

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Тофан Богдан Юрійович**

УДК 618.177-06:618.145-007.415]-089.81-089.888.11

**Дисертація**

**ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ  
ЕНДОМЕТРІОЗІ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ ТА  
ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО**

**22 – Охорона здоров'я**

**222 – Медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
Б.Ю. Тофан

**Науковий керівник:** Бербець Андрій Миколайович, доктор медичних наук, доцент

Чернівці – 2025

## АНОТАЦІЯ

**Тофан Б.Ю. Підвищення лікування безпліддя при ендометріозі з використанням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро –**  
Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2025.

У дисертаційній науковій роботі викладено сучасне рішення актуальної проблеми – підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі. Було проведено аналіз та поширення ендометріозу, діагностично-лікувальні заходи, імуногістохімічні дослідження та розроблено прогностичні моделі у жінок, яким виставлено діагноз «безпліддя» та «ендометріоз».

Згідно з публікаціями вітчизняних та закордонних авторів, безпліддя становить велику проблему. Кожна п'ята подружня пара (18-20% населення репродуктивного віку) страждає на безпліддя. Серед причин безпліддя ендометріоз посідає третє місце після трубно-перитонеального та ендокринного факторів. У жінок репродуктивного віку поширеність ендометріозу може сягати до 70%. Враховуючи те, що ендометріоз може бути причиною трубно-перитоніального безпліддя, а також гормонального дисбалансу, значення його для перешкоди заплідненню визначальне. Враховуючи ці фактори, тема нашого дослідження є актуальною, яка потребує подальшого вивчення.

Для нашого дослідження, яке проводилось на базі комунального закладу охорони здоров'я «Медичний центр лікування безпліддя» (м. Чернівці), а також на базі кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету було включено 160 жінок, з яких 120 жінок з діагнозом «безпліддя» та «ендометріоз», 40 жінок з діагнозом «безпліддя»(іншого генезу, ендометріоз виключений). Ці 160 жінок були обрані керуючись розробленими нами критеріями включення в дослідження та виключення з нього, розподілені рандомним шляхом на 4 групи по 40 жінок. До 1 та 2 групи ввійшли жінки у яких виставлено діагноз безпліддя, проведено оперативне втручання, діагностовано ендометріоз, виконано

опис ендометріозу згідно класифікацій rASF, Enzian, EFI, проведено власне анкетування до та після оперативного втручання, а в групі 2 було додатково запропоноване наше лікування препаратами мелатоніну в дозуванні 3мг на день та застосування препаратів, які місять в своєму складі *Lactobacillus gasseri* – ці дві групи скеровані до самостійного планування вагітності. До групи 3 – 40 жінок прооперовані з приводу безпліддя та ендометріозу, які скеровані на програму допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). До групи 4 – 40 жінок прооперовані з приводу безпліддя іншого генезу, ендометріоз виключений, та скеровані на програму ДРТ.

Також було відібрано 12 пацієток (6 з ендометріозом, 6 без ендометріозу), у яких був забір матеріалу для подальшого імуногістохімічного визначення рецепторів до мелатоніну 1А.

В результаті проведеного лікування та дослідження нами було встановлено, що з метою попередньої діагностики ендометріозу у пацієнтів, на основі анамнестичних даних та опитування, можна спиратися на наявність таких скарг як: болючих менструацій, темно-коричневих виділень з статевих шляхів, наявності болю понизу живота (незалежно від дня циклу), біль чи дискомфорт під час статевого життя, та непліддя. В разі наявності більшості скарг можна однозначно запідозрити наявність ендометріозу та скеровувати на діагностичну лапароскопію чи на запліднення ін вітро. В разі застосування лапароскопії, наявності ендометріозу, його висічення та деструкції можна зменшити прояви даних скарг, а в разі застосування мелатоніну та *Lactobacillus gasseri* можна отримати виражений позитивний ефект від лікування.

Встановлено, що запропонований нами комплекс медикаментозної терапії після лікувально-діагностичної лапароскопії призводить до підвищення частоти настання вагітності у півтора рази та становить 47,5 %, порівняно із застосуванням лікувально-діагностичної лапароскопії, де настання вагітності відбувалося в 30 % випадків.

При визначенні бальної оцінки ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу на очеревині та маткових трубах встановлено достовірну відмінність у групі 1

( $p < 0,001$ ) – на очеревині,  $1,08 \pm 0,09$  (вагітність наступила), проти  $1,64 \pm 0,1$  (вагітність не наступила), на маткових трубах  $0,08 \pm 0,11$  (вагітність наступила) та  $0,64 \pm 0,06$  (вагітність не наступила) у групі 2 достовірної відмінності не виявлено ( $p > 0,05$ ), що підтверджує факт настання вагітності при поверхневих перитонеальних формах ендометріозу.

Встановлено вплив ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу на настання вагітності ( $p < 0,001$ ) у ділянці ректовагінального простору (група 1 –  $0,33 \pm 0,09$  є вагітність,  $1,11 \pm 0,1$  немає вагітності, група 2 –  $0,67 \pm 0,07$  та  $1,23 \pm 0,11$ ), на матково-крижових зв'язках, кардинальних зв'язках та стінках тазу (група 1 –  $0,5 \pm 0,05$  та  $1,05 \pm 0,06$ , група 2 –  $0,75 \pm 0,04$  та  $0,91 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ )), яєчниках (група 1 –  $0,25 \pm 0,05$  та  $0,48 \pm 0,06$  ( $p < 0,02$ ), група 2 –  $0,28 \pm 0,05$  та  $0,48 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ )), що потребує застосування інших методів лікування ендометріозу при вказаних локалізаціях та глибині інвазивного ендометріозу.

Наявність ендометріозу I та II стадії прогностично є більш сприятливим (60 % настання вагітності), ніж ендометріоз III та IV стадії (40 % настання вагітності), але призначення запропонованої медикаментозної терапії призвело до підвищення частоти настання вагітності при ендометріозі III та IV стадії вдвічі.

Встановлено, що індекс фертильності EFI є недостатньо інформативним для прогнозування вагітності при ендометріозі, оскільки середній показник EFI у групі 1, де настала вагітність, склав  $7,67 \pm 0,22$ , а при відсутності вагітності  $7,07 \pm 4,42$ , у групі 2 –  $8,11 \pm 0,12$  та  $7,48 \pm 2,23$  відповідно, що спонукає до пошуку нових показників для прогнозування настання вагітності.

Запропоноване нами прогнозування настання вагітності у жінок з ендометріозом без проведення запліднення ін вітро з використанням важливих маркерів безпліддя – антимюлерового гормону та кількості антральних фолікулів, враховуючи оптимальну точку поділу  $0,3 \geq 0,3$ , прогнозуємо настання вагітності без запліднення ін вітро,  $0,3$ , прогнозуємо відсутність вагітності та пропонуємо пацієнтці запліднення ін вітро. Передбачаючи настання вагітності у жінок з ендометріозом без проведення запліднення ін вітро за критеріями класифікатора Enzian, враховуючи

точку поділу 1,4:  $< 1,4$ , прогнозуємо настання вагітності без запліднення ін вітро,  $\geq 1,4$  прогнозуємо відсутність вагітності та пропонуємо пацієнтці запліднення ін вітро.

Встановлено, що найбільша експресія рецепторів до мелатоніну 1A у середньому відмічається в ендометріальних епітеліальних клітинах при поверхневому ендометріозі. Однак, при спостереженнях з глибоким проростанням в цих же клітинах експресія рецепторів до мелатоніну 1A є значно меншою, ніж при поверхневому ендометріозі. Така ж сама закономірність відмічається і для стромальних клітин ектопічного ендометрію. У тека-клітинах яєчників при ендометріозі експресія рецепторів до мелатоніну дуже різниться від спостереження до спостереження. Стосовно клітин кровоносних судин (ендотелій та лейоміоцити) незалежно від локалізації (очеревина, яєчник) відмічена доволі стала картина і кількісні параметри експресії рецепторів до мелатоніну 1A.

Встановлено, при ендометріозі спостерігається низький оваріальний резерв у 31,67 %, тому слід надавати перевагу застосуванню екстракорпорального запліднення у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю та зниженим оваріальним резервом, коли важливим є отримання достатньої кількості якісних яйцеклітин. Встановлено, що у жінок із ендометріозом частота настання вагітності зростає зі збільшенням кількості фолікулів.

Для отримання якісних яйцеклітин та позитивного результату ембріотрансферу у групі 3 виникала необхідність повторних стимуляцій овуляції, причому це ставалося майже втричі частіше порівняно з групою 4. Це вкотре вказує на вплив захворювання на репродуктивну систему в цілому та необхідність проведення лікування у якнайкоротші терміни.

Отримано достовірну різницю у кількості бластоцистів 4AA та 4AB між групами 3 та 4 при заплідненні ін вітро: кількість бластоцистів 4AA у групі 3 становила  $1,88 \pm 0,3$ , у групі 4 –  $3,13 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ); кількість бластоцистів 4AB у групі 3 становила  $0,38 \pm 0,08$ , у групі 4 –  $0,84 \pm 0,15$  ( $p < 0,038$ ). Це вказує на кращу якість бластоцистів у жінок із безплідністю іншого генезу, без наявності ендометріозу.

В результаті роботи ми досягнули позитивного результату лікування непліддя при ендометріозу зі застосуванням запліднення ін вітро – вагітності настали у 31 жінки групи 3 (77,5 %), що у 2,6 рази перевищує частоту настання вагітності в групі 1, де застосовувалась тільки лікувально-діагностичної лапароскопія. Також в групі 3 вагітність наставала в 1,6 рази частіше, ніж в групі 2, де лікувально-діагностична лапароскопія поєднувалась із запропонованою нами медикаментозною терапією. В групі 4, де ендометріоз не було діагностовано, вагітність настала у 35 жінок (87,5 %), що вказує на негативний вплив ендометріозу на репродуктивну функцію в цілому.

Враховуючи результати наших досліджень, можна зробити висновок, що жінкам з безпліддям, які бажають вагітніти природнім шляхом, слід рекомендувати діагностично-лікувальну лапароскопію з хромосальпінгографією, та в разі діагностики ендометріозу показана деструкція та висічення. Частота настання вагітності після такої хірургії становить 30%. Також слід рекомендувати розроблений нами комплекс медикаментозного лікування, при використанні якого в поєднанні з лапароскопічним втручанням частота настання вагітності зростає до 47,5 %. В разі низьких шансів настання вагітності та небажання пацієнтки тривалий час очікувати на природню вагітність, після лапароскопічного лікування ендометріозу слід рекомендувати запліднення ін вітро, ефективність якого становить 77,5%. Для оцінки шансів на настання вагітності у даного контингенту пацієнтів рекомендується використовувати розроблену нами прогностичну модель.

***Наукова новизна отриманих результатів.*** Вперше визначено вплив запропонованого медикаментозного лікування, що проводиться після лапароскопічної хірургії, на настання природньої вагітності. Вперше встановлено позитивний вплив лактобактерій, безпосередньо *L.gasseri*, на ендометріоз та його прояви. Вперше встановлено якісні та кількісні характеристики експресії рецепторів до мелатоніну 1A в поверхневому та глибокому ендометріозі, капсулі ендометріїдної кістки, очеревині та яєчниках, що патогенетично обґрунтовує застосування препаратів мелатоніну. Вперше розроблено комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на діагностику ендометріозу та

покращення результатів лапароскопічного лікування пацієнтів з ендометріоз-асоційованим безпліддям зі застосуванням запліднення ін вітро. Вперше розроблено маршрут пацієнтки з безпліддям при ендометріозі на основі моделі прогнозування настання вагітності після лапароскопічної хірургії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені дослідження дозволили розробити новітній комплекс обстежень та лікувально-профілактичних заходів на основі багатофакторного аналізу, що дозволило покращити ефективність лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя з позитивними впливом на якість життя пацієнтів та настання природньої вагітності.

