

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

**ДРОЗДОВСЬКА ЮЛІЯ БОГДАНІВНА**

УДК: 618.177-089.888.11:618.14-006.363.03

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОТОКОЛІВ КОНТРОЛЬОВАНОЇ**  
**ОВУЛЯТОРНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТОК**  
**З ФІБРОМІОМОЮ МАТКИ**

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

\_\_\_\_\_ Ю.Б. Дроздовська

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

Тернопіль – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Дроздовська Ю.Б.* Оптимізація протоколів контрольованої овуляторної стимуляції у пацієнок з фіброміомою матки. – 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, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертації узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя серед жінок з лейоміомою матки шляхом введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону та міомектомії й оптимізації контрольованої оваріальної стимуляції, яка включає запропоновану прегравідарну підготовку з вітамінним комплексом з інозитолом, альфа-ліпоєвою кислотою та вітаміном D<sub>3</sub>, у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Упродовж 2014-2020 рр. проведено клінічне рандомізоване дослідження на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». У дослідження були включені 175 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та контрольна група – 32 соматично здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функціями. Пацієнок з лейоміомою матки, включених у дослідження, було поділено на основну А групу – 137 жінок з лейоміомою матки, яка надалі для оцінки проведеного лікування включала підгрупи А1 – 55 жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим лікувальним комплексом, А2 – 45 жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та лікувальним комплексом, А3 – 37 із лейоміомою матки та запропонованим медикаментозним

лікуванням без оперативного видалення лейоміоми матки; та групу порівняння Б – 38 жінок з лейоміомою матки та загальноприйнятим лікуванням. Жінкам А2 групи було проведено гістерорезектоскопію – сучасний органозберігаючий малоінвазивний хірургічний метод лікування пацієнтів із лейоміомою матки. Іншим пацієнткам була проведена консервативна міомектомія з видаленням інтрамуральних та субсерозних міоматозних вузлів за допомогою лапаротомного та лапароскопічного методів. Обстеження та лікування подружніх пар проведено відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні».

У жінок з діагностованим безпліддям на фоні лейоміоми матки виявлено порушення способу життя (низька фізична активність й нераціональне харчування), що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як причину порушення менструальної функції (нерегулярне статеве життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи у професії), що в сукупності може стати факторами ризику даного захворювання.

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу вказує на переважну більшість жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку ( $33,9 \pm 7,8$ ) роки, вторинним безпліддям (74,5 %) тривалістю ( $5,4 \pm 0,5$ ) років. Характерними ознаками є гіперменорея (53,1 %), дисменорея (24,6 %) та альгодисменорея (17,7 %), оперативні втручання в анамнезі (50,9 %), висока частота абортів (82,9 %) та вірогідно нижча кількість пологів, стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). Серед запальних захворювань органів малого тазу домінують бактеріальний вагіноз та хронічний сальпінгофорит, гіперплазія та поліпи ендометрія, кістоподібні утворення яєчників.

Доведено, що основними факторами порушення репродуктивної функції у жінок із безпліддям при лейоміомі матки основної групи та групи порівняння є вірогідне збільшення концентрації естрадіолу на 5-7 день менструального циклу (відповідно на 26,72 % та 30,91 %) та достовірне зниження прогестерону на 21-й день циклу (відповідно на 89,05 % та 107,97 %), стосовно контролю. Встановлено зниження співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) до фолікулостимулювального гормону (ФСГ) в межах 1,18–1,2, що свідчить про відхилення в гормонопродукуючій функції яєчників.

У порушенні репродуктивної функції задіяний імунологічний гомеостаз, який характеризується змінами специфічного та неспецифічного імунітету в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій, які носять субкомпенсований характер за рахунок зниження потенційної здатності бактерицидної активності фагоцитарних клітин, зниження коефіцієнту активності фагоцитарних клітин на 52,4 %, збільшення імунологічного коефіцієнту та відносної кількості 0 - лімфоцитів; зменшення на 48,2 % відносної кількості Т-лімфоцитів, лейко-Т-клітинного індексу та імунорегуляторного індексу на тлі збільшення на 50,3 % відносної кількості CD8+ цитолітичних лімфоцитів. Отримані дані свідчать, що необхідною умовою реалізації репродуктивної функції є корекція виявлених змін шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу.

При безплідді на фоні лейоміоми матки порушується ліпідний обмін, що характеризується гіперхолестеролемією, гіпертриацилгліцеролемією, а також зростанням рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності зі зниженням рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, що є непрямою ознакою порушень процесів вільнорадикального окиснення в бік оксидативного стресу та обґрунтовує необхідність включення препаратів з

антиоксидантними властивостями у запропонований лікувально-профілактичний комплекс.

Усім пацієнткам із лейоміомою матки проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3-х місяців) перед міомектомією. Мета передопераційного лікування агоністами ГнРГ полягає в зменшенні розмірів міоматозних вузлів, що полегшує проведення органозберігаючих оперативних втручань.

Після проведення оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі контрольованої оваріальної стимуляції до пункції фолікулів комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін B8), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3-х місяців, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» по 2000 Од 1-2 рази/добу залежно від концентрації 25(OH)D протягом 3-х місяців та препаратом «Пелвідол» (альфа-ліпоєва кислота – 600 мг та магній – 241,2 мг) по 1 табл 1 раз на добу протягом 3-х місяців.

Пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «Елонва» з 2–3 дня менструального циклу. Препарат має пролонговану дію завдяки модифікації карбоксикінцевого пептиду субодиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 5–7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14–15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону «Оргалутран» по 0,25 мг. На 8-й день після введення «Елонва» продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» та сечовим менопаузальним гонадотропіном - «Менопур» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq 18$  мм). Як тригер використовували агоніст-рилізінг-гормон «Диферелін» (0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково вводили даний препарат у

дозі 0,1 мг/мл). Тривалість контрольованої овуляторної стимуляції та введення препаратів, у тому числі й тригера овуляції, визначали за даними ультразвукового та гормонального моніторингу.

Аналіз оцінки оваріальної відповіді дає можливість обрати тактику лікування та дозу препаратів, а також простежити їхню відповідь. Необхідність проведення обґрунтованої комплексної, поетапної та індивідуально підібраної терапії дозволить відновити репродуктивну функцію та підвищити ефективність застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у вирішенні питання подолання безпліддя.

Використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів, стосовно пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

Застосування вищевказаної схеми лікування та прегравідарної підготовки в програмах допоміжних репродуктивних технологій однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності, проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

*Наукова новизна отриманих результатів.* Розширено наукові дані щодо факторів ризику (низька фізична активність й нераціональне харчування, що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес, як фактор порушення менструальної функції) та особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу (переважають гіперменорея, дисменорея та альгодисменорея, оперативні втручання в

анамнезі, висока частота абортів та вірогідно нижча кількість пологів) у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки.

Уточнено стан гормонального забезпечення в жінок із безпліддям при лейоміомі матки, який характеризується вірогідним зростанням концентрації естрадіолу на 5–7 день менструального циклу та достовірним зниженням прогестерону на 21-й день циклу, що супроводжувалося зниженням овуляторного резерву у 30 % випадків.

Доведено зміни специфічного та неспецифічного імунітету, які носять субкомпенсований характер, а також дисліпідемію за рахунок гіперхолестеролемії та гіпертриацилгліцеролемії, що патогенетично обґрунтовує використання вітамінного комплексу з інозитолом, препарату вітаміну D<sub>3</sub> та препарату альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм як прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Вперше показано, що використання запропонованої схеми лікування, яка включає введення агоніста гонадотропін-релізінг-гормону, гістерорезектоскопію в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також вірогідно покращує параметри індукції ооцитів, стосовно даних пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

Уперше з'ясовано, що застосування запропонованої схеми лікування та прегравідарної підготовки в програмах допоміжних репродуктивних технологій однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та після консервативної міомектомії, проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії.

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані результати доповнюють існуючі дані щодо факторів ризику та особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та

дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично обґрунтовану схему лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, міомектомію та прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препаратом альфа-ліпоевої кислоти з магнієм у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Розроблена схема лікування безпліддя в пацієток з лейоміомою матки покращує ефективність овуляторної стимуляції, що підтверджується зниженням додаткової середньої дози рекомбінантного гонадотропіну і загальної тривалості стимуляції, а також покращенням параметрів індукції ооцитів.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, клініки «Айвімед Родинне джерело» (м. Київ), Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та Медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ), Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовують у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Ключові слова:** безпліддя; лейоміома матки; міомектомія; прегравідарна підготовка; контрольована овуляторна стимуляція, допоміжні репродуктивні технології.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Дроздовська Ю. Б. Оцінка оваріального резерву в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 86–91.
2. Дроздовська Ю. Б. Аналіз факторів порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2020. № 4 (86). С. 91–96.
3. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Management of women with infertility and uterine leiomyoma in assisted reproductive technology programs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 344–357.
4. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Evaluation of the effectiveness of a proposed approach to treat infertility against the background of uterine leiomyoma, which includes treatment with a releasing hormone agonist, hysteroscopy or conservative myomectomy, and pre-pregnancy treatment in assisted reproductive technology programs. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020. № 40. P. 54–60.
5. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Результативність гістерорезектоскопії у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 4 (158). С. 209–214.
6. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Характеристика параметрів фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С. 100–106.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Дроздовська Ю. Б. Особливості акушерсько – гінекологічного анамнезу жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2018. С. 179–181.

2. Дроздовська Ю. Б. Особливості змін естрадіолу у різні періоди менструального циклу у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-тиріччю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2019. С. 69–70.

3. Дроздовська Ю. Б. Оцінка ефективності запропонованої схеми лікування жінок із лейоміомою матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2020. С. 56.

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

1. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури) / С. В. Хміль, І. В. Корда, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4 (74). С. 97–103.

2. Погляди репродуктолога на лейоміому матки (огляд літератури) / С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, О. Р. Любашевська, Н. Д. Коблош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 78–82.

## SUMMARY

*Drozdovska Yu. B.* Optimization of controlled ovulatory stimulation protocols in patients with uterine leiomyoma. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy Degree in Specialty 222 Medicine (22 Healthcare). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The dissertation provides a synopsis of infertility treatment approach using assisted reproductive technology programs in women with uterine leiomyoma, and proposes a new methodology to increase effectiveness of the treatment by administering a gonadotropin-releasing hormone agonist and myomectomy and optimizing controlled ovarian stimulation, which involves pre-pregnancy pre-treatment with inositol-containing vitamin complex, alpha-lipoic acid and vitamin D3, in.

During 2014-2020, a randomized clinical study was carried out at the Medical Centre “The Clinic of Professor Stefan Khmil”. The study included 175 women of reproductive age with uterine leiomyoma and a control group of 32 somatically healthy women with normal menstrual and reproductive functions. The patients with uterine leiomyoma involved in the study were divided into the main group A, which included 137 women with uterine leiomyoma and comparison group B, which included 38 women with uterine leiomyoma who underwent a conventional treatment protocol. To evaluate the treatment outcomes, the patients in group A were further subdivided into the following subgroups: A1 included 55 women with uterine leiomyoma after conservative myomectomy who underwent the proposed treatment scheme, A2 included 45 women with uterine leiomyoma after hysteroscopy and proposed treatment scheme, and A3 included 37 women

diagnosed with uterine leiomyoma who did not undergo its surgical removal but received medication part of the proposed treatment scheme. The group A2 patients underwent hysteroscopy, a modern organ-preserving minimally invasive surgical method for treating patients with uterine leiomyoma. The other patients underwent conservative myomectomy with removal of intramural and sub-mucosal myomas using laparotomy and laparoscopy methods. Examination and treatment of the couples was carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine № 787 from 09.09.2013 "On approval of the application of assisted reproductive technologies in Ukraine" and the order of the Ministry of Health of Ukraine № 1030/102 from 29.11.2013 "On improving family planning system and reproductive health in Ukraine".

In this study, it was revealed that women diagnosed with infertility against the background of uterine leiomyoma had lifestyle irregularities (low physical activity and unhealthy eating), resulting in overweight and endocrine diseases, as well as chronic stress contributing to menstrual dysfunction, and caused by lack of sex life as well as deficiencies of self-fulfilment in family and professional life. These factors can contribute to the risk for this disorder.

Analysis of obstetric and gynaecological histories indicates that the vast majority of women with uterine leiomyoma are of reproductive age ( $33.9 \pm 7.8$ ) years, and suffer from secondary infertility (74.5 %) for ( $5.4 \pm 0.5$ ) years. Characteristic signs in these patients include hypermenorrhea (53.2 %), dysmenorrhea (24.6 %) and algodysmenorrhea (17.7 %), history of surgery (50.9 %), high number of abortions (82.9 %) and significantly reduced number of births relative to control ( $p < 0.05$ ). Among inflammatory diseases of the pelvic organs in these patients, bacterial vaginosis, chronic salpingo-oophoritis, endometrial hyperplasia, endometrial polyps, and cystic ovaries were predominant

This study demonstrated that in both the main and comparison groups of women with infertility against the background of uterine leiomyoma the main

factors contributing to reproductive dysfunction are a significant increase in oestradiol levels on days 5-7 of the menstrual cycle (by 26.72 % and 30.91 %) and significant decrease in progesterone on day 21 of the cycle (89.05 % and 107.97 %, respectively), compared to the control. A detected decrease in the ratio of luteinizing hormone (LH) to follicle-stimulating hormone (FSH) to the range of 1.18–1.2 indicates an abnormality in the hormone-producing function of the ovaries.

Immune system dysbalance contributes to the impaired reproductive function. It is characterized by changes in specific and nonspecific immunity in women with infertility against the background of uterine leiomyoma in assisted reproductive technologies programs, which are subcompensated by reduced potential for bactericidal activity of phagocytic cells; 52.4 % decrease in the activity coefficient of phagocytic cells; increase in the immunological coefficient and the relative number of 0-lymphocytes; 48.2 % decrease of the relative number of T-lymphocytes, leuko-T-cell index and immunoregulatory index against the background of a 50.3 % increase in the relative number of CD8+ cytolytic lymphocytes. Taking these findings into account, to accomplish reproductive function it is necessary to correct the identified changes by optimizing the treatment and prevention methods.

Infertility against the background of uterine leiomyoma is also characterised by dysregulation of lipid metabolism, including hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, as well as an elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol with reduced levels of high-density lipoprotein cholesterol, which are an indirect sign of shifting the processes of free radical oxidation in the direction of oxidative stress; this suggests including medicines with antioxidant properties in the proposed therapeutic and prophylactic scheme.

All patients with uterine leiomyoma underwent a hormonal pre-treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists ( $\alpha$ -GnRH, Diferelin 3.75 mg intramuscularly once every 28 days for 3 months) before myomectomy. The

purpose of preoperative treatment with GnRH agonists is to reduce the size of fibroids, which facilitates organ-sparing surgery.

Following the surgery, for three months before the controlled ovarian stimulation and during it prior to follicle puncture, the patients were prescribed a combination therapy with *FT 500 Plus* vitamin complex (inositol (vitamin B8) – 2000 mg, vitamin C – 160 mg, vitamin E – 12 mg, folic acid – 400 µg, selenium – 55 µg, glutathione – 50 mg, zinc – 10 mg, lutein – 3 mg, 1 sachet once a day for 3 months), *Eutilia vitamin D3* (vitamin D3 2000 IU 1 -2 times / day depending on the 25 (OH) D levels for 3 months) and *Pelvidol* (alpha-lipoic acid – 600 mg, magnesium – 241.2 mg, 1 tablet once per day for 3 months).

Superovulation in the patients was stimulated with *Elonva*, a recombinant gonadotropin corypholitropin alpha, on days 2-3 of the menstrual cycle. This medication achieves a prolonged effect by modification the carboxy-terminal peptide subunit of the beta chain of human FSH. On days 5-7 of the protocol, depending on the ovarian response, when the follicle size reached 14-15 mm, 0.25 mg of gonadotropin-releasing hormone antagonist *Orgalutran* was administered daily. On day 8 after administration of *Elonva*, the stimulation was continued with recombinant FSH *Puregon* and urinary menopausal gonadotropin *Menopur* until the final maturation of the oocytes (3 follicles  $\geq$ 18 mm). An agonist-releasing hormone *Diferelin* was used as a trigger (a single administration of 0.2 mg/mL and after 12 hours additional administration at 0.1 mg/mL). The duration of controlled ovulatory stimulation and administration of drugs, including the ovulation trigger, were determined based on ultrasound and hormonal monitoring.

Assessing ovarian status allows to choose appropriate course of treatment and medication dosage, as well as to monitor a feedback response. The comprehensive, phased and individually tailored therapy is essential to restore reproductive function and increase the effectiveness of assisted reproductive technologies in addressing the issue of overcoming infertility.

In women with infertility against the background of uterine leiomyoma, the use of the proposed treatment scheme, which includes the administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist, hysteroscopy and pre-pregnancy pre-treatment in addition to the program of assisted reproductive technologies, which includes a vitamin complex with inositol, alpha-lipoic acid, and magnesium, reduces the dose of gonadotropins, the duration of controlled ovulatory stimulation, and improves the parameters of oocyte induction in patients with uterine leiomyoma after conservative myomectomy.

The above-mentioned treatment scheme and pre-pregnancy pre-treatment used in assisted reproductive technology programs have similar effects on the incidence of clinical pregnancy, but the incidence of live foetal delivery is highest after conservative myomectomy (84.0%).

*Scientific novelty of the obtained results.* The study expands research data on risk factors (low physical activity and unhealthy eating, manifested by overweight and endocrine diseases, as well as chronic stress as a factor in menstrual dysfunction) and the features of obstetric and gynaecological histories (dominated by hypermenorrhea, dysmenorrhea and algodysmenorrhea, surgical procedures in the anamnesis, high frequency of abortions and significantly lower number of births) in women with infertility against the background of uterine leiomyoma.

The study elucidates the hormonal balance in women with uterine leiomyoma and infertility, which is characterized by a significant increase in oestradiol levels on day 5-7 of the menstrual cycle and a significant decrease in progesterone on day 21 of the cycle, accompanied by reduced ovulatory reserve in 30% of cases.

The study demonstrates changes in specific and nonspecific immunity, which are subcompensated in nature, as well as dyslipidemia resulting from hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. This pathology background validates the use of vitamin complex with inositol, vitamin D3 and alpha-lipoic

acid with magnesium as pre-pregnancy pre-treatment in assisted reproductive technology programs.

The study demonstrates the first time that in infertile women with uterine leiomyoma use of the proposed treatment scheme, which includes the administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist, hysteroresectoscopy and pre-pregnancy pre-treatment, reduces the dose of gonadotropins and duration of controlled ovulatory stimulation, and significantly improves the parameters of oocyte induction, compared to the outcomes in patients with uterine leiomyoma after conservative myomectomy.

This study determined, for the first time, that the use of the proposed treatment and pre-pregnancy pre-treatment in assisted reproductive technologies programs equally affects the incidence of clinical pregnancy in women with uterine leiomyoma after hysteroresectoscopy and after conservative myomectomy, however live foetal delivery rate was the highest after conservative myomectomy.

*Practical importance of the results.* Results obtained in this study supplement the existing data on risk factors and features of obstetric and gynaecological history in women suffering from infertility against the background of uterine leiomyoma. These findings allow to propose a treatment scheme rooted in understanding of underlying pathology for practical use. The scheme includes administration of a gonadotropin-releasing agonist, myomectomy and pre-pregnancy pre vitamin complex with inositol, vitamin D3, alpha-lipoic acid and magnesium in assisted reproductive technology programs.

This proposed infertility treatment approach for the patients with uterine leiomyoma improves the effectiveness of ovulatory stimulation, as evidenced by a decrease in the additional average dose of recombinant gonadotropin and of the total duration of stimulation, as well as improved parameters of oocyte induction.

Results of this dissertation research were introduced into the practical work of CNI Ternopil Regional Clinical Perinatal Centre "Mother and Child", the clinic "IVMED Rodynne dzherelo" (Kyiv), State Institution "Precarpathian Centre



for Human Reproduction" of the Ministry of Health of Ukraine and Medical Centre for Reproductive Health "Damia" (Ivano-Frankivsk), Medical Centre "The Clinic of Professor Stefan Khmil" (Ternopil) and Medical Centre "The Clinic of Professor Stefan Khmil " (Lviv). Research findings, theoretical background and practical recommendations based on the materials of this dissertation are being used in the study process at the departments of Obstetrics and Gynaecology № 1 and Obstetrics and Gynaecology of the Faculty of Postgraduate Education of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine.

**Key words:** infertility; uterine leiomyoma; myomectomy; pre-pregnancy pre-treatment; controlled ovulatory stimulation, assisted reproductive technologies.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	21
Розділ 1. Сучасні погляди на патогенез та лікування жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури)	29
1.1 Головні аспекти етіології та патогенезу лейоміоми матки	29
1.2 Особливості впливу лейоміоми на жіночу репродукцію	32
1.3 Сучасні погляди на діагностику та лікування лейоміоми як фактору безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій	36
1.4 Роль прегравідарної підготовки у програмах допоміжних репродуктивних технологій	49
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	55
2.1 Клінічна характеристика пацієток з лейоміомою матки включених в дослідження	55
2.2 Методи обстеження пацієток, включених у дослідження	62
2.3 Ультразвукові методи дослідження	63
2.4 Лабораторні методи діагностики, використані у дослідженні	64
2.5 Оцінка зрілості яйцеклітин та якості ембріонів	66
2.6 Статистичні методи обробки	67
Розділ 3. Клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку лейоміоми матки	68
3.1 Загальні анамнестичні дані обстежених жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки	68
3.2 Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки	75

3.3	Стан гормонального забезпечення жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки	87
3.4	Особливості змін імунних параметрів у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки	92
3.5	Особливості змін ліпідної панелі у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки	96
Розділ 4. Ефективність запропованої схеми лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій		101
4.1	Оцінка оваріального резерву в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій	101
4.2	Характеристика параметрів фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій	106
4.3	Оцінка результативності запропонованої схеми лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій	109
Розділ 5. Аналіз та узагальнення отриманих результатів		113
Висновки		139
Практичні рекомендації		142
Список використаних джерел		144
Додатки		174

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- а-ГнРГ – агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону  
АМГ – антимюлерів гормон  
ант-ГнРГ – антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону  
АОС – антиоксидантна система  
ГТ – гонадотропні гормони (гонадотропіни)  
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології  
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення  
ЕКЗ-ПЕ – екстракорпоральне запліднення з переносом ембріонів  
ІКСІ – внутрішньоцитоплазматичне введення сперматозоїда  
ЕМА – емболізація маткових артерій  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІФА – імуноферментний аналіз  
КГ – контрольна група  
КОС – контрольована оваріальна стимуляція  
ЛГ – лютеїнізуючий гормон  
ЛМ – лейоміома матки  
лМГ – людський менопаузальний гонадотропін  
МО – міжнародна одиниця активності  
ОГ – основна група  
ПЕ – перенесення ембріона  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон  
ХГ – хоріонічний гонадотропін  
in vitro – в пробірці

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сучасні наукові дані щодо питання лейоміоми матки та її впливу на репродуктивну функцію жінки свідчать про те, що лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи, яка може спостерігатися в 60 % жінок до 40 років та у 80 % жінок до 50 років [1]. При цьому кількість операцій з приводу лейоміоми матки складає близько 80 % від загальної кількості оперативних втручань у гінекології [2].

Відомо, що дане захворювання діагностується в 5-10 % жінок із безпліддям, є єдиним чинником безпліддя в 1-3 % випадків та в 15–30 % випадків є причиною невиношування вагітності [3-5]. Провідну роль у виникненні безпліддя в жінок з лейоміомою матки відіграють механічні фактори, коли міоматозний вузол розташовується в ділянці трубних кутів, стискає інтерстиціальну частину маткової труби та порушує її прохідність [6]. Серед причин безпліддя при лейоміомі матки виділяють також порушення скоротливої активності міометрія, продукцію ендометрієм міоматозно зміненої матки вазоактивних протизапальних цитокінів, а також зміну кровотоку в міометрії, що призводить до порушення транспорту ембріонів та їхньої імплантації [7, 8]. Частота відновлення репродуктивної функції після міомектомії становить 30–37 % хворих за рахунок розміщення вузлів біля трубних кутів матки, деформації її порожнини [4, 9, 10].

Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних дослідників, лейоміома матки має вагомий вплив на ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [2,11]. Роботи сучасних науковців описують механізми, що призводять до порушення структурно-функціональної організації міометрію. Міоматозні вузли значно знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та підвищують частоту мимовільних викиднів, у результаті їхнього згубного

впливу на імплантацію ембріонів, скоротливу функцію міометрія [5]. Відповідно до наукових даних, ефективність екстракорпорального запліднення при лейоміомі матки складає 11,7 %, а частота настання вагітності нижча порівняно з трубними факторами безпліддя [12], що вказує на необхідність пошуку нових підходів до лікування. На сьогодні достовірно не вирішено питання оптимального методу лікування жінок з лейоміомою матки та нереалізованим репродуктивним потенціалом.

Встановлено, що застосування агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, а також патогенетично обґрунтованої прегравідарної підготовки в протоколах контрольованої овуляторної стимуляції за умови лейоміоми матки не лише покращує імплантацію, але й зменшує кількість ускладнень вагітності [13-15]. Використання інозитолів може зменшити проестрогенне мікросередовище на рівні клітин міоми матки та полегшити симптоми, потенціуючи зменшення об'єму міоми [16]. Альфа-ліпоева кислота є важливим мітохондріальним кофактором, при цьому може виконувати багаторівневі імуномодулюючі функції. Крім того, альфа-ліпоева кислота має вплив на внутрішньоклітинний синтез глутатіону, що бере безпосередню участь у дозріванні ооцитів, а також опосередковано покращує імплантацію ембріона і стимулює вироблення місцевих медіаторів, необхідних для імплантації [17]. Також доведено ефективність вітаміну D при самостійному використанні та в комбінації з іншими препаратами для лікування лейоміоми матки завдяки впливу на різні шляхи ремоделювання проапоптичного, проліферативного та позаклітинного матриксу, що мають вирішальне значення для росту міоми [18].

Таким чином, збереження та реалізація репродуктивного потенціалу у пацієнок репродуктивного віку після проведення сучасних методів хірургічного лікування лейоміоми матки на фоні а-ГнРГ та вибору оптимального протоколу контрольованої овуляторної стимуляції з

патогенетично обґрунтованою прегравідарною підготовкою є актуальним завданням акушерства, гінекології та репродуктології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (№ держреєстрації 0116U3909). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки шляхом введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, міомектомії та прегравідарної підготовки у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз загальноклінічних та акушерсько-гінекологічних даних для виявлення факторів ризику безпліддя на фоні лейоміоми матки.
2. Дослідити стан гормонального забезпечення та оваріальний резерв у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки.
3. Встановити особливості змін імунних параметрів та ліпідної панелі у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки.
4. Вивчити ефективність запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій на показники фолікулогенезу.
5. Оцінити результативність використання запропонованої схеми лікування у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та частоту настання вагітності та пологів.

*Об'єкт дослідження:* безпліддя у жінок, спричинене лейоміомою матки, що потребує використання допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження:* функціональний стан репродуктивної системи у жінок із безпліддям, ефективність допоміжних репродуктивних технологій, гормональний, імунний та метаболічний гомеостаз, якість ооцитів та ембріонів, частота настання вагітності.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, гормональний профіль: концентрація фолікулостимулювального гормону, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, загального тестостерону, антимюлерового гормону, пролактину, прогестерону, тиреотропного гормону, тироксину, антитіл до пероксидази; ліпідограма: концентрація загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів; імунограма: Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори, НК-клітини, В-лімфоцити, показники фагоцитозу, комплементу та титр природних антитіл), ехографічні, мікроскопічні, математико-статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукові дані щодо факторів ризику (низька фізична активність й нераціональне харчування, що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як фактор порушення менструальної функції) та особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу (переважають гіперменорея, дисменорея та альгодисменорея, оперативні втручання в анамнезі, висока частота абортів та вірогідно нижча кількість пологів) у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки.

Уточнено стан гормонального забезпечення, який характеризується вірогідним зростанням концентрації естрадіолу на 5–7 день менструального циклу та достовірним зниженням прогестерону на 21-й день циклу, що супроводжувалося зниженням овуляторного резерву у 30 % випадків.



Доведено зміни специфічного та неспецифічного імунітету, які носять субкомпенсований характер, а також дисліпідемію за рахунок гіперхолестеролемії та гіпертриацилгліцеролемії, що патогенетично обґрунтовує використання вітамінного комплексу з інозитолом, препарату вітаміну D<sub>3</sub> та препарату альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм як прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Уперше показано, що використання запропонованої схеми лікування, яка включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, гістерорезектоскопію в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також вірогідно покращує параметри індукції ооцитів, стосовно даних пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

Уперше з'ясовано, що застосування запропонованої схеми лікування та прегравідарної підготовки у програмах допоміжних репродуктивних технологій в однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності у жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та після консервативної міомектомії, проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати доповнюють існуючі дані щодо факторів ризику та особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу в жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки та дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично обґрунтовану схему лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, міомектомію та прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Розроблена схема лікування безпліддя в пацієнок з лейоміомою матки покращує ефективність овуляторної стимуляції, що підтверджується зниженням додаткової середньої дози рекомбінантного гонадотропіну і загальної тривалості стимуляції, а також покращенням параметрів індукції ооцитів.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, клініки «Айвімед Родинне джерело» (м. Київ), Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та Медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ), Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів).

Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовують у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми, проспективне обстеження 175-ти жінок із лейоміомою матки на всіх етапах допоміжних репродуктивних технологій, що включає прегравідарну підготовку, контрольовану оваріальну стимуляцію, трансвагінальну пункцію яєчників, ембріотрансфер у медичному центрі «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернополі, статистичну обробку матеріалу, а також написала й оформила дисертаційну роботу. Спільно із науковим керівником сформулювала мету, завдання, а також здійснила інтерпретацію результатів. Спільно з науковим керівником здобувач провела гістерорезектоскопію та консервативну міомектомію. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору

належить аналіз літератури, дані клінічних досліджень, статистична обробка та підготовка матеріалу до друку.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень оприлюднено на підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 4–5 квітня 2019 р.), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» присвяченій 165-ти річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.), пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 3–4 жовтня 2019 р.), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27–28 лютого 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементація міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (м. Тернопіль, 13–14 листопада 2020 р.).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних періодичних виданнях, що входять до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 3 публікації у матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 184-х сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних

досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 254 бібліографічних описи, та додатків. Робота проілюстрована 25-ма таблицями і 13-ма рисунками. Бібліографічний опис джерел літератури і додатки викладено на 41-й сторінці.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ**  
**БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ**  
**РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Головні аспекти етіології та патогенезу лейоміоми матки

Лейоміома матки (ЛМ) – це гормонозалежна пухлина. Одну з провідних ролей в етіології відіграє гормональний дисонанс, доведений вплив статевих гормонів – естрогенів, прогестерону та їх похідних [19].

Виділяють кілька клінічних спостережень, які вказують на те, що генетичні чи хромосомні зміни впливають на розвиток лейоміоми матки. Пацієнтки з обтяженим спадковим анамнезом входять до групи ризику щодо розвитку лейоміом, ніж пацієнтки з необтяженим спадковим анамнезом. Надмірна вага в поєднанні з гіподинамією і високою частотою стресів може розглядатися як фактор ризику розвитку міоми матки [20, 21].

У той же час, існують чинники, що знижують ризик виникнення міоми матки. До них відносять куріння і тривалий прийом оральних контрацептивів. У жінок, що за день викурюють до 10 цигарок, ризик розвитку міоматозних вузлів на 18% нижчий, ніж у тих, що не курять [22-24]. Кожні п'ять років прийому оральних контрацептивів знижують ризик виникнення захворювання на 17% [25,26]. Спостереження деяких науковців свідчать про генетичну схильність до цього захворювання. Наприклад, монозиготні близнюки мають більше шансів розвитку ЛМ в порівнянні з різнояйцевими близнюками. Багато років ріст міоматозних вузлів обумовлювали впливом естрогенів. Але останні дослідження вказують на велику роль прогестерону в патогенезі лейоміом [25-27].

Питання розвитку міоми матки базуються на декількох теоріях:

- теорія порушення структурно-функціональної організації міометрію обґрунтовує погляд на ЛМ як на локальну патологію міометрія, зумовлену дією прогестерону на клітини-попередники ЛМ;
- теорія стимуляції факторів росту тканини, суть якої полягає в тому, що естрогени і прогестерон впливають на еволюцію виникнення і прогресування ЛМ не безпосередньо, а опосередковано через стимуляцію локальної продукції поліпептидних факторів росту;
- теорія впливу гормонів свідчить про гіперестрогенію як фактор, що зумовлює ріст ЛМ, а прогестерон – як основний фактор, що протистоїть прогресуванню міоми.

Аналіз літературних даних вказує на механізми, що призводять до порушення структурно-функціональної організації міометрію. Морфологічною ознакою, що характеризує особливості стану судинної сітки міометрію при міомі є виявлення «зон зростання» – скупчень недиференційованих гладком'язових клітин (ГМК), найчастіше навколо артеріол, які трансформуються в пласти міометрію, а потім перетворюються у вузли міоми [25,28,29]. У цих випадках, як правило, судина, у середній або адвентиціальній оболонці якої починається проліферація міогенних елементів, поступово руйнується.

Є декілька теорій, що припускають: зростання вузла міоми матки супроводжується обов'язковим збільшенням маси міометрія, при якому наростає частота дегенеративних змін в нервових стовбурах та закінченнях. Гіпертрофія міометрія є у всіх пацієнток із міомою матки, але ступінь гіпертрофії гладком'язових волокон тим вище, чим більше в самому вузлі міоми міститься гладком'язової тканини. Причому важливо не лише переважання гладком'язової тканини у вузлі пухлини над сполучною тканиною, а й те, що гладком'язової тканини у вузлі міоми більше, ніж у міометрії [30].

Пришвидшений ріст лейоміоми матки та збільшення експресії антиген клітинної проліферації Ki-67 спостерігається в лютеїновій фазі менструального циклу (МЦ). Багато науковців довели вплив статевих гормонів не лише на проліферативні процеси, а й на регуляцію апоптозу в структурі міометрію [26, 31]. У механізмі реалізації впливу статевих гормонів беруть участь місцеві аутоімунні і паракринові фактори, продукція цитокінів, факторів росту контролюється естрогенами та прогестероном. Доведено, що протеїн Vc1-2 гальмує апоптоз, концентрація його значно менша за ЛМ, порівняно з міометрієм нормальної структури. Крім того, естрадіол, який пригнічує експресію Vc1-2, знижує процес апоптозу. Мітогенно-проліферативна дія естрогенів обумовлена місцевими регулюючими факторами росту. На тлі їх надлишкової продукції спостерігається гіпертрофія клітин, поєднання пришвидшеної клітинної проліферації та збільшення об'єму міжклітинного матриксу. Трансформуючий фактор росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) – це головний чинник росту міоматозних вузлів. Вміст цього фактора збільшується внаслідок стимулюючої дії прогестерону. На міжклітинний матрикс впливають естрогени, здійснюючи прямий вплив на колаген I, III типу та протеїн міжклітинних зв'язків.

