного росту фолікула [148]. Таким чином, ендометріоз можна охарактеризувати в цілому, як такий, що включає знижене співвідношення ЛГ до ФСГ [149]. Також жінки з ендометріозом демонструють нижчу концентрацію рецепторів ЛГ у фолікулах яєчників протягом усього менструального циклу і їхні цикли включають більш тривалі фолікулярні фази, що відзначаються затримкою викидів ЛГ [150]. Цікавим є те, що жінки з ендометріозом частіше демонструють два сплески ЛГ порівняно з типовим одним сплеском, зареєстрованим у контрольних суб'єктів, а це включає в себе очевидну підвищену частоту вивільнення двох яйцеклітин за один цикл [151]. Також жінки з ендометріозом демонструють коротший менструальний цикл порівняно з неураженими жінками, що є корелянтами та факторами ризику ендометріозу [152].

Жінки з ендометріозом також демонструють знижений рівень АМГ у сироватці порівняно з контрольними суб'єктами [153]. Жінки з ендометріозом, які пройшли операцію на яєчниках, демонструють особливо різке зниження рівня АМГ відносно жінок з ендометріозом, які не пройшли операцію, проте і у них також спостерігається прискорене зниження рівня АМГ відносно неуражених жінок [154, 155]. Рівні АМГ також знижуються зі збільшенням тяжкості ендометріозу [156].

Також ендометріоз пов'язаний зі збільшенням SHBG і зниженням сироваткового і фолікулярного тестостерону. Більш тяжке ураження ендометріозом корелювало з нижчим рівнем фолікулярного тестостерону [157]. Після періоду пригнічення гонадотропінів перед екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) у жінок з ендометріозом спостерігалось зниження фолікулярного тестостерону порівняно з неураженими жінками [158]. Знижений рівень тестостерону, або гіпоандрогенемія, є характерним для багатьох хронічних запальних захворювань – різноманітних станів, які передбачають тривалу імунну активацію, і ендометріоз, як бачимо, не є виключенням. Загалом тестостерон здатний накопичувати енергію, тому при достатній його кількості пригнічує метаболічне запалення в організмі [159].

Ендометріоз описується як естроген-залежне хронічне запальне захворювання [160]. Жінки з ендометріозом демонструють підвищений рівень естрадіолу в менструальній крові, але не в кровообігу, що вказує на високе локальне вироблення естрадіолу. Таке підвищене локальне вироблення естрадіолу, очевидно, є наслідком зниження експресії ферментів, що метаболізують естроген, і підвищеної експресії ароматази [161]. Еутопічний ендометрій жінок з ендометріозом демонструє значно підвищену активність ароматази порівняно з неураженими жінками, а у хворих жінок експресія ароматази позитивно корелює із тяжкістю дисменореї [162].

Деякі дослідження повідомляють про нижчі рівні експресії ароматази в яєчниках і ендометрії жінок з ендометріозом порівняно з контрольною групою, вказуючи на те, що експресія ароматази залежить від етнічної приналежності, фази менструального циклу, статусу фертильності, тяжкості захворювання та підтипу, а також від використовуваної методології [163]. Результати деяких досліджень вказують на те, що на активність ароматази також впливає пренатальний вплив тестостерону [164]. Загалом, ендометріоз можна охарактеризувати як стан, що включає підвищену естрогенну активність порівняно з андрогенною [165].

Також, як виявлено, на андрогенну активність безпосередньо впливає активність ендогенної опіоїдної системи. Відомо, що ця система є статевим диморфним модулятором гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, яка регулює імунітет, аналгезію та стрес. При недостатності опіоїдної системи експресія опіоїдних рецепторів зменшується. В результаті, недостатність опіоїдів знижує секрецію ЛГ та інсуліну, та як наслідок знижується рівень андрогенів, провокуючи розвиток ендометріозу [166].

Крім цього, жінки з ендометріозом, включаючи жінок з безболісним ендометріозом, демонструють знижений рівень  $\beta$ -ендорфіну та нижчий поріг болю, ніж жінки без симптомів ендометріозу [167]. Підтвердженням цього явища є те, що, як відомо, наявність ендометріозу перешкоджає знеболенню [168]. Сироватковий окситоцин і перистальтика матки, яку він регулює [169], підвищені у жінок з ендометріозом порівняно з контрольною групою [170]. Крім того, експресія рецептора окситоцину в ендометрії також є вищою у жінок з ендометріозом і є позитивним прогнозом для дисменореї [171].

Пептид кіспептин, який переважно експресується в гіпоталамусі, регулює секрецію ГнРГ, зворотний зв'язок статевих стероїдів і початок статевого дозрівання [172]. Виявлено, що рівень кіспептину в сироватці крові позитивно корелює з рівнями вільного тестостерону [173]. Також є дослідження, яке виявило нижчі рівні кіспептину в стромі ендометрія у пацієнтів з ендометріозом, ніж у контрольній групі [174]. Враховуючи дану залежність, докази зниження рівня кіспептину у жінок із ендометріозом збігаються з результатами низькочастотних імпульсів ГнРГ і ЛГ у хворих жінок.

Активін та інгібін є білковими комплексами з протилежними біологічними ефектами: активін сприяє регуляції менструального циклу шляхом стимулювання вироблення ФСГ і зниження тестостерону, тоді як інгібін знижує синтез і секрецію ФСГ [175]. В ряді досліджень доведено, що жінки з ендометріозом демонструють більш високі рівні активіну, ніж неуражені контрольні групи [176].

Беручи ці дослідження до уваги, зрозуміло, що ендометріоз характеризується альтерацією «ключових» гормонів, які регулюють роботу всієї гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі жінки.

*Особливості фолікулогенезу як проблема ендометріоз-асоційованого безпліддя*

Відомо, що рівень тестостерону в яєчниках сприяє росту фолікулів і сприяє підвищенню кількості антральних фолікулів [142]. Нижчий рівень тестостерону у жінок з ендометріозом свідчить про те, що він сприяє швидшому рекрутуванню фолікулів і їхній дегенерації [177]. В яєчниках, уражених ендометріозом, більша частка примордіальних фолікулів рекрутується у зростаючий пул, а більша кількість дозріваючих фолікулів дегенерує, що призводить до швидшого виснаження оваріального резерву [178, 179]. Жінки з ендометріозом мають менше передовуляторних фолікулів, а також менші фолікули порівняно з неураженими жінками [180, 151]. Низький рівень тестостерону в сироватці крові передбачає підвищення проапоптичних факторів у фолікулярній рідині жінок з ендометріозом, що посилює атрезію фолікулів [157]. Ці знахідки в фолікулогенезі допомагають пояснити ранню менопаузу при ендометріозі.

Цікава динаміка фолікулогенезу також спостерігається в умовах допоміжної репродукції. У рамках ЕКЗ жінки отримують дози синтетичних гонадотропінів для стимуляції їхніх яєчників до швидкого дозрівання кількох ооцитів для подальшої аспірації та запліднення [181]. Під час стимуляції яєчників жінки з ендометріозом потребують вищих доз гонадотропіну та виробляють менше зрілих ооцитів порівняно з субфертильними жінками без ендометріозу [182, 183]. Крім того, кореляти ендометріозу, включаючи низьке співвідношення ЛГ до ФСГ і раннє менархе, передбачають погану відповідь на стимуляцію яєчників у жінок без ендометріозу [148].

На відміну від жінок з ендометріозом, жінки з вищим тестостероном потребують менших, ніж типові дози гонадотропіну під час лікування ЕКЗ і

виробляють більш зрілі ооцити, і навпаки – низький рівень тестостерону у жінок зі зниженим резервом яєчників пов'язаний з гіршою відповіддю яєчників на стимуляцію та в перспективі – погіршує швидкість імплантації ембріона [184]. Цей момент пояснює позитивна кореляція між рівнями андрогенів у фолікулярній рідині та експресією FSHR гранульозних клітин, яка вказує на те, що андрогени сприяють чутливості фолікулів до ФСГ [185].

Також є дані про те, що у групі попереднього застосування трансдермального тестостерону менші загальна доза та кількість днів використання рекомбінантного ФСГ в протоколах стимуляції овуляції, а кількість вилучених ооцитів, зрілих ооцитів, запліднених ооцитів і ембріонів хорошої якості, частота імплантації ембріонів і частота клінічних вагітностей на один розпочатий цикл – значно вищі, порівняно з групою контролю. Побічні ефекти, пов'язані з його використанням, зафіксовано не було. [186–188]. Проте важливо визнати, що концентрації андрогенів у фолікулярній рідині значно перевищують рівні в загальному кровообігу жінки [189]. Певні дослідження виявили, що андрогенні рецептори знаходяться в примордіальних та в первинних преантральних фолікулах, і, зважаючи на це, екзогенне введення андрогенів може впливати на ранні стадії розвитку фолікулів, і навряд чи вплине на концентрації андрогенів у більш зрілих фолікулах. Навпаки, введення хоріонічного гонадотропіну людини або інгібітора ароматази збільшує внутрішньофолікулярну концентрацію андрогену та може мати вплив на ширший діапазон стадій розвитку фолікула [190]. Все ж беззаперечним є той факт, що андрогени відіграють важливу роль у регуляції функції яєчників, а андрогенні рецептори, експресовані в ооцитах, гранульозних клітинних і тека-клітинах, є ключовими для нормального розвитку фолікулів [191]. Крім того, деякі дослідження *in vitro* показали, що дефіцит тестостерону індукує апоптоз гранульозних клітин, тоді як гальмується цей процес введенням тестостерону [157]. Тестостерон посилює рекрутинг фолікулів, сприяє росту та розвитку фолікулів, підвищує

експресію інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) в яєчниках, який відіграє важливу роль у регулюванні розвитку фолікулів, а також підвищує чутливість фолікулів до стимуляції ФСГ через рецептори андрогенів [192]. Необхідні також подальші широкомасштабні, чітко визначені рандомізовані контрольовані дослідження для підтвердження ефективності андрогенних добавок чи андрогенної супресії агентами.

В недавньому найбільшому клінічному ретроспективному перехресному дослідженні виявили, що вищі концентрації тестостерону у сироватці крові жінок були пов'язані з вищими рівнями АМГ. Відповідно андрогенна недостатність може бути потенційним фактором ризику для зниженого оваріального резерву [193, 194].

Позитивним є те, що ендометріоз передбачає знижений ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, серйозного стану, що виникає внаслідок супрафізіологічного рівня гонадотропінів [195]. Доведено, що у жінок із регулярними менструаціями без ендометріозу рівень тестостерону в сироватці позитивно визначає кількість отриманих фолікулів і ооцитів, а жінки з вищим рівнем тестостерону в сироватці потребують менше ФСГ і коротшої тривалості стимуляція яєчників [196]. Крім того, введення тестостерону тим, хто погано реагує на гонадотропіни (що збігається з результатами лікування жінок з ендометріозом, які ще й до того мають низький рівень ЛГ до ФСГ), збільшує шанси на отримання більшої кількості ооцитів і покращує успішність ЕКЗ [197].

Ці результати вказують на те, що жінки з ендометріозом демонструють позитивну тенденцію на контрольовану стимуляцію яєчників в контексті регуляції рівнів андрогенів щодо фолікулогенезу.

#### *Децидуалізація та ендометріоз*

Децидуалізація, сукупні біохімічні та морфологічні зміни в ендометрії, які готують його до імплантації [198], як правило, не регулюється при ендометріозі в класичному його розумінні. Жінки з ендометріозом

демонструють більш рухливі стромальні клітини ендометрію, більшу кількість маткових природних клітин-кілерів, знижену регуляцію інвазії ендометрію, а також підвищену регуляцію ангиогенезу, експресію прозапальних цитокінів та окислювальний стрес [199, 200]. Крім того, зміни децидуалізації безпосередньо сприяють створенню та зростанню ектопічної тканини ендометрію, як основної ознаки цього розладу [201].

Дійсно, на сьогоднішній день більшість науковців, які вивчають ендометріоз здебільшого зосереджені на ролі естрогену, оскільки естроген безпосередньо сприяє зростанню ураження через його проліферативний та запальний вплив на тканину ендометрію. Така характеристика ендометріозу як естроген-залежного захворювання могла ненавмисно затьмарити роль тестостерону в етіології ендометріозу [160]. Також є певні концептуальні упередження в літературі щодо того, що вищий, але не нижчий рівень тестостерону розглядається як фізіологічно та причинно-наслідковий зв'язок дисрегуляції розвитку жіночої репродуктивної системи.

З огляду на це, очевидно, важливо розглянути як естроген, так і тестостерон як елементи, що мають прямий вплив на розвиток ендометріозу. Оскільки пренатальний тестостерон відіграє вирішальну роль в опосередкуванні статевої диференціації у внутрішньоутробному періоді, ендометріоз може бути якісно досліджений як вектор траєкторії репродуктивного розвитку, особливо упередженої до жінок. Визначення головних проблемних «точок», спровокованих нетиповим функціонуванням гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі і пов'язаною з нею гормональною активністю, яка особливо модулюється рівнями пренатального тестостерону та опосередкована варіаціями у внутрішньоутробному розвитку, дає можливість знайти важелі безпосереднього впливу на симптоми та підвищити рівень фертильності у жінок в репродуктивному віці в репродуктивній медицині [63].



#### 1.4 Питання вибору тактики лікування ендометріозу та її виправданість в окремих випадках задля збереження репродуктивного потенціалу жінки

Зі сторони практичного рішення проблеми ендометріозу для пацієнтів на сьогоднішній день в медицині залишається відкритим питання вчасної діагностики та лікування захворювання, бо саме вчасне виявлення та якісне лікування орієнтоване на результат комфортного фізичного та соціального самопочуття жінки, вирішення питання ендометріоз-асоційованого безпліддя – це головні завдання сучасної теоретичної та практичної медицини.

На сьогоднішній день немає жодного консенсусу, який би забезпечував єдиний алгоритм ведення пацієток з ендометріозом. Вибір тактики лікування ендометріозу залежить від багатьох факторів: від локалізації та поширеності процесу, від клінічної симптоматики, попереднього анамнезу, та можливих вже проведених оперативних втручань, від віку жінки та її репродуктивних планів, від овуляторного резерву, ендокринних порушень, які забезпечують гіпофункцію всієї репродуктивної системи жінки та гомеостаз організму загалом, а також від можливих супутніх гінекологічних та інших захворювань пацієнтки. Враховуючи це, алгоритми вирішення питань, що турбують жінку з ендометріозом індивідуальні та підбираються під кожен клінічний випадок окремо.

Вважається, що «золотим» стандартом діагностики та лікування ендометріозу була і залишається лапароскопія, оскільки забезпечує пряму візуалізацію ендометріїдних уражень, з можливістю підтвердити діагноз гістологічно та, що важливіше, фактично видалити вогнища ураження, які і є механічною, біохімічною та гормональною причиною ендометріоз-асоційованого безпліддя [202]. Цей метод знаходить високу підтримку серед фахівців та є методом вибору в багатьох клінічних випадках, незважаючи на те, що він не впливає на патогенетичні механізми розвитку ендометріозу та його

симптоматику, не забезпечує гарантію відсутності рецидивів та несе за собою ризику, які притаманні всім видам хірургічним втручань загалом [203].

Для жінок, для яких ендометріоз став реальним діагнозом, він одночасно став реальною проблемою та викликом не лише з точки зору порушеного комфорту життя, він став викликом, що змушує шукати альтернативні методи лікування, які задовільняють не лише відсутність симптоматики захворювання, а й можливості настання бажаної вагітності, як проблеми ендометріоз-асоційованого безпліддя [204].

Про актуальність хірургічного методу лікування в медичних колах говорять все обережніше, з акцентом збереження репродуктивного потенціалу жінок, в яких і так знижена фертильність завдяки дисрегульованій роботі гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, зниженому овуляторному запасу та передчасному виснаженні яєчників [205].

Хірургічне лікування ендометріозу яєчників з точки зору репродуктологів вважається «агресивним» методом лікування у зв'язку з ризиком глибокого пошкодження тканин яєчників і зменшення кількості примордіальних і антральних фолікулів навіть при умові проведення операції висококласним спеціалістом, досвідченим хірургом з «ювелірною» технікою роботи, що в перспективі знижує шанси на вагітність навіть з допомогою ДРТ [206].

За результатами попередніх досліджень доведено, що ризик рецидиву ендометріозу зменшується з віком. Про це також свідчить одне з останніх великих досліджень, де у групі без лікування кумулятивний рівень рецидивів в 40-45 років (10,2 %) був значно нижчим порівняно з жінками у віці 20-29 років (43,3 %) і 30-39 років (22,5 %). В групі з післяопераційним медикаментозним лікуванням спостерігалися нижчі показники, проте вони також мали суттєве статистичне значення. Сукупна частота рецидивів у жінок з ад'ювантною терапією у віці 20-29 років – 8,1 % проти 43,3 % ( $p < 0,001$ ), у віці 30-39 років – 5,4 % проти 22,5 % ( $p = 0,007$ ), в 40-45 років – 4,5 % проти 10,2 % ( $p = 0,901$ ). Враховуючи ці значимі результати, особливо

що стосується групи жінок віком 20-29 років з найвищим показником рецидивів, для яких в деяких рекомендаціях, зважаючи на молодий вік, ще допускать чи навіть пропонують проведення лапароскопічної цистектомії – як методу вирішення проблеми ендометріозу яєчників – варто переглянути рекомендації щодо доцільності проведення даної процедури, її виправданість, ефективність та віддалені наслідки [207].

В одному з розширених недавніх досліджень науковці вивчали маркери репродуктивного потенціалу жінок після хірургічного лікування ендометріозу яєчників, включаючи рівні АМГ, ФСГ, Е2, об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів, які вимірювали до і після лапароскопічної цистектомії. В дослідженні також оцінювали вплив віку, розмір кісти, білатеральність, множинність та гістопатологічний ступінь ендометріозу на оваріальний резерв жінок, що в сукупності можна вважати об'єктивною оцінкою раціональності проведених оперативних втручань. Як найбільш надійний і значущий маркер було запропоновано АМГ, оскільки він не залежить від менструального циклу і на нього не впливає застосування гормональних препаратів [208]. Згідно з результатами цього дослідження, рівень АМГ у сироватці крові значно знизився від вихідного рівня до 1 тижня та через 3 і 9 місяців після лапароскопічної цистектомії у всіх пацієток з ендометріомою. Це узгоджується з іншими дослідженнями з такими ж періодами спостереження, незважаючи на неоднорідність віку пацієнтів та їх клінічних характеристик. Крім того, знижений рівень АМГ також корелював з радикальністю операції, яка залежала від вище перерахованих факторів [209–211].

В іншому недавньому дослідженні науковці вивчали обидва ризики:

а) ризики хірургічного втручання та його потенційний вплив на зменшення площі здорової тканини яєчника, збереження його овуляторної спроможності;

б) ризик пов'язаний з ускладненнями при збереженні ендометріоми під час ЕКЗ/ІКСІ.

У висновку цей огляд показав, що у жінок з ендометріомою було отримано меншу кількість ооцитів МП, порівняно з контрольною групою жінок без ендометріоми, що також узгоджується з іншими дослідженнями, та вказує на те, що наявність ендометріозу впливає на якість оваріального резерву тими методами і шляхами, які були описані в попередньому розділі. Якщо ж оцінювати результати хірургічного впливу, як методу лікування ендометріозу, то тут варто говорити не лише про зниження якості клітин, яка є попередньо скомпроментованою наявністю ендометріозу, а й про кількісне зниження фолікулярного запасу, виражене в зменшенні кількості ооцитів, які очікують отримати в протоколах стимуляції яєчників [212–214].

Фактом також залишається те, що після хірургічного лікування, та особливо після виникнення рецидивів в протоколах ДРТ виникає необхідність використання вищих доз гонадотропінів для таких пацієнтів [215, 216]. В одному з нових великих досліджень, до якого були включені дані 650 637 свіжих аутологічних циклів ЕКЗ, було доведено, що кількість отриманих ооцитів також негативно корелювала з дозою ФСГ. Незалежно від прогнозу пацієнта, віку, ІМТ, протоколу стимуляції яєчників і діагнозу безпліддя, найбільша кількість ооцитів була отримана в групі жінок, які отримали оптимальну дозу ФСГ, порівняно з групою вищих доз, де результати були на 36-51 % нижчими. В іншому дослідженні, яке вивчало 658 519 свіжих аутологічних циклів ЕКЗ, рівень живонароджуваності значно знижувався зі збільшенням дози ФСГ, незалежно від кількості отриманих ооцитів [217]. Враховуючи такі результати, зворотне співвідношення між дозою ФСГ і кількістю отриманих ооцитів та рівнем живонароджуваності, незалежно від віку або стану здоров'я пацієнта чи протоколу стимуляції, означає, що надмірні дози ФСГ під час ДРТ можуть бути шкідливими для вилучення ооцитів та акушерських результатів [218].

Для кращого розуміння впливу ендометріозу на результати ЕКЗ деякі дослідження мали на меті порівняти результати циклів стимуляції при ендометріозу з результатами циклів стимуляції при ендометріозі.

метріозі та при інших факторах безпліддя. У новому добре контрольованому дослідженні N. Singh et al. жінки з ендометріозом, які проходили процедуру ЕКЗ, мали значно нижчий вихід ооцитів і нижчу швидкість запліднення порівняно з безпліддям із трубним фактором, що підтвердили попередні результати мета-аналізів, які припускали, що ймовірність завагітніти була нижчою для пацієток з ендометріозом порівняно з пацієтками з трубним фактором безпліддя [219]. Такі ж результати було засвідчено в дослідженні В. Kumbak et al., де порівняли ендометріюїдні і прості кісти яєчників, щоб оцінити їхній вплив на фолікулярний апарат, і виявили передчасне виснаження яєчників і слабку відповідь на стимуляцію у пацієток з ендометріозом яєчників [220]. Підтверджує негативний вплив ендометріозу на результати ЕКЗ і той факт, що вибір протоколу стимуляції у таких жінок не мав особливого значення щодо успішності проведених циклів. В дослідженні N. Singh et al. спостерігали подібні результати ЕКЗ в протоколах з а-ГнРГ та ант-ГнРГ при ендометріозі легкого та помірного ступеня, що свідчить про те, що ант-ГнРГ є альтернативою а-ГнРГ [219]. Нещодавнє дослідження показало, що результати контрольованої стимуляції овуляції як з ант-ГнРГ, так і з а-ГнРГ були подібними у пацієток із III-IV стадіями ендометріозу. Кількість отриманих ооцитів, кількість отриманих ембріонів, частота імплантації та частота клінічної вагітності були подібними в протоколах з ант-ГнРГ і а-ГнРГ [221, 222].

За даними багатьох досліджень, хірургічне лікування пацієнтів до впровадження допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) не покращує їх результати. На відміну від показника середньої кількості вилучених ооцитів, показник частоти клінічної вагітності або рівень живонароджуваності істотно не відрізнявся у жінок, які пройшли оперативне лікування від результатів тих пацієток, які лише йшли в протоколи ЕКЗ [223]. Тому, якщо основною метою лікування є рішення питання безпліддя або покращення результатів ЕКЗ – хірургічне втручання не рекомендується [224].

Результати Кокранівського огляду також свідчать про відсутність доказів на користь того, що цистектомія ендометріоми до застосування ДРТ є більш ефективним методом, ніж очікувальна тактика, з огляду на частоту клінічних вагітностей [225].

За рекомендаціями ESHRE щодо ведення захворювання, виправданим на сьогоднішній день залишають оперативну техніку при великих, об'ємних кістах діаметром більше 4 см, які супроводжуються болем, які залишають за собою ризик розриву або перекруту кісти з клінікою гострого живота, при невдалих спробах лікування безпліддя за допомогою консервативних методик впродовж тривалого часу, при локалізації ендометріоми, яка суттєво утруднює доступ до яєчників для отримання ооцитів, або тоді, коли ЕКЗ не є варіантом вибору пацієнтки [226].

Модифіковані методики хірургічної тактики, такі як біполярна коагуляція, аргоноплазмова коагуляція чи лазерна коагуляція також не відзначились високою ефективністю, а, навпаки, через ризик проникнення променів нижче кортикального шару яєчника та, як наслідок, денатурації тканини не так часто використовуються в рутинній практиці акушер-гінекологів. Очевидно, що неконтрольоване застосування тепла або глибока коагуляція може призвести до руйнування здорової тканини, примордіальних фолікулів та/або кровопостачання яєчника з серйозними наслідками для функції яєчників [227].

Зважаючи на різні скарги пацієнтів і ризик зниження оваріального резерву після лапароскопічної цистектомії, науковці досліджують нові методи для досягнення індивідуальних цілей лікування з найменшим негативним впливом на здорову тканину яєчника [27].

Тож перед лікарями-репродуктологами постала дилема щодо оптимального менеджменту пацієток з ендометріозом яєчників. Особливо гостро це стосується жінок з нереалізованим репродуктивним потенціалом, що планують вагітність, в тому числі використовують допоміжні репродуктивні

технології (ДРТ). Наявність ендометріоми може стати перешкодою для проведення процедури пункції фолікулів з аспірацією ооцитів в програмах ДТР, оскільки такий новоутвір може механічно перекрити доступ до фолікулів, або ж стати причиною певних травматичних ускладнень. Клініцисти зазвичай можуть запропонувати пацієнткам два варіанти. Одним із них є продовження програми ЕКЗ із етапом вилучення яйцеклітин шляхом пункції яєчника, в якому наявна ендометріома. В такому разі є ризик випадкового порушення аспірації фолікулів та зниження виходу ооцитів. Іншим варіантом є лапароскопічна цистектомія яєчників, яка несе в собі ризик зниження оваріального резерву, а також вимагає від пацієнтки відкласти ДРТ і пройти операцію та післяопераційне відновлення протягом кількох місяців.

Сучасне рішення цієї дилеми, а саме склеротерапія етанолом, було запропоноване у відеорефераті L. Miquel та співавт. [228].

Склеротерапія, яка використовується для лікування варикоцеле та гідросальпінксу, стала альтернативою ексцизійному лікуванню ендометріозу. Склеротерапія передбачає введення склерозуючої речовини, наприклад етанолу, в порожнину кісти після попереднього дренажування. Механізм дії полягає в індукції контрольованої запальної реакції, що призводить до проліферації фібробластів, дегідратації клітин і, зрештою, фібриноїдного некрозу стінки кісти.

У нещодавно опублікованому мета-аналізі та систематичному огляді A. Cohen et al. [32] повідомили про 18 досліджень, які включали склеротерапію ендометріоми. В якості склерозанту найчастіше використовували етанол (13 досліджень), потім тетрациклін (2 дослідження) і метотрексат (3 дослідження).

Хоч склеротерапія етанолом вважається малоінвазивною амбулаторною процедурою, вона не позбавлена ризиків і ускладнень. Найпоширенішим є транзиторний біль у животі; втім авторами повідомляється про інфекцію, утворення абсцесу та інтоксикацію етанолом

[32]. При цьому частота рецидивів коливається від 0 % до 63 % [228]. Серед переваг процедури важливими є покращення доступу до фолікулів та мінімізація пошкодження яєчників шляхом запобігання травматизації та видалення здорової тканини та фолікулів яєчників [32].

У прямому порівнянні з цистектомією яєчника склеротерапія етанолом має переваги. Ця процедура вважається безпечною процедурою, а післяопераційний біль, про який згадувалось раніше, є минулим. Частота рецидивів нижча, ніж проста аспірація кісти без склерозуючого агента. Склеротерапія етанолом була більш економічно ефективною, оскільки середні прямі витрати в лікарні значно нижчі в групі склеротерапії, ніж у групі цистектомій, за даними мета-аналізу.

Підсумовуючи, варто відмітити, що склеротерапія є багатообіцяючою мінімально інвазивною альтернативною цистектомії для жінок з ендометріозом, які бажають зберегти фертильність [34]. Загалом низький рівень рецидивів ендометріозу та частота ускладнень робить цю методику потенційно корисною стратегією лікування для окремих пацієнтів. Склеротерапію пропонують для певних груп пацієток, які не підлягають хірургічному втручання, пацієтки зі знизеним резервом яєчників або пацієтки з високим ризиком подальшого зниження резерву яєчників, які перенесли цистектомію яєчників у минулому. Ще один напрямок застосування склеротерапії можливий у жінок, що проходять лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом за допомогою екстракорпорального запліднення. У програмах ДРТ, безпосередньо перед процедурою пункції фолікулів та отримання яйцеклітин, застосовують склеротерапію ендометріюми для покращення доступу до фолікулів та зменшення токсичного навантаження на ооцити. Хоч ця методика потребує в майбутньому належного випробування великими багатоцентровими рандомізованими дослідженнями, проте вже зараз вона може індивідуально розглядатися як складова прегравідарної підготовки в програмах ДРТ.



### *Резюме*

1. Понад 190 мільйонів жінок репродуктивного віку у всьому світі страждають на ендометріоз і ця динаміка протягом останніх років характеризується виключно тенденцією до збільшення. Наукові дані підтверджують, що у 30–50 % випадків ендометріоз є причиною безпліддя.

2. Систематичний огляд низки наукових та літературних джерел вказує на відсутність єдиного алгоритму ведення пацієток з ендометріозом. На даний момент дискусії тривають щодо вибору правильної тактики лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, особливо при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

3. За даними мета-аналізів, рівень АМГ як найбільш надійного та значущого маркера репродуктивного потенціалу жінки знижується у випадку застосування хірургічних методик лікування ендометріозу у жінок, що планують вагітність. Також одним із найбільш перспективних методів лікування ендометріозу яєчників вважають склеротерапію, яка є безпечною альтернативою оперативному втручанню.

4. Як зазначають дослідники, проведення прегравідарної підготовки перед протоколами ЕКЗ є важливою складовою в комплексному лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя, оскільки така терапія забезпечує оптимальну корекцію порушень гормонального профілю, зниження оксидативного стресу відновлення оксидантно-антиоксидантної рівноваги та зменшення проявів системної запальної реакції організму.

Результати розділу опубліковані в наукових працях автора [229 – 232].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на базі гінекологічних відділень комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, в мережі приватних медичних центрів «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернопіль та в м. Львів, у період з 2019 по 2023 р.

На усіх етапах виконання наукової роботи дотримувались положень Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної асоціації, інформованої згоди пацієнтів про дозвіл на проведення дослідження, наукових публікацій та етичного кодексу лікаря України [233].

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 72 від 06 січня 2023 р.).

Дисертаційне дослідження проводилось у два етапи:

- перший етап – ретроспективний аналіз медичної документації;
- другий етап – клінічний, в якому проведено обстеження та лікування жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

#### 2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям

Згідно з метою та поставленими завданнями нами було проведено ретроспективний аналіз 116 амбулаторних медичних карт пацієнток, яким проводили лікування безпліддя на фоні ендометріозу разом з жінками групи

контролю в мережі приватних медичних центрів “Клініка професора Стефана Хміля” у м. Тернопіль та у м. Львів. Ретроспективний аналіз проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, даних об’єктивного обстеження та гінекологічного огляду, результатів додаткових (лабораторних та інструментальних) методів досліджень з урахуванням вибору протоколу стимуляції овуляції в програмах ДРТ. Пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям були поділені на 3 клінічні групи. Першу групу склали 44 жінки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом з агоністом ГнРГ. Другу групу склали 42 пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким контрольовану оваріальну стимуляцію проводили за коротким протоколом з антагоністом ГнРГ. Третю групу порівняння (контроль) склали 30 жінок з безпліддям, пов’язаним із трубним фактором.

Критерії підбору респондентів для ретроспективного аналізу включали: репродуктивний вік в межах 25–39 років, клінічно підтверджений діагноз безпліддя; прояви генітального ендометріозу I-II ступенів (підтвердженого за допомогою УЗД або гістологічно); наявний анамнез щодо ендометріоз-асоційованих хірургічних втручань; стан соматичного, психоемоційного здоров’я та відсутність гострої супутньої, в тому числі інфекційної патології; отримана інформована добровільна згода пацієнтки щодо участі у дослідженні. До групи ретроспективного аналізу не включали пацієнток з СПКЯ, лейоміомою матки в діаметрі більше 2 сантиметрів, поширеним генітальним ендометріозом важкої форми (III-IV стадії), хронічною супутньою патологією в стадії загострення та інших коморбідних станів, що є протипоказанням до проведення будь-якого з етапів ЕКЗ.

Контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції проводили по довгому та короткому протоколах з подальшим порівнянням їх ефективності. При здійсненні КОС за довгим протоколом з 19-22 день попереднього менструального циклу вводили агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону

(ГнРГ) «Декапептил-Депо» в дозі 3,75 мг триптореліну («Desareptyl Depo», Ferring GmbH, Німеччина). Стимуляція суперовуляції проводилась за допомогою препарату рекомбінантного ФСГ «Пурегон» з 2-5 дня менструального циклу до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq 18$  мм). В якості тригера овуляції використовували лише препарати хоріонічного гонадотропіну («Прегніл», «Хоріомон», 10 000 Од).

При здійсненні КОС за коротким протоколом в якості препаратів для стимуляції овуляції використовували рекомбінантний гонадотропін – «Пурегон» з 2-3 дня менструального циклу. На 5-7 день протоколу проводили ультразвуковий моніторинг, і якщо розмір фолікула досягав 14-15 мм, призначали антагоніст ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг щоденно до дня введення тригера овуляції включно. Стимуляцію овуляції рекомбінантним ФСГ «Пурегон» продовжували до фінального дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq 18$  мм). Тривалість протоколу, дозування препаратів рекомбінантного ФСГ, дозування та час введення антагоніста ГнРГ, а також тригера овуляції визначали після проведення оцінки реакції яєчників на стимуляцію овуляції методом фолікулометрії та оцінки гормонального профілю пацієнтки. Тригер овуляції – «Диферелін» – агоніст ГнРГ вводили по 0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково у дозі 0,1 мг/мл. Після завершення протоколу стимуляції овуляції ембріотрансфер проводили за стандартним алгоритмом.

## 2.2 Клінічна характеристика пацієнок, включених у дослідження

Другий етап роботи включав клінічне обстеження 126 пацієнок з безпліддям. Пацієнтки були розділені на 3 клінічні групи залежно від причини та схем лікування безпліддя. В першу групу включено 51 пацієнтку із безпліддям на фоні ендометріозу, яка за 2 місяці до протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) отримувала препарат «Дієногест» по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol» по 1

таблетці 2 рази на день, препарат дегідроепіандростерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази на день, а також було проведено склеротерапію. Другу групу склало 45 пацієток, які мали в анамнезі оперативне лікування ендометріозу яєчників. В 3 групу включено 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. У всіх трьох групах жінок контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за допомогою рекомбінантного ФСГ («Пурегон») з 2-3 дня менструального циклу до фінального дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq$  18 мм). Залежно від реакції яєчників на стимуляцію, на 5-7 день протоколу, коли розміри фолікулів сягали 14-15 мм в діаметрі, пацієнткам призначали антагоніст гонадотропін-рилізінг гормону «Оргалутран» по 0,25 мг щоденно до дня введення тригера овуляції включно. Тригер у першій, другій та третій групі підбирали індивідуально, використовували агоніст ГнРГ – «Диферелін» (в дозі 0,2 мг/мл одноразово, та ще 0,1 мг/мл через 12 годин додатково) або препарат хоріонічного гонадотропіну («Овітрель»). В залежності від тактики лікування (консервативної чи оперативної) та застосування запропонованої прегравідарної терапії було проаналізовано клінічні результати жінок обох груп дослідження та контрольної групи, що дало можливість порівняти ефективність ведення жінок за тим чи іншим методом лікування в програмах ДРТ. Тривалість КОС, необхідну кількість препаратів та час їхнього введення визначали згідно даних сонографічного та гормонального моніторингу пацієнтів.