**Ключові слова:** гінекологія, безпліддя, ендометріоз, лікування, репродуктивне здоров'я, кровотеча, екстракорпоральне запліднення, ембріон, діагностика, допоміжні репродуктивні технології, ультразвукове дослідження, вагітність, мелатонін, жінки фертильного віку.

## ANNOTATION

**Tofan B.Yu. Improvement of infertility treatment in endometriosis using laparoscopic surgery and in vitro fertilization – Qualification scientific work in manuscript form.**

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 22 – Health Care, 222 – Medicine. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

This dissertation presents a modern solution to the current issue of improving infertility treatment in endometriosis. It includes analysis and prevalence of endometriosis, diagnostic and therapeutic measures, immunohistochemical studies, and prognostic models in women diagnosed with infertility and endometriosis.

According to publications from domestic and international authors, infertility represents a significant issue. One in five married couples (18-20% of the reproductive-age population) experiences infertility. Among the causes, endometriosis ranks third after tubal-peritoneal and endocrine factors. The prevalence of endometriosis in reproductive-aged women may reach up to 70%. Considering that endometriosis can cause tubal-peritoneal infertility and hormonal imbalance, its significance in obstructing fertilization is paramount. Hence, the topic of our research is relevant and demands further study.

Our study was conducted at the Municipal Healthcare Institution "Medical Center for Infertility Treatment" (Chernivtsi) and the Department of Pathological Anatomy of Bukovinian State Medical University. A total of 160 women were included in the study: 120 women diagnosed with “infertility” and “endometriosis”, and 40 women diagnosed with infertility of another origin (endometriosis excluded). These 160 women were selected based on our pre-developed inclusion and exclusion criteria and were randomly divided into four groups of 40 women each.

Groups 1 and 2 included women diagnosed with infertility who underwent surgical intervention and were diagnosed with endometriosis. The description of endometriosis was carried out according to the rASRM, Enzian, and EFI classifications, and our own questionnaire was conducted before and after the surgery. In Group 2, in addition to the above, our treatment protocol was applied, including melatonin (3 mg per day) and the use



of preparations containing *Lactobacillus gasseri*. Both of these groups were referred for natural pregnancy planning. Group 3 included 40 women operated on for infertility and endometriosis, who were then referred to assisted reproductive technology (ART) programs. Group 4 included 40 women operated on for infertility of another origin (endometriosis excluded) and were also referred to ART programs.

Additionally, 12 patients were selected (6 with endometriosis and 6 without) for tissue sampling aimed at immunohistochemical detection of melatonin receptor 1A.

As a result of our research and treatment, we established that preliminary diagnosis of endometriosis in patients can be effectively guided by patient history and questionnaire data, based on symptoms such as painful menstruation, dark-brown vaginal discharge, lower abdominal pain (regardless of the day of the cycle), pain or discomfort during intercourse, and infertility. When most of these symptoms are present, endometriosis should be strongly suspected, and patients should be referred for diagnostic laparoscopy or in vitro fertilization (IVF). If laparoscopy reveals endometriosis, its surgical excision and destruction can significantly reduce these symptoms, and the additional administration of melatonin and *Lactobacillus gasseri* can enhance treatment effectiveness significantly.

We established that the drug therapy complex proposed by us after diagnostic-therapeutic laparoscopy increased pregnancy rates by 1.5 times, achieving 47.5%, compared to laparoscopy alone, where pregnancy occurred in 30% of cases.

When scoring the severity and extent of endometriosis on the peritoneum and fallopian tubes, a significant difference was found in Group 1 ( $p < 0.001$ ): on the peritoneum,  $1.08 \pm 0.09$  (pregnancy occurred) versus  $1.64 \pm 0.1$  (no pregnancy); on the fallopian tubes,  $0.08 \pm 0.11$  (pregnancy occurred) versus  $0.64 \pm 0.06$  (no pregnancy). No significant difference was found in Group 2 ( $p > 0.05$ ), supporting the fact that pregnancy predominantly occurs in superficial peritoneal forms of endometriosis.

It was found that the severity and extent of endometriosis significantly influenced pregnancy occurrence ( $p < 0.001$ ) in the rectovaginal space (Group 1 –  $0.33 \pm 0.09$  pregnancy occurred,  $1.11 \pm 0.1$  no pregnancy; Group 2 –  $0.67 \pm 0.07$  and  $1.23 \pm 0.11$ ), uterosacral ligaments, cardinal ligaments, and pelvic walls (Group 1 –  $0.5 \pm 0.05$  and  $1.05 \pm 0.06$ ; Group 2 –  $0.75 \pm 0.04$  and  $0.91 \pm 0.07$ ,  $p < 0.05$ ), and ovaries (Group 1 –

0.25±0.05 and 0.48±0.06,  $p<0.02$ ; Group 2 – 0.28±0.05 and 0.48±0.07,  $p<0.05$ ), indicating the need for alternative therapeutic approaches in the treatment of endometriosis at these specific locations and depths of invasion.

The presence of stage I and II endometriosis is prognostically more favorable (60% pregnancy rate) compared to stages III and IV (40% pregnancy rate). However, the proposed medical therapy significantly increased the pregnancy rate for stages III and IV endometriosis, doubling the initial rate.

The fertility index EFI was found to be insufficiently informative for predicting pregnancy in endometriosis cases, as the average EFI score in Group 1 with pregnancy was 7.67±0.22 versus 7.07±4.42 without pregnancy; in Group 2, 8.11±0.12 versus 7.48±2.23, respectively, thus prompting the search for new predictive indicators for pregnancy.

We developed a pregnancy prediction model for women with endometriosis without IVF using significant infertility markers, namely anti-Müllerian hormone (AMH) and antral follicle count, with an optimal cutoff point of 0.3: a value  $\geq 0.3$  predicts pregnancy without IVF; a value  $< 0.3$  predicts absence of pregnancy and suggests IVF to the patient. Using the Enzian classification criteria with a cutoff of 1.4: a value  $< 1.4$  predicts pregnancy without IVF, and a value  $\geq 1.4$  predicts absence of pregnancy and suggests IVF.

It was found that the highest expression of melatonin 1A receptors, on average, was observed in endometrial epithelial cells with superficial endometriosis. However, in cases of deep invasive endometriosis, receptor expression in these cells was significantly lower. A similar pattern was observed for stromal cells of ectopic endometrium. Melatonin receptor expression in ovarian theca cells varied significantly between observations. In contrast, vascular cells (endothelial and leiomyocytes) showed consistent quantitative expression patterns of melatonin 1A receptors, independent of localization (peritoneum, ovary).

It was established that a low ovarian reserve occurs in 31.67% of endometriosis cases; therefore, IVF should be preferred in women with endometriosis-associated infertility and low ovarian reserve, where obtaining a sufficient number of high-quality

oocytes is essential. Pregnancy occurrence in women with endometriosis was found to increase with higher follicle counts.

To obtain high-quality oocytes and positive embryo transfer results in Group 3, repeated ovulation stimulation was necessary almost three times more often compared to Group 4. This again demonstrates the overall negative impact of the disease on the reproductive system and underscores the importance of timely treatment.

Significant differences in the quantity of 4AA and 4AB blastocysts between Groups 3 and 4 during IVF were identified: the quantity of 4AA blastocysts in Group 3 was  $1.88 \pm 0.3$  versus  $3.13 \pm 0.3$  in Group 4 ( $p < 0.001$ ); the quantity of 4AB blastocysts in Group 3 was  $0.38 \pm 0.08$  versus  $0.84 \pm 0.15$  in Group 4 ( $p < 0.038$ ). This indicates better blastocyst quality in women whose infertility is due to factors other than endometriosis.

As a result of our research, we achieved positive outcomes in infertility treatment with IVF in endometriosis cases: pregnancy occurred in 31 women from Group 3 (77.5%), which is 2.6 times higher than the pregnancy rate in Group 1, where only diagnostic-therapeutic laparoscopy was used. Moreover, pregnancy occurred 1.6 times more often in Group 3 compared to Group 2, where laparoscopy was combined with the proposed medical therapy. In Group 4, where endometriosis was not diagnosed, pregnancy occurred in 35 women (87.5%), highlighting the negative overall effect of endometriosis on reproductive function.

Based on our research findings, we conclude that women with infertility desiring natural conception should be recommended diagnostic-therapeutic laparoscopy combined with chromosalpingography, with surgical excision and destruction recommended if endometriosis is diagnosed. Pregnancy rates following such surgery reach 30%. Additionally, our proposed medical therapy complex, used alongside laparoscopic surgery, increases pregnancy rates up to 47.5%. In cases of low probability of natural pregnancy or when prolonged natural conception is undesirable, IVF after laparoscopic treatment of endometriosis is recommended, with an effectiveness of 77.5%. For predicting pregnancy outcomes in this patient group, our developed prognostic model is recommended.

***Scientific novelty of the obtained results.*** For the first time, the impact of the proposed medication therapy conducted after laparoscopic surgery on the occurrence of

natural pregnancy has been established. For the first time, the beneficial effects of lactobacilli, specifically *Lactobacillus gasseri*, on endometriosis and its clinical manifestations have been demonstrated. Qualitative and quantitative characteristics of melatonin 1A receptor expression in superficial and deep endometriosis, endometrioid cyst capsules, peritoneum, and ovaries have been established for the first time, providing pathogenetic justification for the use of melatonin preparations. Additionally, a novel set of diagnostic, therapeutic, and preventive measures aimed at diagnosing endometriosis and improving outcomes of laparoscopic treatment in patients with endometriosis-associated infertility using in vitro fertilization has been developed for the first time. Furthermore, a clinical pathway for managing infertility patients with endometriosis, based on a predictive model for pregnancy outcomes following laparoscopic surgery, has been formulated for the first time.

***Practical significance of the obtained results.*** The conducted research enabled the development of an innovative set of diagnostic and therapeutic-preventive measures based on multifactorial analysis, leading to improved effectiveness in treating endometriosis-associated infertility. These measures have positively impacted patient quality of life and increased the occurrence of natural pregnancies.

***Keywords:*** gynecology, infertility, endometriosis, treatment, reproductive health, bleeding, in vitro fertilization, embryo, diagnosis, assisted reproductive technologies, ultrasound examination, pregnancy, melatonin, women of reproductive age.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. **Тофан БЮ.** Імуногістохімічне дослідження на рецептори мелатоніну 1А в різних об'єктах при ендометріозі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):60-7. doi: [10.24061/17270847.23.3.2024.50](https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.50) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

2. **Тофан БЮ.** Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1:305-14. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

3. **Тофан БЮ,** Бербець АМ. Екстракорпоральне запліднення як метод лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):90-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) (*Дисертант проводив відбір пацієнтів, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

### *Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

4. **Тофан БЮ.** Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз асоційованого безпліддя. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 241-2. (*Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку*).