Стадійність міоматозного вузла включає три етапи розвитку:

1. Активна зона росту, що утворюється в міометрії поблизу мікросудин у вигляді незрілих міоцитів різних рівнів диференціювання, які поки що не організовані в пучки.
2. Диференціювання вузла але тільки мікроскопічно (розвиток утворення без диференціювання).
3. Макроскопічне визначення вузла (розвиток утворення з диференціюванням і дозріванням) [32].

Міжнародна федерація акушерства і гінекології (2011) класифікує вузли за розташуванням на:

1. Підслизові (субмукозні): внутрішньопорожнинні, менше 50 % вузла розташовано інтрамурально, більше 50 % вузла розташовано екстрамурально.
2. Інтерстиціальні (інтрамуральні): 100 % вузла розташовано в міометрії матки.
3. Підочеревинні (субсерозні): субсерозне розташування, коли більше 50 % розташоване інтрамурально; субсерозне розташування, коли менше 50 % розміщено інтрамурально; субсерозне «на ніжці».
4. Змішані (гібридні): класифікація враховує відношення до ендометрія та відношення до серозної оболонки.

## 1.2 Особливості впливу лейоміоми на жіночу репродукцію

Проведений аналіз публікацій вітчизняних і зарубіжних дослідників свідчить, що безплідний шлюб складає від 10,0 до 20,0 % [33, 34]. Матковий фактор у структурі жіночого безпліддя займає один з провідних факторів розвитку безпліддя, як вторинного так і первинного. Найчастішою патологією, яка впливає на репродуктивну функцію жінки та виношування вагітності, діагностують лейоміому матки (ЛМ), що виявляється в 13,3–24,0 % [35–37]. Значно зростає частота ЛМ до 35,0–45,0 % у жінок після 35 років, внутрішнього ендометріозу 8–10 % та гіперплазії ендометрію 10 %. Порухення балансу в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, унаслідок змін рівнів ФСГ, ЛГ, пролактину, прогестерону та естрогенів, зниження рецепторного апарату матки до впливу стероїдних гормонів локально впливає на розвиток безпліддя при ЛМ [19,38,39].

Виділяють кілька механізмів впливу ЛМ на репродуктивну функцію жінки:

- деформація порожнини матки (за субмукозного та інтрамурального розташування вузлів), що перешкоджає сперматозоїду



потрапити в порожнину матки і маткові труби;

- підвищення або порушення скорочувальної активності міометрія, що призводить до порушення транспорту ембріонів та їх імплантації;

- продукція ендометрієм міоматозно зміненої матки вазоактивних протизапальних цитокінів, які перешкоджають руху сперматозоїдів та імплантації ембріонів;

- зміна кровотоку в міометрії, яка призводить до порушення активності ангиогенезу і процесів мікроциркуляції в інтактному міометрії та тканинах пухлини, що супроводжується зниженням резистентності кровотоку в артеріях міометрія та маткових артеріях [7, 8].

Огляд та аналіз великої кількості джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо питання лейоміоми матки та її впливу на репродуктивну функцію жінки свідчить про те, що лейоміома матки (ЛМ) – гормонозалежне доброякісне утворення міометрія. Ця пухлина розвивається із аномальної клітини, яка внаслідок мутацій, набуває здатності неконтрольованого росту. Чинник цієї мутації поки що невідомий – це актуальне питання майбутніх клінічних досліджень [40].

У структурі гінекологічних захворювань, за даними різних авторів, частота виникнення ЛМ коливається в межах від 20-30 до 50 % у жінок репродуктивного віку [2, 41, 42]. Вона збільшується з віком та під впливом вагітності. ЛМ найчастіше діагностується в жінок після 35-ти років. Пік захворюваності припадає на 35–48 років. На жаль, останнім часом спостерігається тенденція до виявлення цієї патології в молодих жінок віком до 25–30 років, що можна зв'язати зі спадковим характером захворювання. Міома – це найпоширеніша доброякісна пухлина репродуктивної системи жінки. Близько 82 % від загальної кількості оперативних втручань в гінекології проводиться з приводу міоми матки [2, 43]. Серед гінекологічних захворювань ЛМ посідає друге місце після запальних захворювань матки та додатків.

Фактори ризику виникнення лейоміоми матки: раннє чи навпаки пізнє менархе, велика кількість медичних абортів, екстрагенітальна патологія, порушення ендокринної функції, підвищення концентрації естрогенів, гінекологічні захворювання (запальні захворювання статевих органів, ендометріоз, різні форми аденоміозу), тривале вживання антибіотиків, гормонотерапія, внутрішньоматкові системи, зниження місцевого та гуморального імунітету [44, 45]. Обтяжений сімейний анамнез, спадкова схильність до розвитку міоми. [22, 44].

Пацієнтки, які не народжували, зі збільшенням віку мають більший ризик розвитку цього захворювання. ЛМ може бути поодинокую або множинною. Найчастіше розвивається в тілі, рідше в шийці матки. На початку свого розвитку всі міоми є інтерстиціальними і, залежно від напрямку росту, стають субмукозними або субсерозними [46, 47]. Зазвичай міома розвивається безсимптомно, тому діагностують її тільки під час профілактичного гінекологічного огляду або ультразвукового дослідження. Жінки із цією патологією скаржаться на тривалі менструальні кровотечі, їм властива вторинна анемія від надмірної менструальної крововтрати, біль та відчуття тиску внизу живота, альгодисменорея, інколи нетримання сечі та закрепи, біль у спині, порушення сексуальної функції, безпліддя, мимовільні викидні [44, 45]. Лейоміома має тенденцію до швидкого росту. Вона спричиняє біль в нижніх відділах живота та попереку. Больові відчуття можуть бути пов'язані зі швидким ростом утворення. Коли порушується кровопостачання в пухлині, може виникати клінічна картина гострого живота. Для субмукозних вузлів властиві симптоми переймоподібного болю під час менструації.

Одним із найчастіших наслідків лейоміоми є безпліддя, мимовільні викидні та інші ускладнення, пов'язані з вагітністю [44, 48]. Ця пухлина часто впливає на репродуктивну функцію жінок. Проведені клінічні дослідження свідчать, що частота відновлення репродуктивної функції в

30,0–37,0 % хворих після міомектомії свідчить про те, що ЛМ в генезі безпліддя відіграє одну з провідних ролей, за рахунок розміщення вузлів біля трубних кутів матки, чим може здавлювати інтерстиціальну ділянку труби та порушувати її прохідність [10, 38, 49]. У жінок з інтрамуральними, чи субмукозними вузлами або множинною лейоміомою відбувається порушення скоротливої функції міометрія, що в свою чергу призводить до порушення імплантації ембріона [44]. За рахунок лейоміоми може збільшуватись порожнина матки, ендометрій може бути нерівний, що додає складнощів для прохідності сперматозоїдів та імплантації заплідненої яйцеклітини. Пухлина порушує рецепторний апарат, відповідно – адекватну структуру ендометрію і призводить до зниження репродуктивної функції жінки [25, 50].

Дані більшості досліджень із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), доводять, що міоматозні вузли знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і підвищують частоту самовільних викиднів. Підслизові вузли знижують частоту імплантації ембріона, унаслідок чого вагітність не настає, що знижує шанси жінки при використанні ДРТ. Хірургічне лікування субмукозних вузлів за допомогою гістерорезектоскопії значно підвищує результат [46, 51].

S. K. Sunkara (2010) проводив аналіз та оцінював перебіг і результати більш ніж 6000 циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Його дослідження доводять, що в жінок із інтрамуральною міомою матки частота клінічної вагітності знижується [52]. Робота Cavit Kart та співавторів підтверджує, що інтрамуральна лейоміома ( $d < 8$  см), без деформації порожнини матки, також негативно впливає на результати ДРТ порівняно з контрольною групою жінок без цієї патології. З огляду на ці напрацювання, оптимальним методом лікування перед проведенням ЕКЗ обрано консервативну міомектомію [50].

### 1.3 Сучасні погляди на діагностику та лікування лейоміоми як фактору безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій

Під час діагностики міоми матки застосовують як бімануальне гінекологічне обстеження, так і спеціальні методи дослідження – ультразвукове дослідження, гістероскопію, такі високоінформативні методи, як магнітно-резонансну томографію і комп'ютерну томографію.

Діагностика міоми матки за допомогою гінекологічного дослідження суб'єктивна, не є достатньо повною, оскільки не дає змогу точно оцінити розміри, розташування міоматозних вузлів, виявити субмукозні або інтерстиціальні міоматозні вузли, що не змінюють зовнішні контури матки. Основними симптомами субмукозного розташування вузла навіть невеликих розмірів є: 1) патологічні маткові кровотечі – менорагія і метрорагія, що призводять до вторинної залізодефіцитної анемії; 2) альгоменорея; 3) абдомінальні й тазові болі; 4) безпліддя; 5) невиношування вагітності [37, 53].

У разі виявлення субмукозного вузла визначають його величину, ширину, на ніжці він чи ні. Важливо оглянути його з усіх сторін, щоб визначити співвідношення величин інтрамуральної і підслизової складових. Усі ці показники важливі для вибору методу видалення вузла та оцінки необхідності гормональної передопераційної підготовки.

Першим методом (в історичному аспекті) діагностики субмукозних міоматозних вузлів у пацієнток зі скаргами на рясні менструації, переймоподібні болі під час менструації, маткові кровотечі в «постменопаузі», була метросальпінгографія. Збіг рентгенологічного та гістологічного діагнозів при субмукозній міомі матки коливається з частотою від 58 % до 85 % [54]. Більшість авторів вказують, що рентгенологічні симптоми непатогномонічні, вони трапляються і при інших патологічних процесах в матці: великих поліпах ендометрію, вузловій формі аденоміозу,

раку матки. До певної міри діагностичну цінність метросальпінгографії знижує неможливість її проведення при тривалих кров'янистих виділеннях, які спостерігаються при лейоміомі матки. Проте й досі цей метод діагностики застосовують доволі часто. [55].

Найбільш інформативним доступним неінвазивним методом діагностики міоми матки на сьогодні визнана ехографія, яку в основному проводять з використанням вагінального конвексного датчика з робочою частотою 5,0-7,0 МГц [56-58].

Застосування трансвагінального датчика дає змогу подолати такі перешкоди, що обмежують трансабдомінальне дослідження, як: ожиріння, метеоризм, спайковий процес. Цей метод як доповнення до бімануального обстеження став рутинною частиною клінічної гінекології [59]. Міома матки може мати різні ехографічні прояви залежно від співвідношення гладком'язового і сполучно-тканинного компонентів, наявності кальцифікатів [60].

Основними ехографічними ознаками міоми матки є солідна гіперехогенна структура, сферичної форми, з наявністю чітко визначених меж, периферичного розташування судин [53, 61]. Гіпоехогенні фрагменти можуть являти собою рідинні включення при кістозній дегенерації, структура може бути неоднорідною при порушеннях трофіки вузла. У пацієток старшої вікової групи часто визначають кальцифікати.

Сучасна апаратура з високою роздільною здатністю дозволяє виявляти міоматозні вузли, починаючи з розмірів в 3–4 мм у діаметрі, при використанні трансвагінальних конвексних датчиків. Трансабдомінальні конвексні датчики (робоча частота 3,5 МГц) оптимальні для вимірювання великих міом – 10 см в діаметрі і більше. Інформативність УЗД в діагностиці підслизового вузла, за даними різних авторів, сягає 92,8–95,7 %. Однак точність ультрасонографії при визначенні міоматозних вузлів малих розмірів

(до 1,5–2,0 см в діаметрі), за даними різних авторів, коливається від 62 до 88 % [61, 62].

Крім труднощів у визначенні міом малих розмірів, складності можуть виникати при проведенні диференціального діагнозу пухлин і пухлиноподібних утворень матки і сусідніх органів. Так, субсерозні міоматозні вузли необхідно диференціювати від пухлин сусідніх органів, вад розвитку матки. Інтерстиціальні міоматозні вузли мають подібну ехографічну картину з осередковою формою аденоміозу або із саркомою тіла матки.

Найбільш складним етапом є проведення диференціального діагнозу між міомою матки і осередкованою формою аденоміозу. Осередок аденоміозу має неоднорідну ехографічну структуру, посмугованість, нечіткі межі й посилену внутрішню васкуляризацію, але жодна з цих ознак не є достовірною. Через це існує ймовірність виявлення вогнищ аденоміозу на операції замість діагностованої до операції міоми матки [64].

Як покращений метод діагностики внутрішньоматкової патології використовують трансвагінальне УЗД із застосуванням контрастної речовини – гідросонографію [65-67]. Вона дає вагомі аргументи під час диференціювання вузола від поліпу ендометрія, чіткіше визначає локалізацію підслизового вузла, ступінь деформації порожнини матки.

Магнітно-резонансна томографія завдяки високому ступеню чутливості сприяє діагностуванню широкого спектру патологій органів малого тазу і може використовуватися для підтвердження діагнозу в дискутабельних випадках. Цей метод ефективний під час проведення диференціального діагнозу міоми матки і осередкової форми аденоміозу в 90 % випадків. Але магнітно-резонансна томографія не має широкого застосування через велику вартість процедури, необхідність неодноразового дослідження і так само через те, що в переважній більшості випадків, вся необхідна інформація може бути отримана за допомогою ехографії [68-70]. Комп'ютерну томографію

рідко застосовують для первинного обстеження органів малого таза, тому що вона не дає змоги виявити такі особливі ознаки, як ультрасонографія, під час диференціації пухлин матки від пухлин яєчників або пухлин кишківника в разі прилягання їх до стінки матки. В основному комп'ютерну томографію застосовують в онкогінекології – для визначення стадії або післяопераційного відстеження злоякісних утворень [70].

Таким чином, передопераційна діагностика стану матки часто виявляється недостатньо інформативною, а іноді й помилковою. Це не може бути визнано задовільним, так як існує ймовірність того, що міоматозні вузли малих розмірів залишаються непоміченими. Таке застереження дуже важливе для лікування безпліддя, адже при цьому сам факт виявлення міоматозного вузла, незалежно від його розміру, вимагає виконання міомектомії. Це виправдано патогенетично, якщо взяти до уваги несприятливий вплив вузлів міоми на виникнення і розвиток вагітності.

Тим часом, відповідно до даних літератури, у 35-50 % хворих після проведення консервативної міомектомії знову виявляють міоматозні вузли. Це може бути обумовлено проліферацією клітин міоми з решти «активних» зон зростання, визначення яких в клінічних умовах неможливо, а також тим, що вузли малих розмірів можуть бути непоміченими на доопераційному етапі або неусуненими під час операції через складність їх виявлення [11]. Одним з найбільш інформативних і сучасних методів інструментальної діагностики є гістероскопія [71].

Гістероскопія це маніпуляція, яка виконується ендоскопом, що має робочий канал і дає змогу одночасно вирішувати діагностичні завдання і здійснювати під контролем зору лікувальні заходи у формі хірургічних втручань, з використанням традиційних механічних ендоінструментів, а також провідників високоенергетичного електричного й лазерного впливу на тканини. Гістероскопія дозволяє візуально виявити патологічний процес і дає можливість зробити прицільний забір матеріалу для остаточного

гістологічного дослідження. Ендоскопічне дослідження є інвазивним методом діагностики, яке іде після неінвазивного трансвагінального УЗД і дозволяє з високою точністю характеризувати внутрішньоматкову патологію та отримати інформацію про стан стінок матки, яка недоступна для гістероскопічного дослідження [57, 72, 73].

На сьогодні гістероскопія є найбільш інформативним методом діагностики даної патології та з великою точністю (99,2 %) дає змогу діагностувати субмукозні вузли навіть за невеликих розмірів [74].

В останнє десятиліття відбулася кардинальна зміна тактики ведення пацієнок із лейоміомою матки: по-перше, вичікувальна тактика змінилася на ранню активну: ЛМ необхідно починати лікувати з моменту її діагностики; по-друге, відбувається все ширше впровадження органозберігаючих технологій на тлі поступового зменшення питомої ваги радикальних методів лікування ЛМ.

Основні принципи лікування та профілактики лейоміом:

- відмова від очікувальної тактики з моменту виявлення пухлини до появи показань для хірургічного видалення;
- використання всіх можливих (негормональних і гормональних, природних та алопатичних) видів впливу, спрямованих на нормалізацію стероїдогенезу, взаємовідношень статевих гормонів, факторів росту та цитокінів, оскільки саме вони є головними в патогенезі хвороби;
- видалення аномальних гормонозалежних тканин, оскільки даний метод розриває хибне коло «стимуляції споживання», різко зменшує інтенсивність локального підвищення гормонів і призводить до інволюції гіпертрофованого міометрія;
- у репродуктивному віці підхід до лікування має бути більш консервативним, а оперативні втручання, за можливості, повинні мати малоінвазивний та органозберігаючий характер;
- оскільки, лейоміома це системне захворювання, потрібен



комплексний підхід до лікування із врахуванням стану нервової, серцево-судинної, ендокринної, імунної систем та супутньої патології;

– суть профілактики полягає в : попередженні гіперестрогенних станів, своєчасній корекції порушень менструального циклу, ліквідації ановуляції, нормалізації відношення естрадіолу та прогестерону, лікуванні гіперпластичних захворювань ендометрія, як гормонозалежного субстрату.

Основні методи лікування ЛМ медикаментозний та хірургічний. Медикаментозне лікування є першою лінією симптоматичного лікування міоми матки, яке може бути використано самостійно або в комплексі лікувальних заходів. Дуже часто консервативна медикаментозна терапія є етапом передопераційної підготовки, скерованої на регрес пухлини та зменшення об'єму інтраопераційної кровотечі [53, 75, 76]. Наукові дані про вплив статевих гормонів на патогенез виникнення лейоміом дають можливість визначення стосовно медикаментозного лікування цієї гормонозалежної пухлини.

Під час вибору оптимальної тактики ведення жінок репродуктивного віку, необхідно враховувати такі маркери, як розміри, кількість та особливості розташування міоматозних вузлів. Терапія повинна розпочинатися якомога швидше. Спостереження за пацієнтками протягом 3–5 років може призвести до прогресування захворювання, тобто збільшення вузлів, посилення маткових кровотеч і як наслідок виникнення залізодефіцитної анемії, системних порушень в організмі або гіперпластичних процесів ендометрія [77, 78]. Консервативне медикаментозне лікування, хірургічне лікування та емболізація маткових артерій на сьогодні є основними підходами для лікування лейоміоми [2, 79].

У науковому світі є загальноприйнята точка зору про гормональну залежність ЛМ [80, 81]. Гормональна терапія та її ефективність дуже відрізняється залежно від характеру гормональних порушень, наявності та щільності рецепторів у міоматозних вузлах і міометрії, які переважають

своєю кількістю в міомах невеликих розмірів, що складаються здебільшого з гладком'язових волокон. У лейоміомах, які представлені переважно стромальним компонентом, а також мають великі розміри, гормональні рецептори, як правило, відсутні. Отже, гормональна терапія в таких випадках малоефективна.

Якби там не було, на думку багатьох науковців, досить ефективним методом лікування ЛМ є терапія прогестагенами в безперервному режимі або з 5 по 26 день менструального циклу протягом 6-12 місяців [82, 83]. Певне місце посідають антигонадотропіни, проте їхня ефективність для лікування міоми набагато нижча, ніж у прогестагенів. Інша група препаратів, яку використовують для лікування жінок з міомою, належить до антиестрогенів [84].

На думку більшості лікарів-практиків, найперспективнішою групою препаратів, що використовують для пацієнок з ЛМ, особливо в жінок репродуктивного віку, є агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (а-ГнРГ) [85]. Доведено, що а-ГнРГ мають значно вищу біологічну активність, ніж ендогенний гонадотропін-рилізінг-гормон. Це можна пояснити тим, що синтетичним аналогам властива підвищена спорідненість до рецепторів ГнРГ, більш виражена стійкість до руйнуючих ензимів та уповільнений метаболізм, що призводить до збільшення періоду напіврозпаду.

Відомо, пульсове та короткотривале застосування а-ГнРГ, як і натурального ГнРГ, призводить до посиленого викиду ЛГ і ФСГ і як наслідок до продукції естрадіолу і прогестерону в яєчниках. Спочатку це призводить до втрати рецептивності значної долі рецепторів гіпофіза і транзиторного підвищення рівня ЛГ, ФСГ і естрадіолу в сироватці крові. У подальшому, по мірі введення а-ГнРГ, рецептори зникають з поверхні гіпофіза, а безперервне введення а-ГнРГ попереджає появу нових рецепторів в кількості, достатній для синтезу гонадотропінів. На основі отриманих даних було встановлено, що безперервне введення а-ГнРГ спочатку призводить до нетривалої

стимуляції, а потім до десенситизації і тривалої блокади секреції гонадотропінів [86, 87]. Блокада супроводжується аменореєю і має тимчасовий, зворотній характер.

У наукових джерелах усе частіше з'являються публікації на тему механізму дії а-ГнРГ. Автори наукових робіт [35, 88, 89] виявили в міоматозних вузлах і тканині нормального міометрія специфічні рецептори, які зв'язують гонадоліберин, що доводить можливість прямої дії гонадоліберину і його агоністів на тканину вузла та міометрій. Але присутність таких рецепторів для а-ГнРГ у міометрії та міоматозних вузлах залишається дискусійним.

Науковці так і не отримали достовірних даних, які підтверджують наявність специфічних рецепторів ГнРГ в тканині міоми матки, і зробили висновок, що прямий вплив ендогенного ГнРГ або а-ГнРГ на тканину міоми матки відсутній. Звертає на себе увагу той факт, що механізм дії а-ГнРГ, під впливом якого відбувається зменшення розмірів матки і міоматозних вузлів, до теперішнього часу у повній мірі не відомий [86].

На тлі лікування а-ГнРГ відбувається гіпоплазія клітин міоми, вузли відокремлюються від оточуючих тканин, зростає ступінь колагену в тканині вузлів, набувають високої щільності стінки судин. На мікроскопічному рівні виникає пошкодження клітин із розривом клітинної мембрани, пошкодження цитоплазми та інтенсивна лімфоцитарна інфільтрація, іншими словами – відбувається некроз клітин на фоні підвищеного апаптозу та пригнічення проліферативної активності клітин міоми [35, 76].

Зниження естрадіолу, що циркулює в крові, сприяє підвищенню судинного опору в маткових артеріях, що живлять вузол, а це призводить до зниження маткового кровотоку і супроводжується зменшенням розмірів вузла [4].

Незважаючи на досягнення в лікуванні хворих на міому матки,

доводиться констатувати, що хірургічне лікування на сьогодні залишається основною оптимальною тактикою ведення цього захворювання [90]. При цьому абсолютно неприпустимо протиставлення консервативного та хірургічного методів. Патогенетично обґрунтованою концепцією лікування вищевказаного захворювання є комбінація хірургічного і медикаментозного методів.

Головним завданням гормональної терапії є створення відносної та абсолютної гіпоестрогенії. Ефективність прогестагенів та оральних контрацептивів проявляється усуненням клінічних симптомів пухлини, зменшенням менструальних крововтрат, тазового болю. На розміри матки препарати не впливають [4, 91].

Застосування препаратів антагоністів прогестерону (міфепристон) призводить до зменшення об'єму матки на 26,5 %. Препарат міфепристон офіційно рекомендований ВООЗ у дозі 50 мг на основі міжнародних досліджень – Кокранівський огляд 2012 р. [54, 92, 93]. Тимчасова медикаментозна менопауза досягається застосуванням агоністів ГнРГ (а-ГнРГ). Під час використання а-ГнРГ відзначається зменшення розмірів лейоміоми на 30–50 %, що супроводжується вегетосудинними, психопатологічними та метаболічними порушеннями (застосовують препарат не довше ніж 3–5 місяців).

Багато дослідників рекомендують використання а-ГнРГ перед оперативним лікуванням. Застосування цієї групи препаратів може дозволити виконати міомектомію у жінок із вузлами великих розмірів, які хочуть зберегти та реалізувати репродуктивну функцію в подальшому. Це також зменшує об'єм інтраопераційної крововтрати та полегшує енуклеацію міоматозного вузла [35, 76, 94]. На даний час залишається відкритим питання гормональної передопераційної підготовки. Позитивними моментами є зменшення розмірів вузлів та погіршення їх кровопостачання, що полегшує проведення оперативного втручання, проте негативними є побічні реакції

організму на терапію, висока вартість препаратів, необхідність відтермінування операції на 2–3 місяці. Такі питання вирішуються в індивідуально. [91, 95].

Хірургічне лікування міоми матки включає гістеректомію та органозберігаючі операції – консервативну міомектомію, яка може бути виконана, залежно від показань, вагінальним, трансцервікальним, лапароскопічним або абдомінальним доступом. Показаннями до консервативної міомектомії такі: бажання жінки зберегти матку, менструальну функцію, відновлення фертильності, запобігання невиношуванню або безпліддю при лейоміомі матки.

Прийнято вважати, що анатомічне місце розташування лейоміоми матки (субмукозне, інтрамуральне, субсерозне), як правило, є важливим фактором для визначення тактики лікування безпліддя [7, 78]. При субмукозній лейоміомі матки вузол може бути ефективно видалений за допомогою гістерорезектоскопії [47, 96]. Якщо діагностовано інтрамуральну або субсерозну фіброміому, використовують лапароскопічну або лапаротомну консервативну міомектомію [50, 97]. Але оперативне лікування може інколи призводити до виникнення безпліддя та погіршувати репродуктивну функцію через формування спайкового процесу органів малого таза, рубців на матці.

Дані багатьох літературних джерел щодо впливу оперативного лікування (консервативної міомектомії) на відновлення фертильності також різні: L. I. Zepiridis et al. (2016) показали покращення результатів лікування безпліддя при будь-яких видах консервативної міомектомії [19], тоді як T. Samejima et al. (2015) виявили, що проведення консервативної міомектомії дозволяє вирішити проблему безпліддя тільки в тих жінок, у яких міома була єдиною причиною безпліддя, зокрема при субмукозному розташуванні [11]; видалення інтрамуральних вузлів може не впливати на ефективність лікування безпліддя. Підвищує ефективність консервативної міомектомії

застосування комбінованої терапії (аГнРГ).

Найперспективнішим напрямком органозберігаючого лікування лейоміоми матки є емболізація маткових артерій (ЕМА), яка є альтернативою хірургічним втручанням [71, 98]. Багато досліджень довело високу ефективність ЕМА, а саме зменшення в розмірах міоматозних вузлів, зменшення частоти менорагій, усунення больового синдрому. ЕМА має перевагу для жінок: значно коротший час перебування в стаціонарі та відновлення працездатності, порівняно з пацієнтками, які перенесли гістеректомію чи консервативну міомектомію [99, 100]. Проте у ряді досліджень були висвітлені акушерські ускладнення після ЕМА: це мимовільні викидні, передчасні пологи, передлежання плаценти, післяродові кровотечі [101].

Американський коледж акушерства та гінекології (ACOG) на основі проведених досліджень прийшов до висновку, що емболізація маткових артерій є безпечним та ефективним методом лікування для жінок, які хочуть зберегти матку. Побічною реакцією після ЕМА є ризик радіаційного опромінення та ретроградної емболізації, яка може призвести до передчасного виснаження яєчників і атрофії ендометрія [9, 53]. Незважаючи на великий досвід використання ЕМА в лікуванні міом, на сьогодні не існує єдиної думки відносно можливості рекомендувати цей вид лікування пацієнткам із нереалізованою репродуктивною функцією.

Відносно новим органозберігаючим методом у лікуванні ЛМ є сфокусований ультразвук під контролем МРТ (ФУЗ-МРТ), який забезпечує точкову коагуляцію тканини міоми [53]. Після проведеного лікування відбувається деструкція міоматозного вузла. У своїй роботі F. M. Fenessy, C. M. Ternanu відзначили зменшення розмірів міоми через 3 місяці на 37 %, через 6 місяців на 48 % [102].

Оперативна гістерорезектоскопія вважається методом консервативної міомектомії при субмукозній локалізації вузла. Багато науковців відзначають,

що при дотриманні показів та умов для гістерорезектоскопії її ефективність у лікуванні хворих із міомою матки сягає 98 %. Якщо виключити всі екстрагенітальні протипоказання, то головними чинниками, що обмежують, виконання трансцервікальної резекції міоми, є її розміри та глибина проникнення в міометрій [102].

У своїх працях Н. Н. Fatemi зі співавторами пов'язують невдалі спроби ЕКЗ із патологією матки, що не виявляється загальними клінічними методами діагностики. Частота прихованої патології матки при гістероскопії виявляється в 18–50 % випадків, у жінок, які пройшли лікування безпліддя із негативним результатом – у 40–43 % [104].

Гістероскопічне дослідження найбільш інформативно проводити у фолікулярну фазу менструального циклу, оскільки чітка візуалізація порожнини матки в цей період забезпечує повнішу топічну діагностику внутрішньоматкової патології: поліпів, внутрішньоматкових синехій, аномалій розвитку матки, субмукозних міом [105].

Оперативна гістерорезектоскопія належить до «малих» операцій зі сфери ендокхірургії та є «золотим стандартом» консервативної міомектомії при підслизових локалізаціях ЛМ [72, 106]. Гістерорезектоскопія має більші можливості порівняно зі звичайною гістероскопією. Діаметр телескопа гістерорезектоскопа 7–9 мм, окрім оптики, додатково оснащений електродом, високочастотний змінний струм передається на металеву петлю, що дає можливість пошарово знімати змінені тканини – підслизові лейоматозні вузли, «щільні» поліпи [106].

На сьогодні відмічено високу частоту настання вагітності в жінок, яким проводили гістерорезектоскопію [107]. Перевагами гістерорезектоскопії є: збереження органа, значне зменшення операційної травми, менш виражений спайковий процес, коротка тривалість оперативного втручання, легший післяопераційний період [105].

Загальноклінічні результати післяопераційного спостереження

показують, що при виконанні міомектомії ендоскопічним доступом відмічається прискорення більш ніж в 2–3 рази нормалізації показників периферичної крові, температури тіла та зниження больового синдрому [7, 108]. Пацієнткам репродуктивного віку після резекції субмукозної міоми матки показано призначення естроген-гестагенних препаратів для профілактики утворення синехій у порожнині матки. Таким чином, гістерорезектоскопія є методом лікування ЛМ для відновлення менструальної та репродуктивної функцій у жінок [109].

Лейоміома матки є однією з найактуальніших проблем у сучасній гінекології. Усе частіше ця патологія виникає в молодих жінок із нереалізованим репродуктивним потенціалом, як наслідок – призводить до ряду ускладнень: зниження репродуктивної функції та безпліддя.

На сьогодні питання вибору оптимальної тактики лікування лейоміоми залишається дуже дискусійним. Лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку повинно вирішувати такі пріоритетні завдання: розробку індивідуального підходу до планування методів консервативного та оперативного шляхів лікування, надання переваги органозберігаючим методикам проведення оперативного лікування, прогнозування можливих наслідків будь-якого методу лікування, визначення тривалості та перебігу післяопераційного періоду для подальшої реалізації репродуктивної функції жінки.

Усе вище викладене свідчить про значний вплив лейоміоми матки на репродуктивну функцію і безпосередньо на результати допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям, які бажають реалізувати свій репродуктивний потенціал. Проведені дослідження також спонукають до вибору комплексного підходу, а саме оперативного органозберігаючого лікування субмукозних лейоміом із індивідуально підбраною медикаментозною терапією, яка дасть можливість отримати бажану вагітність за допомогою ДРТ.



#### 1.4 Роль прегравідарної підготовки у програмах допоміжних репродуктивних технологій

За даними Державної статистики, частота подружніх пар з проблемою безпліддя в Україні складає 17–20 % від загальної популяції сімейних пар [110], що потребує розробки нових та вдосконалення існуючих протоколів екстракорпорального запліднення для зменшення відсотка безплідних пар. За даними ESHRE, у Європі щорічно проводять більше 450 000 циклів ДРТ, в США – більше 150 000, в Росії – більше 50 000 [111, 112]. На території України ДРТ цикли інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів (ICSI) склали 47,85 %, цикли з перенесення кріоконсервованих ембріонів – 32,9 %, запліднення *in vitro* – IVF – 8,92 %, донація ооцитів – 6,83 %, цикли з проведенням біопсії ембріона – 4,57 %, MESA-TESE цикли – 1,09 %. У результаті ДРТ вагітність настає у 36,6 % жінок, зокрема в циклах з донацією ооцитів – 50,38 %, MESA-TESE – 44,77 %, при перенесенні кріоконсервованих ембріонів – 44,48 %, ЗІВ – 35,57 %, у циклах з біопсією ембріона – 30,87 %, ICSI – 30,22 % [12, 113]. На 100 розпочатих циклів ДРТ ектопічна вагітність відмічалася в 0,39 % випадків, спонтанний аборт – в 4,46 %, пологи одним плодом – 23,85 %, двома і більше плодами – 5,74 % пацієнток з безпліддям. Народжуваність живими та мертвими плодами склала 6,33 на 1000 випадків. З 1999 року в Україні народилося живими після використання ДРТ 47157 дітей. [112, 114-118].

За даними ESHRE, вплив лейоміоми матки на ефективність ЕКЗ/ІКСІ складає 11,7 %. Частота настання вагітності після ЕКЗ/ІКСІ з лейоміомою матки нижча порівняно з трубними факторами безпліддя [12]. Пацієнткам з безпліддям, які мають лейоміому, пропонується лікування за допомогою ДРТ після хірургічної операції. Жінкам з лейоміомою рекомендують антибіотикопрофілактику під час отримання ооцитів, а також інші методи для

зростання відсотка клінічних вагітностей у жінок із безпліддям.

Загальновідомо, що за умови гінекологічних патологій, так і при екстрагенітальних захворюваннях найчастішою проблемою для настання вагітності є погана оваріальна відповідь та порушення якості ооцитів [119], що зустрічається в безплідних жінок від 9 до 24 %. Застосовуються різні схеми терапії, включаючи використання підвищених доз гонадотропіну, агоністів або антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH), послідовних протоколів, допоміжного гормону росту, ад'ювантної терапії дегідроепіандростероном, стимуляцію кломіфеном цитратом та ЕКЗ в природному циклі [120-122].

Однак ідеальний протокол стимуляції для «бідних» відповідачів на даний момент невідомий.

Застосування прегравідарної підготовки у протоколах КОС не лише покращує імплантацію, але й позитивно впливає на зменшення ускладнень вагітності [123, 124]. Результати наукових досліджень показують, що прегравідарна підготовка повинна бути спрямована на відновлення рецептивності ендометрія, гормонального забезпечення, кровопостачання матки, нормалізації імунітету та процесів вільнорадикального окиснення [125-127].