### 2.3 Методика обстежень пацієток

Перед протоколом ДРТ у подружжя проводили збір клініко-анамнестичних даних, які фіксували в стандартному протоколі обстеження пацієнтів відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013

№ 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» [234, 235]. У цьому протоколі робили відмітки щодо особливостей становлення репродуктивної системи пацієнтів, особливостей менструального циклу жінок, його встановлення, періодичність, тривалість та болючість. Звертали увагу на якість сексуального життя жінок, їхню дітородну функцію (кількість та особливості перебігу попередніх вагітностей): кількість викиднів, позаматкових вагітностей, особливості пологів, наявність ускладнень під час вагітності, у пологах та післяпологовому періоді. Аналізували ефективність раніше проведеного лікування безпліддя, особливості проведених протоколів, в яких були жінки та стан овуляторного резерву пацієнтів на момент дослідження. Фіксували кількість та ефективність проведених оперативних втручань в минулому, мету та методи їх проведення. З'ясовували наявність перенесених гінекологічних, соматичних, ендокринних та інфекційних захворювань, захворювань, що передаються статевим шляхом, а також з'ясовували спадковий анамнез жінок. Вивчали наявність больового синдрому у пацієнтів, особливості його маніфестації, що впливало на стан психічного здоров'я жінок, їхнє соціальне життя та працездатність.

Проаналізували тривалість безпліддя та методи корекції в минулому, зокрема, уточнювались дані щодо проведених раніше стимуляцій овуляції клостилбегітом, спроб внутрішньоматкових інсемінації та спроб ЕКЗ, медикаментозної терапії та її ефективності. За наявності протоколу КОС збиралася інформація щодо призначених гормональних препаратів, їх доз та тривалості введення, кількості отриманих фолікулів, яйцеклітин, ембріонів та результативності протоколу. Чоловікам проводили аналіз спермограми.

Також оцінювали об'єктивний статус пацієнтів, проводили їх загальний та гінекологічний огляд, оцінювали вторинні ознаки статевої зрілості жінок.

Для діагностики пацієнтів із генітальним ендометріозом використовували рекомендації від Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (2022) [37], Наказ Міністерства охорони здоров'я України №319 від 06 квітня 2016 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тактика ведення пацієток з генітальним ендометріозом» [236], а також Національний консенсус щодо ведення пацієток з ендометріозом (2015) [237].

За уніфікованою методикою оцінки антропометричних даних вимірювали зріст та масу тіла пацієнтів, а також розраховували індекс маси тіла за наступною емпіричною формулою:  $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Інтерпретація результатів цієї формули відбувалась за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, в яких індекс ( $<18,5 \text{ кг/м}^2$ ) значився як недостатня маса тіла, ( $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ ) як нормальна маса тіла, ( $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ ) як надмірна маса тіла і ( $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) як ожиріння. Також проводилось вимірювання аногенітальної відстані пацієток за двома параметрами: відстань від центру відхідника до задньої конвергенції вуздечки статевих губ (де починається присінок піхви) та від центру відхідника до головки клітора. Отримані дані були необхідні для встановлення певної клінічної картини пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах ДРТ.

Для оцінки больового синдрому пацієнтів використовувалась система FSFI – 6 та 10-бальна візуальна аналогова шкала. Інтерпретація результатів FSFI – 6 відбувалась за оцінкою сумарних балів. Жінки, які набрали  $\leq 19$ , були класифіковані як такі, що страждають від сексуальної дисфункції. Вищий бал вважався кращим, максимальна оцінка в шкалі – 30 балів. Оцінка диспареунії за візуальною аналоговою шкалою відбувалась за шкалою, бали якої інтерпретують у зворотню сторону. Чим нижчий був показник – тим менше дискомфорту відчувала пацієнтка.

Пацієнтки також отримали заключення терапевта та інших суміжних спеціалістів про задовільний стан свого фізичного здоров'я, відсутність протипоказань, які дозволяло їм іти в програми ЕКЗ. Перед протоколом було проведено повне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, яке включало: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, аналіз на групу крові та резус-фактор, аналіз на ВІЛ/СНІД, RW, HBsAg, RW, HCV, а також аналіз на TORCH-інфекції, аналіз на флору та цитологію, загальне гінекологічне обстеження та ультразвукове обстеження органів малого таза. Для діагностики трубного фактора безпліддя у пацієнтів використовували метод ультразвукової гістеросальпінгоскопії, при необхідності – гістероскопії. Дані анамнезу, клінічні та інструментальні дані, результати лабораторних досліджень були згруповані у спеціально розроблену базу даних.

#### 2.4 Особливості гінекологічного огляду пацієнтів

При виконанні гінекологічного обстеження пацієнтки використовували зовнішній огляд жіночих статевих органів, дзеркальне та бімануальне дослідження. Зовнішньо оцінювали тип оволосіння та заміряли два розміри аногенітальної відстані, оцінювали розмір клітора.

Для огляду піхви та шийки матки використовували одноразове, стерильне вагінальне дзеркало. При цьому робили забір виділень на визначення мікрофлори та забирали матеріал на онкоцитологію, проводили кольпоскопію. За даним методом діагностики оцінювали особливості слизової оболонки шийки матки, колір тканин, стан судинної сітки та епітелію. Під час бімануального огляду внутрішніх статевих органів жінки визначали положення, розмір, рухливість, болочість під час пальпації, форму і щільність матки, наявність міоматозних вузлів, наявність будь-яких інших



патологічних утворів в малому тазу жінки. Також звертали увагу на розмір, симетричність яєчників і наявність спайок з органами малого таза.

## 2.5 Методика визначення гормонів репродуктивної системи

У всіх обстежених пацієнток для оцінки функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи вивчали сироваткові рівні АМГ, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, пролактину, загального тестостерону на 2-3 день менструального циклу, у день введення тригера овуляції визначали рівень прогестерону та естрадіолу, а також визначали рівень прогестерону на 21-22 день менструального циклу. Рівень статевих гормонів визначали імуноферментним методом у медичній лабораторії центру репродуктивної медицини «Клініка професора Стефана Хміля» (акредитація № 268604/2019). Рівень гормонів визначали тест-системою «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» та імуноферментним аналізатором «StatFax».

Для визначення кількісних параметрів статевих гормонів використовували такі одиниці вимірювання: АМГ, тестостерон, прогестерон – нг/мл; ФСГ, ЛГ – МО/л; естрадіол E2 – пг/мл, пролактин – мкг/л.

## 2.6 Методика проведення ультразвукового дослідження

З використанням апарату “Voluson E8 Expert” проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу усім пацієнтками при первинному огляді та при кожному наступному прийомі лікаря з метою контролю стимуляції циклу. Обстеження проводили трансвагінальним датчиком, який попередньо обробляли розчином антисептиків, з одягненим на датчик презервативом та спеціальним прозорим акустичним гелем. Ехографію виконували у першій половині дня (до 12 години) при умові спорожненого сечового міхура у пацієнтки. Дослідження також проводили до і після склеротерапії. Під час

обстеження оцінювали розташування, форму, розміри, положення матки, стан міометрія (наявність міоматозних вузлів, аденоміозу), товщину і структуру ендометрія для виключення поліпів або гіперплазії. Під час обстеження яєчників оцінювали розмір і об'єм яєчника, стан фолікулярного апарату, у випадку виявлення кіст – класифікували такі новоутворення за системою O-RADS. Ендометрію діагностували при візуалізації утвору з рідинним вмістом та чітким зовнішнім та внутрішнім контурами і дрібнодисперсним вмістом по типу “матового скла”.

У коротких протоколах контрольованої стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ ультразвукову діагностику жінкам проводили на 2-3 день менструального циклу для оцінки функціонального стану репродуктивної системи жінки перед початком ЕКЗ. Першу фолікулометрію проводили на 5-6 день стимуляції овуляції, кожен наступну через 1-3 дні після першої. Якість фолікулогенезу оцінювали за кількістю фолікулів та їхніми розмірами, які знімали у двох перпендикулярних площинах. Вважали, що наявність мінімум 3 фолікулів розміром  $\geq 18$  мм свідчила про етап кінцевого дозрівання ооцитів, що було підставою для введення тригера овуляції.

## 2.7 Процедура проведення склеротерапії

Процедуру склеротерапії проводилась в умовах малої операційної на 6-8-й день менструального циклу. Після обробки статевих органів антисептичними розчинами і на тлі короткочасного загального наркозу препаратами групи «Дипрофол» (за бажанням жінки і невеликих розмірах ендометрію цю операцію проводять без наркозу, але під контролем анестезіолога) проводили пункцію заднього склепіння з проколом капсули кісти голкою «Cook» діаметром 19G під контролем УЗД. Вміст ендометрію шоколадного кольору обережно евакуювали механічним шляхом, після чого

капсулу кісти заповнювали теплим розчином 0,9 % розчину NaCl для визначення її цілісності. Після перевірки цілісності капсули весь 0,9 % розчин NaCl був аспірований і введений склерозуючий розчин. В якості склерозанту використовувався 56, 76, 96 % розчин етанолу, що інстальювали на 1 хв, 3 хв чи 5-ти хвилинний проміжок часу в об'ємі 20-30 % від об'єму усього аспірованого вмісту кісти. Згодом, по завершенню 1-ї, 3-ох, 5-ти хвилин експозицію розчину етанолу з капсули кісти проводили в повному об'ємі. Під час процедури аспірування для профілактики кровотечі внутрішньовенно вводили транексамову кислоту у дозі 1 грам. Після проведення склеротерапії призначали антибіотики широкого спектру дії з профілактичною метою на 3 дні.

## 2.8 Аналіз фолікулярної рідини яєчників

Аспірація ооцитів здійснювалась через 36 годин після введення тригера овуляції. Трансвагінальна пункція фолікулів з подальшою аспірацією фолікулярної рідини проводилась в умовах малої операційної на тлі введення короткочасної анестезії та після обробки зовнішніх статевих органів розчином антисептика за допомогою пункційної голки «COOK» розміром 19G (США) та під контролем УЗД. Аспіровані були всі фолікули, що дозріли на фоні стимуляції суперовуляції (у випадку наявності ендометріюми у пунктованому яєчнику – проводжували маніпуляцію без пошкодження її капсули та аспірації вмісту). Пробірки з аспірованою фолікулярною рідиною одразу передавались в ембріологічну лабораторію з метою виявлення ооцит-кумуляюсних комплексів та пошуку ооцитів. Ембріологи оцінювали вміст фолікулярної рідини в чашці Петрі при температурі 37°C під контролем оптичного мікроскопа, вбудованого в ламінарну шафу з підігрівом поверхні, і в разі виявлення ооцитів їх переносили в культуральний посуд.

Концентрацію фолікулярного тестостерону визначали імуноферментним методом з використанням «Stat Fax 303 Plus».

## 2.9 Оцінка якості ооцитів

Оцінку якості ооцитів проводили в ембріологічній лабораторії після маніпуляції денудації перед інтрацитоплазматичним введенням сперматозоїда. Оцінювали мейотичний поділ клітин (GV – незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу, MI – незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу, MII – зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу). Характеристику ооцитів у циклах IVF-ICSI здійснювали за такими морфологічними параметрами: оцінка прозорості оболонки (*zona pellucida*), характеристика перивітелінового простору, стан полярного тіла, зміни у величині та формі самого ооцита.

## 2.10 Оцінка запліднення та розвитку ембріонів *in vitro*

Через 16-19 годин після ICSI оцінювали результати запліднення за наявністю 2 пронуклеусів, показники дроблення на 3-ю добу та вихід бластоцист оцінювали на 5-6-ту добу. Якісну морфокінетичну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner через 48, 96, 120 годин після запліднення [8]. При цьому враховували показники швидкості дроблення ембріонів, ступінь цитоплазматичної фрагментації, кількість ядер та симетричність бластомерів. Ембріони класифікували на 4 групи: А, В – ембріони високого класу; А – ембріони не містять фрагментації, В – ембріони мають незначну фрагментацію до 10 %, С – ембріони мають виражену фрагментацію до 50 %, D – фрагментація ембріонів складає більше 50 %.

## 2.11 Методика гістологічного дослідження стінки капсули ендометріюми

Отриманий матеріал після проведених оперативних втручань (лапаротомічних кістектомій) та при проведенні склеротерапії за допомогою 56 %, 76 % та 96 % етанолу з контрольованим впливом спирту відносно часу (1 хв, 3 хв, 5 хв), фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні згідно із загальноприйнятою методикою. Процесінг тканини здійснювався в гістопроесорі закритого вакуумного типу Logos ONE. Готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 4-5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях x100, x200, x 400.

## 2.12 Перенос ембріонів на етапах дослідження

За допомогою м'якого катетера «COOK» здійснювали ембріотрансфер 1 або 2 ембріонів в порожнину матки, який виконували під контролем УЗД. Після процедури пацієнткам була призначена терапія підтримки лютеїнової фази препаратами прогестеронового ряду. У разі підтвердження вагітності через 2 тижні після переносу, продовжували терапію препаратами прогестеронового ряду до 10-12 тижнів вагітності. Для підтвердження маткової локалізації вагітності та наявності серцебиття плода через 28 днів після ембріотрансферу проводили УЗД органів малого тазу. Ембріони, які не брали в ембріотрансфер – піддавались вітрифікації.

### 2.13 Статистичний аналіз результатів

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATISTICA 7.0» та «Microsoft Excel». Вибір методу аналізу отриманих даних базувався на кількості груп, включених до опитування, правильності розподілу їх медіан та рівності дисперсій.

Опис кількісних характеристик, які підпорядковувались нормальному розподілу величин (відповідно до одержаних номограм та критеріїв нормальності Шапіро – Уїлка та Лілієфорса), здійснювали у вигляді Mean  $\pm$  SD (standart deviation). При неправильному розподілі величин їх представляли у вигляді Me (Lq; Uq) (медіани та нижнього і верхнього квантилів).

Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткова кількість ( %) та 95 % ДІ (довірчий інтервал).

Порівняльний аналіз для кількісних ознак із правильним розподілом проводили за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA з подальшим попарним порівнянням груп за критерієм Тьюкі. Тест Крускеля-Уолліса використовували для порівняння значень з неправильними розподілами.

Для відносних характеристик розраховували відсоткове співвідношення та його 95 % довірчий інтервал. Для порівняння частотних таблиць використовувався критерій Пірсона.

Значення  $p < 0,05$  вважали за рівень статистичної достовірності.

**РОЗДІЛ 3**  
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНИХ КАРТ**  
**ПАЦІЄНТОК, ЯКИМ КОНТРОЛЬОВАНО ОВАРІАЛЬНУ**  
**СТИМУЛЯЦІЮ ЗДІЙСНЮВАЛИ ЗА ДОВГИМ ТА КОРОТКИМ**  
**ПРОТОКОЛОМ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОМУ**  
**БЕЗПЛІДДІ**

Відповідно до мети та поставлених завдань нами проведено порівняльний ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт 116 жінок із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції та групи контролю в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Пацієнтки були поділені на 3 групи. Першу групу склали 44 жінки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом з а-ГнРГ. Другу групу склали 42 пацієнтки з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким контрольовану оваріальну стимуляцію проводили за коротким протоколом з ант-ГнРГ. Третю групу порівняння (контроль) склали 30 жінок з безпліддям, пов'язаним із трубним фактором.

У даному розділі зроблено порівняльний аналіз загальноклінічних показників пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям залежно від протоколу стимуляції. Проаналізовано отримані результати ефективності коротких та довгих протоколів цих пацієнток, такі як якість ооцитів та ембріонів та клінічні результати настання вагітності та пологів. Все це дозволило нам в подальшому визначити пріоритетний метод підготовки пацієнток та найкращий метод стимуляції овуляції для даної категорії жінок.

### 3.1 Клінічна характеристика даних у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу залежно від методу контрольованої оваріальної стимуляції

На основі аналізу результатів ретроспективного дослідження встановлено, що середній вік жінок першої групи, яким було проведено контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом – становив  $(30,20 \pm 5,1)$  року, та вірогідно не відрізнявся від віку пацієнок другої групи, яким було проведено контрольовану оваріальну стимуляцію за коротким протоколом, та становив  $(31,55 \pm 4,9)$  року, а також групи контролю  $(33,05 \pm 4,1)$  року. При цьому середній вік жінок, яких було взято в дослідження, коливався в межах 25–39 років (рис. 3.1)

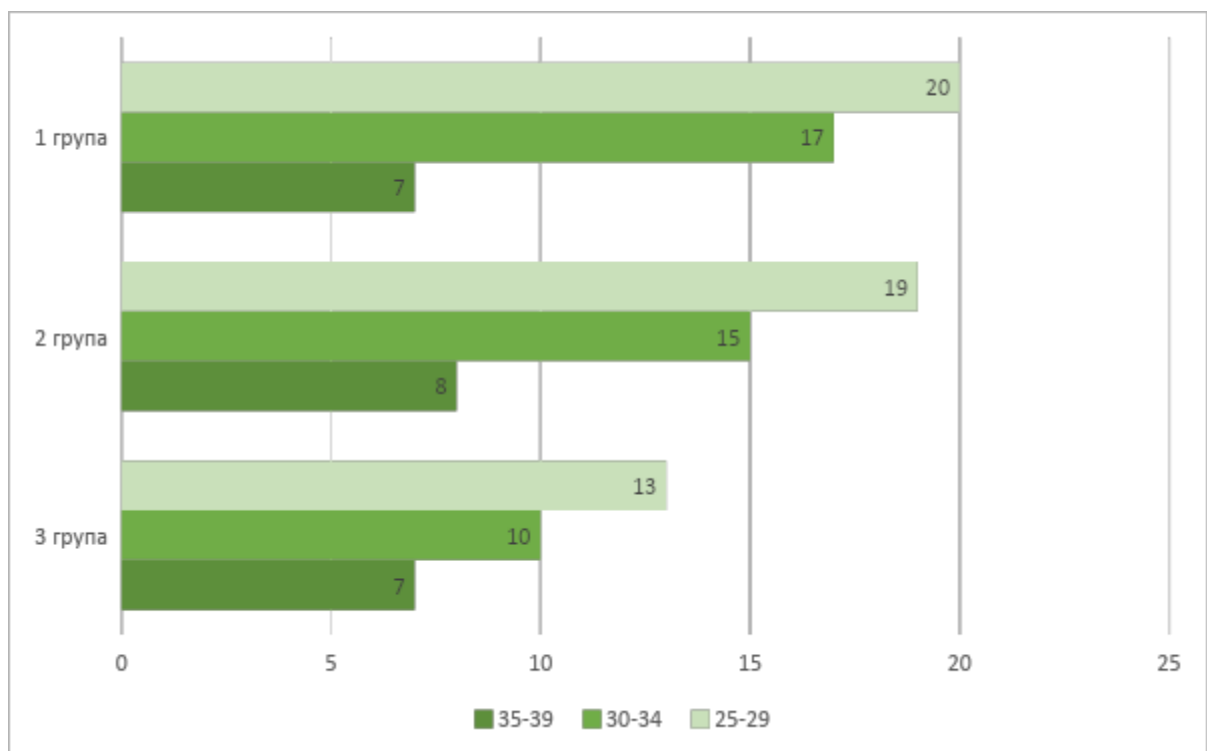


Рисунок 3.1 – Розподіл жінок, які брали участь в дослідженні щодо віку

Більшість жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які були включені в дослідження, складала службовці – 32 жінок (37,20 %), 29 жінок займались домогосподарством, або були тимчасово безробітні (33,72 %),



робочі професії представляло 11 жінок (12,80 %), а також в окрему групу відділяли жінок, які мають справу з фталатами та іншими хімічними речовинами (перукарі, художники, продавці магазинів побутової хімії, продавці будівельних та лако-фарбних супермаркетів, працівники поліграфічних студій, пакувальники та ін.). Жінок останньої підкатегорії в нашому дослідженні було 14 (16,28 %). Кількість пацієток із трубним фактором безпліддя, які були залучені до професій із впливом хімічних речовин було вірогідно менше - всього 3 (10 %). Серед жінок – службовців та жінок – домогосподарок вірогідної різниці з пацієтками із ендометріоз-асоційованим безпліддям таких же ж професій зафіксовано не було: службовці – 11 (36,67 %), домогосподарки та тимчасово безробітні – 10 (33,33 %), Представників робочих професій в контрольній групі було 6 (20 %). Очевидно, що фактор впливу хімічних речовин (в більшості фталатів) сприяв наявності ЕАБ (рис. 3.2).

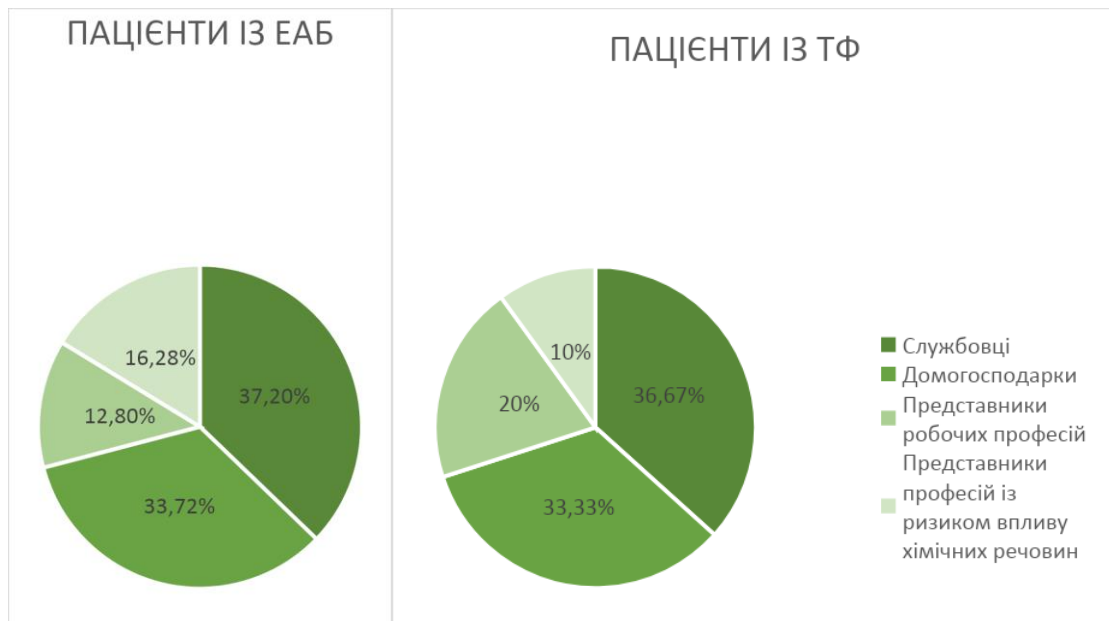


Рисунок 3.2 – Розподіл жінок, які брали участь в дослідженні щодо соціального статусу

Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієток першої групи із діагностованим ендометріоз-асоційованим безпліддям становив  $(20,70 \pm 3,7)$  кг/м<sup>2</sup> та вірогідно

не відрізнявся від ІМТ жінок другої групи ( $21,35 \pm 3,4$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ , а також не відрізнявся від групи контролю ( $23,35 \pm 4,1$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Оцінювали показники згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, тобто ІМТ класифікували на недостатню масу тіла ( $<18,5$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ), нормальну масу тіла ( $18,5\text{--}24,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ), надмірну масу тіла ( $25\text{--}29,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ) і ожиріння ( $\geq 30$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). За даними цієї класифікації, всі жінки нашого дослідження були в межах нормальної маси тіла, проте, очевидно, що жінки з ендометріозом мали тенденцію до нижчого ІМТ порівняно з жінками з групи порівняння, отже, вищий ІМТ може бути пов'язаний із меншим ризиком захворювання (рис. 3.3).

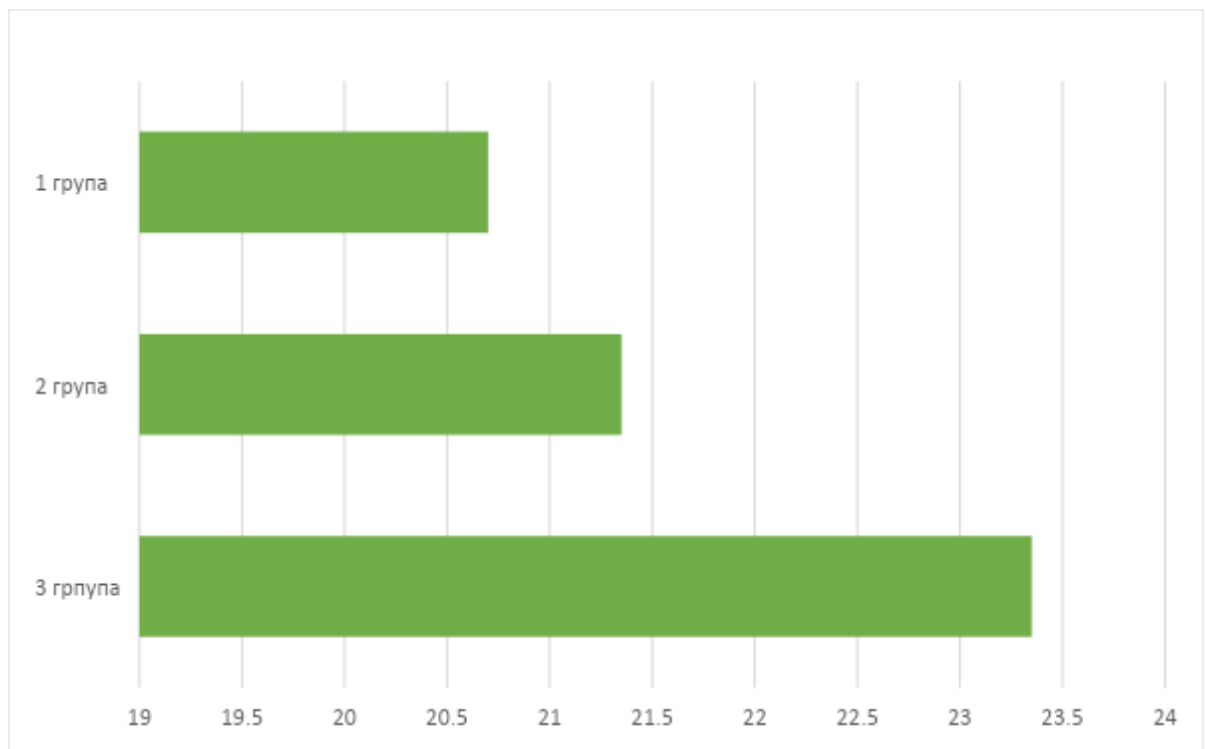


Рисунок 3.3 – Розподіл жінок усіх груп дослідження залежно від індексу маси тіла

Середнє значення аногенітальної відстані, яка вимірювалась від центру відхідника до задньої конвергенції вуздечки статевих губ (де починається присінок піхви) (АГВ-ВВ), у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи становило ( $21,5 \pm 6,4$ ) мм, а середнє значення аногенітальної відстані, яку вимірювали від центру відхідника до головки клітора (АГВ-ВК),

становило ( $100,9 \pm 20,6$ ) мм. Середні значення АГВ-ВВ та АГВ-ВК для жінок із другої групи вірогідно не відрізнялися від пацієток з першої групи ( $20,8 \pm 5,9$ ) мм та ( $99,7 \pm 18,9$ ) мм, відповідно, проте відрізнялися від жінок із трубним фактором безпліддя. У групі контролю середнє значення АГВ-ВВ становило ( $32,3 \pm 8,1$ ) мм, а середнє значення АГВ-ВК – ( $83,8 \pm 12,9$ ) мм. За нашими спостереженнями АГВ-ВВ мав кращу прогностичну цінність, ніж АГВ-ВК для визначення наявності ендометріозу та ймовірно може розглядатися як предиктор даного захворювання в клінічній практиці (рис. 3.4).

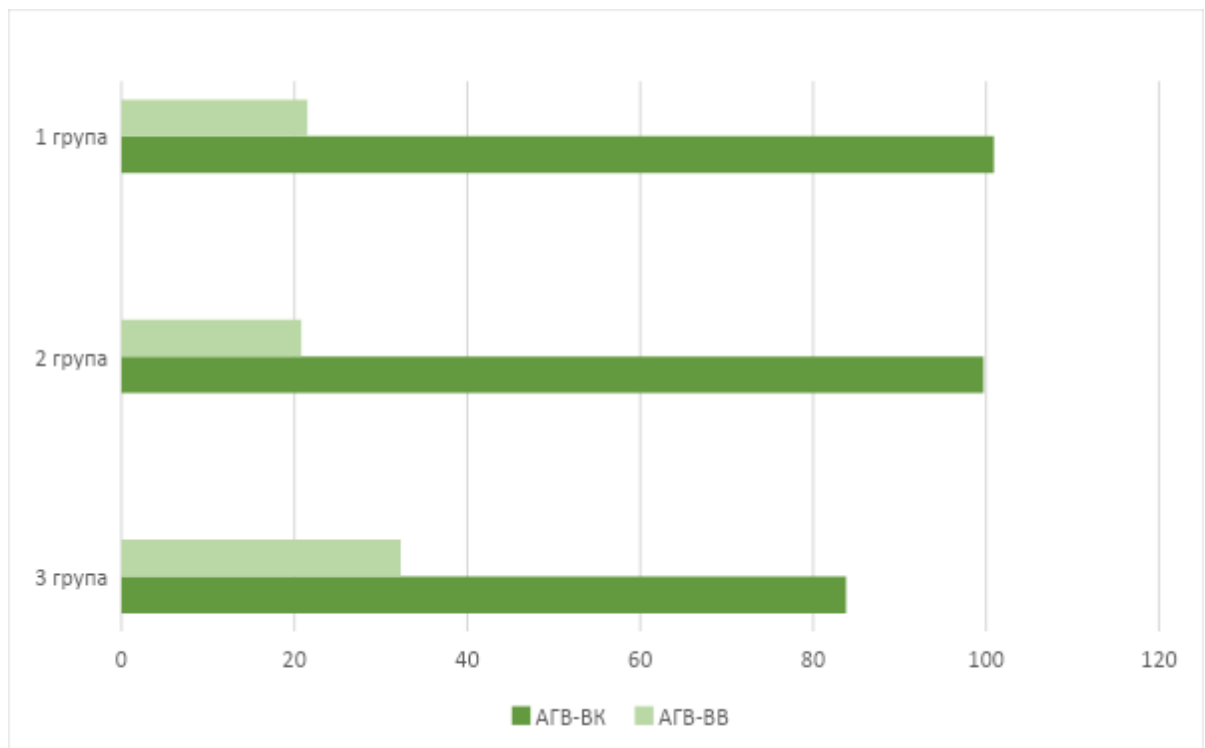


Рисунок 3.4 – Показники аногенітальної відстані жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям

У більшості пацієнтів середня тривалість як ендометріоз-асоційованого безпліддя, так і безпліддя, пов'язаного з трубним фактором, коливалася від 1 до 10 років. Аналіз ретроспективних даних пацієток із діагностованим ендометріозом показав, що тривалість безпліддя у жінок складала ( $5,45 \pm 4,3$ ) року, та вірогідно не відрізнялася від тривалості безпліддя при трубному факторі – ( $5,82 \pm 4,7$ ) року (табл. 3.1). Форма безпліддя – первинна

та вторинна траплялася з однаковою частотою в обох групах жінок, включених в дослідження (табл. 3.2).

Таблиця 3.1 – Розподіл жінок за тривалістю безпліддя, пов'язаним із ендометріозом, n (%)

Тривалість безпліддя	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
До 5 років	15 (34,1 %)	14 (33,34 %)	10 (33,33 %)
До 10 років	19 (43,18 %)	22 (52,38 %)	13 (43,33 %)
Більше 10 років	10 (22,72 %)	6 (14,28 %)	7 (23,34 %)

Таблиця 3.2 – Розподіл жінок за формою безпліддя, n (%)

Вид безпліддя	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
Первинне безпліддя	35 (79,55 %)	30 (71,43 %)	23 (76,67 %)
Вторинне безпліддя	9 (20,45 %)	12 (28,57 %)	7 (23,33 %)

У структурі досліджуваних груп із ендометріозом та в групі жінок із трубним фактором безпліддя переважало безпліддя, скомпроментоване первинним фактором без поєднання інших чинників, що можуть впливати на результат, проте в анамнезі всіх груп дослідження траплялися жінки із діагностованим хронічним ендометритом. Поширення хронічного ендометриту в безплідних жінок із ендометріозом у першій групі становило 22,72 %, у другій групі – 21,42 %, тоді як трубний фактор також мав суттєвий вплив на частоту розвитку хронічного ендометриту, що діагностувався у 26,6 % випадків у контрольній групі дослідження.

У загальному відсотковому значенні урогенітальна інфекція мала вищий показник та становила у першій групі дослідження – 45,45 %, у другій групі – 40,47 % та у третій групі – 73,33 %.

У жінок з ендометріозом збільшувався ризик поліпів ендометрію, проте статистично не відрізнявся від ймовірної наявності поліпів у жінок із трубним фактором безпліддя.

Безсимптомну фіброміому матки діагностували в 9,09 % пацієток із ендометріозом у першій групі, у 7,14 % пацієток другої групи, що також статистично не відрізнялося від частоти виявлення фіброміоми у пацієнтів третьої групи із трубним фактором безпліддя – 10 %.

Патологія шийки матки найчастіше спостерігалася у жінок третьої групи – 30 %, у групах жінок із ендометріозом частота цієї патології складала 23,80 % та 18,18 % відповідно. У жінок всіх трьох груп в анамнезі відмічалось проведення діатермокоагуляції, діатермоексцизії та лазерної коагуляції шийки матки. У першій групі оперативні втручання на шийці матки становили 14,2 %, у другій – 3,4 % та третій – 10 % (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах, n (%)

	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
Хронічний ендометрит	10 (22,72 %)	9 (21,42 %)	8 (26,6 %)
Урогенітальні інфекції	20 (45,45 %)	17 (40,47 %)	22 (73,33 %)
Поліп ендометрію	6 (13,63 %)	5 (11,90 %)	5 (16,67 %)
Безсимптомна фіброміома матки	4 (9,09 %)	3 (7,14 %)	3 (10 %)
Патологія шийки матки	8 (18,18 %)	10 (23,80 %)	9 (30 %)

Щодо клінічної картини, яка виявлялась при аналізі даних пацієнта, то найчастіше хворі скаржилися на альгоменорею, диспареунію та хронічний тазовий біль. В групах жінок із ендометріоз-асоційнованим безпліддям

частота больового синдрому була вищою, ніж у групі із трубним фактором безпліддя (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Частота виявлення больового синдрому у пацієток, n (%).

Симптоми	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
Альгоменорея	25 (56,81 %)	23 (54,76 %)	5 (16,67 %)
Диспареунія	9 (20,45 %)	7 (16,66 %)	3 (10 %)
Хронічний тазовий біль	4 (9,09 %)	3 (7,14 %)	2 (6,67 %)

Тяжкість диспареунії оцінювалась пацієнтами за системою FSFI – 6 та за допомогою 10-бальної візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Інтерпретація результатів FSFI – 6 показала, що жінки, які набрали  $\leq 19$ , були класифіковані як такі, що страждають від сексуальної дисфункції. Загальні бали FSFI у пацієнтів першої та другої групи дослідження становили  $(24,3 \pm 1,2)$  та  $(23,8 \pm 1,5)$  відповідно, та ймовірно не відрізнялися між собою, проте ймовірно вищий FSFI був у групі контролю –  $(26,9 \pm 1,1)$ . Оцінка диспареунії за ВАШ жінками перших двох груп, які звернулись із ендометріозом, вірогідно не відрізнялась між собою та становила  $(6,8 \pm 2,8)$  та  $(6,6 \pm 3,2)$  балів відповідно, проте вірогідно відрізнялась від пацієнтів групи контролю та становила  $(2,4 \pm 1,6)$  балів (рис. 3.5).