5. **Тофан БЮ.** Експресія рецепторів до мелатоніну 1a в ектопічному ендометрію, клітинах очеревини та яєчника. В: Матеріали 106-ї підсумкова наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 246. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ (огляд літератури).....	26
1.1 Патогенетичні аспекти ендометріозу з позиції інфертильності.....	26
1.2 Функціональний стан репродуктивної системи у жінок з ендометріозом.....	32
1.3 Діагностичні технології, що використовуються при ендометріозі.....	39
1.4 Роль мелатоніну в ендометріозі та безплідді.....	42
1.5 Вплив лактобактерій gasseri при ендометріозі.....	46
1.6 Питання ефективності протоколів екстракорпорального запліднення при ендометріозі.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Матеріал дослідження. Загально клінічна характеристика обстежених пацієнток.....	52
2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження.....	53
2.2.1 Кількісне визначення концентрації антимюлерового гормону.....	53
2.2.2 Імуногістохімічне дослідження на рецептори до мелатоніну 1А в різних об'єктах при ендометріозі.....	54
2.2.3 Методика лапароскопії та визначення поширеності ендометріозу.....	55
2.2.4 Методика допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із безпліддям та оцінка запліднення.....	64
2.2.5 Статистична обробка.....	65
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО.....	67
3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	67

	15
3.1.1 Клініко-статистичний аналіз обстежених хворих.....	68
3.2 Характеристика проведених лапароскопічних операцій у пацієнок з ендометріозом та безплідністю.....	70
3.3 Порівняльна характеристика реалізації репродуктивної функції в обстежених жінок.....	73
РОЗДІЛ 4 СПОСОБИ ЕТИПАТОГЕНЕТИЧНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ, ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НАСТАННЯ ВАГІТНОСТІ.....	77
4.1. Клініко-анамнестичні особливості жінок груп 1 та груп 2, настання вагітності.....	77
4.2. Результати ультразвукової діагностики та лабораторного обстеження жінок групи 1 та групи 2.....	80
4.3. Результати діагностично-лікувальної лапароскопії.....	84
4.4. Патогенетичне обґрунтування запропонованого комплексу лікування та його результати.....	104
РОЗДІЛ 5 ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА РЕЦЕПТОРИ ДО МЕЛАТОНІНУ 1А В РІЗНИХ ОБ'ЄКТАХ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ.....	107
РОЗДІЛ 6 ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНЕ ЗАПЛІДНЕННЯ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ.....	116
6.1. Клініко-анамнестичні особливості жінок групи 3 та групи 4, настання вагітності.....	117
6.2. Результати ультразвукової діагностики та лабораторного обстеження жінок групи 3 та групи 4.....	121
6.3 Результати діагностично-лікувальної лапароскопії у жінок із ендометріозом та безплідності різного генезу.....	125
6.4. Особливості лікування ендометріоз-асоційованої безплідності та безплідності різного генезу за допомогою екстракорпорального запліднення, його результати.....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	135



	16
ВИСНОВКИ.....	152
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156
ДОДАТКИ.....	191

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АМГ – Антимюлеровий гормон  
БДМУ – Буковинський державний медичний університет  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
в.од.опт.густина – відносна оптична густина  
ГнРГ – Гонадотропін-рилізинг-гормон  
ДРТ – Допоміжні репродуктивні технології  
ЕКЗ – Екстракорпоральне запліднення  
ЖСО – Жіночі статеві органи  
КАФ – Кількість антральних фолікулів  
КЗОЗ – Комунальний заклад охорони здоров'я  
КТР – Куприково-тим'яний розмір  
ЛГ – Лютеїнізуючий гормон  
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я  
МРТ – Магнітно-резонансна томографія  
МТ – Мелатонін  
ОКНП – Обласне комунальне некомерційне підприємство  
ОМТ – Органи малого таза  
УЗД – Ультразвукове дослідження  
ФСГ – Фолікулостимулюючий гормон  
ХГЛ – Хоріонічний гонадотропін людини  
AFS/ASRM – American Society for Reproductive Medicine  
EFI – Endometriosis Fertility Index  
HFFM – Hyaluronidase in Fertilcult Flushing Medium  
ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection

## ВСТУП

### Актуальність теми.

Безплідність становить приблизно 18-20 %, отже це кожна п'ята подружня пара. Серед жінок із безплідністю ендометріоз посідає третє місце після трубно-перитонеального та ендокринного. Орлова Ю.А., Мартиненко В.Б. у своїй роботі вказують, що загальне охоплення ендометріозом серед жінок становить 10 %, однак у репродуктивному віці поширеність сягає 70%. Якщо врахувати, що ендометріоз теж є причиною трубно-перитонеального фактору безплідності та гормональної дисфункції, значення його для перешкоди заплідненню однозначно зростає [54].

Згідно даних літератури існує ряд гіпотез для пояснення наявності тканини ендометрію за межами матки, проте уявлення про механізми розвитку ендометріозу та його прогресування суперечливі. Патогенетичними механізмами може бути розбалансування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції, імунних та аутоімунних механізмів [46, 53, 64, 109, 132], генетична схильність, що є неабиякою перешкодою для досягнення позитивних результатів лікування.

Згідно з дослідженням вибір лікування ендометріозу є однією з найбільш обговорюваних тем репродуктивної медицини, надається перевага хірургічному втручанню на будь-якій стадії ендометріозу. Однак оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву, і порушення рецептивності ендометрію у пацієток із безплідністю при ендометріозі, що вказує на стан репродуктивної функції, свідчать, що хірургічне лікування ендометріозу може погіршити стан яєчників і/або судин, що живлять яєчники, тому слід надавати перевагу екстракорпоральному дослідженню (ЕКЗ). Через відсутність переконливих доказів вкрай необхідні надійні дані рандомізованих клінічних досліджень, що робить нашу роботу актуальною.

Причини та патогенез розвитку ендометріоз-асоційованої безплідності можуть пояснити частково недостатню ефективність хірургічних методів і необхідність пошуку інших методів лікування, які мали б патогенетичний вплив на перебіг захворювання та сприяли настанню вагітності. Хірургічні методи ефективні при

наявності трубно-перитонеальних злук, оклюзії та зміни перистальтики маткових труб через розростання ендометріюїдних гетеротопій і злукового процесу, однак вплинути на неповноцінний фолікулогенез внаслідок гормональної дисфункції, зменшити кількість ановуляторних циклів, попередити лютеїнізацію неовульованого фолікула, нейтралізацію руху та фагоцитоз сперматозоїдів перитонеальними макрофагами, пошкодження ембріона на доімплантаційному етапі через вплив простагландинів, прозапальних цитокінів, макрофагів перитонеальної рідини, зрештою, вплинути на процеси імплантації, імунологічні механізми в ендометрії можуть інші методи лікування, які позитивно змінюють імунологічні процеси в організмі, зменшують кількість перитонеальних макрофагів, простагландинів, цитокінів, та допоміжні репродуктивні технології, але питання залишається дискусійним. На вибір лікування впливає також тип ендометріозу, зокрема перитонеальний, який визначається у ділянці очеревини, яєчниковий, або ендометріома, чи глибокий. Зрозуміло, що у такій ситуації визначити з тактикою та досягнути бажаного результату лікування – вагітності є складним завданням.

Проблема лікування безплідності при ендометріозі досі є складною, до кінця не вирішеною, з великою кількістю дискусійних питань. Кількість даних про ефективність різних методів медикаментозного і хірургічного лікування є недостатньою та різноплановою. Важливо, щоб лікування було клінічно ефективним, не чинило негативного впливу на фертильність в майбутньому і слугувало профілактикою подальшого прогресу захворювання. Порівняння хірургічних методик лікування ендометріозу є предметом дискусій і вимагає подальшого удосконалення, що є переконливим доказом застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування ендометріоз-асоційованої безплідності. У деяких випадках виконується хірургічне лікування з подальшим проведенням ЕКЗ, при цьому хірургічний (ендоскопічний) етап є важливою складовою комплексного лікування ендометріоз-асоційованої безплідності. Основними завданнями оперативного лікування є оцінка ступеня тяжкості ендометріозу і прохідності маткових труб, відновлення нормальної анатомії малого таза, видалення

ендометріом і висічення (коагуляція) вогнищ інфільтративного ендометріозу. Ушкодження яєчника відбувається також внаслідок локальної запальної реакції через механічну дію і порушення васкуляризації після електрокоагуляції, тому одним з найбільш важливих аспектів хірургічного лікування є дбайливе відношення до тканини яєчника (збереженню оваріального резерву).

Багатофакторність безплідності при ендометріозі, недостатня ефективність існуючих методів його лікування для відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку є передумовою для постійного вивчення функціонального стану репродуктивної системи при наявності ендометріозу. Вивчення патогенетичних аспектів розвитку ендометріозу, маркерів оваріального резерву, можливо, дозволить прогнозувати відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку, визначить подальшу тактику ведення пацієнток, підвищить ефективність комплексної терапії хворих з ендометріоз-асоційованою безплідністю.

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

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології» (№ держреєстрації 0121U110020, термін виконання: 01.2021 – 12.2025). Дисертант є співвиконавцем даної роботи.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування ендометріоз-асоційованої безплідності, зокрема збільшити частоту настання вагітності шляхом лапароскопії та запліднення ін вітро.

### **Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз ендометріозу у жінок із безплідністю.
2. Дослідити рівень антимюлерового гормону (АМГ) у жінок з безплідністю при ендометріозі, дані ультразвукового дослідження (УЗД) та лапароскопії.
3. Дослідити рецептори мелатоніну 1А в ендометріюїдних гетеротопіях, капсулах ендометріюїдних кіст, в здоровій тканині яєчника та очеревини.
4. Оцінити ефективність настання природньої вагітності зі застосуванням

лапароскопічної хірургії, мелатоніну та пробіотиків, які в собі містять *Lactobacillus gasseri*.

5. Оцінити якість ембріонів, частоту настання вагітності у обстежуваних жінок.

6. Оптимізувати тактику лікування пацієнтів з ендометріоз-асоційованим безпліддям, з можливим подальшим прогнозуванням настання вагітності природнім шляхом та шляхом допоміжних репродуктивних технологій.

*Об'єкт дослідження:* ендометріоз-асоційована безплідність.

*Предмет дослідження:* зміни в організмі жінок, спричинені ендометріоз-асоційованою безплідністю та ефективність різних методів лікування.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, хемілюмінесцентні імуногістохімічні, інструментальні, статистичні. загально-клінічні (для відстеження клінічної картини у пацієнток, які включені до груп дослідження), хемілюмінесцентні (для вивчення рівня АМГ в плазмі крові жінок), імуногістохімічні (для визначення відносної оптичної густини (в.од.опт.густина) рецепторів мелатоніну 1A), інструментальні (УЗД для визначення ультразвукової картини жіночих статевих органів, лапароскопія), статистичні (для аналізу та узагальнення отриманих результатів, розроблення прогностичної моделі).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі автором визначено вперше такі дані.

1. Визначено ефективність запропонованого медикаментозного лікування після лапароскопічної хірургії на настання природньої вагітності.

2. Встановлено, що найбільш ефективний шлях отримання вагітності при ендометріозі, – це екстракорпоральне запліднення.

3. Вивчено позитивний вплив *Lactobacillus gasseri*, на ендометріоз та його прояви.

4. Вперше встановлено якісні та кількісні характеристики експресії рецепторів до мелатоніну 1A, в поверхневому та глибокому ендометріозі, капсулі ендометріюїдної кістки, очеревині та яєчниках, що патогенетично обґрунтовує застосування препаратів мелатоніну.

5. Розроблено комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на діагностику ендометріозу, лапароскопічного лікування пацієнтів з ендометріоз-асоційованим безпліддям зі застосуванням запліднення *ін вітро*.

6. Розроблено прогностичну математичну модель прогнозування настання вагітності після лапароскопічного лікування ендометріозу, яка базується на класифікації ендометріозу, кількості антимюлерового гормону та антральних фолікулів.