Найчастіше у плані прегравідарної підготовки, а також жінкам, що планують вагітність, рекомендують приймати фолієву кислоту, дефіцит якої пов'язаний з розвитком ускладнень, зокрема, вроджені вади розвитку, дефект нервової трубки, викиднів та передчасних пологів [128]. Деякі автори рекомендують призначати препарати заліза, оскільки залізодефіцитна анемія негативно впливає на результати вагітності [129]. Залізодефіцитна анемія під час вагітності пов'язана з підвищенням таких факторів ризику: низького набору ваги у матері, передчасних пологів, передлежання плаценти, передчасного розриву навколоплідних оболонок, зупинки серця та внутрішньочерепних крововиливів, зниження стійкості до інфекцій, поганого

когнітивного розвитку та зниження працездатності. Дефіцит заліза впливає на плід та новонароджену дитину, зокрема, є фактором ризику недоношеності, низької ваги при народженні, дистресу плода, що сприяє перинатальній захворюваності та смертності [130, 131].

Іншою групою препаратів прородного походження, які рекомендують в схемі прегравідарної підготовки [132], є інозити – це група природних поліолів (цукрів), що містять гідроксильні групи, приєднані до циклогексанового кільця, і вони належать до класу органічних сполук, відомих як циклогексаноли. Інозити присутні в їжі, включаючи фрукти, боби, зернові та горіхи. Інозити, як компоненти фосфоліпідів клітинної мембрани, ліпопротеїнів плазми, беруть участь у багатьох клітинних процесах, таких як передача сигналу, осморегуляція або регуляція іонних каналів [133]. Вони є необхідними для правильного розвитку плода, а також у ранній післяпологовий період [134]. Існує дев'ять стереоізомерів інозиту, залежно від розташування гідроксильних груп; п'ять з них є в природі, тоді як інші походять від міо-інозиту, який активно синтезується живими клітинами. Міо-інозитол є унікальним серед інших форм інозиту завдяки єдиній осьовій гідроксильній групі, розташованій біля другого вуглецю [135]. Синтез міо-інозиту відбувається переважно в нирках людини. Рівні стереоізомерів регулюються інсулінозалежною епімеразою, тоді як активність цього ферменту різко знижується у випадку резистентності до інсуліну [136].

Підвищений рівень інозиту вперше був виявлений у зразках сироватки жінок, які досягли успішної вагітності в програмах ДРТ, що дозволило зробити висновок про позитивну роль інозиту на ранній фазі *in vitro* ЕКЗ та розвитку ембріона [137]. Подальше дослідження показало, що локальна концентрація міоінозиту в фолікулярній рідині людини частково відображає якість ооцитів, оскільки інозитол знижує вираженість оксидативного стресу завдяки антиоксидантним властивостям, тим самим

зменшує ушкодження мембранних білків та збільшує кількість ооцитів хорошої якості. Основна функція інозитулу пов'язана із внутрішньоклітинним рівнем  $Ca^{2+}$ , який впливає на дозрівання, запліднення ооцитів та на розвиток ембріона. Достатня концентрація інозитулу в фолікулярній рідині знижує рівень вільних радикалів та ушкодження мембранних білків та збільшує кількість ооцитів хорошої якості [138].

Альфа-ліпоева кислота є природним антиоксидантом, який синтезується рослинами і тваринами, визначений як каталітичний агент для окислювального декарбоксилювання пірувату та  $\alpha$ -кетоглутарату. Серед механізмів дії, альфа-ліпоева кислота, яка зменшує оксидативний стрес та резистентність до інсуліну в жінок із синдромом полікістозних яєчників [139]. За даними дослідників, поєднання N-ацетилцистеїну, альфа-ліпоевої кислоти та бромелаїну доцільно використовувати для профілактики та лікування ендометріозу [140]. У поєднанні з поліненасиченими жирними кислотами омега-3 та амітриптиліном альфа-ліпоева кислота використовується для лікування синдрому реактивного сечового міхура [141]. Перспективним напрямком досліджень альфа-ліпоевої кислоти є її вивчення ефективності в пацієнтів із загрозою викидня для поліпшення резорбції субхоріональної гематоми.

Альфа-ліпоева кислота є важливим мітохондріальним ко-фактором. Ця вільна молекула може виконувати багаторівневі імуномодулюючі функції. Вважається, що як альфа-ліпоева кислота, так і її відновлена форма, дигідроліпоева кислота, здатні хелатувати важкі метали, регенерувати основні антиоксиданти та відновлювати важливі молекули, пошкоджені окисненням. Найбільшу частину ефектів пари альфа-ліпоевої кислоти та її відновленої форми можна пояснити специфічною стимулюючою активністю Nrf2-залежного транскрипційного гена та інгібуванням активності NF-kB [17, 142]. Комбінований прийом  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та міо-інозитулу у безплідних жінок із ожирінням асоціювався із покращенням окисного стану та якості

ооцитів, що ймовірно, сприяє підвищенню рівня вагітності [143].

Зростає роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки. Рецептори вітаміну D (місце дії) та 1  $\alpha$ -гідроксилаза (місце синтезу) присутні в репродуктивних органах жінки, а вітамін D, як відомо, регулює гени, що відповідають за функцію яєчників, ендометрія та плаценти [143–146]. Відповідно до важливості вітаміну D для репродуктивної жіночої фізіології з'являються докази того, що жінки з безпліддям та дефіцитом вітаміну D мають меншу ймовірність завагітніти. При цьому більшість цих доказів випливає із досліджень екстракорпорального запліднення [147–150], яке частіше проводиться для лікування безпліддя. Клінічне значення передбачуваної ролі вітаміну D в репродукції підкреслюється поширеністю недостатності або дефіциту вітаміну D у 45–90 % жінок репродуктивного віку [151, 152].

Варто також відзначити роль вітаміну D3 у кальцій-фосфатному гомеостазі, а також його вплив на місцевий імунітет за рахунок зниження протизапальних цитокінів, проявляючи виражений імуномодулюючий ефект (впливає аутокринним/паракринним способом на місцеве імунне середовище) [138]. Дослідження також показали позитивний вплив на метаболічний та гормональний фон, що нормалізує активність яєчників у жінок з безпліддям при комбінованому застосуванні вітаміну D3 та препаратів інозитулу [153–155].

Аналіз наукових джерел свідчить про позитивний вплив комбінованої прегравідарної підготовки в протоколах ДРТ, проте необхідний індивідуальний підхід до вибору комплексу препаратів прегравідарної підготовки залежно від захворювань, що передують жіночому безпліддю.

### *Резюме*

Лейоміома матки є однією з найактуальніших проблем у сучасній гінекології. Усе частіше ця патологія виникає в молодих жінок із нереалізованим репродуктивним потенціалом, як наслідок призводять до ряду ускладнень: зниження репродуктивної функції та безпліддя.

На сьогодні питання вибору оптимальної тактики лікування лейоміоми залишається дуже дискусійним. Лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку повинно вирішувати такі пріоритетні завдання: розробку індивідуального підходу до планування методів консервативного та оперативного шляхів лікування, надання переваги органозберігаючим методикам проведення оперативного лікування, прогнозування можливих наслідків будь-якого методу лікування, визначення тривалості та підтримки післяопераційного періоду для подальшої реалізації репродуктивної функції жінки.

Комбінована терапія з використанням сучасних хірургічних методик та досягнень фармакотерапії є пріоритетним напрямком у сучасній гінекології. За допомогою цих методів лікування вдається зберегти та реалізувати репродуктивний потенціал жінок репродуктивного віку з ЛМ. Проте залишається дискусійним вибір оптимальної тактики лікування перед ЕКЗ та найкращого протоколу стимуляції суперовуляції у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки для досягнення вагітності, що обумовило вивчення ефективності нового підходу до лікування та призначення прегравідарної підготовки.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [156,157].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика пацієток з лейоміомою матки включених в дослідження

Упродовж 2014-2020 рр. виконувалось клінічне рандомізоване дослідження на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». В дослідження були включені 175 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки (ЛМ) та контрольна група (КГ) 32 соматично здорових жінки з нормальною менструальною та репродуктивною функціями.

У процесі виконання наукової роботи дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої Медичної асоціації, інформованої згоди пацієнтів про дозвіл на проведення дослідження та етичного кодексу лікаря України [158].

Всі пацієнтки перед початком обстеження були поінформовані про характер клінічного дослідження, препарати, які будуть застосовані, й можливі побічні ефекти. Дослідження проводилися після одержання згоди на участь у них і з урахуванням даних тестування (за розробленою анкетною). Це дослідження відповідає всім етичним нормам, які висуваються до наукових праць. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не виявлено (протокол засідання № 62 від 11 січня 2021 р.).

I-й етап дослідження включав 175 жінок репродуктивного віку, в яких діагностовано лейоміому матки, та 32 соматично здорові жінки контрольної групи з нормальною менструальною та репродуктивною функціями. Вони підлягали детальному стандартному клініко-лабораторному обстеженню відповідно до локальних протоколів, які затверджені в даній клініці щодо

ведення пацієнок з матковим фактором безпліддя, та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» [159, 160].

Програма дослідження складалася з 3-х етапів (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Етапи проведених досліджень

Нами вивчено анамнез, перенесені оперативні втручання на органах черевної порожнини, перенесені запальні захворювання геніталій, тривалість безплідного періоду. Була розроблена анкета обстеження пацієнок.

На початку дослідження були розроблені чіткі критерії включення та виключення з дослідження. Виконано відповідний добір пацієнтів, для створення вибірки та зменшення ймовірності систематичної помилки під час аналізу даних.



До критеріїв включення пацієнок в дослідження (основна група та група порівняння) були віднесені:

- 1) лейоміома матки (субмукозна, інтрамуральна та субсерозна форми);
- 2) відсутність патології ендометрію, підтверджена гістологічно;
- 3) нормальні каріотиби обох з подружжя;
- 4) соматично здорові жінки.

До критеріїв виключення пацієнок з дослідження відносились:

- 1) важкі форми чоловічого безпліддя;
- 2) перенесені операції на яєчниках;
- 3) гідросальпінкс наявний, чи в анамнезі;
- 4) ендометріоз;
- 5) аномалії розвитку органів малого тазу.

Екстракорпоральне запліднення включало контрольовану стимуляцію суперовуляції; моніторинг росту і розвитку фолікулів; трансвагінальну пункцію фолікулів під контролем УЗД; забір ооцитів; підготовка до ЕКЗ; інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда в ооцит; культивування отриманих ембріонів; перенос ембріонів в порожнину матки; підтримку посттрансферного періоду та вагітності.

При ЕКЗ із власними ооцитами проводили стимуляцію суперовуляції та спостереження (за необхідності – корекцію) за динамікою росту та структурою ендометрія.

Всіх пацієнок було розподілено на групи (відповідно до мети роботи) (рис. 2.2).

Пацієнткам із субмукомозно-інтрамуральним та субсерозним розташуванням міоматозних вузлів проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3-х місяців) перед міомектомією. Мета передопераційного лікування агоністами ГнРГ полягає в

зменшенні розмірів міоматозних вузлів, що полегшує проведення органозберігаючих оперативних втручань. Оперативні втручання проводили різними методами, залежно від локалізації фіброматозних вузлів.

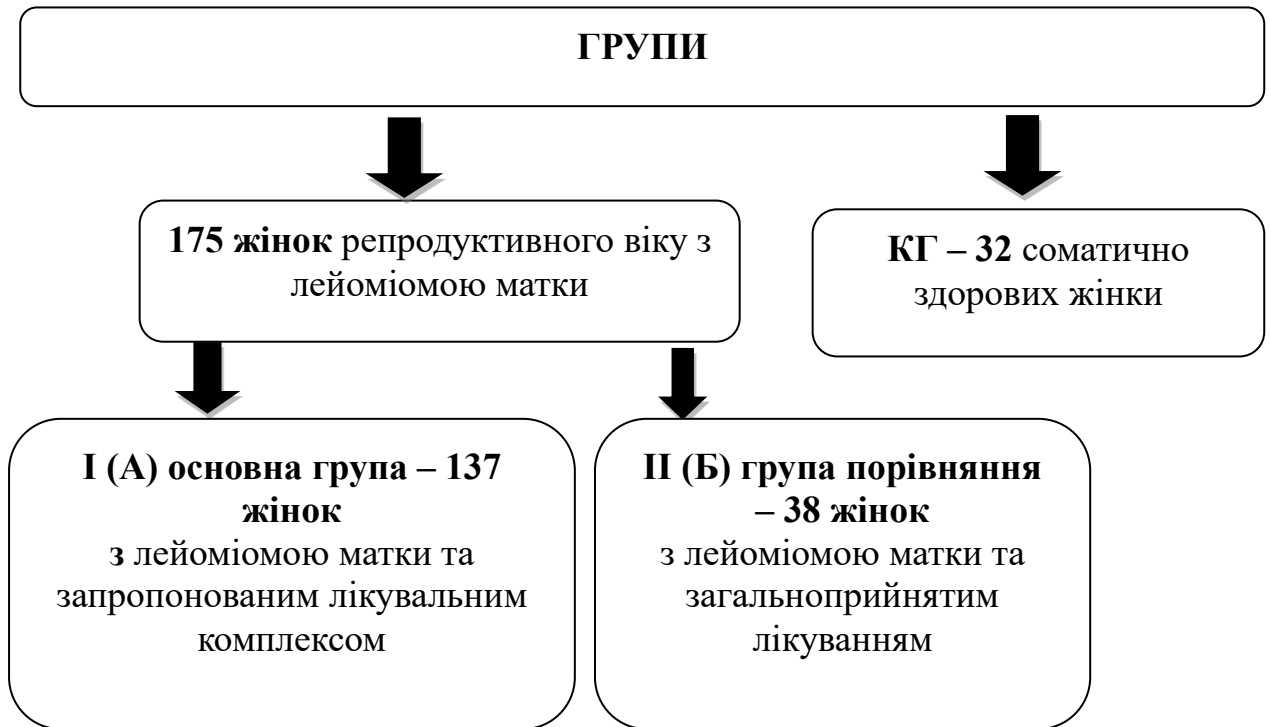


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежуваних жінок за групами

Основна (ОГ) А група – 137 жінок з лейоміомою матки, яка надалі для оцінки проведеного лікування розподілена на підгрупи А1 – 55 жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим лікувальним комплексом (ЛК), А2 – 45 жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та лікувальним комплексом, А3 – 37 із лейоміомою матки та запропонованим медикаментозним лікуванням без оперативного видалення лейоміоми матки (рис. 2.3). Жінкам А2 групи було проведено гістерорезектоскопію – сучасний органозберігаючий малоінвазивний хірургічний метод лікування пацієнтів із лейоміомою матки. Пацієнткам із субмукозною міомою лікування проводили в один етап, а з субмукозно-інтрамуральним розташуванням міоматозного вузла – у два етапи.

Гістерорезектоскопію проводили механічним та електрохірургічним шляхом на 6–10 дні менструального циклу під загальним знеболюванням. Пацієнок укладали в дорсальне літотомічне положення. Операційне втручання виконували гістерорезектоскопом компанії Karl Storz.

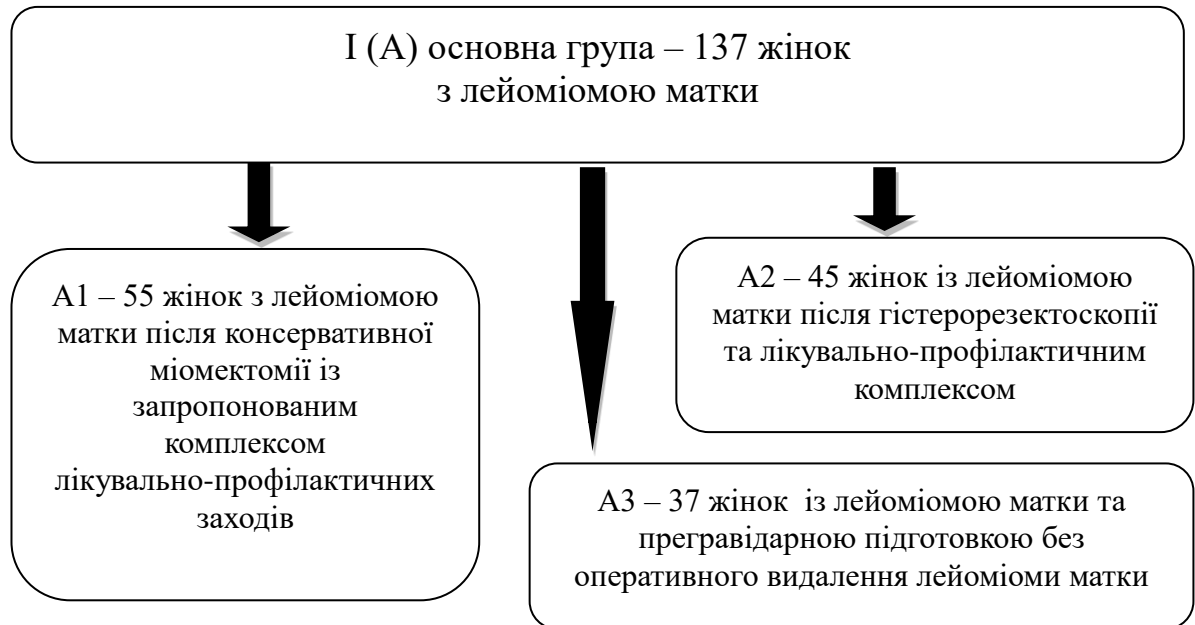


Рисунок 2.3 – Розподіл обстежуваних жінок основної групи на підгрупи

Після попередньої обробки операційного поля антисептичними розчинами, в асептичних умовах шийка матки оголювалась в дзеркалах; за допомогою кульових щипців захоплювали та фіксували за передню губу. Матковим зондом вимірювали напрям осі та довжину матки. Розширення цервікального каналу проводили за допомогою розширювачів Гегара до № 8. Після цього в порожнину матки вводили гістероскоп. Під контролем відеокамери поступово здійснювали огляд та оцінювали стан порожнини матки, кутів матки, огляд вічок маткових труб, стан ендометрія, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал. Лише після всебічного огляду порожнини матки розпочинають оперативне втручання. Гістерорезектоскоп являє собою спеціалізований електрохірургічний ендоскоп, який складається з тубуса, з'єднувальних трубок для постійного

промивання дистензійними середовищами (Турусол) та їх аспірації, зовнішньої та внутрішньої трубок, стандартного обтуратора та робочих елементів (ріжуча чи коагулююча петля). Вибір методу втручання залежав від локалізації та розмірів міоматозного вузла. Механічним шляхом за допомогою ріжучої петлі проводили видалення субмукозних міоматозних вузлів на тонкій ніжці, в ділянці дна матки. Електрохірургічним шляхом (петлевим електродом) було проведено резекцію міоматозних вузлів із субмукозно-інтрамуральним розташуванням та субмукозних вузлів на широкій ніжці. Під час цієї методики тканина вузла поступово зрізається тоненькими смужками. Рух гістероскопа має бути строго у напрямку до хірурга (попередження перфорації матки). Під час операції періодично видаляють тканини міоматозного вузла. Усім пацієнткам після проведеного оперативного втручання було призначено адекватну гемостатичну, антибактеріальну та гормональну терапії. За необхідності проводили морфологічне дослідження вишкребків і біоптатів ендометрія, резектованих ділянок, вузлів лейоміоми.

Іншим пацієнткам була проведена консервативна міомектомія з видаленням інтрамуральних та субсерозних міоматозних вузлів за допомогою лапаротомії та лапароскопічним методом.

Після проведення оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін В8), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3 місяців, препарат вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» по 2000 Од 1-2 рази/добу залежно від концентрації 25(OH)D протягом 3 місяців та препарат «Пелвідол» (альфа-ліпоева кислота – 600 мг та магній – 241,2 мг) по 1 табл 1 раз в день протягом 3 місяців.

Пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «Елонва» з 2–3 дня менструального циклу. Препарат має пролонговану дію завдяки модифікації карбоксикінцевого пептиду субодиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 5–7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14–15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-релізинг-гормон (ант-ГнРГ) «Оргалутран» по 0,25 мг. На 8-й день після введення «Елонва» продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» та сечовим менопаузальним гонадотропіном «Менопур» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq$  18 мм). Як тригер використовували агоніст гонадотропін-релізинг-гормон «Диферелін» (0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково вводили даний препарат у дозі 0,1 мг/мл). Тривалість контрольованої овуляторної стимуляції (КОС) та введення препаратів, у тому числі й тригера овуляції, визначали за даними ультразвукового та гормонального моніторингу.

Пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини проводили під контролем трансвагінального датчика голками «COOK» (США) через 36 год після введення тригера овуляції в умовах малої операційної. В умовах IVF-лабораторії на 5–6 добу здійснювали запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою вітрифікацією. Перед процедурою ICSI проводили оцінку ооцитів: незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу – GV, незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу – MI, зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу – MII.

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист – на 3 та 5–6 дні. Перенос 1-го або 2-х ембріонів у порожнину матки проводили катетером «COOK», решта ембріонів були вітрифіковані.

На 3-му етапі досліджень також проведений аналіз перебігу вагітностей у жінок репродуктивного віку. У подальшому жінкам призначали підтримувальну терапію препаратами прогестеронового ряду до отримання результату на  $\beta$ -ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку проводили до 10–12 тижнів.

## 2.2 Методи обстеження пацієнок, включених у дослідження

Клінічне обстеження пацієнок проводили за стандартною схемою, яка включала скарги хворих, дані попередніх спроб ДРТ та тривалість безпліддя. Аналіз анамнестичних даних включав спадковість, порушення менструальної та репродуктивної функції, перенесені інфекційні, соматичні та гінекологічні захворювання, оперативні втручання, нервово-психічні стреси.

Під час клінічного обстеження з'ясовували особливості менструального циклу пацієнтки, його тривалість, кількість за останній рік, наявність больового синдрому, його інтенсивність та об'єм менструальної кровотечі, тривалість затримки, мастопатію, методи контрацепції, кількість вагітностей та їх наслідки, тривалість безпліддя. Також з'ясовували терміни, причини самовільних викиднів або штучних абортів у жінок, а також їх ускладнення. В анамнез включали дані щодо попередніх спроб ДРТ, їх результати, схеми лікування безпліддя, схеми КОС в протоколах ДРТ, а також ембріологічний звіт попередніх спроб.

Під час об'єктивного обстеження визначали індекс маси тіла (ІМТ) та характер розподілу підшкірної жирової клітковини. Для цього визначали зріст і масу тіла за допомогою ростоміра та ваги, сантиметровою стрічкою – окружність талії (між гребенями клубових кісток і краєм реберних дуг в кінці видиху за нормального дихання) та окружність стегон (у точці максимальної окружності сідниць у горизонтальному положенні) ІМТ розраховували за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Дані інтерпретували відповідно

до рекомендацій ВООЗ: нормальна вага в межах 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>; надмірна вага (передожиріння) – 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння 1 класу – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння 2 класу – 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> і ожиріння 3 класу >40 кг/м<sup>2</sup> [161].

Гінекологічний огляд проводили у вигляді огляду в дзеркалах з розширеною кольпоскопією та бімануального вагінального дослідження.

Усім подружнім парам в обов'язковому порядку проводилася генетична консультація з метою зниження ризику народження дітей з хромосомною патологією. За наявності показань проводилася генетична діагностика передімплантаційна і пренатальна діагностика з використанням цитогенетичних методів.

### 2.3 Ультразвукові методи дослідження

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили всім пацієнткам, включеним у дослідження, апаратом «Voluson E8 Expert» при первинному і кожному наступному прийомі під час КОС, а також у наступні дні після пункції фолікулів; через 28 днів після переносу ембріонів у порожнину матки з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та наявності серцебиття плода.

Визначали положення й розміри матки, оцінювали структуру ендометрію та міометрію, наявність вузлів, їх кількість, індекс васкуляризації та розташування (рис. 2.3).

Під час дослідження яєчників визначали три основні розміри, оцінювали товщину капсули, стан фолікулярного апарату і стромы. За допомогою УЗД оцінювали оваріальний резерв яєчників та робили висновок про наступні перспективи оваріальної стимуляції у кожної жінки.

Після ембріотрансферу ультразвукову діагностику вагітності здійснювали на 21-25 день, наявність серцебиття – в 5-7 тижнів вагітності.



Рисунок 2.4 – УЗ-картина лейоміоми матки

Усім пацієнткам без винятку проводили ехографію щитоподібної та молочних залоз. Дане дослідження є неінвазивним скринінговим методом обстеження жінок для оцінки стану та виключення пухлиноподібних утворень перед початком гормональної терапії [162].

#### 2.4 Лабораторні методи діагностики, використані у дослідженні

Загальний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «Yumizen H500 СТ».

Рівень гонадотропіну та гормонів репродуктивної системи й щитоподібної залози визначали в лабораторії медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (акредитація № 268604/2019) імуноферментним методом. В сироватці крові оцінювали гормональний статус пацієнток за базальним рівнем антимюлерового гормону (АМГ), пролактину (Прл), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), естрадіолу (Е2), тестостерону (Т), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину



(Т4), антитіл до пероксидази та концентрації прогестерону (П) на 21–22 день менструального циклу за допомогою тест-системи «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США) з використанням імуноферментного аналізатора «StatFax». Усі зразки були досліджені двічі. Одиниці вимірювання гормонів у сироватці крові: ФСГ, ЛГ – МО/л, ТТГ – нмоль/л, пролактину – мкг/л, прогестерону – нг/мл, тестостерону – нг/мл, естрадіолу – пг/мл, АМГ – нг/мл, тироксину – нмоль/л та антитіл до пероксидази – нмоль/л.

Стан оваріального резерву оцінювали за допомогою наступних показників:

- концентрація гонадотропінів в сироватці крові (ФСГ, ЛГ), АМГ на 2-3 день менструального циклу, естрадіолу (Е2) на 2-3, 5-7, 14-15 і 21 доби менструального циклу;

- ультразвукові маркери: об'єм яєчників і число антральних фолікулів в кожному з них на початку менструального циклу.

Концентрацію 25(ОН) вітаміну D у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу кількісного визначення – Kit 25-ОН Vitamin D (Vit D-Direct) Test System (Monobind, США).

Визначення TORCH-інфекцій проводили імуноферментним методом з використанням комерційно доступних тест-систем на імуноферментному аналізаторі «StatFax».

Виділення фракцій лейкоцитів з периферичної крові здійснювали в градієнті щільності фіколу-верографіну 1,077 г/мл. Популяційний та субпопуляційний вміст лімфоцитів периферичної крові визначали в реакції спонтанного розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори), CD22 (В-лімфоцити), CD16 (натуральні кілери) [163]. Основні показники фагоцитозу, комплементу та титр природних антитіл у сироватці крові обстежених жінок проводили за стандартними методиками [164, 165].

Показники ліпідограми оцінювали за концентрацією загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТАГ) холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), які визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина). Для розрахунку рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) використовували формулу Фрідвальда:  $\text{ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - \text{ХС-ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТАГ})$  [166].

З метою діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* та *Candida albicans*), оцінювали мазки з вмісту цервікального каналу і уретри, здійснювали посів вагінального вмісту [167].

## 2.5 Оцінка зрілості яйцеклітин та якості ембріонів

Оцінку зрілості ооцитів проводили за такими критеріями: незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу – GV, незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу – MI, зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу – MII [168].

Оцінку якості ембріонів проводили на основі сукупності таких параметрів: швидкість дроблення ембріонів, симетричність бластомерів, ступінь цитоплазматичної фрагментації (<10 %, 10-30 %, >30 %), мультиядерність бластомерів. У нашій роботі використана така класифікація якості ембріонів:

1 (А) клас — ембріони з найбільшою швидкістю дроблення, бластомери яких мають правильну форму, а без'ядерні фрагменти відсутні. Вважається загальновизнаним, що максимальну здатність до імплантації мають саме такі ембріони.

2 (В) клас – ембріони з нерівними бластомерами і/або фрагментами цитоплазми, що займають не більше 10 % об'єму.

3 (C) клас – ембріони з фрагментацією від 10 до 50 %.

4 (D) клас – ембріони з фрагментацією більше 50 %.

Ембріонами «хорошої якості» вважали ембріони на 2-гу добу розвитку, на стадії 4-х і більше бластомерів (48 годин після ТВП), на 3-тю добу – більше 6 бластомерів, на 5-ту – на стадії бластоцисти. Бластоциста, що має приблизно 150-200 клітин, компактну внутрішню клітинну масу і добре структурований трофектодерм, розцінювалася як «хороша». Ембріони хорошої якості, що дробляться, повинні мати не більше 10 % фрагментації [169, 170].

## 2.6 Статистичні методи обробки

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0». Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включались в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій. Визначали параметри описової статистики: середнє арифметичне значення ( $M$ ), середньо-квадратичне відхилення ( $S$ ), помилку середнього ( $t$ ), 95 % довірчий інтервал, медіану ( $Me$ ). Після перевірки даних на нормальний розподіл для порівняння показників між групами використали дисперсійний аналіз і t-критерій Ст'юдента для незалежних сукупностей. У разі недотримання нормальності даних, застосовували непараметричні методи: Крускала-Уолліса (для порівняння показників у декількох груп) і U-тест для незалежних сукупностей Манна-Уїтні. Щоб знайти відмінності між частками в групах застосовували критерій Фішера для невеликих вибірок. Дані, що достовірно розрізняються, приймали при  $p < 0,05$ .

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [171, 172].

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

### 3.1 Загальні анамнестичні дані обстежених жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки

Відповідно до мети і завдань було проведено клінічне дослідження впродовж 2014–2020 рр. на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». У проспективний аналіз були включені 175 жінок репродуктивного віку, у яких діагностовано лейоміому матки, та контрольна група (КГ) 32-ві соматично здорових жінки з нормальною менструальною та репродуктивною функціями. Усі пацієнтки підлягали детальному загальноприйнятому клініко-лабораторному обстеженню відповідно до локальних протоколів, які затверджені в даній клініці, щодо ведення пацієнток з матковим фактором безпліддя та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

Установлено, що вік пацієнток, включених у дослідження, коливався в межах 26-42 роки і в середньому становив  $(33,9 \pm 5,8)$  років. Аналіз вікової структури показав, що у віці до 29-ти років були 42-ві пацієнтки – 24,0 %, у віці від 30-ти до 39-ти років – 82 (46,9 %) і у віці понад 40 років – 51 (29,1 %) (рис. 3.1). Отже, усі пацієнтки, які були включені у дослідження, знаходились у репродуктивному періоді.

Під час аналізу місця проживання встановлено, що серед жінок з лейоміомою матки, включених у дослідження, 64,57 % мешкали в обласних центрах, 35,43 % – у сільській місцевості, що близьке до результатів у контролі.

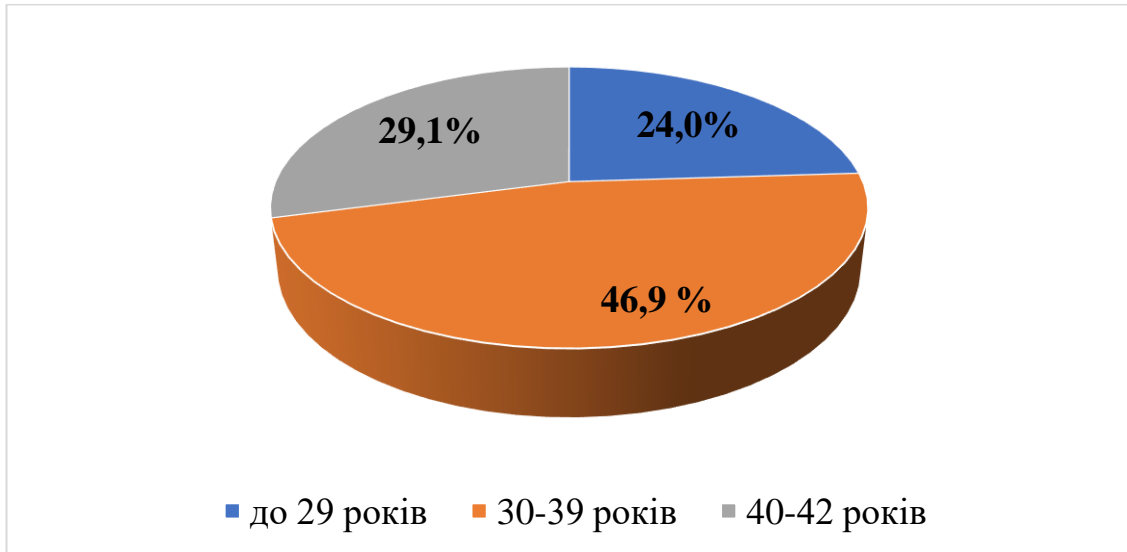


Рисунок 3.1 – Розподіл жінок за віком

Провівши аналіз соціального статусу обстежених жінок отримали, що в основній групі службовці становили  $(37,2 \pm 3,9) \%$ , домогосподарки –  $(40,5 \pm 3,6) \%$ , робітниці –  $(11,8 \pm 2,6) \%$ , студенти –  $(10,5 \pm 2,5) \%$ . У контрольній групі службовці склали  $(52,0 \pm 7,1) \%$ , домогосподарки –  $(28,4 \pm 6,4) \%$ , робітниці –  $(10,2 \pm 4,5) \%$ , студенти –  $(9,4 \pm 4,1) \%$ . Варто відзначити, що серед жінок з діагностованою лейоміомою матки переважали пацієнтки розумової праці.

Узагальнюючи дані щодо поділу жінок з лейоміомою матки, включених у дослідження, з врахуванням рівня освіти встановлено, що у 108 жінок була вища освіта (61,71 %), у 42 (24,00 %) – неповна вища та у 25 (14,29 %) – середня спеціальна, що вказує на переважання лейоміоми матки у жінок з вищою освітою.

Аналіз сімейного стану пацієнток з лейоміомою матки, включених в обстеження, не показав достовірних відмінностей між жінками, що перебували в шлюбі (101 особа), та тими, що не були офіційно одружені (74 особи).

Під час аналізу особливостей способу життя пацієнток встановлено, що як в основній, так і в групі порівняння практично в однаковій мірі пацієнтки

виконують додаткові регулярні фізичні навантаження, що є практично вдвічі меншим щодо контролю. Як жінки дослідних груп, так і жінки контрольної групи в переважно дотримуються звичайного питного режиму. Аналізуючи особливості харчування можна стверджувати, що нераціональне харчування, переважання вуглеводної їжі, низька кількість фруктів у добовому раціоні характерні для жінок основної групи (73,72 %) і групи порівняння (71,05 %), що вдвічі перевищує дані контролю (37,50 %), табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Характеристика способу життя пацієнок, включених у дослідження

Показник	Групи		
	Основна (n=137), абс., %	Порівняння (n=38), абс., %	Контрольна (n=32), абс., %
1	2	3	4
<b>Фізична активність:</b>			
- Додаткові фізичні навантаження	32 (23,36 %)	9 (23,68 %)	18 (56,25 %)
- Помірні фізичні навантаження	81 (59,12 %)	21 (55,26 %)	9 (28,13 %)
- Мінімальні фізичні навантаження	24 (17,52 %)	8 (21,05 %)	5 (15,62 %)
<b>Питний режим:</b>			
- Додатково воду, не менше 1 л на день	29 (21,17 %)	10 (26,32 %)	9 (28,13 %)
- Звичайний (чай, кава, соки між прийомами їжі)	68 (49,64 %)	22 (57,89 %)	21 (65,62 %)
- Низький	40 (29,19 %)	6 (15,79 %)	2 (6,25 %)

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Харчування:			
- дотримуюсь правильного харчування	36 (26,28 %)	11 (28,95 %)	20 (62,50 %)
- харчуюсь ситуативно	101 (73,72 %)	27 (71,05 %)	12 (37,50 %)

Аналіз ІМТ показав, що у жінок основної групи і групи порівняння переважали жінки з надмірною масою тіла, тоді як у контрольній групі 65,62 % становили жінки з нормальною масою тіла (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл жінок за індексом маси тіла

ІМТ	Групи		
	Основна (n=137), абс., %	Порівняння (n=38), абс., %	Контрольна (n=32), абс., %
18,5–24,9 (нормальна маса тіла)	67 (48,91 %)	16 (42,10 %)	21 (65,62 %)
25,0–29,9 (надмірна маса тіла)	54 (39,42 %)	18 (47,37 %)	7 (21,88 %)
>30,0 (ожиріння)	16 (11,67 %)	4 (10,53 %)	4 (12,50 %)

Нами проаналізовано частоту екстрагенітальної патології (табл. 3.3) та встановлено, що у жінок основної дослідної групи (31,4 %) і групи порівняння (31,6 %) найчастіше зустрічалась патологія ендокринної системи, у структурі якої переважали захворювання щитоподібної залози. При цьому з анамнезу виявлено гіпоталамічний синдром у 18,9 % жінок основної групи та у 18,4 % – групи порівняння, цукровий діабет 1 та 2 типу,

відповідно, у 2,9 % і 2,6 %. Установлена висока частота анемії 19,7 % в основній та 18,4 % – групі порівняння.

