

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

**ПЕТРИШИН НАТАЛЯ ЯРОСЛАВІВНА**

УДК 618.14:618.177-089.888.11(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА СТАНУ**  
**ПОРОЖНИНИ МАТКИ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ**  
**РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА**  
**НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО**  
**ЗАПЛІДНЕННЯ В АНАМНЕЗІ**

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

\_\_\_\_\_ Н.Я. Петришин

Науковий керівник – **Хміль Стефан Володимирович**, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Петришин Н. Я.* Комплексний підхід до підготовки ендометрія та стану порожнини матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі. – 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, 2024.

У дисертаційній роботі узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя у циклах екстракорпорального запліднення за рахунок оптимізації прегравідарної терапії, що включає застосування вітамінного комплексу з інозитолом (2000 мг) «FT500Plus» та препарату альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг) «Пелвідол» за 3-4 місяці до проведення КОС, та кріопротоколів ембріотрансферу із належною підготовкою стану порожнини матки та ендометрія при коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту, а саме застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту після КОС в комплексі з проведенням процедур внутрішньоматкової перфузії препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) – філграстиму (100 мг) та PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами.

Упродовж 2020-2023 рр. проводилось клінічне рандомізоване дослідження на базі мережі медичних центрів «Клініка професора С. Хміля» у Тернополі та Львові. Дослідження проводилось у два етапи: на першому етапі було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієток із безпліддям; на другому – клінічне обстеження та лікування безплідних

подружніх пар відповідно до алгоритму, затвердженого чинним наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013, та згідно з наказом МОЗ України № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» від 29.11.2013.

Зроблено порівняльний ретроспективний аналіз 130 амбулаторних карт пацієток із безпліддям, які були розподілені три групи: дві основні групи дослідження та групу контролю. До першої досліджуваної групи увійшли 47 безплідних жінок із лейоміомою матки та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, до другої досліджуваної групи віднесено 53 жінки із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту. У жінок другої групи дослідження теж наявні неуспішні цикли ЕКЗ в анамнезі.

У пацієток другої досліджуваної групи, із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту, більшою мірою відмічаються зміни гормонального профілю, пов'язані із стійким впливом хронічного запалення та оксидативного стресу, а саме найнижча концентрація антимюллеревого гормону ( $(1,55 \pm 0,81)$  нг/мл) і підвищений рівень фолікулостимулювального гормону на 2-3 день циклу ( $(10,08 \pm 1,09)$  МО/л), що в подальшому призводять до нижчої ефективності протоколів ЕКЗ за рахунок отримання меншої кількості ооцитів та їх нижчої морфологічної якості.

Зокрема, при оцінці результатів стимуляції суперовуляції виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом ( $(11,11 \pm 1,20)$  днів). Ці пацієнтки потребували і більшої стартової дози рФСГ ( $(215,12 \pm 56,54)$  МО), і в загальному вищих загальних доз гонадотропінів ( $(2350 \pm 90,5)$  МО) на цикл стимуляції.

При порівнянні показників протоколу стимуляції суперовуляції виявлено найменшу кількість отриманих ооцитів ( $(10,88 \pm 2,39)$ ), в тому числі зрілих ( $(8,92 \pm 1,32)$ ), а також найбільшу кількість незрілих, глибоко незрілих та дегенеративних ооцитів ( $(1,96 \pm 1,07)$ ) у групі жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

При зіставленні даних результативності циклів ЕКЗ-ЕТ у досліджуваних групах, а також стосовно групи контролю встановлена тенденція до зниження частоти настання вагітності (на 16,38 % відносно першої групи та на 28,37 % відносно групи контролю) та кількості досягнутих клінічних вагітностей (на 19,19 % відносно першої групи та на 29,69 % відносно групи контролю) у пацієнок із поєднаним перебігом лейоміоми та ХЕ. Також у цій групі зафіксовано 100,00 % перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних, а також висока частота біохімічних та ектопічних вагітностей, що свідчить не тільки про порушену рецептивність ендометрія, а й про відсутність належної підготовки порожнини матки до виношування вагітності.

З метою уникнення повторних неуспішних циклів ЕКЗ-ЕТ нами була розроблена схема оптимальної корекції виявлених патологій із можливістю застосування до початку лікування безпліддя чи під час нього.

На другому етапі проведено клінічне обстеження та лікування 130 безплідних пацієнок, яких, залежно від причини та запропонованої схеми лікування безпліддя, було розподілено на три клінічні групи.

У першу клінічну групу було включено 42 пацієнтки (32,31 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які отримали загальноприйнятту терапію хронічного ендометриту після проведення КОС без попереднього застосування запропонованої нами прегравідарної підготовки.

У другу клінічну групу включили 58 жінок (44,62 %) із безпліддям на тлі лейоміоми та хронічного ендометриту. Після протоколу стимуляції супероуляції пацієнтки пройшли 14-тиденну антибіотикотерапію з 20-тиденним курсом пробіотиків у комплексі з процедурами внутрішньоматкової перфузії препарату філграстиму на 5-6-7 дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою на 10-12 дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту. Згідно з обраним протоколом ЕКЗ до проведення КОС та після проведеної пункції фолікулів до дня ембріотрансферу в кріоциклі пацієнтки додатково отримували терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT500Plus» по 1 саше 1 раз на день та

препаратом альфа-ліпоєвої кислоти «Пелвідол» у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців.

Контрольну групу склали 30 жінок (23,07 %) із безпліддя, обумовленим чоловічим фактором. У цій групі підготовку до переносу ембріонів здійснювали у кріоциклі з використанням замісної гормональної терапії або у природньому циклі.

У всіх трьох групах контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за коротким протоколом із антагоністом гонадотропін-рилізінг гормону. Після проведеного лікування хронічного ендометриту, за загальноприйнятою або модифікованою нами схемою, пацієнткам було проведено відтермінований, через 2-4 місяці, кріоперенос 1 або 2 ембріонів у порожнину матки. Для підготовки до кріо-ЕТ в основному використовували протоколи природнього циклу із призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. В окремих клінічних випадках, за наявності показань та при неможливості застосування природніх циклів (передчасна лютеїнізація, персистенція фолікула, формування фолікулярних кіст тощо), використовували короткі та довгі протоколи із агоністом ГнРГ із призначенням замісної гормональної терапії препаратами естрадіолу та гестагенів.

Вік пацієнток, включених в клінічне дослідження, коливався від 25 до 40 років. При цьому загальна тривалість безпліддя у них складала від 1,5 до 10 років. За середнім віком жінок, як і за середньою тривалістю безпліддя, не виявлено статистичної різниці між основними досліджуваними групами та групою контролю.

Більша кількість статевих партнерів, та, як наслідок, більша частка перенесених урогенітальних інфекцій у структурі супутньої гінекологічної патології була притаманна жінкам першої та другої груп дослідження, порівняно з групою контролю.

Частота проведених внутрішньоматкових оперативних втручань та хірургічних маніпуляцій, включаючи гістероскопію, вишкрібання стінок

порожнини матки, хірургічні аборти, кесарів розтин, визначення прохідності маткових труб, зондування тощо, була вищою у групах жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом (на 28,00 % у першій групі та на 30,00 % у другій групі відносно групи контролю).

Застосування модифікованої схеми лікування, що включає прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти, зумовлювало вірогідне зниження концентрації ФСГ (на 32,88 %), підвищення співвідношення лютеїнізуючого до фолікулостимулювального гормонів (на 81,54 %), зниження концентрації прогестерону на 2-3 (на 62,28 %) та його підвищення (на 69,86 %) на 21-23 дні менструального циклу, порівняно з показниками групи стандартної терапії.

За результатами стимуляції суперовуляції встановлено вірогідну залежність від схеми пропонованого лікування, а саме отримання кращих результатів за рахунок проведення прегравідарної терапії у жінок другої досліджуваної групи, порівняно з першою групою пацієнток без попередньої підготовки, у яких достовірно вищими були стартова доза рекомбінантного фолікулостимулювального гормону, тривалість стимуляції та тривалість введення антагоніста гонадотропін-релізинг гормону «Оргалутран», що свідчить про очікувану меншу кількість та нижчу якість ооцитів. При вірогідно нижчій, стосовно групи контролю, кількості фолікулів як в першій, так і в другій досліджуваних групах, тенденція до кращих кількісних та якісних показників зареєстрована у групі модифікованої схеми, про що свідчить найвищий вихід бластоцист ( $4,25 \pm 0,63$ ), стосовно групи стандартної схеми ( $3,32 \pm 1,02$ ) та групи контролю ( $4,05 \pm 1,93$ ).

Імуногістохімічна верифікація діагнозу хронічного ендометриту за допомогою специфічного маркера CD 138 у жінок першої та другої груп дослідження здійснювалась за допомогою методики аспіраційної біопсії ендометрія (пайпель-біопсія) у 38,10 % та 41,38 % випадків відповідно та решта 61,90 % і 58,62 % – за допомогою гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія.

Тривалість лікування хронічного ендометриту коливалася від 2 до 6 місяців, в середньому складала 2-4 місяці, що було обумовлено вибором схеми лікування. Скорочення термінів лікування хронічного ендометриту відмічалось у другій групі дослідження із застосуванням модифікованої схеми лікування (до 2 місяців у 84,48 % жінок), відносно групи стандартної терапії (54,79 % жінок від 2 до 4 місяців, 28,55 % – більше 4 місяців). Відсутність плазматичних клітин CD138 у гістологічних зразках ендометрія після повторної пайпель-біопсії ендометрія по закінченню курсу лікування вказувала на пролікований ХЕ. Підготовка до циклу ембріотрансферу проводилась після закінчення терапії хронічного ендометриту, в середньому через 2-3 місяці після КОС.

При зіставленні відсотків досягнутої вагітності, в тому числі клінічної, та частоти термінових пологів достовірно вищими є показники другої групи дослідження із застосуванням прегравідарної підготовки та модифікованої схеми терапії хронічного ендометриту з комплексом внутрішньоматкових процедур перфузії філграстиму та PRP аутоплазмою, відносно групи із загальноприйнятим лікуванням. Зокрема частота настання клінічної вагітності у другій досліджуваній групі на 13,22 % вища відносно першої групи, а частота термінових пологів – на 13,05 % відповідно.

*Наукова новизна отриманих результатів.* За даними клініко-анамнестичної картини пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту встановлені характерні особливості стану репродуктивної системи, виявлені зміни лабораторних показників та стану порожнини матки, на основі чого доведено результативність застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту та прегравідарної терапії і покращення основних параметрів протоколів стимуляції суперовуляції в циклах ЕКЗ та клінічних результатів кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу.

Уперше встановлено, що у безплідних пацієнок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту нижча концентрація АМГ і підвищений рівень ФСГ пов'язані із стійким впливом хронічного запалення, що

в подальшому чинить вплив на результати стимуляції суперовуляції, а саме обґрунтовує потребу у вищих старовій та сумарній дозах рФСГ зі збільшенням тривалості контрольованої овуляторної стимуляції і пояснює отримання меншої кількості ооцитів з нижчими якісно-морфологічними параметрами у даній когорти пацієнок. Автором доведено, що застосування інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти в якості прегравідарної терапії перед протоколом КОС знижує концентрацію ФСГ і суттєво підвищує загальний вихід ооцитів та ембріонів кращої якості.

Уперше доведено ефективність пропонованих лікувальних заходів в процесі лікування безпліддя, в тому числі комплексного застосування прегравідарної терапії із модифікованою схемою лікування хронічного ендометриту на результати циклів екстракорпорального запліднення та стан ендометрія і порожнини матки, в тому числі за рахунок підвищення частоти настання клінічних вагітностей, зменшення частоти перерваних вагітностей та зростання відсотка термінових пологів.

*Практичне значення отриманих результатів.* Результати проведених нами наукових досліджень дають більш чітке розуміння про перебіг хронічного ендометриту на тлі лейоміоми матки та дають можливість більш чіткого розуміння виникнення безпліддя у таких хворих. Розроблено модифіковану схему лікування безпліддя на тлі коморбідного перебігу ХЕ та лейоміоми матки, що включає використання в прегравідарній підготовці та у модифікованій схемі лікування хронічного ендометриту препаратів інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти, проведення PRP-терапії ендометрія та внутрішньоматкової перфузії препарату філграстиму. Доведено ефективність запропонованих нами методик, що дає можливість рекомендувати запропоновану нами модифіковану схему лікування в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок на тлі коморбідності даних захворювань.

*Ключові слова:* безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, контрольована оваріальна стимуляція,



лейоміома матки, хронічний ендометрит, гіперплазія ендометрія, PRP-терапія ендометрія, ембріотрансфер, статеві гормони, антимюллерів гормон, оваріальний резерв, вагітність, невиношування, репродуктивні втрати.

### **ABSTRACT**

*Petryshyn N. Ya.* An integrated approach to the preparation of the endometrium and the uterine cavity in assisted reproductive technologies programs in women with infertility and unsuccessful in vitro fertilization attempts in anamnesis.

A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care") – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

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

The dissertation summarizes and proposes an innovative solution to the research question of increasing the effectiveness of infertility treatment in women comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis. The treatment includes an optimized pregravid therapy, including the use of a vitamin complex with inositol (2000 mg) "FT500Plus" and the alpha-lipoic acid supplement (600 mg) "Pelvidol" 3-4 months before the IVF cycle, and cryoprotocols of embryo transfer with proper preparation of the uterine cavity and endometrium with the use of a modified treatment regimen for chronic endometritis after COS in combination with intrauterine perfusion of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) drug filgrastim (100 mg) and PRP therapy of the endometrium with autologous platelet-rich plasma.

A randomized clinical trial was carried out in 2020-2023 at the network of medical centers "Clinic of professor Stefan Khmil" in Ternopil and Lviv. The study was conducted in two stages: the first stage involved a retrospective analysis of outpatient records of women with infertility; the second stage included clinical examination and treatment of infertile married couples in accordance with the algorithm approved by the current Order of the Ministry of Health of Ukraine No.

787 from 09.09.2013 "On Approval of the Procedure for the Use of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine", and in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1030/102 from 29.11.2013 "On Improving the Family Planning and Reproductive Health Care System in Ukraine".

A comparative retrospective analysis of 130 outpatient charts of infertile patients was performed with the division into three groups: two study groups and a control group. The first study group included 47 infertile women with uterine leiomyoma and a history of failed IVF attempts, and the second study group included 53 women with infertility due to comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis. Women in the second study group also had a history of unsuccessful IVF cycles.

The study results showed that in patients of the second study group, with a comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis, occurred more common changes in the hormonal profile which is associated with the persistent effects of chronic inflammation and oxidative stress. So, the lowest concentration of AMH ( $(1.55 \pm 0.81)$  ng/ml) and increased FSH levels on days 2-3 of the cycle ( $(10.08 \pm 1.09)$  IU/l), may further lead to lower efficiency of IVF protocols due to lower oocytes retrieval and lower morphological quality of gametes.

The results of superovulation stimulation also showed a significantly longer duration of COS in patients with uterine leiomyoma and chronic endometritis ( $(11.11 \pm 1.20)$  days). These patients required both a higher starting dose of recombinant FSH ( $215.12 \pm 56.54$  IU) and, in general, higher total doses of gonadotropins ( $(2350 \pm 90.5)$  IU) per stimulation cycle.

The comparison of the embryological protocol parameters revealed that the lowest number of retrieved oocytes ( $10.88 \pm 2.39$ ), including mature oocytes ( $8.92 \pm 1.32$ ), as well as the highest number of immature, deeply immature and degenerate oocytes ( $1.96 \pm 1.07$ ) were found in the group of women with combined uterine leiomyoma and chronic endometritis.

When comparing the data on the effectiveness of IVF-ET cycles in the study groups, as well as in relation to the control group, a tendency to reduce the frequency

of pregnancy (by 16.38% relative to the first group and by 28.37 % relative to the control group) and the number of clinical pregnancies (by 19.19 % relative to the first group and by 29.69 % relative to the control group) was established in group with combined leiomyoma and CE. Also, in this group, 100.00% of aborted pregnancies among the achieved clinical pregnancies were recorded, as well as a high incidence of biochemical and ectopic pregnancies, which indicates not only impaired endometrial receptivity but also the lack of proper preparation of the uterine cavity for pregnancy.

In order to avoid repeated unsuccessful IVF-ET cycles, we have developed a scheme for the optimal correction of the detected pathologies that can be used before or during infertility treatment.

In the second research stage, 130 infertile patients underwent clinical examination and treatment with the division into three clinical groups depending on the infertility cause and proposed treatment regimen.

The first clinical group included 42 patients (32.31 %) with infertility in the comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis who received conventional therapy for chronic endometritis after COS without prior use of the pregravid therapy proposed by us.

The second clinical group included 58 women (44.62 %) with infertility against the background of leiomyoma and chronic endometritis. After the ovarian stimulation protocol, the patients underwent 14 days of antibiotic treatment with 20 days of probiotics use in combination with intrauterine administration of filgrastim on days 5, 6, and 7 of the menstrual cycle and endometrial PRP therapy procedures on days 10-12 of the cycle as the compound treatment of chronic endometritis. Additionally, the IVF protocol included the following: prior to the COS and after the oocyte retrieval up to the day of the embryo transfer in the cryocycle, the patients received supporting therapy which included a vitamin complex with inositol «FT500Plus» (1 sachet once per day) and alpha-lipoic acid supplement «Pelvidol» (a prophylactic dose of 1 tablet once daily for 3-4 months).

The control group consisted of 30 women (23.07 %) with diagnosed infertility caused by male pathology. In this group, embryo transfer protocols were carried out either in cryocycle using hormone replacement therapy or in natural cycle.

Controlled ovarian stimulation of superovulation was performed according to a short protocol with a GnRH antagonist in all three groups. Following the treatment of chronic endometritis according to either the conventional or modified therapy, the patients underwent delayed cryotransfer of 1 or 2 embryos into the uterine cavity in 2-4 months. The most cryo-ET we mainly performed in the natural cycle protocols with progesterone support of the luteal phase. In some clinical cases when it was indicated and if the use of natural cycles was impossible due to premature lutealization, follicular persistence, follicular cyst formation, etc., we used either short or long protocols with GnRH agonist using the hormone replacement therapy with estradiol and gestagens.

The age of the women included in the study ranged from 25 to 40 years. The total duration of infertility ranged from 1.5 to 10 years. There were no statistical differences between the two study groups and the control group in terms of the average age of women and the average duration of infertility.

Analysis of the incidence of gynaecological disorders showed a significantly higher percentage of urogenital infections in both clinical groups compared to the control group as well as the higher number of sexual partners was noted in the majority of patients in first and second groups.

The frequency of intrauterine surgical interventions and procedures, including hysteroscopy, surgical abortions, and caesarean sections, was 28% higher in the first clinical group and 30% higher in the second clinical group compared to the control group.

The use of a modified treatment scheme, including pregravid therapy with inositol and alpha-lipoic acid supplements, led to a significant hormonal profile changes including decrease in FSH concentration (by 32.88 %), an increase in the LH/FSH ratio (by 81.54 %), a decrease in progesterone concentration by 2-3 (by

62.28 %) and its increase (by 69.86 %) on days 21-23 of the menstrual cycle compared with the standard therapy group.

Analysis of the results of COS protocols in infertile patients with uterine leiomyoma and chronic endometritis showed that the initial dose of recombinant FSH, the duration of stimulation and duration of ant-GnRH «Orgalutran» administration were significantly higher in the group of patients without prior pregravid therapy and this indicates an expected lower number and lower quality of retrieved oocytes. With a significantly lower number of follicles compared to the control group in both the first and second study groups, a tendency to better quantitative and qualitative indicators was recorded in the group of modified therapy, as evidenced by the highest blastocyst yield ( $4.25 \pm 0.63$ ), compared to the standard regimen group ( $3.32 \pm 1.02$ ) and the control group ( $4.05 \pm 1.93$ ).

Immunohistochemical verification of the chronic endometritis diagnosis using a specific marker CD 138 in women of the first and second study groups was performed using the technique of aspirational biopsy of the endometrium (Pipelle endometrial sampling) in 38.10 % and 41.38 % of cases, respectively, and the remaining 61.90 % and 58.62 % – using hysteroscopy with endometrial biopsy.

The duration of chronic endometritis treatment ranged from 2 to 6 months, with an average of 2-4 months, due to the chosen treatment regimen. A significant shorten in the duration of CE treatment was noted in the second study group with a modified scheme use (up to 2 months in 84.48% of women), compared to the standard therapy group (54.79% of women from 2 to 4 months, 28.55% – more than 4 months). The absence of CD138 plasma cells after repeated endometrial sampling at the end of the treatment course indicated cured chronic endometritis. Preparation for the embryo transfer cycle was performed after CE therapy, approximately 2-3 months after COS.

When comparing the efficiency of IVF, including of the cryoprotocols to prepare for embryo transfer, it was found that significantly higher results obtained in second study group with the use of inositol and alpha-lipoic acid therapy and a modified therapy scheme for chronic endometritis treatment with a complex of

intrauterine procedures of filgrastim perfusion and PRP-therapy of endometrium. Pregnancy rates (including clinical pregnancy rate and full term birth rate) in the modified treatment group were significantly higher compared to the standard treatment group. In the modified treatment group, clinical pregnancy rate was 13.22% higher and frequency of full term birth was 13.05% higher compared to the traditional treatment group.

*Scientific novelty of the obtained results.* According to the comparative analysis of clinical and anamnestic data of patients with infertility on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis, the characteristic features of the reproductive system were detected. Due to the changes in laboratory parameters and the state of the uterine cavity the effectiveness of the modified treatment regimen for chronic endometritis and pregravid therapy was proved with the improvement of the main COS protocols parameters in IVF cycles and better clinical results of cryoprotocols for embryo transfer.

For the first time, it was found that in infertile patients with combined uterine leiomyoma and chronic endometritis, lower AMH concentration and elevated FSH levels are associated with the persistent effects of chronic inflammation, which further negatively affects the results of superovulation stimulation. Respectively, it justifies the need for higher initial and total doses of recombinant FSH with an increase in the duration of controlled ovulatory stimulation and explains the lower oocytes retrieval with lower qualitative and morphological parameters in this cohort of patients. It was established that the use of inositol and alpha-lipoic acid supplements as pregravid therapy before the COS protocol reduce FSH concentration and significantly increase the overall yield of oocytes and embryos of better quality.

For the first time, the effectiveness of the proposed modified algorithm in the infertility treatment, including the complex use of pregravid therapy with a modified treatment scheme for chronic endometritis during in vitro fertilization cycles, has been proven; in particular, the proper endometrium and uterine cavity conditions resulted in increasing the frequency of clinical pregnancies, reducing the frequency of abortion and increasing the percentage of term births.

*Practical significance of the obtained results.* The results of our scientific research complement the understanding of the course of chronic endometritis in the setting of uterine leiomyoma and make it possible to deepen understanding of the development of infertility in such patients. A modified regimen for the treatment of infertility against the background of chronic endometritis and uterine leiomyoma comorbidity has been developed, which includes the administration of inositol and alpha-lipoic acid supplements in the pregravid therapy and in the modified treatment scheme with PRP therapy of the endometrium and intrauterine filgrastim perfusion for chronic endometritis cure. The effectiveness of this methods has been proven, which allows recommending the proposed treatment scheme in the assisted reproductive technologies protocols for this patients cohort .

*Key words:* infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, controlled ovarian stimulation, uterine leiomyoma, chronic endometritis, PRP therapy of endometrium, embryo transfer, sex hormones, miscarriage, failed IVF attempts.

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

*Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:*

1. Khmil, S.V, & Petryshyn, N. Ya. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine*, 27(3), 130-136. doi: 10.21802/artm.2023.3.27.130
2. Хміль, С. В., & Петришин, Н.Я. (2023). Особливості гормонального профілю у пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Буковинський медичний вісник*, 27(3), 69-74. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.12
3. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-релізинг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 63-68. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.63

4. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Порівняльна характеристика змін гормонального профілю у безплідних пацієнок на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту в залежності від схеми лікування. Медична та клінічна хімія, 3, 134–143. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

5. Петришин, Н. Я. (2023). Клінічна характеристика протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції у пацієнок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушер-гінекологів України та Наук.-практ. конф. з міжнародною участ. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи; 2023 жовт. 5-6; Ужгород, Україна, 35-36.

6. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). PRP терапія ендометрію у комплексному лікуванні хронічного ендометриту. В: Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 90-91.

7. Петришин, Н.Я. (2023). Вплив модифікованої схеми лікування на клінічні результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 157-158.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

8. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., Хміль Досвальд, А. С., & Маланчук, Л. М. (2019). Ефективність використання вітаміну D у комплексному лікуванні безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 103–110. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10912



9. Хміль, С. В., Корда, І. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2017). Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 97-103. doi: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661

10. Хміль, С. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2018). Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 51-55. doi 10.11603/1681-2786.2018.4.10030

11. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2018). Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 90–96. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10036

12. Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2020). PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1, 116–120. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495.

13. Хміль, С. В., & Чудійович, Н. Я. (2019). Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 111–117. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Актуальність проблеми безпліддя на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту у пацієнок із репродуктивними невдачами (огляд літератури)	29
1.1 Актуальність проблеми безпліддя. Безпліддя, асоційоване із хронічним ендометритом та лейоміомою матки	29
1.2 Етіологічні та патогенетичні особливості хронічного ендометриту та лейоміоми матки при безплідді	34
1.3 Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту та лейоміоми матки	41
1.4 Новітні підходи щодо покращення ефективності програм екстракорпорального запліднення при хронічному ендометриті на тлі лейоміоми матки	50
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	59
2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнок із безпліддям на тлі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту із невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі	59
2.2 Клінічна характеристика пацієнок, включених у дослідження	60
2.3 Особливості status gynaecologicus обстежуваних пацієнок	64
2.4 Ультразвуковий метод дослідження	64
2.5 Методика пункції фолікулів з аспірацією вмісту фолікулів	65
2.6 Аналіз фолікулярної рідини яєчників	66
2.7 Морфологічна оцінка зрілості ооцитів	66
2.8 Методика проведення запліднення ICSI	67

2.9	Оцінка протоколу культивування ембріонів та їх вітрифікація	67
2.10	Методика гістероскопії	68
2.11	Методика проведення пайпель-біопсії ендометрія	69
2.12	Методика проведення PRP-терапії ендометрія	69
2.13	Методика проведення внутрішньоматкової перфузії філграстиму	70
2.14	Методика проведення ембріотрансферу в кріопротоколах	70
2.15	Статистичний аналіз результатів	71
Розділ 3	Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних особливостей жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту із невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі	72
3.1	Клініко-анамнестичні особливості жінок із безпліддям та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі на тлі лейоміоми матки та коморбідності з хронічним ендометритом	73
3.2	Особливості гормонального профілю організму жінок із безпліддям на тлі коморбідного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту у різні дні менструального циклу	89
3.3	Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-рилізинг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту	93
Розділ 4	Оцінка ефективності модифікованої схеми лікування щодо загальноприйнятої у пацієнток груп дослідження, що мають безпліддя на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту	100
4.1	Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних безплідних пацієнток з лейоміомою матки та хронічним ендометритом в залежності від схеми лікування та	101

прегравідарної терапії	
4.2 Особливості гормонального профілю та його зміни у різні дні менструального циклу у жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту в залежності від схеми лікування та прегравідарної терапії	112
4.3 Вплив модифікованої схеми лікування та прегравідарної терапії на результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту	117
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	125
Висновки	137
Практичні рекомендації	139
Список використаних джерел	140
Додатки	182

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- a-ГнРГ – агоніст гонадотропін-релізінг-гормону
- АЛК – альфа-ліпоєва кислота
- АМГ – антимюллерів гормон
- ант-ГнРГ – антагоніст гонадотропін-релізінг-гормону
- ВМІ – внутрішньоматкова інсемінація
- Г-КСФ – гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор
- ЗГТ – замісна гормональна терапія
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
- ЕТ – ембріотрансфер
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФА – імуноферментний аналіз
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- КОС – контрольована оваріальна стимуляція
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- ЛМ – лейоміома матки
- МЦ – менструальний цикл
- рФСГ – рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон
- УЗД – ультразвукова діагностика
- ФСГ – фолікулостимулювальний гормон
- ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
- ХЕ – хронічний ендометрит
- ICSI – інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда
- IVF – запліднення *in vitro*
- PRP – терапія аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами
- RIF – повторні невдачі імплантації ембріона
- RPL – повторні мимовільні втрати вагітності (звичне невиношування)
- TESA – методика тестикулярної аспірації сперми

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** З кожним роком зростає частота діагностування безпліддя серед чоловіків та жінок дітородного віку [1]. Репродуктивну медицину сучасності називають ерою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), завдяки розвитку та удосконаленню яких проблема безплідного шлюбу не є вироком [2-4]. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) є однією з передових методик ДРТ, що приблизно у 50% випадків, за даними світової статистики [5], допомагає успішно вилікувати безпліддя. Окрім рівня IVF-технологій та злагодженості роботи лікаря-репродуктолога та ембріолога, для підвищення успішності циклів ЕКЗ та попередження ранніх репродуктивних невдач (повторних невдач імплантації ембріона) та акушерських втрат важливо враховувати стан порожнини матки та ендометрія. Встановлено, що у всьому світі в межах від 48,5 до 72,4 мільйонів подружніх пар страждають від безпліддя, пов'язаного саме із матковим фактором [6].

Лейоміома матки (ЛМ) є найпоширенішою доброякісною пухлиною органів малого тазу у жінок [6]. Наявність міоми може призводити до деформації порожнини матки і за рахунок посилення скорочень міометрія матки, аномальної васкуляризації та невпорядкованого профілю цитокінів перешкоджати прикріпленню ембріона до ендометрія, знижуючи рівень імплантації та частоту живонародження [7]. З іншого боку, об'єктом підвищеної уваги науковців зараз є проблема хронічного ендометриту (ХЕ) [8, 9]. Є повідомлення про високу поширеність ХЕ у безплідних жінок з повторними неуспішними імплантаціями ембріонів в програмах ЕКЗ [10]. У рідкісних випадках запальні процеси в порожнині матки перебігають самостійно і є єдиною причиною репродуктивних невдач. Проте у більшості випадків ці захворювання характеризуються поєднаним перебігом з іншими структурними, гормональними або імунологічними порушеннями, що

спричиняють проблеми із фертильністю. Разом із цим, вищий ризик розвитку хронічного ендометриту є власне серед жінок із лейоміомою матки [11].

Коморбідний перебіг лейоміоми матки та хронічного ендометриту не є рідкістю та діагностується все частіше у жінок з безпліддям, невиношуванням вагітності та невдачами імплантації, а отже потребує фахового підходу до комплексного вирішення цих проблем.

Доведено, що у пацієнок з хронічним ендометритом та невдачами імплантації можна покращити репродуктивні результати за допомогою комплексу антибіотикотерапії та PRP-терапії ендометрія [12]. Повідомляють і про вплив PRP *in vitro* як стимулятора росту фолікулів та джерела факторів росту, що стимулюють регенерацію, ріст та підтримують життєздатність клітин, на розвиток примордіальних і первинних фолікулів [13]. До інноваційних розробок в сфері лікування безпліддя відносять застосування внутрішньоматкової перфузії філграстиму при тонкому ендометрії у кріопротоколах підготовки до ембріотрансферу [14], що потенційно може покращувати стан ендометрія після лікованого хронічного запалення у пацієнок з невдачами імплантацій ембріонів. Наявність стійкого хронічного запалення в порожнині матки ймовірно спричиняє зміни і в інших ділянках репродуктивного тракту жінки, в тому числі у маткових трубах та яєчниках, що може мати вплив на вихід клітин в циклах стимуляції суперовуляції, що потребує додаткової корекції на етапі прегравідарної підготовки. Інозитол у поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою покращують якість ооцитів та ембріонів та потенційно підвищують рівень настання клінічної вагітності [15], що є перспективним для додавання в комплекс лікування безпліддя пацієнок із попередніми репродуктивними невдачами.

Втім, на сьогоднішній день, відсутні розроблені алгоритми щодо оцінки стану порожнини матки та її підготовки. Недостатньо накопичено наукові дані щодо підбору оптимальної схеми та загальної тривалості лікування пацієнок із безпліддям та супутньою коморбідністю, в тому числі при поєднанні лейоміоми матки та хронічного ендометриту за наявності в анамнезі невдалих спроб ЕКЗ,

що обґрунтовує пошук нових та удосконалення існуючих алгоритмів лікування безпліддя у даної когорти пацієнок. Дана дисертаційна робота присвячена вирішенню цих вельми актуальних питань репродуктології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом ініціативної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України на тему: «Порушення репродуктивного здоров'я на тлі коморбідної патології та його корекція» (№ держреєстрації 0121U108167).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування безпліддя у циклах екстракорпорального запліднення за рахунок оптимізації прегравідарної терапії та кріопротоколів ембріотрансферу із належною підготовкою стану порожнини матки та ендометрія.

**Завдання дослідження:**

1. Ретроспективно вивчити характерні клініко-анамнестичні особливості пацієнок із безпліддям, невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі та поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

2. Ретроспективно дослідити вплив поєданого перебігу хронічного ендометриту та лейоміоми матки на якісні та кількісні показники виходу отриманих ооцитів і бластоцист у протоколах стимуляції суперовуляції у жінок з безпліддям та неуспішними циклами ЕКЗ в анамнезі.

3. Проаналізувати стан гормонального забезпечення репродуктивної системи у безплідних жінок на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту до та після застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту та прегравідарної терапії.

4. Оцінити кореляцію між застосуванням модифікованої схеми лікування та прегравідарної терапії у пацієнок із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту у циклах екстракорпорального запліднення та ембріотрансферу та отриманими ембріологічними результатами.



5. Оцінити ефективність застосування комплексної терапії хронічного ендометриту з включенням процедур внутрішньоматкової перфузії філграстиму та PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою і прегравідарної підготовки препаратами інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти в циклах ЕКЗ та кріопротоколах при безплідді на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту щодо частоти настання клінічних вагітностей в кріопротоколах.

*Об'єкт дослідження:* безпліддя у жінок із невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі, що перебігає на тлі лейоміоми матки і хронічного ендометриту та потребує застосування допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження:* репродуктивний потенціал у безплідних жінок, гормональний профіль, якість ооцитів та ембріонів, результативність циклів екстракорпорального запліднення та кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу, стан порожнини матки та ендометрія.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, проведення зовнішнього фізикального та гінекологічного обстеження), імуноферментні (для визначення рівнів основних гонадотропних та статевих гормонів), ехосонографічні (для УЗ-обстеження органів малого тазу, контролю проведення маніпуляцій та моніторингу стимульованого циклу суперовуляції), ембріологічні (для морфологічної оцінки якісних та кількісних параметрів аспірату фолікулів, ооцитів та бластоцист), гістероскопічні (для проведення оцінки стану порожнини матки в режимі real-time із подальшим проведенням прицільної біопсії ендометрія чи хірургічної корекції виявлених патологій), імуногістохімічні (для верифікації плазматичних клітин біоптатів ендометрія), статистичні (для обробки отриманих результатів).

**Наукова новизна отриманих результатів.** За даними клініко-анамнестичної картини пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту встановлені характерні особливості стану репродуктивної системи, виявлені зміни лабораторних показників та стану порожнини матки, на основі чого доведено результативність застосування

модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту та прегравідарної терапії і покращення основних параметрів протоколів стимуляції суперовуляції в циклах ЕКЗ та клінічних результати кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу.

Уперше встановлено, що у безплідних пацієнок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту нижча концентрація АМГ і підвищений рівень ФСГ пов'язані із стійким впливом хронічного запалення, що в подальшому чинить вплив на результати стимуляції суперовуляції, а саме обґрунтовує потребу у вищих старовій та сумарній дозах рФСГ зі збільшенням тривалості контрольованої овуляторної стимуляції і пояснює отримання меншої кількості ооцитів з нижчими якісно-морфологічними параметрами у даної когорти пацієнок. Автором доведено, що застосування інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти в якості прегравідарної терапії перед протоколом КОС знижує концентрацію ФСГ і суттєво підвищує загальний вихід ооцитів та ембріонів кращої якості.

Уперше доведено ефективність пропонованих лікувальних заходів в процесі лікування безпліддя, в тому числі комплексного застосування прегравідарної терапії із модифікованою схемою лікування хронічного ендометриту на результати циклів екстракорпорального запліднення та стан ендометрія і порожнини матки, в тому числі за рахунок підвищення частоти настання клінічних вагітностей, зменшення частоти перерваних вагітностей та зростання відсотка термінових пологів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених нами наукових досліджень дають більш чітке розуміння про перебіг хронічного ендометриту на тлі лейоміоми матки та дають можливість більш чіткого розуміння виникнення безпліддя у таких хворих. Розроблено модифіковану схему лікування безпліддя на тлі коморбідного перебігу хронічного ендометриту та лейоміоми матки, що включає використання в прегравідарній підготовці та у модифікованій схемі лікування хронічного ендометриту препаратів інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти, проведення PRP-терапії ендометрія та внутрішньо-

маткової перфузії препарату філграстиму. Доведено ефективність запропонованих нами методик, що дає можливість рекомендувати запропоновану нами модифіковану схему лікування в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у пацієток на тлі коморбідності даних захворювань.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, КП «Міський Хмельницький перинатальний центр» ХМР, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1 та № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно провела інформаційно-патентний пошук та аналіз сучасної наукової вітчизняної та зарубіжної літератури у відповідності із темою наукового дослідження. Визначила тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження разом із науковим керівником. Самостійно здійснила ретроспективний аналіз 130 амбулаторних медичних карт безплідних пацієток із формуванням двох груп дослідження та групи контролю; проводила обстеження та лікування безпліддя у 130 пацієток із коморбідним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі протягом всього лікувально-діагностичного процесу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у мережі медичних центрів «Клініка професора Стефана Хміля» у м. Тернопіль та м. Львів. Здобувач здійснила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, сформулювала висновки і практичні рекомендації, написала й оформила дисертаційну роботу. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації, при цьому автору роботи належить основний творчий доробок.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень оприлюднено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019), конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2019, 2023), XXIII міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 2020), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (Тернопіль, 2022), фаховій школі «Осінь фахова школа акушер-гінекологів та онкогінекологів професора Франчука А.Ю.» (Тернопіль, 2021, 2023), пленумі асоціації акушер-гінекологів України ( Ужгород, 2023), науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2023).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких 10 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 публікації – у матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 192-тах сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 313 бібліографічних описів та додатків. Робота ілюстрована 20-ма таблицями та 23-ма рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 52-х сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ**  
**МАТКИ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ПАЦІЄНТОК**  
**ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМИ НЕВДАЧАМИ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Актуальність проблеми безпліддя. Безпліддя, асоційоване із хронічним ендометритом та лейоміомою матки

Проблематика безплідного шлюбу не втратила своєї актуальності до сьогодні та має вагомe медико-соціальне значення у всій репродуктивній медицині і сучасному акушерстві та гінекології. Безпліддя є патологічним медичним станом, що чинить негативний вплив на ментальне та фізичне здоров'я пацієнтів [2, 3, 16-18].

Безпліддям вважають відсутність клінічної вагітності протягом 12 місяців і більше при наявності регулярного статевого життя без застосування контрацепції у жінок віком до 35 років, та протягом пів року та більше – у жінок старше 35 років [19, 20], або ж за наявності факторів, що знижують фертильність, – ще до закінчення вище зазначених термінів.

Відсутність вагітності напряму пов'язана із функціонуванням чоловічої та жіночої репродуктивної системи і їх взаємодії [21, 22]. Розуміння масштабів поширеності даної патології відіграє ключову роль для розробки відповідної тактики ведення таких пацієнтів, вдосконалення шляхів до отримання якісної допомоги із питань безпліддя, а також до мінімізації факторів ризику та наслідків субфертильності.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), опублікованими на початку квітня 2023 року, приблизно 17,5 % населення, тобто кожна шоста людина у світі, зустрічалась із проблемою безпліддя на певному етапі їхнього життя. Результати звіту дають уяву про глобальну та регіональну поширеність даної патології, опираючись на мета-аналіз даних

понад 100 досліджень, проведених з 1990 по 2021 роки. Відповідно до епідеміологічних даних, існують певні відмінності серед поширеності безпліддя в різних регіонах. Наведені результати вказують на незначне коливання частки безпліддя між регіонами з високим, середнім та низьким рівнем життя, що вказує на те, що це складає серйозну проблему охорони здоров'я у всьому світі. Поширеність безпліддя складала 17,8 % у високорозвинених країнах та близько 16,5 % у країнах із низьким та середнім рівнями доходу [23].

За даними звіту Purity Njagi et al., поширеність безпліддя серед пар репродуктивного віку коливається від 12,6 % до 17,5 % у всьому світі, з відносно вищими показниками поширеності в деяких регіонах, таких як Америка, Західна частина Тихого океану, Африка та Європа. Регіональні відмінності в поширеності відображають різницю в сексуальному та репродуктивному здоров'ї, а також відмінності в доступі до інформації та наданні якісної медичної допомоги, на які, у свою чергу, додатково впливають фактори навколишнього середовища, культури та суспільства [24]. Як відомо існують жіночі, чоловічі та поєднані фактори безпліддя [25, 26]. Серед жіночих факторів найпоширенішим вважається ендокринний чинник [27], хоча протягом останнього часу все більша кількість наукових досліджень спрямована на довивчення та більш глибоке дослідження ролі маткового фактора у генезі безпліддя [28], а особлива увага прикута до стану порожнини матки [29]. До першопричин безпліддя маткового генезу слід віднести вроджені та набуті етіологічні фактори. Серед вроджених факторів розглядається агенезія матки, аномалії розвитку матки (однорога, дворога, подвоєна матка, наявність рудиментарного рогу чи внутрішньоматкової перегородки тощо). До набутих чинників слід віднести гістектомію, аденоміоз, лейоміому матки, синехії, хронічний ендометрит, гіперпластичні процеси ендометрія, синдром Ашермана та інші [30]. Серед перелічених структурних, генетичних, патоген-асоційованих, дисгормональних, аутоімунних та навіть ятрогенних патологій матки є такі, що, попри різну етіологію, мають точки перетину патогенетичних

шляхів і спричиняють ускладнену, неуточнену чи випадкову коморбідність, яка в подальшу впливає на перебіг безпліддя та результати його лікування.

Серед причин безпліддя маткового генезу, які досить часто зустрічаються разом, виділяють лейоміому матки та хронічний ендометрит [11, 31, 32]. Поєднаний перебіг, патогенетичні перехрестя та причинно-наслідкові зв'язки між лейоміомою матки, хронічним ендометритом і безпліддям, про які говорять все частіше, є гостро актуальними для сучасної репродуктології не лише на етапі діагностування проблем із настанням вагітності, а й в процесі відновлення втраченої фертильності.

Лейоміома матки чинить негативний вплив на репродуктивний потенціал жінки дітородного віку [33]. Усе напряду залежить від локалізації та розмірів міоматозного вузла, їх кількості та наявного прямого чи опосередкованого впливу на стан порожнини матки. У розвитку безпліддя, пов'язаного із наявністю фіброматозних вузлів, провідну роль відіграють механічні фактори. До прикладу, при підслизових (субмукозних) міоматозних вузлах та вузлах, розташованих в ділянці перешийка, виникає порушення транспорту сперматозоїдів. При ЛМ великих розмірів, більше 5-6 см у діаметрі, які розташовані інтралігаментарно, та з субмукозним розташуванням в ділянці трубних кутів матки, відбувається порушення пасажу яйцеклітини, сперматозоїдів чи ембріона. Окрім механічних чинників, важливими є місцеві паракринні механізми, гормональні дисрегуляції та місцеві імунні реакції, що впливають на імплантаційний потенціал ендометрія. Порушення імплантації ембріона, спричинене посиленою та зміненою скоротливою функцією міометрія, також властиве багатовузловій чи інтрамуральній лейоміомі матки [34].