Аналіз менструальної функції жінок у перших двох групах дослідження вказував на те, що вона має певну характеристику, яка належить ендометріозу. Жінки з даною патологією здебільшого вказували на раннє менархе та відзначали його у першій групі в  $(12,1 \pm 1,85)$  років, що вірогідно не відрізнялось від віку початку менархе в другій групі  $(11,9 \pm 2,1)$ , проте вірогідно відрізнялось від групи контролю, в якій зафіксовано пізніший початок менархе, у віці  $(13,2 \pm 1,8)$  років. Тривалість менструального циклу у

першій групі становила  $(26,8 \pm 1,9)$  днів, у другій групі  $(27,5 \pm 2,5)$  днів, у третій групі тривалість менструального циклу жінок була більша і становила  $(28,2 \pm 2,3)$  днів. Статистично групи не відрізнялися між собою, хоча відзначалась очевидна тенденція у жінок із ендометріозом до меншої тривалості менструального циклу. Також тривалість менструацій у жінок із діагностованим ендометріозом в першій групі становила  $(6,9 \pm 1,8)$  днів та ймовірно не відрізнялася від тривалості менструацій у жінок другої групи та становила  $(7,1 \pm 2,2)$  днів, у третій групі тривалість менструацій становила  $(4,3 \pm 1,4)$  дні та ймовірно відрізнялася від тривалості менструацій перших двох груп (рис. 3.6).

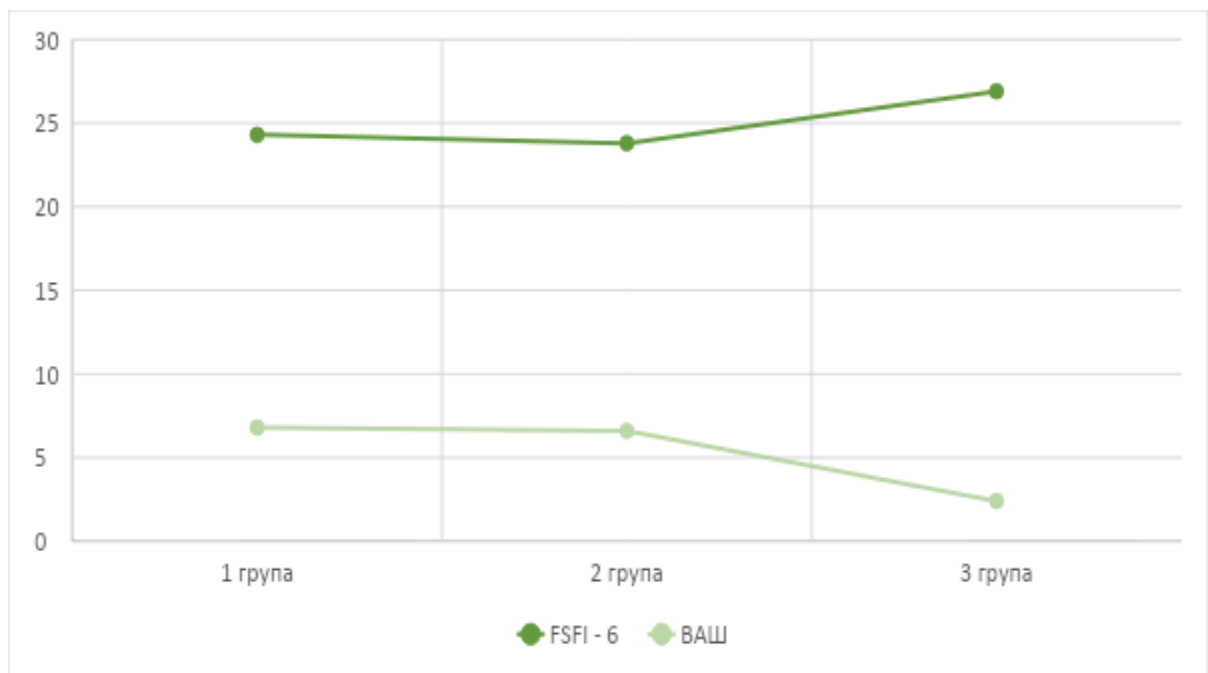


Рисунок 3.5 – Розподіл жінок усіх груп дослідження залежно від результатів FSFI – 6 та візуальної аналогової шкали

Найбільше операцій перенесли жінки третьої групи дослідження, зокрема 80 % жінок були прооперовані внаслідок патологічного стану маткових труб. Частота оперативних втручань, що пов'язані із ендометріоз-

асоційованим безпліддям у пацієнтів перших двох дослідних груп в середньому становила 23,25 % (табл. 3.5).

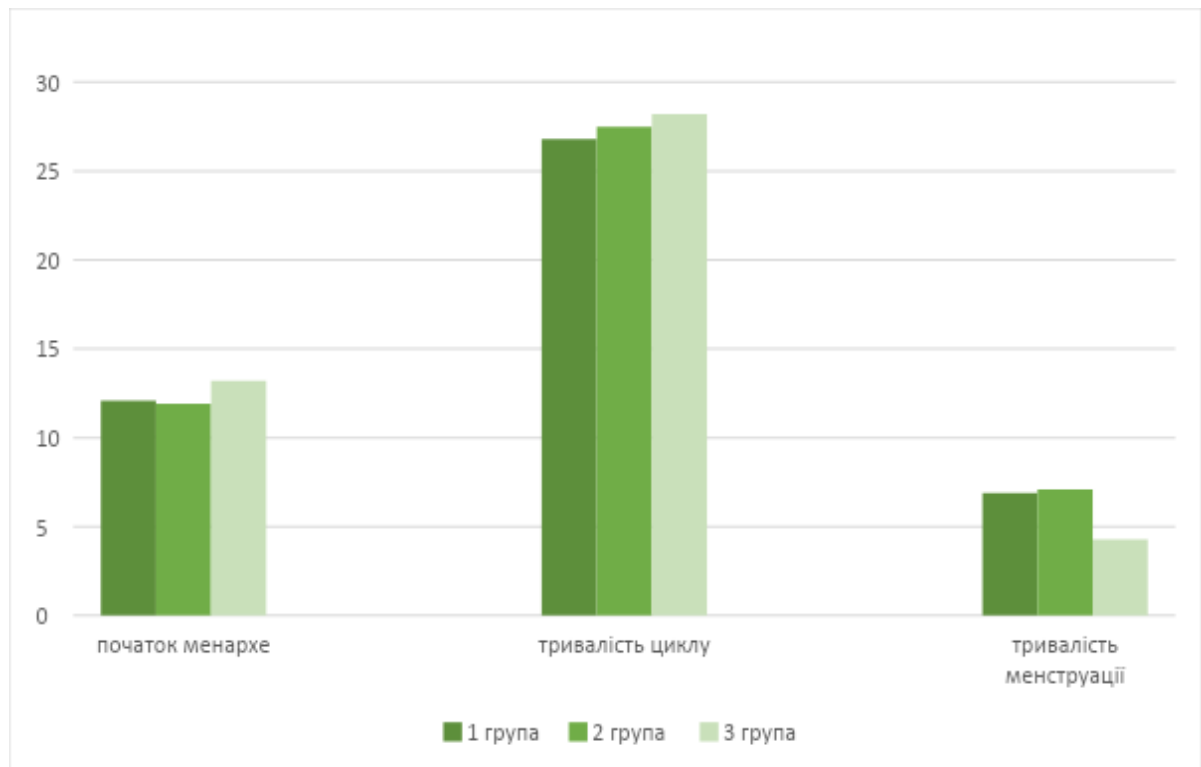


Рисунок 3.6 – Розподіл жінок за особливостями менструальної функції у всіх групах дослідження

Таблиця 3.5 – Частота проведених оперативних втручань у всіх групах пацієнтів, n (%)

Структура оперативних гінекологічних втручань	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
Гінекологічні оперативні втручання	6 (13,63 %)	5 (11,90 %)	24 (80 %)
Ендометріоз-асоційовані оперативні втручання	12 (27,27 %)	8 (19,04 %)	0 %
Кесарський розтин	2 (4,54 %)	1 (2,38 %)	2 (6,67 %)
Інші оперативні втручання	4 (9,09 %)	3 (7,14 %)	3 (10 %)



### 3.2 Функціональні особливості гормонального фону у пацієток із безпліддям на фоні ендометріозу

За результатами лабораторних досліджень, значення тестостерону загального в пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп (1-ша група –  $(0,41 \pm 0,19)$  нг/мл, 2-га –  $(0,48 \pm 0,21)$  нг/мл) були достовірно значно меншими, ніж у жінок з трубним фактором безпліддя 3-ї (контрольної) групи ( $(1,60 \pm 0,28)$  нг/мл).

Також аналіз показників гормонального фону жінок, включених у дослідження, показав, що концентрація АМГ у сироватці крові пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям 1-ї групи ( $(1,27 \pm 0,43)$  нг/мл), яким проводили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом з агоністами ГнРГ, та пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям 2-ї групи ( $(1,24 \pm 0,50)$  нг/мл), яким виконували контрольовану оваріальну стимуляцію за коротким протоколом з антагоністами ГнРГ, була достовірно меншою відносно групи порівняння ( $(2,9 \pm 0,65)$  нг/мл), що має статистичне значення.

Рівень ФСГ у пацієток з ендометріозом обох дослідних груп (1-ша група –  $(9,98 \pm 2,05)$  МО/л, 2-га –  $(10,15 \pm 2,11)$  МО/л) був статистично вищим та достовірно відрізнявся від показника контрольної групи ( $(6,14 \pm 1,50)$  МО/л). Також встановлено, що вміст ФСГ перебував у слабкому зворотному зв'язку з рівнем АМГ.

Аналізуючи лабораторні дані ретроспективного дослідження, рівень ЛГ проявляв особливу закономірність. У всіх жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям (1-ша група –  $(8,42 \pm 2,11)$  МО/л, 2-га –  $(8,74 \pm 1,95)$  МО/л) спостерігали підвищену концентрацію гормону стосовно контрольної групи ( $(5,85 \pm 1,68)$  МО/л), що також впливало на співвідношення ЛГ до ФСГ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Рівні гормонів репродуктивної панелі жінок із безпліддям на фоні ендометріозу

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
Тестостерон, нг/мл	0,41 ± 0,19	0,48 ± 0,21	1,60 ± 0,28	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
АМГ, нг/мл	1,27 ± 0,43	1,24 ± 0,50	2,9 ± 0,65	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
ФСГ, МО/л	9,98 ± 2,05	10,15 ± 2,11	6,14 ± 1,50	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
ЛГ, МО/л	8,42 ± 2,11	8,74 ± 1,95	5,85 ± 1,68	(p <sub>1-3</sub> >0,05) (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Співвідношен- ня ЛГ/ФСГ	0,84	0,86	0,95	
Примітка 1. * – достовірність відмінностей між 1-ю і 3-ю групами – p <sub>1</sub> . Примітка 2. ** – достовірна відмінність між 2-ю та 3-ю групами – p <sub>2</sub> .				

Динаміка, яку спостерігали при аналізі рівня естрадіолу в жінок дослідних груп (1-ша група – (50,6 ± 18,7) пг/мл, 2-га – (54,1 ± 23,1) пг/мл) та контрольної групи ((36,5 ± 21,7) пг/мл), вказувала на те, що в пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям концентрація гормону недостовірно перевищувала показник тих, у кого безпліддя було пов'язане з трубним фактором.

Естрадіол у день введення тригера овуляції перебував у аналогічній динаміці. У пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп (1-ша група – (1150,45 ± 110,55) пг/мл, 2-га – (1205,80 ± 122,40) пг/мл) рівень гормону був на порядок вищим, ніж у жінок з трубним фактором безпліддя контрольної групи ((1040,35 ± 104,85) пг/мл), проте статистично не відрізнявся.

Рівень прогестерону на 2–3 день менструального циклу в пацієнок обох дослідних груп (1-ша група –  $(1,1 \pm 0,11)$  нг/мл, 2-га –  $(1,0 \pm 0,15)$  нг/мл) як між групами, так і відносно показника групи порівняння достовірно не відрізнявся ( $(0,91 \pm 0,18)$  нг/мл).

В день введення тригера овуляції рівень прогестерону в пацієнок обох дослідних груп (1-ша група –  $(2,9 \pm 0,85)$  нг/мл, 2-га –  $(3,1 \pm 0,94)$  нг/мл) був достовірно вищим, ніж у жінок контрольної групи ( $(0,9 \pm 0,21)$  нг/мл), що свідчить про передчасний початок другої фази менструального циклу ще до овуляції та призводить до більш низьких результатів імплантації ембріонів і настання вагітності.

На 21–22 день менструального циклу рівень прогестерону в пацієнок обох дослідних груп (1-ша група –  $(8,4 \pm 3,11)$  нг/л, 2-га –  $(9,1 \pm 2,48)$  нг/л) був достовірно нижчим, ніж у жінок контрольної групи ( $(18,5 \pm 3,83)$  нг/л), що вказує на недостатню прогестеронову підтримку в другій фазі менструального циклу та призводить до невиношування вагітності.

Також концентрація пролактину в пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп (1-ша група –  $(20,5 \pm 4,45)$  мкг/л, 2-га –  $(21,1 \pm 5,34)$  мкг/л) достовірно була значно вищою стосовно групи порівняння ( $(10,1 \pm 3,91)$  мкг/л) (табл. 3.7).

Певна закономірність гормональної панелі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яку виявили в дослідженні, зокрема достовірно вищий рівень ФСГ, а також підвищений рівень ЛГ, знижене співвідношення ЛГ до ФСГ, знижений антимюллерів гормон, який корелював зі ступенем поширеності процесу, прогестеронова та андрогенна недостатності свідчили про порушення роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, яка регулює всі аспекти репродукції, вироблення гормонів і темп функціонування всієї репродуктивної системи протягом життя людини загалом. В той же ж час, також виявлено гіперестрогенний стан, який

безпосередньо сприяє зростанню ураження через його проліферативний та запальний вплив на тканину ендометрію, тобто сприяє безпліддю.

Таблиця 3.7 – Рівні гормонів репродуктивної панелі жінок із безпліддям на фоні ендометріозу

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
Естрадіол E2, пг/мл	50,6 ± 18,7	54,1 ± 23,1	36,5 ± 21,7	(p <sub>1-3</sub> >0,05) (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Естрадіол у день введення тригера овуляції, пг/мл	1150,45 ± 110,55	1205,80 ± 122,40	1040,35 ± 104,85	(p <sub>1-3</sub> >0,05) (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Прогестерон на 2–3 день менструального циклу, нг/мл	1,1 ± 0,11	1,0 ± 0,15	0,91 ± 0,18	(p <sub>1-3</sub> >0,05) (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Прогестерон у день введення тригера овуляції, нг/мл	2,9 ± 0,85	3,1 ± 0,94	0,9 ± 0,21	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
Прогестерон на 21–22 день менструального циклу, нг/мл	8,4 ± 3,11	9,1 ± 2,48	18,5 ± 3,83	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
Пролактин, мкг/л	20,5 ± 4,45	21,1 ± 5,34	10,1 ± 3,91	(p <sub>1-3</sub> <0,05)* (p <sub>2-3</sub> <0,05)**
Примітка 1. * – достовірність відмінностей між 1-ю і 3-ю групами – p <sub>1</sub> . Примітка 2. ** – достовірна відмінність між 2-ю та 3-ю групами – p <sub>2</sub> .				

3.3 Оцінка успішності результатів контрольованої стимуляції овуляції за довгим і коротким протоколом у пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу

Середня сумарна доза гонадотропінів, яка використовувалась в протоколах стимуляції овуляції із агоністами ГнРГ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої дослідної групи була достовірно вищою від тої, яка використовувалась у протоколах стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям другої групи та від цього ж протоколу, який використовувався для стимуляції овуляції жінок із трубним фактором безпліддя. Порівнюючи середню сумарну дозу, яка використовувалась у другій дослідній та контрольній групі жінок у протоколах із антагоністами ГнРГ достовірної різниці не відзначалось, хоч і у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям вона була вищою.

Тривалість введення «Оргалутрану» 0,25 мг у групі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям та групі жінок із трубним фактором безпліддя, у яких використовувалися короткі протоколи стимуляції із антагоністами ГнРГ, достовірно відрізнялась одна від одної. Кількість днів введення, а відповідно і кількість препарату у протоколах стимуляції овуляції у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу була більшою.

Також загальна кількість днів стимуляції овуляції у протоколах із агоністами ГнРГ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям була більшою за загальну кількість днів стимуляції овуляції у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах із антагоністами ГнРГ, а також більшою за загальну кількість днів стимуляції у жінок із трубним фактором безпліддя у такому ж короткому протоколі із антагоністами ГнРГ. Значимої статистичної різниці в загальній кількості днів стимуляції овуляції у другій та третій групі дослідження не було (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Характеристика протоколів КОС у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям (n=136)

Призначення	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
Середня сумарна доза гонадотропінів, МО	2580 ± 85,0	2385 ± 98,5	2140 ± 93,5	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> <0,05)** (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Тривалість введення ант-ГнРГ «Оргалутран» 0,25 мг, дні	-	5,0 ± 0,20	4,5 ± 0,18	(p <sub>2-3</sub> <0,05)#
Тривалість стимуляції, дні	11,8 ± 0,19	11,0 ± 0,21	10,60 ± 0,24	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> <0,05)** (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами. Примітка 3. # – вірогідна різниця між 2 і 3 групами.				

Кількість фолікулів діаметром  $\geq 18$  мм в день введення тригера овуляції у протоколі стимуляції овуляції із агоністом ГнРГ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи було більше відносно другої групи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким стимуляція овуляції відбулась із антагоністом ГнРГ, проте дана різниця недостовірна. Достовірна різниця у кількості фолікулів діаметром  $\geq 18$  мм у день введення тригера овуляції відзначалась між групою контролю та жінками із ендометріоз-асоційованим безпліддям як першої, так і другої групи дослідження.

Товщина ендометрію в день введення тригера овуляції достовірно відрізняється у групах жінок із різними протоколами стимуляції овуляції. У жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи, у яких стимуляція овуляції здійснювалась за довгим протоколом із агоністами ГнРГ

товщина ендометрію була статистично меншою від тих жінок, які були у коротких протоколах стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ у другій та третій групі дослідження. Проте, жінки другої групи дослідження із ендометріоз-асоційованим безпліддям та жінки групи контролю із трубним фактором безпліддя, які були в протоколах із антагоністами ГнРГ статистично значимої різниці у товщині ендометрію в день введення тригера овуляції не мали (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Характеристика фолікулогенезу в день введення тригера овуляції (n=136)

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
Кількість фолікулів діаметром $\geq 18$ мм	10,82 $\pm$ 2,95	9,91 $\pm$ 3,11	16,35 $\pm$ 3,30	( $p_{1-2} > 0,05$ ) ( $p_{1-3} < 0,05$ )** ( $p_{2-3} < 0,05$ )#
Товщина ендометрію, мм	6,45 $\pm$ 1,20	9,55 $\pm$ 1,85	10,15 $\pm$ 1,65	( $p_{1-2} < 0,05$ )* ( $p_{1-3} < 0,05$ )** ( $p_{2-3} > 0,05$ )
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами. Примітка 3. # – вірогідна різниця між 2 і 3 групами.				

Середня кількість отриманих ооцитів у протоколах стимуляції овуляції жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп була достовірно меншою відносно середньої кількості вилучених ооцитів у жінок групи контролю із трубним фактором безпліддя, проте між собою у дослідних групах жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям у різних протоколах стимуляції овуляції – довгому із агоністами ГнРГ та короткому із антагоністами ГнРГ – середня кількість отриманих ооцитів статистично не

відрізнялася. Таку ж динаміку спостерігали аналізуючи середню кількість зрілих ооцитів (МІІ), порівнюючи результати обох дослідних груп жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям у різних протоколах стимуляції (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Характеристика отриманих ооцитів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
Середня кількість отриманих ооцитів	9,35 ± 3,45	8,85 ± 2,9	14,10 ± 3,9	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> <0,05) ** (p <sub>2-3</sub> <0,05) #
Середня кількість зрілих ооцитів (МІІ)	7,15 ± 1,85	6,80 ± 1,55	11,25 ± 1,45	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> <0,05)** (p <sub>2-3</sub> <0,05)#
Середня кількість незрілих ооцитів	2,20 ± 0,35	2,05 ± 0,29	2,85 ± 0,41	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05) (p <sub>2-3</sub> >0,05)
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами. Примітка 3. # – вірогідна різниця між 2 і 3 групами.				

Так, у першій групі пацієток, якій стимуляцію овуляції проводили за схемою довгого протоколу із агоністами ГнРГ, середня кількість отриманих ооцитів та середня кількість зрілих ооцитів (МІІ) була відносно більшою за середню кількість всіх вилучених та середню кількість ооцитів класу МІІ другої групи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким стимуляцію овуляції проводили в протоколах із антагоністами ГнРГ, проте ця різниця не має достовірного значення. Середня кількість незрілих ооцитів



статистично не відрізнялась як між обома дослідними групами жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, так і між групами жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям відносно групи контролю із трубним фактором безпліддя.

Середня кількість ооцитів, яка нормально запліднилась у жінок обох дослідних груп із ендометріоз-асоційованим безпліддям була достовірно меншою відносно групи жінок із трубним фактором безпліддя та незалежно від протоколу стимуляції овуляції жінок дослідних груп з жінками групи контролю становила статистичну різницю, проте середня кількість ооцитів, яка нормально запліднилась, у жінок дослідних груп між собою значно не відрізнялась не залежно від протоколу стимуляції. Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі частоти бластуляції всіх груп дослідження. У першій дослідній групі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, у якій стимуляція овуляції здійснювалась в протоколах із агоністами ГнРГ, кількість бластоцист була більша за кількість бластоцист у жінок, які були в протоколах стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ, проте різниця була статистично недостовірна (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Характеристика отриманих ембріонів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)	p
1	2	3	4	5
Середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN)	5,10 ± 1,15	4,95 ± 1,10	9,45 ± 1,30	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> <0,05)** (p <sub>2-3</sub> <0,05)#

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
Кількість бластоцист	2,10 ± 0,25	1,95 ± 0,19	5,10 ± 0,35	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> <0,05)** (p <sub>2-3</sub> <0,05)#
Примітка. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами; ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами; # – вірогідна різниця між 2 і 3 групами.				

Аналізуючи відсоток настання вагітності, частоту клінічної вагітності, частоту пологів жінок першої і другої групи дослідження, доведено, що клінічні результати пацієнок із ендометріоз-асоційованим безпліддям є практично однакові, та суттєво не відрізняються, як в протоколах стимуляції овуляції із агоністами ГнРГ, так і в протоколах стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ, не зважаючи на те, що середня кількість фолікулів діаметром  $\geq 18$  мм в день введення тригера овуляції та середня кількість отриманих ооцитів була фактично більшою в першій групі дослідження (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Клінічні результати у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Показник	Перша група (n=44)	Друга група (n=42)	Третя група (n=30)
Настання вагітності, %	17 (38,63 %)	16 (38,09 %)	15 (50 %)
Частота клінічних вагітностей, %	14 (31,81 %)	14 (33,33 %)	13 (43,33 %)
Частота перерваних вагітностей, %	3 (6,81 %)	2 (4,76 %)	2 (6,66 %)
Частота багатоплідних вагітностей, %	4 (9,09 %)	3 (7,14 %)	3 (10 %)
Частота пологів, %	11 (25 %)	12 (28,57 %)	11 (36,66 %)

Дані клінічні результати дозволяють переглянути стаціонарні практичні рекомендації стимуляції овуляції у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям за довгим протоколом із агоністами ГнРГ, що в подальшому дозволить уникнути використання більших доз гонадотропінів та скоротити кількість днів стимуляції овуляції в програмах ДРТ, таким чином зменшити медикаментозне, а також і фінансове навантаження на пацієнтів, досягнувши бажаних репродуктивних результатів.

Аналізуючи всі отримані дані пацієнок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які були в різних протоколах стимуляції овуляції – довгому із агоністами ГнРГ та короткому із антагоністами ГнРГ – можна підсумувати, що:

1. Клінічна характеристика пацієнтів та деякі антропометричні показники жінок груп дослідження виявляють особливу клінічну картину, притаманну для генітального ендометріозу, що в практиці лікарів може бути певним предиктором розвитку ендометріоз-асоційованого безпліддя.

2. Пацієнтки із ендометріоз-асоційованим безпліддям виявляють тенденцію до зниженої маси тіла в порівнянні до контрольної групи жінок із трубним фактором безпліддя, що за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я інтерпретується у нижчі показники ІМТ відносно жінок із причинами безпліддя іншого генезу.

3. Вимірювання аногенітальної дистанції, особливо вимірювання відстані від центру відхідника до задньої конвергенції вуздечки статевих губ (де починається присінок піхви), має добру прогностичну цінність у первинному скринінгу жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, що в перспективі може забезпечити швидшу прицільну діагностику та вчасну медичну допомогу пацієнтам із даним захворюванням.

4. Частою супутньої патологією, яка виявляється у жінок із ендометріозом є урогенітальні інфекції, хронічний ендометрит, вузлова фіброміома матки та інші гінекологічні захворювання, що можуть бути як

факторами ризику, так і факторами, що впливають на результат лікування безпліддя на фоні ендометріозу.

5. Аналіз менструальної функції жінок у діагностиці генітального ендометріозу не можливо недооцінювати в рутинній практиці лікаря. Класична картина ендометріозу за даними World Endometriosis Society визначається тріадою симптомів – альгодисметорея, диспареунія та хронічний тазовий біль. Оцінка больового синдрому за певною системою FSFI – 6 та 10-бальною візуальною аналоговою шкалою є важливим моментом в об'єктивному статусі пацієнта, що може вказувати на локалізацію та поширеність патологічного процесу.

6. Пацієнтки із ендометріоз-асоційованим безпліддям характеризуються дисрегуляцією роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, зниженим овуляторним запасом та передчасним виснаженням яєчників, що клінічно проявляється зниженою концентрацією антимюллерового гормону в сироватці крові жінки. Також встановлено, що рівень ФСГ перебував у слабкому зворотньому зв'язку із рівнем АМГ. Незначно нижчий від ФСГ, проте підвищений відносно контролю рівень ЛГ сприяв зниженню співвідношення рівня ЛГ до ФСГ, що порушувало гормональний гомеостаз для нормального овогенезу та процесу запліднення жінки.

7. Концентрація сироваткового тестостерону також корелювала з наявністю генітального ендометріозу у пацієнтів. У жінок обох груп дослідження рівень тестостерону у сироватці крові був вірогідно нижчий від рівня гормону жінок контрольної групи, що ймовірно впливало на функцію яєчників та рекрутинг фолікулів, а отже на овуляторний резерв жінки загалом.

8. Підвищення рівня прогестерону на день введення тригера овуляції з послідовним його зниженням у другій фазі циклу свідчило про передчасний початок другої фази менструального циклу з подальшою недостатністю прогестеронової підтримки, що ймовірно було однією з

причин низьких результатів імплантації ембріонів і невиношування вагітності.

9. У жінок із ендометріозом яєчників спостерігалися статистично недостовірні, проте вищі рівні естрадіолу відносно жінок групи контролю, що на нашу думку, відіграло певну роль у механізмі проліферації і поширенні запального процесу в тканині ендометрію.

10. Середня сумарна доза гонадотропінів, а також загальна кількість днів стимуляції була більшою у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах із агоністами ГнРГ, що збільшувало медикаментозне та фінансове навантаження на пацієнтку, проте середня кількість фолікулів  $\geq 18$  мм в день введення тригера овуляції та середня кількість отриманих ооцитів істотно не відрізнялась між групами із різними протоколами стимуляції.

11. Пацієнти із ендометріоз-асоційованим безпліддям як у протоколах із агоністами, так і у протоколах із антагоністами ГнРГ показали фактично однакові клінічні результати в програмах ДРТ, що в практиці дає можливість віддати пріоритет коротшому, але не менш ефективному протоколу для жінок, які очікують вагітність.

Матеріали розділу висвітлено у наукових працях автора [238–241].

## РОЗДІЛ 4

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОГО БЕЗПЛІДДЯ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Клінічне обстеження було проведено на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, базою якої є медичний центр “Клініка професора С.Хміля”. Нами клінічно обстежено 126 жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям та трубним фактором, що становили групу контролю. Пацієнтки були поділені на 3 клінічні групи. Група 1 – 51 пацієнтка із безпліддям на фоні ендометріозу, яка за 2 місяці до протоколу контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) отримувала препарат «Дієногест» по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol» по 1 таблетці 2 рази на день, препарат дегідроепіандростерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази на день, а також було проведено склеротерапію. Групу 2 склало 45 пацієток, які мали в анамнезі оперативне лікування ендометріозу яєчників. В 3 групу включено 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддям. У всіх трьох групах жінок контролювану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за допомогою рекомбінантного ФСГ («Пурегон») з 2-3 дня менструального циклу до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq$  18 мм). Залежно від реакції яєчників на стимуляцію на 5-7 день протоколу стимуляції при розмірах фолікулів, які досягали 14-15 мм, пацієнткам призначали щоденно антагоніст гонадотропін-релізинг гормону (ант-ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг). В якості тригера овуляції використовували хоріонічний гонадотропін («Овітрель»). В залежності від тактики лікування (консервативної чи оперативної) та застосування передпротокольної прегравідарної терапії було проаналізовано

клінічні результати жінок обох груп дослідження та контрольної групи, що дало можливість порівняти ефективність ведення жінок за тим чи іншим методом лікування в програмах ДРТ.

4.1 Клінічна характеристика пацієток із безпліддям на фоні ендометріозу залежно від консервативного чи оперативного методу лікування

За даними нашого клінічного дослідження, вік жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям у обох групах дослідження та групі контролю коливався в межах 25–39 років і мав схожу структуру, проте, у жінок із ендометріозом яєчників, які пройшли оперативне лікування – середній вік був незначно нижчим, що в принципі пояснює тактику лікаря надання пріоритету консервативній терапії у жінок старшого віку задля збереження овуляторного запасу жінки з можливістю отримання кращих результатів в програмах ДРТ (рис. 4.1).

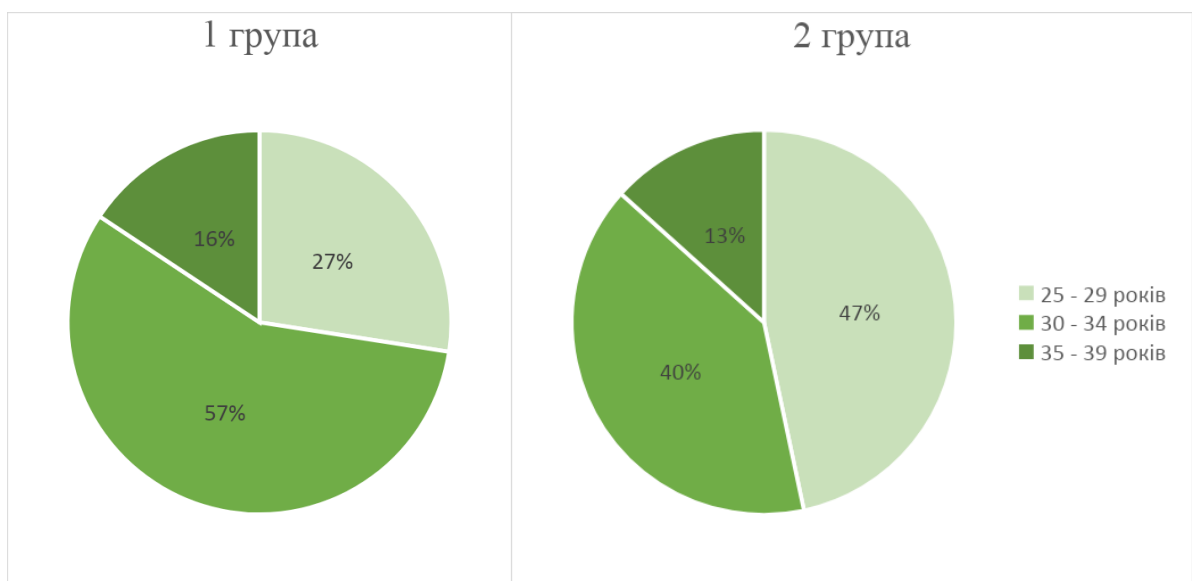


Рисунок 4.1 – Розподіл жінок, які брали участь в дослідженні щодо віку

Порівнюючи пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження та пацієток групи контролю можна відмітити, що структура жінок щодо перерахованих професій між групами суттєво не відрізнялась (рис. 4.2). Серед всіх пацієнтів дослідження найбільшу часту займали жінки-службовці (38,09 %), а також жінки домогосподарки (21,43 %), представниці робочих професій (27,79 %) та представниці професій із ризиком впливу хімічних речовин (12,69 %).

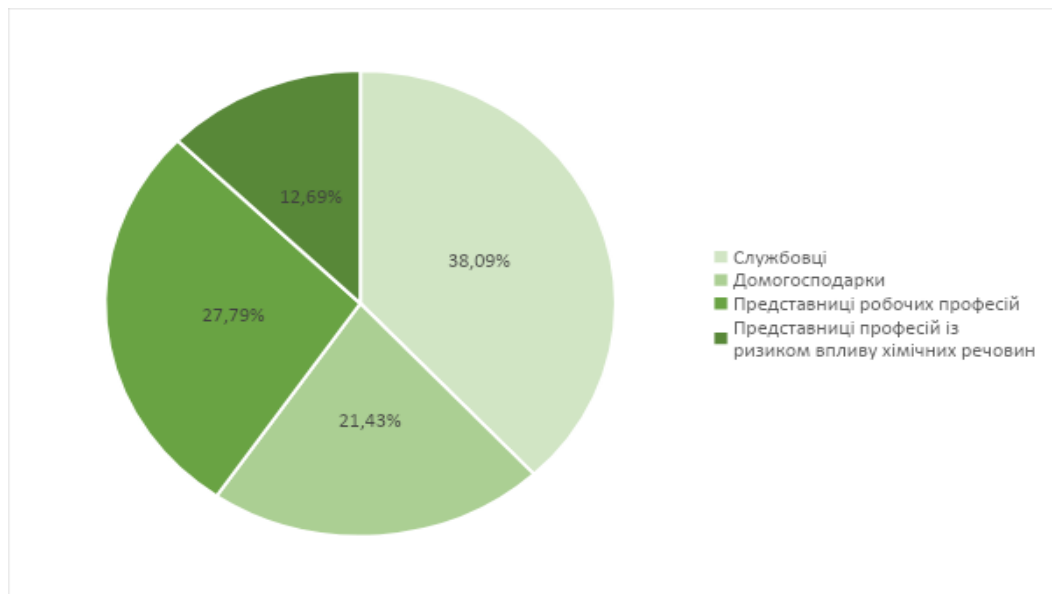


Рисунок 4.2 – Розподіл жінок, які брали участь в дослідженні щодо соціального статусу

Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям достовірно не відрізнявся як між собою, так і від ІМТ пацієток групи контролю (рис. 4.3). У першій дослідній групі жінок ІМТ становив  $(19,75 \pm 3,2)$  кг/м<sup>2</sup>, у другій дослідній групі жінок ІМТ становив  $(18,90 \pm 2,8)$  кг/м<sup>2</sup>, у третій контрольній групі жінок –  $(22,95 \pm 3,6)$  кг/м<sup>2</sup>, що за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я також встановлювало той факт, що жінки усіх груп дослідження були в межах нормальної маси тіла (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), проте з очевидною тенденцією до



нижчого ІМТ при діагностованому ендометріозі. Дана клінічна картина може свідчити про те, що жінки із вищим ІМТ мають менший ризик захворювання.