Таблиця 3.3 – Структура екстрагенітальної патології

Захворювання	Групи		
	Основна (n=137), абс., %	Порівняння (n=38), абс., %	Контрольна (n=32), абс., %
ШКТ:	22 (16,1 %)	6 (15,8 %)	5 (15,6 %)
- хронічний гастрит	6 (4,4 %)	2 (5,3 %)	2 (6,25 %)
- холецистит	4 (2,9 %)	1 (2,6 %)	1 (3,1 %)
- коліт	4 (2,9 %)	-	-
- панкреатит	5 (3,7 %)	1 (2,6 %)	-
- виразка 12-палої кишки	3 (2,2 %)	2 (5,3 %)	2 (6,25 %)
Серцево-судинні захворювання:			
- артеріальна гіпертензія	10 (7,3 %)	3 (7,9 %)	2 (6,25 %)
Органів дихання:	24 (17,5 %)	7 (18,4 %)	6 (18,75 %)
- хронічний риніт	12 (8,8 %)	4 (10,5 %)	2 (6,25 %)
- хронічний тонзиліт	8 (5,8 %)	2 (5,3 %)	3 (9,4 %)
- хронічний бронхіт	4 (2,9 %)	1 (2,6 %)	1 (3,1 %)
Сечостатевої системи:	13 (9,5 %)	5 (13,2 %)	4 (12,5 %)
- цистит	9 (6,6 %)	2 (5,3 %)	3 (9,3 %)
- хронічний пієлонефрит	4 (2,9 %)	3 (7,9 %)	1 (3,1 %)
Ендокринні:	43 (31,4 %)	12 (31,6 %)	10 (31,25 %)
- дифузний нетоксичний зоб	7 (5,1 %)	8 (21,1 %)	6 (18,7 %)
- ожиріння 1-2 ст.	6 (4,4 %)	4 (10,5 %)	4 (12,5 %)
- гіпоталамічний синдром	26 (18,9 %)	7 (18,4 %)	0 (0)
- цукровий діабет 1 та 2 стадії	4 (2,9 %)	1 (2,6 %)	0 (0)
Анемія	27 (19,7 %)	7 (18,4 %)	2 (6,25 %)



Захворювання дихальних шляхів 17,5 % та 18,4 % (хронічний риніт – 8,8 % та 10,5 %, хронічний тонзиліт – 5,8 % та 5,3 %, хронічний бронхіт 2,9 % та 2,6 % відповідно до груп жінок) та захворювання шлунково-кишкового тракту 16,1 % в основній групі, 15,8 % – групі порівняння і сечостатевої системи 9,5 % та 13,2 % відповідно до обстежених жінок по групах. Отже, в половини пацієнок зареєстровано екстрагенітальну патологію, а в кожній третій із них – поєднання 2-3 нозологій.

Аналіз рівня інфекційної захворюваності показав, що в жінок основної групи були перенесені наступні дитячі інфекції: вітряна віспа – 67 (48,9 %), ендемічний паротит – 29 (21,2 %), краснуха – 15 (10,9 %), кір – 8 (5,8 %), а в групі порівняння, відповідно, вітряна віспа – 22 (57,9 %), ендемічний паротит – 4 (10,5 %), краснуха – 3 (7,9 %), кір – 5 (13,2 %) та інші. Більша кількість обстежених жінок з внутрішньоматковою загибелю плода в основній групі та групі порівняння перенесла ГРВІ, відповідно, 72 (52,5 %) та 21 (55,3 %), грип – 81 (59,1 %) та 20 (52,6 %), ангіну – 73 (53,3 %) та 18 (47,4 %).

Дані про перенесені інфекційні захворювання та наявність TORCH-комплексу представлені у таблиці 3.4.

Безумовно, безпліддя є однією з причин тривалого стресу та депресивних станів від легкого до середнього ступеня, тому з кожною з наших пацієнок від першого візиту працює психолог, оцінюючи психологічне здоров'я як пацієнтки, так і подружньої пари. Для виникнення хронічного стресу, як фактору порушення менструальної функції, необхідною умовою є наявність нерегулярного статевого життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи в професії (табл. 3.5).

Отже, у жінок з діагностованим безпліддям на фоні лейоміоми матки виявлено порушення способу життя (низька фізична активність і нераціональне харчування), що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як фактор порушення менструальної функції, що включає нерегулярне статеве

життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи в професії, що у сукупності може стати факторами ризику безпліддя на фоні лейоміоми матки.

Таблиця 3.4 –Перенесені інфекційні захворювання в обстежених жінок

Захворювання	Група обстежених					
	Основна (n=137)		Порівняння (n=38)		Контрольна (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вітряна віспа	67	48,9*	22	57,9*	5	15,6
Ендемічний паротит	29	21,2**	4	10,5	-	-
Кір	8	5,8*	5	13,2*	1	3,1
Краснуха	15	10,9*	3	7,9	1	3,1
Скарлатина	2	1,5	-	-	-	-
ГРВІ	72	52,5*	21	55,3*	9	28,0
Грип	81	59,1*	20	52,6*	19	59,4
Ангіна	73	53,3*	18	47,4	8	11,1
Вірусний гепатит	3	2,2	-	-	1	3,1

Примітка. \* – порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \*\* – порівняно між групами,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.5 – Суб'єктивна оцінка самореалізації

Група жінок	Суб'єктивна оцінка		
	добра	задовільна	незадовільна
1	2	3	4
Основна, (n=137), абс./ %	21 (15,3)*	49 (35,8)	67 (48,9)*

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Порівняння, (n=38), абс./ %	6 (15,8)*	22 (57,9)*	10 (26,3)*
Контрольна, (n=32), абс./ %	19 (59,3)	10 (31,3)	3 (9,4)
Примітка: *- різниця вірогідна відносно показника контрольної групи (p<0,05).			

### 3.2 Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки

Установлено, що середній вік початку менархе складав  $(13,0 \pm 0,5)$  років та коливався від 10-ти до 17-ти років. Зокрема, у 10 років менструація відзначена в 1-ї (0,7 %) і у 17 років – у 2-х (1,4 %) пацієнок в основній групі, та групі порівняння в 1-ї (2,6%) жінки менархе після 17-ти років (таблиця 3.6) та характеризувалася регулярним менструальним циклом. Практично у всіх жінок з лейоміомою матки менструація встановилася в період з 6-ти місяців до 1-го року (86,7 %), в 9-ти (6,7 %) – протягом перших двох років та в 9-ти (6,7 %) менструальний цикл залишався нерегулярним аж до моменту операції, у всіх інших жінок менструація встановилися відразу.

Тривалість менструального циклу у пацієнок з лейоміомою матки складала  $(28,5 \pm 2,1)$  дні (від 22 до 40 днів) і у 152-х (86,8 %) жінок він був регулярним (рис. 3.2). При цьому у жінок з лейоміомою матки, включених у дослідження, найчастіше спостерігалась тривалість менструального циклу 26-29 днів.

Тривалість кровотечі у більшості жінок як дослідних, так і контрольної груп була 3-5 днів і в середньому складала в основній групі  $(4,1 \pm 1,1)$  днів,

групі порівняння –  $(4,6 \pm 0,9)$  днів та в контролі –  $(3,9 \pm 0,8)$  днів. Розподіл жінок залежно від тривалості кровотечі представлено на рис. 3.3.

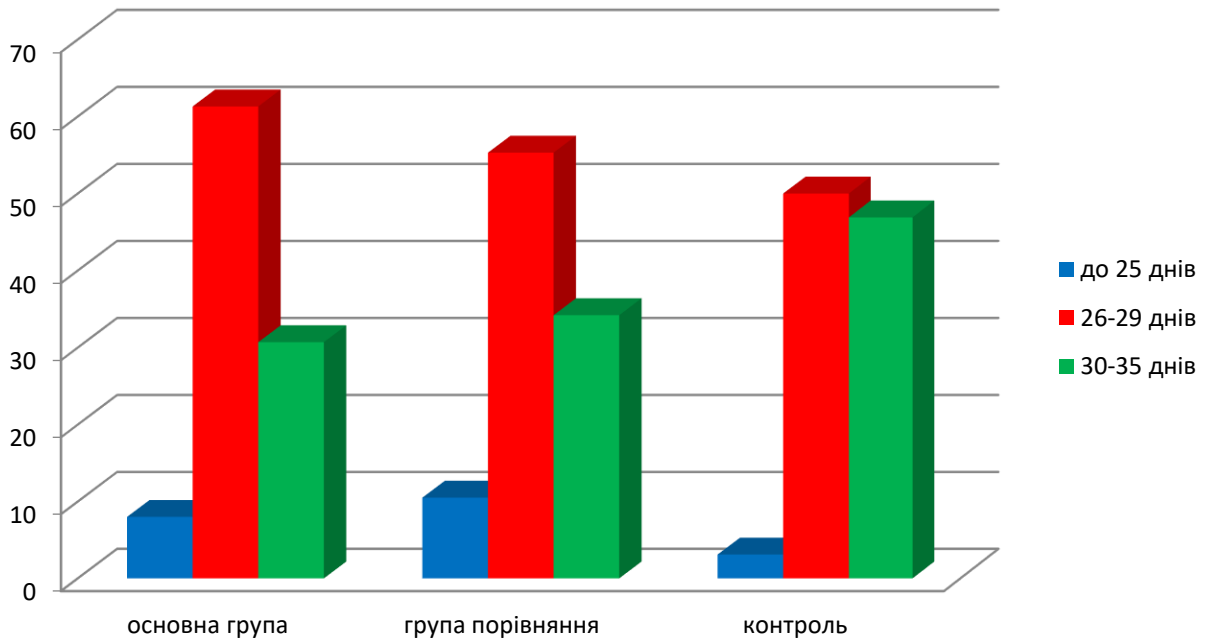


Рисунок 3.2 – Поділ жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки залежно від тривалості менструального циклу

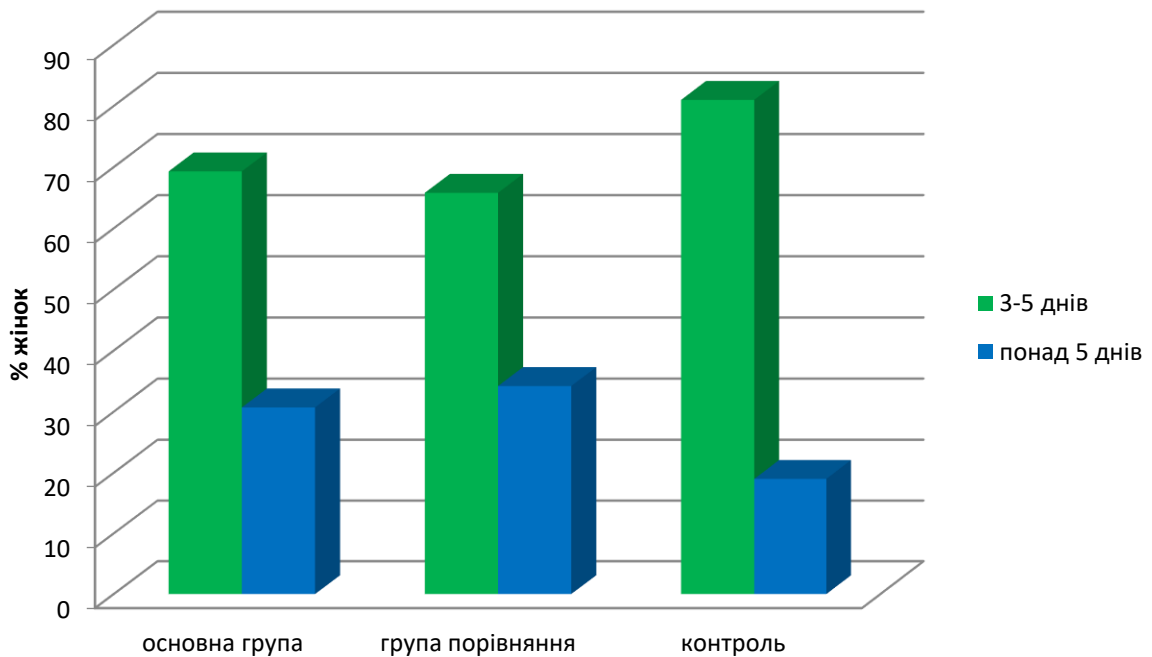


Рисунок 3.3 – Поділ жінок, включених у дослідження, залежно від тривалості кровотечі

У 93-х (53,1 %) жінок проявлялась гіперменорея, із них, у кожної третьої пацієнтки встановлено анемію в анамнезі, що характерно при лейоміомі матки. Альгодисменорею діагностовано в 31-ї (17,7 %) жінки, причому дисменорея у 43-х (24,6 %) виникла після діагностованої лейоміоми матки. 23 (13,1 %) жінки скаржилися на нерегулярні менструації (рис. 3.4).

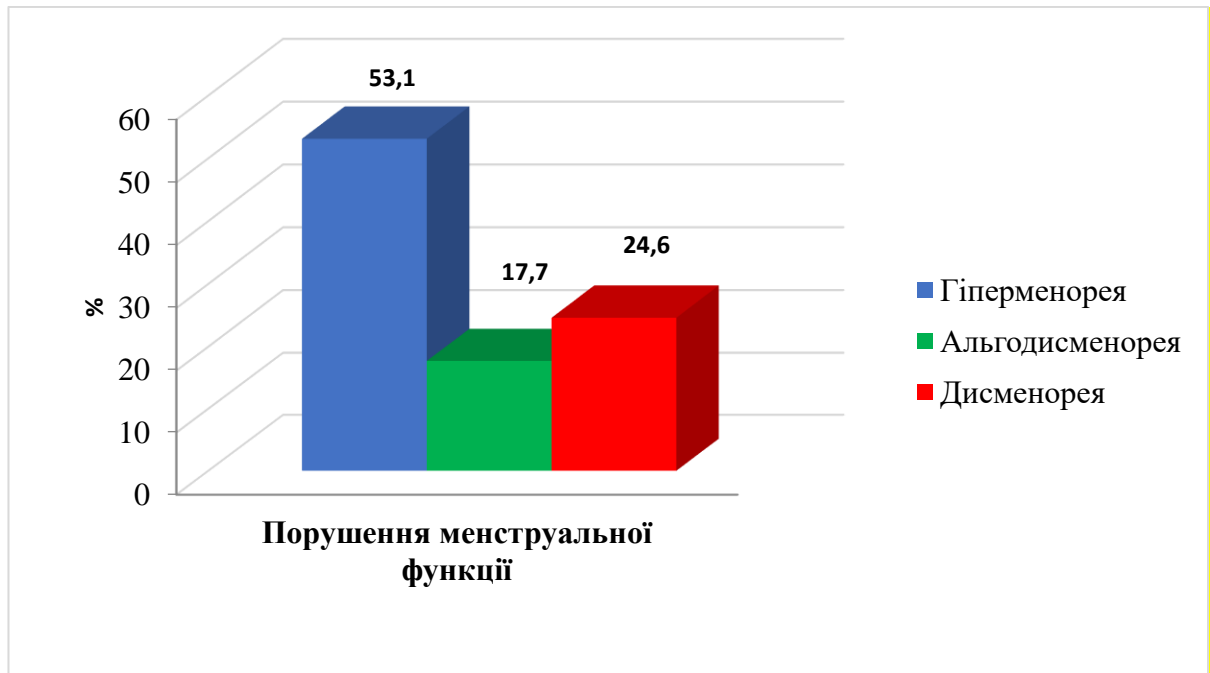


Рисунок 3.4 – Порушення менструальної функції у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Аналіз становлення менархе показав, що в більшості жінок основної групи і групи порівняння менструальний цикл встановився у віці 12-15 років, що відповідало абсолютній кількості жінок контрольної групи. Дослідження характеру менструацій (виразність больового синдрому, характер менструальної кровотечі) показало, що в жінок основної та групи порівняння були болючі місячні, які траплялися в 3,8 рази частіше порівняно з контрольною групою.

За ступенем виразності менструальної крововтрати гіперменореї значно переважали в основній групі та групі порівняння стосовно контрольної групи

(табл. 3.6). Загалом гіперменорея в обох дослідних групах (основній та порівняння) діагностувана у 53,1 % жінок, проти 3,1 % у контрольній групі.

Таблиця 3.6 – Менархе і характер менструального циклу у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Показники	Групи					
	Основна (n=137)		Порівняння (n=38)		Контрольна (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Становлення менархе						
9-11 років	1	0,7	-	-	-	-
12-15 років	134	97,9	37	97,4	32	100
16-18 років	2	1,4	1	2,6	-	-
Характер порушення менструального циклу						
Дисменорея	34	24,8	9	23,7	2	6,3
Гіперменорея	76	55,5	17	44,7	1	3,1
Нерегулярні менструації	17	12,4	6	15,8	1	3,1

Тривалість менструації варіювала від 2-х до 10-ти днів і в середньому складала ( $5,6 \pm 1,5$ ) дня. 35 (20,0 %) пацієток вказували на тривалі, більше 7-ми днів, менструації. Отже, у кожної другої пацієнтки мали місце ті або інші порушення менструального циклу – гіперполіменорея була провідним симптомом лейоміоми матки.

Середній вік початку статевого життя в обстежених жінок становив ( $16,2 \pm 1,1$ ) років (( $15,6 \pm 0,6$ ) років в основній групі та ( $16,8 \pm 0,9$ ) років в групі порівняння) і був вірогідно нижчим за показник у контрольній групі – ( $18,3 \pm 0,3$ ) років ( $p < 0,05$ ).

У результаті опитування встановлено, що кількість статевих партнерів становила: 1 партнер – у 17 (12,4 %) жінок в основній групі й у 4 (10,5 %) – у групі порівняння, 2 партнери зазначалися в 59-ти (43,1 %) і 16-ти (42,1 %) жінок відповідно, 3 і більше – у 61-ї (44,5 %) і 18-ти (47,4 %) жінок відповідно. Статистично значимих розбіжностей між основною групою й групою порівняння не виявлено ( $p>0,05$ ) (рис. 3.5).

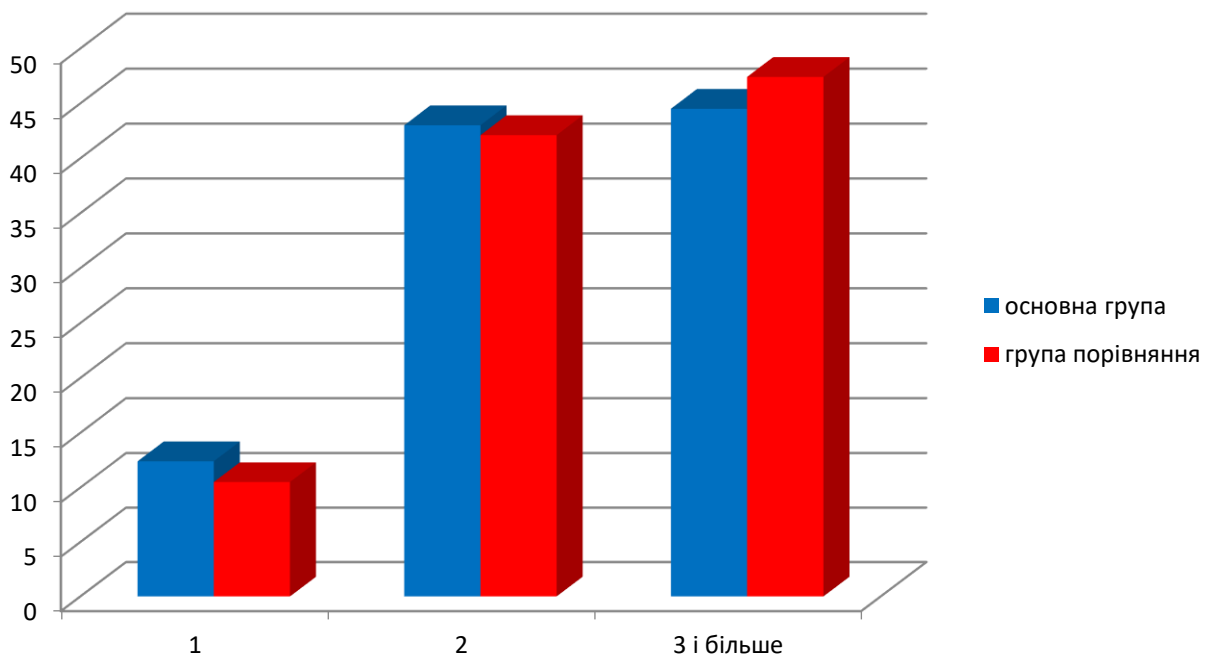


Рисунок 3.5 – Кількість статевих партнерів у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

З допомогою ретроспективного аналізу ми оцінили об'єм оперативних втручань, проведених на органах черевної порожнини та малого тазу в обстежених жінок (табл. 3.7). Загалом оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу були проведені у 76-ти (55,5 %) хворих основної групи і в 13-ти (34,2 %) з групи порівняння. Оперативні втручання в розвитку лейоміоми матки та спайкового процесу відіграють важливу роль.

Під час аналізу частоти запальних захворювань органів малого тазу в обстежених жінок встановлено, що кожна четверта обстежена жінка лікувала хронічний сальпінгофорит упродовж 1-3 років, а кількість рецидивів становила 2,03 випадки на рік, тоді як бактеріальні вагінози спостерігалися в кожній другій жінки і відповідно виявлено в 70-ти (51,1 %) жінок основної групи й у 20-ти (52,6 %) жінок групи порівняння (рис. 3.6), відмінності між групами не були статистично значущими ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.7 – Оперативні втручання в анамнезі в обстежених жінок

Операції	Група обстежених					
	Основна (n=137)		Порівняння (n=38)		Контрольна (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Апендектомія	15	10,9*	5	13,2*	3	9,4
Тубектомія	5	3,6	1	2,6	-	-
Оваріоектомія	3	2,2	-	-	-	-
Аднексектомія	-	-	-	-	-	-
Цистектомія	6	4,4	1	2,6	-	-
Адгезіолізис	9	6,6	-	-	-	-
Сальпінгостомія	8	5,8	-	-	-	-
Консерват. міомектомія	5	3,6	-	-	-	-
Діагностична лапароскопія	17	12,4**	3	7,9	-	-
Оперативна лапароскопія	8	5,8	3	7,9	-	-
Всього	76	55,5**	13	34,2*	3	9,4

Примітка. \* – порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \*\* – порівняно між групами,  $p < 0,05$ .



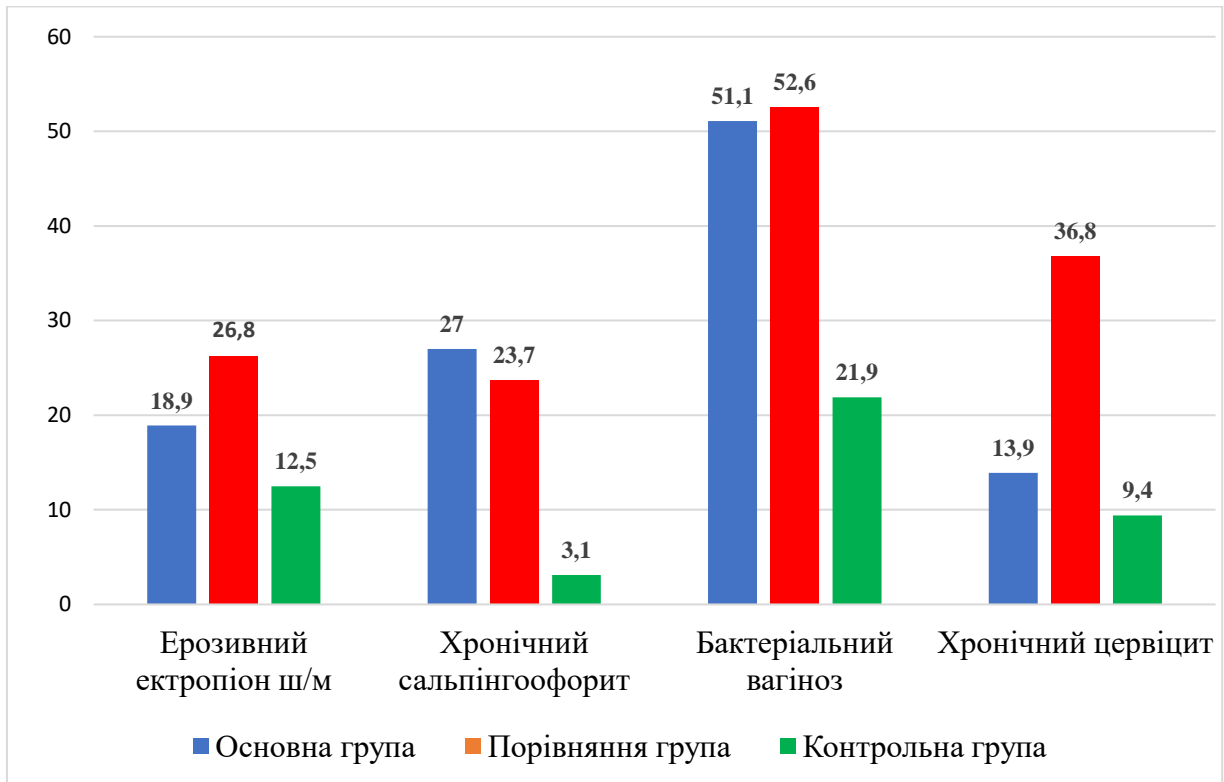


Рисунок 3.6 – Частота запальних захворювань органів малого тазу у обстежених жінок

Аналіз гінекологічних захворювань, які були в анамнезі обстежених пацієнток до встановлення діагнозу «лейоміома матки», представлений в таблиці 3.8.

В подальшому під час проведеного аналізу гінекологічних захворювань було виявлено, що лише у 27-ми обстежених жінок (15,4 %) лейоміома матки була єдиною причиною безпліддя. У решти зумовлена обтяженим гінекологічним анамнезом. Звертає на себе увагу висока частота гіперпластичних процесів ендометрія, у структурі яких поліпи діагностовані у 32-х (23,4 %) жінок основної групи, в 11-ти (28,9 %) – групи порівняння, гіперплазія ендометрія в 89-ти (64,9 %) та 22-х (57,9 %) відповідно, кісти яєчників — у 29-ти (21,2 %) та 8-ми (21,1 %), ендометріоз — у 10-ти (7,3 %) та 3-х (7,9 %), що не суперечить даним багатьох проведених

досліджень про загальні ланки патогенезу лейоміоми матки та доброякісних захворювань матки і яєчників.

Таблиця 3.8 – Структура гінекологічних захворювань у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Гінекологічна патологія	Групи					
	Основна (n=137)		Порівняння (n=38)		Контрольна (n=32)	
	абс.	%	абс.	абс.	%	абс.
Звичне невиношування	19	13,9	6	15,8	-	-
Гіперплазія ендометрія	89	64,9*	22	57,9*	1	3,1
Поліп ендометрія	32	23,4*	11	28,9*	2	6,2
Кістоподібні утворення яєчників	29	21,2*	8	21,1*	2	6,2
Ендометріоз	10	7,3	3	7,9	-	-
Патологія молочних залоз	7	5,1	2	5,3	1	3,1
Примітка. * – в порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$ .						

У нашому дослідженні в жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, в анамнезі, проведено від одного до трьох лікувально-діагностичних вишкрібальних порожнини матки, що, безумовно, травмує ендометрій і в подальшому може бути однією з причин формування лейоміоматозного вузла.

Аналізуючи супутню гінекологічну патологію, у 75,4 % пацієток виявили запальні захворювання придатків матки, у 63,4 % — гіперпластичні процеси ендометрія, у 21,2 % – кістоподібні утворення яєчників та в 7,3 % – ендометріоз, що свідчить про загальні ланки патогенетичного процесу розвитку лейоміоми матки та інших доброякісних процесів репродуктивної системи.

В жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, включених в дослідження, переважало вторинне безпліддя (у 75,5 % жінок), тоді як первинне діагностовано у 24,5 % жінок (рис. 3.7). При цьому тривалість безпліддя коливалася від 2-х до 15-ти років і в середньому складала  $(5,4 \pm 0,5)$  року.

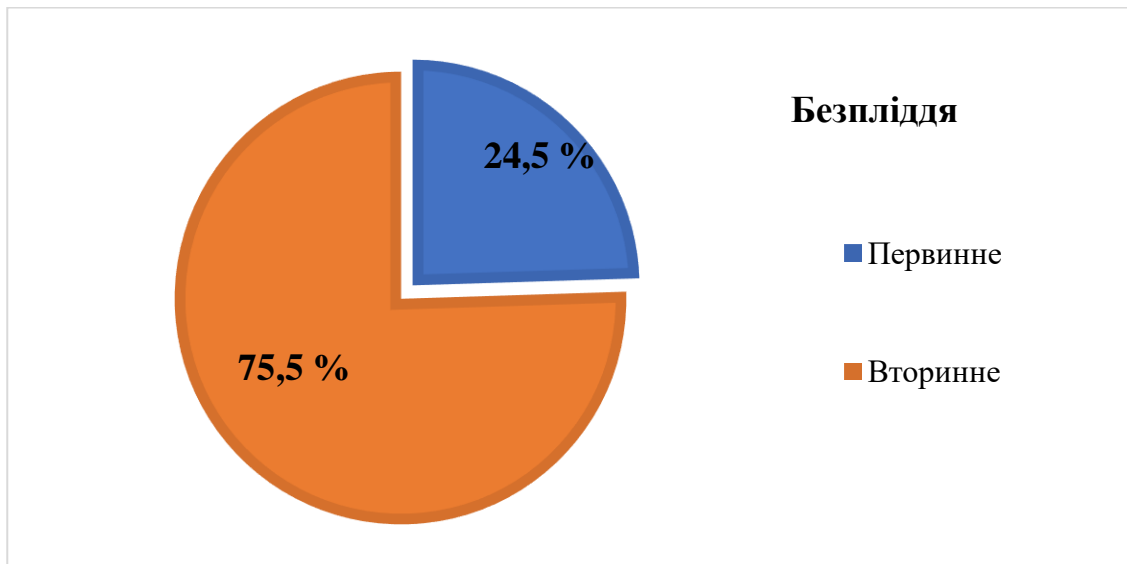


Рисунок 3.7 – Структура безпліддя у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Результати проведених досліджень вказують на те, що практично в половини жінок основної групи й групи порівняння в анамнезі була виявлена урогенітальна інфекція (табл. 3.9). Отримані дані свідчать про те, що в 33,1 % пацієнток виділили *Chlamydia trachomatis*, у 34,9 % – *Ureaplasma urealyticum*, у 14,9 % – *Trichomonas vaginalis* та у 36,0 % – *Candida albicans*, порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ . Варто зазначити, що значно рідше виявляли *Trichomonas vaginalis* (у 14,9 % жінок).

Під час збору скарг у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки виявлено, що основними скаргами пацієнток був біль під час менструації: у 76-ти (55,5 %) жінок основної групи, у 18-ти (47,4 %) пацієнток групи порівняння та в 3-х (9,4 %) пацієнток контрольної групи, у середині менструального циклу (33,6 %; 26,3 % та 15,6 % відповідно по групах,

$p > 0,05$ ) та рясні виділення під час менструації (57,7 %; 52,6 % та 6,25 %), 10,9 % жінок основної та 13,2 % групи порівняння відзначили незначні кров'янисті виділення після менструації (табл. 3.10).

Таблиця 3.9 – Частота урогенітальних інфекцій у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Група обстежених	Тип збудника							
	Ch. trachomatis		U. urealyticum		Tr. vaginalis		Can. albicans	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна, (n=137)	47	34,3*	49	35,8*	20	14,6*	50	36,5*
Порівняння, (n=38)	11	28,9*	12	31,6*	6	15,8*	13	34,2*
Контрольна, (n=32)	3	9,4	4	12,5	3	9,4	11	34,4*

Примітка: \* – порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.10 – Скарги обстежених жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Скарги	Значення показника у обстежених жінок по групах		
	Основна (n=137) абс, %	Порівняння (n=38) абс, %	Контрольна (n=32) абс, %
Біль у середині менструального циклу	46 (33,6)	10 (26,3)	5 (15,6)
Біль під час менструації	76 (55,5)**	18 (47,4)	3 (9,4)*
Рясні виділення	79 (57,7)	20 (52,6)	2 (6,25)
Кров'янисті виділення після менструації	15 (10,9)	5 (13,2)	-

Примітка: \* – порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

Кожна третя пацієнтка звернулася за хірургічним лікуванням лише через 5 років від встановлення діагнозу лейоміоми матки, що обумовлено наступним: процесом реалізації репродуктивних планів, відсутністю можливості, страхом оперативного втручання, появою або так званим зменшенням больового симптому.

Під час аналізу репродуктивних результатів у обстежених жінок основної групи суттєво переважала кількість абортів в цілому, особливо двох у 47-ми (34,3 %) та одного у 37-ми (27,0 %) порівняно з жінками групи порівняння – 16 (42,1 %) та 23 (60,5 %) (табл. 3.11). Значно меншою (у 3 рази) була кількість пологів у жінок основної та групи порівняння з контрольною ( $p < 0,05$ ). Це зрозуміло, адже ці групи сформовано з жінок із безпліддям, у частини з яких воно було вторинним.