Очевидно, що фіброматозні вузли, а особливо підслизова форма, негативно впливають на сприйнятливість ендометрія, та як наслідок, на імплантацію ембріона [35, 36]. Непорушена рецептивна функція ендометрія є вирішальною для імплантації ембріона, що в нормі регулюється цитокінами, факторами росту, статевими гормонами та багатьма іншими сигнальними

молекулами (НОХА) [37]. Гени НОХА 10 та НОХА 11 є першорядними у процесах імплантації ембріонів [38]. Їх експресія знижується в ендометрії у пацієток із ЛМ. Такий фактор росту, як bone morphogenic protein-2 (BMP-2), регулює експресію генів НОХА 10 та НОХА 11. У багатьох дослідженнях повідомляється, що міоматозні вузли виділяють трансформуючий фактор росту-83 (TGF-83), що порушує передачу сигналу BMP-2 в ендометрії, і це може бути причиною невдач імплантацій ембріону. Акумуляція макрофагів, простагландину F-2-alpha та запальна реакція в ендометрії мають важливу роль у впливі інтрамуральних міоматозних вузлів на репродуктивний потенціал жінки [39].

Враховуючи те, що частим явищем при лейоміомі матки є хронічний ендометрит [40], та опираючись на патогенез виникнення ЛМ, обумовлений наявним хронічним запаленням в ендометрії, актуальною залишається його роль у механізмах порушень фертильності жінки. Наявні при хронічному ендометриті інфекційні патогени у свою чергу призводять до виникнення виражених змін у морфології та функції ендометрія, викликаючи порушення фази проліферації та циклічну трансформацію ендометрія. Як наслідок, це несе агресивний вплив на репродуктивну функцію жінки, сприяючи виникненню безпліддя, мимовільних акушерських втрат, неефективності лікування безпліддя методиками допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Власне саме ДРТ на сьогоднішній день вважаються найефективнішими методиками лікування усіх форм чоловічого та жіночого безпліддя, в тому числі з використанням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), відомо як «запліднення в пробірці» [41, 42]. Поняття «in vitro» означає запліднення поза організмом. Програми ДРТ включають у себе комплекс методик, при яких окремі або всі етапи від дозрівання яйцеклітини, запліднення, розвитку ембріона до моменту перенесення його в порожнину матки жінки відбуваються поза організмом, тобто в умовах ембріологічної лабораторії [43]. На сьогоднішній день галузь репродуктивної медицини досягла великого прориву



у лікуванні безпліддя та на ЕКЗ зараз припадає 1,6 % усіх живонароджених у США та 4,5 % у Європі відповідно [41].

Зі зростанням популярності ЕКЗ як методики лікування безпліддя, набувають особливої актуальності і питання правильної підготовки до програм ДРТ, що впливає як на загальну успішність циклів лікування безпліддя, так і на якість життя кожної конкретної пацієнтки. Як відомо, наявність безпліддя вже є фактором негативного впливу на психоемоційний стан жінки, що погіршує якість життя, порівняно з пацієнтками без проблем із фертильністю [44]. Разом з тим невдалі спроби ЕКЗ, повторні невдачі імплантації ембріона, мимовільні переривання бажаної вагітності спричиняють ще серйозніші зміни, стають причиною підвищеної тривожності та депресії [45]. Це обґрунтовує важливість прегравідарної підготовки перед ДРТ, в тому числі комплексної оцінки стану порожнини матки та її підготовки з метою зниження ризиків невдалих спроб.

Підсумовуючи опрацьовані наукові дані, стає зрозумілим, що ЛМ, яка у 2-3 % випадків є самостійною причиною виникнення безпліддя, в основному спричиняє невиношування вагітності та несе вкрай негативний вплив на виношування вагітності, що є одним із найважливіших чинників репродуктивних невдач [32]. Існує безліч думок науковців щодо впливу фіброматозних вузлів на результати ЕКЗ [46]. Міоматозні вузли різних розмірів та локалізацій суттєво погіршують ефективність лікування у програмах екстракорпорального запліднення та підвищують частоту репродуктивних втрат, а також суттєво впливають на імплантацію ембріонів у програмах ЕКЗ [47]. У той час як хронічний ендометрит часто діагностується у пацієнток із ЛМ, та, за рахунок наявних морфо-функціональних змін в ендометрії, теж є першопричиною безпліддя, акушерських невдач та невдалих імплантацій ембріонів у програмах ДРТ [40, 48, 49]. Таким чином підготовка стану порожнини у пацієнток із безпліддям, які проходять лікування методиками ДРТ, є вельми актуальною [50].

## 1.2 Етіологічні та патогенетичні особливості хронічного ендометриту та лейоміоми матки при безплідді

Одним із найчастіших причинних факторів безпліддя та відсутності імплантації ембріона в програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є зміни стану порожнини матки, а саме ендометрія [51].

Ендометрій – це внутрішня слизова оболонка порожнини тіла матки, гормонозалежна тканина, у якій відбуваються циклічні зміни (десквамація, проліферація, секреція чи імплантація ембріонів) під дією статевих гормонів [52, 53]. У ендометрії містяться імунні комплекси, які відіграють важливу роль у процесі імплантації ембріона [54]. Серед них налічують неспецифічні клітини природнього захисту, такі як природні кілери, а також нейтрофіли, макрофаги, НК-клітини та Т-клітини. Концентрації клітин імунітету суттєво відрізняються протягом менструального циклу. Доведено, що циклічні кількісні зміни в слизовій оболонці матки, відіграють одну із важливих ролей у процесі настання вагітності (імплантації ембріона). У нормі В-лімфоцити та плазматичні клітини зустрічаються вкрай рідко у здоровому ендометрії, оскільки ендометрій є стерильним середовищем [55].

Останніми роками наукові роботи щодо зв'язку хронічного ендометриту та безпліддя привертають все більшої уваги лікарів-репродуктологів.

Хронічний ендометрит, як клініко-морфологічний синдром, в більшості випадків є безсимптомним та в'яло перебігаючим патологічним процесом, який виникає в результаті персистуючого внутрішньоматкового запалення із характерними вторинними морфофункціональними змінами в слизовій оболонці порожнини тіла матки та імуносупресією [56].

Хронічний ендометрит діагностують приблизно у 2,8–56,8 % безплідних жінок, у 14,0–67,5 % пацієток із повторними неуспішними імплантаціями в програмах ЕКЗ та у 9,3–67,6 % жінок із повторними мимовільними втратами вагітності [57]. У структурі загальної кількості біоптатів ендометрія, хронічний ендометрит виявляють від 3 % до 60 % випадків [58]. В основному хронічний

ендометрит діагностують серед жінок молодого репродуктивного віку, що є характерним, оскільки у цей період відбувається реалізація репродуктивного потенціалу. За даними різних науковців поширеність хронічного ендометриту коливається у межах від 0,8 % до 70 % серед жінок [59]. У структурі гінекологічних захворювань хронічний ендометрит складає близько 3–14 %. Аналіз наукової літератури вказує на те, що часто хронічний ендометрит характеризується поєднаним перебігом із іншими гінекологічними захворюваннями: злуковим процесом органів малого тазу, лейоміомою матки, поліпозом чи гіперплазією ендометрія, генітальним ендометріозом [51, 60, 61]. Частота виявлення хронічного ендометриту в Україні серед жінок, які проходили хірургічне лікування доброякісних гінекологічних захворювань, складає близько 10 % [62].

Основними причинними факторами, що сприяють виникненню хронічного запального процесу ендометрія, є перенесені в минулому специфічні та неспецифічні вагініти та цервіцити, ПСШ (інфекції, які передаються статевим шляхом), запальні процеси органів малого тазу (в тому числі вагоме місце займають аднексити, гідро- чи піосальпінкси), ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, незахищені статеві акти, інвазивні втручання в порожнину матки (зондування, гістероскопія, пайпель біопсія ендометрія, вакуум аспірація, вишкрібання стінок порожнини матки, гістereo-/ехосальпінгографія, ЕКЗ) без подальшої адекватної антибактеріальної терапії, внутрішньоматкові контрацептиви (ВМС), штучні аборти, патологічні пологи, ПРПО (передчасний розрив навколоплідних оболонок), лапаротомні та лапароскопічні оперативні втручання на органах малого тазу [63, 64] Також вагоме місце у розвитку хронічного ендометриту займає генітальний туберкульоз, діагностику якого доволі часто упускають сучасні клініцисти [65].

Також серед причинних факторів, слід відмітити супутні захворювання та лікування, які знижують опірність організму та можуть бути тригером у появі запального процесу ендометрія: лейоміома матки, запальні процеси

сечовидільної системи, ожиріння, цукровий діабет, вроджені чи набуті імунодефіцитні стани та прийом препаратів, які викликають імуносупресію (глюкокортикоїди, цитостатики) [40].

Найчастіше збудниками хронічного запального процесу в ендометрії є неспецифічна та специфічна мікрофлора, грибкова інфекція, найпростіші мікроорганізми, віруси. Найбільш поширеними збудниками є: *Streptococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma genitalium*, *Bacteroides bivius*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema Pallidum*, *Cytomegalovirus*, *грибки роду Candida*, *Herpes Simplex virus 2*, *Enterobacter*, *Gardnerella vaginalis*. [66, 67].

На Південно-Азіатському субконтиненті поширеним є *Mycobacterium tuberculosis*, що викликає хронічний гранулематозний ендометрит, підтип хронічного ендометриту. Він характеризується наявністю множинних казеозних гранульом та лімфогістіоцитарних інфільтратів, включаючи стромальні плазматичні клітини ендометрія [68]. У країнах, що розвиваються, дуже поширеним є тестування безплідних осіб на гістопатологію аспірату ендометрія, із подальшим фарбування на АFB (кислотостійкі бацили) і ПЛР-тест на *M. tuberculosis* для виявлення генітального туберкульозу, дуже поширеної причини безпліддя у цьому регіоні. Пацієнтам перед лікуванням безпліддя проводиться протитуберкульозна терапія. У хворих на хронічний гранулематозний ендометрит, спричинений *M. tuberculosis* зазвичай розвиваються внутрішньоматкові спайки, синдром Ашермана через пошкодження ендометрія, що призводить до вторинної аменореї та ендометріальної причини безпліддя [69].

Як вже зазначалось вище, хронічний ендометрит часто є безсимптомним затяжним запальним процесом [56, 70]. Проте, у випадку клінічної маніфестації, його основними симптомами є менструальні та міжменструальні кровотечі, лейкорея, диспареунія, підвищена температура тіла, виділення та біль під час сечопуску, хронічний тазовий біль, безпліддя, гіпоменорея чи вторинна аменорея, мимовільні викидні та завмирання вагітності неясної

етіології, повторні неуспішні імплантації ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення, інфікування навколоплідних оболонок, та, як наслідок, ПРПО та передчасні пологи [31, 71, 72].

У пацієнток на фоні хронічного ендометриту спостерігаються місцеві і чи дифузні потовщення базального шару ендометрія, підвищена щільність стромальних клітин, асинхронність у дозріванні епітеліальних клітин між фібробластами строми та присутність плазматичних клітин та лімфогістіоцитарного інфільтрату у стромі [57, 73, 74]. Як наслідок, вищеприписані зміни в структурі ендометрія є причиною, що призводить до зниженої рецептивності ендометрія та, як наслідок, виникає безпліддя та повторні невдалі імплантації ембріонів у програмах ЕКЗ. Вищепредставлені зміни обумовлені імунною відповіддю на інфекційний чинник. У здоровому ендометрії В-лімфоцити становлять менше 1 % від всієї кількості лейкоцитів та сконцентровані переважно в базальних відділах ендометрія, натомість при персистуючому в'ялопротікаючому запаленні значна кількість В-лімфоцитів локалізується також у функціональному шарі ендометрія, а саме в залозистому епітелії та в просвіті ендометріальних залоз [75]. Вироблення Е-селектину індукуюється інфекційними факторами, що призводить до потрапляння популяції В-лімфоцитів до ендотелію судин ендометрія. Е-селектин сприяє експресії хемоатрактанта CXCL13, активуючи молекули адгезії В-клітин та експресію CXCL1 на рівні залозистого епітелію [70, 75]. У таких сприятливих умовах грамнегативні бактерії сприяють посиленню циркуляції В-лімфоцитів у стромі. Як наслідок, запальні плазматичні клітини строми спричиняють утворення імуноглобулінів різних класів (IgM, IgG1, IgG2, IgA1), надлишкова концентрація яких може негативно впливати на імплантацію ембріонів [76, 77]. При хронічному ендометриті клітини базального шару ендометрія секретують білок IGFBP1, що призводить до зниження експресії IGF1, в результаті виникають несприятливі умови для імплантації та подальшого розвитку ембріона [78]. У результаті чого спостерігається порушення вироблення цитокінів, що є характерною ознакою при персистуючому запаленні

ендометрія, що призводить до погіршення функції ендометрія та до змін місцевого співвідношення в популяції лімфоцитів. Все це призводить до порушення секреції паракринних факторів, які беруть участь в регуляції рецептивності ендометрія. Також відомо, що зниження вироблення IL-11 епітеліальними та базальними клітинами може привести до порушення інвазії трофобласта, що також є типовим при безплідді. Знижена активність CCL4 корелює із недостатністю імплантації у хворих із хронічним ендометритом та спричиняє зниження рекрутування природних кіллерів та макрофагів [79]. Стійкість ендометрія до апоптозу має негативний вплив на процес імплантації, що на пряму пов'язано із пригніченням BCL2 і CASP8, при якому підвищується регуляція BAX [80].

Як вказувалось раніше, наявність лейоміоми матки тісно пов'язана із запальним процесом ендометрія [81], а саме хронічним ендометритом, що у структурі усіх гінекологічних захворювань у пацієнток із безпліддям займає вагомe місце [72].

На сьогоднішній день лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною гормонозалежною пухлиною серед гінекологічних захворювань [82, 87]. Міоматозний вузол розвивається із патологічної клітини в міометрії, яка в результаті перенесених у ній мутацій, зазнає нерегульованого росту [88, 89]. Пік розвитку даної патології спостерігається серед категорії жінок віком від 35 до 45 років [90, 91]. Отже, існує чітка кореляція частоти даного захворювання з віком, а також з вагітністю [92, 93]. У жінок репродуктивного віку, за даними світової літератури, дана патологія спостерігається у 20-50 % серед усіх гінекологічних захворювань. Серед сучасних клініцистів відмічається тенденція до діагностики даної патології серед пацієнток молодого репродуктивного віку (20-25 років), що на пряму пов'язано із спадковою схильністю щодо виникнення ЛМ в умовах нашого часу, якому притаманні безладний прийом КОК та інших гормональних препаратів, життя в стресових умовах і гормональні порушення, як наслідок, які є одним із тригерів виникнення даного захворювання [94, 95].

Основними клінічними симптомами лейоміоми матки є біль в ділянці малого тазу, метро- та менорагії, порушення акту сечопуску та дефекації, диспереунія, стиснення суміжних органів, безпліддя та репродуктивні втрати [94, 96, 97].

Серед причинних факторів виникнення ЛМ слід відмітити раннє чи пізнє менархе, відсутність вагітності, надмірну менструацію, супутні соматичні захворювання, запальні процеси органів малого тазу, ендокринна патологія (гіперестрогенії, гіпотиреоз, цукровий діабет), гормональна терапія (а саме прийом КОК та препаратів естрадіолу), застосування внутрішньоматкових контрацептивів, імунодефіцитні стани, ожиріння, фактори зовнішнього середовища та расова приналежність [98-103]. Як відомо, у жінок негроїдної раси поширеність лейоміоми є порівняно вищою щодо жінок із країн Європи [104-107]. Серед етіологічних факторів виникнення даної патології спостерігається багато спільного із етіологією хронічного ендометриту [40].

Щоб визначити патогенез міоми матки, деякі дослідження повідомляли про зв'язок між лейоміомою з інфекцією матки та хронічним запаленням [108], і було зазначено, що різні механізми, такі як збільшення білка позаклітинного матриксу, експресія цитокінів тощо, а також запальні стани ендометрія можуть бути етіопатогенетичними чинниками міоми матки. [109]

Вважається, що TNF-а є одним із найважливіших цитокінів, який тісно пов'язаний із лейоміомою матки [110]. Було встановлено, що у жінок з міомою матки спостерігається більш висока концентрація TNF- $\alpha$  та наявність запального стану.

Також повідомлялося, що ймовірність розвитку міоми матки може бути збільшена в 3,7 рази після трьох випадків запального захворювання органів малого тазу, у 3,2 рази після хламідійної інфекції та в 5,3 рази після використання ВМС. Інше дослідження показало, що інфільтрація макрофагами при підслизових міомах була вищою, ніж при інтрамуральних і субсерозних міомах [111].

Враховуючи, що лейоміома матки є гормонозалежним процесом [112], ключову роль у стимуляції її росту відіграють порушення концентрації рівня статевих гормонів у крові (прогестерону та естрогенів) [98, 113]. На сьогодні клініцисти переглянули естрогенну теорію виникнення росту ЛМ, вагомим значення приділяється впливу прогестерону [114-116]. Наукові дані стверджують, що активний ріст та збільшення антигену клітинної проліферації (Ki-67) спостерігаються саме у лютеїновій фазі менструального циклу [117]. Багато наукових даних розглядають виникнення ЛМ через взаємозв'язок із апоптозом в міометрії, пов'язаного із впливом статевих гормонів [118, 119]. Доведено, що при лейоміомі матки, у порівнянні із нормальним ендометрієм, значно менше експресується Bcl-2 (протеїн, що гальмує апоптоз) [120]. Відомо, що естрадіол знижує експресію Bcl-2 та знижує апоптоз [121]. Мітогенна активність естрогенних гормонів напряму пов'язана із місцевими регулюючими факторами росту [122, 123]. Як наслідок, при їх надлишковій секреції відбувається прискорення проліферації клітин та їх гіпертрофія, збільшення об'єму парацелюлярного матриксу. Під дією прогестерону стимулюється секреція TGF- $\beta$  (трансформуючий фактор росту), який відіграє ключову роль у рості фіброматозних вузлів [124]. Похідні естрогенів чинять вплив на міжклітинний матрикс [125], зокрема на протеїн коннексин-43 та колаген I та III типу мають безпосередній вплив. Ангіогенні фактори росту, трансформуючий фактор росту, епідермальний фактор росту володіючи значною мітогенною активністю, є основними модуляторами клітинного росту. Сучасними науковцями доведена роль ангіогенезу у виникненні міоматозних вузлів, а саме впливу судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), основного фактору росту фібробластів (FGF) та ангіогеніну [126, 127]. Існує чітка кореляція між морфогенезом та ангіогенезом, що визначають характер росту та клініко-морфологічний тип міоматозного вузла (простий, проліферуючий) [89, 128]. Завдяки розумінню механізмів виникнення лейоміоми матки, можна обрати оптимальну тактику консервативного лікування даної патології.



### 1.3 Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту та лейоміоми матки

Основними методами діагностики хронічного ендометриту є ультразвукове дослідження, гістероскопія чи аспіраційна біопсія ендометрія (пайпель біопсія) з подальшими гістологічним, імуногістохімічним та мікробіологічним дослідженнями біоптату ендометрія [72, 129-132].

При хронічному ендометриті оцінку структури ендометрія проводять методом ехосонографії [129]. Під час ультразвукового обстеження часто спостерігають зміни структури ендометрія, наявність ділянок підсиленої чи пониженої ехогенності серединної структури тіла матки (М-ехо), гіперплазія чи атрофія ендометрія, нерівномірність товщини передньої та задньої стінок ендометрія, потовщення або атрофія ендометрія, УЗ-ознаки патологічних включень, а саме дрібних поодиноких чи множинних поліпів, наявність рідини чи повітря в порожнині матки, внутрішньоматкові синехії; при застосуванні спектральної доплерометрії чи кольорового доплерівського картування спостерігається порушення мікроциркуляції, зміни товщини та структури ендометрія, асинхронного із фазою менструального циклу [133-134].

Одним із найінформативніших та найсучасніших методик діагностики хронічного ендометриту є діагностична гістероскопія із прицільною біопсією ендометрія [130, 135]. Під час проведення даної маніпуляції в режимі real time можна оцінити стан цервікального каналу, порожнини матки та ендометрія, а також прицільно взяти аналіз ендометрія на патогістологічне, імуногістохімічне чи мікробіологічне дослідження [31].

Гістероскопія – це сучасний малоінвазивний органозберігаючий метод діагностики та лікування різних патологій порожнини матки та ендометрія [136]. Гістероскопію рекомендовано проводити в першу фазу менструального циклу (6–11 день). Виконується під загальним чи місцевим знеболенням,

залежно від об'єму втручання та показань. Обов'язковою умовою є адекватна антибактеріальна терапія після проведеної маніпуляції.

Найчастішими проявами ХЕ при гістероскопічній оцінці стану порожнини матки є симптом «полуниці», який характеризується поодинокими чи множинними вогнищами гіперемії слизової оболонки матки зі світлими точковими центрами; нерівномірність товщини, набряк та посилений судинний малюнок ендометрія; білуваті, рихлі бляшки, які легко кровоточать; точкові крововиливи; вогнища гіперплазії ендометрія; наявність мікрополіпів чи поліпоподібних розростань [137, 138].

Основними критеріями для встановлення гістероскопічного діагнозу хронічного ендометриту є наступні:

- Гіперемія: судинна сітка здається підсиленою, особливо на перигландилярному рівні [139-141].
- Наявність стромального набряку, що характеризується наявністю блідого та потовщеного ендометрія у фазі проліферації [139-143].
- Наявність мікрополіпів, що проявляється наявністю невеликих васкуляризованих випинань на ніжці зі слизової оболонки матки розміром до 1 мм, вкритої ендометрієм, і характеризується накопиченням запальних клітин (лімфоцитів, плазматичних клітин і еозинофілів), змішаних із нормальними стромальними клітинами [140-143].
- Наявність вогнищевої гіперемії з ізольованими мікрополіпами гістологічно асоціюється з легким типом запалення ендометрія і, навпаки, виявлення генералізованої гіперемії, дифузних мікрополіпів або потовщеного ендометрія з поліпозним розростанням пов'язані з помірним або важким запаленням ендометрія.

Таким чином, наявність гіперемії, набряку та стромальних мікрополіпів має продемонстровану діагностичну точність 93,4 % [66, 75, 144]. Прогресування ендометриту, якщо його не лікувати, призводить до утворення внутрішньоматкових синехій. Що стосується туберкульозного ендометриту,

були описані певні гістероскопічні ознаки, що вказують на захворювання, такі як наявність тонкого, нерівного та блілого ендометрія з неправильними білуватими плямами, розкиданими по стінках матки [145, 146]. Нерідко спостерігаються внутрішньоматкові спайки, набагато рідше – наявність класичних горбків на слизовій оболонці ендометрія. Диференційний діагноз слід проводити проти наявності гранулематозного ендометриту (саркоїдозу) та грибової форми [146]. Навіть ендометрит, пов'язаний з цитомегаловірусом, може проявлятися в гранулематозній формі. Нарешті, існує рідкісна форма ендометриту, яка може імітувати на макроскопічному рівні карциному ендометрія [64]. Це ксантогранулематозний ендометрит, про етіологію якого досі дискутують і який зустрічається переважно у жінок похилого віку зі стенозом шийки матки та піометрою. Гістологічно характеризується ксантогранульою, що складається з гістіоцитів, гігантських клітин, лімфоцитів, нейтрофілів і плазматичних клітин, багатих ліпідами.

Наступним видом дослідження є вакуумна аспірація ендометрія (пайпель біопсія), з подальшим патогістологічним, імуногістохімічним чи мікробіологічним дослідженнями, на сьогодні є стандартом діагностики патологічних змін ендометрія в більшості медичних центрів [71, 147-150]. Недоліком даного методу є те, що процедура проводиться «наосліп», рідше під контролем УЗД, її проведення залишається до кінця неінформативним, оскільки можливий забір тканини ендометрія не зі всіх ділянок слизової оболонки порожнини тіла матки. При пошкодженні ендометрія, яке проводиться під час цієї процедури, можливе виникнення дрібних спайок, які теж мають негативний вплив на репродуктивний потенціал і можуть в подальшому потребувати їх хірургічного роз'єднання.

При патогістологічному дослідженні біоптату ендометрія основними маркерами, що підтверджують хронічний ендометрит є наявність плазматичних клітин, вогнищ фіброзу строми, лімфолейкоцитарної інфільтрації, склеротичних змін спіральних артерій, мікрополіпоз у біоптатах ендометрія [57, 147, 151-155].

«Золотим стандартом» гістологічної діагностики хронічного ендометриту є імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія із визначенням експресії синдекана-1 CD138 [73, 156-160]. Syndecan-1 є маркером клітинної поверхні, який експресується на клітинній мембрані плазматичних клітин. Він широко використовується для визначення наявності плазматичних клітин у проточній цитометрії. Syndecan-1 є протеогліканом клітинної поверхні, який опосередковує міжклітинну адгезію, клітинну міграцію та проліферацію, адгезію клітинно-позаклітинного матриксу [161, 162]. Синдекани переважно несуть глікозаміногліканові та гепарансульфатні ланцюги і можуть зв'язуватись через ці ланцюги як із нерозчинними, так із розчинними молекулами на клітинно-позаклітинному матриксі. Включаючи інтерстиціальні колагени, тромбоспондин, тенасцин, фібронектин, фактор росту (основний фактор росту фібробластів – FGF-2). Враховуючи ці механізми, нормальні та патологічні клітини потрапляють у клітинно-позаклітинний матрикс. Здатність проникання в клітинно-позаклітинний матрикс є важливою, оскільки саме нормальні клітини проникають в матрикс під час регенерації, запалення та ембріогенезу. Можливість Syndecan-1 виявляти плазматичні клітини імуногістохімічними методами, дала можливість виявляти хронічний ендометрит у гістологічних зразках ендометрія [163-166]. У клінічних випадках, коли ХЕ не вдається діагностувати при фарбуванні біоптатів гематоксиліном та еозином, імуногістохімічне фарбування синдексаном-1 верифікує плазматичні клітини і тим самим є «золотим стандартом» у діагностиці хронічного ендометриту [167].

Мікробіологічний метод дослідження біоптатів ендометрія із подальшим визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів [131, 168] є відносно малоінформативним методом для діагностики хронічного ендометриту. Відсутність у біоптаті ендометрія патогенної флори чи наявність умовно-патогенних мікроорганізмів не дають точної оцінки причинного збудника даного захворювання. Даний метод є неспецифічним, проте може використовуватись для вибору оптимальної антибактеріальної терапії [72].

Сучасна діагностика хронічного ендометриту традиційно базується на трьох основних дослідженнях: гістероскопії, гістологічному дослідженні біоптату ендометрія та мікробіологічній діагностиці. Проте ці три класичні методи не дають до кінця повноцінної інформації, а часто хибні результати. При класичному патогістологічному дослідженні хронічний ендометрит зазвичай не діагностується, діагностична гістероскопія часто дає гіпердіагностику даної патології. Ці методи не можуть точно визначити збудника запального процесу, що несе за собою призначення антибіотиків широкого спектру дії [159, 169, 170]. Мікробіологічний метод здатний виділити збудник, однак більшість бактерій неможливо культивувати у стандартних лабораторних умовах [171]. Молекулярна біологія дає результати, еквівалентні комбінованим, отриманим за допомогою цих трьох вище перелічених основних обстежень [31].

На сьогоднішній день найбільш поширеними та найбільш інформативними аналізами у галузі молекулярної біології для дослідження ендометріального мікробіоценозу є ALICE (Analysis of Chronic Endometritis) та EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis) [172, 173]. Це інноваційні розробки Igenomix на основі численних досліджень I. Moreno та співавторів [174, 175].

Тест ALICE (аналіз інфекційного хронічного ендометриту) оцінює потенційно шкідливі бактерії для імплантації ембріона, із подальшим призначенням антибактеріальної терапії в залежності від збудника. Шкідливі бактерії можуть призвести до запалення ендометрія, що пов'язано з повторними невдалими імплантаціями ембріона та повторними мимовільними викиднями [176-179].

ALICE відносно нове дослідження, яке дозволяє визначити інфекційний агент, що призводить до виникнення хронічного ендометриту. При даному обстеженні використовується новітня технологія NGS, яка дозволяє діагностувати широкий спектр бактерій, що викликають хронічний ендометрит [180]. Технологія базується на виділенні ДНК збудника із подальшою

ампліфікацією та секвенуванням гену 16s рРНК збудника хронічного ендометриту. Один вірець біоптату ендометрія може містити як ендометріальні, так і бактеріальні клітини [181-185]. Даний тест може диференціювати бактеріальні та людські гени у біоптатах. Ген 16s рРНК спостерігається у всіх бактерій [186] і представляє дев'ять варіабельних ділянок з видоспецифічними послідовностями ДНК. Звіт та інтерпретація результатів будуть зосереджені на виявленні та оцінці концентрації тих конкретних бактерій, що викликають хронічний ендометрит. Цими бактеріями найчастіше є такі: *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (*Escherichia* і *Klebsiella*), *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Mycoplasma* spp. і *Ureaplasma* та ППСШ (*Chlamydia* та *Neisseria*) [187]. У результатах аналізу будуть представлені рекомендації щодо індивідуального лікування антибіотиками та пробіотиками. Даний тест включений до аналізу ЕММА.

Тест ЕММА (метагеномний аналіз мікробіому ендометрія) визначає наявність бактерій *Lactobacillus* в матці [188, 189]. Він також визначає, чи *Lactobacillus* спричиняє зменшення кількості викиднів та невдач імплантації [190]. Таким чином, підвищення рівня вагітності у жінок, які проходять ЕКЗ. У цьому тесті класифікація зразків ендометрія здійснюється на профілі з доміантними і не доміантними лактобактеріями. Якщо у зразку ендометрія не міститься *Lactobacillus*, проводиться належне лікування, що включає антибіотики, пробіотики та пребіотики.

Ідентифікація умовно-патогенних чи патогенних мікроорганізмів може бути ключем до покращення клінічних результатів у різних галузях медицини. Нещодавні дослідження виявили існування ендометріального мікробіому. Доведено, що дисбактеріоз порожнини матки пов'язаний із порушенням репродуктивної функції [191] та репродуктивними невдачами у пацієнтів у програмах ЕКЗ [189, 192]. Це говорить про те, що патогенні варіації в ендометрії і концентрації лактобацил можуть відігравати роль у безплідді .

EMMA може визначити, чи є в порожнині матки мікробне середовище оптимальним для імплантації ембріона. Дане обстеження забезпечує уявлення про бактеріальний склад ендометрія, в тому числі і про патогенні мікроорганізми, що можуть викликати хронічний ендометрит, що можуть бути визначені в ALICE.

У цьому тесті теж використовується найновіша методика NGS [193]. Інформація про мікробіоценоз ендометрія отримують шляхом аналізу всього ендометрія на мікробіомний профіль. Технологія заснована на виділенні ДНК із наступною ампліфікацією і секвенуванням коду гена бактеріальної рибосомальної РНК 16s [194]. Аналіз цих клітин з використанням глибокого секвенування можуть забезпечити повний профіль мікробіому ендометрія, тим самим покращуючи клінічне ведення пацієнтів [193, 194].

Під час даного обстеження можна отримати повний звіт про загальний стан мікробіоценозу порожнини тіла матки, що включає [172, 173]:

- Відсоток лактобактерій у гістологічному біоптаті ендометрія.
- Відсоток інших бактерій, виявлених у біоптаті (лиш для тих, які присутні у значній кількості).
- Класифікацію профілю ендометріальної мікробіоти: нормальний (високий відсоток лактобацил), аномальний (значна присутність патогенних чи дисбіотичних бактерій), дисбіоз (низька концентрація лактобактерій), наднизька біомаса (кількість ендометріальної флори надзвичайно низька).
- Рекомендована терапія пробіотиками та антибіотиками. Рекомендації щодо подальшої терапії надасть лікар-мікробіолог в кожному окремому випадку.
- Результати тесту ALICE, оскільки це аналіз, включений у EMMA.

Основними методами діагностики лейоміоми матки є ультразвукове дослідження, основну увагу приділяють трансвагінальному УЗД, соногістерографії, діагностична гістероскопії та лапараскопії [195, 196], серед додаткових методів можна розглядати КТ та МРТ [170, 198-201].

Золотим стандартом та першочерговим методом діагностики ЛМ є ультразвукове дослідження. На ультразвуковому дослідженні міома матки класично характеризується наявністю в міометрії гіпоехогенного, округлого утвору, підвищеної щільності із чіткими контурами. У режимі кольорової доплерометрії часто спостерігається кровотік навколо вогнища ураження.

Ультразвукова класифікація міом базується на їх розташуванні відносно двох анатомічних площин: ендометрія та серозної оболонки матки. Таким чином, міому матки класифікують як субмукозну, інтрамуральну або субсерозну [85, 202].

З значним прогресом у методах діагностики виникла потреба в детальній, загальноприйнятій системі класифікації як керівництва для вибору найбільш відповідного лікування. Тому в 2011 році була розроблена система класифікації FIGO, яка була переглянута у 2018 році [203].

В даний час класифікація FIGO включає дев'ять типів міом — типи від 0 до 8 [203-206]. Класифікація міом за FIGO (рис. 1.1), згідно з наказом №147 МОЗ України від 25.01.2023 року [207]:

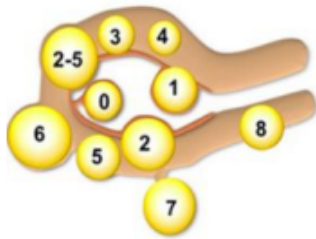
Діагностична гістероскопія на сьогодні є золотим стандартом діагностики підслизових міом, який використовується для визначення доцільності їх резекції. Дана методика діагностики та лікування проводиться в амбулаторних умовах в операційній під загальним знеболенням, має багато переваг, оскільки є малоінвазивною та безпечною процедурою, яка не потребує подальшої госпіталізації. Під час діагностичної гістероскопії можна безпосередньо провести візуалізацію стану порожнини матки, визначити її деформації та інші внутрішньопорожнинні патології [208-210].

Також серед менш інвазивних діагностичних процедур слід відзначити соногістерографію [211], яка може забезпечити краще об'єктивне діагностування міоми із меншою вартістю та низьким рівнем ускладнень. Під час даного дослідження використовується двовимірне ультразвукове обстеження із введенням у порожнину матки пацієнта стерильного фізіологічного розчину, що дає можливість візуалізувати



внутрішньопорожнинні патології, а саме субмукозні ЛМ із вищою точністю, ніж при звичайному двовимірному УЗД. Крім того за допомогою даного методу можна визначити точну кількість міом, виміряти їх розмір та оцінити товщину міометрія, що локалізується вище місця ураження (вільний край міометрія). Саме завдяки точній діагностиці вільного краю міометрія, який є обмежуючим фактором, визначають безпечний об'єм гістероскопічної міомектомії [212].

### Система класифікації лейоміом FIGO, 2018



Тип	Код	Характеристика
Субмукозні	0	Підслизова міома на ніжці
	1	Виступає в порожнину матки понад 50%
	2	Виступає в порожнину матки менше 50%
	3	Інтрамуральна міома, яка контактує з ендометрієм.
Інші	4	Інтрамуральна
	5	Субсерозно-інтрамуральна - виступає в черевну порожнину менше 50%
	6	Субсерозно-інтрамуральна - виступає в черевну порожнину понад 50%
	7	Субсерозна міома на ніжці
	8	Специфічна міома (наприклад, цервікальна)
Гібридні (змішані)	Залучені як ендометрій, так і серозна оболонка. У коді вказують дві цифри через дефіс: перша вказує на частину вузла, пов'язану з ендометрієм, друга - на частину вузла, яка розташована ближче до серозної оболонки.	
	2-5	Підслизові та субсерозні, кожен з меншим ніж половина діаметра в ендометрії і черевній порожнині відповідно

Рисунок 1.1 – Система класифікації лейоміом FIGO, 2018

1.4 Новітні підходи щодо покращення ефективності програм екстракорпорального запліднення при хронічному ендометриті на тлі лейоміоми матки

Найновітнішим та найефективнішим методом лікування усіх форм безпліддя є використання програм допоміжних репродуктивних технологій [213]. ДРТ являють собою систему допоміжних методик, за допомогою яких окремі або всі етапи підготовки статевих клітин, процес запліднення, розвиток ембріонів до моменту їх перенесення в порожнину матки жінки, відбуваються поза організмом, тобто в умовах «in vitro» [214, 215].

Екстракорпоральне запліднення є одним із різновидів ДРТ, який є найрезультативнішим [216]. Програма екстракорпорального запліднення включає в себе основні етапи: підготовчий, контрольовану овуляторну стимуляцію суперовуляції (КОС), пункцію фолікулів із аспірацією фолікулярної рідини, пошук ооцитів, запліднення in vitro, культивування ембріонів, ембріотрансфер, подальшу замісну гормональну терапію (ЗГТ) [217]. Кожний із цих окремих етапів відіграє надважливу роль у настанні вагітності та потребує індивідуального підходу для кожної окремої подружньої пари.

Останнім часом все більша увага серед лікарів у галузі репродуктивної медицини набуває підготовка ендометрія та стану порожнини матки до проведення процедури ембріотрансферу [218-222]. Досягнення оптимальної товщини та рецептивності ендометрія, відсутність патологічних утворень та запальних процесів у порожнині матки попереджують виникнення невдалих спроб імплантації ембріонів [223].

Першочерговим етапом у програмі ЕКЗ є прегравідарна підготовка подружжя, що на меті включає отримання гамет хорошої якості та попередження ускладнень у програмах ДРТ. Подружній парі перед початком протоколу необхідно переглянути свій спосіб життя, а саме виключити

шкідливі звички, нормалізувати харчування, масу тіла. Обов'язково слід додати помірну фізичну активність та прогулянки. Також особлива увага приділяється вітамінно-мінеральним комплексам, які позитивно впливають на якість статевих клітин та, як наслідок, отримання ембріонів хорошої якості. Жінкам рекомендовано прийом фолієвої кислоти, інозитулу, вітаміну Д, Е та альфа-ліпоєвої кислоти [224, 225], увага до якої останнім часом відмічається у сучасній науковій літературі. Доведений вплив комбінації альфа-ліпоєвої кислоти з інозитолом на розвиток ооцитів, зокрема на покращення фолікулярного мікрооточення при прийомі цих препаратів до та під час КОС. В свою чергу це не лише покращує якість ооцитів, а й зменшує частку незрілих, глибоко незрілих та дегенеративних ооцитів, таким чином збільшуючи загальну кількість зрілих ооцитів. Також доведений позитивний вплив комбінації АЛК, інозитулу та фолієвої кислоти на потенціал розвитку та морфокінетичні характеристики ембріонів в циклах ЕКЗ [226].

Для чоловіків рекомендована антиоксидантна терапія, яка включає у себе цинк, вітамін Е, Д, коензим Q10, фолієву кислоту та амінокислоти (L-аргінін, L-таурин, L-орнітин, L-цитрулін), позитивний вплив яких на якісні та кількісні характеристики спермограми доведені багатьма дослідниками [227, 228].

Контрольована овуляторна стимуляція суперовуляції є першим та одним із найважливіших етапів у циклах екстракорпорального запліднення. КОС представляє собою поступове щоденне чи введення депо препаратів для стимуляції росту фолікулів, з метою подальшого отримання ооцитів для подальшого проведення запліднення в умовах «in vitro» [229]. Проблема вибору протоколу стимуляції суперовуляції є вельми дискусійною [230]. Для вибору оптимального протоколу КОС враховують наступні фактори: кількість антральних фолікулів та рівень АМГ, ФСГ, ЛГ на 2-4 день менструального циклу (МЦ); вік; індекс маси тіла (ІМТ), наявність в анамнезі перенесених оперативних операцій на додатках, запальних процесів органів малого тазу (ОМТ) та перенесені в минулому індукції овуляції та програми ЕКЗ; супутні гінекологічні захворювання. На сьогоднішній день існує безліч протоколів КОС

[229-233], проте найбільш широко у репродуктивній медицині використовується довгий протокол КОС із агоністом гонадотропін релізинг гормонів [231] та короткий протокол КОС із антагоністом гонадотропін релізинг гормонів [229, 234]. Кожний із цих наведених протоколів має ряд своїх переваг та недоліків. Оптимальним протоколом КОС у пацієток із ЛМ матки та нормальним овуляторним потенціалом вважають протокол стимуляції суперовуляції із агоністом ГнРГ [235, 236]. Відомо що агоністи ГнРГ використовуються для лікування фіброматозних вузлів [237, 238]. Перевагами даного протоколу є відносно синхронний ріст фолікулів, можливість свіжого ембріотрансферу (ЕТ), відносно висока частота настання вагітності, за рахунок мінімального впливу на рецепторну функцію ендометрія. Серед недоліків є ризик виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [239], відсутність можливості вибору тригера овуляції для фінального дозрівання ооцитів, довша тривалість стимуляції та більша кількість ін'єкцій, що є некомфортним для пацієнта, вища собівартість протоколу. Також відмічається ризик виникнення фолікулярних кіст за рахунок початкового ефекту «спалаху».

Короткий протокол КОС із використанням антагоністів ГнРГ у більшості випадків є варіантом вибору у жінок із високим оваріальним резервом [240]. Перевагами даного протоколу є можливість зниження ризику виникнення СГЯ, за допомогою вибору тригера овуляції [234]. Перевагами протоколу є нижча собівартість, нижча кількість днів стимуляції, що є комфортним для пацієнтів. Серед недоліків слід відмітити асинхронний ріст фолікулів та зниження рецептивності ендометрія.

Стан порожнини матки, особливо у пацієток із безпліддям на тлі ЛМ та хронічного ендометриту потребує особливої уваги. Як згадувалось раніше, гістероскопія є «золотим стандартом» діагностики не лише ХЕ, але й ЛМ [209, 241]. Під час даної діагностичної процедури можна якісно оцінити порожнину матки, наявність у ній патологічних утворень чи запальних процесів ендометрія. Також дана процедура дає можливість провести скретчінг ендометрія для стимуляції його росту, прицільну біопсію ендометрія із

подальшим гістологічним чи імуногістохімічним дослідженням, за необхідності проведення міомектомії.

Гістероскопічну міомектомію, а саме видалення міоматозних вузлів [242, 243] із підслизовим розташуванням на тонкій ніжці, проводять механічним шляхом за допомогою ріжучої петлі. За допомогою використання петлевого електрода (електрохірургічний шлях) проводиться резекція міоматозних вузлів [244] із субмукозно-інтрамуральним розташуванням та субмукозних вузлів на широкій ніжці. Під час цієї методики тканина вузла поступово зрізається тоненькими смужками. Під час гістерорезектоскопії лікар-хірург методом чипсування проводить процедуру видалення міоматозного вузла, рух гістероскопа відбувається строго у напрямку до хірурга, з метою попередження перфорації матки та з подальшою елімінацією міоматозного вузла із порожнини матки. Після проведеного оперативного втручання пацієнткам призначається адекватна гемостатична, антибактеріальна чи гормональна терапія. При міоматозних вузлах субсерозного розташування, особливо великих розмірів, чи на ніжці, з метою уникнення клініки гострого живота та попередження акушерських ускладнень рекомендовано проведення консервативної міомектомії шляхом лапароскопії чи лапаротомії [245-248].

Серед консервативного лікування ЛМ заслуговує уваги використання агоністів ГнРГ [237, 238] з метою зменшення розмірів та кровопостачання міоматозного вузла. За допомогою використання депо форм, у середньому використання 3-х ін'єкцій, введених у першу фазу циклу із інтервалом 28 днів, вдається зменшити об'єм міоматозного вузла до 50%. Проте дана методика лікування чинить негативний вплив на функцію репродуктивної системи та, як наслідок, рецептивності ендометрія. Тому вибір оптимальної методики лікування має бути розглянутий індивідуально для кожної пацієнтки окремо.