**Практичне значення отриманих результатів:** Проведені дослідження дозволили розробити оновлений комплекс обстежень та лікувально-профілактичних заходів на основі багатофакторного аналізу, що здатні покращити ефективність лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя з позитивними впливом на якість життя пацієнтів та настання природньої вагітності.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, м.Чернівці, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м.Чернівці, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» м.Чернівці, КНП «Пологовий будинок» РМР, м.Рівне та ДНП «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, м.Івано-Франківськ, що підтверджено відповідними актами впровадження. Також результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно здійснено науковий пошук в українських та закордонних наукових джерелах, проведено відбір пацієнтів до самостійно сформованих групи дослідження, набір матеріалу для визначення рівня АМГ та рецепторів до мелатоніну 1А. Самостійно проведено аналіз ультразвукової картини органів малого тазу, виконано лікувально-діагностичну лапароскопію з ретельним аналізом згідно з сучасними класифікаціями, а також аналіз ДРТ, обробку отриманих результатів. Автором разом із науковим керівником сформульовані висновки. Автор самостійно та за співавторства підготував наукові дані до публікації. У опублікованих працях автору належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

**Апробація результатів роботи.** Основний зміст дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на:

1. Міжнародний симпозиум «Теорія та практика репродукції людини»; 2022 трав. 27–28; Чернівці;
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці»; 2022 лист. 18–19; Тернопіль;
3. 104-та підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 лют. 6, 8, 13; Чернівці;
4. Науково-практична конференція кафедри акушерства та гінекології БДМУ, спільно з Асоціацією акушерів-гінекологів Чернівецької обл. та ОКНП «Чернівецький обласний пренатальний центр» «Збереження здоров'я жінки: мультидисциплінарний погляд»; 2023 трав. 5–6; онлайн;
5. Науково-практична конференція кафедри акушерства та гінекології БДМУ, спільно з Асоціацією акушерів-гінекологів Чернівецької обл. та ОКНП «Чернівецький обласний пренатальний центр» «Актуальні питання акушерства та гінекології» 2023 лис. 23; Чернівці;
6. European Fertility Society «My Fertility Answers» Онлайн вебінар; 2025 січ. 8;
7. 106-та підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 лют. 3, 5, 10; Чернівці;

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, у тому числі 3 статті у фахових виданнях (у т.ч. 1 що індексуються в наукометричній базі Scopus, у журналі Q4 за класифікацією SCImago Journal & Country Rank), 2 тези доповідей у матеріалах наукових форумів.

**Обсяг та структура дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках, яка містить анотацію, вступ, огляд літератури, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки, 23 таблиць та проілюстрована



37 рисунками. Список використаних джерел складається з 294 наукової роботи, з яких 115 кирилицею та 179 латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ

### 1.1 Патогенетичні аспекти ендометріозу з позиції інфертильності

Ендометріоз донині залишається однією з найпоширеніших жіночих хвороб – його діагностують, за даними Білодід О.О. (2021), Зіменковської Ю.Р. (2023), Amro B., et al. (2022). Gajbhiye R. (2021), у 300 млн жінок репродуктивного віку у всьому світі, з них майже 6 млн в США і 10 млн в Європі [15, 41, 121, 170], у кожної десятої жінки з проблемами репродукції, що надає йому важливе соціальне і медико-демографічне значення [29, 146, 155]. Різноманіття чинників, що призводять до безпліддя, можливість їх поєднання утрудняють вибір необхідних методів діагностики і лікування, відновлення репродуктивної функції розтягується в часі і негативно відбивається на ефективності лікування [26, 39, 59, 145, 163]. За даними Хміль С.В. та співавт. (2022), Heres С.К. et al. (2022) у США понад 50% жінок очікували понад шість років на встановлення діагнозу ендометріозу, з них у 54,4% стан ускладнювався хронічним тазовим болем, зумовленим ендометріозом [96, 122, 176]. Через відсутність відповідного діагностичного маркера інтервал між появою симптомів і підтвердженням діагнозом становить у країні майже 12 років [57, 171, 234]. Як зазначено у дослідженні Бондаренко Н.П. та співавт. (2024) поширеність безпліддя серед пар репродуктивного віку в Україні становить 25,4%, в тому числі первинного – 5,8%, вторинного – 19,6%, а рівень народжуваності за останні 10 років, за даними Хміль С.В. та співавт. (2020), знизився на 40%, коефіцієнт народжуваності в Україні є одним із найнижчих у світі – 0,8-0,9 проти необхідного принаймні 2,1 для відтворення населення [18, 103], що надає проблемі безпліддя національного значення. Серед найбільш поширених причин безпліддя – ендометріоз, який становить 12-50% випадків [8, 114, 256, 293].

За визначенням ВООЗ (2023), ендометріоз – це захворювання, при якому тканина, що вистилає матку, розростається за її межами [291, 293]. Цей процес може викликати сильний біль в тазовій області – у 40-80% хворих із синдромом хронічного тазового болю [176, 203, 240] та ускладнювати настання вагітності у 46% жінок з

проблемами репродукції [39, 67, 147]. Ендометріоз може розпочатися при першій менструації і тривати до настання менопаузи. Причини його розвитку остаточно не з'ясовані, загально визнаних методів профілактики не існує. Вилікувати ендометріоз неможливо, проте медикаментозне лікування, а іноді й хірургічне втручання допомагають зменшити симптоми і наслідки захворювання [17, 24, 121, 145]. Розростання тканини матки за її межами при ендометріозі викликає хронічну запальну реакцію, яка може привести до утворення рубцевої тканини (спайок, фіброзу) в тазовій області і (рідко) за її межами [13, 57, 139].

Існує понад 30 різних класифікацій ендометріозу. По своїх клінічних проявах і перебігу ендометріоз є одним з найбільш гетерогенних захворювань, чим і можуть бути пояснені складнощі, які виникають при спробах створити єдину класифікацію цього патологічного процесу. Найбільш поширена класифікація Американського суспільства фертильності (AFS), запропонована в 1979 році і заснована на підрахунку розмірів ендометриодних гетеротипій та їх кількості, але яка не враховує топічну локалізацію розташування гетеротипій, їх якісну оцінку і міру інвазії в тканині, у зв'язку з чим у 1985 році ця класифікація була переглянута і модернізована [155, 207]. Результатом цієї роботи стала бальна оцінка ендометріозу, що дістала назву r-AFS (переглянута класифікація Американського суспільства фертильності), де були враховані не лише розміри і кількість гетеротипій, але й їх розташування : на яєчниках, маткових трубах, очеревині. Також враховано облітерацію позаматкового простору (повну або часткову), наявність злукового процесу в області придатків, пов'язаного з ендометріозом, з наданням типових зображень вогнищ, доповнених експертами Американського суспільства репродуктивної медицини (ASRM), описами кольору гетеротипій та їх співвідношень [77]. Недоліками цієї, досить детальної класифікації, стала відсутність оцінки інфільтративних форм ендометріозу і кореляції ступеня інвазії вогнищ з больовим синдромом, внаслідок чого Keckstein J. et al. (2021) була запропонована класифікація ENZIAN, яка містить топографічне відображення ендометріозу і дозволяє скласти план майбутнього хірургічного лікування [190]. Її недоліком, як і r-AFS, є відсутність кореляції із синдромом хронічного тазового болю. Оскільки, як вказано вище, наявність ендометріозу у більшості жінок з проблемами

репродукції пов'язана з безпліддям, Lee S.Y. et al. (2021), Zondervan K.T. et al. (2022) запропонували класифікацію, що враховує чинники, які призводять до ендометріоз-асоційованого безпліддя (EFI – endometriosis fertility index) [207, 294]. EFI оцінює частоту настання вагітності у пацієнок з хірургічно підтвердженим ендометріозом, ґрунтуючись на засадах переглянутої класифікації r-AFS, оцінці функції маткових труб і яєчників, тривалості безпліддя й анамнестичних даних щодо попередніх вагітностей, проте ця класифікація також має недоліки – відсутня оцінка оваріального резерву яєчників і не враховується стан ендометрія, що є принциповим при плануванні вагітності. У документі World Endometriosis Society експерти пропонують хірургам до розробки найкращої системи класифікації використати комплекс класифікацій, що включає найбільш поширену класифікацію r-ASRM, і, за необхідності, доповнювати її системою ENZIAN (при виявленні глибокого інфільтративного ендометріозу) та системою EFI (для прогнозування фертильності) [190, 207, 294].

Ендометріоз – гінекологічне захворювання жінок репродуктивного віку з тенденцією до омолодження [70, 83, 102, 226], найчастіше зустрічається ендометріоз: внутрішній (аденоміоз) уражає тіло матки, канал шийки матки, інтрамуральну частину маткових труб [21, 57, 114]; зовнішній – яєчники, утворюючи ендометріодні кісти (ендометріоми) і викликаючи хронічну запальну реакцію [72, 114, 272], рідко зустрічається також позаочеревенний та ятрогенний (післяопераційного рубця) ендометріоз [148, 229].

У групі ендометріозу ендометріоз яєчників займає перше місце, а серед усіх локалізації ендометріодної хвороби – друге, після аденоміозу, але саме ендометріоз яєчників є причиною інфертильності у 18-45% випадків і діагностується у майже половини жінок репродуктивного віку з тазовим болем [3, 61, 73, 90].

Взаємозв'язок безпліддя з ендометріозом і механізми, за допомогою яких ендометріоз впливає на народжуваність, вивчений недостатньо. За даними літератури, наявність ендометріодної кісти супроводжується зменшенням об'єму функціональної яєчничкової тканини, зниженням числа антральних фолікулів, можливо, зміною якості ооцитів [147, 218]. Ендометріоз, як чинник порушення фертильності, робить вплив на гамети ембріона, транспорт ембріона по матковій трубі і стан ендометрія [4, 31, 55].

Численні гіпотези були висунені для пояснення наявності тканини ендометрія за межами матки, проте уявлення про механізми розвитку ендометріозу суперечливі. Патогенетичними механізмами є розбалансування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі та дефекти імунних механізмів у бік імуносупресії [46, 53, 64, 109, 132]. Мабуть, вирішальним чинником розвитку хвороби стає генетична схильність, на користь чого свідчить висока частота поєднання ендометріозу з проявами синдрому з'єднувально-тканинної дисплазії, варикозним розширенням вен малого таза, аномаліями розвитку й інше [158, 292]. Вважають, що характерним тригером захворювання є стрес, який в анамнезі відмічають до 90% пацієток з клінічно маніфестними формами ендометріозу [34, 156].

Нині значна увага відводиться ролі імунної системи в розвитку захворювання. Комплекс імунних чинників бере участь в оновленні, рості і розвитку клітин, тканин, органів, в захисті організму від агресивних агентів, проникаючих ззовні, а також що формуються усередині організму в процесі життєдіяльності в нормі і при патології. Вважають, що в патогенезі зовнішніх форм ендометріозу важливу роль відіграє не порушення контролюючої функцій імунної системи, а локальна взаємодія окремих її компонентів з патологічно зміненими клітинами ендометрія, оскільки доведена її роль в контролі проліферації/диференціювання клітин і процесів інфільтративного росту будь-якої тканини. Локальні імунні відхилення можуть включати порушення контролю проліферації клітин, регуляції процесів апоптозу, механізмів неоангіогенезу [15, 46, 200, 280].

Існує чимало доказів, які підтверджують значення змін клітинного і гуморального імунітету в патогенезі ендометріозу. Збільшення числа макрофагів і їх активація, зменшення числа Т- і НК-клітин (природних кілерів), зниження їх цитотоксичної активності, підвищення рівня чинників росту і деяких цитокінів, можуть сприяти росту ендометрія, викликаючи проліферацію й ангіогенез [131, 177, 213, 260]. Зміни гуморального і клітинного імунітету сприяють формуванню антигенів до клітин ендометрія, імунологічним змінам в перитонеальній і фолікулярній рідинах з утворенням імунних клітин і цитокінів, справляючи негативний вплив на фолікулогенез, овуляцію, якість яйцеклітини, ранній ембріональний розвиток у жінок,

що страждають на ендометріоз [43, 185, 213].

Сьогодні ендометріоз вважається аутоімунним захворюванням у зв'язку з наявністю аутоантитіл і кореляції з іншими аутоімунними захворюваннями [12]. Передбачається, що ендометріоз супроводжується порушенням апоптозу клітин ендометрія, що призводить до зміни вироблення аутоантитіл і розвитку генетично обумовлених аутоімунних захворювань [12, 109]. На думку деяких дослідників, аутоімунній природі розвитку ендометріозу може сприяти протизапальна дія прогестерону, що призводить до зміни в системі імунітету [44, 198, 241]. За результатами дослідження Кулик І.І. та співавт. (2020) встановлено, що у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям рівень яєчникових і загальних аутоантитіл в сироватці крові вищий, порівняно з трубним і нез'ясованим чинником безпліддям [49].