Таблиця 3.11 – Акушерський анамнез у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Групи жінок	Аборти			Пологи		
	один	два	більше двох	одні	двоє	більше двох
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
Основна, (n=137)	37 (27,0)	47 (34,3)	15 (10,9)	9 (6,6)	4 (2,9)	-
Порівняння, (n=38)	23 (60,5%)	16 (42,1)	7 (18,4)	2 (5,3)	2 (5,3)	-
Контрольна, (n=32)	10 (31,3)	8 (25,0)	2 (6,3)	2 (6,3)	27 (84,4)	3 (9,4)

Під час аналізу показників репродуктивної функції в жінок з лейоміомою матки основної групи встановлено вірогідно меншу середню кількість вагітностей, а також нижчу середню кількість пологів у пацієнток

основної групи стосовно контрольних значень ( $p < 0,05$ ). Також у жінок з лейоміомою матки виявлено ектопічні вагітності, тоді як у контролі позаматкові вагітності не зафіксовано. Варто відзначити, що показники основної групи і групи порівняння статистично значимо не відрізнялися (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Показники репродуктивної функції обстежених жінок

Скарги	Значення показника у обстежених жінок по групах		
	Основна (n=137)	Порівняння (n=38)	Контрольна (n=32)
Середня кількість вагітностей	1,29 ± 0,12*	1,42 ± 0,23	2,46 ± 0,51
Середня кількість пологів	0,47 ± 0,08*	0,49 ± 0,11*	1,58 ± 0,21
Середня кількість абортів	0,44 ± 0,07	0,45 ± 0,08	1,22 ± 0,38
Середня кількість викиднів	0,31 ± 0,04	0,27 ± 0,06	0,12 ± 0,08
Середня кількість позаматкових вагітностей	0,28 ± 0,08	0,25 ± 0,06	0
Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи.			

Установлено, що в жінок основної групи та групи порівняння практично в однаковій мірі не було жодної спроби ЕКЗ (відповідно у 37,2 % та 34,2 % жінок) або ж було 2 спроби (відповідно у 30,7 % та 34,2 % жінок) ЕКЗ, тоді як 1 спробу мали відповідно 14,6 % та 18,4 % жінок та 3 і більше спроб – відповідно 17,5 % та 13,2 % жінок (рис. 3.8).

Отже, отримані результати свідчать про переважну більшість жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку, вторинним безпліддям (75,5 %) тривалістю  $5,4 \pm 0,5$  року. Характерними ознаками є гіперменорея (53,1 %), дисменорея (24,6 %) та альгодисменорея (17,7 %), оперативні втручання в анамнезі (50,9 %), висока частота абортів (82,9 %) та вірогідно нижча

кількість пологів, стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). Серед запальних захворювань органів малого тазу домінують бактеріальний вагіноз та хронічний сальпінгофорит, серед гінекологічних – гіперплазія та поліп ендометрія, кістоподібні утворення яєчників.

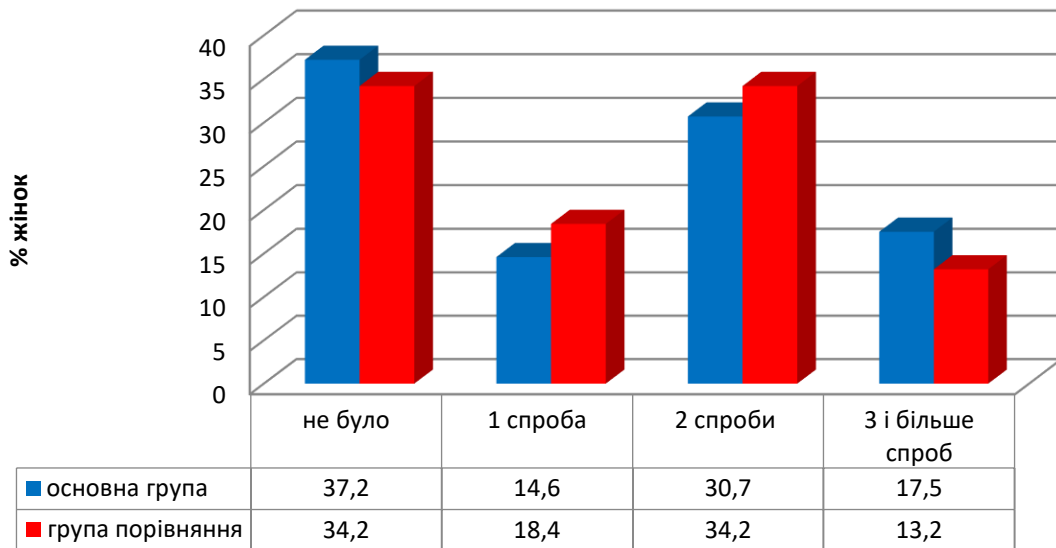


Рисунок 3.8 – Поділ жінок з лейоміомою матки, включених у дослідження, залежно від кількості спроб екстракорпорального запліднення

### 3.3 Стан гормонального забезпечення жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати базальну концентрацію гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові на 2-3 день менструального циклу, а також додатково визначали рівні естрадіолу на 5-7 день, 14-15-й день та 21-й день, прогестерону на 21-й день менструального циклу у сироватці крові жінок з безпліддям та лейоміомою матки основної групи, групи порівняння та контролю. Під час проведення аналізу рангових варіацій Крускала-Уолісса не встановлено вірогідної різниці базальної концентрації гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові в різних дослідних групах.

У результаті отримані дані, які вказують на тенденцію до зменшення концентрації естрадіолу в основній групі та групі порівняння за незміненого рівня прогестерону ( $p > 0,05$ ) на 2–3 день менструального циклу стосовно контролю. Варто зазначити виявлене достовірне зниження прогестерону у жінок основної групи (в 1,89 рази) й порівняння (в 2,08 рази) на 21-й день циклу, що вказує на наявність лютеїнізації фолікула. Дослідження рівня антимюлерового гормону, пролактину й тестостерону вказує на відсутність вірогідної різниці у всіх дослідних групах стосовно контролю. Концентрація ЛГ була вірогідно нижчою відносно показників контрольної групи в жінок основної групи (на 62,31 %) та групи порівняння (на 60,46 %),  $p > 0,05$ . Концентрація ФСГ статистично значимо в основній та групі порівняння не відрізнялася від контролю, при цьому співвідношення ЛГ/ФСГ було нижче на 59,93 % у пацієток основної групи та на 53,33 % в групі порівняння стосовно контрольних значень. Зниження даного співвідношення ЛГ/ФСГ можна пояснити порушенням з боку центральної регуляції репродуктивної системи, оскільки для повноцінного розвитку фолікула необхідний фізіологічний баланс між рівнями ФСГ та ЛГ в межах (1,5–2,0). Результати, отримані нами при дослідженні базового рівня гормонів, відображено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13 – Концентрація гіпофізарних та яєчникових гормонів у крові жінок на 2-3 день менструального циклу ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=137)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=32)	Критерій Краскела-Уолліса
1	2	3	4	5
АМГ, нг/мл	$2,34 \pm 1,12$	$2,36 \pm 1,26$	$2,48 \pm 0,96$	H=1,12; $p > 0,05$



Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5
ЛГ, МО/л	6,05 ± 1,28*	6,12 ± 1,31*	9,82 ± 1,70	H=6,39; p>0,05
ФСГ, МО/л	5,12 ± 1,16	5,07 ± 1,16	5,31 ± 1,16	H=1,06; p>0,05
ЛГ/ФСГ	1,18 ± 0,11	1,2 ± 0,96	1,84 ± 0,31	H=5,50; p>0,05
Естрадіол, пг/мл	60,52 ± 10,4	66,69 ± 11,3	98,69 ± 16,5	H=3,78; p>0,05
Пролактин, мкг/л	14,9 ± 1,3	15,1 ± 1,2	17,6 ± 0,8	H=1,19; p>0,05
Прогестерон, нг/мл	0,81 ± 0,1	0,78 ± 0,2	0,84 ± 0,1	H=1,02; p>0,05
Прогестерон, нг/мл (21 д)	11,32 ± 0,34*	10,29 ± 0,28*	21,4 ± 0,21	H=6,70; p>0,05
Тестостерон, нг/мл	1,49 ± 2,4	1,52 ± 2,4	1,62 ± 2,4	H=0,98; p>0,05

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою.

Концентрація естрадіолу на 2–3 день менструального циклу в жінок основної групи та групи порівняння зменшувалася стосовно контролю в межах допустимої різниці, тоді як на 5-7 день МЦ його рівень вірогідно підвищувався в основній групі (в 1,27 раза) та групі порівняння (в 1,31 раза) стосовно контролю (табл. 3.14).

Варто зазначити, що на 14-15 день та 21-й день МЦ концентрація естрадіолу в основній групі і групі порівняння вірогідно не відрізнялась від контрольних значень естрадіолу. Дані зміни зниження рівня естрогенів у крові пацієток основної та групи порівняння до етапу контрольованої

стимуляції яєчників підтверджує порушення ендокринної функції, першочергово гормонопродукуючої функції яєчників, яка може обумовлюватися аутоімунними процесами і впливом комплексів антиген-антитіло та біологічно активних амінів на фолікулярний апарат яєчника.

Таблиця 3.14 – Концентрація естрадіолу в крові жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в різні періоди менструального циклу (M±m)

Періоди МЦ	Основна група (n=137)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=32)	Критерій Краскела-Уолліса
5-7 день МЦ	204,56 ± 8,26*	211,32 ± 11,28*	161,42 ± 8,91	H=4,21; p>0,05
14-15 день МЦ	298,51 ± 12,92	304,36 ± 14,73	346,23 ± 11,12	H=1,43; p>0,05
21 день МЦ	167,89 ± 10,14	158,97 ± 11,13	145,27 ± 9,67	H=0,29; p>0,05
Примітка. * – різниця вірогідна в порівнянні з контрольною групою.				

Під час зіставлення концентрації естрадіолу у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки відносно контролю в різні періоди МЦ встановлено найвищі значення досліджуваного естрогена на 5-7 день МЦ, який в основній групі був вищий на 65,4 % стосовно даних на 2-3 день МЦ та на 40,5 % стосовно даних на 14-15 день МЦ, у групі порівняння відповідно на 63,33 % та 43,00 %. Варто також відзначити зниження концентрації естрадіолу на 14-15 день МЦ, що вказує на відсутність овуляторного піку (рис. 3.9).

Проаналізувавши отримані показники гонадотропних гормонів, можемо стверджувати, що задіяні компенсаторні реакції організму при цьому забезпечують овуляцію в 2/3 обстежених пацієнток, тоді як репродуктивна функція виявляється значно порушеною та проявляється безпліддям.

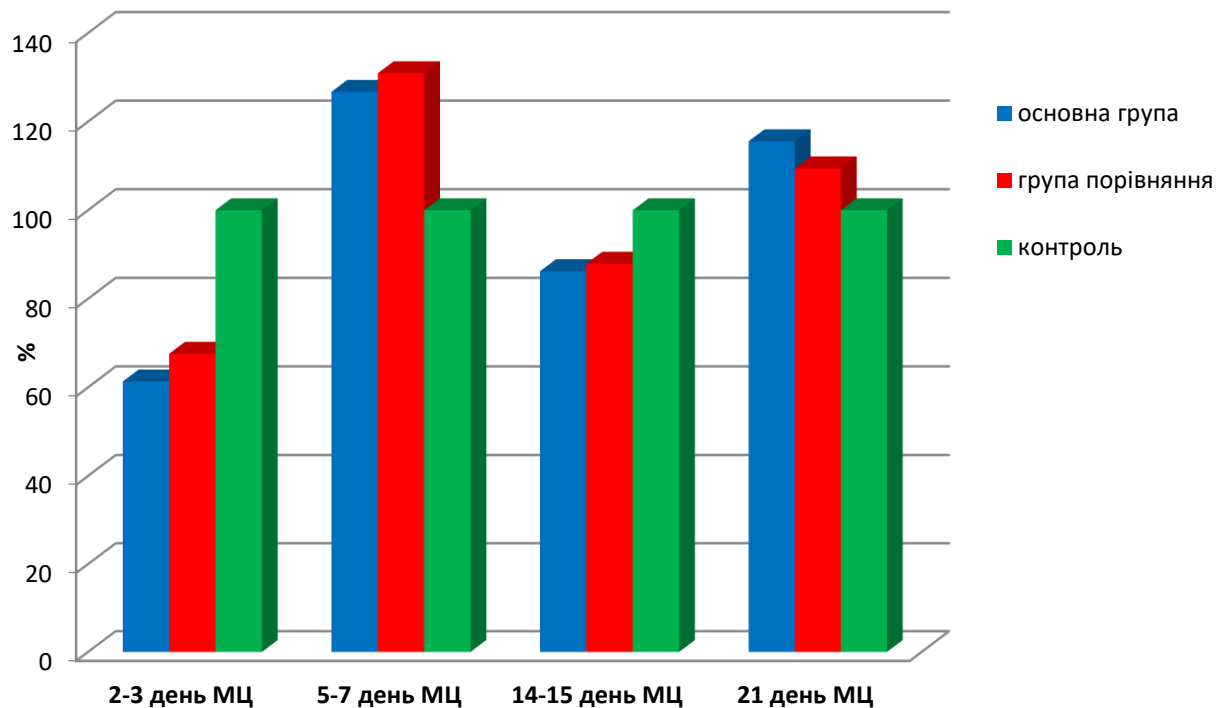


Рисунок 3.9 – Зіставлення рівня естрадіолу у різні періоди менструального циклу в жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Оскільки в структурі екстрагенітальної патології найчастіше зустрічалась патологія ендокринної системи, зокрема захворювання щитоподібної залози, нами було також проаналізовано концентрацію тиреоїдних гормонів (табл. 3.15). Установлено відсутність вірогідної різниці концентрації тироксину, тиреотропного гормону щитоподібної залози та антитіл до пероксидази в основній групі і групі порівняння у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, стосовно контрольних значень.

Оскільки доведена роль вітаміну D<sub>3</sub> в патогенезі лейоміоми матки, нами було проаналізовано концентрацію 25(OH) вітаміну D. Установлено відсутність вірогідної різниці рівня вітаміну D в основній групі ((29,37 ± 3,65) нг/мл) і групі порівняння ((31,95 ± 2,48) нг/мл) у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, стосовно контрольних значень ((33,12 ± 3,28) нг/мл).

Таблиця 3.15 – Концентрація гормонів щитоподібної залози в пацієнток, включених у дослідження ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=137)	Група порівняння (n=38)	Контрольна група (n=32)	Критерій Краскела-Уолліса
ТТГ, нмоль/л	0,34 ± 0,04	0,38 ± 0,09	0,32 ± 0,08	H=0,57; p>0,05
Тироксин вільний, нмоль/л	14,05 ± 3,32	13,41 ± 2,86	12,55 ± 2,49	H=1,34; p>0,05
Антитіла до пероксидази, нмоль/л	10,81 ± 1,25	11,35 ± 2,05	13,11 ± 2,24	H=1,06; p>0,05
Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою.				

Отже доведено, що основними факторами порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при лейоміомі матки основної групи та групи порівняння є вірогідне збільшення концентрації естрадіолу на 5-7 день МЦ (відповідно на 26,72 % та 30,91 %) та достовірне зниження прогестерону на 21-й день циклу (відповідно на 89,05 % та 107,97 %), стосовно контролю. Отримано зниження співвідношення ЛГ до ФСГ в межах 1,18–1,2, що свідчить про відхилення в гормонопродукуючій функції яєчників.

#### 3.4 Особливості змін імунних параметрів у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Враховуючи встановлену роль хронічного запалення в патогенезі лейоміоми матки, наступним завданням нашого дослідження було проаналізувати показники імунної системи, оскільки запалення підтримується цитокінами, які секретуються імунними клітинами. Дані

механізми є одним із чинників розвитку безпліддя в жінок з діагностованою лейоміомою матки.

Під час проведення аналізу рангових варіацій Крускала-Уолісса не встановлено вірогідної різниці абсолютної та відносної кількості основних імунокомпетентних клітин у різних дослідних групах. Зіставивши показники лейкоцитограми, ми встановили вірогідно вищий рівень лейкоцитів в основній групі (на 17,67 %) та групі порівняння (на 20,26 %), стосовно контролю, який не виходить за межі фізіологічної норми. При цьому відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та лімфоцитів, а також індекс алергізації вірогідно не відрізнялися від контрольних значень. В основній групі та групі порівняння вірогідно зменшувалася відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів відповідно на 17,79 % та 15,40 %, а також зростав відсоток моноцитів відповідно на 16,00 % та 17,33 %, стосовно контрольної групи. Це призвело до зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в основній групі на 37,32 % та в групі спостереження на 33,56 %, проти значень контрольної групи (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Абсолютна та відносна кількість основних імунокомпетентних клітин у обстежених жінок ( $M \pm m$ )

Показники	Група обстежених			Критерій Краскела- Уолліса
	ОГ (n=137)	ПГ (n=38)	КГ (n=32)	
1	2	3	4	5
Лейкоцити, $10^9/л$	$5,46 \pm 0,02^*$	$5,58 \pm 0,01^*$	$4,64 \pm 0,01$	$H=3,64;$ $p>0,05$
Еозинофіли, %	$1,49 \pm 0,3$	$1,47 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$H=1,04;$ $p>0,05$

Продовження таблиці 3.16

1	2	3	4	5
Нейтрофіли паличкоядерні, %	4,11 ± 0,3	4,08 ± 0,3	4,3 ± 0,3	H=0,78; p>0,05
Нейтрофіли сегментоядерні, %	57,9 ± 0,5*	59,1 ± 0,51*	68,2 ± 0,48	H=1,34; p>0,05
Моноцити, %	8,7 ± 0,14*	8,8 ± 0,15*	7,5 ± 0,14	H=2,51; p>0,05
Лімфоцити, %	29,7 ± 1,9	29,5 ± 2,1	23,9 ± 2,2	H=4,12; p>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	1,42 ± 0,18*	1,46 ± 0,21*	1,95 ± 0,15	H=5,07; p>0,05
Індекс алергізації	0,66 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,57 ± 0,02	H=2,96; p>0,05
Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою, p<0,05.				

Виявлені імунні порушення характеризуються підвищенням відносної кількості моноцитів/макрофагів, які розрізняють генетично чужорідні речовини та клітини, одночасно зростає інтоксикація організму пацієнток, які в нашому дослідженні відсутні. В обстежених жінок зростає інтоксикація організму (за лейкоцитарним індексом інтоксикації) та відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів на тлі зниження відносної кількості моноцитів та загальної кількості лейкоцитів.

Під час вивчення показників Т- і В-клітинної ланки імунітету виявлено зміни кількісного складу різних субпопуляцій лімфоцитів порівняно з контролем (табл. 3.17).

На порушення співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів вказує імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+), який в жінок основної групи був знижений на 15,2 %, p<0,05.

Таблиця 3.17 – Показники клітинної ланки імунітету в обстежених жінок до лікування (М ± m)

Група обстежених	Показники					
	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD8+	CD16+, %	CD22+, %
ОГ (n=137)	75,3 ± 2,3*	52,7 ± 2,1*	32,4 ± 2,5*	1,51 ± 0,4*	14,8 ± 2,3	12,9 ± 2,2*
ПГ (n=38)	74,1 ± 2,5*	53,1 ± 2,2*	32,2 ± 2,5*	1,54 ± 0,5*	15,4 ± 2,4	13,2 ± 2,1*
КГ (n=32)	54,2 ± 2,4	35,9 ± 2,6	21,1 ± 2,4	1,78 ± 0,5	11,9 ± 2,2	19,1 ± 2,1

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою, p<0,05.

На тлі зростання показників Т-ланки імунітету у жінок основної групи (загальні Т-лімфоцити на 38,9 %, Т-хелпери – на 46,8 % та Т-супресори – на 53,6 %) знижувався процентний вміст CD22+ лімфоцитів, хоча вірогідної різниці між показниками основної групи й групи порівняння не було виявлено, p>0,05. Зниження імунорегуляторного індексу свідчить про розпізнавання та реципрокну функцію у межах аутономної імунокорекції.

У нашій роботі проаналізовано основні показники фагоцитозу, комплекменту та титр природних антитіл у сироватці крові обстежених жінок (табл. 3.18).

У результаті проведеного дослідження отримано зниження неспецифічної резистентності організму, яке проявляється порушенням здатності до захоплення поліморфноядерних лейкоцитів через підвищення титру комплекменту втричі. Крім порушень фагоцитозу на початкових стадіях, зафіксовано зниження потенційної бактерицидної активності та її резерву. Із цього можна зробити висновок, що в обстежених жінок не існує показань для призначення етіотропної імунотерапії, але, враховуючи підвищення в 1,2 раза рівня циркулюючих імунних комплексів відносно

показників норми з метою попередження первинних проявів дисфункції імунної системи та для підвищення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу використовуємо альфа-ліпоеву кислоту.

Таблиця 3.18 – Показники факторів неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у обстежених жінок ( $M \pm m$ )

Групи	Показники			
	О-лімфоц., %	Резерв бак. актив., %	Титр ком-плек., %	ФІ
ОГ, (n=137)	37,1 ± 0,94*	21,2 ± 1,5*	0,04 ± 0,005*	5,1 ± 0,28*
ПГ, (n=38)	37,6 ± 0,85*	20,9 ± 1,4*	0,02 ± 0,005*	4,81 ± 0,25*
КГ, (n=32)	49,84 ± 0,85	14,8 ± 1,2	0,13 ± 0,005	3,9 ± 0,18
Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$ .				

### 3.5 Особливості змін ліпідної панелі у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки

Нещодавно опубліковані дані свідчать про те, що центральне ожиріння, яке є складовою метаболічного синдрому, пов'язане з ризиком розвитку лейоміоми матки [173, 174]. Одним із можливих пояснень є те, що надмірна кількість жиру в організмі може впливати на виникнення лейоміоми матки через зміну метаболізму стероїдних гормонів та резистентність до інсуліну, а також зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони [175]. Крім того, гіперінсулінемія, індукована інсулінорезистентність, що входять до метаболічного синдрому, пов'язані з підвищенням рівня сироваткового інсуліноподібного фактора росту та рівня епідермального фактора росту, і ці агенти можуть впливати на розвиток лейоміоми матки шляхом посилення



секреції гормонів яєчників або безпосередньо сприяти проліферації гладком'язових клітин міометрія [176, 177]. При цьому недавні дослідження на тваринах показали, що внаслідок висококалорійної дієти за рахунок вуглеводів і жирів посилювався вплив статевих гормонів на ріст міометрія в самок щурів [177]. Тому наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати ліпідну панель сироватки крові жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки до проведення запропонованої нами схеми лікування.

При проведенні аналізу рангових варіацій Крускала-Уолісса встановлено вірогідну різницю між показниками дослідних груп та контролю. При цьому в основній дослідній групі концентрація загального холестеролу була вища даних контрольної групи на 41,9 %, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – на 72,9 %, триацилгліцеролів – на 92,2 %, тоді як концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності була вірогідно менша на 25,1 %. У групі порівняння також концентрація загального холестеролу була вища за дані контрольної групи на 50,1 %, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – на 82,2 % та триацилгліцеролів – на 102,6 %, тоді як концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності була вірогідно менша на 27,4 %. Варто відзначити, що показники ліпідограми в основній та групі порівняння вірогідно не відрізнялися між собою (табл. 3.19).

Отримані дані вказують на порушення ліпідного обміну в жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки, що характеризується гіперхолестеролемією, гіпертриацилгліцеролемією, а також зростанням рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності зі зниженням рівня високої щільності.

Дисліпідемія є непрямою ознакою порушень процесів вільнорадикального окиснення в бік оксидативного стресу, що обґрунтовує необхідність включення препаратів з антиоксидантними властивостями в

запропонований лікувально-профілактичний комплекс для підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки.

Таблиця 3.19 – Показники ліпідного обміну у жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки

Показники	ОГ (n=137)	ПГ (n=38)	КГ (n=32)	Критерій Краскела- Уоліса
ЗХС, ммоль/л	4,98 ± 0,32	5,27 ± 0,21	3,51 ± 0,19	H=10,26; p<0,01*
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,71 ± 0,08	1,68 ± 0,11	2,14 ± 0,13	H=12,97; p<0,01*
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	2,04 ± 0,22	2,15 ± 0,34	1,18 ± 0,18	H=11,78; p<0,01*
ТАГ, ммоль/л	1,48 ± 0,31	1,56 ± 0,41	0,77 ± 0,28	H=8,94; p<0,01*
Примітка. * – статистично значущі результати.				

На основі результатів, поданих у розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. У жінок з діагностованим безпліддям на фоні лейоміоми матки виявлено порушення способу життя (низька фізична активність й нераціональне харчування), що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як фактор порушення менструальної функції, що включає нерегулярне статеве життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи в професії, що у сукупності може виступати факторами ризику даного захворювання.

2. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу вказує на переважну більшість жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку

((33,9 ± 7,8) роки), вторинним безпліддям (75,5 %) тривалістю (5,4 ± 0,5) року. Характерними ознаками є гіперменорея (53,1 %), дисменорея (24,6 %) та альгодисменорея (17,7 %), оперативні втручання в анамнезі (50,9 %), висока частота абортів (82,9 %) та вірогідно нижча кількість пологів, стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). Серед запальних захворювань органів малого тазу домінують бактеріальний вагіноз та хронічний сальпінгоофорит, серед гінекологічних – гіперплазія та поліп ендометрія, кістоподібні утворення яєчників.

3. Доведено, що основними факторами порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при лейоміомі матки основної групи та групи порівняння є вірогідне збільшення концентрації естрадіолу на 5-7 день МЦ (відповідно на 26,72 % та 30,91 %) та достовірне зниження прогестерону на 21-й день циклу (відповідно на 89,05 % та 107,97 %), стосовно контролю. Отримано зниження співвідношення ЛГ до ФСГ в межах 1,18–1,2, що свідчить про відхилення в гормонопродукуючій функції яєчників.

4. У порушенні репродуктивної функції задіяний імунологічний гомеостаз, який характеризується змінами специфічного та неспецифічного імунітету в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій, які мають субкомпенсований характер за рахунок зниження потенційної здатності бактерицидної активності фагоцитарних клітин, зниження коефіцієнту активності фагоцитарних клітин на 52,4 % , зростання імунологічного коефіцієнту та відносної кількості 0-лімфоцитів; зменшення на 48,2 % відносної кількості Т-лімфоцитів, лейко-Т-клітинного індексу та імунорегуляторного індексу на тлі збільшення на 50,3 % відносної кількості CD8+ цитолітичних лімфоцитів. Враховуючи отримані дані, необхідною умовою реалізації репродуктивної функції є корекція виявлених змін шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу.

5. При безплідді на фоні лейоміоми матки порушується ліпідний обмін, що характеризується гіперхолестеролемією, гіпертриацилгліцеролемією, а також зростанням рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності зі зниженням рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, що є непрямою ознакою порушень процесів вільнорадикального окиснення в бік оксидативного стресу та обґрунтовує необхідність включення препаратів з антиоксидантними властивостями у запропонований лікувально-профілактичний комплекс.

Результати, що наведено у розділі, опубліковані в наукових працях автора [178–180].

**РОЗДІЛ 4**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАПРОПОНОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ  
БЕЗПЛІДДЯ НА ФОНІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ, ЩО ВКЛЮЧАЄ  
ВВЕДЕННЯ АГОНІСТА ГОНАДОТРОПІН – РИЛІЗИНГ - ГОРМОНУ,  
ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЮ, КОНСЕРВАТИВНУ МІОМЕКТОМІЮ  
ТА ПРЕГРАВІДАРНУ ПІДГОТОВКУ У ПРОГРАМАХ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

4.1 Оцінка оваріального резерву в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій

У нашому центрі для прогнозування результативності програм допоміжних репродуктивних технологій ми оцінили оваріальний резерв в обстежених жінок. Отримані результати досліджень свідчать, що в обстежених жінок основної групи на 2–3 день менструального циклу виявлено тенденцію до зменшення концентрації естрадіолу, при незміненому рівні прогестерону ( $p > 0,05$ ), але було зафіксовано достовірне зниження прогестерону у жінок основної групи й порівняння на 21-й день циклу, що свідчить про наявність лютеїнізації фолікула. Аналіз отриманих даних показав, що рівень пролактину у всіх досліджуваних групах не відрізнявся. Значення лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів у жінок основної групи та групи порівняння були нижчими відносно показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). У жінок основної групи та групи порівняння спостерігали статистично значиме зростання рівня естрадіолу на 5-7 день МЦ у крові ( $(204,56 \pm 8,26)$  пг/мл та  $(211,32 \pm 11,28)$  пг/мл), тоді як рівень досліджуваного естрогену знижувався на 14-15 день МЦ стосовно даних на 5-7 день по відношенню до групи контролю. Дані зміни зниження рівня естрогенів у крові пацієток основної групи та групи порівняння до етапу контрольованої стимуляції яєчників вказує на відхилення в ендокринній

функції, першочергово гормонотропної функції яєчників, яка обумовлена аутоімунними процесами та впливом комплексів антиген-антитіло й біологічно активних амінів на фолікулярний апарат яєчника.

Вважають ФСГ більш достовірно прогностичним критерієм для оцінки оваріального резерву, ніж вік жінки. Для оцінки ймовірного оваріального резерву користувались таблицею 4.1.

Таблиця 4.1 – Показники ФСГ для оцінки оваріального резерву

Концентрація ФСГ на 2-3й день циклу, МО/л	Ймовірна відповідь яєчників
3-8	Благоприємна відповідь
8-10	Відповідь від благоприємної до помірно зниженої
10-12	Задовільна, знижена відповідь
12-17	«Бідна» відповідь із низькою частотою настання вагітності
>17	Украй незадовільна чи негативна відповідь

Співвідношення ЛГ до ФСГ в обстежених групах було в межах 1,18–1,2. Даний коефіцієнт дещо нижчий, що можна пояснити порушенням з боку центральної регуляції репродуктивної системи. Для повноцінного розвитку фолікула необхідний фізіологічний баланс між ФСГ та ЛГ в межах (1,5–2,0). Нами зафіксовано зростання рівня естрогенів крові обстежуваних пацієнток та співвідношення ЛГ/ФСГ, яке склало відповідно: 1,24 та 1,31 на 14-й день МЦ. Проаналізувавши отримані показники гонадотропних гормонів та відсутність суттєвих змін, можемо стверджувати, що задіяні компенсаторні реакції організму при цьому забезпечують овуляцію в 2/3 обстежених

пацієнок, в той час як репродуктивна функція виявляється значно порушеною та проявляється безпліддям.

Термін ультразвуковий моніторинг – це серія ультразвукових досліджень, виконаних у певні дні стимуляції з метою оцінки динаміки росту фолікулів та ендометрія для визначення тактики лікування. Під час проведення першого УЗД (2-3 день менструального циклу) звертаємо увагу на стан ендометрія, міометрія, порожнини матки та маткових труб.

В судинній сітці репродуктивної системи щомісячно відбуваються зміни. Адекватний кровообіг — важливий фактор для їх нормального функціонування. Пікова систолічна швидкість (ПСШ) кровообігу в судинах строми яєчників – вагомий доплерометричний критерій для оцінки ймовірної оваріальної відповіді. У випадку «бідної» відповіді на стимуляцію овуляції середня ПСШ стромальних артерій буде вдвічі нижчою, ніж при благоприємній відповіді (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Кількість антральних фолікулів

Антральний фолікул, d=2-10 мм в обох яєчниках	Ймовірна відповідь
<5	«Бідна»
5-7	«Бідна» – збільшити дозу ФСГ
8-12	Задовільна, помірна частота настання вагітності
13-30	Благоприємна
>30	Ризик виникнення СГЯ

Зростання пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР) перифолікулярних судин яєчників жінок із недостатньою відповіддю на стимуляцію та нормальним рівнем ФСГ. Спостерігається позитивна кореляція між кількістю введених гонадотропінів, рівнем ФСГ та ПІ в стромальних

артеріях яєчників склав  $1,5 \pm 0,4$ . Отже, до факторів ризику недостатньої відповіді належить низький рівень ПСШ (менше 10 см/с, зростання ПІ та ІР (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники «бідної» та гіпервідповіді яєчників на стимуляцію

Показники	«Бідна»	ГСЯ
Вік, роки	>35	<25
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	>30	<23
ФСГ на 2-3 день м.ц.	>12	–
Е <sub>2</sub> на 2-3 день м.ц., пмоль/л	>300	<100
Інгібінівβ на 2-4 день, пг/мл	<45	>76
Об'єм яєчників, см <sup>3</sup>	<3	>10
К-сть антр. фолік. d=2-10 мм на 2-4 день м.ц.	<7	>15
ПСШ артерій строми яєчника, с/с	<8	>12
ПІ	>1,6	<0,75
ІР	–	<0,48

Враховуючи, що рівень інгібіну В є залежним від рівня ФСГ та фази менструального циклу, за маркер був обраний антимюлерів гормон (АМГ), який не є ФСГ-залежним та не змінюється впродовж менструального циклу. Рівень гормону визначали як: низький-0,01–0,9нг/мл; середній-1,0–2,5нг/мл; високий – більше 2,5нг/мл (табл. 4.4).

Отримано чітку кореляцію між кількістю жінок з підвищеним рівнем загального тестостерону та жінок з підвищеним рівнем АМГ. Відомо, що в периферичному колі кровообігу андрогени перетворюються на естрон, який за принципом позитивного зворотнього зв'язку стимулює секрецію ЛГ. Підвищення рівня ЛГ зумовлює значне збільшення секреції андрогенів яєчниками, які в периферичних тканинах також конвертують в естрон, і



таким чином хибне коло замикається. Зростання рівня тестостерону опосередковано спричиняє збільшення концентрації антимюлерового гормону (АМГ) клітинами гранульози яєчників.

Таблиця 4.4 – Концентрація антимюлерового гормону (АМГ) та загального тестостерону в крові жінок на 2-3-й день менструального циклу

Параметри		ОГ (n=137)	ПГ (n=38)	КГ (n=32)
Тестостерон (загальний) 0,13-1,08 нг/мл	Норма	30	9	8
	Нижче норми	39	15	13
	Вище норми	68	12	11
АМГ, нг/мл 1,0-2,5нг/мл	Норма	82	13	10
	Нижче норми	14	11	10
	Вище норми	41	14	12

Дослідження ендометрія на 6-8-й постовуляторний день дозволяє охарактеризувати стан слизової тіла матки в період максимальної активності жовтого тіла. За достатньо високого рівня оваріальних гормонів в плазмі крові в жінок із регулярним менструальним овуляторним циклом майже в 30 % випадків виявлено неповноцінну секреторну трансформацію, гіперпластичні процеси та поліпи ендометрію.

Отже, проаналізувавши отримані дані дослідження, можемо стверджувати, що детальний аналіз оцінки оваріальної відповіді дасть змогу правильно вибрати тактику лікування та дозу препаратів, а також простежити їх відповідь. Необхідність проведення обґрунтованої комплексної, поетапної та індивідуально підібраної терапії дозволить відновити репродуктивну функцію та підвищити ефективність застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у вирішенні питання подолання безпліддя.