При підтвердженні діагнозу хронічного ендометриту пацієнткам необхідно пройти належне лікування до початку кріопротоколу. Оскільки, хронічний ендометрит може бути причиною повторних неуспішних імплантацій ебріонів чи репродуктивних невдач [7, 170]. Першим та основним

етапом в лікуванні ХЕ є етіотропна терапія. Враховуючи, що ідентифікація інфекційного чинника є не завжди можливою, для лікування ХЕ в основному практикується використання комбінацій антибактеріальних препаратів широкого спектра [248-250] дії в поєднанні з антипротозойними препаратами (орнідазол/метронідазол) та пробіотиками відразу після підтвердження діагнозу. Згідно з даними науковців, препаратами вибору для лікування ендометриту є комбінації серед антибіотиків ряду нітроїмідазолів, фторхінолонів, цефалоспоринів, пеніцилінової групи та макролідів [252, 253]. Зазвичай антибіотики призначають у проліферативну фазу циклу на 14 днів [170]. Можна розглядати різні форми введення антибактеріальних препаратів (перорально/внутрішньом'язово/внутрішньоматково) [254]. Санація піхви та відновлення її нормального мікробіоценозу є важливою складовою лікувального процесу хронічного ендометриту, враховуючи висхідний механізм виникнення даного захворювання [255]. Місцева ферментативна терапія є важливою умовою для ефективного лікування хронічного ендометриту, обумовленою його патогенезом. Під впливом ферментативних препаратів нормалізується баланс між імунними комплексами, які є необхідними для нормального процесу трансформації ендометрія [256]. Науковцями доведено, що зниження рівня 25(OH)D у крові напряму пов'язане із хронічним запаленням. Вітаміну D притаманна протизапальна дія [257, 258], на що вказує підвищена концентрація його активних метаболітів у осередках запального процесу, що мають захисний ефект. Дані наукових досліджень висвітлюють взаємозв'язок вітаміну D із репродуктивним потенціалом жінки [258-261]. Він відіграє важливу роль в ефективності результатів ДРТ за рахунок впливу на імплантацію ембріона. На сьогодні вивчено його вплив на процеси, які сприяють настанню нормальної імплантації ембріона [262], що пов'язано з активацією Т-супресорів, які зумовлюють імунологічну толерантність. Лікування препаратами гестагенів проводять у другу (лютеїнову) фазу менструального циклу для попередження недостатнього рівня прогестерону та підтримання нормальної трансформації ендометрія, для подальшої успішної

імплантації [263, 264]. Сучасним методом у комплексній терапії хронічного ендометриту є PRP-терапія ендометрія. Плазмотерапія на сьогоднішній день застосовується не лише в галузі косметології, але й широко застосовується в ортопедії, травматології, стоматології, естетичній гінекології та репродуктології [265]. Плазмотерапія ендометрія – це процедура введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, у порожнину матки. На сьогоднішній день у багатьох наукових дослідженнях доведена її протизапальна дія, вплив на покращення рецептивної функції ендометрія, регенерацію та стимуляцію росту ендометрія [266]. Аутоплазму, збагачену тромбоцитами, отримують шляхом забору із периферичної вени свіжої цільної крові у приблизному об'ємі 15-20 мл у пробірку із антикоагулянтним розчином (ACD-A). Після чого пробірки поміщають у центрифугу, де протягом 19 хвилин готують зразки крові (12 хвилин при обертах 1200 у хв, 7 хвилин – 3300 обертів у хв) [267]. Після чого в середньому 1,0 – 1,5 мл отриманої плазми за допомогою спеціального катетера (COOK) повільно, після попередньої обробки піхви антисептичними розчинами, вводиться в порожнину матки жінки. Після проведеної процедури жінці пропонують полежати протягом 10 хв. Через 48 годин проводиться ультразвуковий моніторинг із вимірюванням товщини ендометрія та вирішенням, щодо повторної процедури плазмотерапії.

Процедуру плазмотерапії ендометрія також можливо проводити методом офісної гістроскопії із використанням пункційної голки та введенням невеликої кількості збагаченої тромбоцитами плазми крові пацієнтки у ендометрій, проте дана методика використовується напередодні підготовки до кріопереносу [268].

Позитивний ефект плазмотерапії обумовлений тим, що у тромбоцитах, міститься близько 800 білків, у тому числі й імунні фактори, включаючи цитокіни, нейтрофіли, хемоатрактанти стовбурових клітин, макрофаги, також гормони, які відповідають за модифікацію більше тисячі біоактивних факторів. Тромбоцити також містять множинні фактори росту, такі як: фактор росту ендотелію судин (VEGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту,

отриманий із тромбоцитів (PDGF), фактор росту сполучної тканини (CTGF), фактор росту фібробластів (Bfgf), інсуліноподібний фактор росту (IGF-I), трансформувальний фактор росту бета (TGF- $\beta$ ) та багато інших, які мають відновлюючі властивості, обумовлені мітогенними, неоваскулярними, протизапальними та хемотаксичними ефектами [269].

Підготовка до процедури ембріотрансферу в програмах ЕКЗ відбувається як у свіжих, так і в кріоциклах, у природньому менструальному циклі чи із застосуванням замісної гормональної терапії [270]. Науковцями представлені значно кращі результати у кріоциклах, за рахунок вищих показників частоти імплантації ембріонів, настанні клінічної вагітності та частоти живонародження, у порівнянні із переносом ембріонів у свіжих циклах, у яких спостерігаються значно нижчі рівні цих показників, в результаті погіршення рецептивних властивостей ендометрія після проведеної стимуляції суперовуляції [271]. Перевагами даного методу є можливість впливати на товщину та рецептивність ендометрія. Проте часто у практиці лікарів-репродуктологів спостерігається відміна кріоциклів підготовки до ембріотрансферу у зв'язку із недостатньою товщиною ендометрія (до 7 мм) [272], при використанні високих доз естрогенів та негативні результати (повторні невдалі імплантації ембріонів) за умови задовільного стану ендометрія на день переносу та якості ембріонів, що потребує пошуку новітніх методів у реалізації ефективності циклів ЕКЗ. При патології матки, а саме наявності лейоміоми, сучасні клініцисти в основному використовують природні цикли із підтримкою лютеїнової фази ендометрія. Замісна гормональна терапія, не є рекомендованою для використання у пацієнток із безпліддям на тлі ЛМ. Як відомо цей пухлинний процес є гормонозалежним, що в результаті дії естрадіолу може підстимулювати стрімкий ріст фіброматозного вузла та, як наслідок, деформацію порожнини матки. Це у свою чергу може привести до повторних невдалих імплантацій ембріонів.

Також у протоколах підготовки до ембріотрансферу рекомендовано включити препарати інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти, оскільки доведений



їх протизапальний ефект на ендометрій у пацієток із повторними невдалими імплантаціями ембріонів [273].

Гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор (Г-КСФ) на сьогодні широко використовується у репродуктивній медицині. Це цитокін, що виробляється фібробластами, моноцитами, макрофагами та клітинами кісткового мозку. У протоколах підготовки до ембріотрансферу вводиться шляхом трансцервікальної маткової перфузії у проліферативну фазу [274]. Він відіграє важливу роль у рецептивній функції ендометрія та покращенні його товщини у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Використовується у пацієток із акушерськими втратами в анамнезі та повторними невдалими імплантаціями у протоколах ЕКЗ [275].

Отже пошук новітніх методик підготовки стану порожнини матки у жінок із невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі залишається актуальною проблемою, яка потребує вирішення у пацієток на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

#### *Резюме.*

1. Матковий фактор безпліддя, як повідомляють дослідники, спричиняє не лише труднощі із настанням вагітності, а й із виношуванням. Стан порожнини матки та ендометрія є першочерговими факторами успішної імплантації ембріона в програмах ЕКЗ, що важливо враховувати при лікуванні безпліддя.

2. Огляд сучасних літературних джерел вказує на значну роль хронічного ендометриту та лейоміоми матки у етіопатогенезі RIF, RPL та інших репродуктивних проблем, оскільки обидві патології впливають на процес імплантації за рахунок змін рецептивності ендометрія.

3. Аналіз наукових досліджень останніх років встановив перспективність застосування прегравідарної терапії до початку лікування безпліддя методиками ДРТ чи під час нього, а також проведення належної підготовки стану порожнини матки та ендометрія із використанням новітніх

методик та препаратів, у зв'язку з тим, що це покращує результати циклів ЕКЗ та ембріотрансферу.

4. Вітчизняні та зарубіжні науковці продовжують пошук ефективних методик корекції супутніх гормональних, імунологічних, прозапальних станів, що безпосередньо впливають на результативність ДРТ. В тому числі, велика кількість досліджень спрямована на вивчення впливу PRP аутоплазмою та внутрішньоматкового введення Г-КСФ на ендометрій в комплексі лікування хронічного ендометриту та під час підготовки до кріоембріотрансферу у пацієнток з порушеним імплантаційним потенціалом слизової оболонки матки задля попередження невдалих спроб ЕКЗ-ЕТ.

Матеріали, що наведено у розділі, опубліковані у наукових працях автора [114, 208, 258, 276-278].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота проводилась на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України та у мережі приватних медичних центрів «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернопіль та м. Львів протягом 2019–2023 рр.

У ході виконання дисертації дотримувалися основоположень Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної асоціації, інформованої згоди пацієнтів про дозвіл на проведення дослідження, наукових публікацій та етичного кодексу лікаря України [279]. Висновок комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України затвердив відсутність порушень морально-етичних норм при проведенні наукових досліджень (протокол засідання № 75 від 01 листопада 2023 р.).

Проведене дослідження включало два етапи:

- перший етап – проведення ретроспективного аналізу амбулаторних карт пацієнок із безпліддям;
- другий етап – клінічне обстеження та лікування безплідних подружніх пар відповідно до алгоритму, затвердженого чинним наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013, та згідно з наказом МОЗ України № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» від 29.11.2013 [217, 280].

2.1 Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнок із безпліддям на тлі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту із невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі

Відповідно до мети та поставлених завдань нами було здійснено порівняльний ретроспективний аналіз 130 амбулаторних карт пацієнок із

безпліддям, що проходили лікування у мережі медичних центрів «Клініка професора Стефана Хміля» у Тернополі та Львові за період 2010-2020 рр. Пацієнтки були розподілені на дві основні групи дослідження та третю групу контролю. До першої групи увійшли 47 безплідних жінок із лейоміомою матки та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, до другої – 53 жінки із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту. У жінок другої групи дослідження теж наявні неуспішні цикли ЕКЗ в анамнезі. Третю групу контролю склали 30 пацієнток із безпліддям чоловічого генезу.

Критерії включення респондентів для проведення ретроспективного аналізу були наступними: вік жінки від 25 до 40 років, наявність лейоміоми матки, підтвердженої за допомогою ультразвукового дослідження або гістероскопії, верифікований імуногістохімічно хронічний ендометрит, наявність попереднього неуспішного лікування безпліддя із використанням допоміжних репродуктивних технологій, а саме циклів екстракорпорального запліднення та ембріотрансферу. Контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції, за даними ретроспективного аналізу, в усіх трьох групах пацієнток було проведено за довгим протоколом із агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону (а-ГнРГ). Критеріями виключення пацієнток із аналізу стали наявність синдрому полікістозних яєчників, генітального ендометріозу, передчасного виснаження яєчників, трубного фактору безпліддя, включно з гострими аднекситами (гідро-/піосальпінкс) та раніше перенесеними тубектоміями, та чоловічого фактору. Натомість групу контролю сформовано серед відносно здорових жінок із безпліддям, обумовленим чоловічим фактором (а-/азоо-/астено-/терато-/олігозоосперміями).

## 2.2 Клінічна характеристика пацієнток, включених у дослідження

Другий етап дослідження включав клінічне обстеження та лікування 130 безплідних жінок. Залежно від причини та запропонованої схеми лікування безпліддя пацієнток було розподілено на три клінічні групи.

Показаннями до проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом контрольної групи, із чоловічим фактором безпліддя, були раніше перенесені неефективні методики лікування безпліддя на рівні жіночих консультацій, центрів планування сім'ї та клінік репродуктивної медицини. Пацієнтки із ендокринним, трубно-перитонеальним безпліддям, зниженим оваріальним резервом та чоловічим фактором безпліддя не були включені в досліджувані групи.

Перша клінічна група включала 42 пацієнтки (32,31 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які отримали стандартну антибактеріальну терапію хронічного ендометриту після проведення контрольованої овуляторної стимуляції суперовуляції в циклах ЕКЗ без попередньо проведеної прегравідарної підготовки.

Другу клінічну групу складала 58 пацієнок (44,62 %) із безпліддям на тлі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту, яким після протоколу КОС було проведено лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою. Терапія включала лікування антибіотиками широкого спектру дії тривалістю 14 днів у поєднанні з курсом пробіотиків протягом 20 днів. Додатково проводили внутрішньоматкову перфузію філграстиму разовою дозою 100 мг (курсова доза 300 мг) на 5-6-7 дні менструального циклу (МЦ) та процедуру PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою крові, збагаченою тромбоцитами, на 10-12 день МЦ.

Згідно з обраним протоколом ЕКЗ до проведення КОС та після проведеної пункції фолікулів до дня перенесення ембріонів у порожнину матки в кріопротоколах пацієнтки додатково отримували прегравідарну підготовку, що включала модифікацію способу життя та використання терапії із інозитол-вмісним вітамінним комплексом «FT500Plus» по 1 саше 1 раз на добу та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти «Пелвідол» у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців.

Кріоперенос ембріонів проводився відтерміновано в обох досліджуваних групах в середньому через 2-4 місяці, обумовлено лікуванням хронічного ендометриту після проведення контрольованої овуляторної стимуляції суперовуляції. В основному використовували кріопротоколи у природньому менструальному циклі із призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. В окремих клінічних випадках, за наявності показань та при неможливості застосування природніх циклів (передчасна лютеїнізація, персистенція фолікула, формування фолікулярних кіст тощо), використовували короткі та довгі протоколи із агоністом ГнРГ із призначенням замісної гормональної терапії препаратів естрадіолу та гестагенів.

Третю контрольну групу склали 30 пацієток (23,07 %) із безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором. Даним жінкам підготовку до ембріотрансферу здійснювали в основному у кріоциклі з використанням замісної естроген-гестагенної гормональної терапії, рідше у природньому циклі.

Згідно з отриманими результатами у даному розділі проведено аналіз та порівняння ефективності лікувальних заходів в процесі лікування безпліддя шляхом застосування циклів ЕКЗ-ЕТ у жінок обох груп дослідження, відповідно до групи контролю, та між собою в залежності від обраної схеми лікування хронічного ендометриту.

Усім пацієткам здійснювали контрольовану стимуляцію суперовуляції по короткому протоколу із використанням препарату рекомбінантного ФСГ «Пурегон» із 2-3 дня МЦ та із застосуванням препарату антагоніста ГнРГ 0,25 мг «Оргалутран» щоденно, згідно з м'якою схемою лікування, дня досягнення фолікулами розміру не менше 14-15 мм (в середньому на 5-7 дні протоколу стимуляції, що на пряму корелювало із овуляторною відповіддю), щодня вводили 0,25 мг ант-ГнРГ «Оргалутран». Стимуляцію суперовуляції тривала до фінального дозрівання ооцитів, що оцінювалось наявністю не менше 3 фолікулів розміром більше 18 мм.

Тривалість контрольованої стимуляції суперовуляції, введення доз препаратів гонадотропінів та тригера овуляції визначали відповідно до параметрів ультразвукового та гормонального моніторингу. У якості тригера у першій і другій групах дослідження був використаний агоніст ГнРГ – Диферелін (в дозі 0,2 мг/мл одноразово за 36 годин та в дозі 0,1 мг/мл за 24 години до моменту пункції та аспірації ооцитів) та препарат хоріонічного гонадотропіну людини «Овітрел» за 36 годин до пункції фолікулів у дозі 6500 ОД. В якості тригерів овуляції у третій групі контролю, у більшості випадків застосовували тригер агоніст ГнРГ, у меншій мірі – тригер ХГЛ.

Трансвагінальну пункцію фолікулів та аспірацію ооцитів проводили через 36 годин після введення тригера фінального дозрівання ооцитів. Запліднення зрілих ооцитів (MII) та культивування ембріонів до стадії бластоцист проводили в ембріологічній лабораторії з наступною вітрифікацією на 5-6 день. Аналіз морфологічної якості ооцитів проводився перед процедурою запліднення (ICSI) після попередньо проведеної денудації. Проводилась оцінка розміру та форми яйцеклітини та стану прозорої оболонки (*zona pellucida*), параметрів перивітелінового простору, стану полярних тілець. Зокрема, аналізували їхню зрілість відповідно до мейотичного статусу (GV, MI, MII) ооцитів. Запліднення яйцеклітин (процес поділу та вихід бластоцист) оцінювали через 16-19 годин з моменту проведення ICSI, на 3-тю та 5-6-ту доби. Характеристику морфологічної якості ембріонів на стадії бластоцисти проводили відповідно до системи градації Gardner [281].

Перед проведенням екстракорпорального запліднення у подружніх пар збирали ретельний анамнез про попередньо проведені обстеження та використані методики лікування, після чого склали обов'язковий та додатковий план клініко-лабораторного обстеження згідно з діючим наказом МОЗ України №787 від 09.09.2013 року [214]. Також проводився ретельний аналіз особливостей репродуктивного потенціалу жінок, включаючи менструальну функцію, акушерський анамнез, наявність супутньої гінекологічної, екстрагенітальної патології та оперативних втручань. Аналіз

репродуктивного потенціалу чоловіків проводили за допомогою обов'язкового виду обстеження – спермограми.

### 2.3 Особливості status gynaecologicus обстежуваних пацієнток

Оцінка st. gynaecologicus включає три етапи: огляд зовнішніх статевих органів, огляд в дзеркалах та бімануальне обстеження. При обстеженні зовнішніх статевих органів пацієнток звертали увагу на правильність їхньої будови та стан слизових оболонок. Окремо оцінювали тип оволосяння. За допомогою використання одноразових стерильних двостулкових гінекологічних дзеркал Куско проводили огляд стану піхви, її об'єм, складчатість, колір та слизову оболонку, в тому числі і шийки матки. В той час оцінювали її положення, форму, будову, стан зовнішнього вічка. Особлива увага приділялася характеру виділень (колір, консистенція, запах). Під час бімануального обстеження оцінювали стан, форму, розміри, чутливість при пальпації, рухомість, положення відносно осі тазу та наявність об'ємних утворів тіла та шийки матки, також оцінювали склепіння піхви, стан придатків (розмір, локалізація, симетричність, чутливість та рухомість при пальпації).

### 2.4 Ультразвуковий метод дослідження

Усіх досліджуваним пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу на УЗ-апараті «Voluson E8 Expert» під час проходження лікування безпліддя у програмах ЕКЗ. З метою отримання високоінформативних результатів обстеження перевагу надавали трансвагінальному доступу, оскільки це дає можливість прицільно оцінити усі необхідні структури та параметри геніталій. Перед кожною процедурою була дотримана спеціальна підготовка, а саме спорожнення сечового міхура та уникнення вживання напередодні продуктів та напоїв, що стимулюють



перистальтику та провокують надмірне газоутворення у кишечнику, задля адекватної візуалізації. Попередньо очищений та продезінфікований датчик готували до обстеження із застосуванням ехопровідного гелю на водній основі та презервативу. В протоколі УЗ-обстеження органів малого тазу послідовно описували положення матки відносно осі тазу, її форму, розміри, наявність патологічних утворів, аномалій розвитку, симетричність стінок, ехогенність міометрія; стан порожнини матки та товщину ендометрія, його відповідність дню МЦ, ехогенність, наявність патологічних включень та їх кровопостачання, М-ехо; розміри шийки матки та оцінка цервікального каналу на наявність патологій чи запального процесу; розміри та структура яєчників, кількість антральних фолікулів розмірами від 2 мм до 10 мм в одному зрізі (оваріальний резерв), наявність кістозних чи пухлинних включень та їх кровопостачання, розташування яєчників відносно тіла матки; стан маткових труб та Дугласового простору; оцінка лімфатичної та судинної системи ОМТ).

УЗ-моніторинг стимульованого циклу проводили у день початку стимуляції на 2-3 день МЦ шляхом оцінки кількості антральних фолікулів та товщини ендометрія для підбору адекватної стартової дози гонадотропінів, на 5-6 день стимуляції з метою призначення антагоніста ГнРГ (розмір фолікулів не менше 14 мм), на 7-8-й та 9-11-й дні стимуляції для оцінки адекватності відповіді яєчників на препарати стимуляції та визначення її тривалості. При досягненні не менше 3-х фолікулів розмірів більше 18 мм призначався тригер фінального дозрівання ооцитів з подальшим проведенням через 36 год трансвагінальної пункції фолікулів із аспірацією ооцитів під УЗ-контролем.

## 2.5 Методика пункції фолікулів з аспірацією вмісту фолікулів.

В умовах малої операційної під загальним знеболенням та постійним моніторингом вітальних функцій, після попередньої обробки зовнішніх статевих органів та піхви розчинами антисептиків, проводилась

трансвагінальна пункція обох яєчників. За допомогою довгої пункційної голки COOK діаметром 17G під контролем трансвагінального УЗД, з метою пошуку найтоншої стінки піхви для протоколу та уникнення передлежання судин, сечового міхура, кишечника чи матки, послідовно аспірували вміст кожного фолікула. Отриманий вміст одразу передавали ембріологам для пошуку ооцитів чи ооцит-кумулюсних комплексів. При відсутності ооцитів проводилось промивання фолікула спеціальним розчином, наближеним за своїм вмістом до фолікулярної рідини, з метою вимивання інтимно припаяних до стінки ооцитів. Середня тривалість процедури коливалась від 15 до 30 хв. Тривалість хірургічної маніпуляції напряму залежала від передбачуваної кількості фолікулів та технічних умов доступу до яєчників. По завершенню процедури проводили контроль ультразвукової картини органів малого тазу із оцінкою стану яєчників та Дугласового простору. Піхву просушували стерильним марлевым тампоном та оцінювали наявність кров'янистих виділень.

## 2.6 Аналіз фолікулярної рідини яєчників

Мікроскопічне дослідження аспірату проводили в умовах ембріологічної лабораторії паралельно із проведенням пункції для виявлення ооцит-кумулюсних комплексів. Виявлені ооцити переносили спершу в живильне ембріологічне середовище, а тоді в інкубатор для подальшої денудації, при потребі – *in vitro* матурації та запліднення шляхом використання ICSI.

## 2.7 Морфологічна оцінка зрілості ооцитів,

Проводили мікроскопічну оцінку морфологічної якості та зрілості ооцитів перед заплідненням. Оцінювали розмір та форму ооцита та аналізували мейотичний статус. Розрізняли такі ступені зрілості ооцитів: GV – глибоко незрілий ооцит на стадії профазі I-го мейотичного поділу, MI – незрілий ооцит

на стадії метафази I-го мейотичного поділу, МІ – зрілий ооцит на стадії метафази II-го мейотичного поділу, deg – дегенеративний/патологічний ооцит. Для подальшого запліднення відбирали зрілі ооцити у стадії МІ, деякі ооцити, такі як МІ, рідше – GV, підлягали *in vitro* матурації. За умови досягнення зрілості (МІІ) теж підлягали заплідненню.

## 2.8 Методика проведення запліднення ICSI

ICSI є однією із прогресивних методик запліднення *in vitro*. Процедура виконується ембріологом за допомогою інвертованого мікроскопа зі збільшенням в 200-400 разів і мікроманіпулятора з холдинговою та ін'єкційною голками для подальшого інтрацитоплазматичного введення одного сперматозоїда в яйцеклітину.

Перед процедурою підбирають найкращі сперматозоїди шляхом мікроскопічної оцінки їхньої якості та знерухомлюють їх. Через 16-19 год після ICSI оцінювали настання запліднення за наявністю пронуклеусів.

## 2.9 Оцінка протоколу культивування ембріонів та їх вітрифікація

Прогрес запліднення оцінювали на 48-му, 96-ту та 120-ту години після проведення ICSI за такими параметрами, як швидкість дроблення ембріонів, симетричність бластомерів, кількість ядер і ступінь цитоплазматичної фрагментації (об'єм ембріона, який займають без'ядерні фрагменти цитоплазми). За класифікаційною системою оцінки бластоцист Gardner [281] розрізняли ембріони різних морфологічних класів, а саме: ембріони високого класу (A і B) та ембріони низького класу (C і D).

З метою проведення відтермінованого переносу ембріонів проводили вітрифікацію морфологічно якісних бластоцист, попередньо занурених у кріопротекторний розчин з подальший ультранадшвидким кріоконсервуванням без процесу кристалізації у розчині рідкого азоту при  $-196^{\circ}\text{C}$ .

За потреби проведення передімплантаційної генетичної діагностики ембріонів перед процедурою вітрифікації на 5-6-й день культивування проводився забір клітин трофктодерми маніпулятором із подальшим секвенуванням методом NGS [282].

## 2.10 Методика гістероскопії

У жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом рекомендоване дообстеження стану порожнини матки та ендометрія ендоскопічним методом. Рекомендовано проводити процедуру у проліферативну фазу на 6-10 день менструального циклу.

Гістероскопія проводилась під загальним знеболюванням та контролем вітальних показників в умовах малої операційної. Зовнішні статеві органи та піхва оброблялись розчинами антисептиків. Після оголення шийки матки в дзеркала та фіксації за допомогою кульових щипців за передню губу та подальшого розширення цервікального каналу розширювачами Гегара в порожнину матки вводили гістерорезектоскоп фірми KarlStorz. Розширення порожнини матки та візуалізація проводилась шляхом безперервної внутрішньоматкової перфузії розчину Турусол.

Під час гістероскопії в режимі real-time проводили огляд порожнини матки та цервікального каналу, оцінювали стан порожнини матки, наявність чи відсутність деформації фіброматозними вузлами чи аномалій розвитку, перегородок, синехій, патологічних утворів, поліпів, вогнищ гіперплазії та ділянок невідторгненого ендометрія з попередніх циклів, стан цервікального каналу.

За потреби проводилась хірургічна корекція виявленої патології або прицільна біопсія ендометрія із подальшим патогістологічним та імуногістохімічним дослідження на наявність хронічного ендометриту з використанням маркера CD138.

У післяопераційному періоді усім жінкам призначали антибактеріальну терапію та за потреби – гемостатичну та гормональну терапію.

### 2.11 Методика проведення пайпель-біопсії ендометрія

В умовах малої операційної при наповненому сечовому міхурі да адекватного попереднього знеболення після обробки статевих органів розчином хлоргексидину та бетадину на 5-9 день циклу під контролем трансабдомінального УЗД Pipell-катетером проводилась аспіраційна біопсія ендометрія [283]. Отримані зразки біоптату ендометрія поміщали у розчин формаліну та відправляли на подальше імуногістохімічне дослідження. Після процедури жінкам призначали адекватну антибактеріальну терапію.

### 2.12 Методика проведення PRP-терапії ендометрія

PRP-терапія ендометрія є методом введення у порожнину матки жінки власної плазми крові, збагаченої тромбоцитами.

Процедуру проводили під час хронічного ендометриту у кріопротоколах підготовки до ЕТ, в середньому на 10-12 день МЦ. За годину до процедури, натщесерце, проводили забір венозної крові у спеціальну пробірку із антикоагулянтами в об'ємі 15-20 мл. Пробірку із кров'ю центрифугували протягом 19 хвилин (12 хвилин при обертах 1200 у хв, 7 хвилин – 3300 обертів у хв) задля отримання аутоплазми, збагаченої тромбоцитами [268].

В умовах малої операційної, після попередньої обробки геніталій розчинами антисептиків, проводили повільне введення аутоплазми в порожнину матки за допомогою спеціального внутрішньоматкового катетера СООК. Для полегшення процедури її виконували під трансабдомінальним УЗД-контролем при наповненому сечовому міхурі. Для підвищення ефективності рекомендували горизонтальне положення тіла протягом 10-15 хвилин.

### 2.13 Методика проведення внутрішньоматкової перфузії філграстиму

В умовах малої операційної кабінету на 5-6-7 день МЦ проводили внутрішньоматкову перфузію препарату філграстиму у разовій дозі 100 мг. Після попередньої обробки геніталій розчинами антисептиків за допомогою спеціального внутрішньоматкового катетера СООК повільно у порожнину матки вводили розчин, після чого рекомендували жінці протягом 10 хвилин полежати з метою кращого орошення порожнини матки.

### 2.14 Методика проведення ембріотрансферу в кріопротоколах

Вибір кріопротоколу був індивідуальним в кожному окремому клінічному випадку. Основними видами кріопротоколів були: природній цикл, короткий протокол із використанням ЗГТ, довгий протокол із агоністом ГнРГ та ЗГТ.

Кількість ембріонів для кріоембріотрансферу була індивідуальною, проте у всіх випадках не більше двох. В умовах малої операційної при наповненому сечовому міхурі, після попередньої обробки статевих органів розчином антисептика та під контролем трансабдомінального УЗД проводили перенос 1 або 2 кріоконсервованих ембріонів в порожнину матки за допомогою внутрішньоматкового катетера СООК. Після процедури пацієнткам рекомендовано горизонтальне положення тіла близько 1 години.

Призначення гормональної підтримувальної терапії було індивідуальним згідно з обраним кріопротоколом, проте спільним була підтримка препаратами мікронізованого натурального прогестерону у вагінальній чи пероральній формах. Через 14 днів після ЕТ для підтвердження факту настання вагітності визначали рівень загального ХГЛ у сироватці крові. При позитивному результаті через наступних 14 днів проводили трансвагінальне УЗД з метою підтвердження наявності плідного яйця у порожнині матки, оцінки кількості плодів та їх життєздатності. При лабораторно та інструментально

підтвердженій вагітності продовжували замісну гормональну терапію до 10-12 тижнів.

### 2.15 Статистичний аналіз результатів

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 7.0». Опис кількісних величин здійснювали з урахуванням кількості обстежуваних груп, відповідності нормальному розподілу, а також рівності дисперсій. За рівень статистичної достовірності приймали значення  $p < 0,05$ .

### **РОЗДІЛ 3**

## **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ ІЗ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ В АНАМНЕЗІ**

Відповідно до мети та поставлених завдань нами було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карток 130 пацієток із безпліддям. За отриманими результатами проведено порівняння та оцінку ефективності ведення пацієток в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Для проведення аналізу пацієток було розподілено на три клінічні групи. Першу групу дослідження склали 47 безплідних жінок із невдалими спробами ЕКЗ та лейоміомою матки, другу – 53 жінки із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту (у пацієток даної групи також були перенесені неуспішні програми ЕКЗ). Групу контролю склали 30 пацієток із безпліддям, обумовленим чоловічим фактором. В усіх групах жінок контрольовану стимуляцію овуляції здійснювалась за довгим протоколом із агоністами ГнРГ.

Матеріали розділу включають порівняння основних загальноклінічних показників та даних анамнезу пацієток з безпліддям та попередніми невдалими спробами ЕКЗ при наявності лейоміоми матки та при поєднанні лейоміоми із хронічним ендометритом. Проведено аналіз отриманих клінічних результатів, в тому числі показників ембріологічного протоколу, такі як якість отриманих ооцитів та ембріонів, та відповідно частота настання клінічних вагітностей та термінових пологів. На основі отриманих даних обрано подальшу тактику ведення таких пацієток та обґрунтовано оптимальну тактику підготовки до кріопротоколу.



### 3.1 Клініко-анамнестичні особливості жінок із безпліддям та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі на тлі лейоміоми матки та коморбідності з хронічним ендометритом

Установлено, що вік пацієток обох груп дослідження та групи контролю коливався в межах 25-40 років. Середній показник літ жінок першої групи складав  $(35,15 \pm 4,67)$  років і був близьким до даних другої групи –  $(34,63 \pm 4,80)$  років. При цьому середній вік пацієток групи контролю становив  $(32,03 \pm 4,02)$  років і, ймовірно, не відрізнявся від віку пацієток аналізованих груп ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.1).

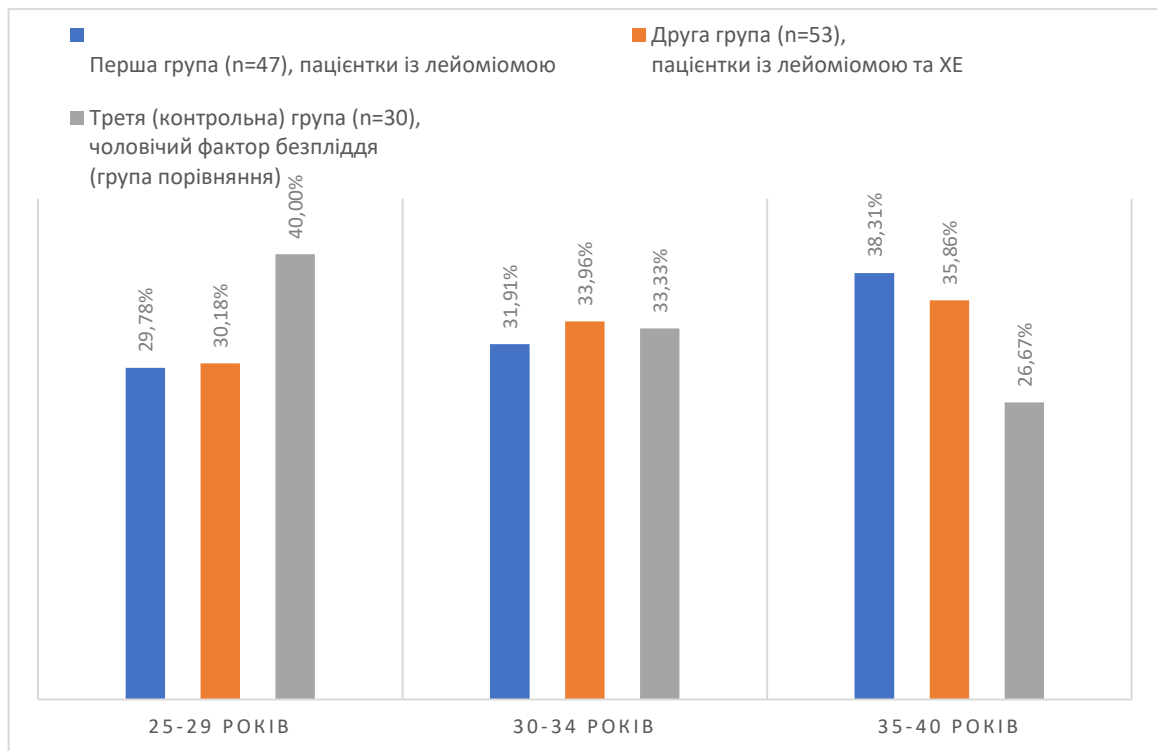


Рисунок 3.1 - Вікова структура пацієток груп дослідження та групи контролю за віком, %

При порівнянні місця проживання пацієток усіх груп встановлено, що переважна більшість жінок проживає у містах, районних та обласних центрах (72,34 % і 71,69 % – у першій та другій групах дослідження та 66,66 % – у групі

контролю), близько третини (27,66 %; 28,31 %; 33,33 % відповідно) – у сільській місцевості (рис. 3.2).

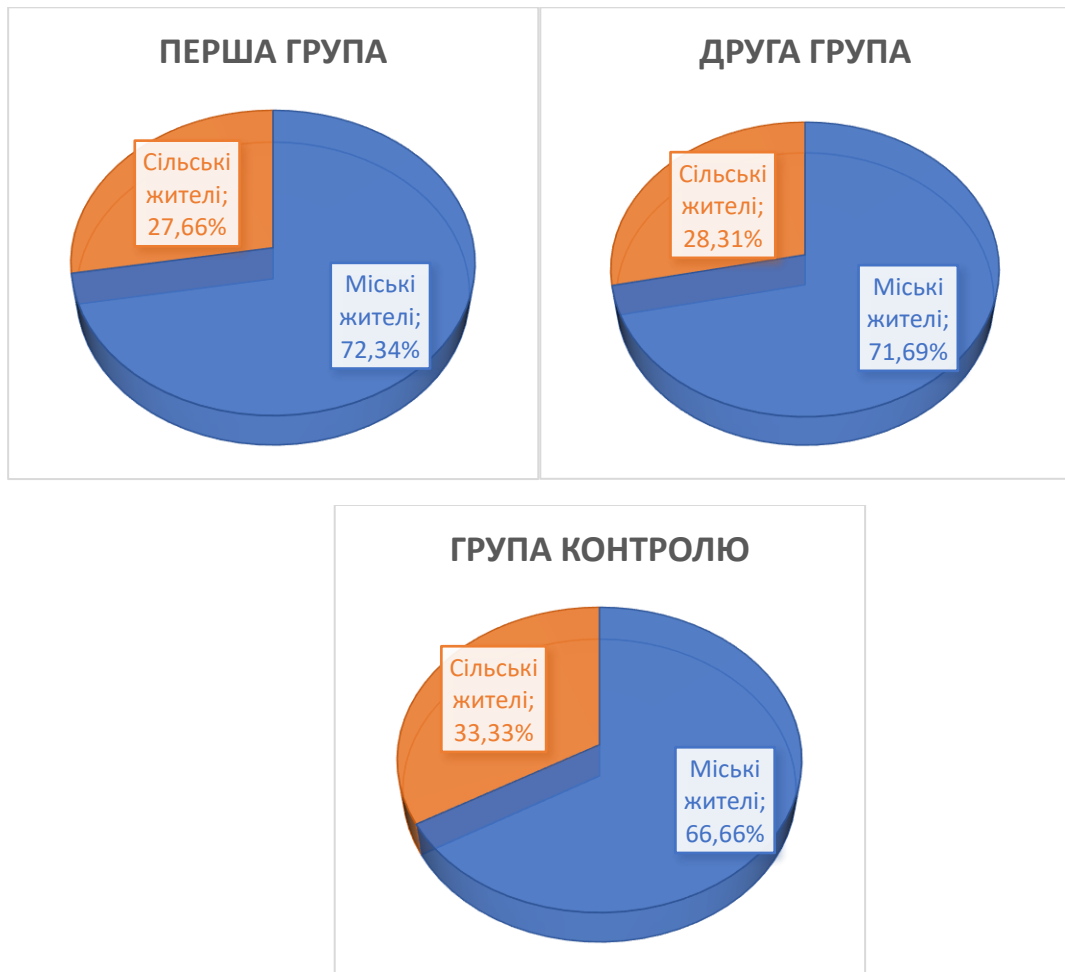


Рисунок 3.2 – Розподіл пацієток, включених в дослідження, за місцем проживання, %

Аналізуючи соціальний статус жінок, включених в дослідження, виявлено схожу структуру у першій та другій групах пацієток. Близько половини жінок є держслужбовцями, інша половина – в однаковій мірі робітниці та домогосподарки. Серед жінок групи контролю більшість є домогосподарками (63,33 %). Статистично вірогідної різниці між пацієтками усіх груп виявлено не було.

Сімейний статус пацієток груп дослідження та групи контролю практично однаковий. У законному шлюбі загалом перебували 83 жінки, 27 осіб не були офіційно одружені, решта 20 – незаміжні (рис. 3.3).

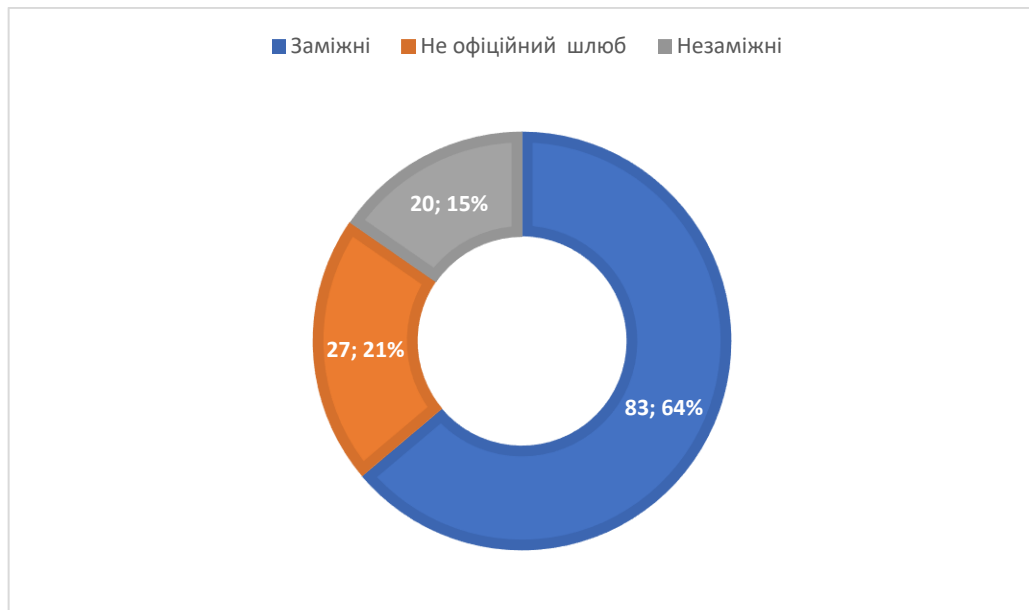


Рисунок 3.3 – Сімейний статус пацієток, включених в дослідження, %

Найбільшу кількість жінок, що перебували в офіційному шлюбі, виявлено в групі контролю (76,67 %), що, вірогідно, відрізнялось від результатів другої групи дослідження (49,05 %) ( $p < 0,05$ ), проте відносно першої (72,34 %) статистично значимої різниці виявлено не було (рис. 3.4).

Проте варто вказати: найбільшу кількість пацієток у незареєстрованому шлюбі (32,08 %) та незаміжніх (18,87 %) виявлено в другій групі дослідження, порівняно з першою (17,02 % і 10,64 % відповідно) ( $p > 0,05$ ) та групою контролю (13,33 % і 10,00 % відповідно) ( $p > 0,05$ ); втім статистичного значення це не становить.

Згідно з критеріями ВООЗ, індекс маси тіла (ІМТ) у пацієток із лейоміомою переважно вказував на надмірність і навіть на ожиріння, що в середньому становило  $(27,93 \pm 4,37)$  кг/м<sup>2</sup>. Не було виявлено статистичної різниці між показниками ІМТ першої групи відносно до жінок із лейоміомою та хронічним ендометритом другої  $((28,14 \pm 5,13)$  кг/м<sup>2</sup>) і стосовно групи контролю  $((24,02 \pm 5,13)$  кг/м<sup>2</sup>).

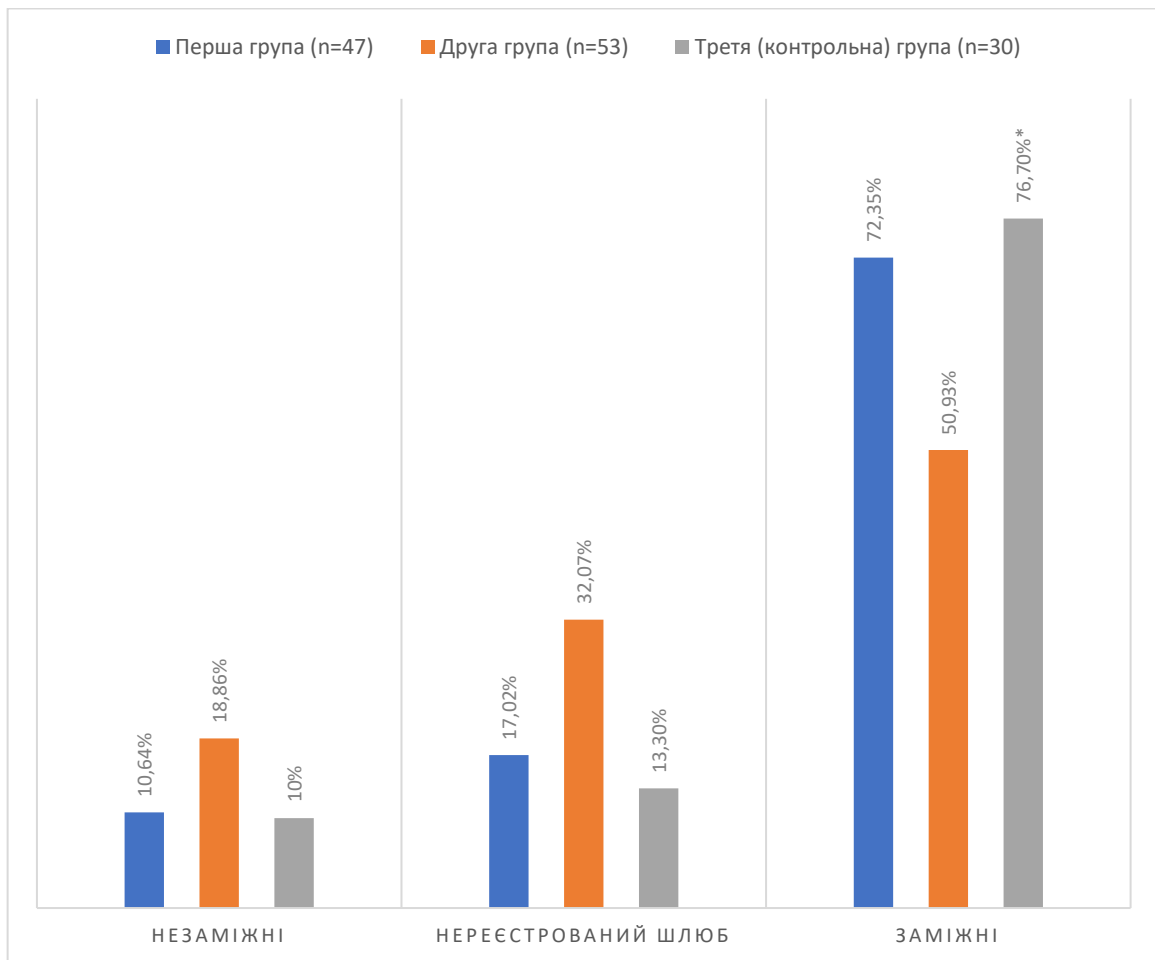


Рисунок 3.4 – Сімейний статус пацієток у різних групах дослідження, %

Втім упала у віці тенденція до надмірної маси тіла в жінок, які мають лейоміому матки (пацієтки першої та другої груп дослідження). У пацієток першої та другої груп і в групі контролю ІМТ коливався в межах від нормального (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) до ожиріння (табл. 3.1).