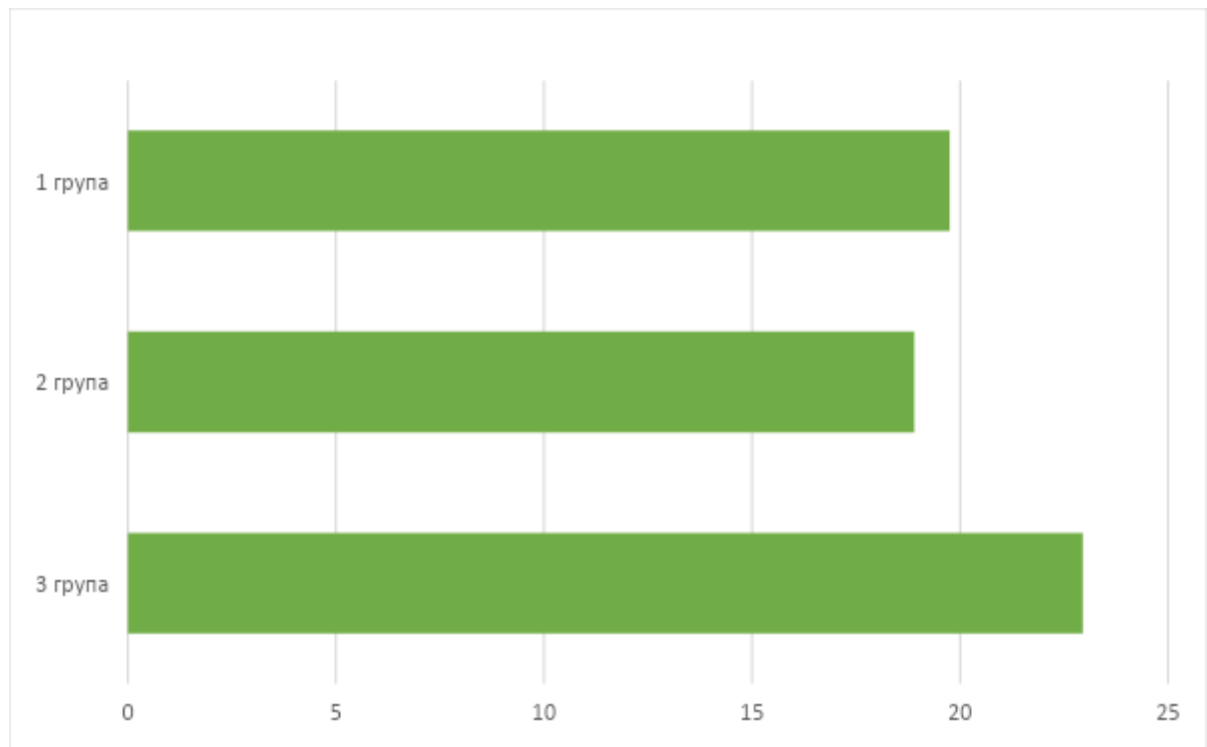


Рисунок 4.3 – Розподіл жінок усіх груп дослідження залежно від індексу маси тіла

Середнє значення аногенітальної відстані, яку вимірювали від центру відхідника до задньої конвергенції вуздечки статевих губ (АГВ-ВВ), у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої дослідної групи складало  $(20,9 \pm 6,2)$  мм, а середнє значення аногенітальної відстані, яку вимірювали від центру відхідника до головки клітора (АГВ-ВК), становило  $(101,2 \pm 20,1)$  мм. Середні значення АГВ-ВВ та АГВ-ВК для жінок другої групи достовірно не відрізнялися від значення показників жінок першої групи –  $(21,7 \pm 5,7)$  мм та  $(99,4 \pm 19,5)$  мм відповідно, проте відрізнялися від середнього значення показників аногенітальної відстані жінок групи контролю. Середнє значення АГВ-ВВ та АГВ-ВК у жінок із трубним фактором безпліддя становило  $(33,1 \pm 7,9)$  мм та  $(84,4 \pm 12,1)$  мм відповідно. За даними нашого дослідження, середнє значення АГВ-ВВ у перших двох

групах жінок виявляє чітку клінічну кореляцію щодо наявності ендометріозу, що в принципі дає можливість розглядати цей показник як предиктор захворювання у практиці лікаря щодо даної категорії пацієнтів (рис. 4.4).

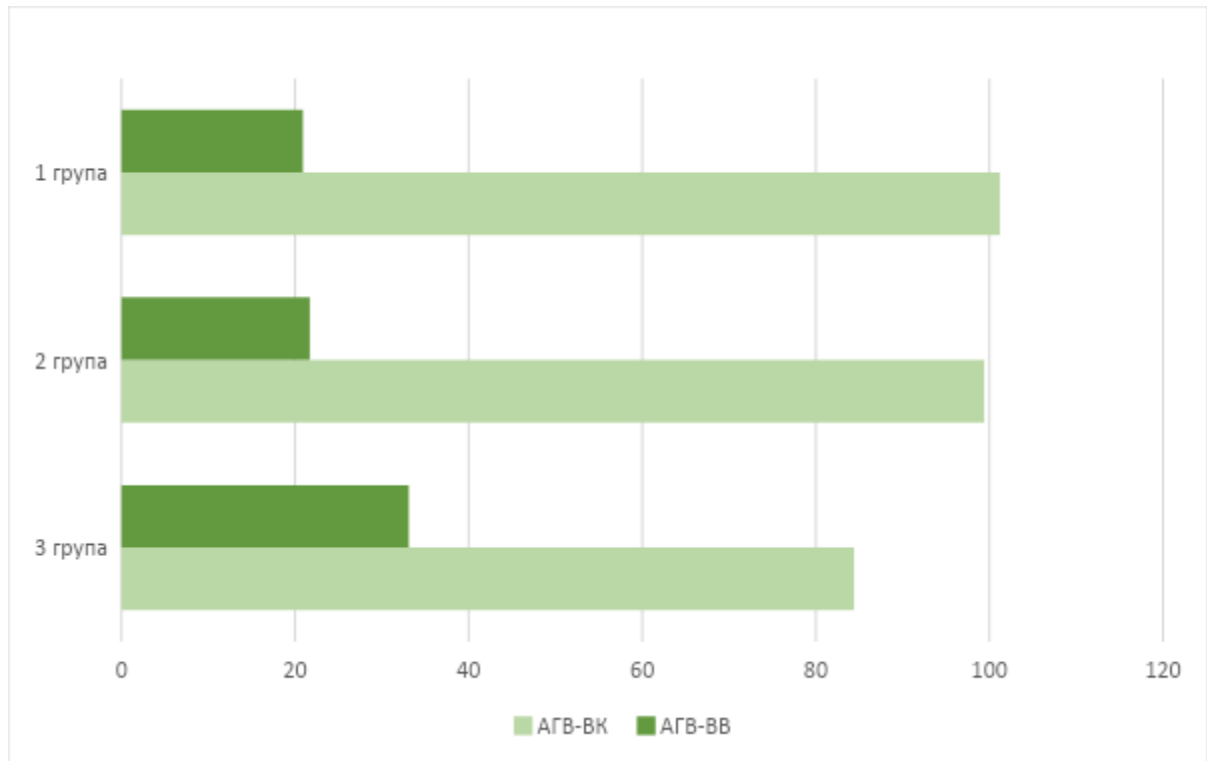


Рисунок 4.4 – Показники аногенітальної відстані жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям

Також результати нашого дослідження показали, що середня тривалість як ендометріоз-асоційованого безпліддя, так і безпліддя, пов'язаного із трубним фактором, коливалася від 1 до 10 років. У жінок із ендометріозом першої дослідної групи тривалість безпліддя становила  $(6,35 \pm 5,15)$  років та вірогідно не відрізнялась від жінок із ендометріозом другої дослідної групи –  $(6,19 \pm 4,85)$  років, а також від жінок третьої дослідної групи із трубним фактором безпліддя –  $(6,12 \pm 4,52)$  років (табл. 4.1). Первинна та вторинна форма безпліддя зустрічалися з однаковою частотою у всіх групах дослідження (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 – Розподіл жінок за тривалістю безпліддя, пов’язаним із ендометріозом, n (%)

Тривалість безпліддя	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
До 5 років	19 (37,25 %)	14 (31,11 %)	9 (30 %)
До 10 років	23 (45,10 %)	24 (53,33 %)	16 (53,33 %)
Більше 10 років	9 (17,65 %)	7 (15,56 %)	5 (16,67 %)

Таблиця 4.2 – Розподіл жінок за формою безпліддя, n (%)

Вид безпліддя	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Первинне безпліддя	39 (76,47 %)	35 (77,78 %)	24 (80 %)
Вторинне безпліддя	12 (23,53 %)	10 (22,22 %)	6 (20 %)

У обох групах жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводилась склеротерапія ендометріюїдних кіст яєчників та операція цистектомії, пов’язана з даною патологією, діаметр ендометріом вимірювався в межах від 3 до 7 сантиметрів, а також в однаковій мірі відносно груп спостерігались кісти як однобічно, так і двобічно (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Розподіл пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям відносно локалізації ендометріюїдних кіст яєчників

Локалізація ендометріюми	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)
Однобічно	36 (70,58 %)	30 (66,67 %)
Двобічно	15 (29,41 %)	15 (33,33 %)

У структурі гінекологічних захворювань жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп та жінок із трубним фактором безпліддя контрольної групи, переважав відсоток виявленої уrogenітальної інфекції з поширеністю 37,25 %, 44,44 % та 63,33 % відповідно (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах, n (%)

	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Хронічний ендометрит	12 (23,52 %)	9 (20 %)	9 (30 %)
Уrogenітальні інфекції	19 (37,25 %)	20 (44,44 %)	19 (63,33 %)
Поліп ендометрію	7 (13,72 %)	6 (13,33 %)	5 (16,67 %)
Безсимптомна фіброміома матки	6 (11,76 %)	6 (13,33 %)	5 (16,67 %)
Патологія шийки матки	10 (19,60 %)	9 (20 %)	7 (23,33 %)

Хронічний ендометрит діагностувався приблизно з однаковою частотою у жінок першої та другої групи дослідження – у 23,52 % та 20 % відповідно, та фактично статично не відрізнявся від жінок контрольної групи дослідження, у якій 30 % пацієток було виявлено з даною патологією.

Частота виявлення поліпів ендометрію у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи становила 13,72 %, у жінок другої групи – 13,33 %, що статистично не мало ніякого значення щодо пацієток із трубним фактором безпліддя групи контролю, в яких цей показник складав – 16,67 %.

Безсимптомна фіброміома матки була виявлена у 11,76 % жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи, у 13,33 % жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям другої групи, та у 16,67 % жінок

третьої групи із трубним фактором безпліддя, що статистично не відрізняло групи між собою.

Патологія шийки матки у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження зустрічалась приблизно з однаковою частотою щодо жінок контрольної групи із трубним фактором безпліддя, що вказує на однорідність груп дослідження щодо супутніх гінекологічних захворювань.

При аналізі клінічних даних пацієнтів жінки із ендометріоз-асоційованим безпліддям частіше скаржились на наявність альгоменореї, диспареунії та хронічного тазового болю порівняно з жінками групи контролю (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Частота виявлення больового синдрому у пацієток, n (%)

Симптоми	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Альгоменорея	28 (54,90 %)	22 (48,89 %)	6 (20 %)
Диспареунія	12 (23,52 %)	8 (17,78 %)	3 (10 %)
Хронічний тазовий біль	6 (11,76 %)	4 (8,89 %)	1 (3,33 %)

У жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи альгоменорею виявляли у 54,90 %, у пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям другої групи – 48,89 %, та у пацієнтів контрольної групи із трубним фактором безпліддя у 20 % випадків. Появу больових відчуттів під час або після статевого акту у першій групі відмічало 23,52 % жінок, у другій – 17,78 % жінок, що значно більше в порівнянні до жінок із трубним фактором безпліддя, в якій лише 10 % жінок скаржились на подібні відчуття. А також хронічні тазові болі в рази частіше були присутні в жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох дослідних груп, порівнюючи їх із жінками із трубним фактором безпліддя, що, в принципі, вказує на класичну клінічну картину, яка притаманна пацієнтам із ендометріозом.

За системою FSFI – 6 та за допомогою 10-бальної візуальної аналогової шкали оцінювали важкість диспареунії у пацієнтів. Сексуальна дисфункція діагностувалась тоді, коли за системою FSFI – 6 жінки отримували менше 19 балів. Загальний бал пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям за цією системою у першій та другій дослідній групі складав ( $23,7 \pm 1,1$ ) та ( $22,9 \pm 1,5$ ) відповідно, та ймовірно не відрізнявся між собою, проте ймовірно вищий бал отримували пацієнти із трубним фактором безпліддя, які були у групі контролю – ( $27,1 \pm 1,3$ ). За системою візуальної аналогової шкали больові відчуття, які виникали під час, або після статевого акту жінки із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої дослідної групи оцінювали у ( $7,2 \pm 2,7$ ) бали та у другій дослідній групі у ( $6,7 \pm 3,1$ ) бали та вірогідно не відрізнялись між собою, проте вірогідно відрізнялись від групи контролю, в якій диспареунію оцінювали у ( $2,7 \pm 1,4$ ) бали (рис. 4.5).

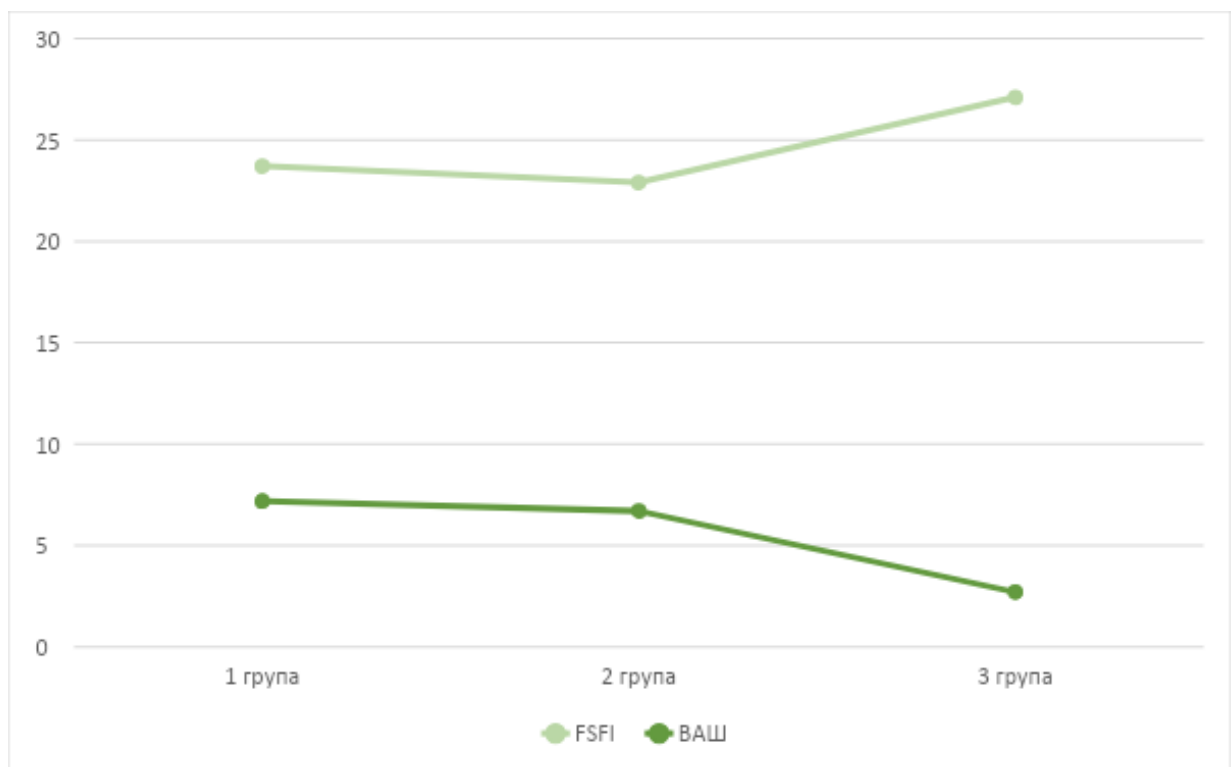


Рисунок 4.5 – Розподіл жінок усіх груп дослідження залежно від результатів FSFI – 6 та візуальної аналогової шкали

Аналізуючи дані менструальної функції жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, жінки обох досліджуваних груп вказували на раннє менархе та відзначали початок менструацій у першій групі у  $(11,7 \pm 1,7)$  роки, у другій дослідній групі – у  $(12,2 \pm 1,9)$  років, що не становило статистичної різниці між групами, проте жінки третьої контрольної групи дослідження вказували на пізніший початок менархе, який відзначали у віці  $(13,4 \pm 1,6)$  років (рис. 4.6).

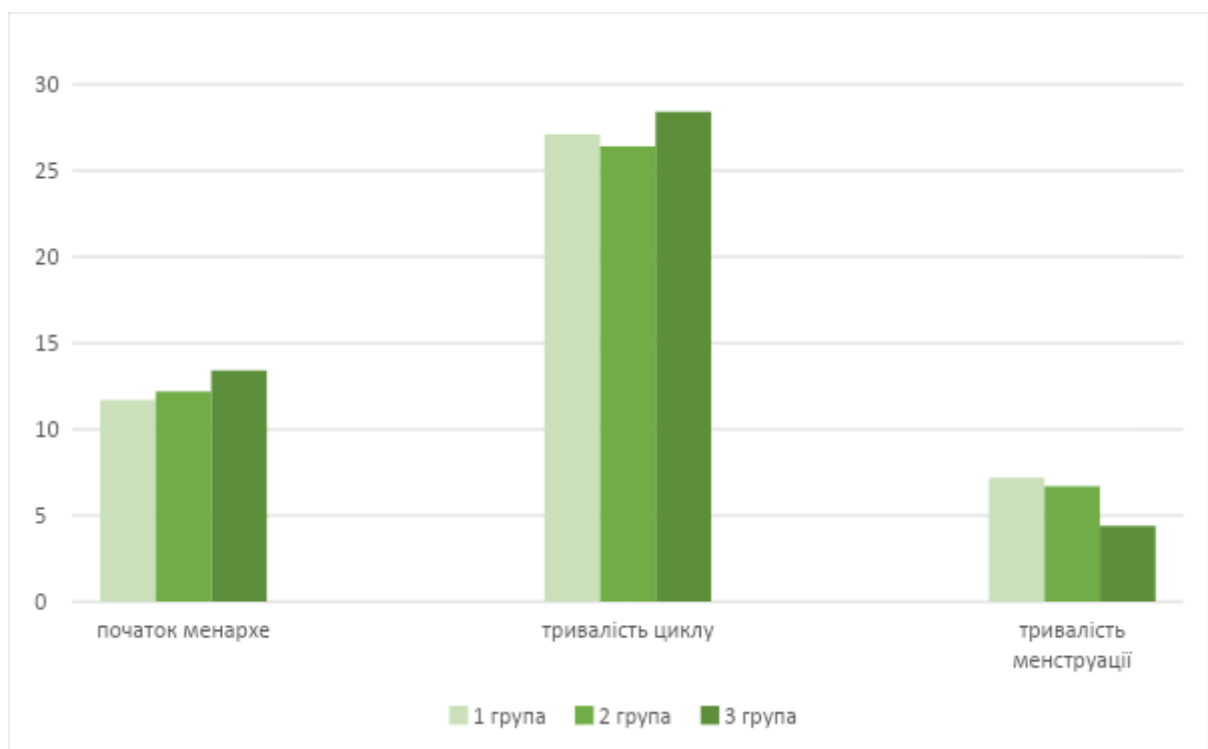


Рисунок 4.6 – Розподіл жінок за особливостями менструальної функції у всіх групах дослідження

Тривалість менструального циклу у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи становила  $(27,1 \pm 2,2)$  днів, у жінок другої групи –  $(26,4 \pm 1,6)$  днів, у жінок третьої групи –  $(28,4 \pm 2,1)$  днів, що фактично не відрізняло групи між собою, проте у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям спостерігалась тенденція до меншої тривалості менструального циклу в порівнянні до контрольної групи жінок із трубним фактором

безпліддя. Тривалість менструацій у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям незначно була більшою, ніж у жінок групи контролю, та становила у першій групі –  $(7,2 \pm 2,1)$  днів, у другій групі –  $(6,7 \pm 1,7)$  днів порівняно із третьою групою дослідження, в якій тривалість менструації сягала  $(4,4 \pm 1,5)$  дні.

Найбільшу кількість оперативних втручань перенесли жінки другої дослідної групи із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким перед програмами ЕКЗ з метою лікування ендометріозу яєчників було виконано цистектомію, тоді як пацієнтам першої дослідної групи було запропоновано малоінвазивний метод лікування ендометріому – склеротерапію ендометріюїдної кісти, як альтернативу хірургічній практиці (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Частота проведених оперативних втручань у всіх групах пацієнтів, n (%)

Структура оперативних гінекологічних втручань	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Гінекологічні оперативні втручання	3 (5,88 %)	3 (6,67 %)	25 (83,33 %)
Ендометріоз-асоційовані оперативні втручання	0 (0 %)	45 (100 %)	0 (0 %)
Кесарський розтин	6 (11,76 %)	6 (13,33 %)	4 (13,33 %)
Інші оперативні втручання	4 (7,84 %)	5 (11,11 %)	4 (13,33 %)

У контрольній групі дослідження понад 80 % операцій було виконано у зв'язку із запальним, патологічним станом маткових труб.



## 4.2 Структура ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу різної концентрації та періоду застосування

### 4.2.1 Структура яєчника що не містить ендометріюїдної кісти

Гістологічна структура яєчника жінки репродуктивного віку має наступну гістологічну структуру. Поверхня яєчника покрита шаром кубічних епітеліальних клітин, які локалізуються в товстій сполучнотканинній пластинці. Паренхіма складається із кіркової та мозкової речовини. Мозкова речовина сформована рихлою сполучною тканиною, багатою еластичними волокнами, кровоносними та лімфатичними судинами, тонкими нервовими сплетеннями. Від артерій та вен, які мають звивистий хід до кіркової речовини відходять короткі радіальні судини. Кірковий шар містить примордіальні фолікули, дозріваючі фолікули, (первинні, вторинні та третинні), зрілі фолікули, жовті тіла, білі тіла та атретичні фолікули (рис. 4.7).

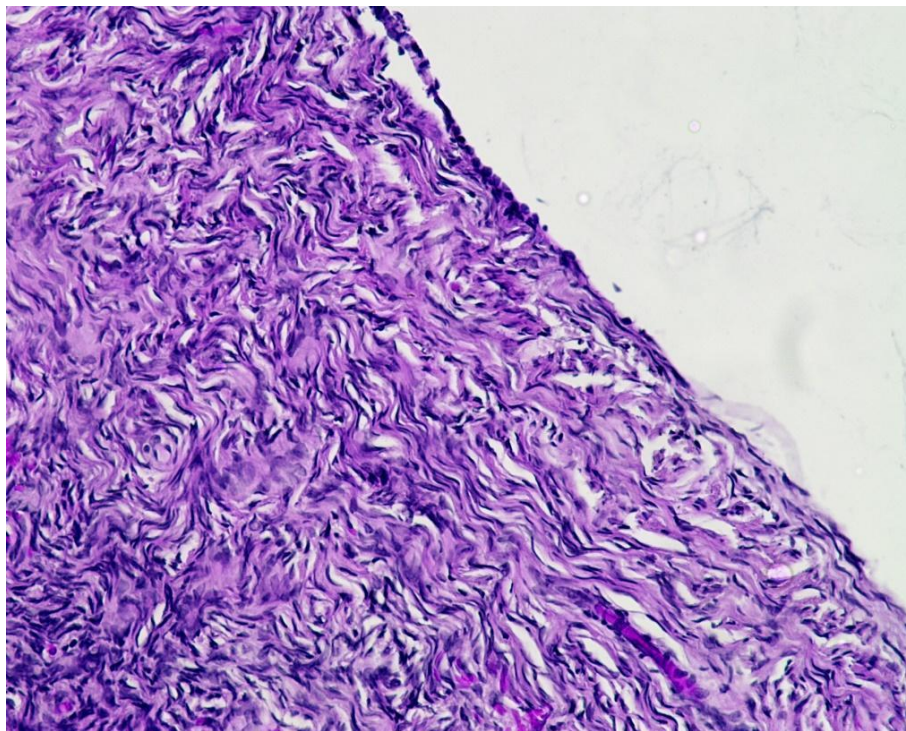


Рисунок 4.7 – Фрагмент кіркового шару яєчника жінки репродуктивного періоду без видимої патології. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

#### 4.2.2 Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчників

Гістологічне дослідження тканини яєчника виявило ектопічно розташовану тканину ендометрія, яка представлена залозами ендометріального типу та незначною частиною цитогенної строми (рис. 4.8). Колагенова строма навколо залози містить багато дрібних кровоносних судин. Зустрічаються навантажені гемосидерином поодинокі макрофаги. Ендометріюїдна кіста вистелена епітелієм ендометрія, представленого псевдостратифікованими стовпчастими клітинами, розташованими на базальній мембрані. В епітеліюцитах, що вистилають кісту, візуалізується помірна ядерна атипія, яка проявляється збільшенням ядер, гіперхромазією та плеоморфізмом. Візуалізуються поодинокі мітотичні фігури. Місцями зустрічається муциозна метаплазія, або війчаста метаплазія. Базальна мембрана залоз дещо потовщена, її судини помірно повнокровні.

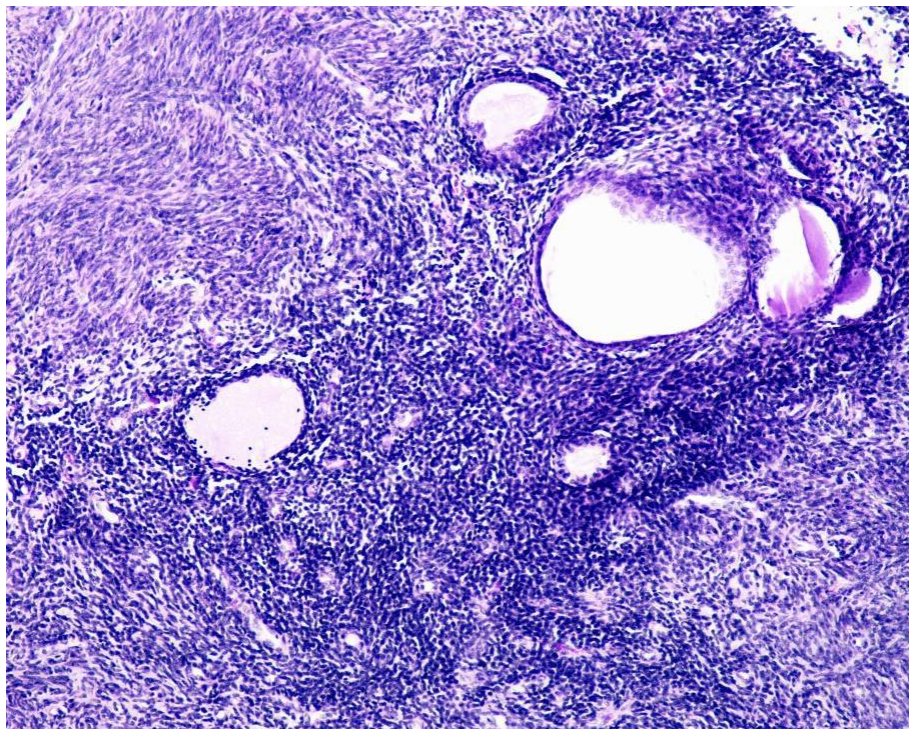


Рисунок 4.8 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника. Цитогенна строма. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



#### 4.2.3 Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 1хв, 3хв та 5хв

Гістологічне дослідження стінки ендометріюїдної кісти кіркового шару яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 1 хв встановило помірний вплив на епітеліальний компонент. Так спостерігається потовщення епітеліального шару за рахунок структурних змін в епітеліюцитах. Візуалізується збільшення розмірів цитоплазми клітин за рахунок набряку субнуклеарних вакуолів, формування гідропічної дистрофії в епітеліюцитах, в частині клітин візуалізується зміщення ядер на периферію. Поряд із цим в ядрах візуалізуються поодинокі мітози. В інтрацелюлярному матриксі спостерігається поодинокі лейкоцити (рис. 4.9).

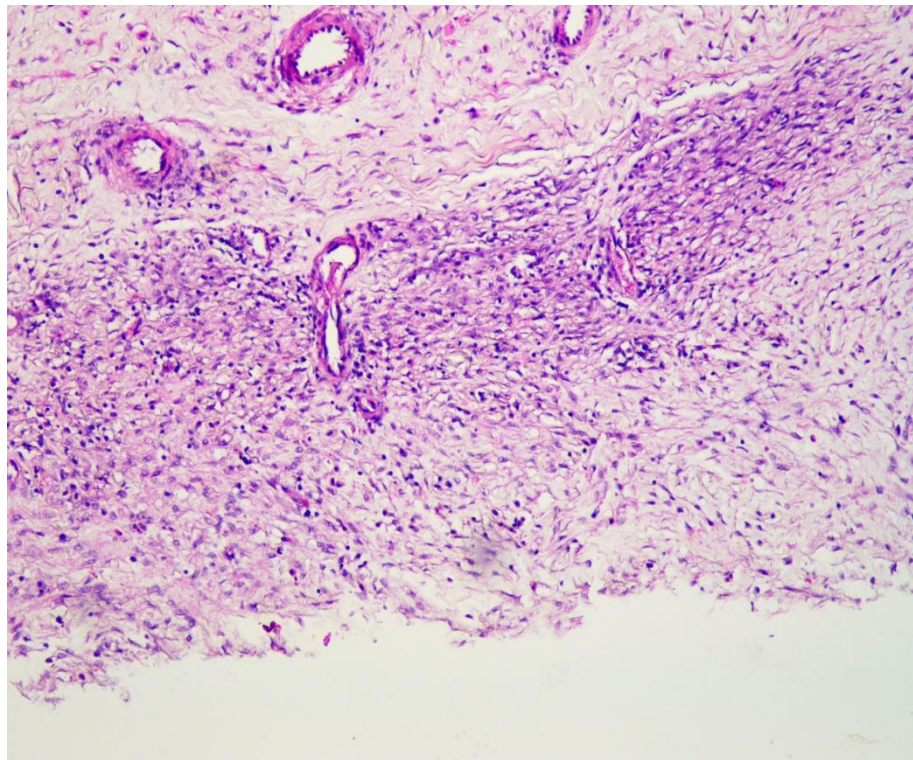


Рисунок 4.9 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 1 хв. Набряк субепітеліальної строми, колагенові волокна структуровані. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Також спостерігається мукоїдний набряк базальної мембрани ектопій із поширенням набряку на цитогенну строму (рис. 4.9 та 4.10). Судини артеріального типу малокровні, в периваскулярному просторі поодинокі лімфо- та гістіоцити. Колагенові волокна навколо ендометріюїдної кісти структуровані, із незначною кількістю фібробластів.

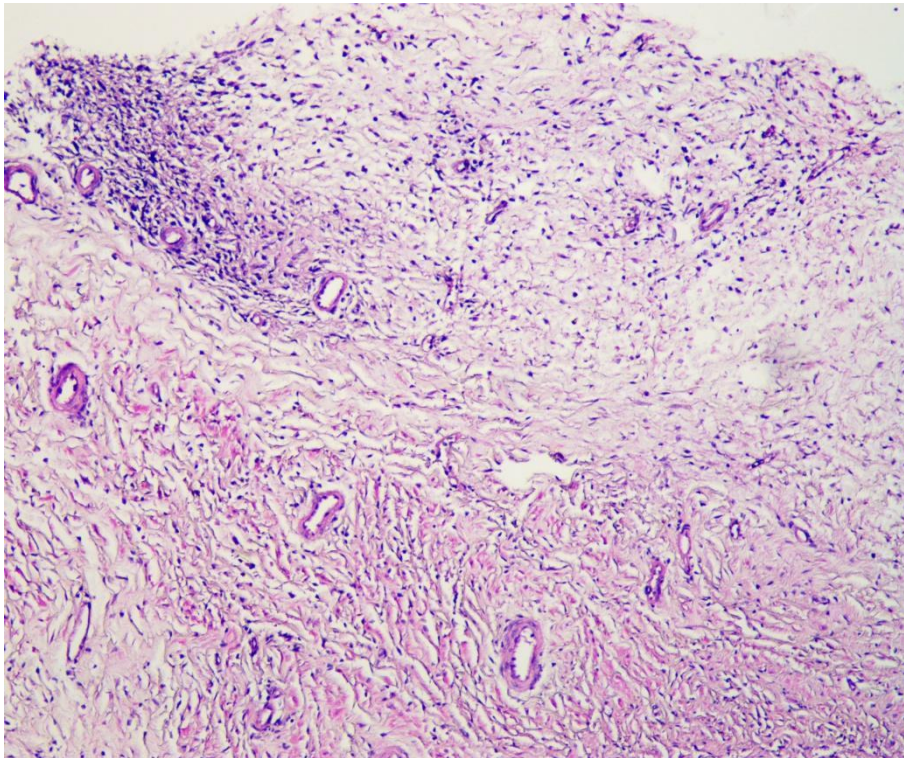


Рисунок 4.10 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу протягом 1 хв концентрація 56 %. Потовщення епітеліального шару через виражену гідропічну дистрофію епітеліоцитів. В екстрацелюлярному матриксі епітеліальної вистілки візуалізуються поодинокі лейкоцити.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження ендометріюїдної кісти кіркового шару яєчника при впливі етанолу протягом 3 хв концентрації 56 % встановило виражений вплив на глибокі шари кісти. Епітеліальний шар стонщувався переважно через виражені дистрофічно-некротичні зміни епітелію та частково відшаровувався під час проведення порізки тканини. В збережених



епітеліюцитах візуалізувались прояви гіаліново-крапельної дистрофії. Ядра зморщувались, візуалізувалась значна частина без'ядерних клітин. Площа цитоплазми клітин зменшувалась, мітози практично не візуалізувались.

В інтрацелюлярному матриксі візуалізувалась значна кількість лейкоцитів (рис. 4.11).