#### 4.2 Характеристика параметрів фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Установлено, що в протоколі стимуляції всім жінкам, включеним у дослідження, призначали корифолітропін-альфа в дозі 100-150 МО залежно від маси тіла, при цьому середня додаткова доза рекомбінантного гонадотропіну (рФСГ) «Пурегон» була вірогідно нижча в групі А1 (на 16,37 %) та групі А2 (на 17,09 %) щодо групи порівняння Б. Тривалість введення антагоніста ГнРГ «Оргалутран» мала тенденцію до зниження в жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованою прегравідарною підготовкою та в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії із прегравідарною підготовкою. При цьому виявлено вірогідно меншу тривалість контрольованої овуляторної стимуляції в групах А1 (на 7,41 %), та А2 (на 6,10 %) стосовно групи порівняння Б (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Параметри фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки ( $M \pm m$ )

Призначення	A1 (n=55)	A2 (n=45)	A3 (n=37)	Б (n=38)
1	2	3	4	5
Корифолітропін-альфа – «Елонва»				
вага пацієнтки $\geq 60$ кг	150 МО	150 МО	150 МО	150 МО
вага пацієнтки $\leq 60$ кг	100 МО	100 МО	100 МО	100 МО
Середня додаткова доза рекомбінантного гонадотропіну (рФСГ) «Пурегон», МО з 8 дня КОС	705,25 $\pm$ 35,90*	700,65 $\pm$ 48,50 *	790,50 $\pm$ 65,90	820,40 $\pm$ 45,70

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
Тривалість введення антагоніста ГнРГ «Оргалутран» 0,25 мг, дні	4,9 ± 0,19	4,7 ± 0,22	5,3 ± 0,21	5,5 ± 0,25
Тривалість стимуляції, дні	10,52 ± 0,23*	10,65 ± 0,25*	10,80 ± 0,20	11,30 ± 0,19
Середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм	12,50 ± 0,74	13,20 ± 0,92*	11,30 ± 0,90	10,25 ± 0,64
Середня кількість отриманих ооцитів	8,1 ± 1,1	8,7 ± 0,6*	8,0 ± 0,8	7,5 ± 0,4
Середня кількість зрілих ооцитів МІІ	6,9 ± 0,5	7,2 ± 0,4*	6,5 ± 0,6	5,5 ± 0,4
Частка зрілих ооцитів, %	85,19	82,78	81,25	78,67
Середня кількість незрілих ооцитів МІ+GV	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Середня кількість запліднених ооцитів	6,2 ± 0,7	6,8 ± 0,5*	5,6 ± 0,6	5,0 ± 0,4
Середня кількість ембріонів	4,1 ± 0,4	4,5 ± 0,3*	3,9 ± 0,6	3,1 ± 0,5
Середня кількість перенесених ембріонів	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,5

Примітка 1. \* – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p>0,05).

Примітка 2. # – вірогідна різниця між А3 та іншими підгрупами основної групи (p>0,05).

Для максимального результату проведення ЕКЗ необхідно отримати достатню кількість зрілих ооцитів на тлі індукції суперовуляції. У жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки аналіз параметрів ефективності КОС показав, що в пацієток із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та запропонованого лікувального комплексу були вірогідно вищі: середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм (на 16,00 %), середня кількість зрілих ооцитів (на 30,91 %), середня кількість запліднених ооцитів (на 36,00 %) та середня кількість перенесених ембріонів (на 23,08 %), стосовно групи порівняння. Важливо, що частка зрілих ооцитів практично не відрізнялася в жінок основної групи. Також встановлено, що середня кількість незрілих ооцитів (MI+GV) у жінок дослідної групи мала тенденцію до зниження, стосовно групи порівняння (див. табл. 4.5).

Отримані дані свідчать про найбільшу ефективність гістерорезектоскопії та застосування прегравідарної підготовки, що включала комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus», до складу якого входять інозитол, вітамін С, вітамін Е, фолієва кислота, селен, глутатіон, цинк, лютеїн; препаратом вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» та препаратом «Пелвідол», у складі якого альфа-ліпоєва кислота та магній, у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки на показники фолікулогенезу.

Отже, використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізінг-гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів, стосовно пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

4.3 Оцінка результативності запропонованої схеми лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Оцінку результативності запропонованої схеми лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію та прегравідарну підготовку, проводили за рядом параметрів. Установлено, що частота настання вагітності була найменшою (37,8 %) у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, яким не видаляли міоми оперативно, проте проводили прегравідарну підготовку. У першій і другій дослідних групах частота настання вагітності практично не відрізнялася та у середньому була на 7,0 % вища за дані групи порівняння, а також на 11,0% стосовно третьої групи. Слід відзначити, що у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, яким оперативно не видаляли міоми, проте проводили прегравідарну підготовку, відносна кількість біохімічних вагітностей складала 21,4 %, що значно перевищувало отримані дані у пацієток з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (3,7 %) та у пацієток із лейоміомою матки після гістероскопії та лікувально-профілактичним комплексом (9,0 %), а також результати групи порівняння (12,5 %). Позаматкові вагітності діагностувалися в однієї жінки в першій А1 та третій А3 підгрупах.

Відносна частота настання клінічних вагітностей була найвища в першій (45,5 %) та другій (44,4 %) дослідних групах, перевищуючи дані А3 підгрупи, а також групи порівняння. Серед клінічних вагітностей найменша частка перерваних вагітностей встановлена в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та лікувально-профілактичним комплексом

(10,0 %), що було нижче стосовно даних першої і третьої груп відповідно на 6,0 % та 20,0 %, а також щодо групи порівняння на 11,4 %. Найнижча частота багатоплідних вагітностей діагностувалась у жінок із лейоміомою матки та прегравідарною підготовкою без оперативного видалення лейоміоми матки (в однієї пацієнтки), тоді як в інших групах даний показник практично не відрізнявся і коливався в межах 14,3–16,0 %. Варто відмітити, що у жінок, яким проводили оперативне втручання з прегравідарною підготовкою в протоколах КОС, частота пологів живим плодом практично не відрізнялася від групи порівняння, при цьому в першій групі навіть була дещо вищою (на 5,4 %). Частота пологів живим плодом в А1 групі була значно вищою стосовно результатів А3 групи (на 14,0 %), при цьому відносна кількість термінових пологів живим плодом у першій групі перевищувала на 26,0 % дані третьої групи. Передчасні пологи живим плодом встановлені у 20,0 % пацієнток третьої групи, що перевищувало дані першої (на 12,0 %) і другої (на 15,0 %) груп, а також групи порівняння (5,7 %) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Клінічні результати в дослідних групах пацієнтів

Показники	Перша група (А1), (n=55)	Друга група (А2), (n=45)	Третя група (А3), (n=37)	Група порівняння, (n=38)
1	2	3	4	5
Частота настання вагітності, n (%)	27 (49,1 %)	22 (48,9 %)	14 (37,8 %)	16 (42,1 %)
Частота біохімічних вагітностей, n (%)	1 (3,7 %)	2 (9,0 %)	3 (21,4 %)	2 (12,5 %)
Частота позаматкових вагітностей, n (%)	1 (3,7 %)	0 (0 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
Частота настання клінічних вагітностей, n (%)	25 (45,5 %)	20 (44,4 %)	10 (27,0 %)	14 (36,8 %)
Частота перерваних вагітностей, n (%)	4 (16,0 %)	2 (10,0 %)	3 (30,0 %)	3 (21,4 %)
Частота багатоплідних вагітностей, n (%)	4 (16,0 %)	3 (15,0 %)	1 (10,0 %)	2 (14,3 %)
Частота пологів живим плодом, n (%)	21 (84,0 %)	15 (75,0 %)	7 (70,0 %)	11 (78,6 %)
Частота термінових пологів живим плодом, n (%)	19 (76,0 %)	14 (70,0 %)	5 (50,0 %)	9 (64,3 %)
Частота передчасних пологів живим плодом, n (%)	2 (8,0 %)	1 (5,0 %)	2 (20,0 %)	2 (14,3 %)

Отримані результати свідчать про найвищу частоту клінічних вагітностей та частоту пологів живим плодом у жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів.

Отже, використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізінг-гормону, консервативну міомектомію або ж гістерорезектоскопію в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій, до якої входять вітамінний комплекс з інозитолом, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності,

проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

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

1. Аналіз оцінки оваріальної відповіді дає можливість обрати тактику лікування та дозу препаратів, а також простежити їх відповідь. Необхідність проведення обґрунтованої комплексної, поетапної та індивідуально підібраної терапії дозволить відновити репродуктивну функцію та підвищити ефективність застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у вирішенні питання подолання безпліддя.

2. Використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів, стосовно пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

3. Застосування вищевказаної схеми лікування та прегравідарної підготовки в програмах допоміжних репродуктивних технологій в однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності, проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [181–184].



## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сучасні наукові дані щодо питання лейоміоми матки та її впливу на репродуктивну функцію жінки свідчать про те, що лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи, яка може спостерігатися в 60 % жінок до 40-ка років та у 80 % жінок до 50-ти років [1]. При цьому кількість операцій з приводу лейоміоми матки складає близько 80 % від загальної кількості оперативних втручань в гінекології [2].

На сьогодні питання вибору оптимальної тактики лікування лейоміоми залишається доволі дискусійним. Лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку повинно вирішувати такі пріоритетні завдання: розробку індивідуального підходу до планування методів консервативного та оперативного шляхів лікування, надання переваги органозберігаючим методикам проведення оперативного лікування, прогнозування можливих наслідків будь-якого методу лікування, визначення тривалості та підтримки післяопераційного періоду для подальшої реалізації репродуктивної функції жінки.

Комбінована терапія з використанням сучасних хірургічних методик та досягнень фармакотерапії є пріоритетним напрямком у сучасній гінекології. За допомогою цих методів лікування вдається зберегти та реалізувати репродуктивний потенціал жінок репродуктивного віку з ЛМ. Проте залишається дискусійним вибір оптимальної тактики лікування перед ЕКЗ та найкращого протоколу стимуляції суперовуляції в жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки для досягнення вагітності, що обумовило вивчення ефективності нового підходу до лікування та призначення прегравідарної підготовки.

Таким чином, вивчення сучасних методів хірургічного лікування хворих із цим пухлинним процесом, вибір оптимального протоколу

контрольованої овуляторної стимуляції з патогенетично обґрунтованою прегравідарною підготовкою є актуальними завданнями акушерства, гінекології та репродуктології.

Тому метою даного дослідження було підвищити ефективність лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки шляхом введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, міомектомії та прегравідарної підготовки у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Упродовж 2014-2020 рр. виконувалось клінічне рандомізоване клінічне дослідження на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». У дослідження були включені 175 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки (ЛМ) та контрольна група (КГ) 32 соматично здорові жінки з нормальною менструальною та репродуктивною функціями.

На I-му етапі 175 жінок репродуктивного віку, у яких діагностовано лейоміому матки, та 32 соматично здорових жінки контрольної групи з нормальною менструальною та репродуктивною функціями підлягали детальному загальноприйнятому клініко-лабораторному обстеженню.

Усім пацієнткам із субмукозно-інтрамуральним та субсерозним розташуванням міоматозних вузлів проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3-х місяців) перед міомектомією. Мета передопераційного лікування агоністами ГнРГ полягає в зменшенні розмірів міоматозних вузлів, що полегшує проведення органозберігаючих операційних втручань. Оперативні втручання проводили різними методами, залежно від локалізації фіброматозних вузлів.

175 жінок репродуктивного віку, в яких діагностовано лейоміому матки, були розподілені на основну групу і групу порівняння. Група порівняння – 38 жінок з лейоміомою матки та загальноприйнятим лікуванням. Основна (ОГ) А група – це 137 жінок з лейоміомою матки, яка надалі для оцінки проведеного лікування розподілена на підгрупи А1 –

55 жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим лікувальним комплексом (ЛК), А2 – 45 жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та лікувальним комплексом, А3 – 37 із лейоміомою матки та запропонованим медикаментозним лікуванням без оперативного видалення лейоміоми матки. Жінкам А2 групи було проведено гістерорезектоскопію – сучасний органозберігаючий малоінвазивний хірургічний метод лікування пацієнтів із лейоміомою матки. Пацієнткам із субмукозною міомою лікування проводили в один етап, а з субмукозно-інтрамуральним розташуванням міоматозного вузла – у два етапи.

Гістерорезектоскопію проводили механічним та електрохірургічним шляхом на 6–10 дні менструального циклу під загальним знеболюванням.

Іншим пацієнткам була проведена консервативна міомектомія з видаленням інтрамуральних та субсерозних міоматичних вузлів за допомогою лапаротомії та лапароскопічним методом.

Після проведеного оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін В8), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3-х місяців, препарат вітаміну Д3 «Еутилія вітамін Д3» по 2000 Од 1-2 рази/добу залежно від концентрації 25(ОН)Д протягом 3-х місяців та препарат «Пелвідол» (альфа-ліпоева кислота – 600 мг та магній – 241,2 мг) по 1 табл. 1 раз в день протягом 3-х місяців.

Пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «Елонва» з 2–3 дня менструального циклу. Препарат має пролонговану дію завдяки модифікації карбоксикінцевого пептиду субодиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 5–7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14–15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-релізинг-гормон

(ант-ГнРГ) «Оргалутран» по 0,25 мг. На 8-й день після введення «Елонва» продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» та сечовим менопаузальним гонадотропіном «Менопур» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq$  18 мм). Як тригер використовували агоніст-гонадотропін-рилізінг-гормон «Диферелін» (у групі порівняння 0,2 мг/мл одноразово, а в основній групі 0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково вводили даний препарат у дозі 0,1 мг/мл). Тривалість контрольованої овуляторної стимуляції (КОС) та введення препаратів, у тому числі й тригера овуляції, визначали за даними ультразвукового та гормонального моніторингу.

Пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини проводили під контролем трансвагінального датчика голками «СООК» (США) через 36 год після введення тригера овуляції в умовах малої операційної. В умовах IVF-лабораторії на 5–6 добу здійснювали запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою вітрифікацією. Перед процедурою ICSI проводили оцінку ооцитів: незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу – GV, незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу – MI, зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу – MII.

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист – на 3-й та 5–6 дні. Перенос 1-го або 2-х ембріонів у порожнину матки проводили катетером «СООК», решта ембріонів були вітрифіковані.

На 3-му етапі досліджень також проведений аналіз перебігу вагітностей у жінок пізнього репродуктивного віку. У подальшому жінкам призначали підтримувальну терапію препаратами прогестеронового ряду до отримання результату на  $\beta$ -ХГЛ. За позитивного результату на вагітність підтримку проводили до 10–12 тижнів.

Установлено, що вік пацієнок, включених у дослідження, коливався в межах 26-45 років і в середньому становив  $(33,9 \pm 7,8)$  років. Аналіз вікової

структури показав, що у віці до 29-ти років були 42-ві пацієнтки — 24,0 %, у віці від 30-ти до 39-ти років — 82 (46,9 %) і у віці понад 40 років — 51 (29,1 %). Отже, всі пацієнтки, які були включені у дослідження, знаходились у репродуктивному періоді. Отримані нами дані співпадають з рядом інших досліджень, які підтверджують, що лейоміома матки найчастіше вражає жінок репродуктивного віку [185, 186].

За даними різних авторів, багато різних факторів ризику пов'язані з розвитком ЛМ, включаючи біологічні, демографічні, репродуктивні та фактори способу життя [187-189]. Результати нашого дослідження показали наступне. При аналізі місця проживання встановлено, що серед жінок з ЛМ, включених у дослідження, 64,57 % мешкали у обласних центрах, 35,43 % – у сільській місцевості, що збігається з результатами у контролі.

Провівши аналіз соціального статусу обстежених жінок, отримали, що в основній групі службовці становили  $(37,2 \pm 3,9) \%$ , домогосподарки –  $(40,5 \pm 3,6) \%$ , робітниці –  $(11,8 \pm 2,6) \%$ , студенти –  $(10,5 \pm 2,5) \%$ . В контрольній групі службовці склали  $(52,0 \pm 7,1) \%$ , домогосподарки –  $(28,4 \pm 6,4) \%$ , робітниці –  $(10,2 \pm 4,5) \%$ , студенти –  $(9,4 \pm 4,1) \%$ . Варто відзначити, що серед жінок з діагностованою ЛМ переважали пацієнтки розумової праці.

Узагальнюючи дані щодо обстежуваних жінок з ЛМ, включених у дослідження, з врахуванням рівня освіти встановлено, що у 108-ми жінок була вища освіта (61,71 %), у 42-х (24,00 %) – неповна вища та у 25-ти (14,29 %) – середня спеціальна, що вказує на переважання ЛМ у жінок з вищою освітою.

Аналіз сімейного стану пацієнток з ЛМ, включених в обстеження, не показав достовірних відмінностей між жінками, що перебували в шлюбі (111 осіб) та тими, що не були офіційно одружені (74 особи).

Під час аналізу особливостей способу життя пацієнток встановлено, що як в основній, так і в групі порівняння практично однаковою мірою

пацієнтки виконують додаткові регулярні фізичні навантаження, що є практично вдвічі меншим стосовно контролю. Як жінки дослідних груп, так і контролю в переважній більшості дотримуються звичайного питного режиму. Аналізуючи особливості харчування можна стверджувати про нераціональне харчування, переважання вуглеводної їжі, низьку кількість фруктів у добовому раціоні характерне для жінок основної групи (73,72 %) і групи порівняння (71,05 %), що вдвічі перевищує дані контролю (37,50 %).

Аналіз ІМТ показав, що в жінок основної групи і групи порівняння переважали жінки з надмірною масою тіла, тоді як у контрольній групі 65,62 % становили жінки з нормальною масою тіла. Фактори способу життя, які можуть суттєво вплинути на захворюваність ЛМ, включають дефіцит вітаміну D [190-193], фізичну активність та дієту [189], куріння [194], ожиріння [195], вживання контрацептивів [189] та дисліпідемія [196, 197]. Справжня частота та поширеність ЛМ, її глобальний вплив на здоров'я жінок та фактори ризику ЛМ наразі невідомі.

Нами проаналізовано частоту екстрагенітальної патології та встановлено, що у жінок основної дослідної групи (31,4 %) і групи порівняння (31,6 %) найчастіше зустрічалась патологія ендокринної системи, у структурі якої переважало захворювання щитовидної залози. При цьому з анамнезу виявлено гіпоталамічний синдром у 18,9 % жінок основної групи та у 18,4 % – групи порівняння, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, відповідно, у 2,9 % і 2,6 %. Установлена висока частота анемії: 19,7 % в основній та 18,4% в групі порівняння. Захворювання дихальних шляхів 17,5 % та 18,4 % (хронічний риніт – 8,8 %, хронічний тонзиліт – 5,8 %) та захворювання шлунково-кишкового тракту — у 16,1 % і сечостатевої системи — у 9,5 % обстежених жінок. У кожній десятій пацієнтки діагностовано надмірну масу тіла. Отже, у половини пацієнток зареєстровано екстрагенітальну патологію, а в кожній третій із них — поєднання 2-3 нозологій.

Дослідження показали, що в пацієток з ЛМ частіше діагностують гіпертонію, гіперліпідемію, доброякісні пухлини молочної залози, ожиріння та безпліддя [198]. Автори зазначають, що, незважаючи на молодий вік пацієнтів з приводу симптоматичної ЛМ, супутні захворювання можуть відігравати певну роль у перебігу, толерантності до процедури та клінічному результаті після лікування. Крім того, пацієнти з ЛМ стосовно контролю застосовували більше препаратів естрогену (6,32 % проти 1,94 %), прогестерону (6,16 % проти 2,32 %) або обох препаратів (2,64 % проти 1,08 %) [199].

Проведений аналіз рівня інфекційної захворюваності показав, що в жінок основної групи були перенесені наступні дитячі інфекції: вітряна віспа – 67 (48,9 %), ендемічний паротит – 29 (21,2 %), краснуха – 15 (10,9 %), кір – 8 (5,8 %) у групі порівняння, відповідно, – вітряна віспа – 22 (57,9 %), ендемічний паротит – 4 (10,5 %), краснуха – 3 (4,4 %), кір – 5 (13,2 %) та інші. Більша кількість обстежених жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в основній групі та групі порівняння перенесла ГРВІ, відповідно, 72 (52,5 %) та 21 (55,3 %), грип – 81 (59,1 %) та 20 (52,6 %), ангіну – 73 (53,3 %) та 18 (47,4 %).

Безумовно, безпліддя є однією з причин тривалого стресу та депресивних станів від легкого до середнього ступеня, тому з кожною із наших пацієток під час перших візитів працює психолог, оцінюючи психологічне здоров'я як пацієнтки, так і подружньої пари. Для виникнення хронічного стресу, як фактору порушення менструальної функції, необхідною умовою є наявність нерегулярного статевого життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи в професії (48,9 %, 35,7 % порівняно з 9,4 % контрольної групи). Marsh E. E. та колеги зазначають, що жінки з ЛМ відчувають значний дистрес, який зменшує якість життя, особливо жінки з нижчим рівнем доходу, при цьому автори підкреслюють необхідність підвищення рівня обізнаності та освіти [200, 201].

Отже, у жінок з діагностованим безпліддям на фоні лейоміоми матки виявлено порушення способу життя (низька фізична активність й нераціональне харчування), що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як фактор порушення менструальної функції, що включає нерегулярне статеве життя, відсутність якісної самореалізації в парі чи в професії, що у сукупності може виступати факторами ризику даного захворювання.

При оцінці акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки встановлено, що середній вік початку менархе складав ( $13,0 \pm 0,5$ ) років та коливався від 10-ти до 17-ти років, зокрема, у 10 років менструація відзначена в однієї (0,7 %) і в 17 років – у 2-х (1,4 %) пацієнток та характеризувалася регулярним менструальним циклом. Практично у всіх жінок з ЛМ менструації встановилися в період з 6-ти місяців до 1-го року (86,7 %), у 9 (6,7 %) – протягом перших двох років, а в 9-ти (6,7 %) менструальний цикл залишався нерегулярним аж до моменту операції.

Тривалість менструального циклу складала ( $28,5 \pm 2,1$ ) дні (від 22-х до 40-ка днів) і у 152-х (86,8 %) жінок він був регулярним. При цьому у жінок з лейоміомою матки, включених у дослідження, найчастіше зафіксовано 26-29 днів тривалість менструального циклу. Тривалість кровотечі у більшості жінок як дослідних, так і контрольної груп була 3-5 днів і в середньому складала в основній групі ( $4,1 \pm 1,1$ ) днів, групі порівняння – ( $4,6 \pm 0,9$ ) днів та в групі контролю – ( $3,9 \pm 0,8$ ) днів.

Soliman A.M. та співавт. у результатах дослідження представили гінекологічні порушення серед хворих на ЛМ: біль / дискомфорт у животі (15,9 % – 24,2 %), тазові болі (11,2 % – 22,5 %), хворобливі статеві стосунки (8 %), менструальні спазми / болісні менструації та тазовий тиск (2,2% – 27 %) [202].

Результати нашого дослідження показали, що у 93 (53,1 %) жінок



проявлялась гіперменорея, із них у кожної третьої пацієнтки встановлено анемію в анамнезі, що характерно при ЛМ. Альгодисменореєю діагностовано в 31 (17,7%) жінки, причому дисменорея (у 43 (24,6 %)) виникла після діагностованої ЛМ. 23-ри (13,1 %) жінки скаржилися на нерегулярні менструації.

Дослідження характеру менструацій (виразність больового синдрому, характер менструальної кровотечі) показало, що в жінок основної та групи порівняння були болючі місячні, які траплялися в 3,8 рази частіше порівняно з контрольною групою. За ступенем виразності менструальної крововтрати гіперменореї значно переважали в основній групі та в групі порівняння стосовно контрольної групи. Тривалість менструації варіювала від 2-х до 10-ти днів і в середньому складала ( $5,6 \pm 1,5$ ) дні. 35 (20,0 %) пацієнток вказували на тривалі, більше 7-ми днів менструації. Отже, у кожної другої пацієнтки мали місце ті або інші порушення менструального циклу, гіперполіменорея була провідним симптомом лейоміоми матки.

Javier Monleón та співавт. також зазначають, що найбільш частими симптомами, про які повідомляли жінки з діагнозом міоми матки, були рясні менструальні кровотечі, болі в області тазу або живота та дисменорея, що призводило до зниження якості життя [203]. При цьому автори зазначають, що хірургічне лікування було основним за ЛМ в Іспанії.

Середній вік початку статевого життя в обстежених жінок становив ( $16,2 \pm 1,1$ ) роки (( $15,6 \pm 0,6$ ) років в основній групі та ( $16,8 \pm 0,9$ ) років в групі порівняння) і був вірогідно нижчим за показник у контрольній групі – ( $18,3 \pm 0,3$ ) років ( $p < 0,05$ ). За результатами опитування кількість статевих партнерів становила: 1 партнер – у 17-ти (12,4 %) жінок в основній групі й у 4-х (10,5 %) – у групі порівняння, 2 партнери зазначалися у 59-ти (43,1 %) і 16-ти (42,1 %) жінок, 3 і більше – у 61-ї (44,5 %) і 18-ти (47,4 %) жінок відповідно. Статистично значимих розбіжностей між основною групою й групою порівняння не виявлено.

За допомогою ретроспективного аналізу ми оцінили об'єм оперативних втручань, проведених на органах черевної порожнини та малого тазу в обстежених жінок. Загалом оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу були проведені у 76-ти (55,5 %) хворих основної групи і в 13-ти (34,2 %) – групи порівняння. Оперативні втручання в розвитку лейоміоми матки та спайкового процесу відіграють важливу роль.

Під час аналізу частоти запальних захворювань органів малого тазу в обстежених жінок встановлено, що кожна четверта обстежена жінка лікувала хронічний сальпінгоофорит упродовж 1-3 років, а кількість рецидивів становила 2,03 випадки на рік, тоді як бактеріальні вагінози спостерігалися у кожній другій жінки і відповідно виявлено у 70-ти (51,1 %) жінок основної групи й у 20-ти (52,6 %) жінок групи порівняння, відмінності не були статистично значущими.

Під час проведеного аналізу гінекологічних захворювань було виявлено, що лише у 27-ми обстежених жінок (15,4 %) лейоміома матки була єдиною причиною безпліддя. У решти зумовлена обтяженим гінекологічним анамнезом. Привертає увагу висока частота гіперпластичних процесів ендометрія, в структурі яких поліпи діагностовані в 32-х (23,4 %) жінок основної групи та 11-ти (28,9 %) – з групи порівняння, гіперплазія ендометрія в 89-ти (64,9 %) та 22-х (57,9 %) відповідно, кісти яєчників — у 29-ти (21,2 %) та 8-ми (21,1 %), ендометріозу — у 10-ти (7,3 %) та 3-х (7,9 %), що не суперечить даним багатьох проведених досліджень про загальні ланки патогенезу лейоміоми матки та доброякісних захворювань матки і яєчників. У нашому дослідженні в жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в анамнезі проведено від одного до трьох лікувально-діагностичних вишкрібань порожнини матки, що, безумовно, травмує ендометрій і в подальшому може бути однією з причин формування лейоміоматозного вузла.

Аналізуючи супутню гінекологічну патологію, у 75,4 % пацієнток

виявили запальні захворювання додатків матки, у 63,4 % – гіперпластичні процеси ендометрія, у 21,1 % – кістоподібні утворення яєчників та у 7,4 % – ендометріоз, що свідчить про загальні ланки патогенетичного процесу розвитку лейоміоми матки та інших доброякісних процесів репродуктивної системи. Johnatty S.E. спільно з колегами відзначили, що наявність лейоміом матки, аденоміозу та ендометріозу може корелювати, а також повідомили про спільні епідеміологічні фактори ризику для цих станів [204]. Вони також діагностували лейоміоми в 58,4 % пацієнтів з ендометріїдним раком, з яких значна частина ЛМ (63,5 %) була безсимптомною, що може пояснити надзвичайно широкі діапазони поширеності цього стану – від 5 % до 77 % [189]. Більш ранній вік менархе та підвищена нуліпарність при ЛМ та ендометріїдному раку свідчить про те, що ці два фактори можуть лежати в основі зв'язків між лейоміомами та підвищеним ризиком ендометріїдного раку. У деяких випадках лейоміома матки асоціюється з іншими злоякісними захворюваннями, особливо з раком яєчників [199], проте асоціація даних патологій є суперечливою [205].

В жінок з безпліддям на фоні ЛМ, включених в дослідження, переважало вторинне безпліддя (у 75,5 % жінок), тоді як первинне діагностовано у 24,5 % жінок. При цьому тривалість безпліддя коливалася від 2-х до 15-ти років і в середньому складала ( $5,4 \pm 0,5$ ) року.

Результати проведених досліджень вказують на те, що практично в половини жінок основної групи й групи порівняння була виявлена урогенітальна інфекція. Отримані дані свідчать про те, що в 33,1 % пацієток виділили *Chlamydia trachomatis*, у 34,9 % – *Ureaplasma urealyticum* та в 36,0 % – *Candida albicans*, в порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$ . Варто зазначити, що значно рідше виявляли *Trichomonas vaginalis* (у 14,9 % жінок).

Під час збору скарг у жінок з безпліддям на фоні ЛМ виявлено, що основними скаргами пацієток був біль під час менструації: 76 (55,5%) у жінок основної групи та 18 (47,4 %) пацієток з групи порівняння, у середині

менструального циклу (33,6 %; 26,3 % та 15,6 % відповідно за групами,  $p > 0,05$ ) та рясні виділення під час менструації (57,7 %; 52,6 % та 6,25 %), 10,9 % жінок основної та 13,2 % групи порівняння відзначали незначні кров'янисті виділення після менструації.

Кожна третя пацієнтка звернулася за хірургічних втручанням лише через 5 років від встановлення діагнозу міоми матки, що обумовлено наступним: процесом реалізації репродуктивних планів, відсутністю можливості, страхом оперативного втручання, появою або так званим зменшенням больового симптому.

Аналіз репродуктивних результатів у обстежених жінок основної групи засвідчив, що суттєво переважала кількість абортів в цілому, особливо двох у 47-ми (34,3 %) та одного у 37-ми (27,0 %) порівняно з жінками групи порівняння – 16 (42,1%) та 23 (60,5%). Значно меншою (утричі) була кількість пологів у жінок основної та групи порівняння з контрольною ( $p < 0,05$ ). Це зрозуміло, адже ці групи сформовано з жінок із безпліддям, у частини з яких воно було вторинним.

Під час аналізу показників репродуктивної функції у жінок з ЛМ основної групи встановлено вірогідно меншу середню кількість вагітностей, а також нижчу середню кількість пологів у пацієток основної групи стосовно контрольних значень. Також у жінок з ЛМ виявлено ектопічні вагітності, тоді як у контролі позаматкові вагітності не зафіксовано. Варто відмітити, що показники основної групи і групи порівняння статистично значимо не відрізнялися.

Установлено, що в жінок основної групи та групи порівняння практично в однаковій мірі не було жодної спроби ЕКЗ. Така ж кількість жінок мала 2 спроби ЕКЗ, тоді як найменша кількість пацієток мала 1 спробу та 3 і більше.

Отже, отримані результати свідчать про переважну більшість жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку, вторинним безпліддям (75,5 %)

тривалістю ( $5,4 \pm 0,5$ ) року. Характерними ознаками є гіперменорея (53,1 %), дисменорея (24,6 %) та альгодисменорея (17,7 %), оперативні втручання в анамнезі (50,9 %), висока частота абортів (82,9 %) та вірогідно нижча кількість пологів, стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). Серед запальних захворювань органів малого тазу домінують бактеріальний вагіноз та хронічний сальпінгофорит, серед гінекологічних – гіперплазія та поліп ендометрія, кістоподібні утворення яєчників.

Наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати базальну концентрацію гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові на 2-3-й день менструального циклу, а також прогестерону на 21-й день менструального циклу у плазмі крові в жінок з безпліддям та ЛМ основної групи, групи порівняння та контролю. Під час проведення аналізу рангових варіацій Крускала-Уолісса не встановлено вірогідної різниці базальної концентрації гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові у різних дослідних групах.

Естрогени, холестеринові стероїдні гормони відіграють життєво важливу роль у репродуктивній жіночій фізіології разом з їх плейотропним впливом на інші системи організму. Міома вважається естрогензалежною, оскільки жодного випадку передпубертатного періоду не було описано, а пухлини, як правило, регресують після менопаузи та лікування агоністами гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ), що зменшує вироблення естрогену яєчників [206-208]. Роль естрогену в біології лейоміоми є складною і включає кілька інших факторів, включаючи прогестерон, фактори росту, генетичні та епігенетичні фактори.

У результаті досліджень отримані дані, які вказують на тенденцію щодо зменшення концентрації естрадіолу при вірогідно незміненому рівні прогестерону на 2–3 день менструального циклу в обстежених жінок. Варто зазначити виявлене достовірне зниження прогестерону в жінок основної групи (в 8,64 рази) й порівняння (в 8,84 рази) на 21-й день циклу, що вказує

на наявність лютеїнізації фолікула. Дослідження рівня антимюлерового гормону, пролактину й тестостерону вказує на відсутність вірогідної різниці у всіх дослідних групах стосовно контролю. Концентрація ЛГ була вірогідно нижчою відносно показників контрольної групи у жінок основної групи (на 62,31 %) та групи порівняння (на 60,46 %),  $p > 0,05$ . Концентрація ФСГ статистично значимо в основній та групі порівняння не відрізнялася від контролю, при цьому співвідношення ЛГ/ФСГ було нижчим на 59,93 % у пацієток основної групи та на 53,33 % в групі порівняння стосовно контрольних значень. Зниження даного співвідношення ЛГ/ФСГ можна пояснити порушенням з боку центральної регуляції репродуктивної системи, оскільки для повноцінного розвитку фолікула необхідний фізіологічний баланс між рівнями ФСГ та ЛГ в межах (1,5–2,0).

У жінок із безпліддям при лейоміомі матки основної групи та групи порівняння вірогідно збільшувалася концентрація естрадіолу на 5-7 день МЦ (відповідно на 26,72 % та 30,91 %), тоді як на 14-15 день МЦ спостерігалось зниження приросту рівня досліджуваного гормону щодо групи контролю. Дані зміни зниження рівня естрогенів у крові пацієток основної групи та групи порівняння до етапу контрольованої стимуляції яєчників підтверджує порушення ендокринної функції, першочергово гормонопродукуючої функції яєчників, що може обумовлюватися аутоімунними процесами та впливом комплексів антиген-антитіло та біологічно активних амінів на фолікулярний апарат яєчника.

Відомо, що естрогени підвищують експресію генів множинних факторів росту, колагенів, рецепторів естрогену та прогестерону, які відіграють певну роль у патогенезі лейоміоми матки [209]. Дія естрогену опосередковується через його ядерні рецептори, ER $\alpha$  та ER $\beta$ , наявні як у тканинах міометрія, так і в міомі [210]. ER $\alpha$  є більш потужним активатором транскрипції, і вважається, що він регулюється ER $\beta$ , хоча сьогодні до кінця невідома остаточна роль двох рецепторів та їх взаємодії [211]. Крім того,

було проведено кілька досліджень, які повідомляли про специфічні поліморфізми ER $\alpha$ , що підвищують сприйнятливість до лейоміоми матки [212].

Міома реагує на естрогени в крові в результаті стероїдогенезу яєчників, а також виробляє естроген *in situ* за допомогою місцевого перетворення андрогенів ароматазою [209]. Було показано, що міома має більш високий рівень естрогену порівняно із межуючим міометрієм і відповідно підвищений рівень ароматази та 17 $\beta$ -HSD типу 1 [213]. Цікаво, що РНК ароматази не міститься в міометрії жінок без міоми [214]. Доведено, що міома здатна виробляти достатню кількість естрогену для підтримки власного росту. Додавання інгібіторів ароматази до культури клітин міоми змінює цей ефект [215].