Спосіб життя у пацієток, включених в дослідження, мав схожу структуру у всіх групах, проте у першій та другій групах дослідження виявлено певні особливості, що корелюють із наявністю у цих жінок лейоміоми матки (табл. 3.2).

Порушення режиму харчування, знижений рівень фізичної активності обумовлюють наявність надмірної маси тіла у жінок обох досліджуваних груп. Таку ж закономірність відмітили відносно режиму сну.

Таблиця 3.1 – Поділ жінок груп дослідження та контролю за індексом маси тіла, n (%)

Індекс маси тіла кг/м <sup>2</sup>	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою		Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)		P
	n	%	n	%	n	%	
18,5-24,9 (нормальна маса тіла)	9	19,14	7	13,21	19	63,33	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
25,0-29,9 (надмірна маса тіла)	23	48,93	28	52,83	8	26,67	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
>30,0 (ожиріння)	15	31,93	18	33,96	3	10,01	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, p<0,05							

Таблиця 3.2 – Розподіл жінок, включених в дослідження, за способом життя, n (%)

Спосіб життя (показник)	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)
1	2	3	4
<b>Фізична активність:</b>			
- Мінімальна або відсутня	21 (44,68 %)	19 (35,84 %)	6 (20,00 %)
- Оптимальна (150 хв помірної або 75 хв інтенсивної активності на тиждень)	18 (38,29 %)	22 (41,50 %)	9 (30,00 %)
- Додаткове фізичне навантаження	8 (17,03 %)	12 (22,66 %)	15 (50,00 %)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Режим харчування:			
- Збалансоване достатнє харчування (в межах норми вікової ккал)	10 (21,27 %)	15 (28,30 %)	8 (26,67 %)
- Переїдання	12 (25,53 %)	9 (16,99 %)	7 (23,33 %)
- Не слідкує за харчуванням	25 (53,20 %)	29 (54,71 %)	15 (50,00 %)
Режим сну:			
- В межах 6-8 год	18 (38,30 %)	28 (52,83 %)	23 (76,67 %)
- Відсутній режим	29 (61,70 %)	25 (47,17 %)	7 (23,33 %)

Аналіз структури гінекологічної патології показав, що в жінок із лейоміомою матки першої групи та з лейоміомою матки й хронічним ендометритом другої групи дослідження переважали поліпи ендометрія (у 44,68 % та 41,51 % пацієток відповідно), аномальні маткові кровотечі (в 48,94 % та 35,85 % жінок відповідно) в анамнезі; проте статистичної значимості виявлено не було ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.3).

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

	Перша група (n=47), пацієтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	p
1	2	3	4	5
Поліп ендометрія	21 (44,68 %)	22 (41,51 %)	3 (10,00 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Аномальна маткова кровотеча	23 (48,94 %)	19 (35,85 %)	5 (16,67 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Урогенітальні інфекції, в тому числі умовно-патогенні мікроорганізми	18 (38,29 %)	36 (67,92 %)	7 (23,33 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Інші гінекологічні патології	7 (14,89 %)	10 (18,86 %)	15 (50,00 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Високу частоту урогенітальних інфекцій, зокрема умовно-патогенних мікроорганізмів, спостерігають у жінок другої групи дослідження (67,92 %), що є статистично значущим відносно групи контролю (23,33 %) ( $p < 0,05$ ).

З-поміж інших гінекологічних захворювань, перенесених в анамнезі, найчастіше виявляли функціональні кісти яєчників (фолікулярна кіста, кіста жовтого тіла), стрес-зумовлені порушення менструального циклу, значно рідше гіперпластичні процеси ендометрія, кісти та фіброаденоми молочних залоз. Наявність такої кількості перенесених гінекологічних захворювань у контрольній групі та вірогідна різниця відносно груп дослідження полягала в тому, що жінки групи контролю мали супутні гінекологічні захворювання в основному на тлі психоемоційного стресу в процесі пошуку причини виникнення безпліддя та його лікування, не пов'язані ні з ендокринною дисфункцією, ні зі структурними змінами репродуктивної системи, як це спостерігаємо в пацієток першої та другої груп.

Найчастіші скарги, з якими звертались пацієнтки першої та другої груп, вказували на характерні порушення репродуктивної функції у вказаній когорті жінок і передбачали порушення характеру й ритму менструації, передовсім аномальні маткові кровотечі, звичне невиношування, безпліддя, синдром хронічного тазового болю, в тому числі диспареунія, та білі зі статевих шляхів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Найчастіші скарги пацієток при зверненні до профільного спеціаліста, n (%)

	Перша група (n=47), пацієтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	p
Порушення характеру та ритму менструацій	27 (57,44 %)	22 (41,50 %)	5 (16,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Звичне невиношування (більше 3-х повторних втрат вагітності)	29 (61,70 %)	33 (62,26 %)	18 (60,00 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Безпліддя	47 (100,0 %)	53 (100,0 %)	30 (100 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Хронічний тазовий біль, в т.ч. диспареунія, дисменорея	30 (63,82 %)	43 (81,13 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Патологічні виділення	17 (36,17 %)	38 (71,69 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Власне, при зверненні до гінеколога в жінок із лейоміомою матки першої групи в основному були скарги на тривалі й особливо рясні менструації (у 57,44 % випадків), а також на хронічний тазовий біль, біль під час менструації та статевого акту (у 63,82 % випадків). Зміну ритму та характеру менструацій у жінок першої та другої груп дослідження можна пов'язати з наявністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту, оскільки виявлені особливості притаманні цим гінекологічним патологіям.



Патологічні виділення протягом циклу, які характеризує неприємний запах, збільшення об'єму, зміна консистенції, наявні частіше в жінок із лейоміомою матки та хронічним ендометритом (у 71,69 % випадків), що зумовлено персистенцією патогенного або умовно-патогенного збудника в ендометрії як етіологічного чинника хронічного запалення в'ялого перебігу.

Звичне невиношування траплялось у майже однакової кількості жінок першої та другої груп і в групі контролю (61,70 %, 62,26 % та 60,00 % відповідно), проте в аналізованих групах це пов'язано зі станом порожнини матки [284], тоді як у групі контролю – зумовлене чоловічими чинниками, котрі є причиною ранніх повторних втрат вагітності, таких як: ДНК-фрагментація сперматозоїдів, аномальна морфологія сперматозоїдів, патологічний каріотип, інші хромосомні аномалії тощо [285].

Під час аналізу менструальної функції в пацієток першої та другої груп виявлено характерну зміну основних параметрів менструального циклу, що може бути пов'язане з наявністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

Вік менархе складав ( $12,52 \pm 1,54$ ) років у жінок першої групи та ( $12,68 \pm 1,67$ ) – у другої (табл. 3.5). Статистично значимої різниці між групами дослідження та у порівнянні з групою контролю ( $12,72 \pm 1,32$  років) виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Зміну ритму та характеру менструацій у жінок груп дослідження можна пов'язати із наявністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту, оскільки виявлені особливості притаманні цим гінекологічним патологіям. Тривалість менструацій варіювалась від 3 до 10 днів.

У жінок першої та другої груп дослідження середня тривалість менструації складає в середньому ( $7,23 \pm 2,64$ ) та ( $7,83 \pm 1,31$ ) днів відповідно, тоді як у групі контролю ця тривалість складала ( $5,15 \pm 1,52$ ) днів. У жінок першої та другої груп дослідження виявлена вірогідна різниця стосовно групи контролю за параметрами регулярності менструального циклу ( $p < 0,05$ ) (рис.3.5).

Таблиця 3.5 – Характеристика менструального циклу у жінок груп дослідження, Mean  $\pm$  SD

Параметри	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)
Вік менархе, років	12,52 $\pm$ 1,54	12,68 $\pm$ 1,67	12,72 $\pm$ 1,32
Середня тривалість менструації, днів	7,23 $\pm$ 2,64	7,83 $\pm$ 1,31	5,15 $\pm$ 1,52
Середня тривалість циклу, днів	27,83 $\pm$ 1,89	29,02 $\pm$ 1,56	30,43 $\pm$ 2,12

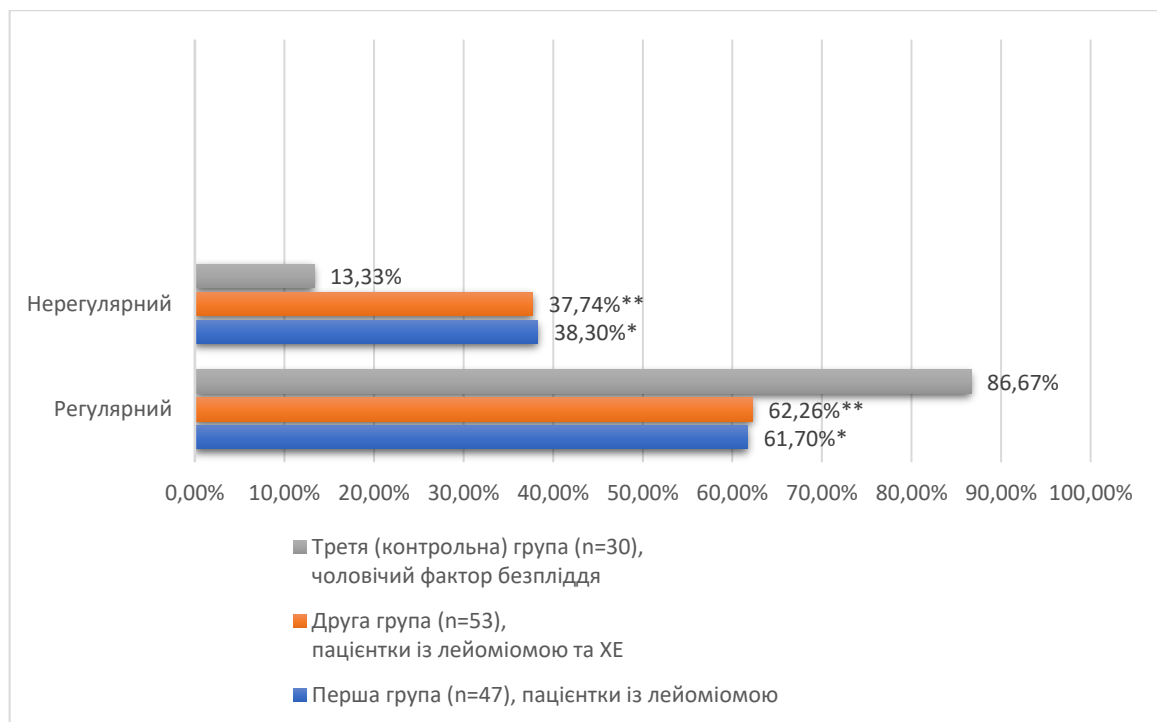


Рисунок 3.5 – Регулярність менструального циклу у жінок, включених в дослідження

Середній вік початку статевого життя в жінок із лейоміомою матки та хронічним ендометритом склав  $(15,73 \pm 0,74)$  і був схожим до показника пацієток із лейоміомою матки  $(16,30 \pm 0,82)$  років, проте відносно групи контролю  $((18,25 \pm 0,52)$  років) виявлена вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.6).

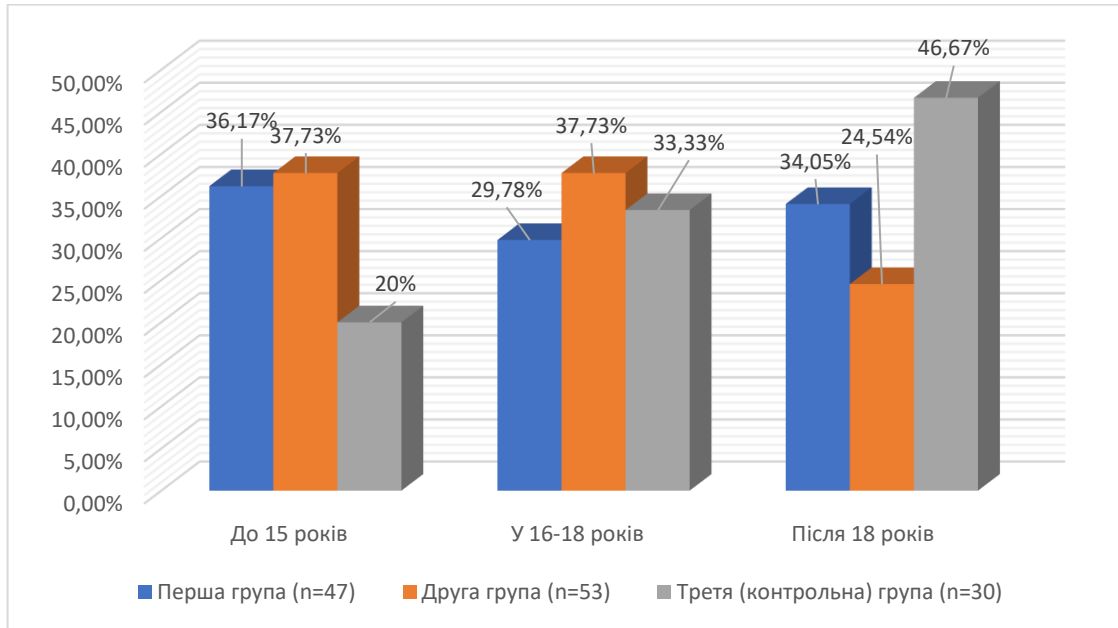


Рисунок 3.6 – Вік початку статевого життя у досліджуваних жінок

Кількість статевих партнерів у пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом коливалась від 1 до 6, а в найбільшій кількості жінок (43,40 %) їх було понад 5, тоді як у групі лейоміоми матки та групі контролю переважало 1-2 статеві партнери в найбільшій кількості пацієток (48,93 % та 66,67 % відповідно) (табл. 3.6).

Наявність значущої кількості статевих партнерів є фактором ризику щодо інфекцій, які передаються статевим шляхом, а також розвитку запальних захворювань матки й інших органів жіночої статеві системи як наслідок.

Попри нереалізованість репродуктивних планів і власне запит до лікаря стосовно планування сім'ї та лікування безпліддя у пацієток першої та другої груп дослідження спектр попередньо проведених оперативних втручань є доволі широким (табл. 3.7).

Таблиця 3.6 – Розподіл за кількістю статевих партнерів у групах досліджуваних жінок, n (%)

	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	P
1-2 партнери	23 (48,93 %)	10 (18,87 %)	20 (66,67 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05^*$
3-5 партнерів	15 (31,91 %)	20 (37,74 %)	9 (30,00 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Понад 5 партнерів	9 (19,16 %)	23 (43,40 %)	1 (3,33 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$ .				

Таблиця 3.7 – Частота й види проведених оперативних втручань і хірургічних маніпуляцій в анамнезі, n (%)

Види проведених оперативних втручань і хірургічних маніпуляцій	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	P
1	2	3	4	5
Гістероскопія	17 (36,17 %)	32 (60,37 %)	4 (13,33 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Вишкрібання стінок порожнини матки	19 (40,42 %)	31 (58,49 %)	2 (6,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Діагностична лапароскопія	14 (29,78 %)	15 (28,30 %)	11 (36,67 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Лапаротомія	9 (19,14 %)	7 (13,20 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Кесарів розтин	18 (38,29 %)	24 (45,28 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
Введення ВМС	27 (57,44 %)	24 (45,28 %)	3 (10,00 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Метро- /Ехосальпінгографія	23 (48,93 %)	25 (47,16 %)	7 (23,33 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Інші	5 (10,63 %)	5 (9,43 %)	4 (13,33 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Статистично вірогідно високу частоту проведених внутрішньоматкових маніпуляцій і оперативних втручань виявлено при порівнянні пацієток першої та другої аналізованих груп відносно групи контролю, що є підтвердженням високого ризику виникнення в них (пацієток) хронічного ендометриту. Серед найчастіших хірургічних втручань у групі лейоміоми та хронічного ендометриту домінують гістероскопічні поліпектомії (60,37 %), діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки у зв'язку з аномальними матковими кровотечами (58,48 %), діагностичні лапароскопії (28,30 %) й операції кесаревого розтину в жінок із вторинним безпліддям (45,28 %).

З-поміж хірургічних маніпуляцій, що проводили вищевказаним пацієткам, частими були метро- чи ехосальпінгографії (48,93 % у першій і 47,16 % в другій групах), введення внутрішньоматкових контрацептивів (57,44 % та 45,28 % відповідно).

У жінок проведені в анамнезі діагностичні лапароскопії можна було спостерігати в основному на первинній ланці обстеження до моменту лікування в клініках репродуктивної медицини. Метою такого втручання був пошук причини безпліддя. У пацієток групи контролю цей показник є вищим відносно першої та другої груп, проте вірогідної різниці не виявлено.

Загалом зі 100 % пацієток груп дослідження, близько 65 % не знали про супутню гінекологічну патологію до моменту звернення в клініку репродуктивної медицини. З них близько 61,5 % жінок не підозрювали про

наявність проблеми з репродуктивним здоров'ям, оскільки вже мали вагітності, що завершилися пологами в анамнезі.

При аналізі структури екстрагенітальної патології у жінок всіх груп, включених в дослідження було встановлено високу поширеність ендокринної патології серед обох досліджуваних груп (55,31 % та 54,71 % у першій та другій досліджуваних групах), серед яких найчастіше зустрічались захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет I та II типів, метаболічний синдром. Захворювання серцево-судинної системи більше переважали у першій групі та другій групах дослідження та становили 29,79 % та 22,64 % відповідно. Запальні захворювання сечовидільної системи переважали у другій групі дослідження та складали 73,58 % від усієї соматичної патології. Часті ГРЗ виявляли у другій (47,17 %) та рідше – у першій (29,78 %) групах дослідження (табл.3.8).

Таблиця 3.8 – Структурна характеристика соматичної патології у досліджуваних групах жінок, n (%)

	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)
Ендокринна патологія	26 (55,31 %)	29 (54,71 %)	7 (23,33 %)
Захворювання серцево-судинної системи	14 (29,79 %)	12 (22,64 %)	5 (16,67 %)
Захворювання сечовидільної системи	13 (27,65 %)	39 (73,58 %)	7 (23,33 %)
Часті ГРЗ	14 (29,78 %)	25 (47,17 %)	8 (26,67 %)
Інші соматичні захворювання	5 (10,63 %)	7 (13,20 %)	5 (16,67 %)

Середня тривалість безпліддя в жінок, залучених до дослідження, коливалась у межах від 1,5 до 9,5 років (рис. 3.7). У першій і другій групах вона (тривалість) становила  $(6,13 \pm 3,24)$  і  $(6,51 \pm 3,04)$  років відповідно, що не становило статистичної різниці при порівнянні з групою контролю ( $(6,23 \pm 2,74)$  років) ( $p > 0,05$ ).

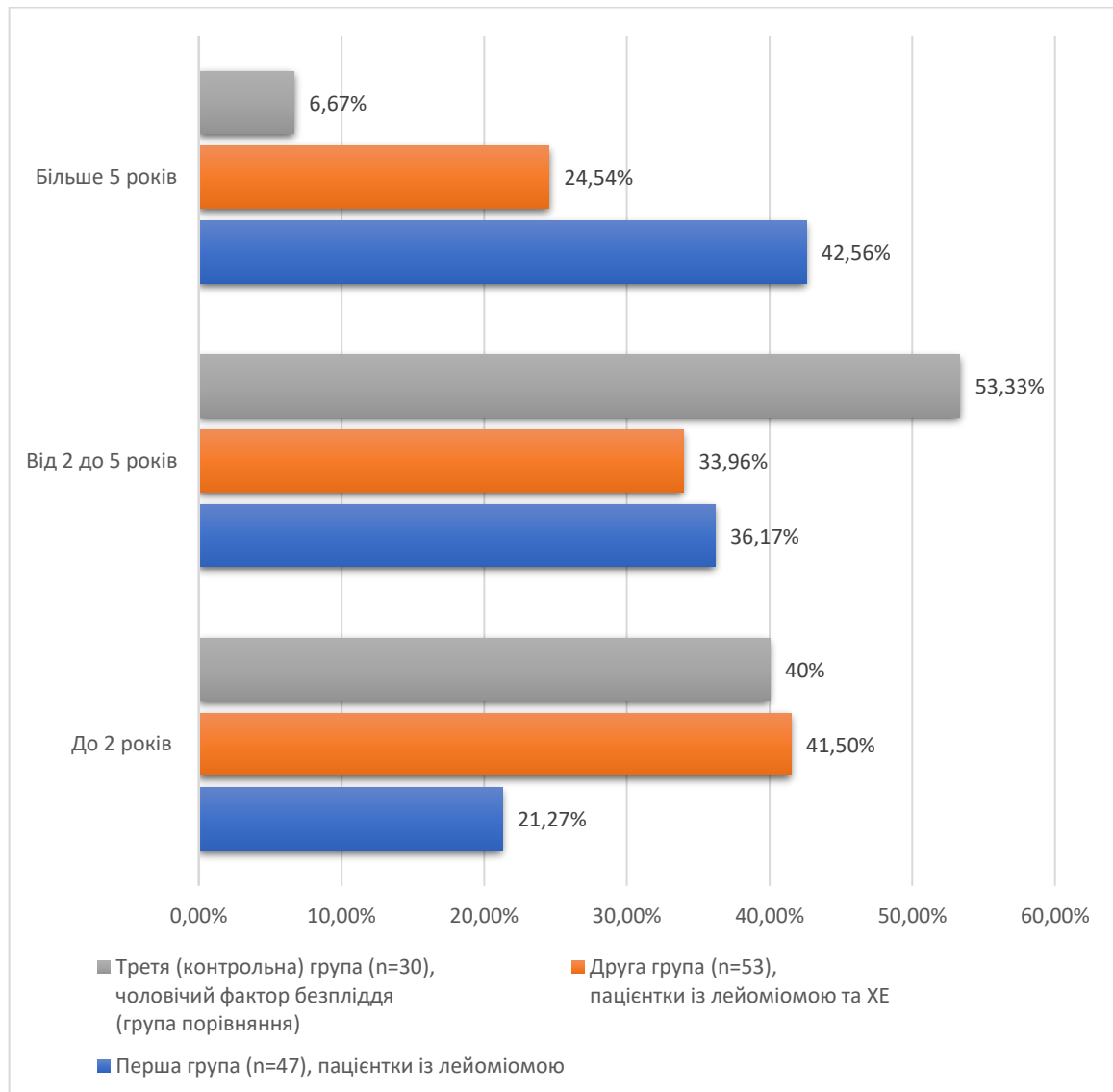


Рисунок 3.7 – Структура безпліддя у пацієнок, включених в дослідження, за тривалістю, %

За формою безпліддя розподіл пацієнок обох груп мав практично однакову структуру в першій і в другій групах (табл. 3.9). У жінок із безпліддям, що пов'язане з лейоміомом матки, частіше виявляли вторинне

безпліддя (у 76,60 % пацієток першої групи та в 69,82 % жінок другої групи), тоді як у групі контролю частота первинного та вторинного безпліддя була практично однаковою (56,66 % та 43,34 %).

Таблиця 3.9 – Розподіл пацієток, включених в дослідження, за формою безпліддя, n (%)

	Перша група (n=47), пацієтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	P
Первинне	11 (23,40 %)	16 (30,18 %)	17 (56,66 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Вторинне	36 (76,60 %)	37 (69,82 %)	13 (43,34 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Аналіз анамнестичних даних жінок із лейоміомою матки та хронічним ендометритом встановив наявність попереднього лікування безпліддя, зокрема за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Серед використаних методик пацієтки зазначають моніторинг овуляції в природньому циклі, внутрішньоматкові інсемінації спермою чоловіка та ЕКЗ (табл. 3.10). Винятково з-поміж пацієток групи контролю було використано методику тестикулярної аспірації сперми (TESA).

Найбільшу кількість спроб ВМІ зафіксовано в другій групі дослідження (43,39 %), серед пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом, і в групі контролю (40,00 %).

Невдалі спроби ЕКЗ зазначено у всіх групах, залучених до дослідження. Кількість проведених стимуляцій овуляції в протоколах ЕКЗ коливалась від 1 до 3, а спроб ембріотрансферу в цих же пацієток – від 2 до 5.



Таблиця 3.10 – Розподіл пацієток за використаними методиками ДРТ в анамнезі, n (%)

	Перша група (n=47), пацієтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)	P
ВМІ	14 (29,78 %)	23 (43,39 %)	12 (40,00 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Індукція овуляції	9 (19,15 %)	8 (15,09 %)	5 (16,67 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЕКЗ	47 (100,0 %)	53 (100,00 %)	16 (53,33 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
TESA	0	0	5 (16,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Отримані результати ретроспективного аналізу вказують на характерні статистично достовірні клініко-анамнестичні особливості, такі як: більш ранній початок статевого життя, значуща кількість статевих партнерів, превалювання вторинної форми безпліддя, висока частота уrogenітальних інфекцій, наявність більшої кількості перенесених, в основному внутрішньоматкових, хірургічних маніпуляцій чи оперативних втручань у пацієток із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки й хронічного ендометриу.

3.2 Особливості гормонального профілю організму жінок із безпліддям на тлі коморбідного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриу у різні дні менструального циклу

Для стартової оцінки репродуктивного потенціалу та ймовірних особливостей відповіді на стимуляцію жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом, які проходили лікування безпліддя за допомогою допоміжних

репродуктивних технологій, було проведено комплексний аналіз параметрів гормонального фону.

Дослідження рівнів гормонів репродуктивної системи у жінок усіх груп показало вірогідні відмінності між даними пацієнток досліджуваних груп порівняно з групою контролю у концентраціях АМГ, ФСГ, естрадіолу на 2-3 день менструального циклу та прогестерону на 2-3-й і на 21-й день менструального циклу (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Базальні рівні гонадотропних та статевих гормонів на 2-3 день менструального циклу (Mean  $\pm$  SD)

Показник	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя	P
1	2	3	4	5
АМГ, нг/мл	1,95 $\pm$ 0,78	1,55 $\pm$ 0,81	2,34 $\pm$ 0,85	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
ЛГ, МО/л	6,08 $\pm$ 1,23	6,15 $\pm$ 1,21	9,58 $\pm$ 1,60	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
ФСГ, МО/л	8,14 $\pm$ 1,20	10,08 $\pm$ 1,09	6,28 $\pm$ 1,32	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
ЛГ/ФСГ	0,74 $\pm$ 0,45	0,61 $\pm$ 0,57	1,53 $\pm$ 0,94	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
Естрадіол, пг/мл	61,38 $\pm$ 11,34	65,67 $\pm$ 12,02	97,53 $\pm$ 15,29	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
Пролактин, мкг/л	11,38 $\pm$ 1,29	14,08 $\pm$ 1,30	12,8 $\pm$ 0,86	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
Прогестерон, нг/мл	1,22 ± 0,20	1,48 ± 0,18	0,85 ± 0,11	p <sub>1-3</sub> >0,05* p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> >0,05*
Прогестерон на 21 день МЦ, нг/мл	10,34 ± 0,32	11,12 ± 0,37	22,03 ± 0,28	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
Тестостерон, нг/мл	1,42 ± 2,18	1,73 ± 2,09	1,67 ± 2,31	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, p<0,05				

Порівнюючи отримані дані груп дослідження та групи контролю, було виділено основні особливості, притаманні жінкам із безпліддям, що пов'язане з тією чи іншою супутньою гінекологічною патологією, як лейоміома матки, хронічний ендометрит та у ряді випадків їх поєднаний перебіг.

Рівень АМГ у групах дослідження та групі контролю відповідав межах вікової та фізіологічної норми (від 1,5 до 3,5 нг/мл), втім у групі жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом його значення є достовірно нижчими (p<0,05) як наслідок впливу хронічного запального процесу на стан яєчників. Рівень АМГ, як один із визначальних показників овуляторного резерву яєчників, в усіх групах свідчить про очікувану нормальну відповідь на стимуляцію. Проте наявна супутня гінекологічна патологія також може мати негативний вплив на результати стимуляції суперовуляції, особливо у групі коморбідності.

Зниження рівня ЛГ більшою мірою було виявлено у першій досліджуваній групі жінок з лейоміомою матки ((6,08 ± 1,23) МО/л), відносно групи контролю ((9,58 ± 1,60) МО/л). Між першою та другою групами дослідження вірогідної різниці не виявлено (p>0,05), проте вона була виявлена відносно групи контролю. Найвища концентрація ФСГ ((10,08 ± 1,09) МО/л) зафіксована у другій досліджуваній групі, що є статистично достовірним

відносно першої групи і групи контролю ( $p < 0,05$ ). Вірогідне зниження співвідношення гонадотропінів, а саме ЛГ до ФСГ, було пов'язане із попередньо виявленими відхиленнями рівнів цих гормонів у досліджуваних групах відносно групи контролю ( $p < 0,05$ ).

На основі отриманих даних було виявлено тенденцію до зниження концентрації естрадіолу у першій та другій досліджуваних групах на початку менструального циклу, що було статистично достовірним відносно групи контролю ( $p < 0,05$ ). За рівнями прогестерону спостерігається протилежна тенденція, а саме підвищені, відносно групи контролю, показники, як прояви неповноцінності другої фази циклу, яка може спостерігатись як при лейоміомі матки, так і при хронічному ендометриті в результаті порушення відторгнення ендометрія з попереднього циклу. Певне коливання рівня прогестерону, а саме його зниження на 21-ий день, було виявлено у першій та другій досліджуваних групах з тією ж статистичною достовірністю ( $p < 0,05$ ). За рівнями пролактину та тестостерону у пацієнок другої досліджуваної групи зберігається раніше виявлена тенденція до підвищення концентрації гормонів, що також можна пов'язати із впливом персистувального запального процесу, спричиненого хронічним ендометритом.

При аналізі параметрів гормонального фону пацієнок з лейоміомою матки першої групи та жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом другої групи виявлено показав вірогідно вищі показники концентрації естрадіолу на 5-7-й і на 21-й день менструального циклу, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.12). При цьому на 14-15-й день МЦ у першій групі дослідження у порівнянні з групою контролю фізіологічне підвищення рівня естрадіолу, яке є характерним для овуляторного піку, є не настільки вираженим, що може вказувати на певні розлади овуляції у пацієнок з лейоміомою матки.

Основні особливості гормонального профілю, які притаманні жінкам із безпліддям, що перебігає на тлі тієї чи іншої супутньої гінекологічної патології, як лейоміома матки, хронічний ендометрит та у ряді випадків їх поєднання,

можуть впливати на подальші результати лікування безпліддя за допомогою методик ДРТ. Тому це важливо враховувати з метою вибору оптимальних протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції та кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу

Таблиця 3.12 – Рівні естрадіолу та прогестерону у пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту у залежності від дня менструального циклу (Mean  $\pm$  SD)

	Перша група (n=47), пацієтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя	P
Естрадіол на 5-7-й день МЦ	214,35 $\pm$ 8,16	220,42 $\pm$ 10,09	162,24 $\pm$ 8,89	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
Естрадіол 14- 15-й день МЦ	269,15 $\pm$ 13,02	310,14 $\pm$ 14,76	364,32 $\pm$ 12,11	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
Естрадіол на 21-й день МЦ	161,86 $\pm$ 12,42	176,98 $\pm$ 14,10	147,28 $\pm$ 10,87	p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05*
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, p<0,05				

3.3 Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-релізинг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту

Згідно з даними ретроспективного аналізу, КОС по довгому протоколу розпочинали з 19–22 дня попереднього менструального циклу шляхом введення а-ГнРГ «Диферелін-Депо» в дозі 3,75 мг триптореліну. З 2-4 дня менструального циклу стимуляцію суперовуляції проводили за допомогою щоденного введення препарату рФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання

ооцитів (3 фолікули  $\geq 18$  мм), із подальшим призначенням тригера овуляції – препарату хоріонічного гонадотропіну людини «Овітрел» в дозі 6500 ОД за 36 годин до пункції фолікулів та аспірації ооцитів.

При оцінці результатів стимуляції суперовуляції (табл. 3.13) у пацієнок досліджуваних груп виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієнок із лейоміомою матки та хронічним ендометритом ( $11,11 \pm 1,20$  днів), відносно групи жінок із лейоміомою матки ( $10,61 \pm 1,13$  днів).

Таблиця 3.13 – Характеристика параметрів стимуляції суперовуляції у пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом, Mean  $\pm$  SD

	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)
Початкова доза рФСГ, МО	214,06 $\pm$ 51,43	215,12 $\pm$ 56,54	199,34 $\pm$ 38,67
Тривалість стимуляції, днів	10,61 $\pm$ 1,13	11,11 $\pm$ 1,20	10,4 $\pm$ 0,63
Середня сумарна доза гонадотропінів на цикл стимуляції, МО	2293,5 $\pm$ 83,5	2350 $\pm$ 90,5	2130,5 $\pm$ 98

Порівнюючи стартову дозу рФСГ та середню загальну дозу гонадотропінів, яка була використана на один цикл стимуляції у всіх групах жінок, встановлено, що пацієнтки другої групи дослідження із лейоміомою матки та хронічним ендометритом потребували більшої початкової дози препаратів ( $215,12 \pm 56,54$  МО), а також сумарно вищих доз гонадотропінів ( $2350 \pm 90,5$  МО), на відміну від групи безплідних жінок на тлі лейоміоми

матки ( $(214,06 \pm 51,43)$  МО та  $(2293 \pm 83,5)$  МО відповідно). При цьому не було виявлено статистичної різниці між жінками груп дослідження відносно групи контролю за описаними вище критеріями стимуляції суперовуляції, хоча встановлено, що пацієнтки з чоловічим фактором безпліддя потребують коротшої тривалості стимуляції ( $(10,4 \pm 0,63)$  днів) із нижчими дозами гонадотропінів (стартова і середня сумарна дози складають  $(199,34 \pm 38,67)$  МО і  $(2130,5 \pm 98)$  МО відповідно).

При аналізі показників протоколу стимуляції виявлено тенденцію до більшої товщини ендометрія в день введення тригера овуляції у групі лейоміоми матки та хронічного ендометриту ( $(11,5 \pm 1,89)$  мм) відносно групи лейоміоми матки ( $(10,20 \pm 1,68)$  мм) та групи контролю ( $(9,50 \pm 1,43)$  мм) (рис. 3.8).

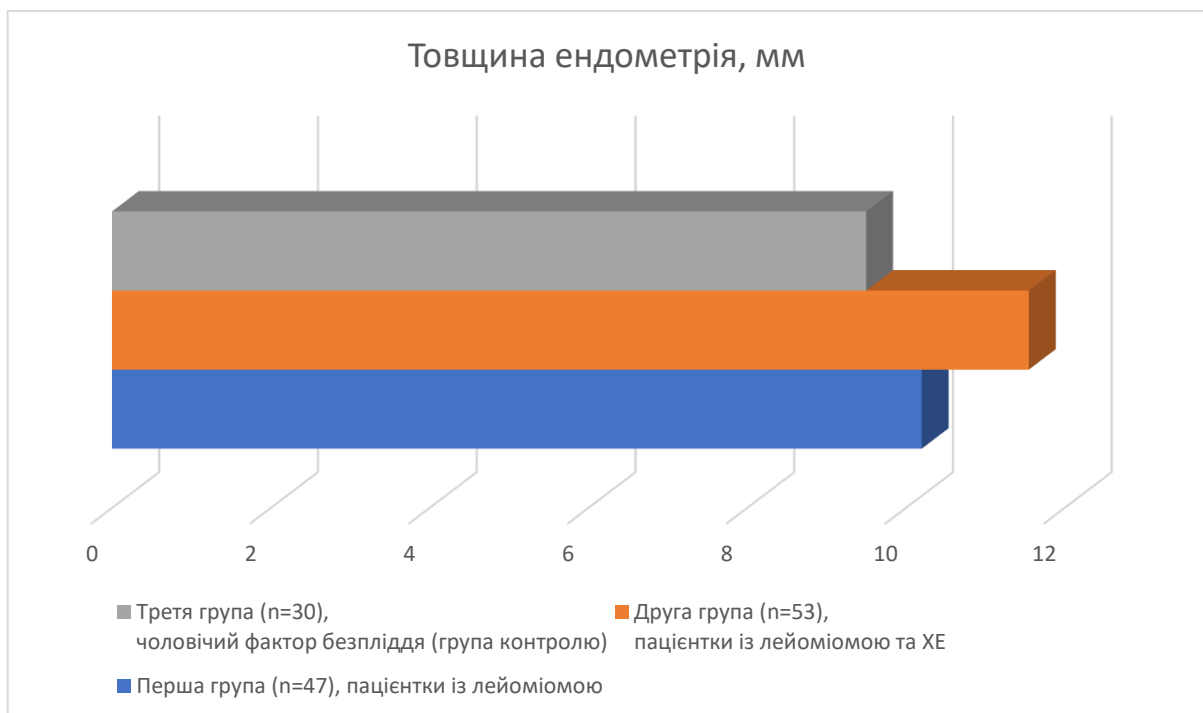


Рисунок 3.8 – Товщина ендометрія у день введення тригера овуляції, Mean  $\pm$  SD

При порівнянні показників протоколу стимуляції найменшу кількість отриманих ооцитів ( $10,88 \pm 2,39$ ), в тому числі зрілих ( $8,92 \pm 1,32$ ), а також найбільшу кількість незрілих, глибоко незрілих та дегенеративних ооцитів

( $1,96 \pm 1,07$ ) виявлено у групі жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту (рис. 3.9).

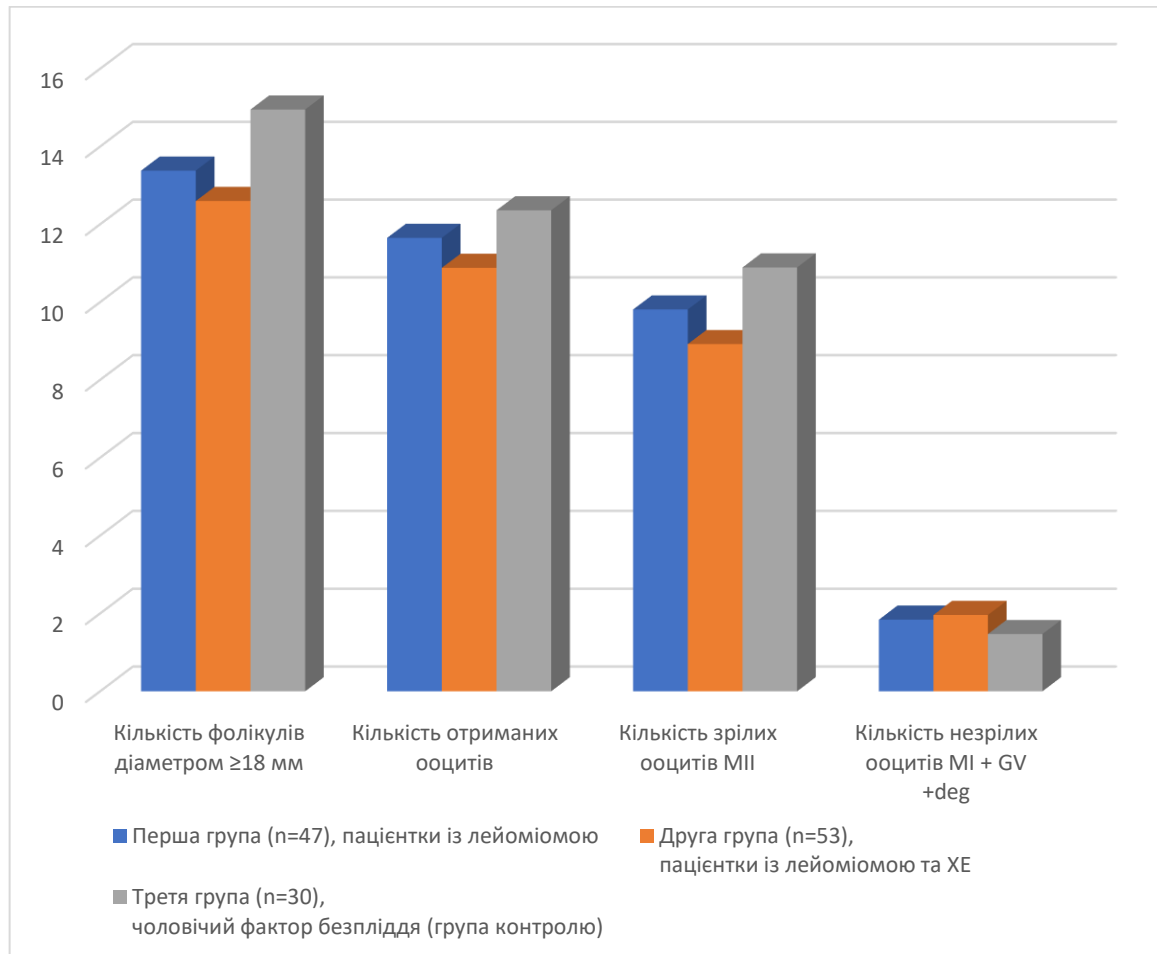


Рисунок 3.9 – Результати стимуляції суперовуляції та показники ембріологічного протоколу у жінок, включених в дослідження, Mean  $\pm$  SD

При аналізі особливостей запліднення встановлено, що найменша кількість клітин, що правильно запліднилися (2PN) ( $6,23 \pm 0,95$ ) і, як наслідок, найнижчий вихід бластоцист ( $3,11 \pm 0,83$ ) реєструється у групі жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту відносно групи контролю ( $9,67 \pm 2,13$ ) та ( $4,35 \pm 1,43$ ) відповідно) (табл. 3.14).

При порівнянні групи жінок з лейоміомою матки відносно групи контролю встановлені аналогічні закономірності по кількості та якості отриманих ембріонів.



Таблиця 3.14 – Основні параметри запліднення ембріологічного протоколу жінок, включених в дослідження, Mean  $\pm$  SD

	Перша група (n=47), пацієнтки із лейоміомою	Друга група (n=53), пацієнтки із лейоміомою та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група контролю)
Середня кількість клітин, які нормально запліднилися (2PN)	6,92 $\pm$ 1,10	6,23 $\pm$ 0,95	9,67 $\pm$ 2,13
Вихід бластоцист	3,80 $\pm$ 0,95	3,11 $\pm$ 0,83	4,35 $\pm$ 1,43

Результативність ЕКЗ оцінювали за рядом показників (рис. 3.10). При зіставленні даних у досліджуваних групах, а також стосовно групи контролю встановлена тенденція до зниження частоти настання вагітності (на 16,38 % відносно першої групи та на 28,37 % відносно групи контролю) та кількості досягнутих клінічних вагітностей (на 19,19 % відносно першої групи та на 29,69 % відносно групи контролю) у пацієток із поєднаним перебігом лейоміоми та ХЕ. Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей (100,00 %) серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієток із коморбідністю лейоміоми та хронічного ендометриту.