Вважають, що формування ендометріюїдних гетеротипій пов'язане з хронічним запаленням і реактивністю організму жінки, хоча не встановлений їх взаємозв'язок [13, 57, 77]. Вплив ендометріюїдних гетеротипій на очеревині малого таза на контрольовану стимуляцію овуляції в протоколах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в літературі майже не описано [92, 186]. Немає чітких уявлень про первинність запального процесу як етіологічного чинника, або запалення є наслідком позаматкового розташування клітин ендометрія. Згідно з гіпотезою Орішак І.К. та співавт. (2022) у пацієток з ендометріозом в перитонеальній рідині переважають «гіперактивні» популяції макрофагів, що секретують безліч прозапальних цитокінів і ростових чинників, на відміну від здорових жінок, у яких переважають короткоживучі популяції цих клітин [57].

Підвищення рівнів цитокінів, що характеризують гостру фазу запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, чинник некрозу пухлини), сприяє адгезії фрагментів ендометрія до поверхні очеревини, а протеолітична мембранна металопротеїназа забезпечує подальшу імплантацію цих клітин. Дослідження Crosby D.A. et al. (2020), Shi J.L. et al. (2022) вказують на зв'язок ІЛ-17 з ендометріозом, особливо на ранніх стадіях хвороби: секреція ІЛ-17 зростає під час регулюванням зміщеного мікросередовища й інших чинників, а потім ІЛ-17 глибоко залучається до ендометріозу в регулюванні імунного мікросередовища [160, 257]. Чинники росту (трансформуючий чинник росту,

інсуліноподібний чинник росту-1) також залучені в патогенез розвитку ендометріозу, оскільки підвищення рівня інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) спостерігається у жінок з тяжкими формами ендометріозу [193].

Таким чином, ендометріоз за багатьма ознаками можна віднести до групи запальних захворювань, зважаючи на збільшення в перитонеальній рідині рівня цитокінів, чинників росту, простагландинів, зміну активності В-клітин і підвищення частоти виявлення аутоімунних антитіл. При ендометріозі запальні й імунні процеси, ангиогенез і процеси апоптозу змінені у бік виживання і відтворення ендометріюїдної тканини. Створюється патологічне «порочне коло», що пояснює взаємозв'язок між локальною продукцією естрогену, посиленням проліферації клітин і процесами запалення в ендометріюїдних вогнищах [71, 77, 177].

На думку дослідників *Benyuk V.O. et al. (2020)* ендометріоз є загальним багатофакторним захворюванням, викликаним взаємодією між декількома генними локусами і довкіллям, тобто причини можуть бути генетично детерміновані [132]. Чинники довкілля, сприяючи імуносупресії у жінок з ендометріозом, опосередковано впливають на стероїдні рецептори, викликаючи гормональні зміни в тканинах, що призводять до аномального росту ендометрія в черевній порожнині.

Деякі дослідники вважають, що епігенетична аберація відіграє певну роль в патогенезі і патофізіології ендометріозу, а маркери метилування ДНК можуть бути корисні для діагностичних і прогностичних цілей [180, 199, 214]. На думку *Horne A.W. et al. (2022)*, *Smolarz B. et al. (2021)* гени, що кодують систему ексцизійної репарації ДНК, можуть бути покладені в основу розробки програм скринінгу, метою яких може стати формування груп підвищеного ризику розвитку ендометріозу серед жінок репродуктивного віку [180, 263].

У ряді спостережень показано, що ендометріоз є естрогензалежним захворюванням [15, 41, 111, 114]. Хоча, зустрічається думка, що ендометріюїдні гетеротипії позбавлені достатньої кількості естрогенних, андрогенних і прогестеронових рецепторів [44. 198].

Таким чином, причини виникнення, патогенез захворювання є дискусійними з моменту опису ендометріозу і донині, проте думки вчені узгоджуються, що

захворювання носить мультифакторіальний характер, створюючи передумови для подальших поглиблених досліджень особливостей ектопічного ендометрія, впливу стероїдних гормонів і яєчникових пептидів на формування захворювання, що можуть впливати на розвиток ендометріоз-асоційованого безпліддя.

## **1.2 Функціональний стан репродуктивної системи у жінок з ендометріозом**

За даними літератури, важливим питанням відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку є оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву. Нині встановлено, що високу точність визначення оваріального резерву мають методи, засновані на визначенні рівня різних пептидів, що виробляються в яєчнику (інгібіни А і В, активін А, антимюллеровий гормон). Ці пептиди відносять до лігандів суперсімейства трансформуючого чинника росту  $\gamma$  і утворюються з білків-попередників, які після перебудови утворюють димери із загальною цистеїновою ланкою [49, 94, 99, 188]. Органами-мішенями для інгібінів та активінів є гіпофіз і яєчники. Основна роль інгібінів полягає в пригніченні виділення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в передній долі гіпофіза, тоді як активіни сприяють викиду ФСГ.

Під впливом стероїдних гормонів яєчників в клітинах ендометрія формується широкий спектр чинників росту і пептидних гормонів, які впливають на фізіологічний ріст і диференціацію ендометрія в циклі; децидуалізацію ендометрія, що є необхідним підготовчим заходом для виникнення вагітності. Серед місцевих чинників, що продукуються ендометрієм, виділяють кортикотропний рилізінг-фактор (КРФ) і активін [11, 91, 104, 201]. КРФ є нейропептидом епітеліальних і стромальних клітин ендометрія, концентрація якого збільшується залежно від фази менструального циклу (від проліферації ендометрія до секреторної фази), а також при вагітності. Функція цього пептиду постійно вивчається. Активін є чинником росту, що секретується в порожнині матки, більш висока концентрація якого визначається в секреторну фазу. Активін бере участь в диференціації й адгезії трофобласта. Підвищення концентрації активіну може визначатися при таких захворюваннях, як ендометріоз і аденокарцинома [104, 105]. Вважають, що активін відіграє роль в підтримці нормальної функції клітин,



зміна його співвідношення в тканинах сприяє розвитку, зокрема, ендометріозу [105].

Передбачається, що під час імплантації ембріон прикріплюється до ендометрія за допомогою мобільних молекул адгезії трофктодерми бластоцисти та епітеліальних клітин ендометрія, що регулюється гормонами, цитокінами і чинниками росту. Активін чинить вплив на адгезивні властивості клітин трофобласта. Зміна його рівня в порожнині матки змінює зчеплення, що призводить до порушення імплантації і, можливо, формуванню безпліддя у жінок з ендометріозом [201].

Вважають, що активін є важливим посередником в запальних реакціях. Активін бере участь в регуляції гуморального імунітету, впливаючи на експресію і секрецію інтерлейкінів і судинних ендотеліальних чинників росту, внаслідок чого може сприяти появі та поширенню ендометріозу. Чинники гуморального імунітету (інтерлейкін-1 $\beta$ , чинник некрозу пухлини- $\alpha$ ) також здатні індукувати активін А і фолістатин, що є передумовою для загострення ендометріозу [6, 160].

Anh N.D. et al. (2022), Moreno-Sepulveda J. et al. (2022) у плані прогнозу настання вагітності, проаналізували взаємозв'язок між антимюллеровим гормоном (АМГ), інгібіном В та активіном А у інфертильних пацієток з ендометріозом при проведенні ЕКЗ [124, 224]. Виявилось, що зниження рівнів інгібіна В та естрадіолу у фолікулярній рідині при збільшенні коефіцієнта активін А/інгібін В  $> 3$  призводить до отримання «бідної відповіді» на індукцію овуляції в програмі екстракорпорального запліднення. Підвищення цих показників і зменшення коефіцієнту активін А/інгібін В  $< 1$ , при збільшенні коефіцієнту естрадіол/АМГ вказують на «хорошу відповідь» на індукцію овуляції в програмі ЕКЗ.

Зниження рівня інгібіна В ( $< 45$  пг/мл) виявлено у жінок з пониженим оваріальним резервом, незважаючи на відсутність у них підвищення рівня ФСГ. Припускають, що зниження рівня інгібіна В є більше раннім маркером пониженого оваріального резерву, ніж підвищення рівня ФСГ [22, 108, 202]. Зниження рівня інгібіна В  $< 40$  пг/мл у жінок з ендометріозом яєчників, що призводить до зниження фертильності, може бути наслідком хірургічного лікування (традиційній резекції яєчників) хворих з двосторонніми ендометріїдними кістами яєчників. Зниження рівня загального тестостерона ( $< 1$  нмоль/л) у жінок з ендометріозом після хірургічного

лікування в об'ємі білатеральної резекції яєчників може бути статистично значимим чинником, який сприяє збереженню безпліддя і призводить до рецидивування ендометріозу.

Із деяких досліджень відомо, що дія ендометріозу і, зокрема, ендометріозу яєчників у безплідних жінок на оваріальний резерв є спірним. У дослідженні Кулик І.І. та співавт. (2020), Хміль С.В. та співавт. (2022), оцінено базальний рівень ФСГ і АМГ у хворих з ендометріоз-асоційованим безпліддям при проведенні ДРТ [49, 96]. За результатами дослідження виявилось, що тільки рівень АМГ достовірно прогнозує бідну відповідь на індукцію овуляції в циклах ЕКЗ у хворих на ендометріоз.

Оскільки АМГ секретується клітинами гранульози в стадію преантральних і малих антральних фолікулів і визначається в сироватці крові в стабільній концентрації впродовж усього менструального циклу, його вимір дозволяє оцінити оваріальний резерв при різній гінекологічній патології, включаючи ендометріоз-асоційоване безпліддя [49, 55, 86, 101]. Anh N.D. et al. (2022) порівняли рівень сироваткового АМГ до оперативного лікування у пацієток з ендометріозом яєчників і групою жінок без ендометріозу залежно від наявності та поширеності ендометріозу (поверхневі ураження, інфільтративний процес), наявності попереднього хірургічного лікування і встановили, що наявність ендометріом не впливає на рівень АМГ, але зобов'язує лікаря уточнити необхідність повторної операції за наявності ендометріозу яєчників для реалізації репродуктивної функції пацієнтки [124].

За даними Садуллаєва А.С. та співавт. (2024), наявність ендометріому в яєчнику у жінок з безпліддям не знижує кількість отриманих яйцеклітин при відновленні фертильності в циклах ЕКЗ, проте слід зазначити, що «відповідь» яєчників залежить від розміру вогнища ендометріозу, його поширеності, попередніх операцій, наявності рецидиву і віку пацієнтки [73].

За результатами дослідження Сандулаєва А.С. (2024) та Мао Y. et al. (2021) встановлена кореляція числа антральних фолікулів в яєчниках з віком жінок за наявності ендометріодних кіст яєчників. Дослідники висунули гіпотезу про несприятливу дію ендометріозу яєчників на фолікулярний резерв у пацієток молодого віку, що призводить до швидкої втрати яйцеклітини після видалення ендометріодних

кіст [72, 218].

Нині в літературі обговорюється вплив рівня пролактину на фертильність жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. У дослідженнях деяких авторів відзначається модулюючий вплив активіну А на секрецію пролактину [49, 96, 209, 265]. Вважають, що підвищення рівня пролактину може бути причиною безпліддя при ендометріозі: у хворих з I-II стадією ендометріозу відзначалося початкове підвищення базального рівня пролактину, сприяючого формуванню дисфункції яєчників і впливаючого на фертильність, а рівень пролактину в сироватці крові був достовірно вищий у безплідних жінок з III-IV стадією ендометріозу порівняно із здоровими.

Кількісні порушення фолікулогенеза в яєчниках при тяжких формах ендометріозу можуть бути обумовлені, по-перше, наявністю і розростанням ендометріюїдних гетеротипій на тканині яєчника (ендометріоми), по-друге, оперативними втручаннями на яєчнику. З метою оцінки оваріального резерву (репродуктивного потенціалу яєчників) використовуються оцінка числа антральних фолікулів (ЧАФ) в обох яєчниках при ультразвуковому дослідженні (проводиться на 2-3-й день менструального циклу), базального рівня ФСГ і АМГ в сироватці крові [19]. Безпосередній вплив ендометріоми на фертильність важко адекватно оцінити, оскільки ізольовано, за відсутності вогнищ на очеревині, ендометріоми зустрічаються вкрай рідко. Негативний вплив ендометріюїдних кіст яєчника може бути зумовлений запальною реакцією і порушенням росту розвитку фолікула та подальшим порушенням овуляції [72, 82, 89, 104, 128, 272].