Поруч з важливою роллю естрогену та ароматази прогестерон також відіграє вирішальну роль у рості лейоміоми матки [216] і є важливим для росту міоми, пов'язаної з естрогеном [217, 218]. Прогестерон діє через дві ізоформи прогестеронових рецепторів (PR): PR-A та PR-B — обидві виявляють вищу експресію в міомі порівняно із сусіднім міометрієм [219]. Подібно до естрогенових рецепторів, відносно мало відомо про конкретні ролі та взаємодію PR-A та PR-B при міомі. На підтвердження ключової ролі прогестерону, маркери проліферації є найвищими в тканинах лейоміоми під час лютеїнової фази, а також показано, що проліферативна активність міоми у жінок у постменопаузі суттєво зростає при поєднанні естрогену та прогестерону [220]. На ксенотрансплантаті в експериментальній моделі на мишах Ishikawa H. et al. показали, що естроген регулює експресію PR через ER $\alpha$ , а прогестерон безпосередньо стимулює ріст міоми [218].

Проаналізувавши отримані показники гонадотропних гормонів, можемо стверджувати, що задіяні компенсаторні реакції організму при цьому забезпечують овуляцію в 2/3 обстежених пацієнток, в той час як репродуктивна функція виявляється значно порушеною та проявляється

безпліддям. Науковцями доведено, що гормональні порушення та генетичні зміни сприяють розвитку лейоміоми матки, хоча їх вплив до кінця не вивчений [209].

Оскільки в структурі екстрагенітальної патології найчастіше зустрічалась патологія ендокринної системи, зокрема захворювання щитоподібної залози, нами було також проаналізовано концентрацію тиреоїдних гормонів. Установлено відсутність вірогідної різниці концентрації тироксину і тиреотропного гормону щитоподібної залози в основній групі та в групі порівняння серед жінок з безпліддям на фоні ЛМ, стосовно контрольних значень.

Отже, доведено, що основними факторами порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при лейоміомі матки основної групи та групи порівняння є вірогідне збільшення концентрації естрадіолу на 5-7 день МЦ (відповідно на 26,72 % та 30,91 %) та достовірне зниження прогестерону на 21-й день циклу (відповідно на 89,05 % та 107,97 %), стосовно контролю. Отримано зниження співвідношення ЛГ до ФСГ в межах 1,18–1,2, що свідчить про відхилення в гормонопродукуючій функції яєчників.

Доведено, що інтерлейкін (IL) -1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарний макрофаг-колонієстимулюючий фактор (GM-CSF ) та еритропоетин (EPO) – це всі цитокіни, які взаємодіють з естрогенами та прогестероном, відіграючи важливу роль у рості лейоміоми матки [221-223]. Крім того, хемокіни, з їх рецепторами і, зокрема, запальний білок макрофагів (MIP) -1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  регулюють активацію нормальної експресії Т-клітин і, імовірно, секретуються (RANTES), а також еотаксин, еотаксин-2, IL-8, хемокіни – рецептори CCR1, CCR3, CCR5, CXС хемокіновий рецептор (CXCR) 1, CXCR2 та моноцитарний хемоатрактант білок-1 (MCP-1) стимулюють ріст лейоміоми матки після взаємодії з естрогенами та прогестероном [223].



У результаті проведеного дослідження отримано зниження неспецифічної резистентності організму, яке проявляється порушенням здатності до захоплення поліморфноядерних лейкоцитів, завдяки зростанню титру комплементу втричі. Крім порушень фагоцитозу на початкових стадіях, зафіксовано зниження потенційної бактерицидної активності та її резерву. Із цього можна зробити висновок, що в обстежених жінок не існує показань для призначення етіотропної імунотерапії, але, враховуючи збільшення в 1,2 рази рівня ЦК відносно показників норми з метою попередження первинних проявів дисфункції імунної системи та для підвищення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу використовуємо імунокорегуючу терапію.

Нещодавно опубліковані дані свідчать про те, що центральне ожиріння, що є складовою метаболічного синдрому, пов'язане з ризиком розвитку лейоміоми матки [173, 174]. Одним із можливих пояснень є те, що надмірна кількість жиру в організмі може впливати на виникнення лейоміоми матки через зміну метаболізму стероїдних гормонів та резистентність до інсуліну, а також зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони [175]. Крім того, гіперінсулінемія, індукована інсулінорезистентність, що входять до метаболічного синдрому, пов'язані з підвищенням рівня сироваткового інсуліноподібного фактора росту та рівня епідермального фактора росту, і ці агенти можуть впливати на розвиток лейоміоми матки шляхом посилення секреції гормонів яєчників або безпосередньо сприяє проліферації клітин гладком'язових клітин міометрію [175, 176]. При цьому нещодавні дослідження на тваринах показали, що внаслідок висококалорійної дієти, завдяки вуглеводам і жирам, посилювався вплив статевих гормонів на ріст міометрія у самок щурів [177]. Тому наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати ліпідну панель сироватки крові жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки до проведення запропонованої нами схеми лікування.

Отримані дані вказують на порушення ліпідного обміну у жінок з

безпліддям на тлі лейоміоми матки, що характеризується гіперхолестеролемією, гіпертриацилгліцеролемією, а також зростанням рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності зі зниженням рівня високої щільності.

Дисліпідемія виступає непрямую ознакою порушень процесів вільнорадикального окиснення в сторону оксидативного стресу, що обґрунтовує необхідність включення препаратів з антиоксидантними властивостями у запропонований лікувально-профілактичний комплекс для підвищення ефективності лікування жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки.

Отже, патогенез лейоміоми матки включає комплексну взаємодію генетичних змін [224-227], епігенетичних механізмів [228, 229], факторів росту [230], цитокінів [231], хемокінів [232], протеаз [233], а також встановлених нами медіаторів запальної реакції, оксидантів та гормональної дисрегуляції, що співставимо з іншими дослідженнями [175, 234, 235].

Існує безліч дискусій щодо впливу лейоміоми матки на результати ДРТ. Міоматозні вузли знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і підвищують частоту самовільних викиднів. У ряді досліджень було показано, що субмукозні вузли погіршують імплантацію та настання вагітності при ЕКЗ [5, 50]. Операційне лікування міоми матки включає гістеректомії та органозберігаючі операції – консервативну міомектомію. Видалення субмукозних вузлів за допомогою гістерорезектоскопії значно підвищує результат ЕКЗ. У мета-аналізі S. K. Sunkara (2010), в якому оцінювався перебіг та результати більш ніж 6000 циклів ЕКЗ, показано зниження частоти настання клінічної вагітності та пологів у жінок з інтрамуральною лейоміомою матки [52]. У роботі Guven S., Kart C. та співавторів було підтверджено, що інтрамуральна лейоміома ( $d < 7\text{ см}$ ), без деформації порожнини матки, також негативно впливає на результати допоміжних репродуктивних технологій порівняно з контрольною

групою жінок без цієї патології, тому пропонується оптимальний метод лікування перед проведенням ЕКЗ – консервативна міомектомія [50].

З огляду на це, виникає зацікавленість науковців щодо ефективності різних методів операційного лікування, особливо їх впливу на ефективність контрольованої овуляторної стимуляції в протоколах ДРТ в жінок з безпліддям на фоні ЛМ, що потребує глибшого дослідження.

Surrey E.S. спільно з колегами зазначає про збільшення ймовірності успішної імплантації та клінічної вагітності в програмах ДРТ у пацієток з ЛМ після проведення міомектомії з приводу субмукозних або інтрамуральних міом [236]. Схожі дані представлені в результатах дослідження Seoud M. та співавт. [237]. Загально визнано, що підслизова міома негативно впливає на результати ЕКЗ, тому її видалення є обґрунтованим [238].

Отримані результати досліджень свідчать, що в обстежених жінок основної групи на 5–7 день менструального циклу виявлено збільшення концентрації естрадіолу та було зафіксовано достовірне зниження прогестерону в жінок основної групи й групи порівняння на 21-й день циклу, що свідчить про наявність лютеїнізації фолікула. Аналіз отриманих даних показав, що рівень пролактину у всіх досліджуваних групах не відрізнявся. Значення лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів у жінок основної групи та групи порівняння були нижчими відносно показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Зниження рівня естрогенів у крові пацієток основної та групи порівняння на 11-14 день МЦ до етапу контрольованої стимуляції яєчників ще раз вказує на відхилення в ендокринній функції, першочергово гормонопродукуючої функції яєчників, яка обумовлена аутоімунними процесами та впливом комплексів антиген-антитіло та біологічно активних амінів на фолікулярний апарат яєчника.

ФСГ вважають більш достовірно прогностичним критерієм для оцінки оваріального резерву, ніж вік жінки. Співвідношення ЛГ до ФСГ в

обстежених групах перебувало в межах 1,18–1,2. Даний коефіцієнт дещо нижчий, що можна пояснити порушенням з боку центральної регуляції репродуктивної системи. Для повноцінного розвитку фолікула необхідний фізіологічний баланс між ФСГ та ЛГ в межах (1,5–2,0). Нами зафіксовано зростання рівня естрогенів крові обстежуваних пацієнок, співвідношення ЛГ/ФСГ склало відповідно: 1,24 та 1,31 на 14-й день МЦ. Проаналізувавши отримані показники гонадотропних гормонів та відсутність суттєвих змін, можемо стверджувати, що задіяні компенсаторні реакції організму при цьому забезпечують овуляцію в 2/3 обстежених пацієнок, в той час як репродуктивна функція виявляється значно порушеною та проявляється безпліддям.

У судинній сітці репродуктивної системи щомісячно відбуваються зміни. Адекватний кровообіг — вагомий фактор для їх нормального функціонування. ПСШ кровообігу в судинах строми яєчників – важливий доплерометричний критерій для оцінки ймовірної оваріальної відповіді. У випадку «бідної» відповіді на стимуляцію овуляції середня ПСШ стромальних артерій буде в 2 рази нижчою, ніж при благоприємній відповіді. Спостерігається позитивна кореляція між кількістю введених гонадотропнів, рівнем ФСГ та ПШ в стромальних артеріях яєчників склав  $1,5 \pm 0,4$ . Отже, до факторів ризику недостатньої відповіді належить низька ПСШ.

Отримано чітку кореляція між кількістю жінок з підвищеним рівнем загального тестостерону та жінок з підвищеним рівнем АМГ. Відомо, що в периферичному колі кровообігу андрогени перетворюються на естрон, який за принципом позитивного зворотнього зв'язку стимулює секрецію ЛГ. Підвищення рівня ЛГ веде до значного збільшенню секреції андрогенів яєчниками, які в периферичних тканинах також конвертують в естрон, і таким чином, хибне коло замикається. Зростання рівня тестостерону опосередковано спричиняє збільшення концентрації АМГ клітинами гранульози яєчників.

Дослідження ендометрія на 6-8-й день постовуляторний день дозволяє охарактеризувати стан слизової тіла матки в період максимальної активності жовтого тіла. За достатньо високого рівня оваріальних гормонів в плазмі крові серед жінок із регулярним менструальним овуляторним циклом майже в 30 % випадків виявлено неповноцінну секреторну трансформацію, гіперпластичні процеси та поліпи ендометрію.

Отже, проаналізувавши отримані дані дослідження слід сказати, що детальний аналіз оцінки оваріальної відповіді дасть змогу правильно обрати тактику лікування та дозу препаратів, а також простежити їх відповідь. Необхідність проведення обґрунтованої комплексної, поетапної та індивідуально підібраної терапії дозволить відновити репродуктивну функцію та підвищити ефективність застосування програм допоміжних репродуктивних технологій у вирішенні питання подолання безпліддя.

Для максимального результату проведення ЕКЗ необхідно отримати достатню кількість зрілих ооцитів на тлі індукції суперовуляції. У жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки аналіз параметрів ефективності КОС показав, що в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та запропонованого лікувального комплексу були вірогідно вищі середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм (на 16,00 %), середня кількість зрілих ооцитів (на 30,91 %), середня кількість запліднених ооцитів (на 36,00 %) та середня кількість перенесених ембріонів (на 23,08 %), стосовно групи порівняння. До того ж, частка зрілих ооцитів практично не відрізнялася в жінок основної групи. Також встановлено, що середня кількість незрілих ооцитів (MI+GV) у жінок дослідної групи мала тенденцію до зниження, стосовно групи порівняння.

Отримані дані свідчать про найбільшу ефективність гістерорезектоскопії та застосування прегравідарної підготовки, яка включала комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus», у складі якого містяться інозитол, вітамін С, вітамін Е, фолієва кислота, селен, глутатіон, цинк,

лютеїн, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>», та препаратом «Пелвідол», у складі якого альфа-ліпоєва кислота та магній, у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки на показники фолікулогенезу.

Отже, використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів, стосовно пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

За даними наукових джерел, застосування препаратів з антиоксидантними властивостями дозволяє не тільки нормалізувати процеси вільнорадикального окиснення, активація яких лежить в основі лейоміоми матки, але й збалансувати рівні продукції гормонів статевої системи [239, 240]. Крім того, інозитолвмісні препарати та препарати вітаміну D<sub>3</sub> підвищують ефективність ЕКЗ за рахунок покращення якості яйцеклітин та ембріонів, підвищуючи частоту настання вагітності [241, 242].

Оцінку результативності запропонованої схеми лікування безпліддя на фоні лейоміоми матки, що включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію та прегравідарну підготовку, проводили за рядом параметрів. Установлено, що частота настання вагітності була найменшою (37,8 %) в жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, яким оперативно не видаляли міоми, проте проводили прегравідарну підготовку. У першій і другій дослідних групах частота настання вагітності практично не відрізнялася та в середньому була на 7,0 % вища за дані групи порівняння, а також на 11,0% — щодо третьої групи. Варто відмітити, що у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, яким

оперативно не видаляли міоми, проте проводили прегравідарну підготовку, відносна кількість біохімічних вагітностей складала 21,4 %, що значно перевищувало отримані дані в пацієток з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (3,7 %) та в пацієток із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та лікувально-профілактичним комплексом (9,0 %), а також результати групи порівняння (12,5 %). Позаматкові вагітності діагностувалися в однієї жінки у першій А1 та відповідно в третій А3 групах.

Відносна частота настання клінічних вагітностей була найвища у першій (45,5 %) та другій (44,4 %) дослідних групах, перевищуючи дані А3 підгрупи, а також групи порівняння. Серед клінічних вагітностей найменша частка перерваних вагітностей встановлена у жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та лікувально-профілактичним комплексом (10,0 %), що була нижчою за дані першої і третьої груп відповідно на 6,0 % та 20 %, а також стосовно групи порівняння — на 11,4 %. Найнижча частота багатоплідних вагітностей діагностувалась у жінок із лейоміомою матки та прегравідарною підготовкою без оперативного видалення лейоміоми матки (в однієї пацієнтки), проте в інших групах даний показник практично не відрізнявся і коливався в межах 14,3–16,0 %. Варто відмітити, що у жінок, яким проводили операційне втручання з прегравідарною підготовкою в протоколах КОС частота пологів живим плодом практично не відрізнялася від групи порівняння, при цьому в першій групі навіть була дещо вищою (на 5,4 %). Частота пологів живим плодом в А1 групі була значно вищою стосовно результатів А3 групи (на 14,0 %), при цьому відносна кількість термінових пологів живим плодом у першій групі перевищувала на 26,0 % дані третьої групи. Передчасні пологи живим плодом встановлені у 20,0 % пацієток третьої групи, що перевищувало дані першої (на 12,0 %) і другої (на 15,0 %) груп, а також групи порівняння (5,7 %).

Лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону супроводжується

десенсибілізацією рецепторів та зменшенням виходу гонадотропіну. В результаті вісь гіпофіз-яєчники пригнічується, а гіпоестрогенний стан створюється за допомогою естрогену та прогестерону на рівні менопаузи [243]. Крім того, було продемонстровано, що введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону має прямий вплив на клітини міоми, включаючи пригнічення експресії судинного ендотеліального фактора росту, фібробластичного фактора росту та похідного тромбоцитів фактор росту [244].

Дослідження, проведене Wang Y та його колегами, продемонструвало, що агоніст гонадотропін-релізинг-гормону (аГнРГ) безпосередньо пригнічує проліферацію та індукує апоптоз клітин лейоміоми людини [245]. Крім того, Chegini N. та Kornberg L. показали, що терапія аГнРГ призводила до зменшення екстрацелюлярної сигнально-регульованої кінази, фокальної адгезійної кінази та експресії pERK1 / 2 як в лейоміомі, так і в біометрії [246]. Клінічні дослідження показали, що аГнРГ суттєво зменшує об'єм пухлини, кровотечі та симптоми, пов'язані з ЛМ [247]. Хоча ці автори зазначають також такий основний побічний ефект, як втрата мінеральної щільності кісткової тканини, тому аГнРГ можна застосовувати лише протягом нетривалого часу.

Отримані результати свідчать про найвищі частоту клінічних вагітностей та частоту пологів живим плодом у жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів. Отримані дані співставимі з рядом інших досліджень, які підтверджують вищу ефективність екстракорпорального запліднення після виконання консервативної міомектомії з видаленням інтрамуральних та субсерозних міоматичних вузлів [236]. А. Е. Мартынова та колеги [248] встановили, що в пацієток, які перенесли лапароскопічну міомектомію з приводу інтрамуральних (або у поєднанні з субсерозними) вузлів діаметром 4 см і більше перед програмою екстракорпорального



запліднення, частота настання вагітності відповідає такій у пацієнток, які не мають міоми матки, що підтверджує необхідність міомектомії. Проте деякі дослідження вказують на відсутність ефективності консервативної міомектомії на результати екстракорпорального запліднення через зміну маткового кровотоку й рецептивності ендометрія [249]. Практично однакова частота настання клінічної вагітності встановлена в жінок першої і другої групи, проте в жінок з лейоміомою матки після гістерорезектоскопії із запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів виявлялась дещо нижча частота пологів живим плодом. Відомо, що перевагами гістерорезектоскопії є збереження органа, значне зменшення операційної травми, коротка тривалість операційного втручання, легкий післяопераційний період. Проте існують наукові дані, які вказують на зниження овуляторної активності після проведення різних порожнинних втручань на матці або придатках [250]. За даними окремих авторів, ризик формування злукового процесу в порожнині матки після однієї гістероскопії становить 16 %, а після трьох і більше – близько 32 %, що призводить до атрофічної трансформації збереженого ендометрія [251, 252], що також може бути причиною нижчої ефективності даного методу. Проте найнижча частота настання клінічної вагітності у жінок третьої групи, яким не проводили оперативного видалення міоми, цілком обґрунтована через деформацію порожнини матки, що веде до зниження кровотоку, прозапальні зміни й порушення про- антиоксидантного балансу.

Слід також зазначити, що у групах А1, А2 й А3 пацієнтки пройшли курс прегравідарної підготовки перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів: комбінована терапія інозитолом у складі вітамінного комплексу «FT 500 plus», препарат вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» та альфа-ліпоева кислота й магній у складі препарату «Пелвідол». За даними наукових джерел, застосування препаратів з антиоксидантними властивостями дозволяє не тільки нормалізувати процеси

вільнорадикального окиснення, активація яких лежить в основі лейоміоми матки, але й збалансувати рівні продукції гормонів статевої системи [239, 240]. Крім того, інозитолвмісні препарати та препарати вітаміну D<sub>3</sub> підвищують ефективність екстракорпорального запліднення за рахунок покращення якості яйцеклітин та ембріонів, підвищуючи частоту настання вагітності [241, 242]. Альфа-ліпоєва кислота проявляє імуномодельючу й антиоксидантну активність, що покращує імплантацію ембріона та стимулює продукцію місцевих медіаторів, які полегшують імплантацію. Варто відмітити результати дослідження Canosa S. та співавт. [253], які показали, що прийом інозитулу, альфа-ліпоєвої та фолієвої кислоти має сприятливий вплив на молекулярну організацію zona pellucida під час дозрівання фолікулів, яка фізіологічно перебудовується під час дозрівання ооцитів [254].

Отже, використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону, консервативну міомектомію або ж гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, до якої входять вітамінний комплекс з інозитолом, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності, проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

## ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя у жінок з лейоміомою матки шляхом введення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону та міомектомії й оптимізації контрольованої оваріальної стимуляції, яка включає запропоновану прегравідарну підготовку з вітамінним комплексом з інозитолом, альфа-ліпоєвою кислотою та вітаміном D<sub>3</sub>, у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

1. У жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки виявляються порушення способу життя (низька фізична активність й нераціональне харчування), що проявляється надлишковою масою тіла й ендокринними захворюваннями, а також хронічний стрес як фактор порушення менструальної функції.

2. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу вказує на переважну більшість жінок з лейоміомою матки репродуктивного віку ((33,9 ± 7,8) роки), вторинним безпліддям (75,5 %) тривалістю (5,4 ± 0,5) року. Характерними ознаками є гіперменорея (53,1 %), дисменорея (24,6 %) та альгодисменорея (17,7 %), оперативні втручання в анамнезі (50,9 %), висока частота абортів (82,9 %) та вірогідно нижча кількість пологів, стосовно контролю (p<0,05). Серед запальних захворювань органів малого тазу домінують бактеріальний вагіноз, хронічний сальпінгофорит, гіперплазія та поліпи ендометрія, кістоподібні утворення яєчників.

3. У жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки основної групи та групи порівняння виявляється вірогідне збільшення концентрації естрадіолу на 5-7 день МЦ (відповідно на 26,72 % та 30,91 %) та достовірне зниження

прогестерону на 21-й день циклу (відповідно на 89,05 % та 107,97 %), стосовно контролю.

4. У порушенні репродуктивної функції в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки задіяні зміни специфічного та неспецифічного імунітету, які носять субкомпенсований характер за рахунок зниження потенційної здатності бактерицидної активності фагоцитарних клітин, зниження коефіцієнту активності фагоцитарних клітин на 52,4 %, збільшення імунологічного коефіцієнту та відносної кількості 0-лімфоцитів; зниження імунорегуляторного індексу на тлі зростання Т-хелперів (на 46,8 %) та Т-супресорів (на 53,6 %).

5. У жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки дисліпідемія характеризується гіперхолестеролемією (на 41,9 %), гіпертриацилгліцеролемією (на 92,2 %), а також збільшенням концентрації холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (на 72,9 %) зі зниженням рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (на 25,1 %).

6. Використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста рилізінг гормону, гістерорезектоскопію в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку у програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів (на 17,1 %), тривалість контрольованої овуляторної стимуляції (на 6,1 %), а також вірогідно покращує параметри індукції ооцитів (середню кількість фолікулів (на 16,00 %), середню кількість зрілих ооцитів (на 30,91 %), середню кількість запліднених ооцитів (на 36,00 %) та середню кількість перенесених ембріонів (на 23,08 %)), стосовно даних пацієнтів з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

7. Застосування запропонованої схеми лікування та прегравідарної підготовки в програмах допоміжних репродуктивних технологій однаковою

мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності у жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії (44,4 %) та після консервативної міомектомії (45,5 %), проте частота пологів живим плодом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнткам із субсерозними й інтрамуральними формами лейоміомами матки перед програмами ЕКЗ необхідно проводити трансвагінальне ультразвукове дослідження з визначенням розмірів та локалізації фіброматозних вузлів, що дозволить у подальшому запропонувати патогенетично обґрунтовану схему лікування, яка включає введення агоніста гонадотропін-релізинг-гормону, консервативну міомектомію лапаротомним або лапароскопічним методом та прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм у протоколах ДРТ.

2. Усім пацієнткам із субмукозним та субмукозно-інтрамуральним розташуванням міоматозних вузлів рекомендується проводити гормональну підготовку агоністами гонадотропін-релізинг-гормону («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3-х місяців) перед гістерорезектоскопією, що полегшує проведення оперативного втручання.

3. Проведення органозберігаючих оперативних втручань (гістерорезектоскопії та консервативної міомектомії) та прегравідарної підготовки вітамінним комплексом з інозитолом, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти перед протоколами ДРТ підвищує ефективність фолікулогенезу та однаковою мірою впливає на частоту настання клінічної вагітності.

4. За необхідності застосування ДРТ у хворих на лейоміому матки за 3 місяці перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів доцільно призначати комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін B8), вітамін C – 160 мг, вітамін E – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3-х місяців, препарат вітаміну D<sub>3</sub>

«Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» по 2000 Од 1-2 рази/добу залежно від концентрації 25(OH)D протягом 3-х місяців та препарат «Пелвідол» (альфа-ліпоєва кислота – 600 мг та магній – 241,2 мг) по 1 табл. 1 раз в день протягом 3-х місяців.

5. Пацієнткам з лейоміомою матки після консервативної міомектомії та гістерорезектоскопії стимуляцію суперовуляції рекомендується проводити за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «Елонва» з 2–3 дня менструального циклу. На 5–7 день протоколу, залежно від відповіді яєчників, коли розмір фолікула досягає 14–15 мм, рекомендовано призначати щоденно ант-ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг, на 8-й день після введення «Елонва» продовжувати стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» та сечовим менопаузальним гонадотропіном «Менопур» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq$  18 мм). Як тригер використовувати агоніст гонадотропін-релізінг-гормон «Диферелін» (0,2 мг/мл одноразово та через 12 годин додатково вводити даний препарат у дозі 0,1 мг/мл). Тривалість контрольованої овуляторної стимуляції та введення препаратів, у тому числі й тригера овуляції, визначати за даними ультразвукового та гормонального моніторингу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pier B. D., Bates G. W. Potential causes of subfertility in patients with intramural fibroids. *Fertil Res. Pract.* 2015. Vol. 1. P. 12.
2. Жилка Н. Я. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки. *Здоровье женщины.* 2016. № 7 (113). С. 104–106.
3. Fertility after hysteroscopic resection of submucosal myoma in infertile women / N. Ahdad-Yata, H. Fernandez, A. Nazac et al. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2016. Vol. 45, № 6. P. 563–570.
4. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки / Н. В. Авраменко, Д. Є. Барковський, О. В. Кабаченко, Д. В. Лецин. *Запорізький медичний журнал.* 2017. 19. № 3 (102). P. 381–386.
5. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes / Jei-Won Moon, Chung-Hoon Kim, Jun-Bum Kim et al. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2015. Vol. 42, № 4. P. 163–168.
6. Дорогая О. П. Оптимізація методу відновлення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2014. № 3 (48). С. 47–52.
7. Долинский А. К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. LXII, № 1. С. 42–46.
8. Семеняк А. В., Юзько О. М., Ніцович І. Р. Лейоміома матки та вагітність. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2018. Т. 7, № 2 (28). С. 93–98.
9. Deligdish L., Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of uterus. *CHn Pathol.* 2014. Vol. 23. P. 676–680.



10. Fischer K., McDannold M. J., Tempany C. M. Potential of minimally invasive procedures in the treatment of uterine fibroids: a focus on magnetic resonance-guided focused ultrasound therapy. *Int. J. Womens Health*. 2015. Vol. 7. P. 901–912.
11. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy / T. Samejima, K. Koga, H. Naake et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2015. Vol. 185. P. 28–32.
12. Юзько О. М. Трубне безпліддя: практичний погляд на проблему. *Жіночий лікар*. 2017. № 2 (70). С. 60–65.
13. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques / C. Farquhar, L. Rombauts, J. A. Kremer et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017. Vol. 5, № 5. P. CD006109.
14. Impact of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Pre-treatment on the Cumulative Live Birth Rate in Infertile Women With Adenomyosis Treated With IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study / M. Chen, L. Luo, Q. Wang et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 318.
15. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial / F. Caprio, M. D. D'Eufemia, C. Trotta et al. *J. Ovarian. Res*. 2015. Vol. 8. P. 37.
16. Laganà A. S., Garzon S., Unfer V. New clinical targets of d-chiro-inositol: rationale and potential applications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020. Vol. 16, № 8. P. 703–710.
17. Alpha lipoic acid in obstetrics and gynecology / C. Di Tucci, M. Di Feliciano, F. Vena et al. *Gynecological Endocrinology*. 2018. Vol. 34, № 9. P. 729–733.
18. Porcaro G., Angelozzi P. Uterine fibroid treatment with Vitamin D combined with Epigallocatechin gallate and Vitamin B6: a controlled pilot study. *IJMDAT*. 2021. Vol. 4. P. e300.

19. Infertility and uterine <sup>3</sup>/<sub>4</sub>broids / L. I. Zepiridis, G. F. Grimbizis, B. C. Tarlatzis et al. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 34. P. 66–73.
20. Штох Е. А., Цхай В. Б, Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. № 1. С. 22–27.
21. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders. *Int. J. Fertil.* 2013. Vol. 41. P. 135–141.
22. Пращенко Л. В., Куресько Н. О. Патогенетичні чинники виникнення без-пліддя на фоні ендокринних порушень. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2012. № 4. С. 61–65.
23. Барбе А. М., Бакун О. В. Рівень антиоваріальних антитіл у жінок з безпліддям. *Хист.* 2013. Вип. 15. С. 11.
24. Приймак І. А. Реабілітація репродуктивної функції при ендометріозі у хворих з безплідністю із застосуванням лапароскопічної хірургії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01. Вінниця, 2005. 20 с.
25. Вдовиченко Ю. П., Голяновський О. В., Лепушин В. І. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування. *Здоровые женщины.* 2012. № 3 (69). С. 52–61.
26. Саидова Р. А. Современные контрацептивы. *РМЖ.* 2000. № 11. С. 452–460.
27. Васильченко Н. П., Коржова Н. М., Ткаченко Н. М. Отдаленные клинико-физиологи-ческие аспекты различных способов хирургического лечения больных лейомиомой матки. *Акушерство и гинекология.* 2005. № 3. С. 40–44
28. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. М. : Медицинское информационное агентство, 2007. 768 с.

29. Литвин Н. В. Оцінка специфічних білків вагітності для прогнозування ранніх репродуктивних втрат у жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017. Вип. 1 (39). С. 99–103.

30. Адамян Л. В., Зайратьянц О. В., Тихомиров А. Л. Анти-пролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vitro*. *Проблемы репродукции*. 2014. № 3. С. 41–44.

31. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators / ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. *RBM Online*. 2017. Vol. 35, № 5. P. 494–510.

32. Mauro A., Martelli A., Berardinelli P. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 4. P. e95910.

33. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева, Н. Г. Соловьева и др. *Проблемы репродукции*. 2005. № 4. С. 28–32.

34. Jang W. K., Lim S. Y., Park J. C. Surgical impact on serum anti-Mullerian hormone in women with binign ovarian cyst: a retrospective study. *Obstet. Gynecol. Sci*. 2014. Vol. 57. P. 121–127.

35. Адамян Л. В., Козаченко А. В., Ревазова З. В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013. № 3. С. 22–24.

36. Shchukina N. A., Sheina E. N., Barinova I. V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Rossiysky vestnik akushera ginekologa*. 2014. № 5. P. 28–31.

37. Optimization of methods diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in woman of reproductive age / O. Doroha, I. Iarotska, A. Vitiuk, H. Strelko *Georgian medical news*. 2019. № 12 (297). P. 35–41.

38. Онищук О. Д. Оптимізація підготовки жінок з безпліддям до запліднення *in vitro* після невдалих попередніх спроб. *Здоровье женщины*. 2015. № 10 (106). С. 112–117.

39. Сімрок В. В. Гормональні показники у хворих з доброякісною патологією матки. *Ендокринологія*. 2010. Т. 5, № 1. С. 10–15.

40. Запорожан В. М., Татарчук Т.Ф., Гладчук І. З. Акушерство та гінекологія. Національний підручник. К. : ВСВ «Медицина», 2014. Т. 4. С. 290–321.

41. Бойко В. І., Терехов В. А. Диференційований підхід до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів. *Здоровье женщины*. 2016. № 7 (113). С. 57–61.

42. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева, В. Г. Абышова. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 5. С. 115–119.

43. Шаповалова А. И. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68, № 1. С. 93–101.

44. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури) / А. Г. Корнацька, І. І. Ракша, І. С. Колесниченко, Г. В. Чубей. *Здоровье женщины*. 2015. № 1 (97). С. 10–13.

45. Сторожук М. С., Проценко О. О., Мартинишин О. Б. Клінічна характеристика жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки. *Здоровье женщины*. 2012. № 7 (73). С. 16–157.

46. Алексенко О. О., Медведева Л. С., Медведев М. В. Интрамуральная лейомиома тела матки и фертильность : обзор литературы. *Медицинские перспективы*. 2015. Т. 10, № 4. С. 10–15.
47. Сидорова И. С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). Миома матки : под ред. И. С. Сидоровой. М. : МИА, 2003. С. 5–66.
48. Ведение беременности и родов у пациенток с миомой матки и рубцом на матке после консервативной миомэктомии / Р. И. Шалина, М. А. Курцер, Н. Г. Аминтаева и др. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2004. Т. 3, № 2. С. 20–25.
49. Bulletti C., De Ziegler D., Polli V. The role of leiomyomas in infertility. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2014. Vol. 6, № 4. P. 441–445.
50. Guven S., Kart C., Unsal M. A., Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI – ET outcome *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. P. 102.
51. Miller C. E, Johnston M., Rundell M. Laparoscopic myomectomy in the infertile woman. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2010. Vol. 3, № 4. P. 525–532.
52. The effects of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis / S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy et al. *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25, № 2. P. 418–429.
53. Clark N. A., Mumford S. L., Segars J. H. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26, № 3. P. 151–161.
54. Tristan M., Orozco L. J., Steed A. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 8. CD 007687.
55. Штрыголь С. Ю., Герасимов А. М. Сульфат магния как средство лечения вторичной гипоестрогении. *Фармакотерапия*. 2006. № 2. С. 23–26.

56. Кулаков В. И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных. *Акушерство и гинекология*. 2006. С. 4–8.
57. Куряк А., Михайлова А., Купешич С. Трансвагинальный цветовой Допплер. С.-Пб. *Пертополис*. 2001. С. 11–59.
58. Саидова Р. А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции. *РМЖ*. 2002. Т. 10, № 7. С. 19.
59. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects / J. Dal, B. Vural, E. Caliskan et al. *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 1. P. 224–227.
60. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология. М., 2010. Т. 1. 259 с.
61. Regulation Of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding / H. Crithley, R. Kelly, D. Baird, R. Brenner. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2006. Vol. 4, Suppl. 1. P. 114–125.
62. Ultrasound diagnosis in the planning of organ-sparing surgery for uterine myoma / S. N. Buyanova, N. A. Shchukina, M. Chechneva, E. L. Babunashvili. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018. № 6. С. 83–87.
63. Саидова Р. А., Макацария А. Д. Избранные лекции по гинекологии. М. : Триада, 2005. 256 с.
64. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии : Руководство для акушеров-гинекологов, эмбриологов, специалистов, занимающихся организацией здравоохранения / В. И. Кулакова и др. М. : МИА, 2005. 589 с.
65. Тарасова М. А., Ярмолинская М. И. Дисфункциональные маточные кровотечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004. № 1. С. 77–81.