На основі результатів, наведених у розділі 3, можна зробити висновки:

1. У пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, порівняно з пацієнтками інших груп, виявлено характерні клініко-анамнестичні особливості, такі як більш ранній початок статевого життя, значуща кількість статевих партнерів, превалювання вторинної форми безпліддя, висока частота урогенітальних інфекцій, наявність більшої кількості перенесених, в основному внутрішньоматкових, хірургічних маніпуляцій чи оперативних втручань у пацієток із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки й хронічного ендометриту.

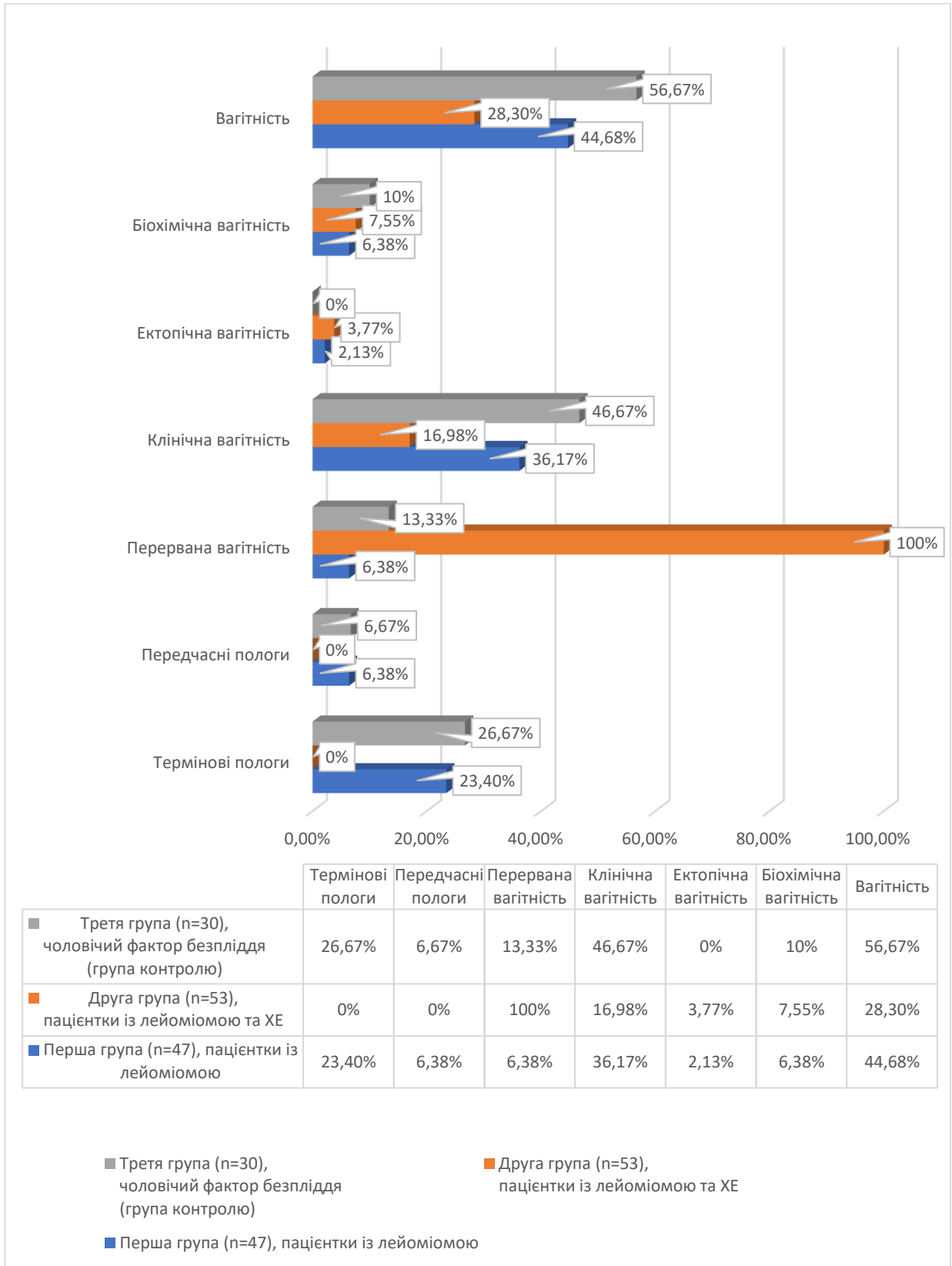


Рисунок 3.10 – Результати настання вагітності у пацієнок, включених в дослідження, n (%)

2. Аналіз гормонального забезпечення організму жінок першої та другої груп дослідження, які мають лейоміому матки, виявив тенденцію до зниження рівнів естрадіолу на 2-3 день менструального циклу та його підвищення в інші дні, відносно групи пацієнок із чоловічим фактором безпліддя. Вірогідне зниження рівня прогестерону на 21 день менструального циклу притаманне пацієнткам із лейоміомою матки та при коморбідності із хронічним ендометритом. Нижча концентрація АМГ і підвищений рівень ФСГ, що пов'язані зі стійким впливом хронічного запалення, реєструються саме у групі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту, що в подальшому стає причиною отримання ооцитів в меншій кількості та з нижчою морфологічною якістю.

3. Результати протоколів стимуляції суперовуляції пацієнок першої та другої досліджуваних груп за довгим протоколом із а-ГнРГ вказують на меншу кількість отриманих ооцитів, в тому числі зрілих та нормально запліднених клітин, більше кількість незрілих, глибоко незрілих, дегенеративних ооцитів саме у групі поєданого перебігу лейоміоми та хронічного ендометриту. Відповідно низькими є показники виходу бластоцист у цій групі жінок. Порівняння частоти біохімічних та ектопічних вагітностей, відносно групи контролю, вказує на власне матковий фактор безпліддя основних досліджуваних груп, а саме наявність патології порожнини матки та стійке хронічне запалення ендометрія, як основних причин невдачі імплантації ембріона. У групі жінок з поєднаним перебігом хронічного ендометриту та лейоміоми матки реєструється найбільша кількість перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей, що також пояснюється відсутністю належної підготовки порожнини матки.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [286-288].

**РОЗДІЛ 4**

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МОДИФІКОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ  
ЩОДО ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОЇ У ПАЦІЄНТОК ГРУП  
ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО МАЮТЬ БЕЗПЛІДДЯ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ  
МАТКИ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ**

На другому етапі дисертаційного дослідження було проведено клінічне обстеження та порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних 100 безплідних жінок на тлі коморбідного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Пацієнтки були розподілені на три клінічні групи. Дві основні групи дослідження сформовані в залежності від пропонованої схеми лікування хронічного ендометриту та прегравідарної терапії. Окремо сформована група контролю із 30-ти жінок. У всіх трьох групах контролювану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за коротким протоколом із антагоністом ГнРГ.

У першу клінічну групу було включено 42 пацієнтки (32,31 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які отримали загальноприйнятту терапію хронічного ендометриту після проведення контрольованої овуляторної стимуляції суперовуляції.

У другу клінічну групу включили 58 пацієнток (44,62 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які після протоколу КОС пройшли антибактеріальну терапію з курсом пробіотиків у комплексі з внутрішньоматковою перфузією філграстиму (разова доза 100 мг) на 5-6-7 дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою на 10-12 дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою. Згідно з обраним протоколом ЕКЗ до проведення КОС та після проведеної пункції фолікулів до дня ембріотрансферу в кріопротоколі пацієнтки додатково отримували прегравідарну підготовку, а саме терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT500Plus» по 1 саше 1 раз на добу та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти

«Пелвідол» у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців.

В обох групах було проведено відтермінований перенос ембріонів у протоколах кріоциклу через 3–4 місяці переважно в природньому циклі з призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. В окремих випадках, за наявності показань та при неможливості застосування природніх циклів (передчасна лютеїнізація, персистенція фолікула, формування фолікулярних кіст тощо), – по довгому та короткому протоколах із застосування естроген-гестагенної замісної гормональної терапії.

Контрольну групу склали 30 жінок (23,07 %) із безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором. У цій групі підготовку до ембріотрансферу здійснювали у кріоциклі з використанням замісної естроген-гестагенної гормональної терапії або у природньому циклі.

За результатами розділу проведено порівняння ефективності лікувальних заходів в процесі лікування безпліддя методиками ДРТ у жінок обох досліджуваних груп, стосовно групи контролю, та між собою в залежності від обраної схеми.

4.1 Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних безплідних пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом в залежності від схеми лікування та прегравідарної терапії

Вік пацієнок, включених в клінічне дослідження, коливався від 25 до 40 років. При цьому загальна тривалість безпліддя у них складала від 1,5 до 10 років. За середнім віком жінок, як і за середньою тривалістю безпліддя, не виявлено статистичної різниці між основними досліджуваними групами та групою контролю.

При аналізі клініко-анамнестичної картини пацієнок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту встановлено ряд характерних

особливостей, що впливають на подальший перебіг лікування безпліддя в протоколах ЕКЗ.

Жінки з лейоміомою матки та хронічним ендометритом обох груп, у порівнянні з групою контролю, відзначались більш раннім менархе та раннім початком статевого життя (рис. 4.1).

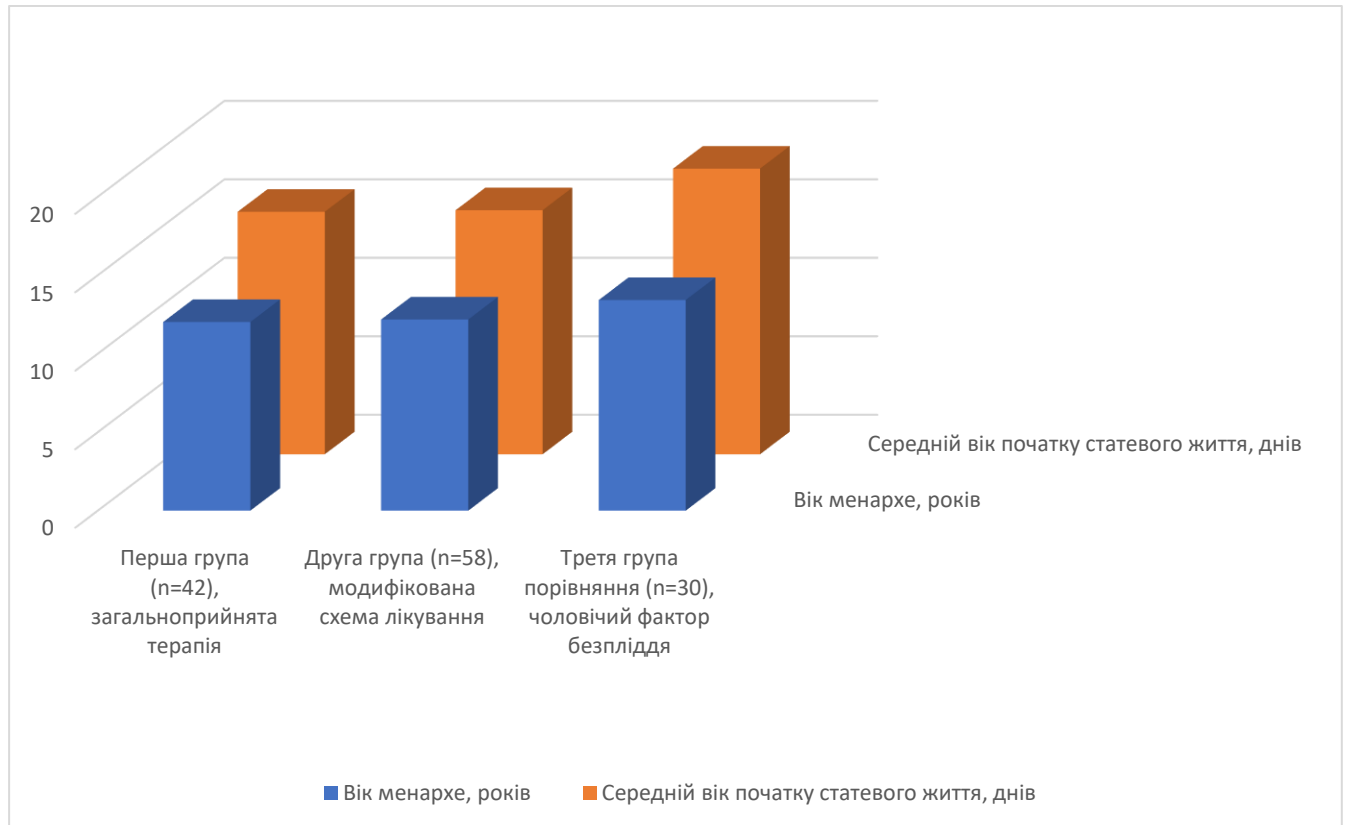


Рисунок 4.1 – Розподіл жінок за віком менархе та початку статевого життя (Mean  $\pm$ SD)

При зіставленні розподілу пацієток за кількістю статевих партнерів було встановлено, що близько половини жінок першої та другої груп дослідження вказують про наявність від 3 до 5 статевих партнерів, що було не характерним для групи контролю та становило вірогідну різницю (табл. 4.1). За наявності більшої кількості статевих партнерів ризик трансмісії інфекцій, що передаються статеві, суттєво збільшується, що може вказувати на вищий ризик розвитку хронічного ендометриту у таких жінок.

Таблиця 4.1 – Розподіл жінок за кількістю статевих партнерів, n (%)

Кількість статевих партнерів	Перша група (n=42), загальноприйнята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	Група контролю (n=30), чоловічий фактор безпліддя	p
1-2 партнери	12 (28,57 %)	18 (31,03 %)	22 (73,33 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
3-5 партнерів	20 (47,62 %)	25 (43,10 %)	5 (16,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Більше 5 партнерів	10 (23,82 %)	15 (25,86 %)	3 (10,00 %)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

При структурній характеристиці супутньої гінекологічної патології встановлено переважання у групах дослідження урогенітальних інфекцій, відносно групи контролю (рис. 4.2).

Варто відзначити, що серед жінок групи контролю переважали інші неінфекційні гінекологічні патології.

Більша кількість статевих партнерів, та, як наслідок, більша частка перенесених урогенітальних інфекцій у структурі супутньої гінекологічної патології була притаманна жінкам першої та другої груп дослідження, порівняно з групою контролю.

Частота проведених внутрішньоматкових оперативних втручань та хірургічних мануляцій, включаючи гістероскопію, вишкрібання стінок порожнини матки, хірургічні аборти, кесарів розтин, визначення прохідності маткових труб, зондування тощо, була вищою на 28,00 % у першій групі та на 30,00 % у другій групі відносно групи контролю (рис. 4.3).

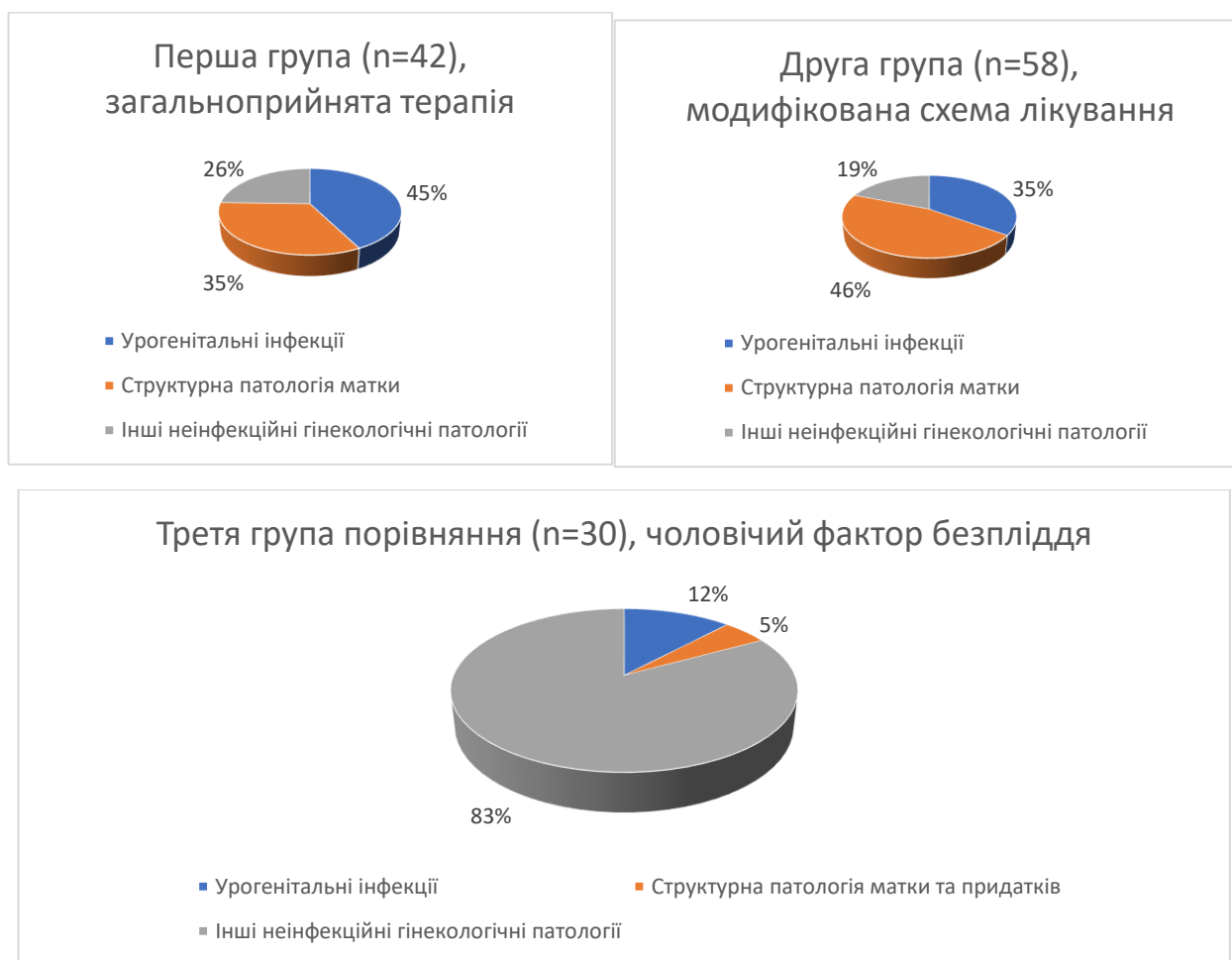


Рисунок 4.2 – Структурна характеристика супутньої гінекологічної патології у групах дослідження та групі контролю, (%)

Верифікація діагнозу хронічного ендометриту на основі імуногістохімічного аналізу із виявленням плазматичних клітин CD 138, як специфічного маркера захворювання, що є «золотим стандартом» діагностики даної патології, у жінок першої та другої груп дослідження здійснювалась за допомогою методики аспіраційної біопсії ендометрія (пайпель біопсія) у 38,10 % та 41,38 % випадків відповідно та решта 61,90 % і 58,62 % – за допомогою гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія, серед яких 38,10 % у першій та 34,48 % другій групах дослідження припадало на діагностичну гістероскопію, а 23,80 % і 24,14 % відповідно – на хірургічну гістерорезектоскопію (рис. 4.4).



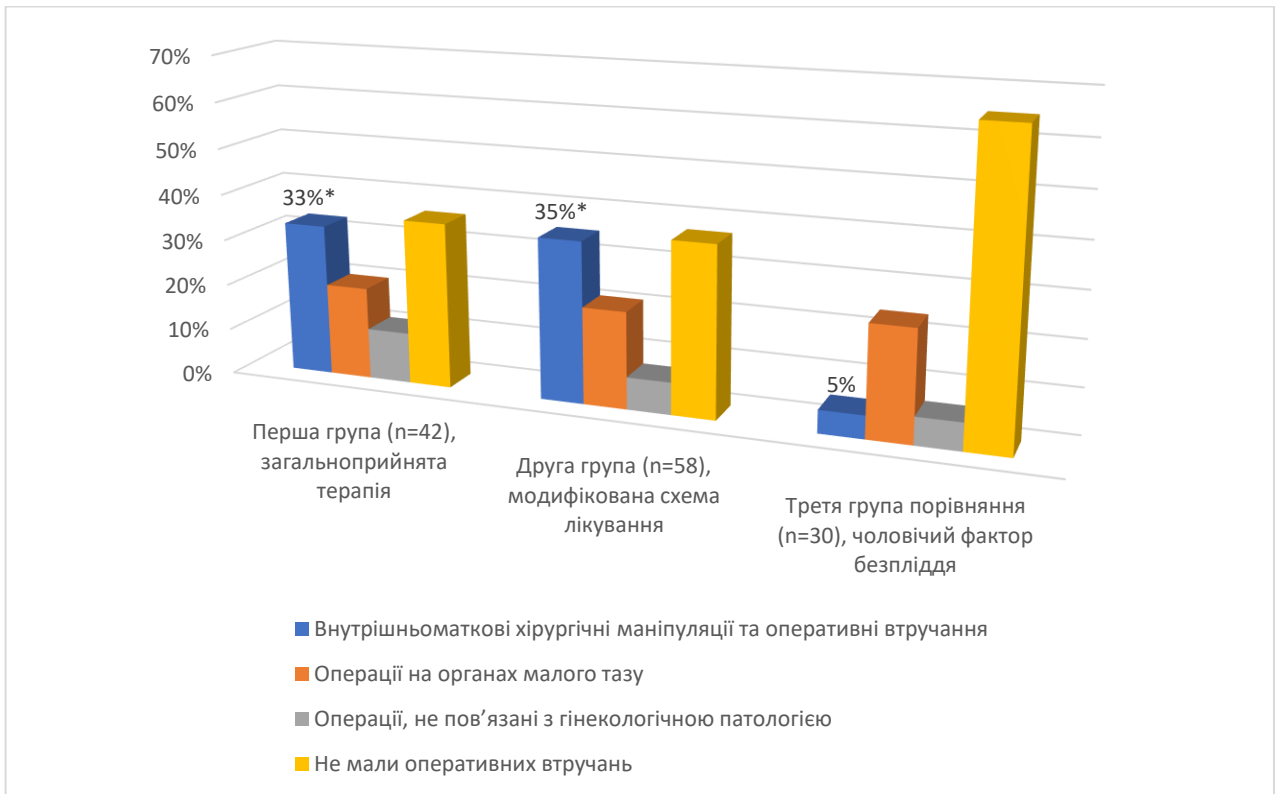


Рисунок 4.3 – Структурна характеристика проведених оперативних втручань та хірургічних маніпуляцій у групах дослідження та групі контролю, (%)

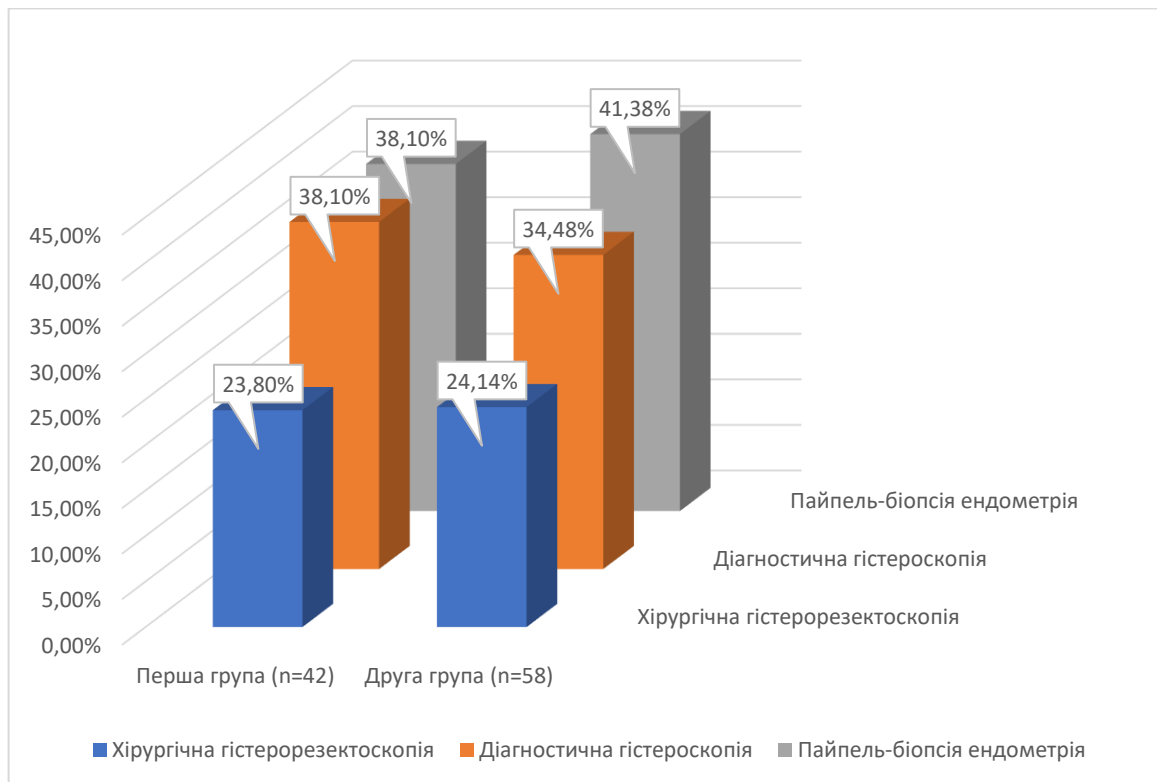


Рисунок 4.4 – Структурний розподіл методик діагностики хронічного ендометриту в основних групах дослідження, %

Метою проведення гістероскопії у жінок основних груп дослідження була оцінка стану порожнини матки та цервікального каналу (діагностична гістероскопія) та, за наявності показань, проведення її хірургічної корекції шляхом виконання поліпектомії, міомектомії субмукозних міоматозних вузлів, роз'єднання синехій, резекції гіперпластичних вогнищ ендометрія та ділянок невідторгненого ендометрія із попередніх менструальних циклів.

Серед пацієнток першої та другої груп дослідження, яким проводили огляд порожнини матки шляхом гістероскопії, у 100,00 % спостерігались специфічні гістероскопічні ознаки хронічного ендометриту. Зокрема, гістероскопічна картина характеризувалась наявністю патогномонічного «симптому полуниці», мікрополіпозу та ділянок локальної гіперемії у 67,00 %, 56,00 % та 53,00 % випадків відповідно.

У цих же групах жінок з проведеними гістероскопіями проведено розподіл за типами локалізації міоматозних вузлів, відповідно до класифікації FIGO 2018 року (рис. 4.5).

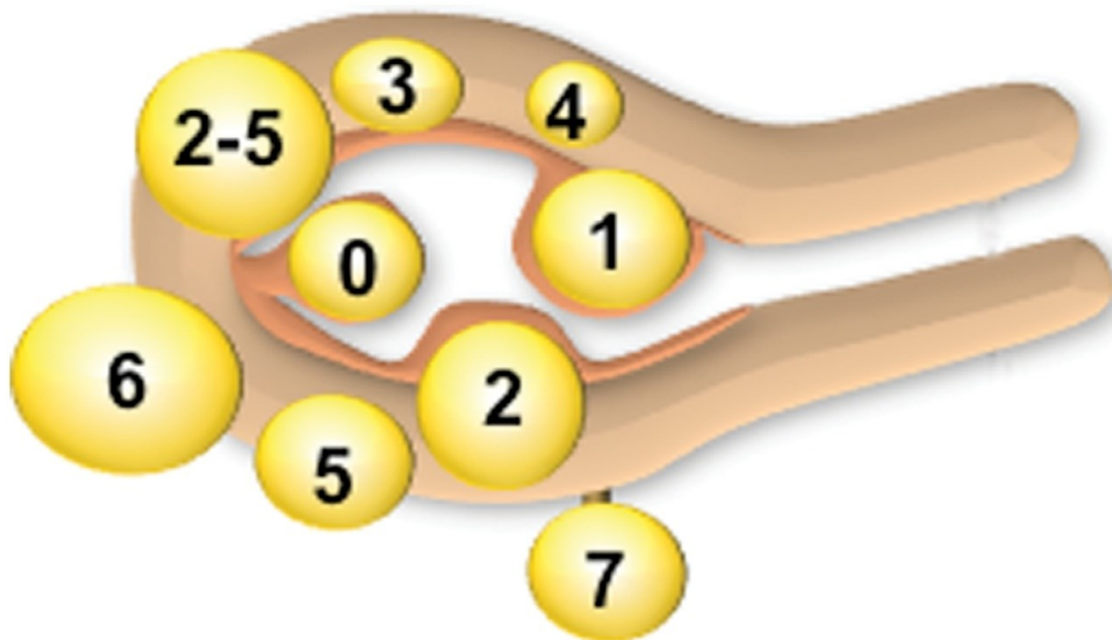


Рисунок 4.5 – Класифікація лейоміоми матки за локалізацією вузлів, згідно з FIGO 2018

У першій групі дослідження розподіл жінок був наступним (рис. 4.6):

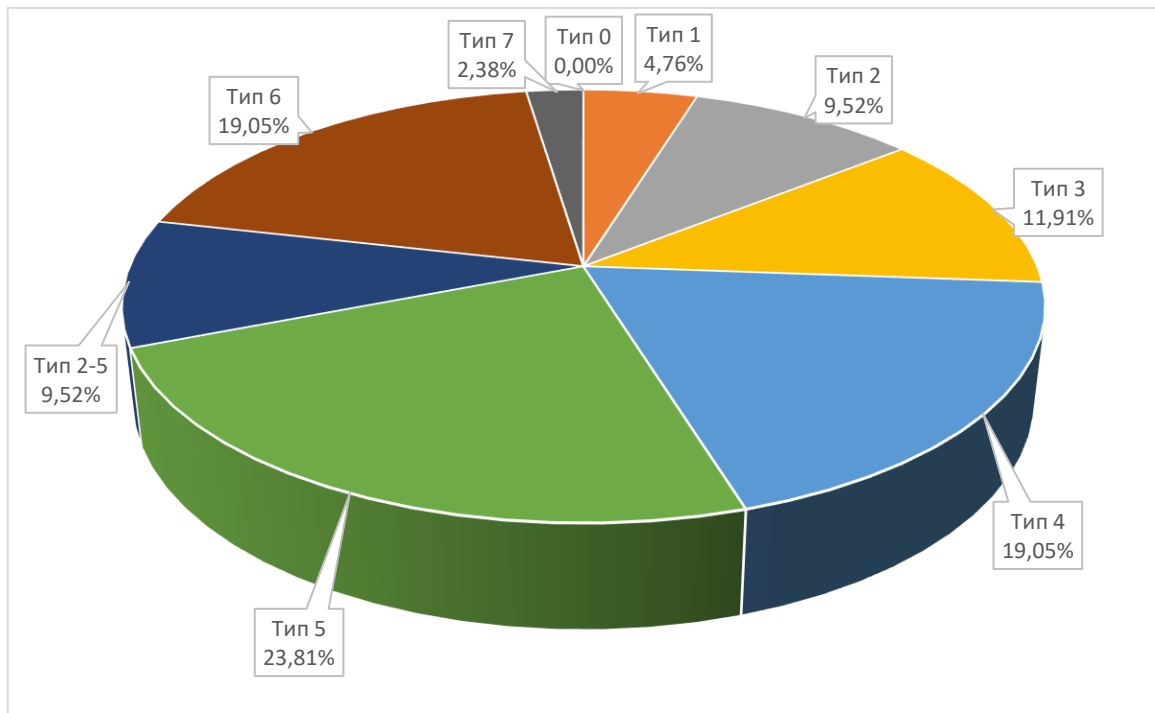


Рисунок 4.6 – Розподіл жінок першої досліджуваної групи за локалікацією міоматозних вузлів, %

Тип 0 не було виявлено (0 %), тип 1 – у 2 жінок (4,76 %), тип 2 – 4 жінки (9,52 %), тип 3 – 5 жінок (11,91 %), тип 4 – 8 жінок (19,05 %), тип 5 – 10 жінок (23,81 %), тип 2-5 – 4 жінки (9,52 %), тип 6 – 8 жінок (19,05 %) і тип 7 – 1 жінка (2,38 %).

У другій групі дослідження розподіл жінок був наступним (рис. 4.7):

Тип 0 аналогічно не було виявлено (0 %) у цій групі, тип 1 – у 1 жінки (1,72 %), тип 2 – 5 жінок (8,62 %), тип 3 – 12 жінок (20,69 %), тип 4 – 5 жінок (8,62 %), тип 5 – 16 жінок (27,59 %), тип 2-5 – 8 жінки (13,79 %), тип 6 – 11 жінок (18,97 %) і тип 7 не було виявлено (0 %).

Жінки із багатовузловою лейоміомою матки, при наявності більше 3 вузлів різних локалізацій, не були включені у когорту досліджуваних пацієнок. Натомість пацієнтки із багатовузловою лейоміомою матки переважно інтрамурального типу, тобто без суттєвої різниці у розташуванні, увійшли до груп дослідження.

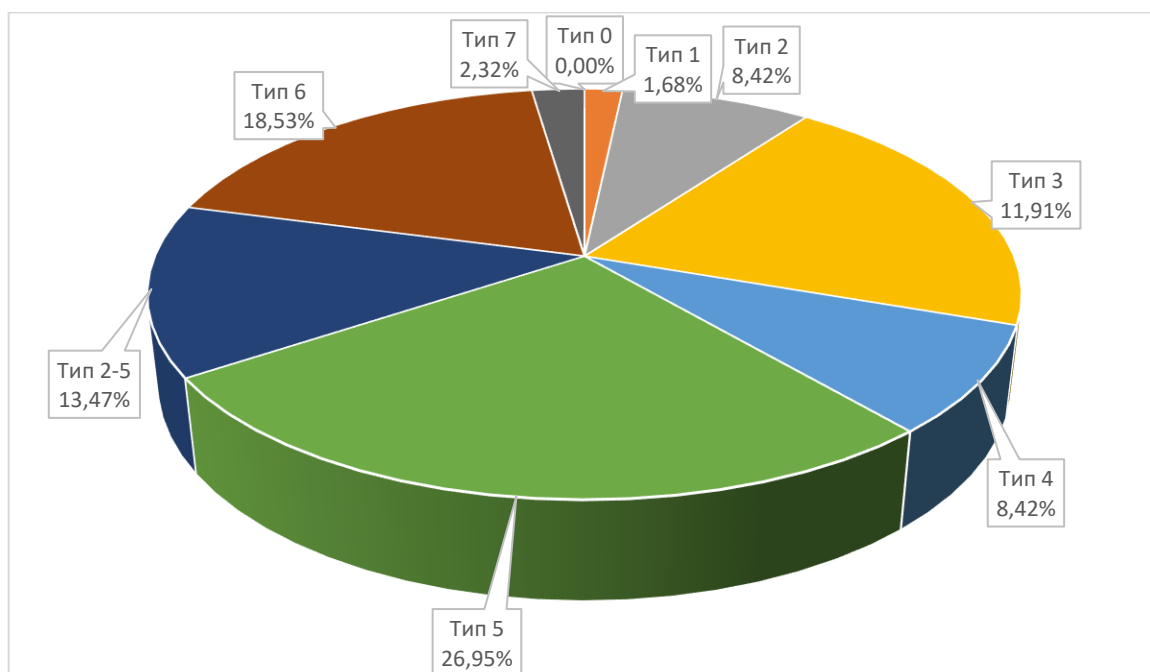


Рисунок 4.7 – Розподіл жінок другої досліджуваної групи за локалізацією міоматозних вузлів, %

Отже, наявність у жінок першої та другої груп дослідження лейоміоми матки, що підтверджено інструментально за допомогою ультразвукової діагностики та під час проведення гістероскопії, а також лабораторна верифікація наявності хронічного ендометриту, за умови виключення під час обстеження пари згідно з наказом МОЗ № 787 МОЗ України чоловічого фактора та ендокринних/імунних/трубно-перитонеальних та інших жіночих факторів безпліддя, стали основними чинниками щодо безпліддя у цієї когорти пацієнток.

За середньою тривалістю безпліддя у жінок першої ( $(6,34 \pm 3,68)$  років) та другої ( $(6,50 \pm 3,55)$  років) груп дослідження між собою та відносно групи контролю ( $(6,18 \pm 2,85)$  років) не було виявлено вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ).

Аналіз структурного розподілу пацієнток з лейоміомою матки та хронічним ендометритом за формами безпліддя встановив практично однакову частоту первинного безпліддя у 1-й та 2-й досліджуваних групах (38,10 % і 37,94 % відповідно), як і вторинного безпліддя (61,90 % і 62,06 % відповідно) (рис. 4.8).

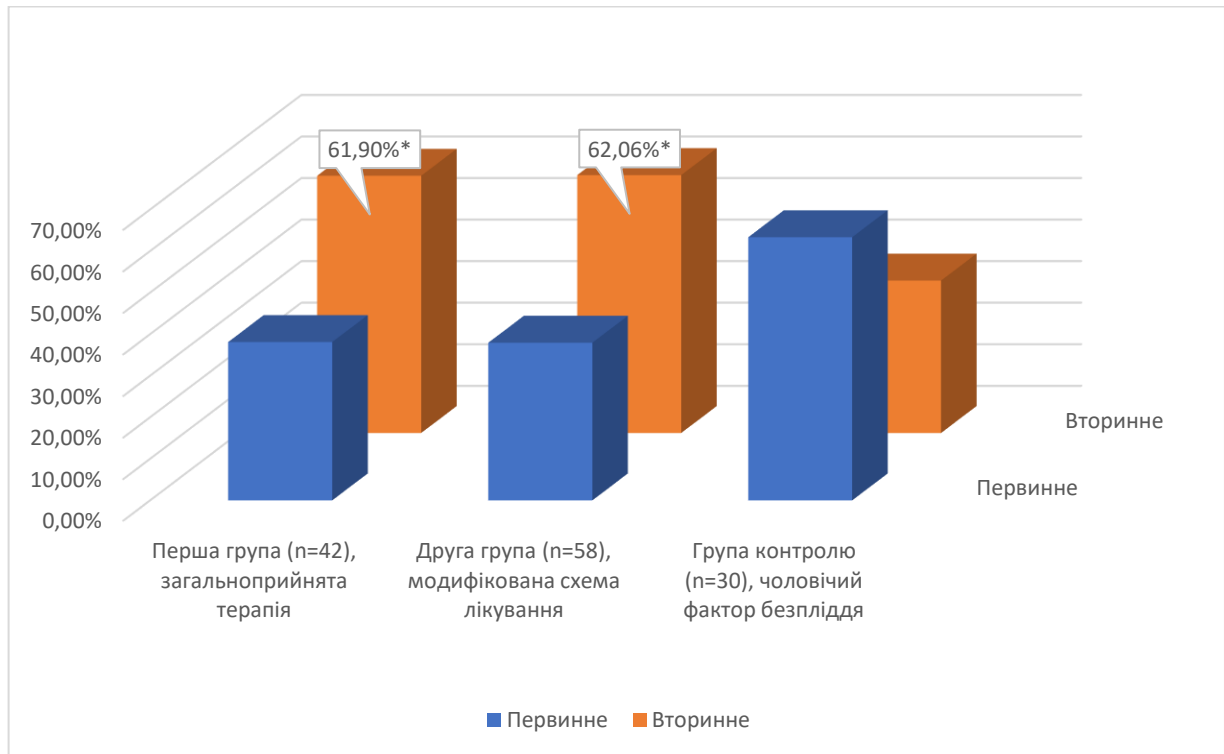


Рисунок 4.8 – Розподіл жінок, включених в дослідження, за формою безпліддя

Достовірну різницю виявлено стосовно контрольної групи жінок, серед яких більшість мають первинне безпліддя (63,33 %), а решта (36,67 %) – вторинне ( $p < 0,05$ ).

Структурна характеристика видів попередньо проведеного лікування безпліддя у пацієток першої та другої груп дослідження і групи контролю включала такі методики, як природне планування вагітності із ультразвуковим моніторингом овуляції та підтримкою лютеїнової фази гестагенами, індукція овуляції із використанням препаратів кломіфену цитрату чи летрозолу для природнього планування вагітності, внутрішньоматкова інсемінація спермою чоловіка у природньому або індукованому циклах, ЕКЗ в природньому циклі та ЕКЗ із контрольованою оваріальною стимуляцією. У контрольній групі жінок зареєстровано використання ще однієї додаткової методики, пов'язаної із чоловічим фактором безпліддя, а саме проведення методики тестикулярної аспірації сперми (TESA) з метою отримання біологічного матеріалу чоловіка для подальшого запліднення (табл. 4.2 ).

Таблиця 4.2 – Розподіл пацієток за використаними методиками ДРТ в анамнезі, n (%)

	Перша група (n=42), загальноприй нята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	Група контролю (n=30), чоловічий фактор безпліддя	P
Природне планування вагітності із УЗ-моніторингом овуляції та підтримкою лютеїнової фази	12 (28,57 %)	18 (31,03 %)	15 (50,00 %)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Індукція овуляції із природнім плануванням вагітності	6 (14,29 %)	9 (15,52 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
ВМІ спермою чоловіка в природньому циклі	14 (33,33 %)	10 (17,24 %)	20 (66,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
ВМІ спермою чоловіка в індукованому циклі	4 (9,52 %)	8 (13,79 %)	0 (0 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
ЕКЗ в природньому циклі	3 (7,14 %)	5 (8,62 %)	8 (26,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
ЕКЗ із контрольованою оваріальною стимуляцією	42 (100,00 %)	58 (100,00 %)	30 (100,00%)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
TESA	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (16,67 %)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Попереднє застосування циклів ЕКЗ з проведенням контрольованої оваріальної стимуляції виявлено у 100,00 % пацієток усіх груп, включених дослідження.

В основному серед досліджуваних жінок була застосована методика інтрацитоплазматичного введення одного сперматозоїда (ICSI) для проведення запліднення ооцитів (у 100 % випадках у першій та другій досліджуваних групах та у 65 % - в групі контролю). Натомість виключно серед жінок групи контролю відмічалось використання однієї із додаткових методик запліднення (у 35 % випадків), а саме IMSI (у 25 % випадків) або PICSI (у 15 % випадків) (рис 4.9).

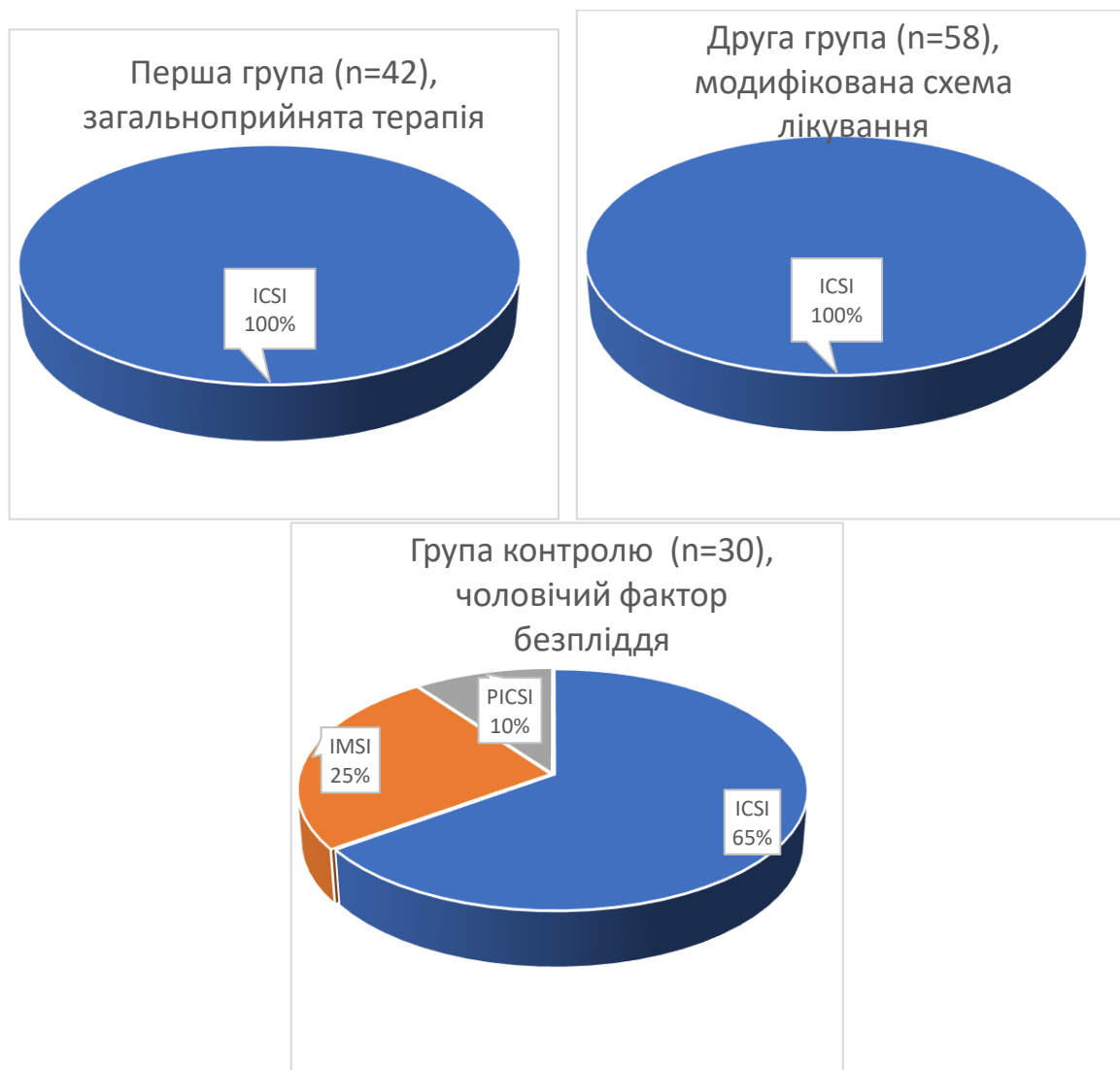


Рисунок 4.9 – Методи запліднення, використані у першій та другій групах дослідження та в групі контролю, %

Також серед деяких пацієнток, що проходили лікування в циклах ЕКЗ, відмічалась тенденція до застосування методики передімплантаційного

генетичного скринінгу на хромосомні аномалії плода (PGS або так званий PGT-A методом NGS) (рис. 4.10). Цей метод дозволяє виключити у плода наявність множинних хромосомних аномалій та основних анеуплоїдій, таких як синдром Дауна, Тернера, Патау, Едвардса та інші, з подальшим аналізом числа хромосом та висновком щодо рекомендації до перенесення ембріонів в порожнину матки.