Розростання тканини кісти спричиняє порушення васкуляризації й атрофію кіркового шару яєчника, а отже зменшення числа антральних фолікулів. Нині немає достовірних даних, що дозволяють розуміти, що саме призводить до більшого зниження числа фолікулів: оперативне лікування або безпосередній вплив ендометріоми. Було доведено, що яєчники, що містять ендометріому, мають гіршу васкуляризацію та менше число антральних фолікулів в порівнянні з іншими доброякісними кістами яєчників [218].

У дослідженні Садуллаєва А.С. та співавт. (2024), Dyndar O.A. et al. (2024) показано, що в яєчнику, ураженому ендометріомою, щільність розподілу фолікулів в

кірковому шарі значно нижча, ніж в протилежному яєчнику без ендометріоми [73, 166]. Гістологічні зміни в корковому шарі яєчника, такі як фіброз і втрата кіркової стромы, позитивно корелювали зі зниженням щільності розподілу фолікулів. У «здоровому» яєчнику цей показник варіювався серед досліджуваних пацієнток, проте при порівнянні з ураженим яєчником завжди був значно більшим. Щільність розташування фолікулів не є специфічним показником і зменшується з віком жінки. Попри те, що зниження щільності розподілу фолікулів не є точним предиктором зниження оваріального резерву, в дослідженнях Alborzi S. et al. (2021) підтверджене зниження оваріального резерву в яєчнику, ураженому ендометріомою. Розмір кісти також може корелювати з тривалістю і вираженістю запалення яєчника, що впливає на здорову тканину [118]. Проте втрата оваріального резерву може відбуватися і при невеликому розмірі ендометріоми. Окрім місцевої запальної реакції, оксидативний стрес може стати причиною виснаження яєчників [156]. У дослідженнях, проведених *in vitro*, показано, що оксидативний стрес є причиною апоптозу і некрозу примордіальних фолікулів [156]. Cosme P. et al. (2023), Мао Y. et al. (2021) у дослідженнях із ксенотрансплантації тканини яєчника людини виявили прискорену активацію росту фолікулів і швидке зниження числа примордіальних фолікулів як наслідок недоліку васкуляризації і стресу гіпоксії [156, 218]. Результати цього дослідження можуть говорити про схожий механізм, що має місце за наявності ендометріоми. В основу пояснення механізмів зниження оваріального резерву при ендометріозі покладено теорію «вигоряння» (burnout theory): формування ендометріоми провокує запальну реакцію, яка призводить до руйнування оточуючого коркового шару та фіброзу і втрати коркової стромы, атрезії фолікулів, тобто «вигоряння» (відмови) яєчника [13, 59, 77, 218, 285].

Також велику роль у зниженні оваріального резерву відіграє двостороннє ураження яєчників. При вивченні відповіді яєчників у жінок з монолатеральним ураженням відмічено значне зниження кількості отриманих ооцитів в ураженому яєчнику в порівнянні зі здоровим [90, 147]. У більшості випадків ендометріоми яєчників монолатеральні (18-28%) і здоровий яєчник може повністю компенсувати недостатність ураженого [73, 166, 168, 285]. Якісні порушення обумовлені впливом

ендометріюми на розвиток фолікулів в яєчнику і, як наслідок, на «якість» ооцитів і ранній ембріогенез. У яєчниках, що містять ендометріому, відбувається рання активація розвитку фолікулів і посилення атрезії фолікулів, апоптозу ооцитів і, як наслідок, прискорене, виснаження оваріального запасу. Первинна передчасна активація клітин гранульози фолікула призводить до несвоєчасного дозрівання фолікула і загибелі ооциту. Клітини ендометріюми секретують велику кількість цитокінів і хемокінів. Цитокіни (інтерлейкін 1- $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), чинник некрозу пухлини (TNF), хемокіни (інтерлейкін 8 (ІЛ-8), моноцитарний хемотаксичний протеїн-1) провокують активацію гранульозних клітин і передчасне дозрівання фолікула. За допомогою прямої дії хемокіни і цитокіни можуть впливати на ключові сигнальні шляхи у фолікулах, такі як Ц-АМФ/протеїнкіназа А, сигнальні трансдуктори й активатори транскрипції, ядерний чинник  $\kappa\text{B}$ (NF $\kappa\text{B}$ ), фосфатидилінозитол 3-кіназа, внутрішньоклітинні шляхи мобілізації кальцію [43, 131, 185, 213].

Простагландини синтезуються у великих кількостях ендометріюдною тканиною. Простагландин Е2 через ц-АМФ (сАМР)/протеїнкіназу-А (РКА) або протеїнкіназу-С (РКС) активує термінальну мітоген-активовану протеїнкіназу (Р38), Jun NH2-кіназу (JNK) і клітини теки та гранульози фолікула. Вважається, що простагландин Е2 й інші ейкозаноїди, що синтезуються при викликаному ендометріюю запаленні, можуть впливати на активацію й атрезію фолікулів, а також якість яйцеклітин. Доведено, що інсуліноподібний чинник росту регулює важливі сигнальні шляхи, такі як фосфатидилінозитол 3-кіназа (РІЗК)/Акт-кіназа, які порушені в ендометріюдній тканині. Оскільки сигнальні шляхи ІФР-1 взаємодіють з ФСГ стосовно регуляції активації клітин гранульози і теки фолікула, можна припустити, що наявність ендометріюми порушує низхідні сигнальні шляхи, регульовані ІФР-1 в сусідніх з ендометріюмою фолікулах, і викликає їх передчасну активацію [218].

Згідно з результатами досліджень, негативний вплив наявності ендометріюми яєчника на результати ЕКЗ достовірно не доведений, проте вплив ендометріюми може поширюватися на подальшу вагітність і розвиток плода. У дослідженні, опублікованому в 2020 році Breteau P, et al. проаналізовано результати вагітностей в результаті ЕКЗ в ретроспективному когортному дослідженні у пацієнток з ендометріозом. В результаті аналізу встановлено, що частота синдрому затримки

розвитку плода і передчасних пологів в групі пацієток з наявністю ендометріомі яєчника була в два рази вище, ніж в групах з іншими формами ендометріозу [138].

Порушення рецептивності ендометрія при ендометріозі виявляються на тканинному (порушення децидуалізації), клітинному (зниження кількості піноподій), молекулярному (зниження експресії рецепторів адгезії, естрогену і прогестерону) рівнях [44, 198, 241, 278].

У експерименті *in vitro* продемонстровано порушення децидуалізації еутопічного ендометрія пацієток з ендометріозом під впливом естрадіолу і прогестерону, в порівнянні з групою пацієток без ендометріозу. Також відмічено порушення децидуалізації ендометрія в контрольній групі за присутності перитонеальної рідини пацієток з ендометріозом [117, 138, 268, 270, 281].

Порушення імплантації на молекулярному рівні відіграє значну роль в структурі ендометріоз-асоційованого безпліддя й обумовлене рядом чинників. Одним з маркерів рецептивності ендометрія є ендометріальні піноподії – особливі випинання мембрани на апікальних полюсах клітин поверхневого епітелію, що утворюються під дією прогестерону [16, 49, 198, 278]. Роль піноподій полягає в забезпеченні взаємодії ембріона з ендометрієм, оскільки рецептор для прикріплення бластоцисти знаходиться на поверхні ендометріальних піноподій. Піноподії виявляються в ендометрії в період «вікна імплантації». У середину лютеїнової фази менструального циклу збільшується експресія прогестерону й інтегрину  $\alpha\beta3$ , чим обумовлено розвиток піноподій [44, 241, 278]. Інтегрин  $\alpha\beta3$  трансмембранний глікопротеїн, один з трьох інтегринів, що експресуються в ендометрії, який складається з двох нековалентно пов'язаних  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць. Інтегрин  $\alpha\beta3$  та його ліганд остеопонтин з'являється на люмінальній поверхні епітеліальних клітин ендометрія, який перший взаємодіє з трофобластом в період вікна імплантації (пік вироблення інтегрину  $\alpha\beta3$  чітко співпадає з наявністю зрілих піноподій) і продовжує експресуватися під час вагітності. На поверхні ембріона також виявлений інтегрин  $\alpha\beta3$ , що вказує на його роль в процесі імплантації. У дослідженні Zhang J. et al. (2022) виявлено зниження експресії піноподій, інтегрину  $\alpha\beta3$  і ІФР - 1 у жінок з ендометріозом [290].

Головним джерелом естрогену в організмі жінки є гранульозні клітини фолікулів,

які продукують естрадіол. Порушення його регуляції призводить до накопичення естрадіолу у хворих на ендометріоз, що сприяє проліферації ендометріюїдних вогнищ, відбувається патологічна активація стероїдогенного каскаду і конверсія стероїдів в естроген під впливом ароматази. Багато досліджень показують, що у жінок, які страждають на ендометріоз, експресія ароматази підвищена як в еутопічному, так і в гетеротопічному ендометрії. При ендометріозі не відбувається підвищення рівня естрогену в крові, підвищена експресія ароматази збільшує локальну концентрацію естрогену, що сприяє росту ендометріюїдних вогнищ. Таким чином, негативний вплив дисбалансу стероїдних гормонів є одним з механізмів порушення імплантації при ендометріозі [4, 12, 141, 153].

Значну роль в патогенезі безпліддя, викликаного зовнішнім ендометріозом, відіграє місцева запальна реакція та взаємодія її компонентів з клітинами ектопічного ендометрія. Відбувається порушення процесів апоптозу, ангиогенезу, проліферації. У перитонеальній рідині переважають чинники гострої фази запалення, такі як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, чинник некрозу пухлини- $\alpha$ , протеолітична мембранна металопротеїназа, відповідальна за інвазію вогнищ ендометріозу. Підвищується концентрація трансформуючого чинника росту- $\alpha$  (ТФР- $\alpha$ ) та ІФР-1, що більше виражено у жінок з тяжкими формами ендометріозу. Неоангіогенез є одним з ключових моментів прогресу ендометріозу і формування інфертильності, підвищення продукції естрогену сприяє збільшенню концентрації судинних ендотеліальних чинників росту і, отже, васкуляризації гетеротопічних вогнищ [7, 77].

Таким чином, оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву, і порушення рецептивності ендометрія у пацієнок із безпліддям при ендометріозі може сприяти прогнозуванню відновлення репродуктивної функції і визначати подальшу тактику ведення хворих, оскільки хірургічне лікування ендометріозу може погіршити стан яєчників і/або судин, що живлять яєчники [3, 24, 26, 118, 136, 189].

### **1.3 Діагностичні технології, що використовуються при ендометріозі.**

Розвиток ендометріозу є складним процесом, формуванню якого сприяють

багато чинників: кількість та якість клітин ендометрія, підвищена активність запальних чинників, ангіогенез, зниження імунного контролю, збільшення аутоантитіл проти клітин ендометрія. Потенційні біомаркери – цитокіни і аутоантитіла, що утворюються в процесі розвитку ендометріозу, можуть використовуватися в неінвазивній (дохірургічній) діагностиці захворювання [12, 44, 114, 177].

Відсутність надійного неінвазивного/малоінвазивного тесту, внаслідок недостатньої чутливості і специфічності наявних методів, неможливість діагностувати малі/помірні форми ендометріозу за допомогою ультразвукового дослідження, включаючи доплерографію, еластографію, сонографію і магнітно-резонансні методи [1, 8, 19, 50, 52, 54], призводить до збільшення проміжку часу між появою першого симптому і постановкою діагнозу ендометріозу [57, 78].