66. Романенко Т. Г., Донченко Т. Н. Дифференцированный подход к назначению гормональной контрацепции у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2006. № 3 (28). С. 15–18.
67. Цинтар С. А. Рівень статевих гонадотропних гормонів при гіперплазіях ендометрія у жінок з пременопаузальними кровотечами. *Буковинський медичний вісник*. 2004. Т. 8, № 1. С. 127–128.
68. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding / S. Kelekci, E. Kaya, M. Alan et al. *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 682–686.
69. Myomectomy: laparoscopy or laparotomy / E. Darai, B. Deval, C. Darles et al. *Contracept Fertil Sex.* 2010. Vol. 24, № 10. P. 751–756.
70. Прилепская В. Н. Гинекология. Монография. М., 2000. С. 145–146.
71. Hysteroscopy after uterine  $\frac{3}{4}$ broid embolization: evaluation of intrauterine  $\frac{3}{4}$ ndings in 127 patients / M. Mara, P. Horak, K. Kubinova et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012. Vol. 38. P. 823–831.
72. Сыромятникова С. А., Базина М. И., Егорова А. Т. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013. № 1. С. 14–18.
73. Айламазян Э. К., Рябцева И. Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. *Библ. практ. врача*. М. : Медиц. Книга. 2003. С. 97–99.
74. Адамян Л. В., Киселев С. И., Зурабиани З. Р. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2007. № 3. С. 40–44.

75. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ / А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, М. З. Дугиева и др. *Медицинский совет*. 2017. № 3. С. 138–142.

76. Sabry M., Al-Hendry A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. Vol. 2012. P. 943635.

77. Панфамиров Ю. Н., Заболотнов В. А., Карапетян О. В. Органосберегающий подход в лечении миомы матки. *Здоровые женщины*. 2013. № 1 (77). С. 162–164.

78. Принципы лечения лейомиомы матки / Н. В. Косей, Л. А. Васильченко, Э. И. Сухоробрал, И. И. Шокало. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1 (3). С. 14–20.

79. Емельянов С. И., Матвеев Л. Н., Феденко В. В. Лапароскопическая хирургия: прошлое и настоящее. *Эндоскопическая хирургия*. 2005. № 2. С. 5–8.

80. Доброхотова Ю. Э., Макаров О. В. Синдром постгистерэктомии. М., 2011. 14 с.

81. Корекція міжгормональних відношень андрогенів і глюкокортикоїдів у комплексному лікуванні загрози передчасного переривання вагітності / В. М. Беседін, Я. М. Романишин, І. Т. Філіп'юк, Ю. І. Огородник. *Практична медицина*. 2007. № 7–8. С. 23–26.

82. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu et al. *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. P. 260–273

83. Малышев Л. К. Способ ушивания раневого ложа после удаления шеечно-перешеечных миоматозных узлов. *Проблемы хирургии в акуш. и гинекологии* : тез. докл. I съезда рос. ассоциации акушеров-гинекологов. М., 2005. С. 202–203.



84. Pohl O., Zobrist R. H., Gotteland J.-P. The clinical pharmacology and pharmacokinetics of ulipristal acetate for the treatment of uterine  $\frac{3}{4}$ broids. *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22, № 4. P. 476–483.
85. Eim J. LAVH after treatment by GnRH analogs. *5th Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy*. Bratislava, 2010. P. 89.
86. Шилова М. Н. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в комплексном лечении больных при сочетании бесплодия и миомы матки : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01. М., 2007. 20 с.
87. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol / G. Griesinger, R. G. Verweij, D. Gates et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 3. P. e0149615.
88. Косей Н. В., Кваша Т. І., Борис О. М. Особливості трофічних змін слизової оболонки вагіни у жінок з природною та хірургічною менопаузою. *Педіатрія, акушерство та ганекологія*. 2012. № 1. С. 93–98.
89. Ландеховский Ю. Д. Консервативная миомэктомия и ранний послеоперационный период. *Врач*. 2012. № 12. С. 18–20.
90. Poncelet C., Benifla J. L., Batallan A. Myoma and infertility: analysis of the literature. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2014. Vol. 29, № 6. P. 413–421.
91. Нові погляди на лікування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку / А. Г. Корнацька, О. О. Ревенько, І. С. Колесніченко та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 4 (36). С. 82–85.
92. Pohl O., Osterloh I., Gotteland J. P. Ulipristal acetate – safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10–50 mg per day. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013. Vol. 38, № 4. P. 314–320.

93. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment / M. Engman, S. Varghese, Lagerstedt Kr. Robinson et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 12. P. e80114.

94. Носенко О. М., Скіданова К. А. Передопераційна терапія лейоміоми матки. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2014. Т. 19. № 1. С. 27–31.

95. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В. Лейомиома матки. Современные принципы лечения. *Дайджест професійної медичної інформації «Зростає малюк!»*. 2009. № 22–23. С. 1–24.

96. Панфамиров Ю. Н., Заболотнов В. А., Рыбалка А.Н., Актуальность органосохраняющего лечения миомы матки. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2012. № 1 (52). – С 158 – 164.

97. Cobellis L., Pecori E., Cobellis G. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014. Vol. 84, № 1. P. 87–93.

98. Walker W. J., Pelage J. P. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *VJOG*. 2012. Vol. 109. P. 1262–1272.

99. Чайка К. В., Писарева О. Л. Комплексное эндохирургическое лечение женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. Т. 18, № 3. С. 63–67.

100. Шарафутдинов Б. М., Акберов Р. Ф., Шарафеев А. З. Оптимизация рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий при лечении больных с миомами матки и маточными кровотечениями. *Практическая медицина*. 2015. № 1 (86). С. 94–97.

101. Особливості перебігу післяопераційного періоду у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій / О. В. Литвиненко, А. М. Громова, Л. А. Нестеренко та ін. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 105–108.

102. Uterine leiomyomas: MR imaging guided focused ultrasound surgery – results of different treatment protocols / F. M. Fennessy, C. M. Tempany, N. J. McDannold et al. *Radiology*. 2007. Vol. 243, № 3. P. 885–893.

103. Стрижаков А. Н., Давидов А. И., Чочаева Е. М. Возможности и перспективы консервативной миомэктомии с позиций сохранения репродуктивной функции женщины. *Анналы хирургии*. 2016. № 21 (1–2). С. 32–41.

104. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization / H. M. Fatemi, J. C. Kasius, A. Timmermans, J. van Disseldorp. *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25, № 8. P. 1959–1965.

105. Даниленко О. Г., Корнацька А. Г. Використання ендохірургії в лікуванні маткового чинника безпліддя. *Здоровье женщины*. 2013. № 5 (81). С. 12–13.

106. Smit J. G., Kasius J. C., Eijkemans M. J. C. The inSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial. Randomized Controlled Trial. *BMC Womens Health*. 2012. Vol. 8. P. 12–22.

107. Тумабаева С. Д., Есенгулова А. М., Баймуханбетова Ж. Н. Оценка эффективности гистерорезектоскопии в лечении субмукозной миомы матки. *Вестник КазНМУ*. 2016. № 4. С. 1–3.

108. Место биполярной гистерорезекции в лечении больных с субмукозной миомой матки / В. Г. Бреусенко, О. И. Мишиева, И. В. Караченцова и др. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. Т. 60, № 5. С. 18–24.

109. Wood C. Gynaecological operative laparoscopy: Current Status and future development. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 8. P. 4.

110. Чайка В. К. Бесплодный брак: практическое руководство. Донецк : ЧП «Лавис», 2012. 384 с.

111. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016. Вип. 2 (38). С. 393–395.

112. Юзько О. М., Руденко Н. Г. Досягнення та проблемні питання репродуктології України. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017. Вип. 2 (40). С. 306–311.

113. Mor V. R. Modern aspects of the infertility problem. *Хист*. 2013. Вип. 15. С. 7.

114. Заболотько В. М. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. К. : ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2017. 28 с.

115. Лесовська С. Г. Стан упровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Слово о здоров'ї*. 2017. № 2. С. 12–14.

116. Пирогова В. И. Инновационные подходы к преодолению бесплодия в супружестве. *Здоровье женщины*. 2014. № 9 (95). С. 37–41.

117. Стан здоров'я населення в Україні за 2016 рік: аналітично-статистичний довідник. К. : ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2017. 325 с.

118. Безпліддя : навчальний посібник / А. Ю. Щербаков, В. Ю. Щербаков, О. О. Новікова, Д. М. Шаповал. Харків, 2016. 95 с.

119. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis / L. van Loendersloot, M. van Wely, J. Limpens et al. *Human Reproduction Update*. 2010. Vol. 16, № 6. P. 577–589.

120. Effectiveness of GnRH Antagonist in the Management of Subfertile Couples Undergoing Controlled Ovarian Stimulation and Intrauterine Insemination: A Meta-Analysis / S. Luo, S. Li, S. Jin, Y. Zhang. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 10. P. e109133.

121. Al-Inany H. G., Youssef M. A., Ayeleke R. O. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 4. P. CD001750.

122. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome / P. Jain, M. Jain, C. Haldar et al. *J. Human Reprod. Sci.* 2013. Vol. 6, № 4. P. 253–258.

123. Значение медикаментозной прегравидарной подготовки в реализации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом / Л. Н. Щербакова, П. А. Гаврикова, А. А. Куприян и др. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018. Т. 27, № 4. С. 18–22.

124. Хміль М. С. Прегравідарна підготовка пацієток із синдромом полікістозних яєчників у програмах екстракорпорального запліднення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2017. № 4 (74). С. 29–34.

125. Гокоєва Е. А. Стан імунологічної реактивності організму вагітних при невиношуванні та шляхи її корекції : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 К., 2004. 95 с.

126. Современные технологии подготовки пациенток с патологией эндометрия вирусной этиологии к применению программ вспомогательных репродуктивных технологий / О. А. Мелкорезова, Н. В. Башмакова, А. Е. Есарева и др. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018. Т.18, № 1. С. 19–24.

127. Acupuncture in improving endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhong, F. Zeng, W. Liu et al. *BMC Complement Altern. Med.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 61.

128. Compliance with iron folic acid and associated factors among pregnant women through pill count in Hawassa city, South Ethiopia: a

community based cross-sectional study / Z. Y. Kassa, T. Awraris, A. K. Daba et al. *Reprod. Health*. 2019. Vol. 16. P. 14.

129. Assessment of adherence to Iron and folic acid supplementation and prevalence of Anemia in pregnant women Ismailia governorate / M. Zakia, M. D. Ibrahim, M. D. H. Seham Abd El-Hamid et al. *Egypt. Med. J.* 2011. Vol. 79, № 2. P. 115–121.

130. Begum S. Factors associated with adherence to Iron Folic acid supplementations during Pregnancy in Uttar Pradesh. *Indian Journal of Maternal and Child Health*. 2012. Vol. 12, № 2. 6 p.

131. Нарушение в системе гемостаза у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител при гестозе / И. В. Пономарева, Ж. А. Городничева, Л. В. Ванько, С. И. Ходова. *Акушерство и гинекология*. 2009. № 3. С. 20–22.

132. Хміль С. В., Хміль М. С. Ефективність застосування прегравідарної підготовки у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників в програмах допоміжних репродуктивних технологій при застосуванні протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами та тригером агоністом. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4 (89). С. 73–76.

133. A Window on Cyclitols: Characterization and Analytics of Inositols / H. Al-Suod, M. Ligor, I. A. Ratiu et al. *Phytochem. Lett.* 2017. Vol. 20. P. 507–519.

134. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2013. № 8. С. 37–43.

135. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine–Metabolic Profile in PCOS / A. Wojciechowska, A. Osowski, M. Jó'zwick et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 5787.

136. Lerner J. D-Chiro-Inositol – Its Functional Role in Insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002. Vol. 3. P. 47–60.

137. Носенко О. М., Новікова О. В. Інозитолі в репродуктивній медицині (огляд літератури). *Репродуктивна ендокринологія.* 2020. № 6 (56). С. 23–34.

138. Хміль С. В., Кулик І. І., Микула Р. П. Антиоксидантна терапія у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2018. № 4 (78). С. 56–63.

139. Effects of a combination of alpha lipoic acid and myo-inositol on insulin dynamics in overweight/obese patients with PCOS / A. D. Genazzani, G. Despini, S. Santagni et al. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 3, № 3. P. 140.

140. Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome / F. Fruzzetti, A. Capozzi, A. Canu, S. Lello. *Gynecological Endocrinology.* 2019. Vol. 35, № 6. P. 506–510.

141. Aslfalah H., Jamilian M., Khosrowbeygi A. Elevation of the adiponectin/leptin ratio in women with gestational diabetes mellitus after supplementation with alpha-lipoic acid. *Gynecological Endocrinology.* 2019. Vol. 35, № 3. P. 271–275.

142. Vaginal alpha-lipoic acid shows an anti-inflammatory effect on the cervix, preventing its shortening after primary tocolysis. A pilot, randomized, placebo-controlled study / G. Grandi, L. Pignatti, F. Ferrari et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017. Vol. 30, № 18. P. 2243–2249.

143. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid and myo-inositol supplementation on the oocyte environment of infertile obese women: A preliminary study / C.

Noviellia, G. M. Anellia, F. Lissosa et al. *Reproductive Biology*. 2020. Vol. 20, № 4. P. 541–546.

144. Levine M. J., Teegarden D. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol increases the expression of vascular endothelial growth factor in C3H10T1/2 mouse embryo fibroblasts. *J. Nutr.* 2004. Vol. 134, № 9. P. 2244–2250.

145. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts / D. Barrera, E. Avila, G. Hernández et al. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008. Vol. 6, № 1. P. 3.

146. Vitamin D and placental-decidual function / K. N. Evans, J. N. Bulmer, M. D. Kilby, M. Hewison. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004. Vol. 11, № 5. P. 263–271.

147. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization / S. Ozkan, S. Jindal, K. Greenseid et al. *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, № 4. P. 1314–1319.

148. Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102, № 2. P. 460–468.

149. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles / B. J. Rudick, S. A. Ingles, K. Chung et al. *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101, № 2. P. 447–452.

150. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI / N. P. Polyzos, E. Anckaert, L. Guzman et al. *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29, № 9. P. 2032–2040.

151. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility / S. F. Butts, D. B. Seifer, N. Koelper et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 104, № 2. P. 369–378.



152. Комісаренко Ю. І., Бобрик М. І., Сидорова І. В. Вітамін Д: потенціал клінічних рішень у практиці лікаря. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 6 (20). С. 105–108

153. Цисар Ю. В., Андрієць О. А. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку. *Буков. мед. вісн.* 2011. Т. 15, № 2. С. 130–134.

154. Relevance of vitamin D in reproduction / J. Luk, S. Torrealday, G. N. Perry, L. Pal. *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27, № 10. P. 3015–3027.

155. Vitamin D and aspects of female fertility / N. Voulgaris, L. Papanastasiou, G. Piaditis et al. *Hormone (Athens)*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 5–21.

156. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури) / С. В. Хміль, І. В. Корда, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4 (74). С. 97–103.

157. Погляди репродуктолога на лейоміому матки (огляд літератури) / С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, О. Р. Любашевська, Н. Д. Коблош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 78–82.

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

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

160. Наказ МОЗ і НАМН України № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» від 29.11.13. р. Методика організації діяльності системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2014. № 1. С. 12–27.

161. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf/>

162. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М. : МИА, 2011. 247 с.

163. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Фролов В. М., ред. Клінічна та лабораторна імунологія: національний підручник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів вищих медичних закладів (факультетів) IV рівня акредитації та вищих медичних закладів післядипломної освіти. Київ : Полиграф плюс, 2012. 922 с.

164. Імунологія: підручник для лікарів-курсантів післядипломної освіти, лікарів-інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко та ін., ред. Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. С. 120–145.

165. Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases / R. Fu, Q. Shen , P. Xu et al. *Mol. Neurobiol.* 2014. Vol. 49, № 3. P. 1422–1434.

166. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, № 2. P. 255–323.

167. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями / Рос. об-во 147 дерматовенерологов и косметологов. М. : Деловой экспресс, 2012. С. 110–112.

168. Критерії оцінки якості яйцеклітин у програмах екстракорпорального запліднення / С. В. Хміль, М. С. Хміль, Р. П. Микула, Л. Б. Пелех, Р. Б. Баран. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 144–147.

169. Авраменко Н. В. Сучасні можливості кріобіології під час лікування безпліддя, збереження та відновлення фертильності. *Патологія*. 2013. № 3 (29). С. 5–11.

170. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination./ M. Kuwayama, G.Vajta, S. Ieda et al. *Reprod Biomed Online*. 2005. Vol. 11. № 5. P 608 – 614.

171. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Характеристика параметрів фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С 100–106.

172. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Результативність гістерорезектоскопії у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 4 (158). С. 209–214.

173. Soave I., Marci R. From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Current Medical Research and Opinion*. 2018. Vol. 34, № 11. P. 1877–1879.

174. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women / E. M. Sommer, A. Balkwill, G. Reeves et al. *Eur. J. Epidemiol*. 2015. Vol. 30, № 6. P. 493–495.

175. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis / T. Maruo, N. Ohara, J. Wang et al. *Hum. Reprod. Update*. 2004. Vol. 10. P. 207–209.

176. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek, P. Yin, M. Ono et al. *Hum. Reprod. Update*. 2015. Vol. 21. P. 1–12.

177. Shen M., Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015. P. 29478.

178. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Management of women with infertility and uterine leiomyoma in assisted reproductive technology programs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 344–357.

179. Дроздовська Ю. Б. Аналіз факторів порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2020. № 4 (86). С. 91–96.

180. Дроздовська Ю. Б. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2018. С. 179–181.

181. Дроздовська Ю. Б. Особливості змін естрадіолу у різні періоди менструального циклу у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-ти річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2019. С. 69–70.

182. Дроздовська Ю. Б. Оцінка оваріального резерву в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 86–91.

183. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Evaluation of the effectiveness of a proposed approach to treat infertility against the background of uterine leiomyoma, which includes treatment with a releasing hormone agonist,

hysteroresectoscopy or conservative myomectomy, and pre-pregnancy treatment in assisted reproductive technology programs. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020. № 40. P. 54–60.

184. Дроздовська Ю. Б. Оцінка ефективності запропонованої схеми лікування жінок із лейоміомою матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2020. С. 56.

185. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath. *BJOG*. 2017. Vol. 124, № 10. P. 1501–1512.

186. Kempson R. L., Hendrickson M. R. Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. *Mod. Pathol.* 2000. Vol. 13. P. 328–342.

187. Flake G. P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ. Health Perspect.* 2003. Vol. 111. P. 1037–1054.

188. Wise L. A., Laughlin-Tommaso S. K. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 59. P. 2–24.

189. Epidemiology of uterine myomas: a review / R. Sparic, L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli. *Int. J. Fertil Steril.* 2016. Vol. 9. P. 424–435.

190. Influence of vitamin D and transforming growth factor  $\beta$ 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, A. Słabuszewska-Jóźwiak et al. *Fertil Steril.* 2016. Vol. 106, № 07. P. 1787–1792.

191. Role of vitamin D in uterine fibroid biology / S. Brakta, J. S. Diamond, A. Al-Hendy et al. *Fertil Steril.* 2015. Vol. 104, № 03. P. 698–706.

192. Mitro S. D., Zota A. R. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: findings from NHANES, 2001–2006. *Reprod. Toxicol.* 2015. Vol. 57. P. 81–86.

193. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas / A. Paffoni, E. Somigliana, P. Vigano' et al.. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, № 08. P. E1374–E1378.

194. Environmental tobacco smoke and risk of late-diagnosis incident fibroids in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) / J. Y. Wong, P. Y. Chang, E. B. Gold et al. *Fertil Steril.* 2016. Vol. 106, № 05. P. 1157–1164.

195. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a casecontrol study / Y. J. Tak, S. Y. Lee, S. K. Park et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 46. P. e5325.

196. Investigation of cardiovascular disease risk in women with uterine leiomyomas / V. Korkmaz, E. Ozkaya, S. Özer Kadife et al. *Ir. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 185, № 03. P. 689–693.

197. Uterine fibroids and cardiovascular risk / O. Uimari, J. Auvinen, J. Jokelainen et al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31, № 12. P. 2689–2703.

198. Comorbid medical conditions in women undergoing uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids and adenomyosis / H. Charles, M. Groenwald. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013. Vol. 24, № 4, Suppl. P. S152.

199. Patients with uterine leiomyoma exhibit a high incidence but low mortality rate for breast cancer / T. C. Shen, T. C. Hsia, C. L. Hsiao et al. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 20. P. 33014–33023.

200. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women / E. E. Marsh, A. Al-Hendy, D. Kappus et al. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2018. Vol. 27, № 11. P. 1359–1367.

201. Наконечна А. В. Стан емоційної сфери жінок із безпліддям при повторному застосуванні протоколу екстракорпорального запліднення. *Укр. мед. часопис*. 2018. № 6 (128). С. 38–39.

202. A Systematic Literature Review of Comorbidities and Symptoms among Uterine Fibroids Patients between 2000 and 2013 / A. M. Soliman, H. Yang, E. X. Du et al. *Value in Health*. 2016. № 19. P. A172.

203. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study / J. Monleón, M. L. Cañete, V. Caballero et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018. Vol. 226. P. 59–65.

204. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer / S. E. Johnatty, C. J. R. Stewart, D. Smith et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 3621.

205. Associations between medical conditions and breast cancer risk in Asians: a nationwide population-based study in Taiwan / S. C. Chuang, G. J. Wu, Y. S. Lu et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0143410.

206. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing / M. Mehine, E. Kaasinen, N. Makinen et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 1. P. 43–53.

207. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20, № 2. P. 194–216.

208. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy / K. N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki et al. *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25, № 3. P. 642–653.

209. Moravek M. B., Bulun S. E. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 27, № 4. P. 276–283.

210. Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma / C. Benassayag, M. J. Leroy, V. Rigourd et al. *The American journal of physiology*. 1999. Vol. 276. P. E1112–1118.

211. Estrogen receptor alpha and beta expression in uterine leiomyomas from premenopausal women / A. J. Jakimiuk, M. Bogusiewicz, R. Tarkowski et al. *Fertility and sterility*. 2004. Vol. 82 (Suppl. 3). P. 1244–1249.

212. The associations between the polymorphisms of the ER-alpha gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM) / Y. Feng , X. Lin , S. Zhou et al. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 34. P. 3077–3082.

213. Shozu M., Murakami K., Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Seminars in reproductive medicine*. 2004. Vol. 22. P. 51–60.

214. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994. Vol. 78. P. 736–743.

215. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism / H. Sumitani, M. Shozu, T. Segawa et al. *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. P. 3852–3861.

216. Cermik D., Arici A., Taylor H. S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertility and sterility*. 2002. Vol. 78. P. 979–984

217. CCAAT/enhancer binding protein beta regulates aromatase expression via multiple and novel cis-regulatory sequences in uterine leiomyoma / H. Ishikawa, V. Fenkci, E. E. Marsh et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008. Vol. 93. P. 981–991.



218. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / H. Ishikawa, K. Ishi, V. A. Serna et al. *Endocrinology*. 2010. Vol. 151. P. 2433–2442.

219. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux et al. *Human reproduction*. 1999. Vol. 14. P. 2844–2850.

220. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis / S. Lamminen, I. Rantala, H. Helin et al. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1992. Vol. 34. P. 111–114.

221. Interleukin-6-174G/C polymorphism in breast cancer and uterine leiomyoma patients: A population-based case control study / K. V. Litovkin, V. P. Domenyuk, V. V. Bubnov, V. N. Zaporozhan. *Exp. Oncol*. 2007. Vol. 29. P. 295–298.

222. Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone / O. Kurachi, H. Matsuo, T. Samoto, T. Maruo. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. Vol. 86. P. 2275–2280.

223. Expression of mRNA for chemokines and chemokine receptors in tissues of the myometrium and uterine leiomyoma / K. A. Syssoev, N. V. Kulagina, A. B. Chukhlovin et al. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2008. Vol. 145. P. 84–89.

224. Walker C. L., Stewart E. A. Uterine fibroids: The elephant in the room. *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1589–1592.

225. Nonrandom cytogenetic changes in leiomyomas of the female genitourinary tract. A report of 35 cases / M. Kiechle-Schwarz, C. Sreekantaiah, C. S. Berger et al. *Cancer Genet. Cytogenet*. 1991. Vol. 53. P. 125–136.

226. Walker C. L., Hunter D., Everitt J. I. Uterine leiomyoma in the Eker rat: A unique model for important diseases of women. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003. Vol. 38. P. 349–356.

227. Cook J. D., Walker C. L. The Eker rat: Establishing a genetic paradigm linking renal cell carcinoma and uterine leiomyoma. *Curr. Mol. Med.* 2004. Vol. 4. P. 813–824.

228. Genome-Wide DNA Methylation Indicates Silencing of Tumor Suppressor Genes in Uterine Leiomyoma / A. Navarro, P. Yin, D. Monsivais et al. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. P. e33284.

229. Histone Deacetylase 6 Regulates Estrogen Receptor  $\alpha$  in Uterine Leiomyoma / L. H. Wei, P. L. Torng, S. M. Hsiao et al. *Reprod. Sci.* 2011. Vol. 18. P. 755–762.

230. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: Disruption of their signalling in uterine fibroid / P. Ciarmela, E. Bloise, P. C. Gray et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 755–765.

231. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma / M. S. Islam, O. Protic, P. Stortoni et al. *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 178–193.

232. Expression and hormonal regulation of monocyte chemotactic protein-1 in myometrium and leiomyomata / I. Sozen, D. L. Olive, A. Arici. *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 69. P. 1095–1102.

233. Activity of matrix metalloproteinase-2 and-9 and contents of their tissue inhibitors in uterine leiomyoma and corresponding myometrium / M. Bogusiewicz, M. Stryjecka-Zimmer, K. Postawski et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23. P. 541–546.

234. Kim J. J., Sefton E. C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 358. P. 223–231

235. Activin A in Inflammation, Tissue Repair, and Fibrosis: Possible Role as Inflammatory and Fibrotic Mediator of Uterine Fibroid Development and Growth / O. Protic, M. S. Islam, S. Greco et al. *Semin. Reprod. Med.* 2017. Vol. 35. P. 499–509.

236. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies / E. S. Surrey, D. A. Minjarez, J. M. Stevens, W. B. Schoolcraft. *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83, № 5. P. 1473–1479.

237. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance / M. A. Seoud, R. Patterson, S. J. Muasher, C. C. Coddington 3rd. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992. Vol. 9, № 3. P. 217–221.

238. Saridoğan E., Saridoğan E. Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2019. Vol. 20, № 1. P. 55–59.

239. The Biological Variation of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for SHBG as a Surrogate Marker of Insulin Resistance / V. Jayagopal, E. S. Kilpatrick, P. E. Jennings et al. *JCEM.* 2003. Vol. 88, № 4. P. 1528–1533.

240. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33, № 6. P. 981–1030.

241. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections.* 2017. Vol. 6, № 8. P. 647–658.

242. Vitamin D improves the outcome of in vitro fertilization (IVF) in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance / J. Zhao, S. Liu, Y. Wang et al. *Minerva med.* 2019. Vol. 110, № 3. P. 199–208.

243. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102, № 3. P. 630–639.

244. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications / M. A. Borahay, M. R. Asoglu, A. Mas et al. *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 24, № 9. P. 1235–1244.

245. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells / Y. Wang, H. Matsuo, O. Kurachi, T. Maruo. *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146, № 3. P. 447–456.

246. Chegini N., Kornberg L. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003. Vol. 10, № 1. P. 21–26.

247. Lethaby A. E., Vollenhoven B. J. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 22, № 2. P. 307–331.

248. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия / А. Е. Мартынова, В. Ю. Смольникова, Т. А. Демура, Е. А. Коган. *Акушерство и гинекология.* 2013. № 2. С. 57–61.

249. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age / P. C. Klatsky, D. E. Lane, I. P. Ryan, V. Y. Fujimoto. *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22, № 2. P. 521–526.

250. Laparoscopic myomectomy in patients with uterine myomas associated with infertility / A. Hackethal, A. Westermann, G. Tchartchian et al. *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* 2011. Vol. 20, № 6. P. 338–345.

251. Hysterosalpingography finding in intra uterine adhesion (Asherman's syndrome): a pictorial essay / F. Ahmadi, S. Siahbazi, F. Akhbari et al. *Int. J. Fertil. Steril.* 2013. Vol. 7, № 3. P. 155–160.

252. A 10-year review of the clinical presentation and treatment outcome of Asherman's syndrome at a center with limited resources / I. U. Takai,

A. S. Kwayabura, E. A. Ugwa et al. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2015. Vol. 5, № 6. P. 442–446.

253. 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 / S. Canosa, C. Paschero, A. Carosso et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 9. P. 2949.

254. Zona pellucida gene mRNA expression in human oocytes is related to oocyte maturity, zona inner layer retardance and fertilization competence / S. Canosa, T. Adriaenssens, W. Coucke et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2017. Vol. 23, № 5. P. 292–303.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

1. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури) / С. В. Хміль, І. В. Корда, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 4 (74). С. 97–103.
2. Погляди репродуктолога на лейоміому матки (огляд літератури) / С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, О. Р. Любашевська, Н. Д. Коблош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2. С. 78–82.
3. Дроздовська Ю. Б. Оцінка оваріального резерву в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 2. С. 86–91.
4. Дроздовська Ю. Б. Аналіз факторів порушення репродуктивної функції в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2020. № 4 (86). С. 91–96.
5. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Management of women with infertility and uterine leiomyoma in assisted reproductive technology programs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 344–357.
6. Khmil S. V., Drozdovska Yu. B. Evaluation of the effectiveness of a proposed approach to treat infertility against the background of uterine leiomyoma, which includes treatment with a releasing hormone agonist, hysteroscopy or conservative myomectomy, and pre-pregnancy treatment in assisted reproductive technology programs. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020. № 40. P. 54–60.

7. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Результативність гістерорезектоскопії у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 4 (158). С. 209-214.

8. Хміль С. В., Дроздовська Ю. Б. Характеристика параметрів фолікулогенезу у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С 100–106.

9. Дроздовська Ю. Б. Особливості акушерсько – гінекологічного анамнезу жінок з безпліддям на тлі лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2018. С. 179–181.

10. Дроздовська Ю. Б. Особливості змін естрадіолу у різні періоди менструального циклу у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-ти річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2019. С. 69–70.

11. Дроздовська Ю. Б. Оцінка ефективності запропонованої схеми лікування жінок із лейоміомою матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль : «Укрмедкнига», 2020. С. 56.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

- підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) *(публікація)*;
- всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 4–5 квітня 2019 р.) *(публікація)*;
- підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 165-ти річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(публікація)*;
- пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 3–4 жовтня 2019 р.) *(публікація)*;
- підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27–28 лютого 2020 р.) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Імплементація міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (м. Тернопіль, 13–14 листопада 2020 р.) *(публікація)*.



## ДОДАТОК В.1



МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР «iVIMED»

Центр МОЗ України  
в/а 06.06.2013 р. серія АС №197575  
1380 44 500-9646, +380 98 956-7473,  
+380 95 492 7161, info@ivimed.com.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

ТОВ «Родинне джерело»

док. мед. наук Стрелко Г.В.

21 грудня 2020 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. Заклад – розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
1. Джерело інформації: С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 2018, № 4 (78) 51-55.
3. Місце та термін впровадження: ТОВ «Родинне джерело» з 2018 року по 2020 рік.
4. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
5. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Родинне джерело».

Відповідальний за впровадження



док. мед. наук Стрелко Г.В.

## ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної



Тернопільського національного  
 медичного університету  
 імені І.Я. Горбачевського  
 МОЗ України

проф. Шульгай А. Г.

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: ефективність гістерорезектоскопії на результати лікування безпліддя у жінок з лейоміомою матки.
2. Заклад – розробник: ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. Джерело інформації: С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з 2018 року по 2020 рік.
5. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Зав. каф. акушерства та гінекології,

ННІ ПО, док.мед.наук, професор

А.В.Бойчук

*Dr. Boychuk*

## ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ»

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



проф. Шульгай А. Г.  
\_\_\_\_\_ 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, П. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. *Місце та термін впровадження:* кафедра акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» МОЗ України з 2019 року по 2020 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок з з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Зав. кафедри акушерства та гінекології №1  
док.мед.наук, професор

 Д.М. Маланчук

## ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

Державного МОЗ України

Дроздовчак І.С.

16 2020 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва протоколу про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович, Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. *Місце та термін впровадження:* Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України з 2019 року по 2020 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зуважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України.

Відповідальний за впровадження  
Заступник директора з  
організаційно - методичної роботи

Я.В.Босацький

## ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор



КНП «ТОКПЦ «Мати і дитини» ТОР

кан.мед. наук Овчарук В.В

«    »    2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безплідням на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. *Місце та термін впровадження:* Комунальний заклад Тернопільської обласної ради Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» з 2018 року по 2020 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу КНП «ТОКПЦ «Мати і дитини» ТОР.

Завідуючий консультативної жіночої

консультації з центром планування сім'ї

Кашуба П. В.

## ДОДАТОК В.6



З А Т В Е Р Д Ж У Ю  
 Генеральний директор  
 ТОВ «Клініка професора С. Хміля  
 у Львові»

проф. Хміля С. В.

« 11 » 05 2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
3. *Джерело інформації:* В. Хміля, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміля, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безплідням на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Клініка професора С.Хміля у Львові» з 2018 року по 2020 рік.
5. *Результати впровадження:* запропонований оптимальний алгоритм лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом об'рунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Медичний директор

*О. Зв'яз*

О.П. Цепенда

## ДОДАТОК В.7



## 1. АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. Назва пропозиції про впровадження: оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
3. Заклад – розробник: ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».
4. Джерело інформації: С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безплідням на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
5. Місце та термін впровадження: ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» в з 2018 року по 2020 рік.
6. Результати впровадження: підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
7. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».

Медичний директор

  
 П.Я. Чудійович

## ДОДАТОК В.8



ДАМІЯ

**МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР  
РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВ'Я**

Ліц. МОЗУ АЕ № 638992 від 25.06.2015р.

м.Івано-Франківськ, вул.Федьковича 112 Б, тел. 0342 52-40-04, 099 443 35 35, 098 499 42 42  
www.damia.com, damiyaif@gmail.com

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

ТОВ Медичний центр «Дамія»

Николин Л.Б.

а. 12.08.2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* оптимальний алгоритм ведення безплідних жінок з фіброміомою матки в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
2. *Заклад – розробник:* Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
3. *Джерело інформації:* С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, М. С. Хміль, Н. Я. Чудійович. Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безплідням на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78) 51-55.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ Медичний центр «Дамія» з 2019 року по 2020 рік.
5. *Результати впровадження:* підвищено ефективність лікування безплідних жінок з фіброміомою матки шляхом обґрунтування оптимального алгоритму їх ведення в циклах допоміжних репродуктивних технологій.
6. *Зауважень немає.* Пропонується для впровадження в роботу ТОВ Медичний центр «Дамія».

Відповідальний за впровадження

Кочубай А.В.  
Гуцул