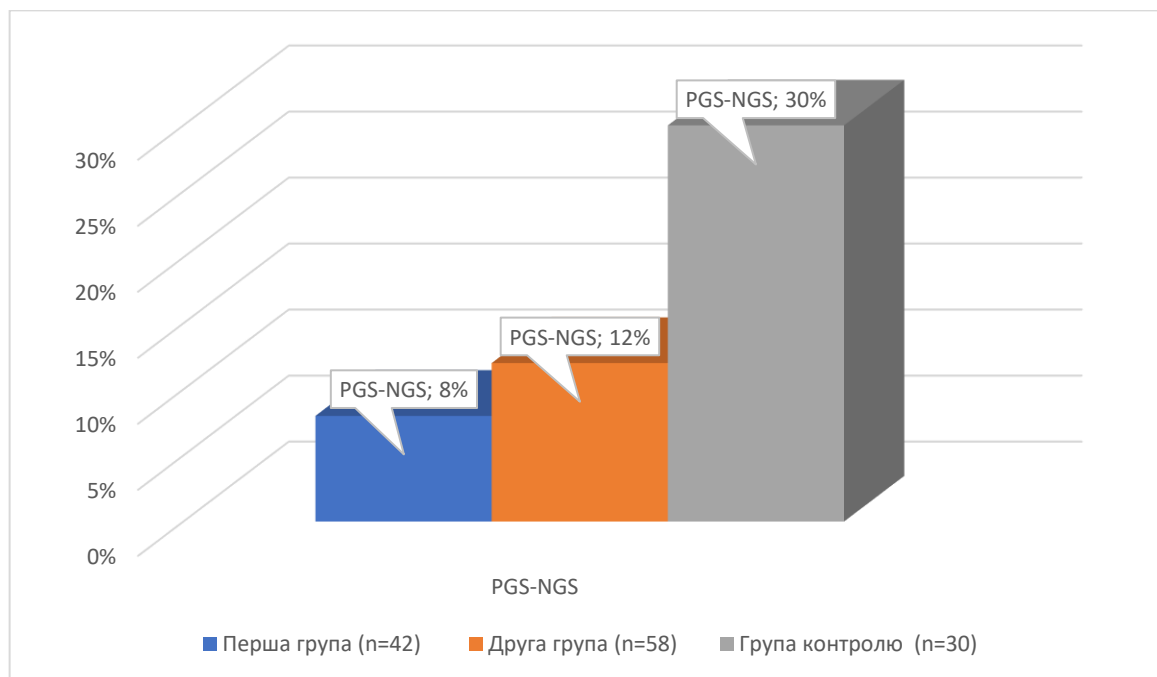


Рисунок 4.10 – Застосування методики передімплантаційного генетичного тестування плода методом NGS у жінок, включених в дослідження, %

4.2 Особливості гормонального профілю та його зміни у різні дні менструального циклу у жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту в залежності від схеми лікування та прегравідарної терапії

З метою оцінки стану гормонального забезпечення організму у жінок, що мають безпліддя, зумовлене поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту, було проведено лабораторне визначення рівнів основних гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові на 2-3-й та 21-



23-й дні менструального циклу до та після лікування. Додатково визначено рівні естрадіолу та прогестерону в день введення тригера овуляції.

При порівнянні показників гормонального профілю до та після лікування хронічного ендометриту в протоколах ЕКЗ виявлено ряд закономірностей, пов'язаних з обраною схемою лікування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Концентрація основних гонадотропних і статевих гормонів до та після лікування, Mean  $\pm$ SD

Показник	Перша група (n=42), загальноприйнята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	Група контролю (n=30), чоловічий фактор безпліддя	P
1	2	3	4	5
АМГ, нг/мл до лікування	1,50 $\pm$ 0,65	1,57 $\pm$ 0,81	2,54 $\pm$ 0,76	p <sub>1-2</sub> =0,645 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
АМГ, нг/мл після лікування	1,49 $\pm$ 0,67	1,55 $\pm$ 0,82	2,52 $\pm$ 0,73	p <sub>1-2</sub> =0,698 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
ЛГ на 2–3 день МЦ, МО/л до лікування	6,81 $\pm$ 1,28	6,65 $\pm$ 1,78	9,81 $\pm$ 0,71	p <sub>1-2</sub> =0,620 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
ЛГ на 2–3 день МЦ, МО/л після лікування	7,03 $\pm$ 1,75	8,14 $\pm$ 1,81#	9,48 $\pm$ 1,27	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
ФСГ на 2–3 день МЦ, МО/л до лікування	10,53 $\pm$ 1,27	10,31 $\pm$ 1,13	6,47 $\pm$ 1,38	p <sub>1-2</sub> =0,898 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,05*
ФСГ на 2–3 день МЦ, МО/л після лікування	9,78 $\pm$ 1,08	6,92 $\pm$ 1,46#	6,28 $\pm$ 1,45	p <sub>1-2</sub> =0,145 p <sub>1-3</sub> =0,052 p <sub>2-3</sub> =0,780
Співвідношення ЛГ/ФСГ до лікування	0,63 $\pm$ 0,54	0,65 $\pm$ 0,77	1,52 $\pm$ 0,87	p <sub>1-2</sub> =0,984 p <sub>1-3</sub> =0,363 p <sub>2-3</sub> =0,485

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Співвідношення ЛГ/ФСГ після лікування	0,73 ± 0,39	1,18 ± 1,23	1,51 ± 0,79	p <sub>1-2</sub> =0,762 p <sub>1-3</sub> =0,339 p <sub>2-3</sub> =0,855
Естрадіол на 2-3 день МЦ, пг/л до лікування	60,85 ± 10,45	57,55 ± 12,62	91,84 ± 15,23	p <sub>1-2</sub> =0,849 p <sub>1-3</sub> =0,086 p <sub>2-3</sub> =0,101
Естрадіол на 2-3 день МЦ, пг/мл після лікування	66,38 ± 11,23	85,23 ± 14,76	93,97 ± 16,08	p <sub>1-2</sub> =0,343 p <sub>1-3</sub> =0,160 p <sub>2-3</sub> =0,714
Естрадіол в день тригера, пг/мл	295,49 ± 13,87	365,24 ± 18,78	359,05 ± 16,83	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> =0,830
Пролактин на 2-3 день МЦ, мкг/л до лікування	14,19 ± 2,81	14,55 ± 2,24	10,18 ± 2,46	p <sub>1-2</sub> =0,478 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
Пролактин на 2-3 день МЦ, мкг/л після лікування	12,77 ± 3,19	9,40 ± 2,63	9,35 ± 2,75	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> =0,911
Прогестерон на 2-3 день МЦ, нг/мл до лікування	1,48 ± 0,34	1,43 ± 0,56	0,76 ± 0,31	p <sub>1-2</sub> =0,609 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
Прогестерон на 2-3 день МЦ, нг/мл після лікування	1,16 ± 0,28	0,89 ± 0,19	0,68 ± 0,27	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
Прогестерон на 21-23 день МЦ, нг/мл до лікування	13,22 ± 1,89	12,94 ± 1,80	23,49 ± 1,41	p <sub>1-2</sub> =0,454 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
Прогестерон на 21-23 день МЦ, нг/мл після лікування	14,10 ± 0,71	21,98 ± 1,69#	22,80 ± 1,76	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> =0,036

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Прогестерон в день тригера, нг/л	1,20 ± 0,43	0,89 ± 0,36	0,85 ± 0,41	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> =0,639
Тестостерон, нг/мл до лікування	1,54 ± 1,04	1,63 ± 1,13	1,44 ± 0,56	p <sub>1-2</sub> =0,685 p <sub>1-3</sub> =0,633 p <sub>2-3</sub> =0,389
Тестостерон, нг/мл після лікування	1,43 ± 1,12	1,37 ± 1,24	1,30 ± 0,72	p <sub>1-2</sub> =0,804 p <sub>1-3</sub> =0,579 p <sub>2-3</sub> =0,776
Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами, p<0,05; # – достовірна відмінність між рівнями гормонів до та після лікування.				

Достовірно нижчу концентрацію АМГ щодо групи контролю було виявлено в пацієток 1-ї та 2-ї досліджуваних груп ((1,50 ± 0,65) нг/мл та (1,57 ± 0,81) нг/мл відповідно). При цьому статистично достовірної різниці показників до та після лікування не спостерігали (p>0,05).

Концентрація ЛГ була достовірно нижчою до лікування як у 1-й, так і в 2-й досліджуваних групах щодо групи контролю (p<0,001). Покращення його рівня після лікування більшою мірою відзначено в 2-й досліджуваній групі ((8,14 ± 1,81) МО/л), що є статистично достовірним стосовно показника до лікування.

Концентрація ФСГ була достовірно вищою до лікування в 1-й і 2-й досліджуваних групах порівняно з групою контролю. Застосування модифікованої схеми лікування зумовило статистично достовірне зниження його рівня після лікування у 2-й досліджуваній групі ((6,92±1,46) МО/л) щодо даних до корекції. При цьому стандартна схема лікування хронічного ендометриту суттєво не впливала на зміну концентрації ФСГ.

На основі виявлених змін концентрації ЛГ та ФСГ змінювалося співвідношення цих гонадотропінів. Нормальний фолікулогенез відбувався при оптимальному співвідношенні ЛГ/ФСГ у межах від 1,5 до 2,0. Достовірно менше співвідношення ЛГ/ФСГ виявлено до лікування в 1-й (0,63 ± 0,54) та 2-й

( $0,65 \pm 0,77$ ) досліджуваних групах стосовно групи контролю ( $1,52 \pm 0,87$ ). Втім обрана модифікована схема лікування, як згадувалось вище, зумовлювала зниження концентрації ФСГ і, відповідно, збільшення співвідношення щодо початкового рівня виключно у 2-й досліджуваній групі ( $1,18 \pm 1,23$ ), тоді як застосування стандартної терапії суттєво не впливало на ці показники ( $0,73 \pm 0,39$ ).

Достовірно нижчу концентрацію естрадіолу було виявлено в пацієток 1-ї і 2-ї досліджуваних груп стосовно групи контролю. Підвищення його рівня спостерігали у групі пацієток, які одержували модифіковану схему лікування ( $(85,23 \pm 14,76)$  пг/мл), порівняно з групою пацієток, яким проводили стандартну терапію ( $(66,38 \pm 11,23)$  пг/мл). Водночас у день введення тригера достовірно найнижчою концентрація естрадіолу була в 1-й досліджуваній групі стосовно 2-ї досліджуваної та групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Концентрація пролактину до лікування була достовірно вищою в основних досліджуваних групах щодо групи контролю, втім нормалізацію його рівня після лікування спостерігали виключно у 2-й досліджуваній групі, що можна пов'язати як із застосуванням модифікованої схеми лікування, так і з попереднім покращенням концентрації естрадіолу.

Статистичну різницю в концентрації прогестерону на 2–3-й день виявлено до лікування в 1-й і 2-й досліджуваних групах щодо групи контролю. При застосуванні модифікованої схеми лікування його рівень знизився до ( $0,89 \pm 0,19$ ) нг/мл порівняно зі значенням до корекції ( $(1,43 \pm 0,56)$  нг/мл), що було достовірним стосовно даних пацієток 1-ї групи, яким проводили стандартну терапію ( $(1,48 \pm 0,34)$  нг/мл до і  $(1,16 \pm 0,28)$  нг/мл після лікування відповідно).

Протилежну тенденцію виявлено при порівнянні концентрації прогестерону на 21–23-й дні. Достовірно нижчий його рівень до лікування спостерігали в основних досліджуваних групах. Підвищення концентрації прогестерону після лікування відмічено у групі пацієток, які одержували модифіковану схему лікування ( $(21,98 \pm 1,69)$  нг/мл), що було зіставним з

результатами групи контролю ( $22,80 \pm 1,76$ ) нг/мл). Варто зазначити, що найбільший показник прогестерону в день введення тригера виявлено в 1-й досліджуваній групі ( $1,20 \pm 0,43$ ) нг/мл, що було достовірним щодо 2-ї досліджуваної та групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Концентрація тестостерону не залежала від схеми терапії та достовірно не змінювалась до і після лікування в усіх групах ( $p > 0,05$ ).

Отже, модифікована схема лікування зумовлювала достовірне зменшення концентрації ФСГ, збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ, зниження рівня прогестерону на 2-3-й день менструального циклу та його зростання на 21-23-й дні циклу порівняно з показниками групи жінок, яким проводили стандартну терапію.

4.3 Вплив модифікованої схеми лікування та прегравідарної терапії на результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту

Зважаючи на виявлені закономірності змін гормонального профілю в пацієток з лейоміомою матки та хронічним ендометритом після лікування, проведеного за різними схемами, наступним етапом стало порівняння його ефективності та впливу на клінічні результати застосування допоміжних репродуктивних технологій, а саме протоколів стимуляції суперовуляції з наступними кріоциклами підготовки до ембріотрансферу в програмах ЕКЗ.

При аналізі показників протоколу КОС у пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту виявлено, що стартова доза рФСГ, тривалість стимуляції та кількість днів введення ант-ГнРГ "Оргалутран" були вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ) у групі з загальноприйнятою схемою лікування хронічного ендометриту у порівнянні з даними групи модифікованої терапії та групи порівняння (табл. 4.4).

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту за умови модифікованого

лікування товщина ендометрія була нижчою ( $(10,20 \pm 1,92)$  мм), порівняно із групою стандартної терапії ( $(11,78 \pm 1,73)$  мм) (табл. 4.5).

Таблиця 4.4 – Показники стимуляції суперовуляції у пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту за умов застосування різних схем лікування

Показник	Перша група (n=42), загальноприйнята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=30), чоловічий фактор безпліддя	p
Стартова рФСГ, МО	$225,02 \pm 15,51^*$	$210,32 \pm 25,01$	$204,23 \pm 11,56$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} > 0,05$
Тривалість стимуляції, днів	$11,3 \pm 1,43$	$10,5 \pm 1,21$	$10,2 \pm 1,32$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} > 0,05$
Середня сумарна доза гонадотропінів на цикл стимуляції, МО	$2362,71 \pm 325,71$	$2271,46 \pm 420,13$	$2150,37 \pm 462,34$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Кількість днів введення ант-ГнРГ "Оргалутран"	$5,29 \pm 0,59$	$4,82 \pm 0,78$	$4,56 \pm 0,89$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} > 0,05$
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$				

Оцінювали ряд показників, основними з яких були кількість фолікулів діаметром  $\geq 18$  мм і, відповідно, кількість отриманих ооцитів та вихід бластоцист.

Достовірно нижчою щодо групи контролю була кількість фолікулів як у 1-й, так і в 2-й досліджуваних групах. Проте за кількістю отриманих ооцитів не було виявлено статистичної різниці між групою пацієнок, які одержували

модифіковану схему лікування, і групою контролю, тоді як найбільший вихід бластоцист ( $4,25 \pm 0,63$ ) реєстрували саме в 2-й досліджуваній групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Показники протоколу стимуляції у групах дослідження та групі контролю, Mean  $\pm$ SD

Показник	Перша група (n=42), загальноприйнята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	Група контролю (n=30), чоловічий фактор безпліддя	p
Товщина ендометрія в день введення тригера овуляції, мм	11,78 $\pm$ 1,73	10,20 $\pm$ 1,92	9,61 $\pm$ 1,23	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> >0,05
Кількість фолікулів діаметром $\geq 18$ мм	12,15 $\pm$ 1,22	13,55 $\pm$ 0,93	15,75 $\pm$ 1,56	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
Кількість отриманих ооцитів	10,62 $\pm$ 2,45	11,25 $\pm$ 2,91	12,05 $\pm$ 2,10	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> >0,05
Кількість зрілих ооцитів МІІ	9,11 $\pm$ 1,05	9,90 $\pm$ 1,23	10,95 $\pm$ 1,62	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
Середня кількість клітин, які нормально запліднилися (2PN)	7,51 $\pm$ 0,96	8,50 $\pm$ 1,01	9,67 $\pm$ 2,13	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> <0,05*
Вихід бластоцист	3,32 $\pm$ 1,02	4,25 $\pm$ 0,63	4,05 $\pm$ 1,93	p <sub>1-2</sub> <0,05* p <sub>1-3</sub> <0,05* p <sub>2-3</sub> >0,05
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, p<0,05				

Варто відмітити, що тенденція до кращих кількісних та якісних показників при зіставленні параметрів ембріологічного протоколу, таких як кількість отриманих ооцитів, в тому числі зрілих (МІІ), кількість клітин, що

нормально запліднилися (2PN) та вихід бластоцист, виявлена у групі модифікованої схеми, стосовно групи стандартної терапії.

Підготовка до циклу ембріотрансферу проводилась після закінчення терапії хронічного ендометриту, в середньому через 2-3 місяці після КОС. Ефективність лікування ХЕ оцінювали шляхом проведення аспіраційної біопсії ендометрія на 5-9 день менструального циклу («золотий стандарт» діагностики ХЕ за рахунок наявності більшої кількості стромальних клітин при меншій кількості клітин функціонального шару ендометрія) із подальшим імуногістохімічним дослідженням. Відсутність плазматичних клітин (CD138) у гістологічних зразках ендометрія вказувала на пролікований запальний процес слизової оболонки порожнини матки.

Тривалість лікування коливалася від 2 до 6 місяців, в середньому складала 2-4 місяці, що було обумовлено вибором схеми лікування. Між пацієнтками першої та другої груп дослідження була виявлена статистично значуща різниця в терміні лікувального процесу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Тривалість терапії хронічного ендометриту у першій та другій групах дослідження

Тривалість лікування	Перша група (n=42), загальноприйнята терапія	Друга група (n=58), модифікована схема лікування	p
До 2 місяців	7 (16,67 %)	49 (84,48 %)	p<0,05*
2-4 місяці	23 (54,79 %)	9 (15,52 %)	p<0,05*
Більше 4 місяців	12(28,54 %)	0 (0 %)	p<0,05*
Примітка. *- статистично достовірна різниця між групами, p<0,05			

Скорочення термінів лікування хронічного ендометриту відмічалось у другій групі дослідження із застосуванням модифікованої схеми лікування, відносно групи стандартної терапії. Менша тривалість лікування та, як



наслідок, менше медикаментозне навантаження на організм жінки в загальному сприяє кращим результатам подальшого лікування безпліддя за рахунок покращення параметрів як фізичного здоров'я, так і психоемоційного стану жінки.

У всіх жінок, включених в дослідження, підготовку до переносу ембріонів в порожнину матки здійснювали в кріопротоколах двома шляхами – у природньому циклі, без додаткового застосування препаратів естрогенів, та шляхом використання замісної естроген-гестагенної гормональної терапії та в окремих випадках – із додатковим застосування а-ГнРГ перед початком протоколу. Застосування прегравідарної підготовки, що включає препарати інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти, дає можливість проводити більшість протоколів у природньому циклі за рахунок покращення процесу овуляції та гормональних параметрів менструального циклу. Саме тому у жінок другої групи статистично вірогідна різниця, стосовно першої групи, за розподілом використаних протоколів (рис. 4.11).

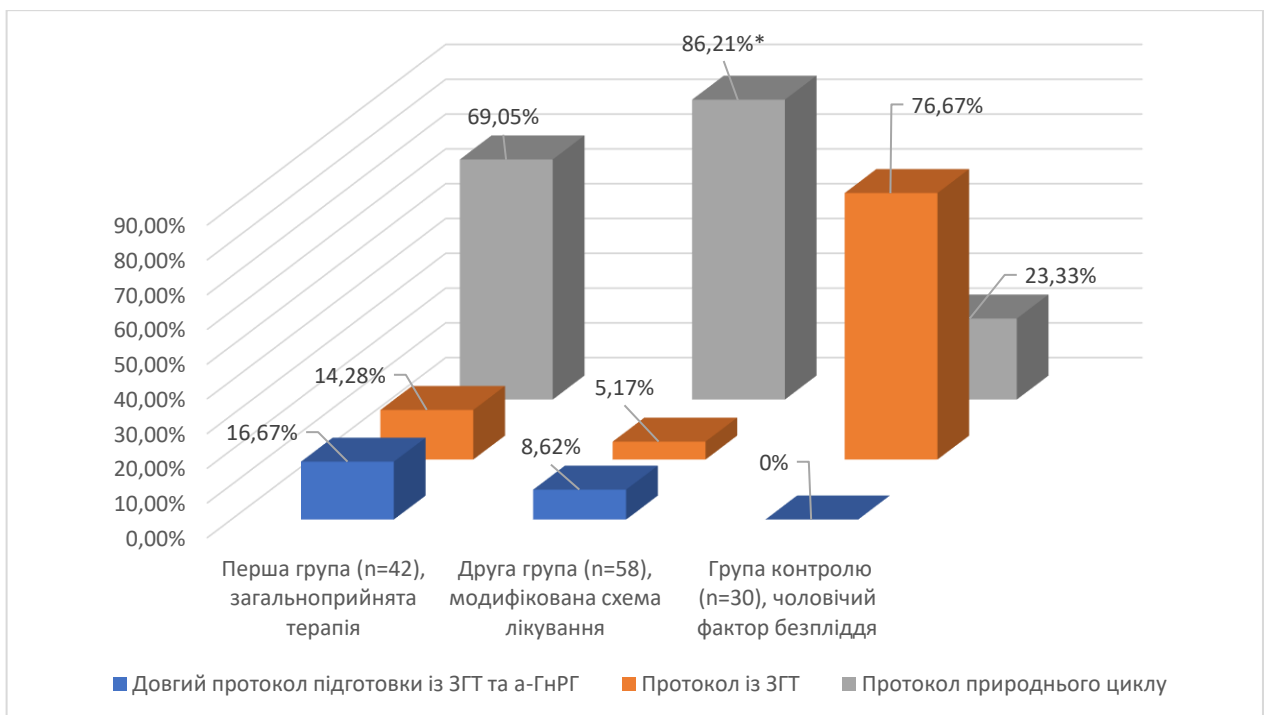


Рисунок 4.11 – Використання різних протоколів підготовки до ембріотрансферу у жінок, включених в дослідження, %

Результативність ЕКЗ, у тому числі кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу, оцінювали за показниками настання вагітності (рис. 4.12).

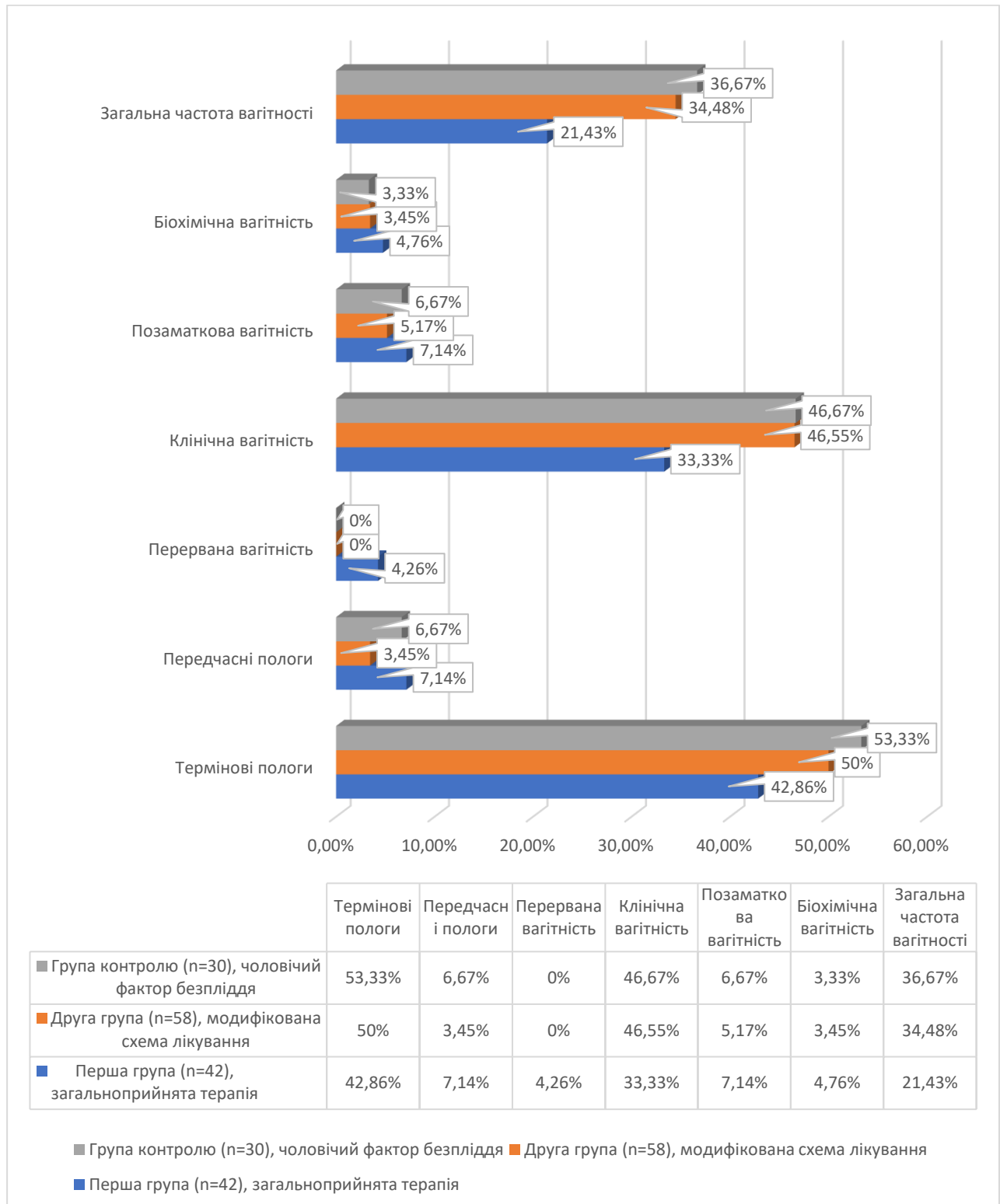


Рисунок 4.12 – Клінічні результати кріоциклів підготовки до ЕТ в програмах ЕКЗ у жінок, включених в дослідження

При зіставленні частоти настання вагітності, зокрема клінічної, та частоти термінових пологів достовірно вищими були показники групи пацієнок, які одержували модифіковану схему лікування, порівняно з групою пацієнок, яким проводили загальноприйнятту терапію. Частота настання клінічної вагітності у 2-й досліджуваній групі була на 13,22 % вищою порівняно з 1-ю групою, а частота термінових пологів – на 13,05 % відповідно.

На основі отриманих результатів можна оцінювати ефективність застосування модифікованої схеми лікування з прегравідарною підготовкою в пацієнок із безпліддям та поєднаним перебігом лейоміоми матки і хронічного ендометриту, які проходять лікування безпліддя шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій.

На основі результатів, наведених у 4 розділі, можна зробити такі висновки:

1. Модифікована схема лікування безпліддя на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, що включає застосування інозитулу (вітамінний комплекс «FT500Plus») та альфа-ліпоєвої кислоти («Пелвідол») в прегравідарній терапії за 3-4 місяці перед початком протоколу КОС, а також антибактеріальну терапію хронічного ендометриту з курсом пробіотиків після протоколу КОС у комплексі з внутрішньоматковою перфузією філграстиму (разова доза 100 мг) на 5-6-7 дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою на 10-12 дні циклу в кріопроколах підготовки до ембріотрансферу, вірогідно знижує концентрацію ФСГ, підвищує співвідношення ЛГ/ФСГ, знижує на 2-3 та підвищує 21-23 дні менструального циклу концентрацію прогестерону, стосовно групи стандартної терапії.

2. За результатами стимуляції суперовуляції у безплідних пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом другої досліджуваної групи, які отримували пропоновану нами прегравідарну підготовку, що включає вітамінний комплекс з інозитолом «FT500Plus» та препарат альфа-ліпоєвої кислоти «Пелвідол» за 3-4 місяці перед протоколом КОС, реєструється більша

кількість отриманих ооцитів та вищий вихід бластоцист, у порівнянні з першою досліджуваною групою.

3. Запропонована нами модифікована схема лікування хронічного ендометриту суттєво скорочує загальну тривалість курсу антибактеріальної терапії у жінок з поєднаним перебігом хронічного ендометриту та лейоміоми матки, що проходять лікування безпліддя за допомогою ДРТ. Ефективність запропонованої терапії напряму пов'язана із застосування внутрішньоматкової перфузії аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами, та препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактору.

4. У пацієнок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту застосування модифікованої схеми прегравідарної терапії та лікування хронічного ендометриту сприяє підвищенню частоти настання клінічної вагітності та частоти термінових пологів на 13,22 % і 13,05 % відповідно, стосовно групи стандартної терапії.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора [289].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У близько 10-15% жінок із безпліддям, як повідомляється у дослідженні J Bosteels та співавт., наявні структурні аномалії порожнини матки та певні гормонозалежні чи патоген-асоційовані патології, такі як поліпи ендометрія, лейоміома матки, внутрішньоматкові синехії, повна/часткова перегородка, хронічне запалення слизової матки тощо [10]. Загалом, матковий фактор безпліддя наявний в середньому у 48,5–72,4 мільйонів репродуктивно активних людей по всьому світу [290].

Основним етіопатогенетичним чинником безпліддя маткового генезу, в тому числі відсутності імплантації ембріона в циклах ЕКЗ, є зміни стану порожнини матки, а саме ендометрія [51].

Вирішальне значення для імплантації ембріона відіграє рецептивність ендометрія, яка в нормі регулюється численними медіаторами та сигнальними молекулами. У науковій праці Kara M. та співавт. повідомлено про оцінку імплантаційного потенціалу за допомогою вимірювання рівня експресії генів NOXA 10, NOXA 11 та цитокіна LIF [38]. Патофізіологічно, зниження експресії генів NOXA відбувається під інгібуючим впливом TGF-83, який виділяють фіброматозні вузли, що пояснює механізм зміни сприйнятливості ендометрія при лейоміомі матки. Крім того, нещодавно дослідники повідомили про тісний зв'язок між лейоміомою матки та розвитком хронічного ендометриту [27]

Kimura F. та співавт. повідомляють про високу поширеність серед пацієнток із неможливістю завагітніти хронічного ендометриту, а саме від 2,8 % до 56,8 % у жінок із безпліддям, від 14,0 % до 67,6 % – у жінок з повторними невдачами імплантації та від 9,3 % до 67,6 % – у жінок із звичним невиношуванням [57]. Загальна поширеність ХЕ в популяції складає до 70 %, за даними українських науковців [59].

Дотепер не встановлено роль мікробіому ендометрія у розвитку безпліддя. Раніше вважалось, що в нормальному ендометрії відсутні В-клітини

імунітету та плазмоцити, а саме середовище є стерильним. Втім новітні дослідження Moreno та співавт. 2016 року доводять, що зі зміною співвідношення лактобацил/умовно-патогенної мікрофлори ендометрія змінюється і частота імплантації, настання і прогресування вагітності та частота пологів [175]. Це є характерним і для хронічного ендометриту. При цьому численні імунні комплекси зазнають трансформування, з'являються лімфогістіоцитарні інфільтрати та плазматичні клітини, порушується секреція паракринних факторів з розвитком локальної імуносупресії і це в свою чергу викликає вторинні морфофункціональні зміни в слизовій оболонці, які стають першоосновою зниженої рецептивності ендометрія і недостатності імплантації, виникнення RIF та безпліддя.

В якості узагальнення аналізу літературних джерел варто сказати про важливість оцінки та належної підготовки стану порожнини матки та ендометрія як першопричин неуспішних спроб лікування безпліддя в циклах ЕКЗ при наявності у пацієнок безпліддя, обумовленого матковим фактором і зниженням імплантаційного потенціалу ендометрія, а саме при коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

На першому етапі дослідження було здійснено порівняння та оцінку ефективності ведення жінок із безпліддям та невдалими спробами лікування безпліддя методиками ДРТ в анамнезі відповідно до мети та поставлених завдань. Проведено порівняльний ретроспективний аналіз 130 медичних карт пацієнок із безпліддям. Усі жінки, залучені в дослідження, були розподілені на 3 клінічні групи. До першої групи дослідження увійшло 47 безплідних жінок із невдалими спробами ЕКЗ та лейоміомою матки, до другої – 53 жінки із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту та перенесеними неуспішними програмами ЕКЗ. 30 пацієнок із безпліддям, обумовленим чоловічим фактором, склали групу контролю. На основі загальноклінічних показників та анамнестичних даних виокремлено особливості, що притаманні даній когорті пацієнок. Проаналізовано особливості фолікулогенезу та стану гормонального забезпечення організму та їх вплив на подальші результати

стимуляції суперовуляції в протоколах із агоністами гонадотропін-релізінг гормону, такі як показники ембріологічного протоколу, частота настання вагітності, в тому числі клінічної, частота перерваних вагітностей, термінових пологів. Це в подальшому дозволяє обрати оптимальну тактику ведення таких пацієнок в циклах ЕКЗ та кріопротоколах підготовки до ембріотрансферу.

У більшості пацієнок двох основних груп дослідження, незалежно від наявності чи відсутності супутнього хронічного запального процесу ендометрія, наявна надмірна маса тіла (48,93 % у I досліджуваній групі та 52,83 % у II досліджуваній групі). Ряд авторів пов'язують надмірний індекс маси тіла із підвищеним ризиком виникнення ЛМ [291, 292], хоча у деяких наукових працях не висвітлюють взаємозв'язок маси тіла із виникненням міоматозних вузлів [293]

Серед супутніх гінекологічних захворювань найчастіше у обох групах дослідження зустрічались гіперпластичні процеси ендометрія, включаючи поліпи, за рахунок зміни рівнів статевих гормонів та впливу запального процесу на слизову оболонку порожнини матки, що зіставимо з іншими дослідженнями [51, 294]. Це в свою чергу призводить до порушення процесів проліферації, недостатності відторгнення ендометрія із попередніх МЦ та, як наслідок, формування поліповидних розростань, що чинять негативний вплив на результати програм ДРТ. Натомість у групі жінок на тлі коморбідного перебігу хронічного ендометриту та лейоміоми матки спостерігались урогенітальні інфекції частіше, ніж у групі пацієнок із лейміомою матки без супутнього хронічного ендометриту та групи контролю, про що в своїх працях вказують численні науковці [48].

Наявність патологій порожнини матки, так званий матковий фактор, відіграє роль як при безплідді, так і при невиношуванні вагітності, що підтверджують результати Carbonnel M. та співавт. [284]. У жінок нашого дослідження в анамнезі реєструються повторні епізоди втрат вагітності (RPL) на ранніх термінах (у 61,70 % жінок першої групи та 62,26 % - другої групи).

Поряд із проблемою невиношування, важливою та дискусійною проблемою сьогодення є так зване RIF – повторні невдачі імплантації ембріона в програмах ЕКЗ [7]. Провідну роль у етіопатогенезі RIF та RPL надають власне хронічному ендометриту.

Слід зазначити, що у нашому дослідженні жінки другої групи мали поєднання двох і більше факторів ризику щодо розвитку ХЕ. Зокрема, високий відсоток перенесених внутрішньоматкових хірургічних маніпуляцій та оперативних втручань у нашому дослідженні корелює із загальною тенденцією до вищої поширеності ХЕ після операцій кесаревого розтину, хірургічного переривання вагітності, встановлення та видалення внутрішньоматкових контрацептивів та інших втручань, що підтверджують у своїх дослідженнях ряд авторів [295, 296].

У 29,78 % жінок першої групи та 28,30 % – другої в анамнезі проведені діагностичні лапароскопії, основною метою яких, на момент обстеження на первинних ланках, був пошук причин безпліддя. Згодом, пацієнтки були скеровані у вузькоспеціалізовані заклади, зокрема клініки репродуктивної медицини та відділення ДРТ. Аналіз даних щодо попереднього лікування безпліддя у пацієнток, включених в дослідження, встановив застосування різних видів допоміжних репродуктивних технологій, які є основними підходами до відновлення втраченої фертильності, про що вказують численні наукові праці вітчизняних та зарубіжних авторів [297-299].

Щодо структури використаних методик, то в групах дослідження були наявні як простіші методики моніторингу овуляції та проведення ВМІ, так і цикли ЕКЗ із контрольованою оваріальною стимуляцією. Невдалі спроби ЕКЗ зазначено у всіх групах пацієнток нашого дослідження. Кількість проведених КОС в протоколах ЕКЗ коливалась від 1 до 3, а невдалих спроб ембріотрансферу в цих же пацієнток – від 2 до 5.

Попередні невдачі застосування циклів ЕКЗ-ЕТ можна пов'язати як відсутністю належної підготовки порожнини матки через наявність лейоміоми чи хронічного ендометриту, так і з негативним впливом цих патологій,



хронічного ендометриту в більшій мірі, на параметри гормонального профілю і в подальшому на ембріологічний вихід протоколів стимуляції.

Порівнюючи середні рівні концентрації основних гонадотропних та статевих гормонів у різні дні менструального циклу, виявлено характерні особливості у групі лейоміоми матки та у групі коморбідності з хронічним ендометритом. У пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом на початку менструального циклу (2-3 день) відмічається достовірна тенденція до зниження рівнів естрадіолу, а також вірогідне зниження рівня прогестерону на 21 день. Гормональний дисбаланс у цьому випадку пояснюється наявністю лейоміоми, тоді як інші зміни, а саме нижча концентрація АМГ і підвищений рівень ФСГ, пов'язані із стійким впливом хронічного запалення та оксидативного стресу. У дослідженні Tulić L. та співавт. висвітлено вплив оксидативного стресу, який може розвинути на тлі проведення КОС, на якість ооцитів та ембріонів, запліднення, частоти вагітності та її спонтанних переривань [300]. У нашому дослідженні прояви оксидативного стресу є більш вираженими і за рахунок запалення, тому це в подальшому спричинило характерні зміни при застосуванні у даної когорти пацієток довгого протоколу із агоністами ГнРГ.

Зокрема, при оцінці результатів стимуляції суперовуляції виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом ( $11,11 \pm 1,20$  днів). Ці пацієтки потребували як більшої стартової дози рФСГ ( $215,12 \pm 56,54$  МО), так і сумарно вищих загальних доз гонадотропінів ( $2350 \pm 90,5$  МО) на цикл стимуляції.

Порівнюючи показники протоколу стимуляції, виявлено найменшу кількість отриманих ооцитів ( $10,88 \pm 2,39$ ), в тому числі зрілих ( $8,92 \pm 1,32$ ), а також найбільшу кількість незрілих, глибоко незрілих та дегенеративних ооцитів ( $1,96 \pm 1,07$ ) у цій же групі поєднаного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту, а також, як наслідок, зареєстровано найнижчий вихід бластоцист,

100,00 % перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних, а також висока частота біохімічних та ектопічних вагітностей у другій групі дослідження вказують не тільки про порушену рецептивність ендометрія, а й про відсутність належної підготовки порожнини матки до виношування вагітності.

З метою уникнення повторних неуспішних циклів ЕКЗ-ЕТ нами була розроблена схема оптимальної корекції виявлених патологій із можливістю застосування до початку лікування безпліддя чи під час нього.

Для оцінки результативності комплексного застосування прегравідарної терапії та модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, що проходять лікування безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій, було проведено наступний етап дисертаційного дослідження – клінічний. На другому етапі було проведено обстеження та лікування 130 пацієток із безпліддям, яких, залежно від причини та пропонованої схеми лікування безпліддя, було розподілено на три клінічні групи.

До першої клінічної групи увійшло 42 пацієтки (32,31 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які отримували загальноприйнятту терапію хронічного ендометриту після проведення контрольованої овуляторної стимуляції суперовуляції за стандартною схемою.

До другої клінічної групи включили 58 пацієток (44,62 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які після протоколу КОС пройшли 14-тиденну антибактеріальну терапію з курсом пробіотиків протягом 20 днів у комплексі з внутрішньоматковою перфузією філграстиму (разова доза 100 мг) на 5-6-7 дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою на 10-12 дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою. Згідно з обраним протоколом ЕКЗ до проведення КОС та після проведеної пункції фолікулів до дня ембріотрансферу в кріопротоколі пацієтки додатково отримували прегравідарну терапію вітамінним комплексом з інозитолом

«FT500Plus» по 1 саше 1 раз на добу та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти «Пелвідол» у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців.

В обох групах було проведено відтермінований перенос ембріонів у протоколах кріоциклу через 3–4 місяці, переважно в природньому циклі з призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. В окремих випадках, за наявності показань та при неможливості застосування природніх циклів, – по довгому та короткому протоколах із застосування естроген-гестагенної ЗГТ.

Контрольну групу склали 30 жінок (23,07 %) із безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором. У цій групі підготовку до ембріотрансферу здійснювали у кріоциклі з використанням ЗГТ або у природньому циклі.

Діагноз хронічного ендометриту в основних досліджуваних групах був верифікований імуногістохімічно за допомогою маркера CD138 після попереднього проведення діагностичної/хірургічної гістероскопії або процедури пайпель біопсії ендометрія. Багато авторів підкреслюють важливість не лише патогістологічного дослідження біоптатів ендометрія, а й скринінгу на наявність інфільтрації плазматичними клітинами з метою виявлення ХЕ [74, 75, 160].

У жінок першої та другої груп дослідження наявне безпліддя при поєднаному перебігу двох гінекологічних патологій, а саме лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Тому важливим є раціональний підхід до лікування розладів фертильності при такій коморбідності. Оцінка порожнини матки та стану ендометрія є критично важливими для подальшої імплантації ембріона. У 100,00 % пацієток основних груп дослідження в анамнезі наявне попереднє застосування циклів ЕКЗ з проведенням КОС, а також безуспішні спроби ембріотрансферу. Саме тому, з метою виключення ризиків RIF та RPL, була запропонована нами модифікація підготовки та лікування, щоб вплинути на різні фактори патогенезу, починаючи від елімінації запалення і до покращення якісних параметрів ооцитів та ембріонів.

Застосування модифікованої схеми лікування безпліддя, що включає прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом (2000 мг) та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг) суттєво покращило параметри гормонального профілю у пацієток основних груп дослідження, при порівнянні показників до та після лікування. Статистично достовірні значення виявлено щодо рівнів ФСГ (зниження на 32,88 %), співвідношення ЛГ/ФСГ (підвищення на 81,54 %) прогестерону на 2-3 день та 21-23 день менструального циклу (зниження на 62,28 % та підвищення на 69,86 % відповідно).