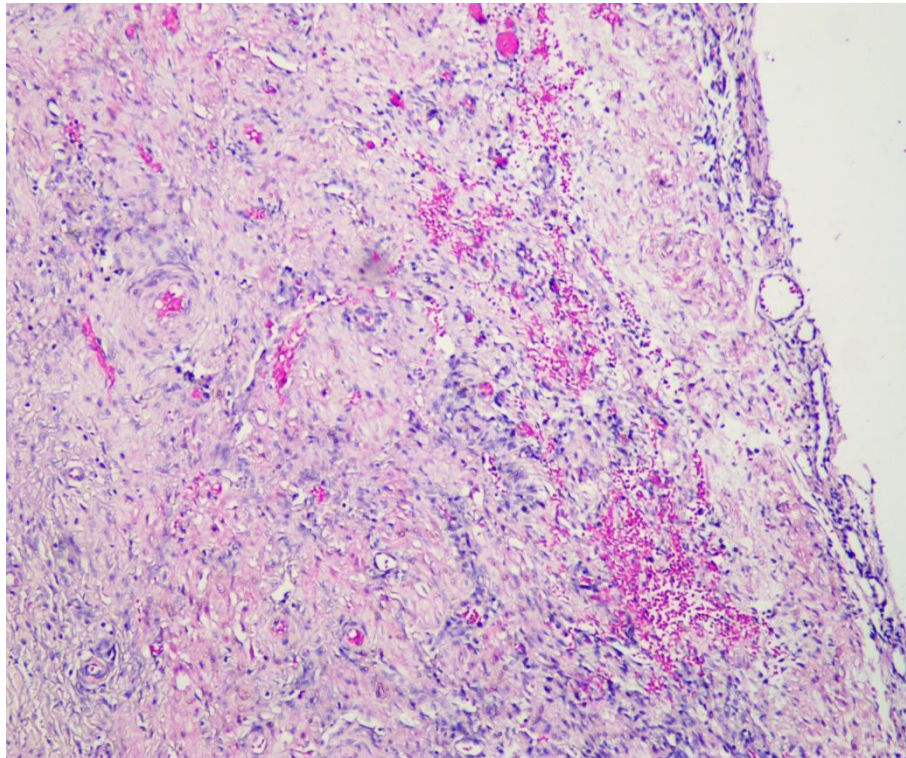


Рисунок 4.11 – Структура стінки ендометріїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 3 хв. Судини мікроциркуляторного русла розширені із проявами периваскулярних еритродіapedезів. Дифузна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромы, вогнищева лейкоцитарна інфільтрація. Зabarвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Спостерігався виражений мукоїдний набряк базальних мембран ектопій із поширенням набряку на строму (рис. 4.12). Судини артеріального типу незначно розширені, їх просвіти виповнені еритроцитами (рис. 4.12). Судини мікроциркуляторного русла розширені із проявами периваскулярних еритродіapedезів (рис. 4.11). Строма просякнута множинними лімфо-

гістіоцитарними інфільтратами. Хід частини колагенових волокон строми порушений через клітинні включення та помірний набряк. Екстрацелюлярний матрикс епітеліального шару містить значну кількість лейкоцитів (рис. 4.11).

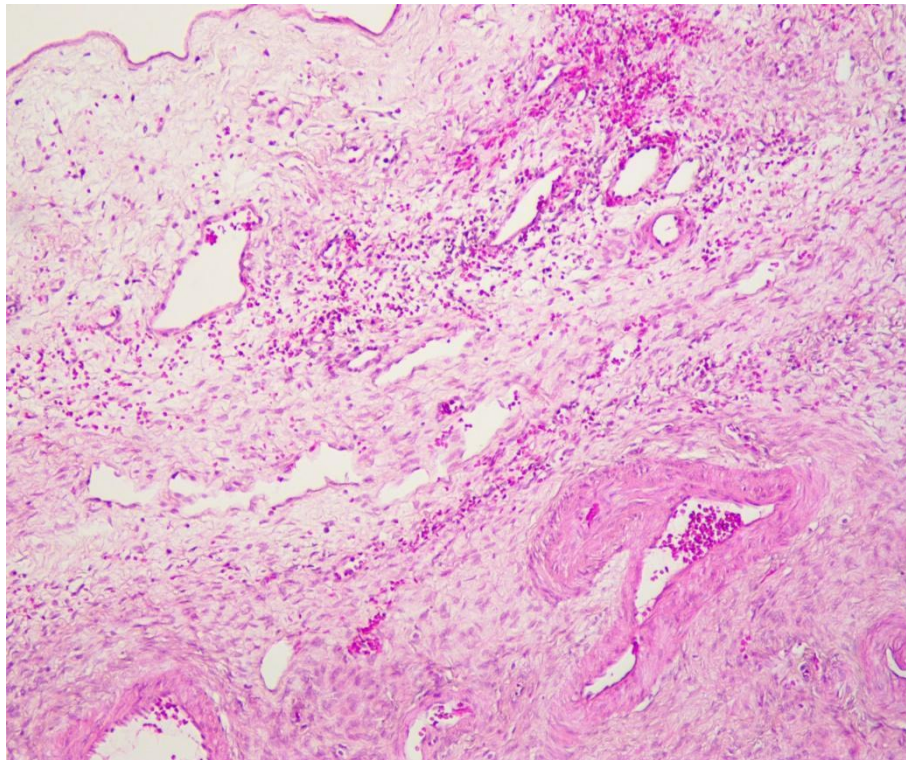


Рисунок 4.12 – Структура стінки ендометріїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 3 хв. Гострі розлади кровообігу в стінці кісти. Набряк базальної мембрани. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження ендометріїдної кісти кіркового шару яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 5 хв встановило значний вплив як на стінку кісти, так і оточуючу структуру кіркового шару яєчника. Візуалізувалось стоншення епітеліального шару переважно через прогресуючі дистрофічно-некротичні зміни епітелію (рис. 4.13 та 4.15). У верхніх шарах епітелію переважали дистрофічно-некротичні зміни. Значна частина клітин некротизувалась і злущувалась у просвіт (рис. 4.14). В збережених епітеліоцитах візуалізувались появи гіаліново-крапельної



дистрофії. Ядра зморщувались, переважали без'ядерні клітини. Площа цитоплазми, площа клітин зменшувалась, мітози не візуалізувались.

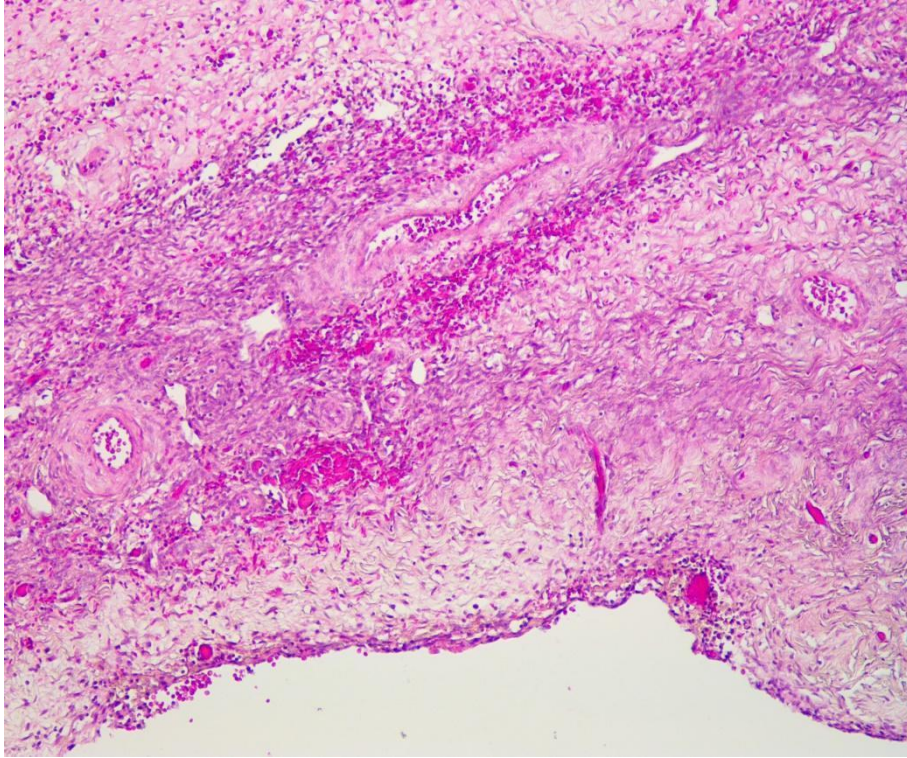


Рисунок 4.13 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 5 хв. Різке стоншення епітеліального шару стінки кісти. Повнокров'я мікроциркуляторного русла із еритродіapedезами.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В епітеліальному шарі візуалізувались поодинокі лейкоцити (рис. 4.14). Поряд із мукоїдним набряком наростав фібриноїдний набряк в базальних мембранах ектопій. Судини артеріального типу залишались незначно розширеними, проте малокровними. В судинах мікроциркуляторного русла виявлялось повнокров'я та периваскулярні діapedези (рис. 4.13). Строма просякнута множинними лімфо-гістіоцитарними інфільтратами із значною кількістю лейкоцитів. Хід частини колагенових волокон стромы порушений через клітинні включення та помірний набряк. В екстацелюлярному матриксі навколо залоз візуалізується значна кількість лейкоцитів (рис. 4.14 та 4.15).



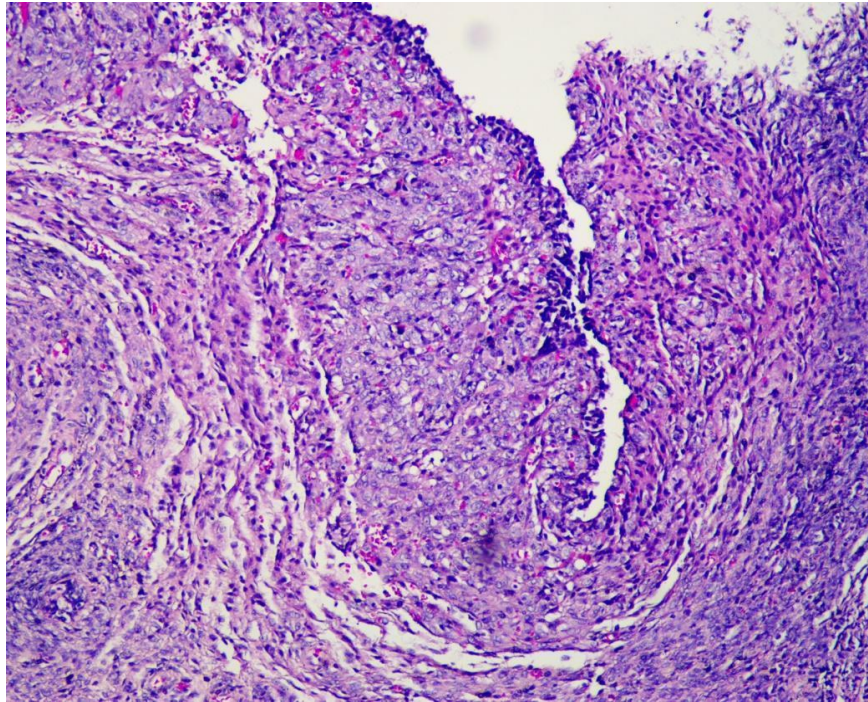


Рисунок 4.14 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 5 хв. Дистрофічні та некротичні зміни поверхневих шарів епітелію стінки кісти. Повнокров'я мікроциркуляторного русла із еритродіapedезами. Запальна інфільтрація колагенової строми. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

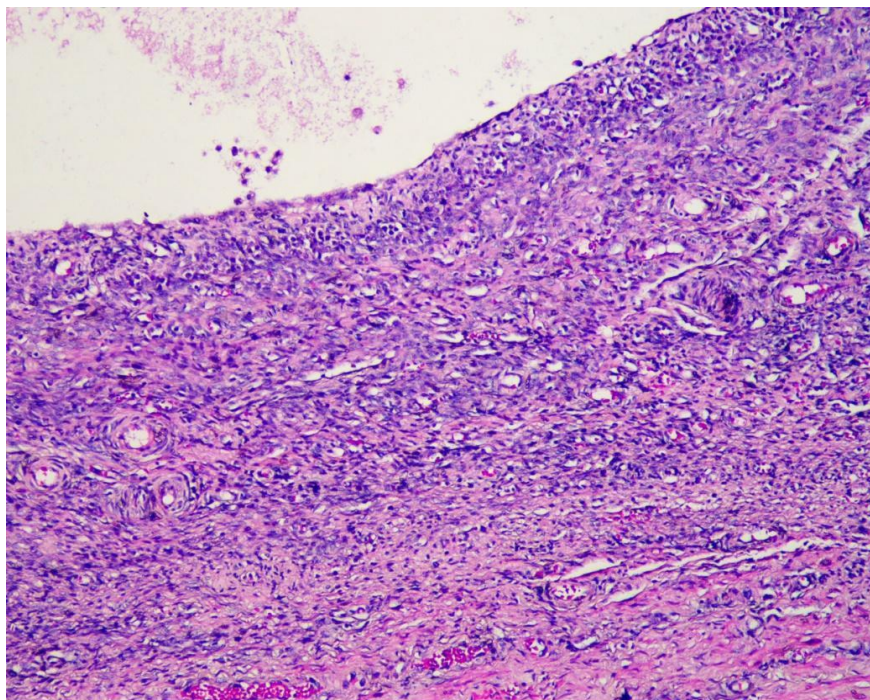


Рисунок 4.15 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 56 % етанолу протягом 5 хв. Стоншення епітеліального шару, повнокров'я мікроциркуляторного русла із еритродіapedезами. Значна запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



#### 4.2.4 Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу

Дослідження структури стінки ендометріюїдної кісти через 1 хв впливу 76 % етанолу встановило виражений вплив на епітеліальний шар. В поверхневому шарі епітеліального пласта візуалізувались виражені дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів у поєднанні із повнокров'ям судин дрібного калібру та формуванням дрібних еритродіapedезів (рис. 4.16).

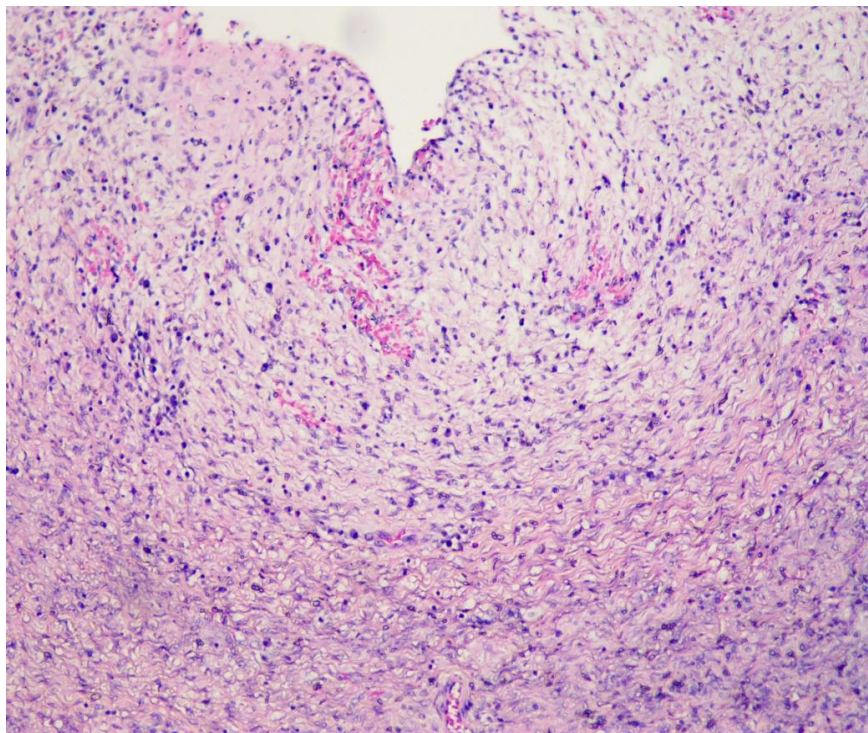


Рисунок 4.16 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу протягом 1 хв, концентрація 76 %. Дистрофічно-некротичні зміни поверхневого епітелію у поєднанні із впливом на судини мікроциркуляторного русла. Набряк базальної мембрани. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

В переважної більшості епітеліоцитів ядра деформовані, частково пікнотично зморщені. Цитоплазма просвітлена, із вакуольними включеннями. Контури клітин змінені. Серед епітеліоцитів візуалізуються

дрібні скупчення лімфоцитів. Базальна мембрана кісти потовщена, із проявами мукоїдного набряку.

Колагенові волокна навколо екстрацелюлярного матрикса розташовані рівномірно. Прояви набряку незначні. Клітинна інфільтрація лімфо- та гістіоцитами візуалізується переважно навколо судин. Просвіти судин містять поодинокі еритроцити (рис. 4.17).

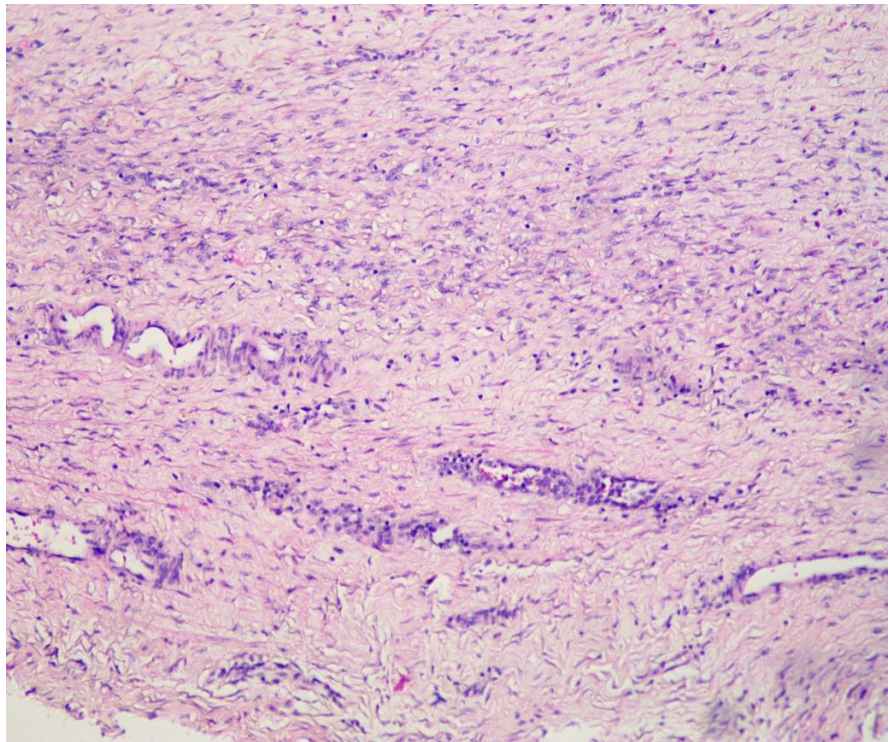


Рисунок 4.17 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу протягом 1 хв. Колагенові волокна навколо екстрацелюлярного матриксу із мінімальними змінами. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

×200

Дослідження структури стінки ендометріюїдної кісти через 3 хв впливу 76 % етанолу встановило суттєві структурні зміни. Епітеліальний пласт пошкоджувався практично по всій його товщині. Епітеліоцити зазнавали максимального пошкодження у вигляді переважно некротичних змін (рис. 4.18 та 4.19). При цьому візуалізувалась судинна реакція



мікроциркуляторного русла із формуванням еритродіapedезів та вираженої запальної інфільтрації. В базальній мембрані ендометріюїдної залози візуалізувався мукоїдний та фібриноїдний набряк (рис. 4.19).

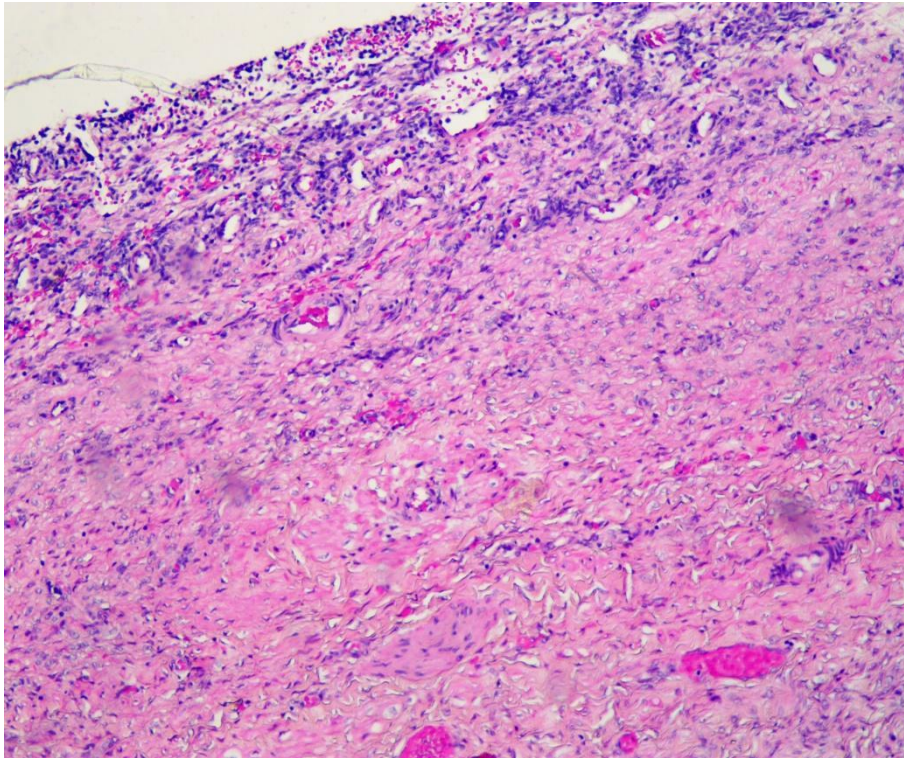


Рисунок 4.18 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу протягом 3 хв. Дистрофічно-некротичні зміни епітеліального пласта, виражена судинна реакція в залозистому та стромальному компонентах. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В колагеновій стромі судини дрібного калібру ставали повнокровними, наростав периваскулярний набряк, який поширювався по волокнах. Хід колагенових волокон ставав помірно хаотичним. Навколо судин візуалізувалась незначна кількість лімфо- та гістіоцитів (рис. 4.18).

Гістологічне дослідження ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу протягом 5 хв також встановило виражений вплив як на стінку кісти так і оточуючу структуру кіркового шару яєчника. Епітеліальний шар зазнавав переважно некротичних змін (рис. 4.20). В значній частини клітин

візуалізуються прояви гіаліново-крапельної дистрофії цитоплазми та деструкції контурів мембран. Ядра зморщені, частково просвітлені. Мітози не візуалізуються. Множинні прояви апоптозу. Судинна реакція в епітеліальному шарі мінімальна.

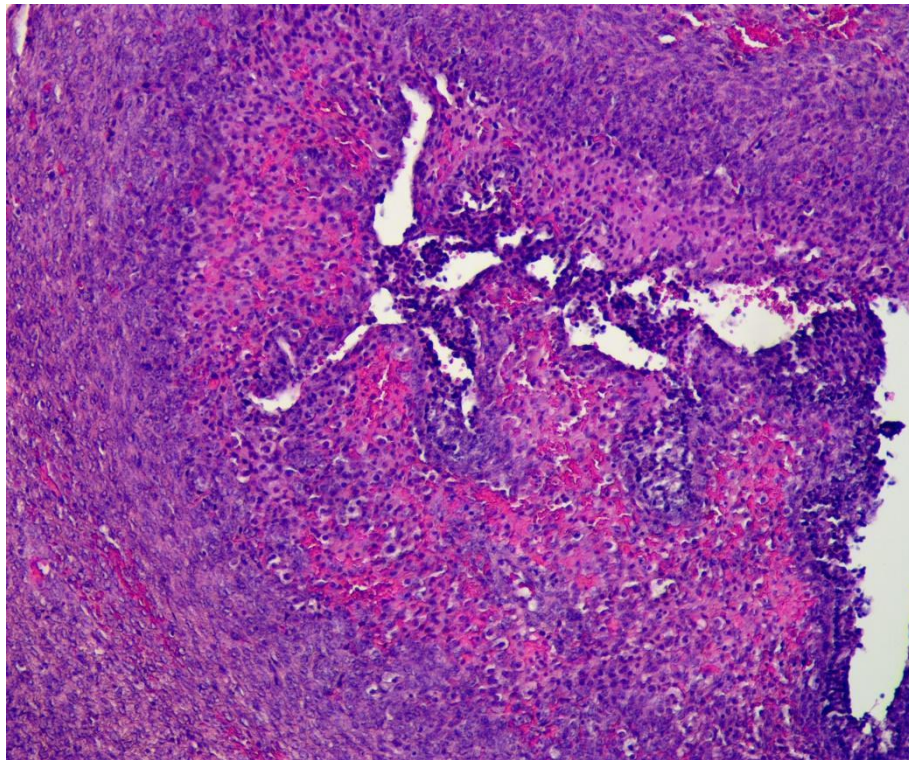


Рисунок 4.19 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу протягом 3хв. Виражена судинна реакція як в епітеліальному компоненті, так і в цитогенній стромі. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В колагеновій стромі базальної мембрани проявлявся як мукоїдний так і фібриноїдний набряк, який призводив до їх потовщення. Поряд із цим проявлялись ділянки фібриноїдного некрозу (рис. 4.21). Явища фібриноїдного набряку також наростали і в целюлярній стромі навколо стінки кісти і проявлялись потовщенням колагенової стромі, дрібновогнищевою лімфогістіоцитарною інфільтрацією та помірними дистрофічними змінами в клітинах (рис. 4.22).



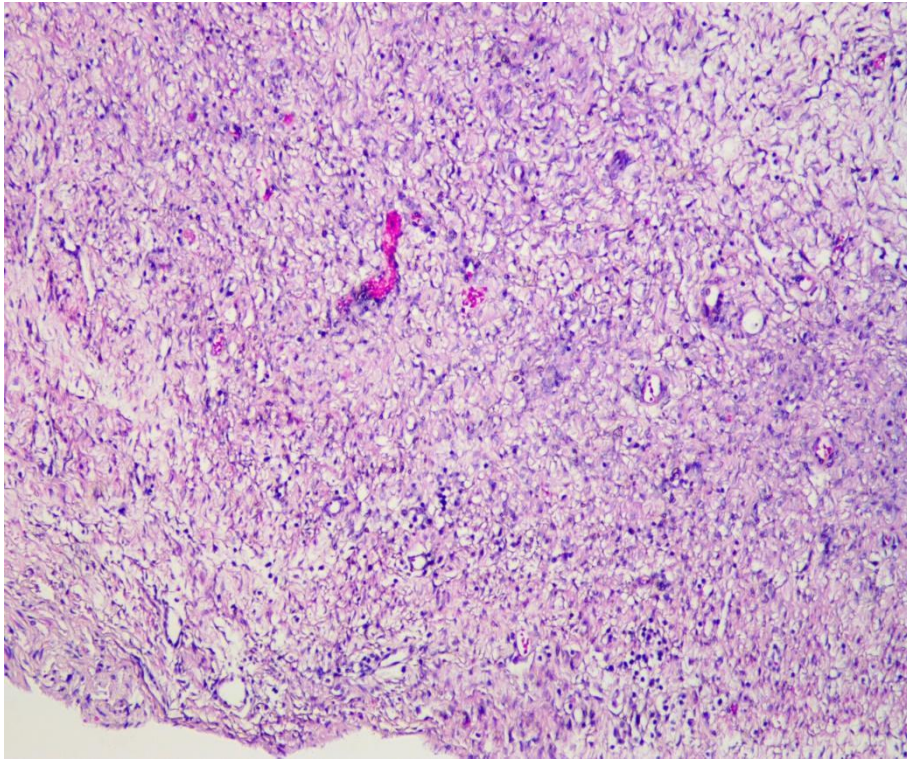


Рисунок 4.20 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу протягом 5 хв, концентрація 76 %. Виражені некротичні зміни епітелію ендометріюїдної залози, деструкція мембран. Апоптоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

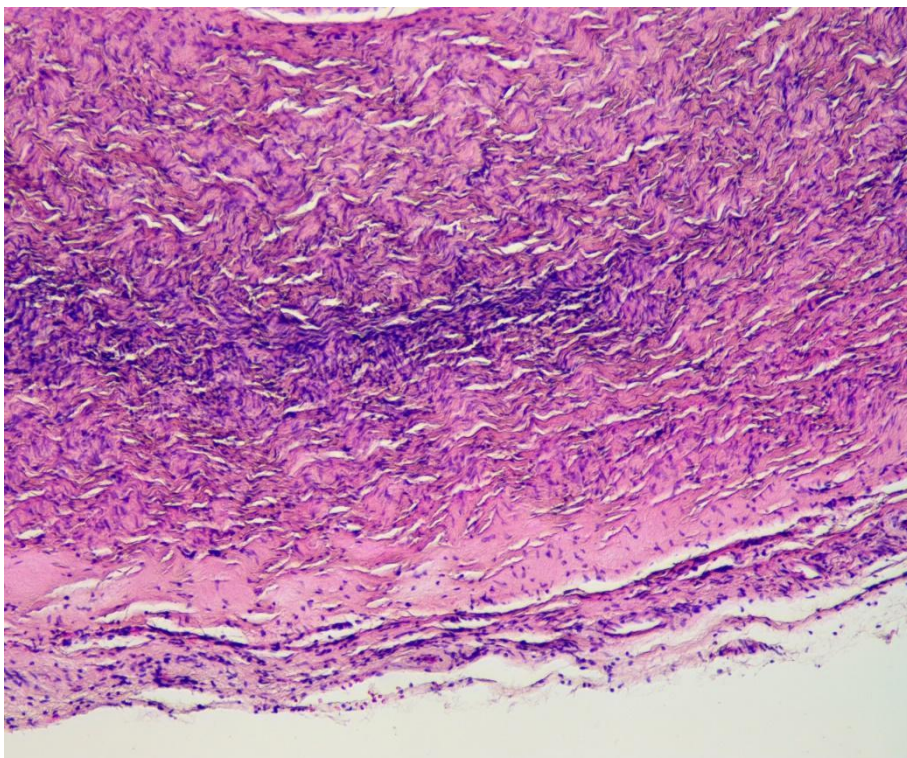


Рисунок 4.21 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу протягом 5 хв, концентрація 76 %. Деструкція базальної мембрани стінки кісти. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



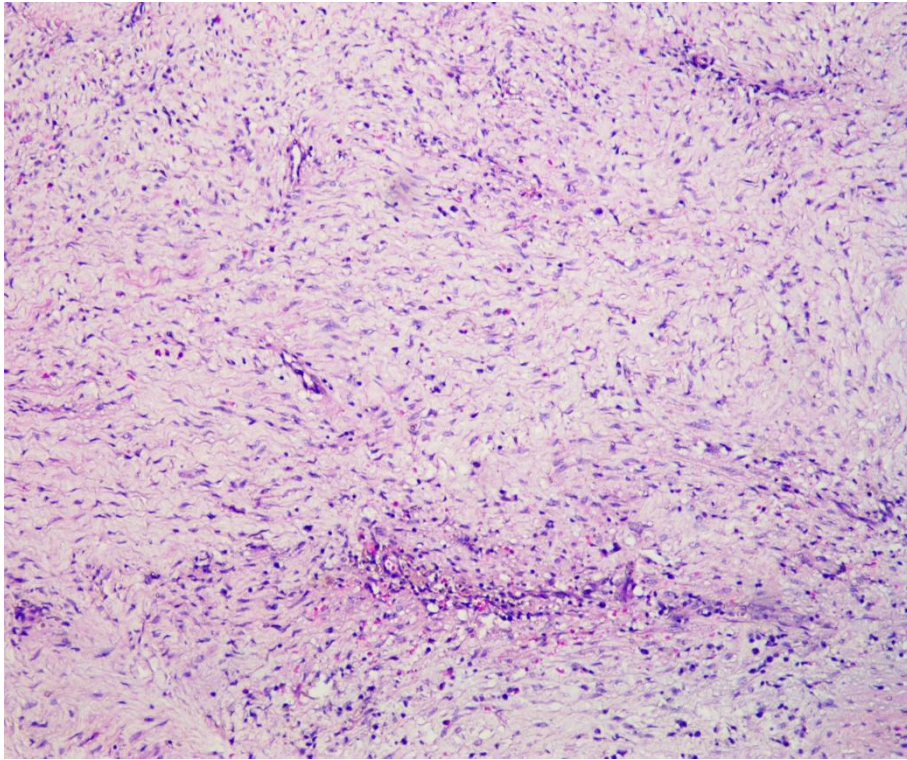


Рисунок 4.22 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі етанолу протягом 5 хв, концентрація 76 %. Набряк колагенової строми екстрацелюлярного матриксу. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

#### 4.2.5 Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу

Гістологічне дослідження стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 1 хв встановило виражені дистрофічні зміни епітеліального шару. Так в переважній більшості епітеліоцитів виявились прояви коагуляції внутрішньоклітинних мембран, помірне зморщення ядер, деформація контурів клітин, сплющення та часткове видовження епітеліоцитів. Візуалізується набряк екстрацелюлярного матриксу (рис. 4.23). Поряд із цим візуалізується набряк базальної мембрани без поширення його на цитогенну строми (рис. 4.24). Судини мікроциркуляторного русла та артеріоли малокровні, дещо сплющені, в периваскулярному просторі поодинокі лімфо- та гістіоцити (рис. 4.24).

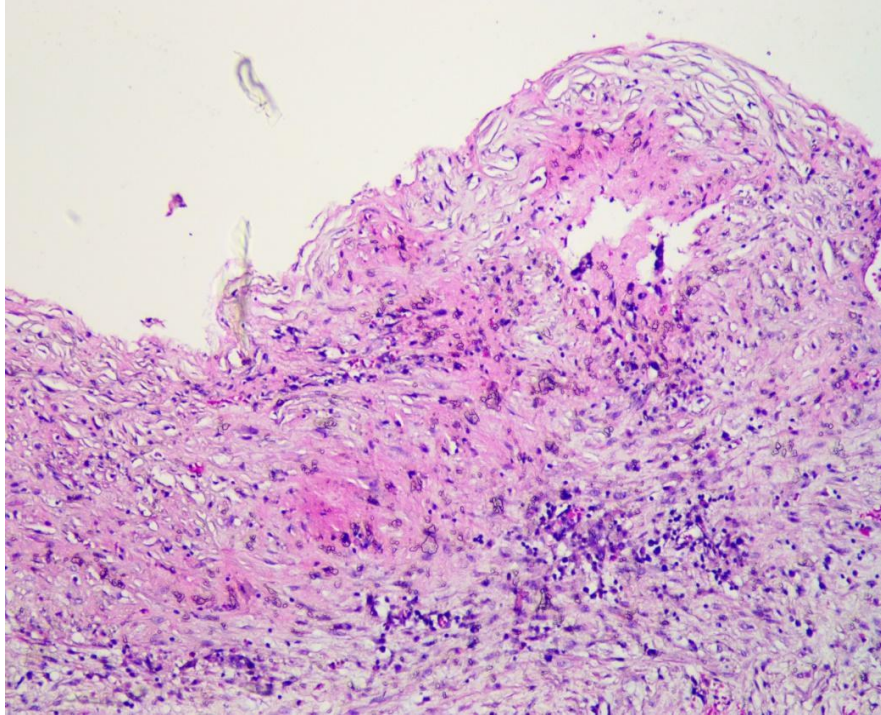


Рисунок 4.23 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 1 хв. Дистрофічні зміни епітеліоцитів. набряк екстрацелюлярного матриксу, набряк базальної мембрани. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

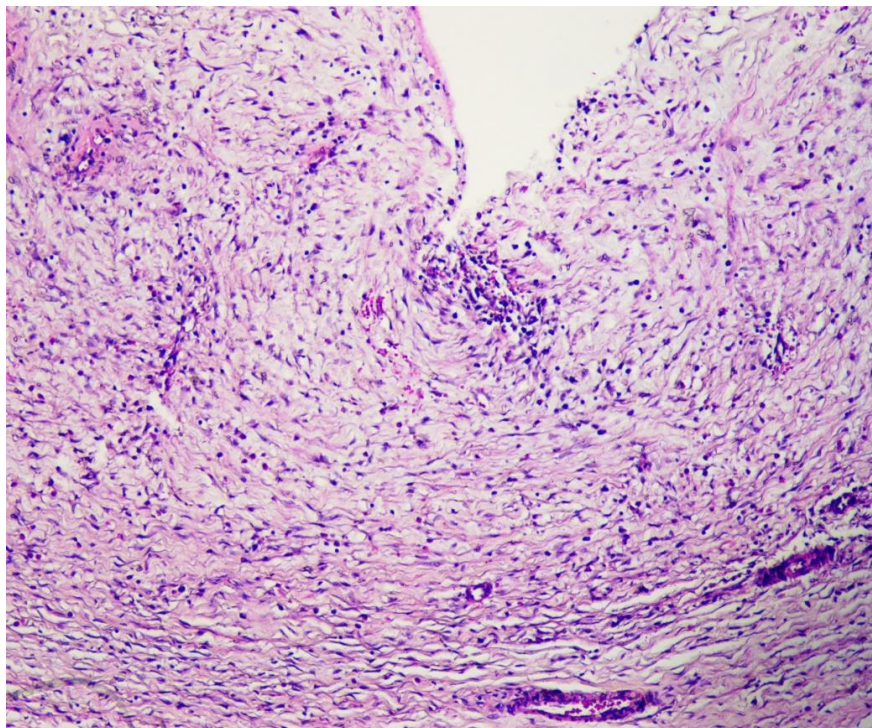


Рисунок 4.24 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 1 хв. Виразені дистрофічно-некротичні зміни епітелію кісти, вогнищева запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$



Колагенові волокна навколо ендометріюїдної кісти структуровані, із незначною кількістю фібробластів (рис. 4.24).