Оскільки ендометріоз є хронічним захворюванням, припускають наявність зв'язку з імунологічною аберацією, яка викликає специфічні імунні зміни і може бути використана в діагностиці захворювання. Дослідниками проаналізовані аутоантитіла методом імуноблотінга з використанням антигенів, отриманих з цитоплазми і ядра клітин ендометрія і тканини яєчника. Виявилось, що імунореактивність зростає залежно від стадії патологічного процесу, призводить до пригнічення індукції інтерферону і природних кілерів. Цей метод може бути використаний в діагностиці ендометріозу, не виключаючи ранню стадію [8, 59, 171, 195].

Багатьма дослідниками проводиться пошук біомаркерів для ранньої діагностики ендометріозу, які повинні мати високу чутливість і специфічність. Pandey S. (2024) проводив дослідження білків з аспіратів порожнини матки за допомогою двомірного електрофарезу у жінок без ендометріозу і з наявністю захворювання [234]. Отримані результати призвели до виявлення 31 білку, які відбивають первинні зміни, розвиток і загибель клітин, що згодом призводить до виникнення і/або прогресу ендометріозу. Отримані відмінності білків між досліджуваними групами учені запропонували використати як діагностичні біомаркери ендометріозу.

«Специфічні» імунні зміни при ендометріозі (продукція аутоантитіл до антигенів плазматичної мембрани та ядра клітин ендометрія й яєчників, збільшення продукції інтерферону-гамма, підвищення активності природних кілерів) деякі дослідники



розцінюють як діагностичні маркери захворювання [41, 171, 234].

Оскільки при ендометріозі відбуваються порушення на рівні імунологічного статусу через наявність різних аутоантитіл, специфічних для антигенів ендометрія і/або яєчників, деякі дослідники запропонували в якості клінічних біомаркерів ранньої діагностики ендометріозу визначати анти- $\alpha$ -енолазу аутоантитіла в сироватці крові, аутоантитіла антиламініну-III, антитіла до антигенів білків клітин ендометрія (тропоміозина, стоматин-подібного білку, тропомодуліну) [41, 57, 171, 234].

Деякі дослідники пов'язують аутоімунні зміни зі зміною оваріального резерву. Концентрація в сироватці крові яєчникових гормонів (АМГ, інгібін В, активін А), що секретуються клітинами гранульози, дозволяє оцінити оваріальний резерв. Аутоантитіла до цих гормонів і/або до клітин гранульози можуть чинити негативний вплив на дозрівання фолікулів, що призводить до зниження фертильності. За даними Najrouf H. et al. та Mao Y. et al. (2021), аутоімунні зміни в яєчниках характеризуються вибірковою проникненням моноклеарних клітин в тека-шар антральних фолікулів на ранній стадії їх розвитку з формуванням лімфоцитарного інфільтрату, що призводить до селективного руйнування тека-клітин і збереження клітин гранульози, які продукують менше естрадіолу [174, 218]. Сироваткова концентрація інгібіну В збільшується у жінок з наявністю аутоімунних змін при відсутності змін сироваткового АМГ за рахунок первинних фолікулів, що збереглися. Таким чином, діагностичним критерієм для виявлення аутоімунних змін у пацієток, що страждають на безпліддя, є вимір концентрації аутоантитіл у поєднанні з маркерами оваріального резерву (інгібін В і АМГ). З метою діагностики ендометріозу рекомендовано визначати концентрацію сироваткових фолістатину й активіну А, при цьому підвищення рівня активіну А можна використати в якості діагностичного маркера прогресування ендометріозу [53, 78, 121, 218].

Необхідно також враховувати, що проблема ендометріозу часто поєднується зі станами, які впливають на якість життя та інфертильність жінки і можуть теж бути причиною безпліддя: хронічний тазовий біль, гіпотиреоз, целиакія (глютеніна ентеропатія), аутоімунні захворювання, вплив на організм жінки дії токсичних речовин тощо [31, 183, 203, 233, 240]. На діагностику ендометріозу, при поєднанні із синдромом

хронічного тазового болю витрачається значно більше часу і ресурсів, ніж на інші хронічні захворювання, через більшу кількість тазових симптомів (хронічний тазовий біль, диспареунія, дисменорея), високий індекс маси тіла [8, 41, 171, 240].

Європейська спілка репродукції людини та ембріології (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) у 2022 році видала узагальнені рекомендації щодо діагностики і лікування ендометріозу з урахуванням стану репродуктивної системи пацієнок [29, 130]. З метою уточнення стадії та розповсюдженості ендометріозу, за наявності поінформованої згоди пацієнтки, рекомендовано виконати діагностичну гістероскопію. Стосовно подальших термінів спостереження і лікування з метою запобігання несприятливим наслідкам, з позиції формування стійкої інфертильності, рекомендовано індивідуалізований підхід з урахуванням репродуктивних намірів жінки, стадії та розповсюдженості ендометріозу, його локалізації.

Враховуючи вищезазначене, в публікаціях, присвячених вивченню інформативності різних методів дослідження для діагностики ендометріюїдних уражень, залишаються до кінця невиясненими діагностична цінність кожного з них. Але використання в клінічній практиці додаткових неінвазивних методів діагностики є перспективним для своєчасного виявлення захворювання і здійснення патогенетичного підходу до лікування, що в подальшому може підвищити ефективність комплексної терапії хворих з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

#### **1.4 Роль мелатоніну в ендометріозі та безплідді.**

Мелатонін (МТ) за свою хімічною структурою є нейропептидом (N-ацетил-5-гідрокситриптамін), і раніше вважалося, що єдиним місцем його синтезу є шишкоподібна залоза, але на сьогодні відома достатня кількість наукових праць, які спростовують цей факт: мелатонін виробляється і в лімфоцитах, і в ентерохромафінних клітинах шлунково-кишкового тракту (а саме, в підшлунковій залозі і гепатобіліарній системі), тимусі, шкірі, легенях, а також в органах репродуктивної системи і навіть в сітківці, причому концентрація МТ в перерахованих органах є різною. Звідси прийнято розрізняти центральний (епіфізарний) і периферичний (паракринний, регіонарний) мелатонін [133, 231, 287].

Доведено існування чинників, які позитивно впливають на вироблення гормону і, навпаки, гальмують його. До стимулюючих відносять відсутність світла, наявність триптофану, нікотинової кислоти, вітаміну В6, кальцію, магнію, антидепресантів, споживання низькокалорійних продуктів, до інгібуючих – кофеїн, паління, алкоголь, прийом протизапальних препаратів, бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів [133, 140].

У статті R.Y. Bulyk та співавторів (2023) наведено порівняльний аналіз результатів імуногістохімічного дослідження щільності рецепторів до мелатоніну типу 1A в нейронах передньобічного передзорового ядра гіпоталамуса зрілих і старих щурів. Авторами встановлена підпорядкованість добових коливань щільності досліджуваних структур циркадним ритмам: найвищі показники зафіксовано о 02.00 годині, найнижчі – о 14.00 годині. У старих щурів щільність рецепторів до мелатоніну типу 1A була нижчою, ніж у зрілих. Світлова стимуляція призводила до десинхронозу та зниження щільності рецепторів до мелатоніну 1A як у зрілих, так і у старих щурів. При застосуванні екзогенного мелатоніну в дозі 0,5 мг/кг на тлі тривалого освітлення спостерігали вірогідне підвищення середніх величин щільності рецепторів до мелатоніну 1A у нейронах передньобічного передзорового ядра гіпоталамуса [84, 140].

Інтерес учених і лікарів до мелатоніну збільшується, кардинальному перегляду підлягає багаторічна думка про МТ лише як про один з основних модераторів в циклі «сон-неспанья». МТ, виробляючись і діючи в ендотелії, шкірі, тканинах дихальної системи, шлунково-кишковому тракті, органах репродукції, виконує важливу роль у ряді інших ключових фізіологічних функцій організму [128, 156]. Цьому гормону властиві численні ефекти, включаючи можливість антиоксидантної, імуномодулюючої, онкопротекторної, антидепресантної дії [156, 182, 191, 194, 269]. Крім того, він бере участь в нейроендокринній регуляції функції органів репродуктивної вісі. На цитологічному рівні ці ефекти реалізуються за допомогою мембранних та ядерних рецепторів МТ, а також за рахунок безпосередньої взаємодії з окремими конкретними сполуками, зокрема, вільними радикалами [140, 156].

Виходячи з безлічі різноманітних ефектів МТ, останніми роками все більше уваги приділяється оцінці його ролі в етіології і патогенезі цілого ряду патологічних

станів, пов'язаних з розладом репродуктивної діяльності, і виробленні принципово нових векторів лікувальних стратегій [156, 182].

Дослідженнями останніх років продемонстровано, що високі рівні і підвищена тривалість секреції гормону в сироватці крові у жінок пов'язані з гіпоталамічною аменореєю/дисменореєю, що супроводжується зниженням секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) й іншими гінекологічними порушеннями. При недостатності вироблення епіфізом МТ відбуваються посилення продукції ФСГ, персистенція фолікула або формування синдрому полікістозних яєчників, що зрештою призводить до гіперестрогенії і потребує хірургічного лікування [84, 133]. Мелатонін активно починають впроваджувати в усі галузі медицини, зокрема і в акушерство та гінекологію. Цей гормон виконує не останню роль в репродуктивній системі жінки: МТ бере участь в розвитку статевих органів, в процесі дозрівання фолікулів, в гаметогенезі, заплідненні й імплантації, пов'язаний з передменструальним дисфорічним розладом, надає вагому допомогу в лікуванні ендометріозу, використовується як терапія клімактеричних розладів, чинить вплив в процесі пологової діяльності [182, 238, 287].

Стан фолікулів також безпосередньо залежить від концентрації гормону сну в крові жінки, оскільки МТ є захисником фолікулів від окислювального стресу, що сприяє запобіганню ушкоджуючої дії вільних радикалів. Звідси були встановлені референсні значення 20-200 фМ/мл мелатоніну, в межах яких відбувається максимальне збереження генетичного матеріалу, що призводить до збільшення рівня запліднення. Важливо відмітити, що овуляція відбувається саме в нічний час, коли концентрація гормону МТ досягає свого пікового значення, а злиття гамет, навпаки, – в денний час, при мінімальних значеннях гормону. МТ має пригнічуючу дію на секреторну функцію клітин, що продукують стероїдні гормони, тим самим опосередковано збільшуючи концентрацію фолікулостимулюючого гормону і пролактину. Відхилення термінів овуляції є можливим наслідком нестачі або повної відсутності мелатоніну в крові [86, 182, 231, 292].

Окремо варто відмітити нечисленні дослідження, які стосуються впливу МТ на процес імплантації. Є відомості, опубліковані Nosenko O.M. et al. (2024), про те, що

МТ може брати участь в підготовці ендометрія за рахунок здатності до становлення необхідного гормонального статусу, визначення сезонного зростання і згасання рецептивності ендометрія [231]. Окрім цього, мелатонін бере участь у встановленні правильного балансу Т-хелперів першого і другого типу. Це необхідно для становлення першої стадії імплантації, що має подібність із запальною реакцією. Для того, щоб плід не був відторгнутий в результаті розвитку запальної стадії другого типу, потрібне переважання Т-хелперів першого типу над Т-хелперами другого типу, що є нормальною ситуацією для організму. Порушення ж відбуваються у тому випадку, коли фіксується надмірний викид простагландинів (що характерно для перших днів циклу) або спостерігається хронічна запальна реакція. МТ встановлює баланс вироблення простагландинів (запобігаючи спонтанному скороченню міометрія матки) і впливає на роботу тимусних клітин і лімфоцитів. Таким чином, відмічена необхідність мелатоніну в підтримці функції яєчника, здійсненні овуляції, продукції прогестерону, під час вагітності і пологів [133, 156, 182, 238].