Тривають дискусії щодо вибору оптимального протоколу стимуляції суперовуляції, оскільки пріоритет може надаватись тому чи іншому протоколу залежно від ряду чинників, таких як вік пацієнтки та стан її овуляторного резерву, наявність супутньої гінекологічної чи екстрагенітальної патології, що впливає на фертильність, індивідуальна переносимість препаратів, фінансові чи часові обмеження тощо [301].

Втім не варто ігнорувати і той факт, що наявність стійкого хронічного запалення в порожнині матки є пусковим фактором змін по всьому репродуктивному тракту жінки, в тому числі у маткових трубах та яєчниках. Зокрема доведено його негативний вплив на рівень АМГ [302]. В подальшому це чинить негативний вплив на результати стимуляції суперовуляції, оскільки за рахунок запальних змін у яєчниках та при зниженому рівні АМГ пацієнтки можуть потребувати вищих доз гонадотропінів та тривалішої стимуляції, а очікувана кількість ооцитів при цьому відповідно менша [303]. Для пацієток із лейоміомою матки частіше застосовують довгий протокол із агоністами гонадотропін-релізінг гормону, пояснюючи це додатковим терапевтичним ефектом препаратів а-ГнРГ на фіброматозні вузли [304]. Наявність більшої кількості фолікулів, що одночасно та більш синхронно ростуть, відносять до переваг цього протоколу, проте це також пов'язане із потребою застосування вищих доз гонадотропінів, яка в жінок з коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту є ще більш вираженою, про що згадувалось вище.

Отже, очікувані результати стимуляції суперовуляції овуляції та питання вибору оптимального протоколу є досить спірними для даної когорти жінок, проте перспективним є застосування у них короткого протоколу стимуляції суперовуляції із антагоністом гонадотропін-рилізінг гормону, що було використано нами як метод вибору від час другого етапу проведення дослідження.

За результатами стимуляції суперовуляції встановлено вірогідну залежність від схеми пропонованого лікування, а саме проведення прегравідарної терапії у жінок другої досліджуваної групи дає кращі результати, порівняно з першою групою пацієток без попередньої підготовки, у яких достовірно вищими були стартова доза рФСГ, тривалість стимуляції та тривалість введення ант-ГнРГ «Оргалутран», що свідчить про очікувану меншу кількість та нижчу якість ооцитів. При вірогідно нижчій, стосовно групи контролю, кількості фолікулів як в першій, так і в другій досліджуваних групах, тенденція до кращих кількісних та якісних показників зареєстрована у групі модифікованої схеми, про що свідчить найвищий вихід бластоцист, стосовно групи стандартної схеми та групи контролю. Отримані нами дані зіставимі із дослідженнями інших авторів [15].

Наступним етапом після проведення контрольованої стимуляції овуляції є відновний період пацієток після пункції з ретельним моніторингом стану яєчників та порожнини матки, що важливо для вибору оптимального протоколу підготовки ембріотрансферу. Слід зазначити, що усім пацієткам основних груп дослідження був рекомендований та проведений відтермінований кріоембріотрансфер з ряду взаємопов'язаних причин, таких як порушена рецептивність ендометрія в тому самому менструальному циклі, в якому була проведена КОС, наявність хронічного ендометриту, який потребує лікування, і порушення рецептивності внаслідок наявності лейоміоми матки та хронічного ендометриту. У дослідженні Не У. та співавторів доведено, що немає суттєвої різниці між частотою настання вагітності та живонародження в залежності від терміну проведення кріо-ЕТ, втім тривале відстрочення процедури пов'язане із

психологічними складнощами у пацієнок, що і так переживають безпліддя [305]. Саме тому, важливим питанням стало для нас проведення лікування хронічного ендометриту та належної підготовки до ембріотрансферу в адекватні терміни та без необґрунтованого затягування.

У дослідженні Vitagliano та співавт. доведено, що пацієнтки з пролікованим хронічним ендометритом за допомогою антибіотикотерапії демонструють кращі показники народжуваності, вагітності та імплантації [306]. Втім, окрім елімінації патогенних збудників, важливо відновити стан ендометрія та його рецептивність з метою підготовки до процесу імплантації. За даними Li J. та співавт. потенційний терапевтичний ефект має застосування комплексу антибактеріальної терапії і процедур внутрішньоматкового введення аутоплазми, що відображено у кращих результатах циклів ЕКЗ у пацієнок з хронічним ендометритом та невдачами імплантації, що пройшли зазначене лікування [12].

PRP-терапію застосовують в різних сферах медицини. Завдяки своєму протизапальному, антибактеріальному та проліферативному ефекту, вона знайшла застосування і в репродуктології. Автори повідомляють про терапевтичний ефект PRP при різних станах ендометрія, в тому числі при запаленні, спричиненому хронічним ендометритом, при тонкому нерцептивному ендометрії та повторних невдачах імплантації [307-309].

У клінічному випадку Sfakianoudis K. та співавт. представлено результати застосування внутрішньоматкового введення до 2,5 мл аутологічної плазми при резистентному хронічному ендометриті у жінки, що не дає адекватну відповідь на антибіотикотерапію та має шість невдалих спроб ембріотрансферу на донорських ооцитів, а саме відсутність маркера ХЕ у гістологічних зразках після процедури PRP та подальшу успішну імплантацію і клінічну вагітність, що завершилась пологами [310].

Численні наукові дослідження повідомляють про позитивний ефект введення в порожнину матки препарату гранулоцитарного

колонієстимулювального фактора людини на резистентний тонкий ендометрій в програмах кріоембріотрансферу [311, 312]. Варто відмітити, що більше досліджень з'являється і про вплив Г-КСФ на результативність програм ЕКЗ у пацієнток з порушеною рецептивністю ендометрія. Зокрема, автори повідомляють про вищі відсотки імплантації та клінічної вагітності після внутрішньоматової перфузії Г-КСФ та відновлення сприйнятливості ендометрія у жінок з повторними невдачами імплантації в циклах ембріотрансферу [313]. Таку ж кореляцію проводимо із даними нашого дослідження.

Підсумовуючи, варто відмітити, що значуще скорочення термінів лікування хронічного ендометриту, яке відмічалось у другій групі дослідження із застосуванням модифікованої схеми лікування, відносно групи стандартної терапії позитивно впливає на подальше лікування безпліддя, покращуючи фізичне здоров'я та психоемоційний стан пацієнток.

Проведення адекватної антибіотикотерапії препаратами широкого спектру дії протягом 14-ти днів з 20-тиденним курсом пробіотиків для відновлення мікробіому матки, а також потенціювання протизапального та регенеративного ефекту з відновленням рецептивності ендометрія за допомогою процедур внутрішньоматкової перфузії аутологічної плазми та препарату філграстиму в кріопротоколах підготовки до ембріотрансферу достовірно зменшує негативні прояви хронічного ендометриту та покращує репродуктивні результати лікування безпліддя в циклах ЕКЗ-ЕТ, що відображено у наших результатах.

Отже, доведена ефективність комплексного застосування у безплідних жінок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту прегравідарної терапії вітамінним комплексом з інозитолом та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти за 3-4 місяці перед проведенням КОС, а також модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту після КОС із додатковим проведенням процедур внутрішньоматкової перфузії препарату філграстиму та PRP-терапії ендометрія аутоплазмою в комплексній терапії хронічного ендометриту та в кріопротоколах підготовки до ембріотрансферу,

що підтверджується кращими клінічними результатами лікування безпліддя у даної когорти пацієнок, про що свідчать вищий відсоток досягнення клінічної вагітності, зниження частоти перерваних вагітностей та зростання відсотка термінових пологів. Зниження проявів оксидативного стресу за рахунок ліквідації вогнища стійкого запалення в порожнині матки та проведення адекватної протизапальної та імуномодулюючої терапії чинять безпосередній терапевтичний вплив на патогенез розладів фертильності у пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом. Це засвідчує перспективність подальших досліджень у цьому напрямку.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя у циклах екстракорпорального запліднення за рахунок оптимізації прегравідарної терапії, що включає застосування вітамінного комплексу з інозитолом (2000 мг) «FT500Plus» та препарату альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг) «Пелвідол» за 3-4 місяці до проведення КОС, та кріопротоколів ембріотрансферу із належною підготовкою стану порожнини матки та ендометрія при коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту, а саме застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту після КОС в комплексі з проведенням процедур внутрішньоматкової перфузії препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактора людини – філграстиму (100 мг) та PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами.

1. При ретроспективному аналізі у пацієнок з безпліддям та репродуктивним невдачами в анамнезі, при поєднаному перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту, встановлено характерні клініко-анамнестичні особливості, такі як ранній початок статевого життя, значуща кількість статевих партнерів, превалювання вторинної форми безпліддя, висока частота урогенітальних інфекцій, наявність більшої кількості перенесених, в основному внутрішньоматкових, хірургічних маніпуляцій чи оперативних втручань, що напряму пов'язано зі станом порожнини матки та зміненою рецептивністю ендометрія.

2. За даними ретроспективного аналізу у безплідних пацієнок з поєднаним перебігом хронічного ендометриту та лейоміоми матки реєструються характерні зміни стану репродуктивної системи внаслідок стійкого впливу хронічного запалення та оксидативного стресу, що обумовлює потребу у вищих дозах гонадотропінів на цикл стимуляції та більшої тривалості

КОС з наступним отриманням меншої загальної кількості ооцитів і більшої кількості з них незрілих, глибоко незрілих та дегенеративних, а також відповідно нижчим показником виходу бластоцист.

3. Модифікована схема лікування, що включає прегравідарну терапію препаратами інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти, вірогідно знижує концентрацію ФСГ на 32,88 %, підвищує співвідношення ЛГ/ФСГ на 81,54 %, знижує концентрацію прогестерону на 62,28 % на 2-3 день МЦ та підвищує на 69,86 % на 21-23 дні МЦ, стосовно групи стандартного лікування без запропонованої прегравідарної підготовки.

4. У результаті стимуляції суперовуляції у безплідних пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом за умов пройденої прегравідарної підготовки за 3-4 місяці перед протоколом КОС покращуються показники ембріологічного протоколу за рахунок зменшення проявів оксидативного стресу та запалення, а саме реєструється більша кількість отриманих ооцитів, в тому числі зрілих (МІІ), більша кількість правильно запліднених клітин (2PN) та, як наслідок, вищий вихід бластоцист.

5. Комплексне застосування запропонованої нами прегравідарної терапії перед циклами ЕКЗ, що включає препарати інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти, а також лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою із включенням процедур внутрішньоматкової перфузії філгратиму та PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою після КОС та в кріопротоколах при безплідді на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту сприяє зростанню відсотка досягнутих вагітностей, в тому числі клінічних, зменшенню відсотка перерваних вагітностей та відповідно зростанню частоти термінових пологів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок із безпліддям та попередніми невдалими спробами його лікування, а саме повторними невдачами імплантації ембріона в циклах ЕКЗ, виявлено прямий зв'язок між станом порожнини матки та ендометрія і подальшим репродуктивним прогнозом щодо настання та виношування вагітності. Це вказує на необхідність проведення комплексної оцінки (виявлення деформації порожнини чи патологічних утворів шляхом діагностичної та, за потреби, хірургічної гістероскопії із забором біоптатів ендометрія під час операції чи за допомогою пайпель-біопсії з подальшим імуногістохімічним скринінгом на наявність маркера CD138) та належної підготовки порожнини матки перед застосуванням ДРТ.

2. З метою покращення результативності циклів КОС в програмах ЕКЗ рекомендовано проводити комплексну прегравідарну підготовку, що включає модифікацію способу життя та харчування, а також використання додаткових вітамінних препаратів з мікроелементами та антиоксидантами. Щоденний прийом вітамінного комплексу «FT 500 Plus», що містить 2000 мг інозитолу (вітамін B<sub>8</sub>), 160 мг вітаміну С, 12 мг вітаміну Е, 3 мг лютеїну, 10 мг цинку, 55 мг селену, 400 мкг фолієвої кислоти (вітамін B<sub>9</sub>) та 50 мг глутатіону, разом із препаратом «Пелвідол» (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) рекомендований в середньому протягом 3-4 місяців – до початку КОС та в кріопротоколах підготовки до ЕТ.

3. Відтермінований кріоембріотрансфер рекомендовано проводити після закінчення курсу лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, що додатково до антибіотикотерапії з пробіотиками включає проведення внутрішньоматкових процедур PRP-терапії аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами, та перфузії Г-КСФ філграстиму для відновлення рецептивності та покращення імплантаційного потенціалу ендометрія.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Swan, S. (2021). *Count Down: How Our Modern World Is Threatening Sperm Counts, Altering Male and Female Reproductive Development, and Imperiling the Future of the Human Race*. Simon & Schuster Audio and Blackstone Publishing.
2. Юзько, О. М. (2016). Допоміжні репродуктивні технології України—25 років успіху. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН, 2(38), 393-396.
3. Бойчук, О. Г., & Дорофеєва, У. С. (2022). Досвід застосування PRP-терапії у жінок із непліддям пізнього репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 57-61.
4. Ombelet? W. (2020). WHO fact sheet on infertility gives hope to millions of infertile couples worldwide. *Facts Views Vis Obgyn*, 12(4), 249-251.
5. Eskew, A., Jungheim, E. (2017). A History of Developments to Improve in vitro Fertilization. *Mo Med*, 114(3), 156-159.
6. Urkendovna, A., & Aruzhan, A., Karina S. (2023). Uterine Fibroids: Retrospective Study with Analysis of Different Risk Factors. *Int J Womens Health Wellness*, 9: 52. doi.org/10.23937/2474-1353/1510152.
7. Ma J., Gao W., Li D. (2023). Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13:1061766. doi: 10.3389/fendo.2022.1061766. PMID: 36686483; PMCID: PMC9849692.
8. Cicinelli, E., Matteo, M., Trojano, G., Mitola, P. C., Tinelli, R., Vitagliano, A., Crupano, F. M., Lepera, A., Miragliotta, G., & Resta, L. (2018). Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American journal of reproductive immunology*, 79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
9. Zargar, M., Ghafourian, M., Nikbakht, R., Mir Hosseini, V., & Moradi Choghakabodi, P. (2020). Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and

Immunohistochemistry. *Journal of minimally invasive gynecology*, 27(1), 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>.

10. Bosteels, J., van Wessel, S., Weyers, S., Broekmans, F. J., D'Hooghe, T. M., Bongers, M. Y., & Mol, B. W. J. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD009461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub4>.

11. Song, D., Feng, X., Zhang, Q., Xia, E., Xiao, Y., Xie, W., & Li, T. C. (2018). Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reproductive biomedicine online*, 36(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008>.

12. Li, J., Li, X., Ding, J., Zhao, J., Chen, J., Guan, F., Deng, H., Zhou, M., Han, Y., Xiao, Z., & Yang J. (2023). Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 11, 1088586. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1088586>.

13. Hosseini, L., Shirazi, A., Naderi, M. M., Shams-Esfandabadi, N., Borjian Boroujeni, S., Sarvari, A., Sadeghnia S., Behzadi, B., & Akhondi, M. M. (2017). Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reproductive biomedicine online*, 35(4), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.007>.

14. Eftekhar, M., Sayadi, M., & Arabjahvani, F. (2014). Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial. *Iranian journal of reproductive medicine*, 12(10), 661–666.

15. Rago, R., Marcucci, I., Leto, G., Caponecchia, L., Salacone, P., Bonanni, P., Fiori, C., Sorrenti, G., & Sebastianelli, A. (2015). Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 29(4), 913–923.

16. Хміль С. В., Хміль Досвальд А. С., Хміль М. С., Маланчук Л. М., Геряк С. М., Корда І. В., & Багній Н. І. (2023). Клінічні результати в жінок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу в програмах допоміжних репродуктивних технологій . Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, (4), 81–87. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13687>.
17. Юзько, О. М., & Руденко, Н. Г. (2017). Досягнення та проблемні питання репродуктології України. Зб наук пр Асоц акушерів-гінекологів України, 2(40), 306-311.
18. Булавенко, О. В., & Коцюбська, І. Ю. (2017). Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок із ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 37-41.
19. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G D., Dyer, S., Racowsky, C., Mouzon, J., & Sokol, R. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Human Reproduction*, 32(9), 1786–1801.
20. Сніжко, Т. Б., Кравчук, І. В., Курташ, Н. Я., Куса, О. М., & Нейко, О. В. (2023). PRP терапія як методика вибору при гіпоплазії ендометрію. In *The 8th International scientific and practical conference “Trends, theories and ways of improving science”*(February 28–March 03, 2023) Madrid, Spain. International Science Group, 298.
21. Legese, N., Tura, A. K., Roba, K. T., & Demeke, H. (2023). The prevalence of infertility and factors associated with infertility in Ethiopia: Analysis of Ethiopian Demographic and Health Survey (EDHS). *PloS one*, 18(10), e0291912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291912>.
22. Горпинченко, І. І., & Романюк, М. Г. (2016). Чоловіче безпліддя: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування. *Health of Man*, (1 (56)), 8-17.

23. World Health Organization. (2023). Infertility prevalence estimates: 1990–2021.
24. Njagi, P., Groot, W., Arsenijevic, J., Dyer, S., Mburu, G., & Kiarie, J. (2023). Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Human reproduction open*, 2023(2), hoad007. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad007>.
25. Turner, K. A., Rambhatla, A., Schon, S., Agarwal, A., Krawetz, S. A., Dupree, J. M., & Avidor-Reiss, T. (2020). Male Infertility is a Women's Health Issue—Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed. *Cells*, 9(4), 990. <https://doi.org/10.3390/cells9040990>
26. Zhu, C., Yan, L., He, C., Wang, Y., Wu, J., Chen, L., & Zhang, J. (2022). Incidence and risk factors of infertility among couples who desire a first and second child in Shanghai, China: a facility-based prospective cohort study. *Reproductive health*, 19(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01459-x>.
27. Silva, A. B. P., Carreiró, F., Ramos, F., & Sanches-Silva, A. (2023). The role of endocrine disruptors in female infertility. *Molecular biology reports*, 50(8), 7069–7088. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08583-2>.
28. Malasevskaia, I., & Al-Awadhi, A. A. (2021). A New Approach for Treatment of Woman With Absolute Uterine Factor Infertility: A Traditional Review of Safety and Efficacy Outcomes in the First 65 Recipients of Uterus Transplantation. *Cureus*, 13(1), e12772. <https://doi.org/10.7759/cureus.12772>.
29. de Ziegler, D., Pirtea, P., & Ayoubi, J. M. (2019). Inflammation and uterine fibrosis: the possible role of chronic endometritis. *Fertility and sterility*, 111(5), 890–891. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.005>.
30. Sallée, C., Margueritte, F., Marquet, P., Piver, P., Aubard, Y., Lavoué, V., Dion, L., & Gauthier, T. (2022). Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 11(16), 4907. <https://doi.org/10.3390/jcm11164907>.
31. Moreno, I., Cicinelli, E., Garcia-Grau, I., Gonzalez-Monfort, M., Bau, D., Vilella, F., De Ziegler, D., Resta, L., Valbuena, D., & Simon, C. (2018). The

diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(6), 602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.

32. Freytag, D., Günther, V., Maass, N., & Alkatout, I. (2021). Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1455. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081455>.

33. Yang, Q., Ciebiera, M., Bariani, M. V., Ali, M., Elkafas, H., Boyer, T. G., & Al-Hendy, A. (2022). Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine reviews*, 43(4), 678–719. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>.

34. Vlahos, N. F., Theodoridis, T. D., & Partsinevelos, G. A. (2017). Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *BioMed research international*, 2017, 5926470. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>.

35. Navarro, A., Bariani, M. V., Yang, Q., & Al-Hendy, A. (2021). Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 633180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633180>.

36. Пісарева О. Л. (2015). Особливості анамнезу жінок з безпліддям та з різними типами субмукозних вузлів. *Здоров'я жінки*, (3), 182-184.

37. Makrygiannakis, A., Makrygiannakis, F., & Vrekoussis, T. (2021). Approaches to Improve Endometrial Receptivity in Case of Repeated Implantation Failures. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 613277. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.613277>.

38. Kara, M., Ozcan, S. S., Aran, T., Kara, O., & Yilmaz, N. (2019). Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring HOXA-10, HOXA-11, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecology and minimally invasive therapy*, 8(3), 118–122. [https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT\\_112\\_18](https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_112_18).



39. Ikhená, D. E., & Bulun, S. E. (2018). Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 25(5), 635–643. <https://doi.org/10.1177/1933719117725827>.
40. Kabodmehri, R., Etezadi, A., Sharami, S. H., Ghanaei, M. M., Hosseinzadeh, F., Heirati, S. F. D., & Pourhabibi, Z. (2022). The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *Journal of family medicine and primary care*, 11(2), 653–659. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_1470\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1470_21).
41. Choe, J., & Shanks, A. L. (2022). In Vitro Fertilization. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. PMID: 32965937.
42. Юзько, В. О., Юзько, О. М., Юзько, В. А., & Юзько, А. М. (2021). Порівняльна характеристика пацієток із безпліддям при застосуванні мелатоніну в комплексній підготовці до програм допоміжних репродуктивних технологій. *Буковинський медичний вісник*. 25( 3), 149-156.
43. Graham, M. E., Jelin, A., Hoon, A. H., Jr, Wilms Floet, A. M., Levey, E., & Graham, E. M. (2023). Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. *Developmental medicine and child neurology*, 65(1), 38–49. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15332>.
44. Ying, L. Y., Wu, L. H., & Loke, A. Y. (2015)/ The experience of Chinese couples undergoing in vitro fertilization treatment: perception of the treatment process and partner support. *PLoS One*;10 (10).
45. Ni, Y., Huang, L., Zhang, E., Xu, L., Tong, C., Qian, W., Zhang, A., & Fang, Q. (2022). Psychosocial correlates of fertility-related quality of life among infertile women with repeated implantation failure: The mediating role of resilience. *Frontiers in psychiatry*, 13, 1019922. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1019922>.
46. Семеняк, А. В., Юзько, О. М., Ніцович, І. Р., Семеняк, А. В., Юзько, А. М., & Ніцович, І. Р. (2018). Лейоміома матки та вагітність. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 8(2), 93-98.
47. Sarıdoğan, E., & Sarıdoğan, E. (2019). Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *Journal*

of the Turkish German Gynecological Association, 20(1), 55–59. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0148>.

48. Singh, N., & Sethi, A. (2022). Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA assisted reproduction*, 26(3), 538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.

49. Vitagliano, A., Laganà, A. S., De Ziegler, D., Cicinelli, R., Santarsiero, C. M., Buzzaccarini, G., Chiantera, V., Cicinelli, E., & Marinaccio, M. (2022). Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(9), 2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>.

50. Гуменецький, І. Є. (2016). Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 57-59.

51. Vaduva, C. C., Constantinescu, C., Serbanescu, M., Dara, L., Oancea, M. D., & Carp-Veliscu, A. (2023). The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *European review for medical and pharmacological sciences*, 27(18), 8895–8904. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202309\\_33810](https://doi.org/10.26355/eurrev_202309_33810).

52. Maenhoudt, N., De Moor, A., & Vankelecom, H. (2022). Modeling Endometrium Biology and Disease. *Journal of personalized medicine*, 12(7), 1048. <https://doi.org/10.3390/jpm12071048>.

53. Garcia-Alonso, L., Handfield, L. F., Roberts, K., Nikolakopoulou, K., Fernando, R. C., Gardner, L., Woodhams, B., Arutyunyan, A., Polanski, K., Hoo, R., Sancho-Serra, C., Li, T., Kwakwa, K., Tuck, E., Lorenzi, V., Massalha, H., Prete, M., Kleshchevnikov, V., Tarkowska, A., Porter, T., ... Vento-Tormo, R. (2021). Mapping the temporal and spatial dynamics of the human endometrium in vivo and in vitro. *Nature genetics*, 53(12), 1698–1711. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00972-2>.

54. Wang, W., Vilella, F., Alama, P., Moreno, I., Mignardi, M., Isakova, A., Pan, W., Simon, C., & Quake, S. R. (2020). Single-cell transcriptomic atlas of the

human endometrium during the menstrual cycle. *Nature medicine*, 26(10), 1644–1653. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1040-z>.

55. Shen, M., O'Donnell, E., Leon, G., Kisovar, A., Melo, P., Zondervan, K., Granne, I., & Southcombe, J. (2021). The role of endometrial B cells in normal endometrium and benign female reproductive pathologies: a systematic review. *Human reproduction open*, 2022(1), hoab043. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab043>.

56. Avramenko, N. V., Gridina I. B., & Lomeyko, H. A. (2015). Chronic endometritis, as a factor in the violations of women's reproductive health. *Zaporozhye Medical Journal*, (6). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.6.56307>.

57. Kimura, F., Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hirata, K., Takahashi, A., Tsuji, S., Takashima, A., Amano, T., Tsuji, S., Ono, T., Kaku, S., Kasahara, K., Moritani, S., Kushima, R., & Murakami, T. (2019). Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 45(5), 951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.

58. Liu, Y., Chen, X., Huang, J., Wang, C. C., Yu, M. Y., Laird, S., & Li, T. C. (2018). Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and sterility*, 109(5), 832–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>.

59. Косей, Н., Татарчук, Т., Ветох, Г., & Васильченко, Л. (2023). Сучасні світові тенденції вивчення етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного ендометриту. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 7–12. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286763>.

60. Takebayashi, A., Kimura, F., Kishi, Y., Ishida, M., Takahashi, A., Yamanaka, A., Takahashi, K., Suginami, H., & Murakami, T. (2014). The association between endometriosis and chronic endometritis. *PloS one*, 9(2), e88354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088354>.

61. Vitagliano, A., Cialdella, M., Cicinelli, R., Santarsiero, C. M., Greco, P., Buzzaccarini, G., Noventa, M., & Cicinelli, E. (2021). Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2182. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122182>.

62. Ждан, В. М., & Голованова, І. А. (2020). Громадське здоров'я в Україні: реалії, тенденції та перспективи. : колективна монографія / за заг. ред. проф. Ждана В. М. та проф. Голованової І. А. – Полтава : ТОВ «Фірма «Техсервіс». 279 с.

63. Тарановська О. О. (2022). Етіологічні аспекти формування хронічного ендометриту у жінок, що планують вагітність. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник медичної стоматологічної академії, 22(3-4), 12-16. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.12>.

64. Lax S. F. (2016). Endometritis : Seltene Erkrankung mit klinischer Relevanz? [Endometritis : Rare disease with clinical importance?]. *Der Pathologe*, 37(6), 521–525. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0237-x>.

65. Kyejo, W., Moshi, B., Gidion, D., Abeid, M., Somji, S., Kaguta, M., & Mgonja, M. (2023). A rare case report of tuberculosis endometritis in a private hospital Dar es salaam, Tanzania. *SAGE open medical case reports*, 11, 2050313X221150054. <https://doi.org/10.1177/2050313X221150054>

66. Di Spiezio Sardo, A., Palma, F., Calagna, G., Zizolfi, B., & Bifulco, G. (2016). Chronic Endometritis. InTech. doi: 10.5772/63023.

67. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Pinto, V., Marinaccio, M., Indraccolo, U., De Ziegler, D., & Resta, L. (2014). Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(5), 640–647. <https://doi.org/10.1177/1933719113508817..>

68. Perdhana, R., Sutrisno, S., Sugiri, Y. J., Baktiyani, S. C., & Wiyasa, A. (2016). Patients with secondary amenorrhea due to tuberculosis endometritis towards the induced anti-tuberculosis drug category 1. *The Pan African medical journal*, 24, 121. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.121.9709>
69. Kitaya, K., Takeuchi, T., Mizuta, S., Matsubayashi, H., & Ishikawa, T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*, 110(3), 344–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>.
70. Онисько, О. В., Корчинська, О. О., Андрашчікова, С, Жултакова, С., & Шлоссерова, А. (2019). Хронічний ендометрит як фактор невдалих спроб в допоміжних репродуктивних технологіях. *Likarska Sprava*, 7(8), 13-21.
71. Пирогова, В. І., Козловський, І. В., & Голота, Л. І. (2014). Лікування хронічного ендометриту у жінок з безпліддям. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 116-118.
72. Стрелко, Г. В., & Уланова, В. В. (2018). Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. *Здоров'я жінчини*, (4), 92-97.
73. Yasuo, T., & Kitaya, K. (2022). Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(11), 2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>.
74. Wang, S., Li, F., Zhang, W., Sui, X., & Hao, C. (2022). Investigation of the Relationship between Chronic Endometritis Manifestations under Hysteroscope and CD138 Expression. *Applied bionics and biomechanics*, 2022, 8323017. <https://doi.org/10.1155/2022/8323017>.
75. Puente, E., Alonso, L., Laganà, A. S., Ghezzi, F., Casarin, J., & Carugno, J. (2020). Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *International journal of fertility & sterility*, 13(4), 250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
76. Kitaya, K., Tada, Y., Hayashi, T., Taguchi, S., Funabiki, M., & Nakamura, Y. (2014). Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis

in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 72(4), 386–391. <https://doi.org/10.1111/aji.12277>.

77. Хміль Досвальд, А. С., & Маланчук, Л. М. (2022). Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (1), 103-109.

78. Wu, D., Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata, K., Takebayashi, A., Takashima, A., Takahashi, K., Kushima, R., Zhang, G., & Murakami, T. (2017). Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>.

79. Kitaya, K., Yasuo, T., Tada, Y., Hayashi, T., Iwaki, Y., Karita, M., Funabiki, M., Taguchi, S., Spillers, D., Nakamura, Y., & Yamada, H. (2014). Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histology and histopathology*, 29(9), 1113–1127. <https://doi.org/10.14670/HH-29.1113>.

80. Cicinelli, E., Vitagliano, A., Loizzi, V., De Ziegler, D., Fanelli, M., Bettocchi, S., Nardelli, C., Trojano, G., Cicinelli, R., Minervini, C. F., Leronni, D., & Viggiano, L. (2021). Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 471. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030471>.

81. Orciani, M., Caffarini, M., Biagini, A., Lucarini, G., Delli Carpini, G., Berretta, A., Di Primio, R., & Ciavattini, A. (2018). Chronic Inflammation May Enhance Leiomyoma Development by the Involvement of Progenitor Cells. *Stem cells international*, 2018, 1716246. <https://doi.org/10.1155/2018/1716246>.

82. Farris, M., Bastianelli, C., Rosato, E., Brosens, I., & Benagiano, G. (2019). Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment

options. *Therapeutics and clinical risk management*, 15, 157–178. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147318>.

83. Авраменко, Н. В., Барковський, Д. Є., Кабаченко, О. В., Лецин, Д. В. (2017). Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки. *Запорожский медицинский журнал*. 19(3). 381-386.

84. Косей, Н. В., Задорожна, Т. Д., Педаченко, Н. Ю., Ганжий, І. Ю., & Захаренко, Н. Ф. (2017). Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки.

85. Бойчук, О. Г., Агоди, М. К. (2020). Лейоміома матки—етіологія, патогенез, лікування в репродуктивному періоді жінки (огляд літератури). *Art of Medicine*, 2(14), 126-130.

86. Потапов, В. О., Шпонька, І. С., Медведєв, М. В., Бондарєва, В. О., & Гончарова-Білецька, Г. С. (2017). Сучасні принципи діагностички та органозберігаючого лікування лейоміоми матки.

87. Біла, В. В., Костенко, О. Ю., Слободяник, О. Я., Леуш, С. С., & Тер-Тумасова, А. Г. (2023). Гемоперитонеум внаслідок кровотечі з вени, що лежить на капсулі субсерозної лейоміоми матки (Клінічний випадок). *Репродуктивне здоров'я жінки*, (2), 43-46.

88. Buyukcelebi, K., Chen, X., Abdula, F., Duval, A., Ozturk, H., Seker-Polat, F., Jin, Q., Yin, P., Feng, Y., Wei, J. J., Bulun, S., Yue, F., & Adli, M. (2023). Engineered MED12 mutations drive uterine fibroid-like transcriptional and metabolic programs by altering the 3D genome compartmentalization. *Research square*, rs.3.rs-2537075. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2537075/v1>.

89. Запорожченко, М. Б. (2014). Роль фактору росту і кальцію в патогенезі лейоміоми матки проліферативного типу у жінок репродуктивного віку. *Вісник морфології*, (20, № 2), 413-416.

90. Lou, Z., Huang, Y., Li, S., Luo, Z., Li, C., Chu, K., Zhang, T., Song, P., & Zhou, J. (2023). Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990-2019: an age-period-

cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC public health*, 23(1), 916. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>.

91. Железов, Д. М. (2021). Лейоміома та репродуктивна функція. фронтір репродуктології та сучасного акушерства. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (2), 62–67. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12204>.

92. Zanolli, N. C., Bishop, K. C., Kuller, J. A., Price, T. M., & Harris, B. S. (2022). Fibroids and Fertility: A Comparison of Myomectomy and Uterine Artery Embolization on Fertility and Reproductive Outcomes. *Obstetrical & gynecological survey*, 77(8), 485–494. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001052>.

93. Grube, M., Neis, F., Brucker, S. Y., Kommos, S., Andress, J., Weiss, M., Hoffmann, S., Taran, F. A., & Krämer, B. (2019). Uterine Fibroids - Current Trends and Strategies. *Surgical technology international*, 34, 257–263.

94. Stewart, E. A., Cookson, C. L., Gandolfo, R. A., & Schulze-Rath, R. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(10), 1501–1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.

95. Kwas, K., Nowakowska, A., Fornalczyk, A., Krzycka, M., Nowak, A., Wilczyński, J., & Szubert, M. (2021). Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(7), 717. <https://doi.org/10.3390/medicina57070717>.

96. De La Cruz, M. S., & Buchanan, E. M. (2017). Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 95(2), 100–107.

97. Vilos, G. A., Allaire, C., Laberge, P. Y., Leyland, N., & special contributors (2015). The management of uterine leiomyomas. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 37(2), 157–178. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).

98. Голяновський, О. В., Качур, О. Ю., Будченко, М. А., Супрунюк, К. В., & Фролов, С. В. (2021). Лейоміома матки: сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5), 7-18.



99. Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., & Petraglia, F. (2018). Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *46*, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004>.
100. Lethaby, A., & Vollenhoven, B. (2015). Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ clinical evidence*, *2015*, 0814.
101. Somigliana, E., Reschini, M., Bonanni, V., Busnelli, A., Li Piani, L., & Vercellini, P. (2021). Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, *43*(1), 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.013>.
102. Al-Hendy, A., Myers, E. R., & Stewart, E. (2017). Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Seminars in reproductive medicine*, *35*(6), 473–480. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607264>.
103. Muawad, R., Dabbagh, R., & Sabr, Y. (2022). Association of health and lifestyle factors with uterine fibroids among Saudi women: A case-control study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *17*(6), 1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.06.005>.
104. Huang, D., Magaoay, B., Rosen, M. P., & Cedars, M. I. (2023). Presence of Fibroids on Transvaginal Ultrasonography in a Community-Based, Diverse Cohort of 996 Reproductive-Age Female Participants. *JAMA network open*, *6*(5), e2312701. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.12701>.
105. Expert Panel on GYN and OB Imaging, Ascher, S. M., Wasnik, A. P., Robbins J. B., Adelman M., Brook O. R., Feldman M. K., Jones L. P., Knavel Koepsel E. M., Patel-Lippmann K. K., Atlas M. N., VanBuren W., & Maturen, K. E. (2022). ACR Appropriateness Criteria® Fibroids. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, *19*(11S), 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.019>.
106. Barjon, K., & Mikhail, L. N. (2023). Uterine Leiomyomata. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
107. Sefah, N., Ndebele, S., Prince, L., Korasare, E., Agbleke, M., Nkansah, A., Thompson, H., Al-Hendy, A., & Agbleke, A. A. (2023). Uterine fibroids -

Causes, impact, treatment, and lens to the African perspective. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1045783. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1045783>.

108. Абдулрахман, А. М., Макарчук, О. М., Кантимир, С. О., Римарчук, М. І., & Вакалюк, Л. М. (2016). Органозберігаючий підхід у терапії лейоміоми матки. *Галицький лікарський вісник*, (23, число 1), 126-129.

109. Protic, O., Toti, P., Islam, M. S., Occhini, R., Giannubilo, S. R., Catherino, W. H., Cinti, S., Petraglia, F., Ciavattini, A., Castellucci, M., Hinz, B., & Ciarmela, P. (2016). Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and tissue research*, 364(2), 415–427. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2324-3>.

110. Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Zgliczyńska, M., Łukaszuk, K., Męczekalski, B., Kobierzycki, C., Łoziński, T., & Jakiel, G. (2018). The Role of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3869. <https://doi.org/10.3390/ijms19123869>.

111. Zannotti, A., Greco, S., Pellegrino, P., Giantomassi, F., Delli Carpini, G., Goteri, G., Ciavattini, A., & Ciarmela, P. (2021). Macrophages and Immune Responses in Uterine Fibroids. *Cells*, 10(5), 982. <https://doi.org/10.3390/cells10050982>.

112. Mishchenko, V. P., Zaporozhchenko, M. B., & Tantsiura, O. M. (2015). Корекція гормональних порушень при лейоміомі матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.1.4712>.

113. Reis, F. M., Bloise, E., & Ortiga-Carvalho, T. M. (2016). Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 34, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015>.

114. Хміль, С. В., Корда, І. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2017). Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, 4, 97-103. doi: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661

115. Potapov, V. A., Donskaya, Y. V., & Medvedev, M. V. (2014). Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейоміому матки та гіперплазію ендометрія. *Morphologia*, 8(1), 80-84.
116. Ali, M., Ciebiera, M., Vafaei, S., Alkhrait, S., Chen, H. Y., Chiang, Y. F., Huang, K. C., Feduniw, S., Hsia, S. M., & Al-Hendy, A. (2023). Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells*, 12(8), 1117. <https://doi.org/10.3390/cells12081117>.
117. Eulálio Filho, W. M. N., Soares, E. A. S., Lima, M. S. O., Brazil, E. D. D. N., Rodrigues, R. M. M., Zeron, R. M. C., Silva, B. B., & Costa, P. V. L. (2019). Evaluation of KI-67 expression in uterine leiomyoma and in healthy myometrium: a pilot study. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 65(12), 1459–1463. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1459>.
118. Strzałkowska, B., Dawidowicz, M., Ochman, B., & Świętochowska, E. (2021). The role of adipokines in leiomyomas development. *Experimental and molecular pathology*, 123, 104693. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104693>.
119. Lin, Y., Yang, C., Tang, J., Li, C., Zhang, Z. M., Xia, B. H., Li, Y. M., He, Q. Z., Lin, L. M., & Liao, D. F. (2020). Characterization and anti-uterine tumor effect of extract from *Prunella vulgaris* L. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02986-5>.
120. Yun, B. S., Seong, S. J., Cha, D. H., Kim, J. Y., Kim, M. L., Shim, J. Y., & Park, J. E. (2015). Changes in proliferating and apoptotic markers of leiomyoma following treatment with a selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 191, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.022>.
121. Lachova, V., Mitrengova, P., Melegova, N., Smetana, K., Jr, & Gal, P. (2020). Genistein Induces Bcl-2 Expression in Human Dermal Microvascular Endothelial Cells: a Short Report. *Folia biologica*, 66(4), 142–147.

122. Резніченко, Г. І., Резніченко, Н. Ю., & Потебня, В. Ю. (2016). Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. *Здоров'я жінки*, (3), 93-98.

123. Зайченко, Г. В., Сініцина, О. С., Карпенко, Н. О., Риженко, І. М., Стрига, О. А., Зайченко, А. В., ... & Стрига, Е. А. (2019). Розлади жіночого здоров'я внаслідок вікового дефіциту естрогенів та їх корекція (огляд літератури).

124. Stoica, R. A., Bistriceanu, I., Sima, R., & Iordache, N. (2014). Laparoscopic myomectomy. *Journal of medicine and life*, 7(4), 522–524.

125. Islam, M. S., Ciavattini, A., Petraglia, F., Castellucci, M., & Ciarmela, P. (2018). Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human reproduction update*, 24(1), 59–85. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx032>.

126. Laganà, A. S., Vergara, D., Favilli, A., La Rosa, V. L., Tinelli, A., Gerli, S., Noventa, M., Vitagliano, A., Triolo, O., Rapisarda, A. M. C., & Vitale, S. G. (2017). Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(5), 855–867. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4515-5>.

127. Plewka, D., Morek, M., Bogunia, E., Waloszek, J., & Plewka, A. (2016). Expression of VEGF isoforms and their receptors in uterine myomas. *Ginekologia polska*, 87(3), 166–177. <https://doi.org/10.17772/gp/60979>.

128. Запорожченко, М. Б. (2015). Імуногістохімічне дослідження лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. *Вісник морфології*, 2015, 21, № 1: 130-134.

129. Корнієнко, С. М. (2017). Ультрасонографічні критерії в диференційній діагностиці поліпів ендометрія та хронічного ендометриту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (21, № 1 (1)), 49-54.

130. Haiduk, A. D., & Romanenko, T. G. (2022). Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту. *Ukrainian Journal «Health of Woman»*, (1 (158)), 4-7.

131. Снопкова, Л. В., Черепова, В. І., Кандиба, Л. І., & Сикал, І. М. (2019). Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, (3), 68-72.

132. Тарановська, О. О., Ліхачов, В. К., Добровольська, Л. М., & Шиманська, Я. В. (2019). Спосіб неінвазивної діагностики хронічного ендометриту у жінок з репродуктивними втратами на етапі прегравідарної підготовки. Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»; Бюл.№4.Патент на корисну модель №132402. 2019 лют. 25.

133. Alonso, L., & Carugno, J. (2020). Chronic Endometritis: Three-dimensional Ultrasound and Hysteroscopy Correlation. *Journal of minimally invasive gynecology*, 27(5), 993–994. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.028>.

134. Tamer Said. (2021). Prediction of chronic endometritis using 2D and 3D transvaginal ultrasound examination in infertile women. *International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics and Gynecology* 10(3):865. DOI:10.18203/2320-1770.ijrcog20210701.

135. Абдуллаєв, В. Е. О. (2022, July). Роль гістероскопії у діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрію асоційованих з хронічним ендометритом. In *The 13 th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects”* (July 28-30, 2022) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2022. 595 p. (p. 56).

136. Okohue J. E. (2020). Overview of Hysteroscopy. *West African journal of medicine*, 37(2), 178–182.

137. Лоскутова, Т. О., Крячкова, Н. В., & Чулков, О. С. (2020). Діагностичні можливості імуногістохімічного маркера CD 138 у діагностиці хронічного ендометриту у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом. *Publishing House “Baltija Publishing”*.

138. Wang, S., Zhao, H., Li, F., Xu, Y., Bao, H., & Zhao, D. (2022). Higher Chronic Endometritis Incidences within Infertile Polycystic Ovary Syndrome Clinical Cases. *Journal of healthcare engineering*, 2022, 9748041. <https://doi.org/10.1155/2022/9748041>.
139. Marca, A., Gaia, G., Mignini Renzini, M., Alboni, C., & Mastellari, E. (2021). Hysteroscopic findings in chronic endometritis. *Minerva obstetrics and gynecology*, 73(6), 790–805. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04970-8>.
140. Gkrozou, F., Tsonis, O., Dimitriou, E., & Paschopoulos, M. (2020). In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 46(9), 1639–1650. <https://doi.org/10.1111/jog.14360>.
141. Pedachenko, N. Y., Tukhtarian, R. A., Avetis' yan, I. L., & Shemelko, T. L. (2021). Хронічний ендометрит та ендометріоз: чи є взаємозв'язок?. *Health of Society*, 10(3), 83-91.
142. Tatarchuk, T. F., & Herman, D. G. (2016). Endometrial polyps and micropolyps. Microbial landscape of the uterine cavity and its role in their formation. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (32), 14–21. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.32.14-21>.
143. Tsonis, O., Gkrozou, F., Dimitriou, E., Barmpalia, Z., Tsonis, K., Vatopoulou, A., & Paschopoulos, M. (2023). Hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis: a systematic review. *Human fertility (Cambridge, England)*, 1–14. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2265155>.
144. Park, H. J., Kim, Y. S., Yoon, T. K., & Lee, W. S. (2016). Chronic endometritis and infertility. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 43(4), 185–192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>.
145. Harzif, A. K., Anggraeni, T. D., Syaharutsa, D. M., & Hellyanti, T. (2021). Hysteroscopy Role for Female Genital Tuberculosis. *Gynecology and minimally invasive therapy*, 10(4), 243–246. [https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT\\_151\\_20](https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_151_20).