Гістологічне дослідження стінки видаленої ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 3 хв виявило глибокі дистрофічні зміни епітеліального шару. Практично усі клітини епітеліального шару різко сплющувались, цитоплазма була незначною, базофільною, однорідною що свідчило про глибоку коагуляцію білка. Ядра клітин пікнотично зморщувались, сплющувались. Клітини усіх шарів кісти залишались деформованими. В поверхневих шарах епітелій із проявами некрозу та апоптозу (рис. 4.25). В екстра целюлярному матриксі набряк не спостерігався. Ураження тканини поширювалось на глибокі шари, включаючи базальні мембрани аж до судин середнього калібру (рис. 4.24).

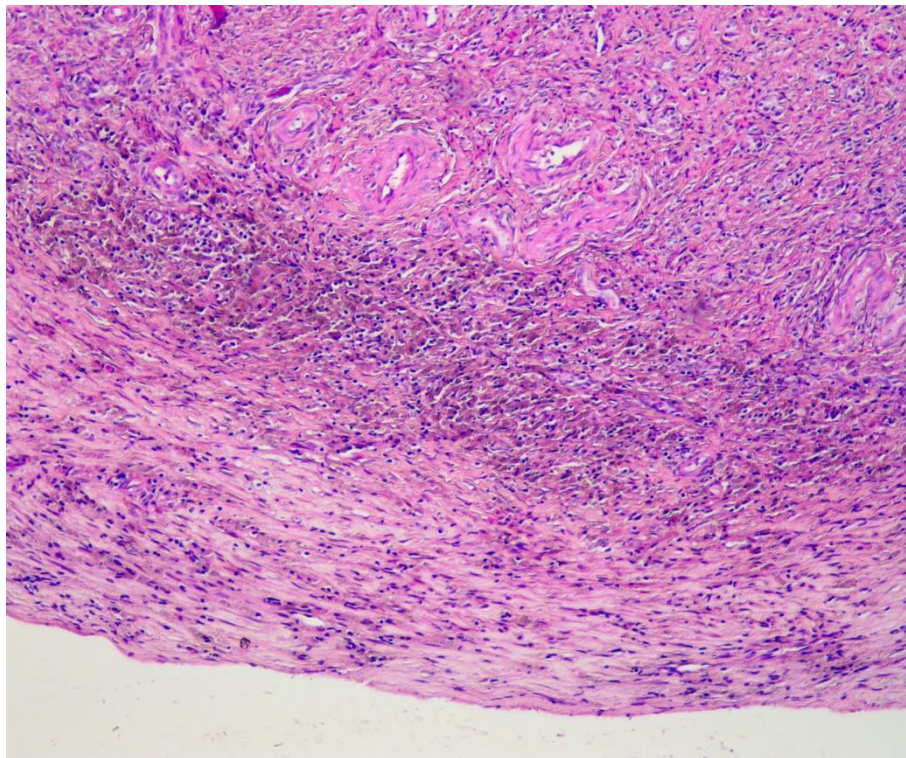


Рисунок 4.25 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 3 хв. Внутрішньоклітинна коагуляція білкових мембран епітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



Просвіти судин не містили еритроцитів, периваскулярний набряк не спостерігався. Колагенові волокна навколо ендометріюїдної кісти помірно звивисті, із незначною кількістю фіброblastів (рис. 4.26).

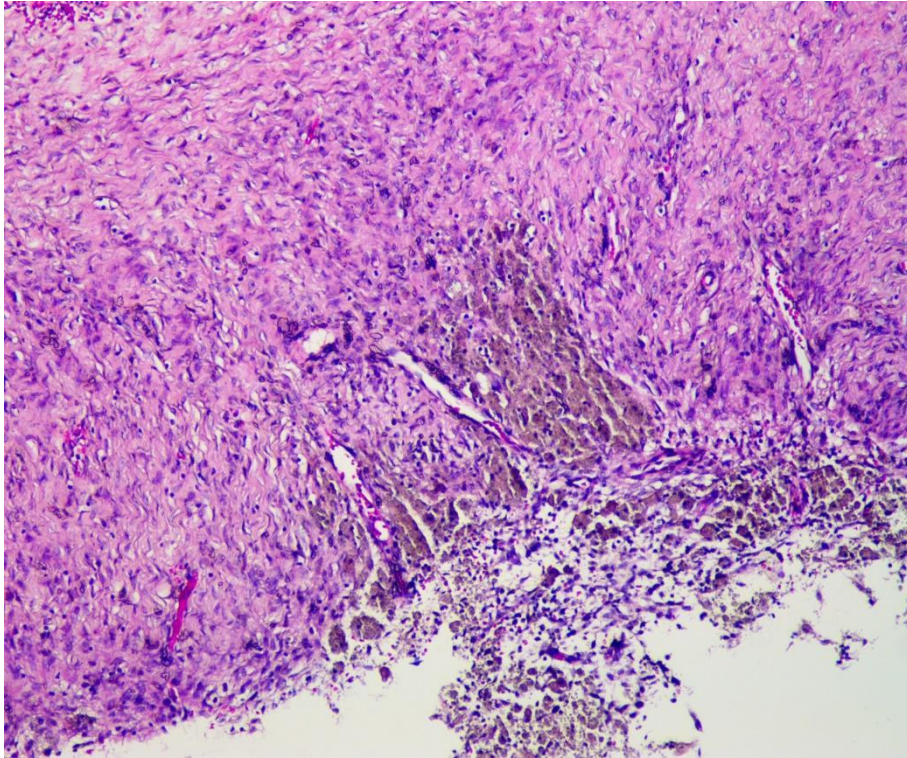


Рисунок 4.26 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 3 хв. Дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів поверхневого шару, вогнищевий гемосидероз. Дещо змінений хід колагенових волокон навколо кісти. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 5 хв виявило глибокі деструктивні зміни. Переважаюча більшість епітеліоцитів зазнавали виражених дистрофічно-некротичних змін (рис. 4.27). Практично усі клітини епітеліального шару залишались деформованими, сплющеними. Ядра переважної більшості епітелію із проявами пікнозу. Цитоплазма клітин проявлялась у вигляді тоненького обідка. Порушувалась або стиралась рядність епітелію.

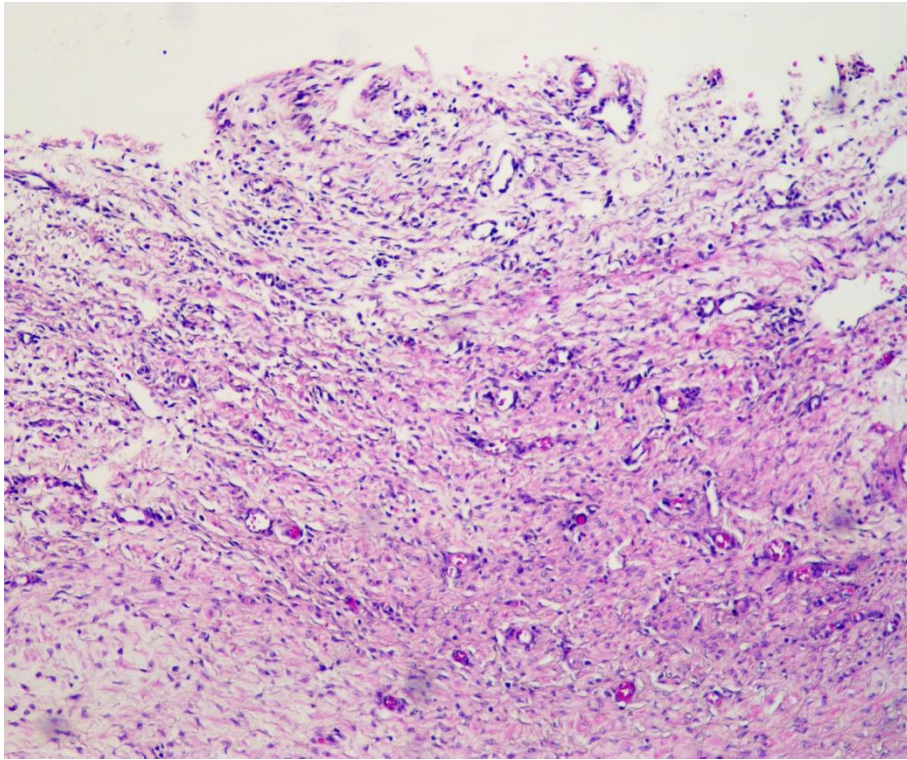


Рисунок 4.27 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 5 хв. Дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів.

Повнокров'я судин мікроциркуляторного русла із формуванням дрібновогнищевих лімфо-гістіоцитарних інфільтратів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Судини мікроциркуляторного русла в базальній мембрані дещо розширювались, містили незначну кількість еритроцитів, периваскулярний набряк не візуалізувався. Колагенова строма базальних мембран мала прояви фібриноїдного набряку, проте стоншувалась (рис. 4.28). Колагенові волокна поза базальною мембраною дещо деформувались, їх хід ставав звивистим. Судини мікроциркуляторного русла візуалізувались слабо, містили незначну кількість еритроцитів (рис. 4.29). Навколо судин візуалізувались дрібновогнищеві проте множинні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати (рис. 4.29). В клітинах цитогенної строми, що оточують ендометріюїдну залозу, також спостерігались значні поля ураження у вигляді деструкції клітин та волокон



із формуванням дрібно вогнищевих некрозів. Судинна реакція залишалась зниженою, що свідчить про глибокі ділянки ураження тканини.

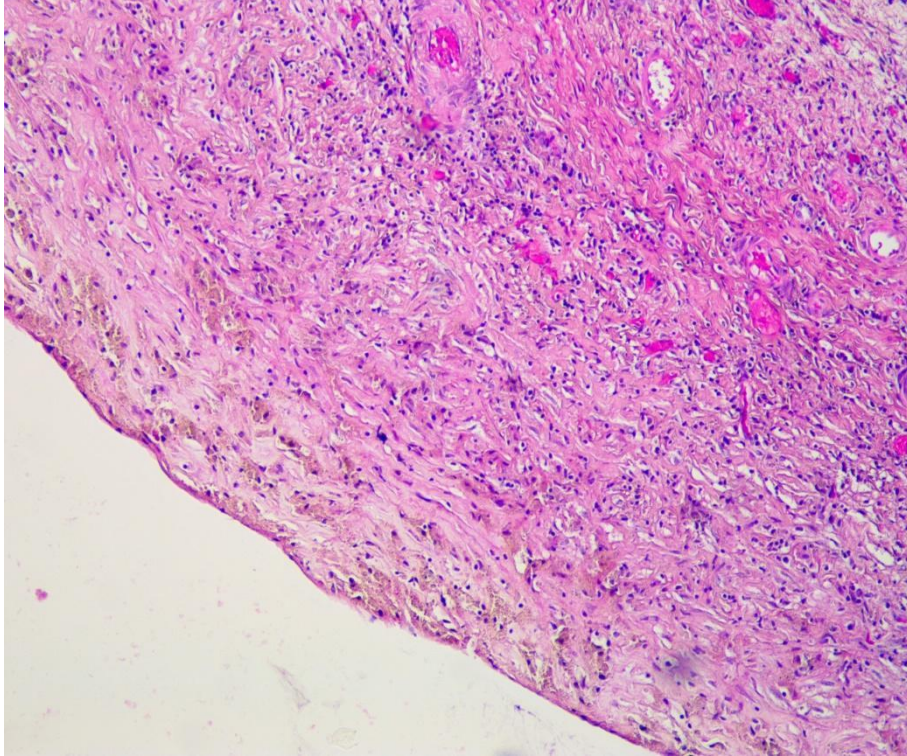


Рисунок 4.28 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 5 хв. Некротичні зміни епітелію кісти, деструкція базальних мембран. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Таким чином, етанол у різних його концентраціях має виражений вплив на епітеліальний шар ендометріюїдної кісти та її базальну мембрану.

56 % етанол у досліджуваний період впливу призводить до помірних дистрофічних, частково некротичних змін епітеліального шару із частковим ураженням базальної мембрани кісти.

76 % етанол у досліджуваний період 1,3,5 хв призводить до виражених дистрофічних та дистрофічно-некротичних змін епітеліального шару із глибокими ураженнями базальної мембрани проте із помірними впливами на оточуючу залозу цитогенну строму.

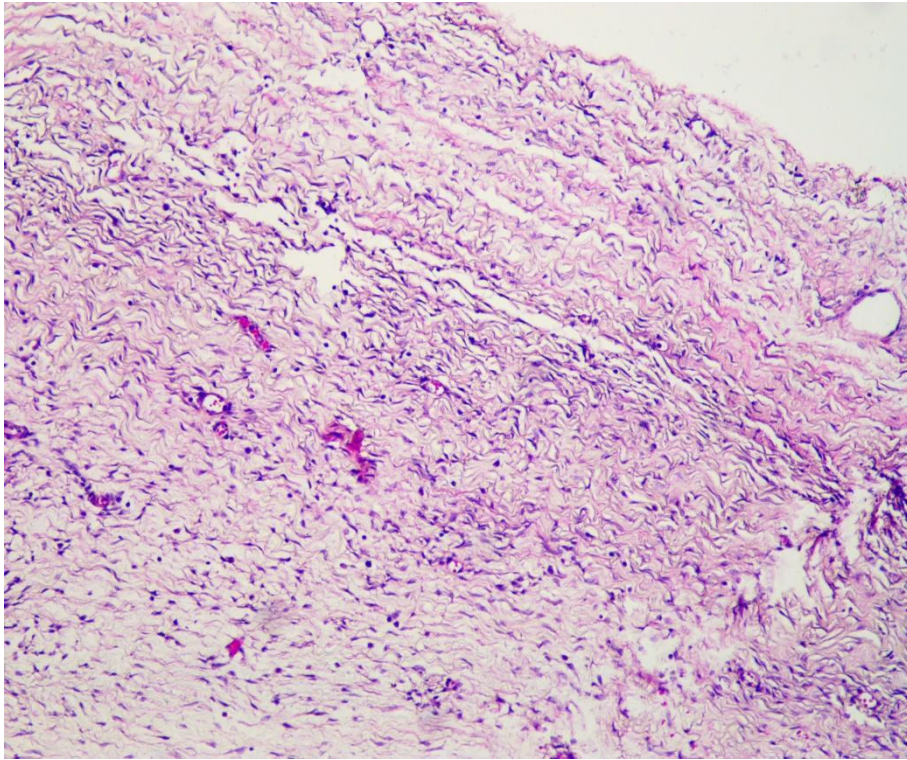


Рисунок 4.29 – Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 96 % етанолу протягом 5 хв. Деструкція базальної мембрани ендометріюїдної кісти та виражені дистрофічні зміни клітинних елементів цитогенної стромы навколо залоз. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

Вплив 96 % етанолу у досліджуваний період проявляється глибокими деструктивними змінами епітеліального шару залози, її базальної мембрани та значний деструктивний вплив на оточуючу залозу цитогенну строму, що супроводжується некротичними змінами тканини.

Глибокі ушкодження базальної мембрани кісти призводять до деструкції кісти мінімізують її повторне виникнення.

Вибір концентрації етанолу підбирається індивідуально, щоб мінімізувати вплив на оточуючу тканину яєчника і залежить від товщини стінки ендометріюїдної кісти та очікуваного впливу на стінку кісти, в тому числі на оточуючу цитогенну строму.

4.3 Стан гормонального фону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям та особливості фолікулогенезу в протоколах стимуляції овуляції із антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону

Аналізуючи стан гормонального фону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження, виявлено достовірно нижчий рівень сироваткового АМГ у жінок, які пройшли оперативне лікування ендометріоми відносно жінок, яким була проведена склеротерапія ендометріюїдних кіст яєчника.

Концентрація ФСГ у жінок другої групи дослідження, в яких була проведена цистектомія, навпаки була незначно вищою відносно концентрації ФСГ пацієнтів першої групи дослідження, які пройшли консервативне лікування, що в принципі не становило статистичної різниці. Проте, статистичну різницю між собою складала пацієнти із ендометріоз-асоційованим та трубним фактором безпліддя. У жінок обох груп дослідження рівень ФСГ відзначався на достовірно вищих рівнях, ніж у пацієнтів групи контролю.

Рівень ЛГ у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження був вищий відносно контрольної групи жінок із трубним фактором безпліддя. Після проведення оперативного втручання рівень ЛГ другої групи жінок незначно знижувався, що в принципі не становило статистичної різниці із першою групою пацієток, яким проводилась консервативна терапія із лікування ендометріозу яєчників, проте ймовірно дані результати впливали на діаметральне розходження ЛГ та ФСГ, що знижувало їх співвідношення.

Концентрація естрадіолу у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям була в аналогічній динаміці із концентрацією ЛГ. Жінки обох дослідних груп мали вище значення гормону відносно жінок групи контролю, проте це не становило статистичної різниці (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Характеристика гормонального фону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям (n=136).

Призначення	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)	p
АМГ, нг/мл	1,38 ± 0,44	0,62 ± 0,21	2,75 ± 1,40	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
ФСГ, МО/л	10,30 ± 1,70	11,35 ± 1,95	5,80 ± 1,45	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> <0,05)**
ЛГ, МО/л	8,40 ± 1,70	7,95 ± 1,88	5,65 ± 1,50	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Співвідношення ЛГ/ФСГ	0,81	0,70	0,97	
Естрадіол E2, пг/мл	53,7 ± 22,1	45,5 ± 17,8	34,8 ± 19,7	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Прогестерон а 2–3 день менструаль- ного циклу, нг/мл	0,98 ± 0,12	1,15 ± 0,15	0,92 ± 0,17	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами.				

У пацієток першої групи, яким було здійснено прегравідарну підготовку та склеротерапію середня сумарна доза гонадотропінів у розрахунку на один цикл контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами ГнРГ склала (2200 ± 95,5) МО, тоді як у пацієток другої групи, яким в анамнезі було проведено оперативне лікування, середня сумарна доза гонадотропінів у розрахунку на один цикл контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами ГнРГ була більшою та склала (2525 ± 105,5) МО, що несло статистично достовірну різницю між пацієтками із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли різний

шлях лікування ендометріозу яєчників перед протоколом ЕКЗ, ( $p_{1-2} < 0,05$ ). В третій контрольній групі цей показник складав ( $2125 \pm 85,5$ ) МО, та статистично не складав ніякої різниці із пацієнтками першої групи із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативний метод лікування ендометріоми перед протоколом ЕКЗ. Тривалість контрольованої оваріальної стимуляції та необхідну дозу препаратів визначали за допомогою гормонального та ультразвукового дослідження.

Також нами було виявлено, що у пацієток першої групи тривалість введення ант-ГнРГ “Оргалутран” 0,25 мг та тривалість контрольованої стимуляції овуляції була меншою, ніж у другій групі на 13,72 % та на 6,25 % відповідно (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Характеристика протоколів КОС у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям (n=136)

Призначення	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)	p
Сумарна середня доза рФСГ, МО	$2200 \pm 95,5$	$2525 \pm 105,0$	$2125 \pm 85,5$	( $p_{1-2} < 0,05$ )* ( $p_{1-3} > 0,05$ )
Тривалість введення ант-ГнРГ “Оргалутран” 0,25 мг, дні	$4,4 \pm 0,14$	$5,1 \pm 0,21$	$4,6 \pm 0,18$	( $p_{1-2} < 0,05$ )* ( $p_{1-3} > 0,05$ )
Тривалість стимуляції, дні	$10,5 \pm 0,20$	$11,2 \pm 0,24$	$10,75 \pm 0,29$	( $p_{1-2} < 0,05$ )* ( $p_{1-3} > 0,05$ )
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами.				

Виявлено, що у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах контрольованої оваріальної стимуляції із антагоністами ГнРГ в

першій групі, яким проводилась склеротерапія та прегравідарна підготовка, середнє число фолікулів  $> 18$  мм становить  $14,81 \pm 3,15$ , що статистично більше стосовно кількості таких фолікулів пацієток другої групи, яким було проведено оперативне лікування –  $9,35 \pm 2,20$ , ( $p_{1-2} < 0,05$ ) та вірогідно не відрізнялося від групи контролю –  $17,55 \pm 3,90$  ( $p_{1-3} > 0,05$ ).

Товщина ендометрію в день введення тригера овуляції вірогідно не відрізнялась власне між пацієтками із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження, а також між ними та групою контролю ( $p_{1-2} > 0,05$ ), ( $p_{1-3} > 0,05$ ).

Рівень прогестерону в день введення тригера овуляції у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям першої групи, яким була виконана склеротерапія із прегравідарною терапією перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністом ГнРГ, становив  $(1,1 \pm 0,45)$  нг/мл, та статистично не відрізнявся від пацієток групи контролю із трубним фактором безпліддя, в яких становив  $(0,9 \pm 0,51)$  нг/мл, ( $p_{1-3} > 0,05$ ), проте відносно жінок цих двох груп статистично відрізнявся рівень прогестерону жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які перенесли оперативне втручання –  $(3,22 \pm 0,65)$  нг/мл ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Рівень естрадіолу на день введення тригера овуляції у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження був незначно вищий стосовно жінок контрольної групи із трубно-перитонеальним фактором безпліддя, проте статистично це не мало ніякого значення ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} > 0,05$ ).

Рівень сироваткового тестостерону у першій і третій групі, тобто у групі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які перенесли консервативний метод лікування ендометріоми та отримали прегравідарну терапію, яка включала препарати ДГЕА, що виявилось ефективним –  $(1,50 \pm 0,22)$  нг/мл та групі жінок із трубним фактором безпліддя  $(1,65 \pm 0,24)$  нг/мл статистично не відрізнявся ( $p_{1-3} > 0,05$ ), проте виявлена



достовірна різниця у концентрації гормону між жінками першої групи із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне лікування ендометріозу яєчників та жінками другої групи, в яких в анамнезі було оперативне лікування та концентрація гормону була значно нижча ( $0,52 \pm 0,18$ ) нг/мл ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Аналогічну тенденцію мав рівень фолікулярного тестостерону, який між першою дослідною групою жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям ( $13,97 \pm 2,58$ ) та контрольною групою жінок із трубним фактором безпліддя ( $16,29 \pm 3,32$ ) значної статистичної різниці не становив ( $p_{1-3} > 0,05$ ), проте значну статистичну різницю було зафіксовано між обома дослідними групами жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які відрізнялись між собою консервативною та оперативною технікою лікування ендометріозу яєчників ( $8,65 \pm 2,89$ ), ( $p_{1-2} < 0,05$ ), що в подальшому впливало на рекрутинг фолікулів та клінічні результати в програмах ЕКЗ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Характеристика фолікулогенезу в день введення тригера овуляції (n=136)

Показник	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)	p
1	2	3	4	5
Кількість фолікулів діаметром $\geq 18$ мм	$14,81 \pm 3,15$	$9,35 \pm 2,20$	$17,55 \pm 3,90$	$(p_{1-2} < 0,05)^*$ $(p_{1-3} > 0,05)$
Товщина ендометрію, мм	$10,21 \pm 1,61$	$9,72 \pm 1,45$	$10,55 \pm 1,30$	$(p_{1-2} > 0,05)$ $(p_{1-3} > 0,05)$
Рівень прогестерону, нг/мл	$1,1 \pm 0,45$	$3,22 \pm 0,65$	$0,9 \pm 0,51$	$(p_{1-2} < 0,05)^*$ $(p_{1-3} > 0,05)$

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5
Рівень естрадіолу, пг/мл	1105,40 ± 105,1	1185,55 ± 110,8	1090,48 ± 95, 15	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Рівень сироваткового тестостерону, нг/мл	1,50 ± 0,22	0,52 ± 0,18	1,65 ± 0,24	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Рівень фолікулярного тестостерону, нг/мл	13,97 ± 2,58	8,65 ± 2,89	16,29 ± 3,32	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами.				

4.4 Клінічна характеристика результатів лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя жінок у протоколах стимуляції овуляції із антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону в залежності від консервативного чи оперативного методу ведення пацієнтів до програм допоміжних репродуктивних технологій

За результатами дослідження, середня кількість ооцитів, які були отримані від пацієнок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, та яким була виконана склеротерапія у поєднанні із прегравідарною підготовкою перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ, становила  $11,90 \pm 3,18$ , та статистично не відрізнялася від середньої кількості отриманих ооцитів пацієнок із трубним фактором безпліддя  $13,40 \pm 4,15$ , проте статистично значима різниця була між середньою кількістю ооцитів першої та другої групи жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які перенесли консервативне та оперативне лікування ендометріоми відповідно.

Абсолютно таку ж статистичну тенденцію, як і середня кількість всіх вилучених ооцитів мала середня кількість зрілих (МП), незрілих (МІ) та глибоко незрілих (GV) ооцитів, що вказує на те, що операція цистектомії несе згубний вплив на овуляторний резерв жінок у багатьох планах. По-перше, скорочується абсолютне число фолікулів при оперативній тактиці лікування ендометріозу, по-друге, часткова резекція яєчника знижує рівень концентрації статевих гормонів, що також чинить негативний вплив на рекрутинг яєчників [242] (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Характеристика отриманих ооцитів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям

Показник	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)	p
Середня кількість отриманих ооцитів	11,90 ± 3,18	6,45 ± 2,25	13,40 ± 4,15	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість зрілих ооцитів (МП)	9,60 ± 1,95	5,25 ± 1,35	10,5 ± 2,19	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість незрілих ооцитів (МІ)	1,40 ± 0,18	0,75 ± 0,11	1,8 ± 0,38	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість глибоко незрілих ооцитів (GV)	0,90 ± 0,15	0,45 ± 0,12	1,1 ± 0,21	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Примітка 1. * – вірогідна різниця між 1 і 2 групами. Примітка 2. ** – вірогідна різниця між 1 і 3 групами.				

Середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN) у групі жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли лікування ендометріюми методом склеротерапії та прегравідарну підготовку перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністом ГнРГ, становила  $7,61 \pm 1,29$ , що статистично не відрізняється від середньої кількості ооцитів жінок із трубним фактором безпліддя  $8,02 \pm 1,50$ , проте є достовірна різниця між середньою кількістю ооцитів, які нормально запліднились, жінок першої і другої групи дослідження, тобто жінок, які пройшли консервативне і оперативне лікування ендометріозу яєчників відповідно.

Аналіз даних нашого дослідження також показав, що середня кількість незапліднених ооцитів (0PN) мала аналогічну динаміку, як і середня кількість ооцитів, яка нормально запліднилась (2PN) у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження ( $2,20 \pm 0,38$  та  $1,30 \pm 0,29$  відповідно) та групи контролю ( $2,10 \pm 0,33$ ). Середня кількість ооцитів, яка ненормально запліднилась (1PN) та середня кількість ооцитів, яка ненормально запліднилась (3PN) у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям обох груп дослідження та жінок із трубним фактором безпліддя групи контролю статистично між собою не відрізнялась.

У програмах ЕКЗ середня кількість бластоцист, яку отримали від жінок першої ( $3,9 \pm 0,31$ ) та третьої групи ( $4,5 \pm 0,25$ ) дослідження, тобто від жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне лікування ендометріюми методом склеротерапії та прегравідарної терапії перед протоколом стимуляції овуляції із антагонісом ГнРГ та жінок групи контролю із трубним фактором безпліддя статистично не відрізняється, проте є достовірна різниця між пацієнтками першої та другої групи дослідження ( $1,5 \pm 0,21$ ), які пройшли консервативне та оперативне лікування ендометріюми відповідно.

Частота запліднення, частота дроблення зиготи та частота бластуляції є віддзеркаленням середньої кількості ооцитів жінок, які запліднювались в

програмах екстракорпорального запліднення, та виявляють ту тенденцію, яка була притаманна для жінок окремих груп дослідження та групи контролю на рівні дозрівання фолікулів та отриманні ооцитів шляхом трансвагінальної пункції (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Характеристика отриманих ембріонів у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Показник	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)	p
Середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN)	7,61 ± 1,29	3,25 ± 1,17	8,02 ± 1,50	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість незапліднених ооцитів (0PN)	2,20 ± 0,38	1,30 ± 0,29	2,10 ± 0,33	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднились (1PN)	0,38 ± 0,16	0,39 ± 0,15	0,43 ± 0,22	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Середня кількість ооцитів, які ненормально запліднились (3PN)	0,41 ± 0,22	0,31 ± 0,19	0,35 ± 0,18	(p <sub>1-2</sub> >0,05) (p <sub>1-3</sub> >0,05)
Частота запліднення, %	76,36	65,83	71,54	
Частота дроблення зиготи, %	69,18	54,16	65,20	
Частота бластуляції, %	35,45	25	36,58	
Кількість бластоцист	3,9 ± 0,31	1,5 ± 0,21	4,5 ± 0,25	(p <sub>1-2</sub> <0,05)* (p <sub>1-3</sub> >0,05)

Примітка 1. \* – вірогідна різниця між 1 і 2 групами.

Примітка 2. \*\* – вірогідна різниця між 1 і 3 групами.

Частота настання вагітності, а також частота клінічної вагітності у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, котрі пройшли консервативне лікування ендометріозу яєчників та прегравідарну терапію, були близькими до частоти настання вагітності та клінічної вагітності у жінок контрольної групи із трубним фактором безпліддя, що в подальшому повпливало на частоту пологів жінок, проте очевидна відмінність була між жінками обох дослідних груп із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли консервативне та оперативне лікування ендометріозу яєчників (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Клінічні результати у групах жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям

Показник	Перша група (n=51)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Настання вагітності, %	23 (45,09 %)	17 (37,77 %)	16 (53,33 %)
Частота клінічних вагітностей, %	20 (39,21 %)	11 (24,44 %)*	14 (46,66 %)
Частота перерваних вагітностей, %	3 (5,88 %)	3 (6,66 %)	2 (6,66 %)
Частота багатоплідних вагітностей, %	4 (7,84 %)	2 (4,44 %)	2 (6,66 %)
Частота пологів, %	17 (33,33 %)	8 (17,78 %)*	12 (40 %)
Примітка. * – вірогідна різниця між 2 і 3 групами.			

У жінок із проведеною цистектомією ендометріоми клінічні результати настання вагітності були гірші в порівнянні з жінками, яким була виконана склеротерапія ендометріюїдної кісти, що свідчить про те, що даний малоінвазивний метод може вважатися ефективним для категорії жінок зі зниженим овуляторним резервом та давати непогані клінічні результати стосовно групи контролю.

Аналізуючи всі отримані дані клінічної картини та клінічні результати жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах стимуляції овуляції в програмах ДРТ, можна зробити такі висновки:

1. Жінки із цією патологією з-поміж інших вирізняються характерними антропометричними, анамнестичними даними, які можуть представляти певний фенотип пацієнтів із класичною симптоматикою, на що необхідно звертати увагу лікарям на етапі раннього скринінгу та діагностики захворювання.

2. Ендометріюїдна кіста вистелена епітелієм ендометрія, представленого псевдостратифікованими стовпчастими клітинами, розташованими на базальній мембрані, представлена залозами ендометріального типу та незначною частиною цитогенної стромы.

3. Хірургічне лікування ендометріюїдних кіст яєчників є ризиком зниження овуляторного резерву для пацієнтів із репродуктивними планами, що в перспективі знижує шанси на успіх в програмах ДРТ. Шкідливий вплив цистектомії на резерв яєчників був відображений подальшим зниженням рівня АМГ після операції.

4. Етанол, за результатами морфологічного дослідження, може використовуватись як високоефективний склерозант в малоінвазивній методиці склеротерапії ендометріюїдних кіст, яка є альтернативою для пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям та низьким рівнем АМГ.

5. У різних його концентраціях етанол має виражений вплив на епітеліальний шар ендометріюїдної кісти та її базальну мембрану. Глибокі ушкодження базальної мембрани кісти призводять до деструкції кісти та мінімізують її повторне виникнення.

6. Вибір концентрації етанолу підбирається індивідуально, щоб мінімізувати вплив на оточуючу тканину яєчника і залежить від товщини стінки ендометріюїдної кісти та очікуваного впливу на стінку кісти, в тому числі на оточуючу цитогенну строму.

7. Використання методу склеротерапії ендометріюїдних кіст із максимальним збереженням здорових тканин яєчника забезпечує кращі результати в програмах допоміжних репродуктивних технологій, як в клінічних показниках досягнення репродуктивних успіхів, так і в медикаментозному та економічному навантаженні пацієнтки. Збереження здорових тканин яєчника передбачає збереження кількості примордіальних та антральних фолікулів, збереження рівня антимюллерового гормону, що в подальшому вимагає використання менших доз гонадотропінів для стимуляції овуляції та скорочення кількості днів стимуляції в протоколах ДРТ. В свою чергу це забезпечує можливість отримати більшу кількість ооцитів, більше 2PN ооцитів, вищу частоту бластуляції, а також вищу частоту клінічної вагітності та пологів в протоколах стимуляції овуляції жінкам із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах ДРТ.

Матеріали розділу висвітлено у наукових працях автора [243–249].



## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Через свою значну поширеність та мультифакторність ендометріоз залишається складним для клінічного рішення гінекологічним захворюванням, що характеризується системною запальною реакцією організму, больовим синдромом та у 30-50 % є причиною жіночого безпліддя [37, 250]. Дискусійним залишається питання лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя [75, 251].

В популяційних дослідженнях науковці вказують, що загальна поширеність ендометріозу коливається від 5 % до 10 % [38]; однак у жінок із зниженою фертильністю поширеність коливається від 20 % до 50 % в залежності від періодів часу, расової належності та віку пацієнтів [252]. У великому когортному дослідженні жінок репродуктивного віку ризик частоти безпліддя зріс вдвічі у жінок віком до 35 років із ендометріозом порівняно з жінками без ендометріозу [253], що доводить те, що ендометріоз дійсно є частою причиною безпліддя як сам по собі, так і в поєднанні з іншими факторами, що впливають на фертильність жінки [103, 254, 255].