146. Grace, G. A., Devaleenal, D. B., & Natrajan, M. (2017). Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res*, 145, 425–36.

147. Романенко, Т. Г., & Гайдук, А. Д. (2022). Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 27-33.

148. Постоленко, В. Ю. (2020). Клініко-патогенетичні особливості порушення репродуктивної функції жінок з безпліддям та хронічним ендометритом. Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції із міжнародною участю спільно з Асоціацією гінекологів-ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі в Україні», 58-60.

149. Оріщак І., & Макаруч О. (2022). Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнок з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. *Perinatology and reproductology: from research to practice*, 2(2), 47-60.

150. Нікітіна, І., Микитин, К., & Горбонь, Н. (2022). Вплив інфекційного агента на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія у ранньому репродуктивному віці. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2 (50), 80-88.

151. Невгадовська, П. М., & Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношування вагітності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, 1 (67), 57-60.

152. Чечуга, С. Б., Невгадовська, П. М., & Ночвіна, О. А. (2022). Імуногістохімічні характеристики ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (65), 60-66.

153. Taylor, M., Jenkins, S. M., & Pillarisetty, L. S. (2023). Endometritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. PMID: 31985918.

154. Groth J. V. (2018). Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertility and sterility*, 109(5), 788. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.02.116>.
155. McQueen, D. B., Maniar, K. P., Hutchinson, A., Confino, R., Bernardi, L., & Pavone, M. E. (2021). Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertility and sterility*, 116(3), 855–861. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.036>.
156. Li, Y., Xu, S., Yu, S., Huang, C., Lin, S., Chen, W., Mo, M., Lian, R., Diao, L., Ding, L., & Zeng, Y. (2021). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138<sup>+</sup> cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women?. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 85(5), e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>.
157. Lozano, F. M., Bernabeu, A., Lledo, B., Morales, R., Diaz, M., Aranda, F. I., Llacer, J., & Bernabeu, R. (2021). Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 263, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>.
158. Giulini, S., Grisendi, V., Sighinolfi, G., Di Vinci, P., Tagliasacchi, D., Botticelli, L., La Marca, A., & Facchinetti, F. (2022). Chronic endometritis in recurrent implantation failure: Use of prednisone and IVF outcome. *Journal of reproductive immunology*, 153, 103673. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103673>.
159. Xiong, Y., Chen, Q., Chen, C., Tan, J., Wang, Z., Gu, F., & Xu, Y. (2021). Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*, 116(2), 413–421. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.036>.
160. Chen, Y. Q., Fang, R. L., Luo, Y. N., & Luo, C. Q. (2016). Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on



pregnancy: a cohort study. *BMC women's health*, 16(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.

161. Reszegi, A., Tátrai, P., Regős, E., Kovalszky, I., & Baghy, K. (2022). Syndecan-1 in liver pathophysiology. *American journal of physiology. Cell physiology*, 323(2), C289–C294. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00039.2022>.

162. Timmen, M., Hidding, H., Götte, M., Khassawna, T. E., Kronenberg, D., & Stange, R. (2020). The heparan sulfate proteoglycan Syndecan-1 influences local bone cell communication via the RANKL/OPG axis. *Scientific reports*, 10(1), 20510. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77510-3>.

163. Couchman J. R. (2021). Syndecan-1 (CD138), Carcinomas and EMT. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4227. <https://doi.org/10.3390/ijms22084227>.

164. Xu, Y., Mei, J., Diao, L., Li, Y., & Ding, L. (2020). Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 84(3), e13255. <https://doi.org/10.1111/aji.13255>.

165. Peng, J., Guo, F., Liu, H., Gu, Z., Zeng, Z., Li, M., Zeng, H., & Liang, X. (2022). Correlation between hysteroscopy findings in patients with hydrosalpinx and chronic endometritis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 157(2), 471–475. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13895>.

166. Holzer, I., Ott, J., Kurz, C., Hofstetter, G., Hager, M., Kuessel, L., & Parry, J. P. (2021). Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study. *Journal of minimally invasive gynecology*, 28(11), 1876–1881. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.011>.

167. Qu, D., Yang, M., Tong, L., Yu, X., Jing, Q., Yang, Y., & Zhou, H. (2021). Combination of Dydrogesterone and Antibiotic Versus Antibiotic Alone for Chronic Endometritis: a Randomized Controlled Trial Study. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(11), 3073–3080. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00583-6>.

168. Díaz-Bertrana, M. L., Deleuze, S., Pitti Rios, L., Yeste, M., Morales Fariña, I., & Rivera Del Alamo, M. M. (2021). Microbial Prevalence and Antimicrobial Sensitivity in Equine Endometritis in Field Conditions. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(5), 1476. <https://doi.org/10.3390/ani11051476>.

169. Cicinelli, E., Cicinelli, R., & Vitagliano, A. (2021). Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertility and sterility*, 115(6), 1445–1446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.025>.

170. Liu, J., Liu, Z. A., Liu Y., Cheng, L., & Yan, L. (2022). Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*, 9, 980511. doi: 10.3389/fmed.2022.980511. PMID: 36405621; PMCID: PMC9669752.

171. Jung D., Machida K., Nakao Y., Kindaichi T., Ohashi A., & Aoi Y. (2021). Triggering Growth via Growth Initiation Factors in Nature: A Putative Mechanism for *in situ* Cultivation of Previously Uncultivated Microorganisms. *Frontiers in microbiology*, 12, 537194. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.537194>.

172. Providers Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis | EMMA Retrieved from [igenomix.com](https://igenomix.com).

173. Analysis of Infectious Chronic Endometritis | ALICE | Retrieved from [igenomix.com](https://igenomix.com).

174. Moreno, I., Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Gonzalez-Monfort, M., Bahçeci, M., Barrionuevo, M. J., ... & Simon, C. (2022). Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 10(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>.

175. Moreno, I., Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazán, J., Alonso, R., Alamá, P., Remohí, J., Pellicer, A., Ramon, D., & Simon, C. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on

implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.

176. Takimoto, K., Yamada, H., Shimada, S., Fukushi, Y., & Wada, S. (2023). Chronic Endometritis and Uterine Endometrium Microbiota in Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Biomedicines*, 11(9), 2391. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092391>.

177. Moreno, I., & Franasiak, J. M. (2017). Endometrial microbiota-new player in town. *Fertility and sterility*, 108(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>.

178. Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., Savelkoul, P. H. M., Morré, S. A., de Jonge, J. D., Poort, L., Cuypers, W. J. S. S., Beckers, N. G. M., Broekmans, F. J. M., Cohlen, B. J., den Hartog, J. E., Fleischer, K., Lambalk, C. B., Smeenk, J. M. J. S., Budding, A. E., & Laven, J. S. E. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 34(6), 1042–1054. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez065>.

179. Cheng, L., Yu, H. Y., Wu, Y., Bao, C. Y., Yang, B. C., Man, Y., Sun, Y., Yan, X. L., & Zhou, X. D. (2019). *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*, 37(1), 7–12. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2019.01.002>.

180. Iwam, N., Kawamata, M., Ozawa, N., Yamamoto, T., Watanabe, E., Mizuuchi, M., Moriwaka, O. & Kamiya, H. (2020). Efficacy of Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis and Analysis of Infectious Chronic Endometritis in In Vitro Fertilisation Outcome in Women with Recurrent Implantation Failure. *Repro Health. Abstract Review No: AR3*, 6(1), 27-29.

181. Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Bau, D., Gonzalez-Monfort, M., Vilella, F., Moreno, I., & Simon, C. (2019). Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 8(4), 205. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040205>.

182. Franasiak, J. M., & Scott, R. T. (2017). Endometrial microbiome. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 29(3), 146–152. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000357>.
183. Pu, S., Wang, M., Wang, J., Zhang, Q., Ma, X., Wang, R., Yu, S., Wang, L., & Pan, Y. (2023). Metagenomic analysis reveals a dynamic microbiome with diversified adaptive functions that respond to ovulation regulation in the mouse endometrium. *BMC genomics*, 24(1), 615. <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09712-8>.
184. Franasiak, J. M., Werner, M. D., Juneau, C. R., Tao, X., Landis, J., Zhan, Y., Treff, N. R., & Scott, R. T. (2016). Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(1), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>.
185. Becker, A. A. M. J., Munden, S., McCabe, E., Hurley, D., Fanning, S., Chapwanya, A., & Butaye, P. (2023). The Endometrial Microbiota-16S rRNA Gene Sequence Signatures in Healthy, Pregnant and Endometritis Dairy Cows. *Veterinary sciences*, 10(3),215.
186. Chen, P., Guo, Y., Fang, C., & Li, T. (2021). Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. Oct 4;12:748447. doi: 10.3389/fimmu.2021.748447. PMID: 34671363; PMCID: PMC8521098.
187. Liang, H., Cai, R., Li, C., Glendon, O. H. M., Chengcheng, H., & Yan, H. (2022). High-throughput sequencing of 16S rRNA gene analysis reveals novel taxonomic diversity among vaginal microbiota in healthy and affected sows with endometritis. *Research in veterinary science*, 143, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.12.003>.
188. Fujii, S., & Oguchi, T. (2023). Age- and endometrial microbiota-related delay in development of endometrial receptivity. *Reprod Med Biol*, 22(1):e12523. doi: 10.1002/rmb2.12523. PMID: 37383030; PMCID: PMC10298046.

189. Hadjidekova, S., Parvanov, D., Tihomirova, T., Chapanova, S., Staneva, R., Rukova, B., ... & Stamenov, G. (2023). P-715 NGS-based metagenome analysis of endometrial microbiome in women with implantation failure after in vitro fertilization: results of a prospective cohort study. *Human Reproduction*, 38(Supplement\_1), dead093-334.

190. Iwami, N., Komiya, S., Asada, Y., Tatsumi, K., Habara, T., Kuramoto, T., ... & Kamiya, H. (2022). P-384 Efficacy of endometrial microbiome metagenomic analysis with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss: multicenter study in Japan. *Human Reproduction*, 37(Supplement\_1), deac105-068.

191. Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Bau, D., Gonzalez-Monfort, M., Vilella, F., Moreno, I., & Simon, C. (2019). Taxonomical and functional assessment of the endometrial microbiota in a context of recurrent reproductive failure: a case report. *Pathogens*, 8(4), 205.

192. Tao, X., Franasiak, J. M., Zhan, Y., Scott III, R. T., Rajchel, J., Bedard, J., ... & Chu, T. (2017). Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: Next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. *Human Microbiome Journal*, 3, 15-21.

193. Reschini, M., Benaglia, L., Ceriotti, F., Borroni, R., Ferrari, S., Castiglioni, M., ... & Uceda Renteria, S. (2022). Endometrial microbiome: Sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Scientific Reports*, 12(1), 8467.

194. Leoni, C., Ceci, O., Manzari, C., Fosso, B., Volpicella, M., Ferrari, A., ... & Ceci, L. R. (2019). Human endometrial microbiota at term of normal pregnancies. *Genes*, 10(12), 971.

195. Макаренко, М. В., Говсеєв, Д. О., Мартинова, Л. І., & Месропян, К. В. (2017). Клінічний випадок поєднання лейоміоми матки та вагітності. *Здоров'я жінки*, (3), 65-68.

196. Römer, T., Doubek, K., & Foth, D. (2017). Симптоматична міома матки: цільова медикаментозна терапія Консенсусна позиція експертної зустрічі. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (38), 35-41.
197. Чайка, К. В., Корниенко, С. М., & Писарева, О. Л. (2014). Новые подходы в диагностике субмукозной миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*, (19, № 2), 64-68.
198. Gomez, E., Nguyen, M. L. T., Fursevich, D., Macura, K., & Gupta, A. (2021). MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids. *Abdominal Radiology*, 46, 2146-2155.
199. Jondal, D. E., Wang, J., Chen, J., Gorny, K. R., Felmlee, J., Hesly, G., ... & Woodrum, D. A. (2018). Uterine fibroids: correlations between MRI appearance and stiffness via magnetic resonance elastography. *Abdominal Radiology*, 43, 1456-1463.
200. Gao, M., Bhosale, P., Devine, C., Palmquist, S., & Javadi, S. (2023, October). US, MRI, CT performance and interpretation of uterine masses. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. WB Saunders.
201. Görgülü, F. F., & Okçu, N. T. (2021). Which imaging method is better for the differentiation of adenomyosis and uterine fibroids?. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(5), 102002.
202. Shahzad, A., Mushtaq, A., Sabeeh, A. Q., Ghadi, Y. Y., Mushtaq, Z., Arif, S., ... & Jamil, F. (2023, May). Automated Uterine Fibroids Detection in Ultrasound Images Using Deep Convolutional Neural Networks. In *Healthcare* (Vol. 11, No. 10, p. 1493). MDPI.
203. Orishchak, I., Henyk, N., & Lytvyn, N. (2022). 108 Uterine myoma and pregnancy in late reproductive age women: What to do?. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 270, e7.
204. Palheta, M. S., Medeiros, F. D. C., & Severiano, A. R. G. (2023). Reporting of uterine fibroids on ultrasound examinations: an illustrated report template focused on surgical planning. *Radiologia Brasileira*, 56, 86-94.

205. Awiwi, M. O., Badawy, M., Shaaban, A. M., Menias, C. O., Horowitz, J. M., Soliman, M.,... Elsayes, K. M. (2022). Review of uterine fibroids: imaging of typical and atypical features, variants, and mimics with emphasis on workup and FIGO classification. *Abdominal radiology (New York)*, 47(7), 2468–2485. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03545-x>.
206. Fernandez, H. (2014). Une pathologie qui reste strictement bénigne. *Fibromes utérins [Uterine fibroids]. La Revue du praticien*, 64(4), 540–544.
207. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 січня 2023 року № 147 Про затвердження Стандартів медичної допомоги "Лейоміома матки". Retrieved from [https://www.dec.gov.ua/cat\\_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/](https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/).
208. Хміль, С. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2018). Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, 4, 51-55. doi 10.11603/1681-2786.2018.4.10030
209. Bosteels, J., van Wessel, S., Weyers, S., Broekmans, F. J., D'Hooghe, T. M., Bongers, M. Y., & Mol, B. W. J. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD009461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub4>.
210. Haas, J., & Casper, R. F. (2022). Observations on clinical assessment of endometrial receptivity. *Fertility and sterility*, 118(5), 828–831. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.014>.
211. Fascilla, F. D., Cramarossa, P., Cannone, R., Olivieri, C., Vimercati, A., & Exacoustos, C. (2016). Ultrasound diagnosis of uterine myomas. *Minerva ginecologica*, 68(3), 297–312.
212. Kumar, K., Pajai, S., Baidya, G. R., & Majhi, K. (2023). Utility of Saline Infusion Sonohysterography in Gynecology: A Review Article. *Cureus*, 15(2), e35424. doi: 10.7759/cureus.35424. PMID: 36987479; PMCID: PMC10040238.).

213. Думанська, В. П. (2018). Внесок новітніх репродуктивних технологій у народжуваність в Україні. Демографія та соціальна економіка, (2), 82-93.

214. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09 вересня 2013 року №787 Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.

215. Капустін, Е. В., & Геревич, Г. Й. (2016). Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності. Акушерство. Гінекологія. Генетика, (2 (2)), 30-33.

216. Хміль, С. В., Хміль, М. С., Микула, Р. П., Пелех, Л. Б., & Баран, Р. Б. (2016). Критерії оцінки якості яйцеклітин у програмах екстракорпорального запліднення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 144-147.

217. Sánchez-Pavón, E., Mendoza, H., García-Ferreira, J. (2022). Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. JBRA assisted reproduction, 26(1), 129–141. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210047>.

218. Zhang, Y., Fu, X., Gao, S., Gao, S., Gao, S., Ma, J., & Chen, Z. J. (2023). Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01106-5>.

219. Ortega, I., & García Velasco, J. A. (2015). Progesterone supplementation in the frozen embryo transfer cycle. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 27(4), 253–257. <https://doi.org/10.1097/GCO.000000000000184>.

220. Lee, J. C., Badell, M. L., & Kawwass, J. F. (2022). The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 20(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00869-z>.

221. Movahedi, S., Aleyasin, A., Agahosseini, M., Safdarian, L., Abroshan, S., Khodaverdi, S., & Fallahi, P. (2018). Endometrial Preparation for Women



Undergoing Embryo Transfer Frozen-Thawed Embryo Transfer With and Without Pretreatment With Gonadotropin Releasing Hormone Agonists. *J Family Reprod Health*, 12(4), 191-196. PMID: 31239846; PMCID: PMC6581662.

222. Mumusoglu, S., Polat, M., Ozbek, I. Y., Bozdog, G., Papanikolaou, E. G., Esteves, S. C., Humaidan, P., & Yarali, H. (2021). Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 12, 688237. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688237>.

223. Patel, J. A., Patel, A. J., Banker, J. M., Shah, S. I., & Banker, M. (2021). Effect of Endometrial Thickness and duration of Estrogen Supplementation on *In Vitro* Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes in Fresh Ovum/Embryo Donation Cycles. *Journal of human reproductive sciences*, 14(2), 167–174. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_60\\_20](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_60_20).

224. Хміль, С. В., Кулик, І. І., Бойчук, А. В., Геряк, С. М., Маланчин, І. М., Корда, І. В., ... & Бегош, Б. М. (2022). Склеротерапія та допоміжні репродуктивні технології у лікуванні пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (1), 75-80.

225. Хміль, С. В., Бойчук, А. В., Геряк, С. М., Хміль, М. С., Дроздовська, Ю. Б., Корда, І. В., ... Франчук, У. Я. (2022). Сучасні концепції лікування жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 159–165. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13146>.

226. Canosa, S., Paschero, C., Carosso, A., Leoncini, S., Mercaldo, N., Gennarelli, G., Benedetto, C., & Revelli, A. (2020). Effect of a Combination of Myo-Inositol, Alpha-Lipoic Acid, and Folic Acid on Oocyte Morphology and Embryo Morphokinetics in non-PCOS Overweight/Obese Patients Undergoing IVF: A Pilot, Prospective, Randomized Study. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2949. <https://doi.org/10.3390/jcm9092949>.

227. Бондаренко, В. А., Минухин, А. С., & Скорняков, Е. И. (2016). Динамика функционального состояния семенников и уровня гомоцистеина в

крови под влиянием терапии антиоксидантного препарата Феролл в комплексе с Нейровитаном у мужчин с бесплодием. *Здоровье мужчины*, (1), 138-141.

228. Горпинченко, I. I., Савченко, В. С., Нуріманов, К. Р., Порошина, Т. В., & Драннік, Г. М. (2016). Проблемы идиопатического мужского бесплодия. *Health of Man*, (1 (56)), 133-137.

229. Al-Inany, H. G., Youssef, M., Aboulghar, M., Broekmans, F. J., Sterrenburg, M. D., & Smit, J. G. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.

230. Jungheim, E. S., Meyer, M. F., & Broughton, D. E. (2015). Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med.*, 33(2), 77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25734345; PMCID: PMC4627694.

231. Siristatidis, C. S., Gibreel, A., Basios, G., Maheshwari, A., & Bhattacharya, S. (2015). Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. [DOI: 10.1002/14651858.CD006919.pub4].

232. Melo, P., Eapen, A., Chung, Y., Jev, Y., Price, M. J., Sunkara, S. K., ... & Coomarasamy, A. (2022). Controlled ovarian stimulation (COS) protocols for assisted reproduction: a Cochrane systematic review and network meta-analysis, *Human Reproduction*, 37(1), deac104.009, <https://doi.org/10.1093/humrep/deac104.009>.

233. Venetis, C. A., Storr, A., Chua, S. J., Mol, B. W., Longobardi, S., Yin, X., & D'Hooghe, T. (2023). What is the optimal GnRH antagonist protocol for ovarian stimulation during ART treatment? A systematic review and network meta-analysis. *Human reproduction update*, 29(3), 307–326. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac040>.

234. Jing, M., Lin, C., Zhu, W., Tu X., Chen, Q., Wang, X., Zheng, Y., & Zhang, R. (2020). Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and

GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization. *Sci Rep*, 10(1):8732. doi: 10.1038/s41598-020-65558-0. PMID: 32457475; PMCID: PMC7251086.

235. Nikbakht, R., & Dorfeshan, P. (2021). Assisted Reproductive Techniques and submucous myoma. *JBRA Assist Reprod*, 25(4), 650-652. doi: 10.5935/1518-0557.20210042. PMID: 34415133; PMCID: PMC8489814.

236. Tian, L. F., Tan, J., Zou, Y., Su, Q., Li, Y., Xu, D. F., & Wu, Q. F. (2019). Mild starting dosage ovarian stimulation combined with a modified prolonged GnRH-a protocol improved IVF/ICSI outcomes in normal ovarian responders. *Arch Med Sci*, 15(5), 1294-1300. doi: 10.5114/aoms.2019.85145. Epub 2019 May 16. PMID: 31572476; PMCID: PMC6764311.

237. Hodgson, R., Bhave Chittawar, P., & Farquhar, C. (2017). GnRH agonists for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD012846. doi: 10.1002/14651858.CD012846. PMCID: PMC6485466.

238. Park, M., Song, M. S., Kang, B. H., Song, S. Y., Lee, G. W., Jung, Y. W., Shin, W. K., Ko, Y. B., Lee, K. H., & Yoo, H. J. (2022). The efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic myomectomy for large-sized submucosal leiomyoma. *Medicine*, 101(31), e29726. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029726>.

239. Гермак, В. М., Маноліївна, С. В. (2023). Розвиток у галузі екстракорпорального запліднення: огляд літератури. In The 4 th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society”(June 19-21, 2023) SPC “Sci-conf. com. ua”, Kyiv, Ukraine. 2023. 1281 с., 91.

240. Kadoura, S., Alhalabi, M., & Nattouf, A. H. (2022). Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 12(1), 4456. doi: 10.1038/s41598-022-08400-z. PMID: 35292717; PMCID: PMC8924277.

241. Kamath, M. S., Bosteels, J., D'Hooghe, T. M., Seshadri, S., Weyers, S., Mol, B. W. J., Broekmans, F. J., & Sunkara, S. K. (2019). Screening hysteroscopy in

subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.*, 16;4(4). CD012856. doi: 10.1002/14651858.CD012856.pub2. PMID: 30991443; PMCID: PMC6472583.

242. Lasmar, R. B., & Lasmar, B. P. (2017). *Limiting Factors of Office Hysteroscopic Myomectomy. Hysteroscopy.* Springer; Berlin/Heidelberg, Germany, 357–362.

243. Lasmar, R. B., Lasmar, B. P., & Moawad, N. S. (2022). Hysteroscopic myomectomy. *Medicina (Kaunas)*, 58(11), 1627. doi: 10.3390/medicina58111627. PMID: 36422166; PMCID: PMC9692806.

244. Metwally, M., Raybould, G., Cheong, Y. C., & Horne, A. W. (2020). Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1(1):CD003857. doi: 10.1002/14651858.CD003857.pub4. PMID: 31995657; PMCID: PMC6989141.

245. Mercurio, A., Della Corte, L., Boccia, D., Palumbo, M., Reppuccia, S., Buonfantino, C., Cuomo, L., Borgo, M., Zitiello, A., De Angelis, M. C., Laganà, A. S., Bifulco, G., & Giampaolino, P. (2023). Myomectomy in infertile women: More harm than good? *Front Surg.*, 10:1151901. doi: 10.3389/fsurg.2023.1151901. PMID: 37139194; PMCID: PMC10150951.

246. Wise, L. A., Thomas, L., Anderson, S., Baird, D. D., Anchan, R. M., Terry, K. L., ... & Stewart, E. A. (2022). Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study. *Fertil Steril.*, 117(5), 1083-1093. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.013. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216832; PMCID: PMC9081130.

247. Kameda, S., Toyoshima, M., Tanaka, K., Fujii, O., Iida, S. I., Yaegashi, N., Murakami, T., & Hoshi, K. (2018). Utility of Laparoscopic Uterine Myomectomy as a Treatment for Infertility with No Obvious Cause Except for Uterine Fibroids. *Gynecol Minim Invasive Ther.*, 7(4), 152-155. doi: 10.4103/GMIT.GMIT\_2\_18. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30306033; PMCID: PMC6172875.

248. Tanos, V., Berry, K. E., Frist, M., Campo, R., & DeWilde, R.L. (2018). *Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy.*

Biomed Res Int, 8250952. doi: 10.1155/2018/8250952. PMID: 29693017; PMCID: PMC5859837.

249. Cheng, X., Huang, Z., Xiao, Z., & Bai, Y. (2022). Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(8), 1797–1813. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>.

250. Yinglan, Z., Li, X., & Su, H. (2023). Benefits of antibiotics and the optimal time interval between biopsy and the next embryo transfer in patients with chronic endometritis. *Medicine*, 102(37), e34650. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034650>.

251. Kitaya, K., Tanaka, S. E., Sakuraba, Y., & Ishikawa, T. (2022). Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(8), 1839–1848. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02528-7>.

252. Mackeen, A. D., Packard, R. E., Ota, E., & Speer, L. (2015). Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2. CD001067. doi: 10.1002/14651858.CD001067.pub3. PMID: 25922861; PMCID: PMC7050613.

253. Mishra, S., Sahu, S. K., Panigrahi, S., Biswal, S. S., Mishra, S. R., Ranjan, R., Mohanty, D. N., Pattnaik, B., & Das, S. (2018). Comparative therapeutic efficacy of levofloxacin, ornidazole and alpha tocopherol combination with prostaglandin F<sub>2α</sub> on *IL-6* and *IL-10* transcript level in longstanding cases of endometritis in crossbreed Jersey cows. *Iranian journal of veterinary research*, 19(3), 217–224.

254. Luncan, M., Huniadi, A., Bimbo-Szuhai, E., Botea, M., Zaha, I., Stefan, L., ... & Şandor, M. I. (2022). The effectiveness of intrauterine antibiotic infusion versus oral antibiotic therapy in the treatment of chronic endometritis in patients during IVF (in vitro fertilization) procedures. *BMC women's health*, 22(1), 529. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02128-8>.

255. Taranovska, O. (2022). Aetiological aspects of the development of chronic endometritis in women who plan their pregnancy. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 12-16.

256. Пирогова, В. І., & Шурпак, С. О. (2015). Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоров'є жінчини*, (6), 60-64.

257. Зафт, В. Б., Рыкова, О. В., Зафт, А. А., Клімова, Ж. О., Бойко, І. В., & Галицька, В. В. (2015). Проблема дефіциту вітаміну D. *Reproductive endocrinology*, (23), 75-78.

258. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., Хміль Досвальд, А. С., & Маланчук, Л. М. (2019). Ефективність використання вітаміну D у комплексному лікуванні безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 103–110. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10912

259. Татарчук, Т. Ф., Булаченко, О. В., Капшук, І. М., & Тарнопольська, В. О. (2015). Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я. *Український медичний часопис*, (5), 56-61.

260. Ларіна, О. В. (2017). Вплив дефіциту вітаміну D на стан репродуктивного здоров'я жінки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, (3), 28-34.

261. Татарчук, Т. Ф., Дейнюк, К. Д., Занько, О. В., Юско, Т. І., & Тарнопольська, В. О. (2018). Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. *Reproductive endocrinology*, (41), 84-94.

262. Bhurke, A. S., Bagchi, I. C., & Bagchi, M. K. (2016). Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 75(3), 237–245. <https://doi.org/10.1111/aji.12473>.

263. Griesinger, G., Blockeel, C., Kahler, E., Pexman-Fieth, C., Olofsson, J. I., Driessen, S., & Tournaye, H. (2020). Dydrogesterone as an oral alternative to

vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PloS one*, 15(11), e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>.

264. Mizrachi, Y., Weissman, A., Rozen, G., Rogers, P. A. W., Stern, C., & Polyakov, A. (2022). Timing of progesterone luteal support in natural cryopreserved embryo transfer cycles: back to basics. *Reproductive biomedicine online*, 45(1), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.021>.

265. Lin, Y., Qi, J., & Sun, Y. (2021). Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Frontiers in endocrinology*, 12, 707584. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707584>.

266. Ferrari, A. R., Cortezzi, S., Borges, E., Junior, Braga, D., Souza, M. D. C. B., & Antunes, R. A. (2021). Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma on Follicular and Endometrial Growth: A Literature Review. *JBRA assisted reproduction*, 25(4), 601–607. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210036>.

267. Zadehmodarres, S., Salehpour, S., Saharkhiz, N., & Nazari, L. (2017). Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.*, 21(1), 54-56. doi: 10.5935/1518-0557.20170013. PMID: 28333034; PMCID: PMC5365202.

268. Agarwal, M., Mettler, L., Jain, S., Meshram, S., Günther, V., & Alkatout, I. (2020). Management of a Thin Endometrium by Hysteroscopic Instillation of Platelet-Rich Plasma Into The Endomyometrial Junction: A Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2795. <https://doi.org/10.3390/jcm9092795>.

269. Chellini, F., Tani, A., Vallone, L., Nosi, D., Pavan, P., Bambi, F., ... & Sassoli, C. (2018). Platelet-rich plasma prevents in vitro transforming growth factor- $\beta$ 1-induced fibroblast to myofibroblast transition: involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF)-A/VEGF receptor-1-mediated signaling. *Cells*, 7(9), 142.

270. Lawrenz, B., Coughlan, C., Melado, L., & Fatemi, H. M. (2020). The ART of frozen embryo transfer: back to nature!. *Gynecological Endocrinology*, 36(6), 479-483.

271. Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., & Hudson, C. (2014). Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertility and sterility*, 102(1), 3-9.

272. Di Nicuolo, F., D'Ippolito, S., Castellani, R., Rossi, E. D., Masciullo, V., Specchia, M., ... & Di Simone, N. (2019). Effect of alpha-lipoic acid and myoinositol on endometrial inflammasome from recurrent pregnancy loss women. *American Journal of Reproductive Immunology*, 82(3), e13153.

273. Eftekhari, M., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018). Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *J Res Med Sci.*, 23, 7. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_628\_17. PMID: 29456564; PMCID: PMC5813296.

274. Jain, S., Mahey, R., Malhotra, N., Kalaivani, M., Sangeeta, P., Bhatt, A., Singh, N., & Kriplani, A. (2018). Effect of Intrauterine Perfusion of Granulocyte Colony-stimulating Factor on Endometrial parameters and *In Vitro* Fertilization Outcome in Women Undergoing *In Vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Randomized Controlled Trial. *J Hum Reprod Sci.*, 11(3), 254-260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_20\_18. PMID: 30568355; PMCID: PMC6262668.

275. Barad, D. H., Yu Y., Kushnir, V. A., Shohat-Tal, A., Lazzaroni, E., Lee, H. J., & Gleicher, N. (2014). A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertility and sterility*, 101(3), 710–715. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.016>.

276. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2018). Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (4), 90–96. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10036

277. Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А.С. (2020). PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних



технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології., 1, 116–120. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495

278. Хміль, С. В., & Чудійович, Н. Я. (2019). Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 111–117. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930

279. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. Retrieved from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text).

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

281. Gardner, D. Ph., David, K., Lane, M., Schlenker, T., & Schoolcraft, W. B. (2000). Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73(6), 1155-1158.

282. Schmutzler, A. G. (2019). Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS). *European journal of medical genetics*, 62(8), 103670. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103670>.

283. Ilavarasi, C. R., Jyothi, G. S., & Alva, N. K. (2019). Study of the Efficacy of Pipelle Biopsy Technique to Diagnose Endometrial Diseases in Abnormal Uterine Bleeding. *J Midlife Health*, 10(2), 75-80. doi: 10.4103/jmh.JMH\_109\_18. PMID: 31391756; PMCID: PMC6643712.

284. Carbonnel, M., Pirtea, P., de Ziegler, D., & Ayoubi, J. M. (2021). Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 115(3), 538-545. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.003. PMID: 33712099.

285. Naglot, S., Thapliyal, A., Tomar, A. K., & Yadav, S. (2023). Male Contributory Factors in Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Sci.*, 30(7), 2107-2121. doi: 10.1007/s43032-023-01192-1.

286. Khmil, S.V, & Petryshyn, N. Ya. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine.*, 27(3), 130-136. doi: 10.21802/artm.2023.3.27.130

287. Хміль, С. В., & Петришин, Н.Я. (2023). Особливості гормонального профілю у пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Буковинський медичний вісник*, 27(3), 69-74. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.12

288. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 63-68. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.63

289. Khmil, S. V., & Petryshyn, N.Ya. (2023). Hormonal profile changes comparison in infertile women with leiomyoma and chronic endometritis depending on the treatment scheme. *Medical and Clinical Chemistry*, 3, 134–143. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161

290. Uimari, O., Nazri, H., & Tapmeier, T. (2021). Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Front Reprod Health.*, 3, 750018. doi: 10.3389/frph.2021.750018

291. Qin, H., Lin, Z., Vásquez, E., Luan, X., Guo, F., & Xu, L. (2021). Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*, 75(2), 197–204. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213364>.

292. Yang, Y., He, Y., Zeng, Q., & Li, S. (2014). Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health (Larchmt)*, 23(7), 619-26. doi: 10.1089/jwh.2013.4690. PMID: 25010826.

293. Bazzi, A. A., Schon, S. B., & Jiang, C., The association between fibroids, obesity and adiposity in a latina/latinx population - fertility and sterility.

294. Kınay, T., Öztürk Başarır, Z., Fırtına Tuncer, S., Akpınar, F., Kayıkçıoğlu, F., & Koç, S. (2016). Prevalence of endometrial polyps coexisting with uterine fibroids and associated factors. *Turk J Obstet Gynecol*, 13(1), 31-36. doi: 10.
295. Kuroda, K., Yamanaka, A., Takamizawa, S., Nakao, K., Kuribayashi, Y., Nakagawa, K., Nojiri, S., Nishi, H., & Sugiyama, R. (2022). Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery. *Fertility and sterility*, 118(3), 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.029/tjod.36043>. Epub 2016 Mar 10. PMID: 28913086; PMCID: PMC5558353
296. Wei, L., Xu, C., Zhao, Y., & Zhang, C. (2022). Higher Prevalence of Chronic Endometritis in Women with Cesarean Scar Defect: A Retrospective Study Using Propensity Score Matching. *Journal of personalized medicine*, 13(1), 39. <https://doi.org/10.3390/jpm13010039>
297. Юзько, О.М. (2017). Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. *Практична медицина*, 2, 46-52.
298. Дорофеєва, У.С., & Бойчук, О. Г. (2020) Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 74-79. doi:10.11603/24116-4944.2020.1.11489
299. De Geyter, C. (2019). Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(1), 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.004>
300. Tulić, L., Vidaković, S., Tulić, I., Ćurčić, M., Stojnić, J., & Jeremić, K. (2017). Oxidative Stress Markers in GnRH Agonist and Antagonist Protocols in IVF. *Journal of medical biochemistry*, 36(2), 163–170. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0001>
301. Носенко, Н. Є. (2017). Індукція овуляції. *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*, 3(27).
302. Cui, L., Sheng, Y., Sun, M., Hu, J., Qin, Y., & Chen, Z. J. (2016). Chronic Pelvic Inflammation Diminished Ovarian Reserve as Indicated by Serum

Anti Müllerian Hormone. *PloS one*, 11(6), e0156130.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156130>

303. Peuranpää, P., Hautamäki, H., Halttunen-Nieminen, M., Hydén-Granskog, C., & Tiitinen, A. (2020). Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Human reproduction* (Oxford, England), 35(3), 504–515. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa008>

304. Moon, J. W., Kim, C. H., Kim, J. B., Kim, S. H., Chae, H. D., & Kang, B. M. (2015). Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 42(4), 163–168. <https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.163>

305. He, Y., Zheng, H., Du, H., Liu, J., Li, L., Liu, H., Cao, M., & Chen, S. (2020). Delayed frozen embryo transfer failed to improve live birth rate and neonatal outcomes in patients requiring whole embryo freezing. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0560-1>.

306. Vitagliano, A., Saccardi, C., Noventa, M., Di Spiezio Sardo, A., Saccone G., Cicinelli, E., Pizzi, S., Andrisani, A., & Litta, P. S. (2018). Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 1, 103-112.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017

307. Hajipour, H., Farzadi, L., Latifi, Z., Keyhanvar, N., Navali, N., Fattahi, A., Nouri, M., & Dittrich, R. (2021). An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *Systems biology in reproductive medicine*, 67(3), 177–188. <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1862357>

308. Maleki-Hajiagha, A., Razavi, M., Rouholamin, S., Rezaeinejad, M., Maroufizadeh, S., & Sepidarkish, M. (2020). Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Women Undergoing Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reprod Immunol*, 137:103078. doi: 10.1016/j.jri.2019.103078

309. Bos-Mikich, A., de Oliveira, R., & Frantz, N. (2018). Platelet-Rich Plasma Therapy and Reproductive Medicine. *J Assist Reprod Genet*, 35(5), 753–756. doi: 10.1007/s10815-018-1159-8

310. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Lazaros, L., Rapani, A., Pantou, A., Koutsilieris, M., Nikas, Y., & Pantos, K. (2019). Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In vivo (Athens, Greece)*, 33(2), 515–521. <https://doi.org/10.21873/invivo.11504>

311. Kamath, M. S., Kirubakaran, R., & Sunkara, S. K. (2020). Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD013226. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013226.pub2>

312. Sen, U., & Khastgir, G. (2017). Clinical pregnancy outcome after double dose intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) in the unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer. *Human Reproduction*, 32(1), i344.

313. Вплив внутрішньоматкової інфузії гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора на результати ЕКЗ у безплідних жінок Retrieved from <https://www.peertechzpublications.org/articles/JGRO-3-130.php>.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Khmil, S.V, & Petryshyn, N. Ya. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine.*, 27(3), 130-136. doi: 10.21802/artm.2023.3.27.130
2. Хміль, С. В., & Петришин, Н.Я. (2023). Особливості гормонального профілю у пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Буковинський медичний вісник*, 27(3), 69-74. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.12
3. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 63-68. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.63
4. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Порівняльна характеристика змін гормонального профілю у безплідних пацієнок на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту в залежності від схеми лікування. *Медична та клінічна хімія*, 3, 134–143. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161
5. Петришин, Н. Я. (2023). Клінічна характеристика протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції у пацієнок з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: *Матеріали Пленуму Асоціації акушер-гінекологів України та Наук.-практ. конф. з міжнародною участ. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи; 2023 жовт. 5-6; Ужгород, Україна*, 35-36.
6. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). PRP терапія ендометрію у комплексному лікуванні хронічного ендометриту. В: *Матеріали підсумкової*

LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 90-91.

7. Петришин, Н.Я. (2023). Вплив модифікованої схеми лікування на клінічні результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 157-158.

8. Хміль, С. В., Корда, І. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2017). Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 97-103. doi: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661

9. Хміль, С. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2018). Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 51-55. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10030

10. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2018). Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 90–96. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10036

11. Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2020). PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1, 116–120. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495.

12. Хміль, С. В., & Чудійович, Н. Я. (2019). Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах

допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 111–117. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930

13. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., Хміль Досвальд, А. С., & Маланчук, Л. М. (2019). Ефективність використання вітаміну D у комплексному лікуванні безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 103–110. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10912



## ДОДАТОК Б

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 3-4 жовтня 2019 р.) – *усна доповідь*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 4-5 квітня 2019 р.; 6-7 квітня 2023 р.) – *усна доповідь*;
- XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня, 2019 р.) – *усна доповідь*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Імплементція міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (Всеукраїнська фахова школа-семінар) (м. Тернопіль, 13-14 листопада 2019 р.) – *усна доповідь*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27–28 лютого 2020 р.) – *усна доповідь*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022) – *усна доповідь*;
- «Осінь фахова школа акушер-гінекологів професора А. Ю. Франчука «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» (м. Тернопіль, 15-18 листопада 2021 р.; 24-25 листопада 2023 р.) – *усна доповідь*;
- Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 16-17 червня 2023 року) – *усна доповідь, публікація*;
- Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи». (Ужгород, 05-06 жовтня 2023 р.) – *усна та стендова доповідь, публікація*.

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КП «Хмельницький міський  
перинатальний центр» ХМР

Королук І.А.

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму лікування хронічного ендометриту та проведення належної прегравідарної терапії перед ЕКЗ у безплідних жінок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S. V., & Petryshyn, N. Y. (2023). HORMONAL PROFILE CHANGES COMPARISON IN INFERTILE WOMEN WITH LEIOMYOMA AND CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME. Medical and Clinical Chemistry, (3), 134–143. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161>
4. *Місце та термін впровадження:* КП «Хмельницький міський перинатальний центр» ХМР.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безпліддя у жінок із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту шляхом обґрунтування оптимальної схеми лікування та прегравідарної терапії у циклах ЕКЗ.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КП «Хмельницький міський перинатальний центр» ХМР.

Відповідальний за впровадження:

Королук І.А.

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр „Мати і дитина”» ТОР

імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

Овчарук В.В.

10 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму лікування хронічного ендометриту та проведення належної прегравідарної терапії перед ЕКЗ у безплідних жінок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S. V., & Petryshyn, N. Y. (2023). HORMONAL PROFILE CHANGES COMPARISON IN INFERTILE WOMEN WITH LEIOMYOMA AND CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME. *Medical and Clinical Chemistry*, (3), 134–143. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161>
4. *Місце та термін впровадження:* КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безпліддя у жінок із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту шляхом обґрунтування оптимальної схеми лікування та прегравідарної терапії у циклах ЕКЗ.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КНП ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР.

Відповідальний за впровадження:

  
 Підгайна І.Я.

## ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С. Хміля  
у Тернополі»

проф. Хміль С. В.

2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму діагностики та лікування безпліддя при поєднаному перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S., & Petryshyn, N. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine*, 27(3), 130-136. <https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.130>
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» з 2020 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* проведено оптимізацію менеджменту безплідних пацієнок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту із анамнезом попередніх репродуктивних невдач.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».

Відповідальний за впровадження

Медичний директор

І. І. Кулик

## ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму діагностики та лікування безпліддя при поєднаному перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S., & Petryshyn, N. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine*, 27(3), 130-136. <https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.130>
4. *Місце та термін впровадження:* Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України з 2020 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* проведено оптимізацію менеджменту безплідних пацієнок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту із анамнезом попередніх репродуктивних невдач.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор

Володимир ВОРОБІЙ

## ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С.Хміля  
у Львові»

проф. Хміля С. В.

«12» \_\_\_\_\_ 2023р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму лікування хронічного ендометриту та проведення належної прегравідарної терапії перед ЕКЗ у безплідних жінок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S. V., & Petryshyn, N. Y. (2023). HORMONAL PROFILE CHANGES COMPARISON IN INFERTILE WOMEN WITH LEIOMYOMA AND CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME. *Medical and Clinical Chemistry*, (3), 134–143. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161>
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові» з 2020 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безпліддя у жінок із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту шляхом обґрунтування оптимальної схеми лікування та прегравідарної терапії у циклах ЕКЗ.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор



О.П. Цепенда

## ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

  
проф. Шульгай А. Г.

«06»  2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: оптимізація алгоритму діагностики та лікування безпліддя при поєднаному перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. Заклад – розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. Джерело інформації: Khmil, S., & Petryshyn, N. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine*, 27(3), 130-136. <https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.130>
4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з 2020 року по 2023 рік.
5. Результати впровадження: проведено оптимізацію менеджменту безплідних пацієнок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту із анамнезом попередніх репродуктивних невдач.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:



*Корда І.В.*

## ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

«04» 19 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимізація алгоритму лікування хронічного ендометриту та проведення належної прегравідарної терапії перед ЕКЗ у безплідних жінок із коморбідністю лейоміоми матки та хронічного ендометриту з метою уникнення невдалих спроб ЕКЗ.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* Khmil, S. V., & Petryshyn, N. Y. (2023). HORMONAL PROFILE CHANGES COMPARISON IN INFERTILE WOMEN WITH LEIOMYOMA AND CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME. Medical and Clinical Chemistry, (3), 134–143. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161>
4. *Місце та термін впровадження:* кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України з 2020 року по 2023 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безпліддя у жінок із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту шляхом обґрунтування оптимальної схеми лікування та прегравідарної терапії у циклах ЕКЗ.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Відповідальний за впровадження:

 Машанчук Л. М.