На сьогоднішній день тривають дослідження щодо того, чи існує зв'язок між ступенем захворювання та ступенем зниження спонтанної фертильності при ендометріозі [256]. Механізми безпліддя на фоні ендометріозу залишаються в основному невідомими [257], проте, очевидно, що фертильність жінки залежить не лише від абсолютної кількості активних фолікулів, а й від якості яйцеклітин [258].

Вибір методу лікування ендометріозу з метою покращення показників вагітності у пацієнтів із проблемами безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій, які вважаються варіантом вибору для даної категорії жінок [259, 260], є актуальним питанням репродуктивної медицини. Однозначно, підхід до пацієнтки з ендометріозом та безпліддям повинен бути

адаптований з урахуванням різних параметрів – і в першу чергу, від чого залежить успішність результату – репродуктивний потенціал жінки, що залишився [261].

Поганий оваріальний резерв є негативним прогностичним фактором успіху ЕКЗ [262]. Дані реєстрів ДРТ у Великій Британії, Канаді та Єгипті показали, що відсоток живонароджуваності на один розпочатий цикл у жінок із слабким резервом яєчників становив 11,1 %, 11,4 % і 6,7 % відповідно [263, 264], що підтверджує той факт, що знижений оваріальний резерв є найбільш частим етіологічним фактором поганої відповіді на індукцію суперовуляції в програмах ЕКЗ [265]. Так, реакція багатьох пацієнок на протоколи стимуляції яєчників, які використовуються кожного разу, не завжди відповідає очікуванням. Нездатність адекватно реагувати на стандартні протоколи та рекрутувати адекватні фолікули називається «поганою відповіддю пацієнтки» і призводить до зниження виробництва ооцитів, скасування циклу та погіршення клінічних результатів в майбутньому [266].

Узагальнюючи аналіз даних наукових досліджень та джерел літератури можна стверджувати про значну роль ендометріозу в зниженні фертильності, дефектному фолікуло- та овогенезі і як наслідок “поганій відповіді” на стимуляцію як одні із основних причин безпліддя та невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій при даній патології.

На першому етапі дослідження було проведено оцінку анамнестичних даних. Зроблено порівняльний ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт 116 жінок із безпліддям на тлі ендометріозу, які були поділені на 3 групи. Першу групу склали 44 жінки з ЕАБ, яким проводили контрольовану оваріальну стимуляцію за довгим протоколом з а-ГнРГ. Другу групу – 42 пацієнтки з ЕАБ, яким контрольовану оваріальну стимуляцію проводили за коротким протоколом з ант-ГнРГ. Третю групу порівняння (контроль) склали 30 жінок з безпліддям, пов’язаним із трубним фактором.

Аналіз анамнестичних даних жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям не виявив статистично вірогідної різниці щодо віку пацієнток відносно групи контролю, при цьому середній вік жінок, яких було взято в дослідження, коливався в межах 25–39 років. За індексом маси тіла (ІМТ) в досліджуваних групах встановлено тенденцію до нижчого ІМТ порівняно з жінками з групи порівняння, що можна вважати прогностичним фактором щодо ризику захворювання. Ще один виявлений в клінічній практиці предиктор ендометріозу – це середнє значення аногенітальної відстані (АГВ-ВВ), що статистично не відрізнялось між дослідними групами, проте відносно групи контролю показники були значно менші.

Клінічна картина пацієнток досліджуваних груп включала альгоменорею, диспареунію та хронічний тазовий біль. Варто відмітити, що при аналізі менструальної функції пацієнток виявлено притаманні ендометріозу особливості, такі як раннє менархе (у  $(12,1 \pm 1,85)$  років та  $(11,9 \pm 2,1)$  років у жінок досліджуваних груп), тенденція до меншої тривалості циклу та більшої тривалості менструації.

За тривалістю безпліддя різниці між досліджуваними групами та групою порівняння не виявлено (в середньому  $(5,45 \pm 4,3)$  року у жінок з ендометріозом та  $(5,82 \pm 4,7)$  року при трубному безплідді), при цьому середня тривалість складала від 1 до 10 років. Первинна та вторинна форми безпліддя траплялися з однаковою частотою в обох групах жінок, включених в дослідження.

Проведено порівняльний аналіз загальноклінічних показників пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Проаналізовано отримані результати ефективності протоколів цих пацієнток, такі як якість ооцитів та ембріонів та клінічні результати настання вагітності та пологів. Це дозволило в подальшому визначити

пріоритетний метод підготовки пацієнок та найкращий метод стимуляції овуляції для даної категорії жінок.

Логічним підходом до лікування пацієнок, які не відповіли на стандартні протоколи стимуляції гонадотропінами, є збільшення добової та загальної дози гонадотропінів [267]. Однак, дані в літературі суперечать щодо успішності результатів цих протоколів.

При оцінці результатів стимуляції суперовуляції у пацієнок досліджуваних груп виявлено, що середня сумарна доза гонадотропінів ( $(2580 \pm 85,0)$  МО), а також загальна кількість днів стимуляції овуляції ( $11,8 \pm 0,19$ ) була більшою у жінок в протоколах із агоністами ГнРГ, порівняно з другою групою жінок у протоколах з антагоністами ГнРГ ( $(2385 \pm 98,5)$  МО) та ( $11,0 \pm 0,21$ ) відповідно, що передбачало більше медикаментозне та фінансове навантаження на пацієнок в так званих «довгих» протоколах, проте середня кількість фолікулів  $\geq 18$  мм в день введення тригера овуляції та середня кількість отриманих ооцитів істотно не відрізнялась між групами із різними протоколами стимуляції.

За даними авторів у пацієнок із передбачуваною низькою відповіддю на стимуляцію овуляції висока доза ФСГ може збільшити кількість отриманих ооцитів, в середньому, на одну-дві одиниці в абсолютній їх кількості [268], проте, є ряд досліджень, які повідомили про погіршення їх якості [218], а також про погіршення клінічних результатів у таких протоколах [217].

Нами встановлено, що статистично достовірна різниця у кількості фолікулів діаметром  $\geq 18$  мм у день введення тригера овуляції відзначалась між групою контролю ( $16,35 \pm 3,30$ ) та жінками із ендометріоз-асоційованим безпліддям як першої ( $10,82 \pm 2,95$ ), так і другої ( $9,91 \pm 3,11$ ) груп дослідження. Виявлено, що середня кількість ооцитів була достовірно меншою у пацієнок першої та другої груп ( $9,35 \pm 3,45$  і  $8,85 \pm 2,9$  відповідно) відносно середньої кількості вилучених ооцитів у жінок групи

контролю ( $14,10 \pm 3,9$ ), проте статистичної різниці у досліджуваних груп між собою, залежно від протоколу стимуляції, виявлено не було. Аналогічну динаміку виявлено при порівнянні середньої кількості зрілих ооцитів (MII) та середньої кількості ооцитів, які нормально запліднились (2PN), які були отримані від пацієнок досліджуваних груп та групи контролю.

При аналізі частоти настання вагітності, а також частота клінічної вагітності виявлено практично однакові результати у пацієнок досліджуваних груп в протоколах як з агоністами ГнРГ, так і з антагоністами ГнРГ, що склало 38,63 % і 31,81 % у першій та 38,09 % і 33,33 % у другій групах відповідно. Статистично значимої різниці між частотою пологів першої (25 %) та другої (28,57 %) також не виявлено. Результати нашого дослідження сходяться з результатами останніх мета-аналізів, в яких не повідомляється про будь-яку суттєву різницю між частотою клінічної вагітності жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям у протоколах із агоністами та антагоністами ГнРГ, що свідчить про те, що антагоніст є реальною альтернативою агоніста ГнРГ для даної категорії жінок [269].

Також є дані одного рандомізованого дослідження, яке робило порівняння між вищою і стандартною дозою ФСГ, що збільшення кількості ооцитів та зниження частоти скасування циклу насправді не покращують (кумулятивну) ймовірність живонародження [270, 271], що підтверджувало наші висновки про те, що використання короткого протоколу із меншою кількістю днів стимуляції та меншою сумарною дозою гонадотропінів у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям на фоні максимально збереженого овуляторного резерву жінки, дає оптимальні результати стимуляції овуляції яєчників без зайвого медичного та фінансового навантаження на пацієнтку.

У роботі Yang C. та колег наведена оцінка впливу ендометріозу на параметри, які безпосередньо корелюють з якістю ооцитів [213]. При адекватній корекції гормонального дисбалансу, притаманному ендометріозу,

змін оксидантно-антиоксидантної системи, які виникають на тлі системної запальної реакції організму, можна покращити клінічні параметри, такі як якість ооцитів, ембріонів та відповідно підвищити частоту настання вагітності таких пацієток в програмах ДРТ. Це обумовило пошук нових, модифікованих схем лікування безпліддя в коротких протоколах ЕКЗ при безплідді, пов'язаному з ендометріозом. Ми враховували попередні дані щодо впливу оперативного лікування та власне самого ендометріозу на запас яйцеклітин та їх якість.

Для оцінки ефективності розробленої схеми лікування було проведено клінічне обстеження 126 жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям, які були поділені на групи відносно проведеного лікування, та жінки з трубним фактором безпліддя склали третю групу контролю. 51 пацієнтка першої досліджуваної групи із безпліддям на фоні ендометріозу, які за 2 місяці до протоколу КОС отримували препарат «Дієногест» по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфа-ліпоєвої кислоти «Pelvidol» по 1 таблетці 2 рази на день, препарат дегідроепіандростерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази на день, а також їм було проведено склеротерапію. Групу 2 склало 45 пацієток, які мали в анамнезі оперативне лікування ендометріозу яєчників. В 3 групу включено 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддям. У всіх трьох групах жінок контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за однаковим протоколом. В залежності від тактики лікування (консервативної чи оперативної) та застосування прегравідарної терапії до протоколу КОС було проаналізовано клінічні результати жінок обох груп дослідження та контрольної групи, що дало можливість порівняти ефективність ведення жінок за тим чи іншим методом лікування в програмах ДРТ.

Порівняльний аналіз анамнестичних даних не виявив статистичної різниці між тривалістю безпліддя у жінок досліджуваних груп та групи контролю ((6,35 ± 5,15) років у першій групі, (6,19 ± 4,85) років – у другій, а

також ( $6,12 \pm 4,52$ ) років – у третій). Первинна та вторинна форма безпліддя також зустрічалися з однаковою частотою у всіх групах дослідження.

Найбільшу кількість оперативних втручань виявлено у жінок другої дослідної групи із ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким до початку лікування безпліддя за допомогою ЕКЗ було виконано цистектомію за іншими показаннями, що не стосувались репродуктивних планів, в той час як пацієнтам першої дослідної групи було запропоновано альтернативний малоінвазивний метод лікування ендометріоми.

Оперативне лікування ендометріом, за даними багатьох мета-аналізів, несе ще більший ризик пошкодження здорової тканини яєчника, ще більше знижує овуляторний резерв пацієнтки, що погіршує перспективу кращих результатів в програмах ДРТ у майбутньому [154]. Постає питання, чому в літературі досі вважають лапароскопію «золотим стандартом» лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя [272], якщо даний метод не впливає на етіологічні причини захворювання, не ліквідує їх та несе ризик ушкодження здорової тканини яєчника [273].

Сьогодні ендометріюїдні кісти яєчників можна надійно ідентифікувати за допомогою трансвагінального УЗД за їхнім характерним ехогенним виглядом. Чутливість і специфічність трансвагінального УЗД для діагностики ендометріоми становить 84–100 % і 90–100 % відповідно [274–276], що в практиці забезпечує можливість виявляти ендометріюїдні кісти яєчника без лапароскопічної візуалізації та гістологічного підтвердження тканини, а також дає перспективу новим терапевтичним підходам до лікування ендометріозу яєчників [277].

В нашому дослідженні під час ультразвукового обстеження яєчників оцінювали розмір і об'єм яєчника, стан фолікулярного апарату, у випадку виявлення кіст – класифікували новоутворення за системою O-RADS. Ендометріому діагностували при візуалізації утвору з рідинним вмістом та чітким зовнішнім та внутрішнім контурами і дрібнодисперсним вмістом по

типу “матового скла”. У жінок досліджуваних груп діаметр ендометріом вимірювався в межах від 3 до 7 сантиметрів, а також в однаковій мірі відносно груп спостерігались кісти як однобічно, так і двобічно.

За даними нашого дослідження, у жінок, які пройшли оперативне лікування ендометріозу яєчників, овуляторний резерв був знижений в середньому на 44,92 %, що підтверджує дані сучасних широкомасштабних мета-аналізів, в яких представлено результати багатьох інших досліджень, які доводять те, що рівень антимюллерового гормону різко знижується після оперативного втручання на яєчниках в порівнянні з тими жінками, які обрали очікувальну тактику [211, 278]. До того ж відомо, що жінки із ендометріозом, зважаючи на певні патогенетичні особливості, страждають на передчасне виснаження яєчничкового апарату, що також підтверджується рівнем їхнього антимюллерового гормону відносно рівня гормону жінок контрольної групи, у нашому дослідженні ця різниця становила – 50,18 % [279].

Одним із альтернативних методів лікування ендометріозу яєчників, що дозволяє уникнути хірургічного втручання і зберегти оваріальний резерв жінки, що залишився, є склеротерапія ендометріюїдних кіст яєчників [280–282]. За даними деяких останніх досліджень, хірургічна резекція може спричинити додаткове пошкодження яєчників без покращення результатів лікування безпліддя [283], тому склеротерапію, як менш травматичну процедуру, почали розглядати як метод лікування жінок із ендометріозом, які планують вагітність. У зв’язку з цим відкрито постало питання щодо методу вибору ефективного та безпечного склерозанту в ході використання даної маніпуляції, що і стало метою нашої роботи та другим етапом нашого дослідження.

Нами вперше було проведено морфологічне дослідження, яке встановило структурні зміни стінки ендометріюїдної кісти за впливу етанолу певних концентрацій та експозицій. Провівши морфологічне дослідження та проаналізувавши глибину ураження стінки ендометріюїдної кісти за конкретними



концентраціями склерозантів та їх експозицією, можна зробити висновок, що ефект впливу етанолу спостерігався у кожному експерименті, проте вища концентрація склерозанту та довший час експозиції забезпечують радикальніші результати маніпуляції. Тому варто зазначити, що вибір склерозанту повинен бути індивідуальним для кожної пацієнтки, в залежності від потреб та очікуваного результату маніпуляції. Однозначно, глибші ушкодження базальної мембрани кісти призводять до деструкції кісти та мінімалізують її повторне виникнення, проте при проведенні процедури варто враховувати й інші фактори – вік жінки, її овуляторний резерв, локалізацію кісти, поширеність процесу та репродуктивні плани пацієнки [284, 285]. Збереження здорових тканин яєчника передбачає збереження кількості примордіальних та антральних фолікулів, збереження рівня антимюллерового гормону, що в подальшому забезпечує кращу відповідь пацієнтки на стимуляцію овуляції із використанням менших доз гонадотропінів та скороченням кількості днів стимуляції в протоколах ДРТ [286].

За клінічними результатами другого етапу дослідження, середня кількість ооцитів, які були отримані від пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям, та яким була виконана склеротерапія у поєднанні із прегравідарною підготовкою перед протоколом стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ, статистично не відрізнялася від середньої кількості отриманих ооцитів пацієнток із трубним фактором безпліддя, проте статистично значима різниця була між середньою кількістю ооцитів першої ( $11,90 \pm 3,18$ ) та другої ( $6,45 \pm 2,25$ ) груп жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які перенесли консервативне та оперативне лікування ендометріюми відповідно. Аспірація вмісту ендометріюми з метою зменшення шкідливого впливу на яйцеклітини дозволяє таким чином покращити якість ембріонів в програмах ЕКЗ, що ми встановили як за даними нашого дослідження, так і за результатами роботи García-Tejedor A. та колег [287].

Погана якість ооцитів може бути клінічно представлена меншою кількістю отриманих ооцитів МПІ класу та нижчим рівнем запліднення [288, 289]. В нашому дослідженні ми виявили знижену концентрацію сироваткового ( $(0,52 \pm 0,18)$  нг/мл) та фолікулярного ( $(8,65 \pm 2,89)$  нг/мл) тестостерону у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям другої групи, рівень яких корелював із об'ємом проведених оперативних втручань на яєчниках пацієнок та статистично відрізнявся від показників першої групи ( $(1,50 \pm 0,22)$  нг/мл та  $(13,97 \pm 2,58)$  нг/мл відповідно). Це в подальшому впливало на рекрутинг фолікулів та клінічні результати в програмах ЕКЗ. Результати нашого дослідження знайшли підтвердження своїх даних в ряді досліджень інших авторів, які отримали результати про значно нижчі рівні концентрації тестостерону в сироватці крові пацієнтів з ендометріозом відносно пацієнтів іншого генезу безпліддя [143].

Андрогени відіграють «ключову» роль у рекрутуванні та ініціації примордіальних фолікулів, сприянні росту фолікулів шляхом підвищення експресії рецепторів ФСГ та запобігання атрезії фолікулів шляхом зменшення їх апоптозу [157, 290]. ДГЕА є попередником естрадіолу та тестостерону, який служить прогормоном тестостерону фолікулярної рідини під час індукції яєчників, а рецептори андрогенів ідентифікуються в гранульозних клітинах на будь-якій фолікулярній стадії, особливо в преантральних та антральних фолікулах жінки. Також введення ДГЕА підвищує концентрацію інсуліноподібного фактора росту-1, який корелює як з якістю ооцитів, так і з розвитком ембріонів подружжя [291].

Результати наукових досліджень повідомляють про зниження співвідношення ЛГ/ФСГ у пацієнтів, в яких в анамнезі присутні лапароскопічні операції на яєчниках [292, 293]. В нашому дослідженні також виявлено цю закономірність співвідношення ЛГ до ФСГ у пацієнтів, які оперувалися (0,70), відносно групи пацієнтів, які отримали консервативне лікування ендометріозу яєчників (0,81). Зниження рівня концентрації ЛГ на

ендогенному рівні, на рівні гіпофіза, замикає коло зниженого рівня концентрації ендogenous тестостерону в організмі [292].

Наше дослідження також підтвердило знижену концентрацію естрогенів у сироватці крові жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям, які пройшли оперативне лікування ендометріозу яєчників.

Розвиток оксидативного стресу при ендометріозі пов'язаний із дефіцитом антиоксидантних механізмів [294]. Це впливає на склад фолікулярної рідини, яка формує мікрооточення ооцита, що розвивається [295]. Ці зміни можуть стати критичними для росту та розвитку ооцитів, змінюючи їх якість, яка відіграє ключову роль у заплідненні, імплантації та ранньому розвитку ембріона, а в результаті – до пов'язаного з ендометріозом безпліддя [114, 296, 297].

Зниження якості яйцеклітин може бути наслідком саме окисного пошкодження [298]. Наприклад, велике дослідження 2018 року виявило вищі рівні окисного пошкодження та менше антиоксидантів у фолікулах жінок з ендометріозом [299]. Антиоксидантна терапія, в нашому випадку застосування альфа-ліпоєвої кислоти, покращує якість яйцеклітин, має протизапальну, імунорегулюючу дію, а також покращує якість життя пацієнток за рахунок зменшення хронічного тазового болю [300], що було підтверджено у нашому дослідженні. Тому, практично, застосування склеротерапії в комбінації з прегравідарною терапією, що включає препарати ДГЕА та альфа-ліпоєвої кислоти, може значно покращити клінічну картину та результативність ЕКЗ у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям в протоколах ДРТ.

На думку Таміга Н. та співавт. пролонгована супресивна гормональна терапія перед циклом ЕКЗ покращує клінічні результати хворих на ендометріоз [301]. Додавання високоселективного прогестину четвертого покоління «Дієногест» може бути альтернативним призначенням агоніста ГнРГ, за рахунок зниження активності ендометріюїдних уражень шляхом

створення локального домінуючого ефекту прогестерону, помірного пригнічення ефекту естрогену, помірної протизапальної та антиангіогенної дії, без вираженого антигонадотропного ефекту [302–305].

Порушення секреторної трансформації ендометрію, недостатність імплантації або патологія ендометрію після ембріотрансферу [306, 307] пов'язують з “резистентним до прогестерону” станом ендометрія. Нещодавнє дослідження Hayashi A. et al. [305] продемонструвало, що «Дієногест» може знизити резистентність тканини ендометрія до прогестерону шляхом збільшення співвідношення експресії прогестеронових рецепторів ізоформи В до прогестеронових рецепторів ізоформи А та зменшення співвідношення естрогенових рецепторів ізоформи β до естрогенових рецепторів ізоформи α [305], а, отже, може мати позитивний вплив на результат вагітності.

Результати нашого дослідження показали, що у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям, де була запропонована модифікована схема прегравідарної підготовки, середня кількість ооцитів, які нормально запліднились (2PN), становила  $7,61 \pm 1,29$ , що статистично не відрізняється від середньої кількості ооцитів жінок із трубним фактором безпліддя  $8,02 \pm 1,50$ . При цьому у групі оперативного лікування уей показник достовірно нижчий. Таку ж динаміку виявлено при порівняльному аналізі середньої кількості бластоцист, яку отримали від жінок першої ( $3,9 \pm 0,31$ ) та третьої (контрольної) ( $4,5 \pm 0,25$ ) груп дослідження відносно групи оперативного лікування ( $1,5 \pm 0,21$ ). Частота запліднення, частота дроблення зиготи та частота бластуляції виявляють ту тенденцію, яка була притаманна для жінок окремих груп дослідження та групи контролю.

За даними нашого дослідження, частота настання вагітності, а також частота клінічної вагітності були вищими у пацієток, які пройшли консервативне лікування ендометріозу яєчників та запропоновану нами прегравідарну терапію, і становили 45,09 % і 39,21 % відповідно, порівняно з результатами групи жінок, яким в анамнезі було проведене хірургічне

лікування (37,77 % і 24,44 %). Частота пологів у групах жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям відрізнялась за методом його лікування перед протоколом ДРТ у нашому дослідженні і становила 33,33 % у пацієток першої групи відносно частоти 17,78 % у другій групі.

Власне вирішення проблеми ендометріоз-асоційованого безпліддя за допомогою новітніх методів допоміжних репродуктивних технологій та сучасних протоколів лікування, які можуть бути адаптовані під кожен пацієнтку індивідуально – дає перспективу на бажану вагітність [308].

Розроблений нами метод вибору склерозанту в алгоритмі проведення склеротерапії з оптимізованою програмою прегравідарної підготовки в коротких протоколах стимуляції овуляції із антагоністами ГнРГ за результатами нашого дослідження є високоефективним лікуванням ендометріоз-асоційованого безпліддя жінок у протоколах ЕКЗ, засноване на максимальному збереженні наявного овуляторного потенціалу жінки власне завдяки якісній малоінвазивній методиці, яка вирішує питання менеджменту ендометріозу яєчників у жінок із низьким рівнем овуляторного запасу. Можливість малоінвазивно усунути наявність липкого, тягучого геморагічного вмісту ендометріюїдної кісти, з подальшою деструкцією епітеліальної вистилки, що радикально зменшує шанси на ймовірний майбутній рецидив захворювання, без впливу на порушення менструального циклу та зі збереженням фолікулярного резерву яєникового апарату жінки – це те завдання, яке стояло перед практичною медициною щодо покращення ефективності лікування даної категорії пацієнтів [309, 310]. Метод вибору склерозанту, який запропонований в дослідженні та заснований на морфологічному вивченні структурних змін стінки ендометріюїдної кісти при впливі етанолу, як склерозанту, конкретних концентрацій та часу експозиції дає основу для безпеки цієї маніпуляції.

Отже, прегравідарна підготовка та склеротерапія у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям є не менш важливим етапом та

фактором успіху циклу ЕКЗ. Запропонована нами гормональна супресія препаратом «Дієногест» перед коротким протоколом стимуляції овуляції в комплексі із антиоксидантною терапією препаратом альфа-ліпоєвої кислоти та використанням препарату ДГЕА забезпечує гіпоестрогенно-гіпергестагенний гомеостаз, пригнічує запальний процес, що впливає на процеси імплантації, сприяє росту фолікулів шляхом підвищення експресії рецепторів ФСГ, що дає можливість використати меншу кількість гонадотропінів із меншою кількістю днів стимуляції, отримати більшу та кращу якість клітин в короткому протоколі стимуляції овуляції, покращує клінічні результати лікування жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах ДРТ. Це підтверджує перспективність подальших досліджень у цьому напрямку.

## ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено результати власних клінічних досліджень та по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя шляхом оптимізації прегравідарної підготовки у пацієнтів в програмах ДРТ, що включає використання препарату прогестинового ряду “Дієногест”, препарату альфа-ліпоєвої кислоти “Pelvidol” та препарату дегідроепіандростерону (ДГЕА), а також проведення малоінвазивної маніпуляції – склеротерапії ендометріюїдних кіст яєчників – як якісної альтернативної практики лікування ендометріозу яєчників з новим підходом до вибору склерозанту.

1. У жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям реєструється характерна закономірність гормонального фону – знижений рівень АМГ ( $(1,24 \pm 0,50)$  нг/мл), вищий рівень ФСГ ( $(10,15 \pm 2,11)$  нг/мл), зниження співвідношення рівня ЛГ до ФСГ (0,86), знижений рівень сироваткового та фолікулярного тестостерону. Доведено, що такі зміни безпосередньо впливають на порушення гормонального гомеостазу жінки, необхідного для нормальної овуляції, призводять до зниження рекрутингу фолікулів і як наслідок отримання меншої кількості та гіршої якості яйцеклітин в програмах ДРТ.

2. Клінічні результати КОС, такі як кількість фолікулів  $\geq 18$  мм в день введення тригера овуляції, середня кількість отриманих ооцитів ( $9,35 \pm 3,45$  у першій групі і  $8,85 \pm 2,9$  – у другій), бластоцист ( $2,10 \pm 0,25$  і  $1,95 \pm 0,19$  відповідно) та частота настання клінічних вагітності (31,81 % і 33,33 %) та пологів (25 % і 28,57 %), у пацієток із ендометріоз-асоційованим безпліддям статистично не відрізнялись при застосуванні довгого протоколу стимуляції із агоністами ГнРГ та короткого протоколу стимуляції із антагоністами ГнРГ. Проте у протоколі з антагоністами ГнРГ необхідна нижча середня доза

гонадотропінів та менша кількість днів стимуляції овуляції, що у перспективі дозволяє обрати його як більш ефективний.

3. Вибір методу лікування ендометріозу яєчників перед протоколом ДРТ також впливав на зміни в гормональному профілі пацієнтів та на успішність їх клінічних результатів. Хірургічне лікування генітального ендометріозу несе високий ризик пошкодження здорової тканини яєчника, що знижує рівень сироваткового АМГ ( $(0,62 \pm 0,21)$  нг/мл), а отже, знижує рівень овуляторного резерву жінки, передбачає необхідність застосування вищих доз гонадотропінів ( $(2525 \pm 105,5)$  МО) та збільшення кількості днів стимуляції.

4. При вивченні морфо-функціональної структури стінки ендометріюїдної кісти яєчника доведено, що етанол у всіх запропонованих концентраціях та періодах експозиції має виражений вплив на епітеліальний шар стінки ендометріюїдної кісти та її базальну мембрану. Підбір експозиції та концентрації склерозанту в методиці проведення малоінвазивної маніпуляції склеротерапії ендометріюїдних кіст яєчників відбувається в індивідуальному порядку, залежно від розміру ендометріюїдної кісти, товщини її стінки, рівня овуляторного резерву пацієнтки.

5. Застосування короткого протоколу стимуляції із антагоністами ГнРГ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям за використання склеротерапії та рекомендованої нами прегравідарної підготовки забезпечує кращу «відповідь» на стимуляцію при меншій загальній дозі гонадотропінів ( $(2200 \pm 95,5)$  МО) і меншій кількості днів стимуляції ( $(10,5 \pm 0,20)$ ).

6. У пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям застосування комплексного методу склеротерапії та прегравідарної підготовки в протоколах КОС покращує клінічні результати, порівняно з жінками з проведеною цистектомією в анамнезі, а саме якість ооцитів, ембріонів (кількість бластоцист  $3,9 \pm 0,31$  відносно  $1,5 \pm 0,21$ ) та сприяє збільшенню частоти настання клінічної вагітності ( $39,21$  % відносно  $24,44$  %) та пологів ( $33,33$  % відносно  $17,78$  %).



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнток з безпліддям, пов'язаним з ендометріозом, виявлено дисрегуляцією роботи гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та характерні зміни панелі статевих гормонів, що вказує на необхідність проведення всебічного загального клінічного (в тому числі лабораторне визначення маркерів диференціальної діагностики кістом та раку яєчників, а також проведення МРТ-дослідження) та гінекологічного обстеження перед початком застосування допоміжних репродуктивних технологій.
2. Перед застосуванням методик ЕКЗ у пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям за 2 місяці до початку КОС рекомендовано проведення склеротерапії ендометріюїдних кіст яєчників та призначення комплексної прегравідарної підготовки, що включає препарат “Дієногест” по 1 таблетці 1 раз на добу, препарат альфаліпоєвої кислоти “Pelvidol” по 1 таблетці 2 рази на день, препарат дегідроепіандростерону (ДГЕА) 25 мг по 1 таблетці 3 рази на день.
3. При плануванні склеротерапії концентрацію та експозицію склерозанту рекомендовано підбирати індивідуально, залежно від розмірів ендометріюїдної кісти, товщини її стінки, овуляторного резерву пацієнтки.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014 Sep 15;7(3):349-57.
2. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CA. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med*. 2020 Aug 12;18(1):311.
3. D'Alterio MN, D'Ancona G, Raslan M, Tinelli R, Daniilidis A, Angioni S. Management Challenges of Deep Infiltrating Endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2021 Apr;15(2):88-94.
4. Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 3;13:1179558119873386.
5. Lantsberg D, Fernando S, Cohen Y, Rombauts L. The Role of Fertility Preservation in Women with Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):362-72.
6. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 10;20(22):5615.
7. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14;379:e070750.
8. Rimbach S, Ulrich U, Schweppe KW. Surgical Therapy of Endometriosis: Challenges and Controversies. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Sep;73(9):918-23.
9. Mircea O, Bartha E, Gheorghe M, Irimia T, Vlădăreanu R, Pușcașiu L. Ovarian Damage after Laparoscopic Cystectomy for Endometrioma. *Chirurgia (Bucur)*. 2016 Jan-Feb;111(1):54-7.

10. Hoyle AT, Puckett Y. Endometrioma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230/>
11. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):557-71.
12. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019 Jun;22(3):296-302.
13. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Apr;30(2):228-33.
14. Selcuk S, Cam C, Koc N, Kucukbas M, Ozkaya E, Eser A, Karateke A. Evaluation of risk factors for the recurrence of ovarian endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug;203:56-60.
15. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2022 Jan 17;26(1):88-104.
16. Alammari R, Lightfoot M, Hur HC. Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Feb;24(2):247-57.
17. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;24(3):136-40.
18. Barátová D, Mekiňová L, Slabá K, Crha I. Operace endometriomů ovaria a ovariální rezerva [Surgical treatment of endometriomas and ovarian reserve]. *Ceska Gynekol.* 2016 Summer;81(3):182-5. Czech
19. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma

cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 2015 Apr;30(4):840-7.

20. Bourdon M, Dahan Y, Maignien C, Patrat C, Bordonne C, Marcellin L, Chapron C, Santulli P. Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2022 Dec;45(6):1237-46.

21. Mooney SS, Ross V, Stern C, Rogers PAW, Healey M. Obstetric Outcome After Surgical Treatment of Endometriosis: A Review of the Literature. *Front Reprod Health*. 2021 Dec 24;3:750750.

22. Benagiano G, Petraglia F, Gordts S, Brosens I. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jun;32(6):556-62.

23. Kumar P, Balasubramanian A. Endometrioma Cyst: To Remove or Not? *Int J Infertility Fetal Med* 2012;3(1):26-9.

24. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Aug;90(8):878-84.

25. Wu Y, Yang R, Lan J, Lin H, Jiao X, Zhang Q. Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 22;12:739228.

26. Dongye H, Tian Y, Qi D, Du Y, Yan L. The Impact of Endometrioma on Embryo Quality in In Vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(6):2416.

27. Li A, Zhang J, Kuang Y, Yu C. Analysis of IVF/ICSI-FET Outcomes in Women With Advanced Endometriosis: Influence on Ovarian Response and Oocyte Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 17;11:427.

28. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017 Jul 12;10(1):43.

29. Robin C, Uk A, Decanter C, Behal H, Collinet P, Rubod C, et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19:160.

30. Simopoulou M, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Tsioulou P, Maziotis E, et al. Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development. *Biomedicines.* 2021 Mar 9;9(3):273.

31. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Mar;33(3):317-23.

32. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):117-24.

33. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, Courbiere B. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF live birth rate in women with moderate-severe endometriosis. *PLoS One.* 2020 Sep 28;15(9):e0239846.

34. Begum MR, Ehsan M, Ehsan N, Santa MSB, Khan F, Sharmin F. Sclerotherapy with Ethanol: An Effective and Safe Alternative to Potentially Complex Surgical Treatment of Recurrent Ovarian Endometrioma. *J South Asian Feder Obst Gynae* 2015;7(2):97-101.

35. Akamatsu N, Hirai T, Masaoka H, Sekiba K, Fujita T. [Ultrasonically guided puncture of endometrial cysts--aspiration of contents and infusion of ethanol]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1988 Feb;40(2):187-91. Japanese.

36. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod.* 2009 Feb;24(2):254-69.
37. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.
38. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021 Feb 27;397(10276):839-52.
39. Horne AW, Saunders PTK. SnapShot: Endometriosis. *Cell.* 2019 Dec 12;179(7):1677-1677.e1.
40. Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging.* 2018 Apr;9(2):149-72.
41. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Feb 6;12(Suppl 1):7-17.
42. Hewitt G. Dysmenorrhea and Endometriosis: Diagnosis and Management in Adolescents. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 Sep;63(3):536-43.
43. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Aug;27(8):441-7.
44. Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2022 Oct;106(4):397-404.
45. Медведєв МВ, Покровенко ДА. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики зовнішнього генітального ендометріозу (огляд літератури). *Медичні перспективи.* 2019;XXIV(1):21-30.
46. Kor E, Mostafavi SRS, Mazhin ZA, Dadkhah A, Kor A, Arvanagh SH, et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Res Notes.* 2020 Nov 25;13(1):546.

47. Bloski T, Pierson R. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition. *Nurs Womens Health*. 2008 Oct;12(5):382-95.
48. Ellis K, Munro D, Clarke J. Endometriosis Is Undervalued: A Call to Action. *Front Glob Womens Health*. 2022 May 10;3:902371.
49. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446-54.
50. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020 Dec 30;9(1):29.
51. Hansen KA, Eyster KM. Genetics and Genomics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 June; 53(2): 403-12.
52. Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med*. 2010 Oct 14;2(10):75.
53. Calagna G, Della Corte L, Giampaolino P, Maranto M, Perino A. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Nov;254:218-25.
54. Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep;60(3):497-502.
55. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):591-8.
56. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659-67.
57. Kheil MH, Sharara FI, Ayoubi JM, Rahman S, Moawad G. Endometrioma and assisted reproductive technology: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Feb;39(2):283-90.

58. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):730-8.

59. Kobayashi H, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. A Relationship Between Endometriosis and Obstetric Complications. *Reprod Sci*. 2020 Mar;27(3):771-8.

60. Ban Frangež H, Vrtacnik Bokal E, Štimpfel M, Divjak Budihna T, Gulino FA, Garzon S, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic surgery in infertile women affected by ovarian endometriomas, with or without in vitro fertilisation: results from the SAFE (surgery and ART for endometriomas) trial. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Jul;42(5):1293-300.

61. Vidali A, Riccio LGC, Abrao MS. Endometriosis and recurrent pregnancy loss: two manifestations of the same underlying dysfunction? *Fertil Steril*. 2023 Mar 17:S0015-0282(23)00221-2.

62. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):592-632.

63. Жабіцька ЛА., Жабіцька ЛА. Ендометріоз: вплив на перебіг вагітності та акушерські результати. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021; 4(60):31-3.

64. Bougie O, Nwosu I, Warshafsky C. Revisiting the impact of race/ethnicity in endometriosis. *Reprod Fertil*. 2022 Mar 17;3(2):R34-R41.

65. Bougie O, Yap MaI, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(9):1104-15.

66. Farland LV, Horne AW. Disparity in endometriosis diagnoses between racial/ethnic groups. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2019;126(9):1115-6.



67. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018 Sep;24(9):748-62.
68. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10554.
69. Jiang L, Yan Y, Liu Z, Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(5):941-8.
70. Donnez J, Cacciottola L. Endometriosis: An Inflammatory Disease That Requires New Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 28;23(3):1518.
71. Giacomini E, Minetto S, Li Piani L, Pagliardini L, Somigliana E, Viganò P. Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 21;22(16):9033.
72. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9.
73. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013 Jan 28;4:9.
74. Jeljeli M, Riccio LGC, Chouzenoux S, Moresi F, Toullec L, Doridot L, et al. Macrophage Immune Memory Controls Endometriosis in Mice and Humans. *Cell Rep*. 2020 Nov 3;33(5):108325.
75. Bastu E, Onder S, Demiral I, Ozsurmeli M, Keskin G, Takmaz O, et al. Distinguishing the progression of an endometrioma: Benign or malignant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Nov;230:79-84.
76. Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekhar T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019 Nov;234(11):19384-92.

77. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb 19;27(2):393-420.

78. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE, et al. AACR White Paper: Shaping the Future of Cancer Prevention – A Roadmap for Advancing Science and Public Health. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Dec;11(12):735-78.

79. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:179515.

80. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511-9.

81. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 28;22(21):11700.

82. Czyzyk A, Podfigurna A, Szeliga A, Meczekalski B. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecol*. 2017 Oct;69(5):447-61.

83. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov AA. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jun 13;12:50.

84. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529.

85. Kanellopoulos D, Karagianni D, Pergialiotis V, Nikiteas N, Lazaris AC, Iliopoulos D. Endometriosis and Subfertility: A Literature Review. *Maedica (Bucur)*. 2022 Jun;17(2):458-63.

86. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 21;17(10):3641.

87. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al.; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-73.e8.

88. Arslan EB, Kocaöz S, Kızılırmak A. The effect of endometriosis on anxiety and the Quality of Life in women. *Health Care Women Int*. 2023 Mar 24:1-12.

89. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, Schiattarella A, Török P, Shah M, et al. Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. *Minerva Med*. 2020 Feb;111(1):68-78.

90. Delanerolle G, Ramakrishnan R, Hapangama D, Zeng Y, Shetty A, Elneil S, et al. A systematic review and meta-analysis of the Endometriosis and Mental-Health Sequelae; The ELEMI Project. *Womens Health (Lond)*. 2021 Jan-Dec;17:17455065211019717.

91. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium; Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2677-85.

92. Škegro B, Bjedov S, Mikuš M, Mustač F, Lešin J, Matijević V, et al. Endometriosis, Pain and Mental Health. *Psychiatr Danub*. 2021 Spring-Summer;33(Suppl 4):632-6.

93. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Mar;27(3):399-408.

94. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod*. 2016 Apr;31(4):712-22.

95. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795976.
96. Hill CJ, Fakhreldin M, Maclean A, Dobson L, Nancarrow L, Bradfield A, et al. Endometriosis and the Fallopian Tubes: Theories of Origin and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2020 Jun 18;9(6):1905.
97. Orazov MR, Radzinsky VY, Ivanov II, Khamoshina MB, Shustova VB. Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(sup1):24-6.
98. Reinblatt SL, Ishai L, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Almog B. Effects of ovarian endometrioma on embryo quality. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8):2700-2.
99. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Jan;37(1):89-100.
100. Máté G, Bernstein LR, Török AL. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Nov 29;9:725.
101. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet.* 2018 May;35(5):735-51.
102. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res.* 2016 Apr;364(1):1-7.
103. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):273-80.

104. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RM, Taylor HS, Motta EL, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Dec;27(12):701-10.
105. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L, Imboden S, Bersinger N, Mueller MD. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 May 8;42(2):113-22.
106. Borelli V, Martinelli M, Luppi S, Vita F, Romano F, Fanfani F, et al. Mast Cells in Peritoneal Fluid From Women With Endometriosis and Their Possible Role in Modulating Sperm Function. *Front Physiol.* 2020 Jan 9;10:1543.
107. Vodolazkaia A, Yesilyurt BT, Kyama CM, Bokor A, Schols D, Huskens D, et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. *Fertil Steril.* 2016 Apr;105(4):988-96.
108. Hung SW, Zhang R, Tan Z, Chung JPW, Zhang T, Wang CC. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Med Res Rev.* 2021 Jul;41(4):2489-564.
109. Malutan A, Drugan T, Georgescu C, Ciortea R, Bucuri C, Bobric A, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels in women with advanced endometriosis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016 Jan-Mar;12(1):7-13.
110. Khine YM, Taniguchi F, Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod Med Biol.* 2016 Feb 17;15(4):217-25.
111. Harlev A, Gupta S, Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(11):1447-64.
112. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 1;20(7):1126-67.
113. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suci N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on

Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Sep 9;56(9):460.

114. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol*. 2020 Feb;30:101431.

115. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, Bălan A, Scârneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 4;21(5):1750.

116. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 23;11:7.

117. Jiang QY, Wu RJ. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jul;28(7):562-7.

118. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 10;20(22):5615.

119. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 13;19(8):2385.

120. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Mar;85(3):e13384.

121. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*. 2019 Jul;158(1):1-12.

122. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedoresak P, et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1191-9.e2.
123. Santoso B, Sa'adi A, Dwiningsih SR, Tunjungseto A, Widyanugraha MYA, Mufid AF, et al. Soluble immune checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 are associated with endometriosis-related infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Oct;84(4):e13296
124. Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H, et al. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):683-95.
125. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019 Feb;111(2):327-40.
126. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, et al. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3267-81.
127. Deans C, Maggert KA. What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*. 2015 Apr;199(4):887-96.
128. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb)*. 2010 Jul;105(1):4-13.
129. Yotova I, Hsu E, Do C, Gaba A, Sczabolcs M, Dekan S, et al. Epigenetic Alterations Affecting Transcription Factors and Signaling Pathways in Stromal Cells of Endometriosis. *PLoS One*. 2017 Jan 26;12(1):e0170859.
130. Özcan C, Özdamar Ö, Gökbayrak ME, Doğer E, Çakıroğlu Y, Çine N. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Feb;233:43-8.

131. De Conto E, Matte U, Cunha-Filho JS. BMP-6 and SMAD4 gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 May;100(5):868-75.
132. Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. The role of TGF- $\beta$  in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1;23(5):548-59.
133. Ke J, Ye J, Li M, Zhu Z. The Role of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis: A Potential Target. *Biomolecules.* 2021 Nov 22;11(11):1739.
134. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020 Jan 1;26(1):73-102.
135. Chen H, Malentacchi F, Fambrini M, Harrath AH, Huang H, Petraglia F. Epigenetics of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020 Nov;27(11):1967-74.
136. Guo SW. Genesis, genes and epigenetics of endometriosis-associated infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):259-60.
137. Mori T, Ito F, Koshiha A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2019 Jun 18;18(4):305-11.
138. Hosseini E, Mehraein F, Shahhoseini M, Karimian L, Nikmard F, Ashrafi M, et al. Epigenetic alterations of CYP19A1 gene in Cumulus cells and its relevance to infertility in endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Aug;33(8):1105-13.
139. Zhou W, Lian Y, Jiang J, Wang L, Ren L, Li Y, et al. Differential expression of microRNA in exosomes derived from endometrial stromal cells of women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biomed Online.* 2020 Aug;41(2):170-81.
140. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evol Med Public Health.* 2021 Mar 12;9(1):174-91.



141. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evol Appl*. 2021 May 14;14(7):1693-715.
142. Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology*. 2019 May 1;160(5):1166-74.
143. Huang L, Chen M, Long L, Tuo Y, Wang Z, Zhou C, Li Y. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Jun;47(6):2166-74.
144. de Carvalho BR, Rosa-e-Silva AC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva-de-Sá MF. Increased basal FSH levels as predictors of low-quality follicles in infertile women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Sep;110(3):208-12.
145. Romanski PA, Brady PC, Farland LV, Thomas AM, Hornstein MD. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jun;36(6):1179-84.
146. Yoo JH, Cha SH, Park CW, Kim JY, Yang KM, Song IO, et al. Serum anti-Müllerian hormone is a better predictor of ovarian response than FSH and age in IVF patients with endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*. 2011 Dec;38(4):222-7.
147. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun;23(3):333-55.
148. Kofinas JD, Elias RT. Follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio as an independent predictor of response to controlled ovarian stimulation. *Womens Health (Lond)*. 2014 Sep;10(5):505-9.
149. Li Y, Li R, Ouyang N, Dai K, Yuan P, Zheng L, Wang W. Investigating the impact of local inflammation on granulosa cells and follicular development in women with ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2019 Nov;112(5):882-91.e1.

150. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):619-23.
151. Stilley JA, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*. 2012 Sep;349(3):849-62.
152. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2922.
153. Dong Z, An J, Xie X, Wang Z, Sun P. Preoperative serum anti-Müllerian hormone level is a potential predictor of ovarian endometrioma severity and postoperative fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Sep;240:113-20.
154. Yılmaz Hanege B, Güler Çekiç S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019 Jun;11(2):151-7.
155. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):589.e1-589.e6.
156. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020 Mar;47(1):1-11.
157. Ono YJ, Tanabe A, Nakamura Y, Yamamoto H, Hayashi A, Tanaka T, et al. A low-testosterone state associated with endometrioma leads to the apoptosis of granulosa cells. *PLoS One*. 2014 Dec 23;9(12):e115618.
158. Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, Polo-Sánchez P, Fernández-Colom P, Monterde-Estrada M, et al. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2020 Oct;41(4):653-62.

159. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 13;16(1):203.
160. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1048-79.
161. Huhtinen K, Desai R, Ståhle M, Salminen A, Handelsman DJ, Perheentupa A, Poutanen M. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):4228-35.
162. Maia H Jr, Haddad C, Casoy J. Correlation between aromatase expression in the eutopic endometrium of symptomatic patients and the presence of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2012;4:61-5.
163. Anupa G, Sharma JB, Roy KK, Sengupta J, Ghosh D. An assessment of the multifactorial profile of steroid-metabolizing enzymes and steroid receptors in the eutopic endometrium during moderate to severe ovarian endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Dec 26;17(1):111.
164. Grzesiak M, Knapczyk-Stwora K, Duda M, Slomczynska M. Elevated level of 17 $\beta$ -estradiol is associated with overexpression of FSHR, CYP19A1, and CTNNA1 genes in porcine ovarian follicles after prenatal and neonatal flutamide exposure. *Theriogenology.* 2012 Dec;78(9):2050-60.
165. Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Tanaka Y, Okimura H, et al. Aromatase as a target for treating endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Sep;44(9):1673-81.
166. Böttcher B, Seeber B, Leyendecker G, Wildt L. Impact of the opioid system on the reproductive axis. *Fertil Steril.* 2017 Aug;108(2):207-13.
167. Poli-Neto OB, Oliveira AMZ, Salata MC, Cesar Rosa-E-Silva J, Machado DRL, Candido-Dos-Reis FJ, Nogueira AA. Strength Exercise Has Different Effects on Pressure Pain Thresholds in Women with Endometriosis-

Related Symptoms and Healthy Controls: A Quasi-experimental Study. *Pain Med.* 2020 Oct 1;21(10):2280-7.

168. Torres-Reverón A, Palermo K, Hernández-López A, Hernández S, Cruz ML, Thompson KJ, et al. Endometriosis Is Associated With a Shift in MU Opioid and NMDA Receptor Expression in the Brain Periaqueductal Gray. *Reprod Sci.* 2016 Sep;23(9):1158-67.

169. Yarmolinskaya M, Khobets V, Tral T, Tkachenko N. The potentialities of oxytocin receptor inhibitors for endometriosis therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(sup1):16-9.

170. He Y, Wu H, He X, Xing Q, Zhou P, Cao Y, Wei Z. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):416-22.

171. Huang M, Li X, Guo P, Yu Z, Xu Y, Wei Z. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 Jan 3;15(1):1.

172. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014 Jul-Aug;20(4):485-500.

173. Li X, Li L, Ouyang D, Zhu Y, Yuan T. The abnormal expression of kisspeptin regulates pro-inflammatory cytokines, cell viability and apoptosis of macrophages in hyperandrogenism induced by testosterone. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Jan;37(1):72-7.

174. Abdelkareem AO, Alotaibi FT, AlKusayer GM, Ait-Allah AS, Rasheed SM, Helmy YA, et al. Immunoreactivity of Kisspeptin and Kisspeptin Receptor in Eutopic and Ectopic Endometrial Tissue of Women With and Without Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020 Sep;27(9):1731-41.

175. Adu-Gyamfi EA, Djankpa FT, Nelson W, Czika A, Sah SK, Lamptey J, et al. Activin and inhibin signaling: From regulation of physiology to

involvement in the pathology of the female reproductive system. *Cytokine*. 2020 Sep;133:155105.

176. Reis FM, Luisi S, Abrão MS, Rocha AL, Viganò P, Rezende CP, et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1445-50.

177. Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, Seyhan A, Orhan A, Oguz SY, Uncu G. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):122-7.

178. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):1031-7.

179. Takeuchi A, Koga K, Satake E, Makabe T, Taguchi A, Miyashita M, et al. Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5547-54.

180. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015 Nov;33(6):422-8.

181. Alper MM, Fauser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017 Apr;34(4):345-53.

182. Cao X, Chang HY, Xu JY, Zheng Y, Xiang YG, Xiao B, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Feb 29;18(1):16.

183. Lin XN, Wei ML, Tong XM, Xu WH, Zhou F, Huang QX, et al. Outcome of in vitro fertilization in endometriosis-associated infertility: a 5-year database cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Aug;125(15):2688-93.

184. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, Chang HM, Leung PCK, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders

undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):247-63.

185. Sen A, Hammes SR. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol Endocrinol*. 2010 Jul;24(7):1393-403.

186. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):679-83.

187. Saharkhiz N, Zademodares S, Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Tehrani HG. The effect of testosterone gel on fertility outcomes in women with a poor response in in vitro fertilization cycles: A pilot randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2018 Jan 29;23:3.

188. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaolo E, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Apr;36(4):673-83.

189. von Wolff M, Stute P, Eisenhut M, Marti U, Bitterlich N, Bersinger NA. Serum and follicular fluid testosterone concentrations do not correlate, questioning the impact of androgen supplementation on the follicular endocrine milieu. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):616-23.

190. Lu Q, Shen H, Li Y, Zhang C, Wang C, Chen X, et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Apr;31(4):485-91.

191. Walters KA, Edwards MC, Tesic D, Caldwell ASL, Jimenez M, Smith JT, Handelsman DJ. The Role of Central Androgen Receptor Actions in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):389-400.

192. Løssl K, Freiesleben NC, Wissing ML, Petersen KB, Holt MD, Mamsen LS, et al. Biological and Clinical Rationale for Androgen Priming in Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 4;11:627.
193. Lin LT, Li CJ, Tsui KH. Serum testosterone levels are positively associated with serum anti-mullerian hormone levels in infertile women. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6336.
194. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, Galati G, Di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Oct;110(5):932-40.e1.
195. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC 3rd, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1399-404.
196. Xiao S, Li Y, Long L, Luo C, Mai Q. Basal serum testosterone levels correlate with ovarian reserve and ovarian response in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):51-4.
197. Luo S, Li S, Li X, Qin L, Jin S. Effect of pretreatment with transdermal testosterone on poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Jul;8(1):187-94.
198. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018 Feb 1;17(3):220-7.
199. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online*. 2012 May;24(5):496-502.
200. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014 Dec;35(6):851-905.

201. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):623-32.
202. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 23;10(10):CD011031.
203. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2020 Feb 11;9(2):496.
204. Spencer S, Lazaridis A, Grammatis A, Hirsch M. The treatment of endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022 Oct 1;34(5):300-14.
205. Donnez J, García-Solares J, Dolmans MM. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018. *Minerva Ginecol.* 2018 Aug;70(4):408-14.
206. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):678-82.
207. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jan;208:81-5.
208. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):1510-9.
209. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):427-34.
210. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with



cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):516-22.e3.

211. Wang Y, Ruan X, Lu D, Sheng J, Mueck AO. Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jun;35(6):494-7.

212. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):809-25.

213. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jul;31(1):9-19.

214. Maggiore ULR, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):299-307.

215. Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Aug 15;6(9):1911-8.

216. Bourdon M, Raad J, Dahan Y, Marcellin L, Maignien C, Even M, et al. Endometriosis and ART: A prior history of surgery for OMA is associated with a poor ovarian response to hyperstimulation. *PLoS One*. 2018 Aug 20;13(8):e0202399.

217. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1145-52.e1-5.

218. Clark ZL, Thakur M, Leach RE, Ireland JJ. FSH dose is negatively correlated with number of oocytes retrieved: analysis of a data set with ~650,000 ART cycles that previously identified an inverse relationship between FSH dose and live birth rate. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Jul;38(7):1787-97.

219. Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Apr;7(2):143-7.
220. Kumbak B, Kahraman S, Karlikaya G, Lacin S, Guney A. In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(3):212-6.
221. Ruggiero M, Viana GA, Di Berardino OM, Simi G, Papini F, Genazzani AR, et al. Comparison between GnRH agonist and antagonist protocols for severe endometriosis in assisted reproductive cycles. *Journal of Endometriosis.* 2012;4(1):42-7.
222. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Aug 15;6(9):1903-10.
223. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Apr;297(4):1043-57.
224. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod.* 2017 Jun 1;21(2):120-5.
225. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD008571.
226. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12.

227. Working group of ESGE, ESHRE and WES; Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. Hum Reprod Open. 2017 Dec 19;2017(4):hox016.

228. Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Netter A, Courbiere B, Agostini A, et al. Transvaginal ethanol sclerotherapy for an endometrioma in 10 steps Fertil Steril. 2020;115:259-60.

229. Хміль СВ, Підгайна ІЯ, Кулик П, Коблош НД. Ендометріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4(82):84-93. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953>.

230. Хміль СВ, Кулик П, Підгайна ІЯ. Ендометріоз та безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:83-90.

231. Khmil SV, Pidhaina IYa, Kulyk P. Modern approaches to the treatment of endometrioid cysts before controlled ovarian stimulation protocols. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:121-6.

232. Хміль СВ, Візник ТБ, Хміль МС, Романчук ЛІ, Підгайна ІЯ. Ендометріоз-асоційоване безпліддя: нові підходи діагностики та лікування. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:26-34.

233. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Гельсінкі, 1964. Доступно на: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text)

234. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013. р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 165 від 06.03.2014). Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. 2014;5:4-40.

235. Наказ МОЗ України № 1030/102 від 29.11.2013 р. «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2162-13#Text>.

236. Наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тактика ведення пацієток з генітальним ендометріозом». Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_319\\_ukpmd\\_ge.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_319_ukpmd_ge.pdf)

237. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ, Бойчук АВ, Булашенко ОВ, Вдовиченко ЮП, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієток із ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;4(24):7-12.

238. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієток із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:109-14.

239. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Медична та клінічна хімія. 2022;24(4):101-6.

240. Підгайна ІЯ. Порівняння клінічних результатів ефективності коротких та довгих протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 83-84.

241. Підгайна ІЯ. Прогностична цінність товщини ендометрія при застосуванні різних протоколів стимуляції овуляції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах екстракорпорального

запліднення. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 206-207.

242. Zhang Y, Luo S, Gong Z, Feng X, Wang Z, Zhu H, Wang Y. Improvement of hyperandrogenism, oligo-ovulation, and ovarian morphology in a patient with polycystic ovary syndrome: possible role of ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):460-3.

243. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Структура стінки ендометріюїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:170-6.

244. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022;2(50):95-103.

245. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Динаміка морфологічних змін стінки ендометріюїдної кісти після склеротерапії 96 % етанолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2022;4:23-29.

246. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Результати лікування ендометріозу яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4(94):75-85.

247. Підгайна ІЯ. Морфологічна оцінка результатів впливу склерозантів в лікуванні ендометріозу яєчників. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 133.

248. Pidhaina IYa, Khmil SV, Datsko TV. Structural changes of the endometrioid cyst wall under the influence of ethanol of different concentrations and duration of exposure in vivo. In: 5<sup>th</sup> RECOOP International Student and 18<sup>th</sup>

RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences; 2023 April 20-21; Budapest. Budapest; 2023. p. 63.

249. Підгайна ІЯ. Склеротерапія ендометріюїдної кісти яєчника етанолом в 76% концентрації. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 96-97.

250. Захаренко ОС, Юзько ОМ, Захаренко ЛВ. Генітальний ендометріоз як причина жіночого безпліддя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(1):76-89.

251. Гутикова ЛВ, Доцанова АМ, Захаренко НФ, Кухарчик ЮВ, Педаченко НН, Тутченко ТН, и др. Эндометриоз: время сделать больше. Краткий обзор исследования «орхидея». *Reproductive endocrinology*. 2020;54:118-22.

252. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>

253. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1475-82.

254. Хміль СВ, Корда ІВ, Микула РП, Хміль МС. Вік пацієнток як один із факторів ризику невдалих спроб у циклах екстракорпорального запліднення (аналітичний огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017;4:110-5.

255. Корда ІВ, Хміль СВ, Хміль АС. Проблеми фертильності у жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015;2:108-11.

256. Юзько ОМ, Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя. Клінічна та експериментальна патологія 2022;2(80):65-9.
257. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016;106(1):164-71.e1.
258. Хміль СВ, Хміль МС. Досягнення та перспективи розвитку сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2015;4:3-7.
259. Corachán A, Pellicer N, Pellicer A, Ferrero H. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Hum Reprod Update.* 2021;27(5):923-72.
260. Хміль СВ, Ониськів БО, Лесняк ЮІ, Давид ЛВ, Шляхтич М, Хміль МС, Якименко ГВ. Сучасні методи репродуктивної медицини. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2016;1:103-8.
261. Hawkins Bressler L, Steiner A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(6):385-90.
262. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013;19(1):26-36.
263. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L; IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril.* 2011;95(2):542-7.e10.
264. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF

treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-74.

265. Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res Pract.* 2017;3:15.

266. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. *J Reprod Infertil.* 2011 Oct;12(4):241-8.

267. Blumenfeld Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:192. .

268. Martins CMRB, Ruivo PCPFGC, Vaz-Oliani DCM, Martins RAS, Oliani AH. Evaluation of Protocols of Controlled Ovarian Stimulation in Obtaining Mature Oocytes (MII): Retrospective Study on Assisted Reproductive Technology Procedures. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):387-97.

269. Хміль МС, Хміль СВ, Чудійович НЯ, Хміль-Досвальд АС. Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-релізинг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2018;4:90-6.

270. Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Mol BWJ, et al. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders. *Hum Reprod.* 2020 Sep 1;35(9):1954-63.

271. Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF/ICSI. *In Vivo.* 2017 Mar-Apr;31(2):231-7.

272. Бенедикт ВВ, Геряк СМ, Гусак ОМ, Петренко НВ, Корда ІВ. Ендометриоз як хірургічна проблема: діагностично-лікувальна тактика, невирішені питання. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* 2020;4:79-83.



273. Андрієць АВ, Юзько ОМ. Кількість антральних фолікулів як маркер оваріального резерву в пацієнок із безпліддям при ендометріозі яєчників. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018;8:43-6.
274. Daniilidis A, Grigoriadis G, Dalakoura D, D'Alterio MN, Angioni S, Roman H. Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis and Assessment of Endometriosis-An Overview: How, Why, and When. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 23;12(12):2912.
275. Ştefan RA, Ştefan PA, Mişu CM, Csutak C, Melincovici CS, Crivii CB, et al. Ultrasonography in the Differentiation of Endometriomas from Hemorrhagic Ovarian Cysts: The Role of Texture Analysis. *J Pers Med*. 2021 Jun 28;11(7):611.
276. Chen-Dixon K, Uzuner C, Mak J, Condous G. Effectiveness of ultrasound for endometriosis diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022 Oct 1;34(5):324-31.
277. Savelli L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 May;33(5):497-501.
278. Андрієць АВ, Юзько ОМ. Рівень антимюллерового гормону в крові у жінок із безпліддям при ендометріозі яєчників. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018;4(66):19-22.
279. Kitaya K. Effect of early endometriosis on ovarian reserve and reproductive outcome. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2015;7(1):40-5.
280. Хміль СВ, Кулик І І, Бойчук АВ, Геряк СМ, Маланчин ІМ, Корда ІВ, та ін. Склеротерапія та допоміжні репродуктивні технології у лікуванні пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2022;1(91):75-80.
281. Han K, Seo SK, Kim MD, Kim GM, Kwon JH, Kim HJ, et al. Catheter-directed Sclerotherapy for Ovarian Endometrioma: Short-term Outcomes. *Radiology*. 2018;289(3):854-9.

282. Powell DK. Improving Efficacy with Ethanol Sclerosis of Endometriomas. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):860-1.

283. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):397.

284. Бойчук ОГ, Дорофеєва УС. Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:74-9.

285. Бойчук ОГ, Дорофеєва УС. Функціональний стан репродуктивної системи у жінок пізнього репродуктивного віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4:51-5.

286. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1568-72.

287. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Apr;187:25-9.

288. Chamayou S. Oocyte quality in assisted reproduction techniques. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022;47(1):89-98.

289. Хміль СВ, Хміль МС, Микула РП, Пелех ЛБ, Баран РБ. Критерії оцінки якості яйцеклітин у програмах екстракорпорального запліднення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:144-7.

290. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. The Role of Androgen Supplementation in Women With Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 17;12:653857.

291. Mehta BN, Chimote NM, Chimote MN, Chimote NN, Nath NM. Follicular fluid insulin like growth factor-1 (FF IGF-1) is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Apr;6(2):140-6.
292. Sinha P, Chitra T, Papa D, Nandeesh H. Laparoscopic Ovarian Drilling Reduces Testosterone and Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio and Improves Clinical Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2019 Jul-Sep;12(3):224-8.
293. Elnaggar EA, Elwan YA, Ibrahim SA, Abdalla MM. Hormonal Changes After Laparoscopic Ovarian Diathermy in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Oct;66(Suppl 1):528-33.
294. Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, Santanam N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules.* 2022 Jul 29;12(8):1055.
295. Bayasula, Iwase A, Kobayashi H, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, et al. A proteomic analysis of human follicular fluid: comparison between fertilized oocytes and non-fertilized oocytes in the same patient. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Sep;30(9):1231-8.
296. Collodel G, Gambera L, Stendardi A, Nerucci F, Signorini C, Pisani C, et al. Follicular Fluid Components in Reduced Ovarian Reserve, Endometriosis, and Idiopathic Infertility. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 30;24(3):2589.
297. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 1;22(13):7138.
298. Abdul-Razzaq LN, Salih KM, Al-Musawi BJ. Evaluation of Total Antioxidant Capacity in Serum and Follicular Fluid of Women Undergoing ICSI and its Association with Implantation Failure. *Medico Legal Update.* 2020;20(2):549-54.

299. Da Broi MG, Jordão AA Jr, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev.* 2018;85(2):128-36.
300. Caruso S, Sareri MI, Casella E, Ventura B, Fava V, Cianci A. Chronic pelvic pain, quality of life and sexual health of women treated with palmitoylethanolamide and  $\alpha$ -lipoic acid. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):413-9.
301. Tamura H, Yoshida H, Kikuchi H, Josaki M, Mihara Y, Shirafuta Y, et al. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. *J Ovarian Res.* 2019 Dec 12;12(1):123.
302. Khalifa E, Mohammad H, Abdullah A, Abdel-Rasheed M, Khairy M, Hosni M. Role of suppression of endometriosis with progestins before IVF-ET: a non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Mar 30;21(1):264.
303. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3:175-84.
304. Muller V, Kogan I, Yarmolinskaya M, Niauri D, Gzgzryan A, Aylamazyan E. Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(sup1):18-21.
305. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguchi H, Yamashita Y, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2012 Nov 1;5(1):31.
306. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertil Steril.* 2017;108(1):19-27.
307. Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6992.

308. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Cicinelli E, Bulletti C, et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(1):47-59.
309. Ghasemi Tehrani H, Tavakoli R, Hashemi M, Haghghat S. Ethanol Sclerotherapy versus Laparoscopic Surgery in Management of Ovarian Endometrioma; a Randomized Clinical Trial. *Arch Acad Emerg Med.* 2022;10(1):e55.
310. Kim GH, Kim PH, Shin JH, Nam IC, Chu HH, Ko HK. Ultrasound-guided sclerotherapy for the treatment of ovarian endometrioma: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022 Mar;32(3):1726-37.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМЕЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Хміль СВ, Підгайна ІЯ, Кулик П, Коблош НД. Ендометриоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4(82):84-93. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953>.
2. Хміль СВ, Кулик П, Підгайна ІЯ. Ендометриоз та безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:83-90. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10801>.
3. Khmil SV, Pidhaina IYa, Kulyk P. Modern approaches to the treatment of endometrioid cysts before controlled ovarian stimulation protocols. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:121-6. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11496>.
4. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнок із безпліддям на тлі ендометриозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:109-14. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13461>.
5. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Структура стінки ендометриїдної кісти яєчника при впливі 76 % етанолу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:170-6. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13512>.
6. Хміль СВ, Візняк ТБ, Хміль МС, Романчук ЛП, Підгайна ІЯ. Ендометриоз-асоційоване безпліддя: нові підходи діагностики та лікування. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:26-34. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494>.

7. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022;2(50):95-103. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.275000](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.275000).
8. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Динаміка морфологічних змін стінки ендометріюїдної кісти після склеротерапії 96 % етанолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2022;4:23-29. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13605>.
9. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Результати лікування ендометріозу яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4(94):75-85. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13686>.
10. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Медична та клінічна хімія. 2022;24(4):101-6. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580>.
11. Підгайна ІЯ. Порівняння клінічних результатів ефективності коротких та довгих протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 83-4.
12. Підгайна ІЯ. Прогностична цінність товщини ендометрія при застосуванні різних протоколів стимуляції овуляції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям в програмах екстракорпорального запліднення. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 черв. 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 206-7.

13. Підгайна ІЯ. Морфологічна оцінка результатів впливу склерозантів в лікуванні ендометріозу яєчників. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 133.
14. Pidhaina IYa., Khmil SV., Datsko TV. Structural changes of the endometrioid cyst wall under the influence of ethanol of different concentrations and duration of exposure in vivo. 5<sup>th</sup> RECOOP International Student and 18<sup>th</sup> RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences. 2023. p. 63.
15. Підгайна ІЯ. Склеротерапія ендометріюїдної кісти яєчника етанолом в 76 % концентрації. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 96-7.



## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(усна доповідь та публікація)*;
- Підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) *(усна доповідь та публікація)*;
- Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) *(усна доповідь та публікація)*;
- 5<sup>th</sup> RECOOP International Student and 18<sup>th</sup> RECOOP Bridges in Life Sciences Conferences (м. Будапешт, 20-21 квітня 2023 р.) *(усна доповідь та публікація)*;
- XXVII Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) *(публікація)*.

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «ТОКПЦ «Мати і дитини» ТОР  
 канд. мед. наук Овчарук В.В.  
 «*В.В. Овчарук*» 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. Заклад – розробник: ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. Джерело інформації: Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України*. 2022. №2 (50). С. 95 – 103.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради з 2022 року по 2023 рік.
5. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу КНП «ТОКПЦ «Мати і дитини» ТОР.

Відповідальний за впровадження

В.о. завідувача консультативної жіночої  
 консультації з центром планування сім'ї

Захарків У.В.

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП «Тернопільська комунальна  
міська лікарня №2» ТМР

канд. мед. наук Левчук Р.Д.

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022. №2 (50). С. 95 – 103.*
4. *Місце та термін впровадження:* Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» ТМР.

Відповідальний за впровадження

канд. мед. наук Ішак О.М.

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор  
 КНП «Хмельницька обласна лікарня»  
 Хмельницької обласної ради  
 Цуглевич Я. М.  
 «25» жовтня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України.* 2022. №2 (50). С. 95 – 103.
4. *Місце та термін впровадження:* КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з акушерської та гінекологічної допомоги



Притуляк Л.В.



## ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КП «Хмельницький міський  
перинатальний центр»

Хмельницької міської ради

Ірина КОРОЛЮК

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. Заклад – розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. Джерело інформації: Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022. №2 (50). С. 95 – 103.*
4. Місце та термін впровадження: КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської ради з 2022 року по 2023 рік.
5. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу КП «Хмельницький міський перинатальний центр» Хмельницької міської ради.

Відповідальний за впровадження

Костьолко А.А.

## ДОДАТОК В.5


  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор  
 ДЗ «Центр МОЗ України»  
 канд. мед. наук Ігор ГОЛОВЧАК  
 « 12 » лютого 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України.* 2022. №2 (50). С. 95 – 103.
4. *Місце та термін впровадження:* Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України.

Відповідальний за впровадження



Володимир ВОРОБІЙ

## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ТОВ Медичний центр «Дамія»

 канд. мед. наук Николин Л. Б.

«17 травня» 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. *Медична та клінічна хімія.* 2022. Т. 24. № 4. С. 101 – 106.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ Медичний центр «Дамія» з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ Медичний центр «Дамія».

Відповідальний за впровадження



канд. мед. наук Коцабин Н.В.



## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С. Хміля



Док. мед. наук, проф. Хміль С. В.

2023

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України.* 2022. №2 (50). С. 95 – 103.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С.Хміля у Львові» з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Відповідальний за впровадження

Цепенда О.П.



## ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С. Хміля

Тернополі»



док. мед. наук, проф. Хміль С. В.

» шравач 2023

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. Заклад – розробник: ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. Джерело інформації: Хміль С.В., Підгайна І.Я. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. 2022. №2 (50). С. 95 – 103.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» в з 2022 року по 2023 рік.
5. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».

Відповідальний за впровадження

к.мед.н. Кулик І.І.

## ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

проф. Шульгай А. Г.

13 травня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
1. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Динаміка морфологічних змін стінки ендометріюїдної кістки після склеротерапії 96 % етанолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* 2022. № 4. С. 23 – 29.
3. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології № 2 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України з 2022 року по 2023 рік.
4. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнок із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
5. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження  
Доцент кафедри акушерства та гінекології №2

Корда І.В.

## ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

проф. Шульгай А. Г.

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* Хміль С.В., Підгайна І.Я. Динаміка морфологічних змін стінки ендометріоїдної кістки після склеротерапії 96 % етанолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* 2022. № 4. С. 23 – 29.
4. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України з 2022 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування пацієнток із безпліддям на фоні ендометріозу яєчників шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:  
Доцент кафедри акушерства та гінекології №1  
канд. мед. наук, доцент

Франчук О.А.