У лікуванні ендометріозу також відкрилися нові можливості завдяки мелатоніну [84]. Як відомо, ендометріоз – це естроген-залежний патологічний процес, який характеризується порушенням регуляції гіпофізарно-яєчничкової системи, з розвитком абсолютної або відносної гиперестрогенемії, а також є наслідком окислювального стресу. Мелатонін, у свою чергу, має двосторонній зв'язок з гонадотропінами, антиоксидантну і антигонадотропну дію. Це було доведено в дослідженнях Verbets A.M. et al. (2021), Bulyk R.Ye. et al. (2023) де відмічено регрес ендометріюїдних гетеротипій щурів під впливом МТ, а також в дослідженнях пацієнток, що мають діагноз ендометріозу [133, 140]. Була доведена необхідність прийому препаратів мелатоніну як специфічного антиоксиданту для гідроксидрадикалу з метою попередження його ініціюючої дії на перекисне окислення ліпідів, а також для зменшення больового синдрому.

Дослідники під керівництвом Cosme P. et al. (2023) провели системний інформаційний пошук і встановили, що за останнє десятиліття більш ніж в 4000 різних робіт вивчалися питання фізіології і нюанси лікувального використання МТ [156]. Результати досліджень, проведених Hu K.L. et al. (2020) дозволяють висунути

припущення про те, що МТ в добовій дозі 3 мг, підвищуючи якість жіночих статевих клітин, корисний для покращення низьких показників запліднення і вагітності при використанні технології екстракорпорального запліднення [182].

На сьогодні молекулярні механізми ефектів МТ на організм людини впродовж усього життя в цілому, і на його репродуктивну функцію зокрема, вивчені недостатньо, що зумовлює необхідність проведення більш якісних рандомізованих клінічних випробувань. Проте, вже зараз аналіз представлених багатьма авторами літературних даних дозволяє зробити висновки про можливість корекції гіпомелатоніемії, впровадженні в клінічну практику акушера-гінеколога і репродуктолога сучасних стратегій вирівнювання пониженого вмісту МТ у пацієнок з різними гінекологічними захворюваннями, а також для поліпшення якості гамет і підвищення результативності циклів ДРТ [84, 140, 156, 182].

### **1.5 Вплив лактобактерій *gasseri* при ендометріозі.**

На результативність циклів ДРТ, у тому числі і при ендометріозі, впливають й інфекційно-запальні захворювання в репродуктивних органах, обумовлені вагінальною мікрофлорою [64, 107, 147]. В ході нещодавніх досліджень, заснованих на секвенуванні генів 16S рРНК, встановлені 5 типів вагінальної мікробіоти, в чотирьох з яких лактобактерії складають більше 90% мікробного набору [7, 64]. Вважається, що у разі їх домінування, яке забезпечує в першу чергу низький рівень рН, а також досить високий вміст метаболітів з антибактеріальною активністю (бактеріюцини, пероксид та ін.), інгібується зростання потенційно небезпечних мікроорганізмів. Чимало фактів вказує на те, що порушення складу мікробіоти нижніх відділів генітального тракту, що проявляється передусім клінікою бактеріального вагінозу (БВ), призводить до розвитку інфекцій сечовидільної системи, які ускладнюють перебіг ендометріозу і знижують фертильність, а в запущених ситуаціях – і втрату репродуктивної функції [64, 83, 183, 265].

Однією з причин зниження фертильності є перенесені специфічні урогенітальні інфекції, часто внаслідок хірургічних втручань. Як показали результати досліджень багатьох авторів, при безплідді у вагінальному біотопі простежуються помітні зміни у

складі нормофлори: знижується чисельність лактобактерій, практично елімінуються найбільш корисні, з вираженою антагоністичною активністю види – *L. crispatus* і *L. gasseri* [81, 183].

Лактобацилам належить основна роль у підтримці постійності мікробіоценозу піхви за рахунок їх бактерицидної, ферментативної, вітаміноутворюючої й імуностимулюючої активності. Вони виконують бар'єрну функцію, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних і появі чужорідних мікроорганізмів [81]. Американським ученим вдалося вивчити трипептидний антибіотик лактоцилін, репродукований одним із штамів *L. gasseri*, який має активність відносно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis* і *Corynebacterium aurimicosum* [151]. Дані досліджень багатьох авторів свідчать про те, що дисбіоз піхви пов'язаний з різними небажаними результатами вагітності, такими як підвищений ризик післяабортної/постхірургічної інфекції, ранній і пізній викидень, хоріоамніонит, післяпологовий ендометрит, передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи [50, 111, 144, 234].

Uchida M. Et al. (2013) оцінювали ефективність *L. gasseri OLL2809* при ендометріозі за допомогою рандомізованого, подвійного сліпого та плацебо-контрольованого клінічного дослідження, особливо проти болю, який є одним із причинних факторів зниження якості життя [275]. Візуальна аналогова шкала (VAS) інтенсивності болю під час менструального періоду та вербальна шкала оцінки (VRS) дисменореї були значно покращені при прийомі активних таблеток порівняно з таблетками плацебо. Не було суттєвих змін у дослідженні крові та біохімічному дослідженні крові у зарахованих пацієнтів. Наведені вище результати показують, що таблетка, яка містить *L. gasseri OLL2809* [275], ефективна при ендометріозі, особливо проти менструального болю та дисменореї. Крім того, виявлено відсутність побічних ефектів при використанні *L. gasseri OLL2809*, та відміну від використання для полегшення болю під час менструації нестероїдних протизапальних засобів, що викликають шлунково-кишкові розлади, такі як ерозивні ураження або виразки, через їхню основну фармакологічну властивість інгібувати циклооксигеназу, яка генерує простагландини з арахідонової кислоти для захисту функцій слизової. Крім того,

спостерігалися гормональні побічні ефекти при лікуванні ендометріозу з використанням даназолу та агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону, а лактобацили загалом вважаються безпечними [22, 91, 201, 215, 277]. Таким чином, для покращення якості життя хворих на ендометріоз рекомендовано пероральний прийом *L. gasseri* OLL2809 [275], який ефективно зменшує біль під час менструального циклу та дисменорею, пов'язану з ендометріозом, оскільки біль у менструальний період і дисменорея є причиною зниження саме якості життя пацієнток.

Відповідно до класичної теорії імплантації, ретроградна менструація, перитонеальна адгезія тканини ендометрія та розростання цих клітин ендометрія, залоз і стромы є важливими елементами патогенезу ендометріозу. Проте, ретроградна менструація є універсальним явищем, коли життєздатні клітини ендометрію виявляються в перитонеальній рідині у 76–90% жінок [15, 200, 260]. Ці результати вказують на те, що інші фактори, такі як інтенсивність ретроградного кровотоку або імунологічні зміни, можуть визначати схильність жінки до ендометріозу.

Дослідження за участю жінок з ендометріозом показали, що, окрім змін у об'ємі ретроградного кровотоку, спостерігаються функціональні зміни імунологічних компонентів перитонеальної рідини, наприклад, фагоцитуючих макрофагів-моноцитів, природних клітин-кілерів (НК), цитотоксичних Т-лімфоцитів, В-клітин або медіаторів запалення, таких як комплемент і цитокіни. Вище було зазначено, що зниження активності НК-клітин значно корелювало з тяжкістю захворювання [43, 131, 213].

Отримані висновки дали початок теорії НК-клітин ендометріозу, згідно з якою порушення очищення ектопічного ендометрію НК-клітинами в черевній порожнині сприяє розвитку захворювання. *L. gasseri* OLL2809 може полегшити перебіг ендометріозу шляхом активації цитотоксичності НК-клітин через посилення секреції ІЛ-12 [275].

Підсумовуючи зазначене, можна стверджувати, що препарат зі штамом *L. gasseri* OLL2809, ефективний при ендометріозі з огляду на зменшення менструального болю та дисменореї та полегшення перебігу ендометріозу шляхом активації цитотоксичності НК-клітин через посилення секреції ІЛ-12.



Оскільки порушення нормального мікробіоценозу піхви можуть стати причиною інфекційно-запальних захворювань жіночого генітального тракту, інфекційних ускладнень вагітності і пологів, безпліддя або інфікування новонароджених при первинній колонізації, важко переоцінити значення лактобацил в забезпеченні жіночого репродуктивного здоров'я. Подальше детальне вивчення мікробіоти вагітних і породіль, процесу передачі мікроорганізмів від матері до дитини надасть можливість виявлення предикторів патологічних процесів в періоді вагітності, ранньому і пізньому післяпологовому періодах, періоді новонародженості, а також послужить субстратом для виявлення груп ризику і створення алгоритмів обстеження, запобігання інфекційно-запальним ускладненням у вагітних, породіль і новонароджених, що підтверджує доцільність проведення досліджень у цьому напрямі.

### **1.6 Питання ефективності протоколів екстракорпорального запліднення при геніальному ендометріозі.**

Безпліддя залишається важливою медичною і соціальною проблемою, передусім для розвинених країн. За даними ВООЗ, при частоті безпліддя 13% і вище його негативний вплив на демографічні показники значно перевищує сумарний вплив невиношування і перинатальних втрат [46, 74, 101, 131]. Крім того, нездатність мати дітей змінює соціальну, психологічну адаптацію пацієнток в суспільстві, веде до зниження якості життя [35, 67, 166]. Відновлення фертильності у цих жінок є важливим етапом медичної і соціальної реабілітації.

Зниження фертильності при ендометріозі носить мультифакторний характер, механізми якого в повному об'ємі не встановлені. Вважається, що безпліддя при ендометріозі зумовлене порушенням транспортної функції маткових труб, ушкодженням тканини яєчника і зниженням кількості антральних фолікулів, зниженням кількості та якості ооцитів і подальшими порушеннями раннього ембріогенезу, а також порушенням імплантації [112, 147, 158, 170]. Відомо, що патогенез ендометріозу носить мультифакторний характер, включаючи генетичні, ендокринні, імунні чинники [109, 277, 280, 292].

Наявність ендометріоми є одним із чинників зниження відповіді яєчників на

стимуляцію суперовуляції. У дослідженні багатьох авторів показано значне зниження (на 25%) відповіді на стимуляцію гонадотропінами в яєчниках, що містять ендометріому, в порівнянні із здоровим яєчником [13, 73, 118, 224, 285].

При отриманні невеликої кількості ооцитів, незважаючи на використання великих доз рекомбінантних гонадотропінів частота настання вагітності значно нижча, ніж при «нормальній» відповіді на стимуляцію. Показано, що кількість фолікулів у момент введення тригера овуляції і кількість отриманих ооцитів при пункції значно менше порівняно з контрольною групою без ураження яєчників. У дослідженні Lai S. et al. (2024) пацієнткам, що пройшли хірургічне лікування, була потрібна триваліша стимуляція яєчників, більш високі дози гонадотропінів [204]. Сумарна доза гонадотропінів була значно вищою в групі після оперативного лікування, а пікові значення естрадіолу в плазмі крові значно нижчими, кількість ооцитів та ембріонів в досліджуваних групах не відрізнялася.

Порівняння ефективності протоколів ЕКЗ з використанням агоністів та антагоністів ГнРГ для пригнічення передчасних піків ЛГ в проспективному рандомізованому дослідженні Lin S. et al. (2024) не показало відмінностей в частоті настання вагітності у жінок з різними ступенями тяжкості ендометріозу (I-IV ступеня) [210]. Протоколи з використанням агоністів та антагоністів ГнРГ були рівно ефективними у пацієток, які пройшли хірургічне лікування ендометріомі яєчника, і з наявністю ендометріомі. При використанні протоколу з аГнРГ в усіх групах дослідження було отримано більшу кількість ооцитів, здатних для кріоконсервації. На думку авторів статті, схожа частота імплантації між групами з використанням аГнРГ та антагоністів ГнРГ серед пацієток з важкими формами ендометріозу, що призводить до зниження частоти настання вагітності, викликана порушенням імплантації більшою мірою, ніж якістю ооцитів.

У дослідженнях зарубіжних авторів описаний вплив протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції в циклах ЕКЗ, а внаслідок – вкрай високих рівнів естрадіолу в крові на перебіг ендометріозу [79, 119, 134, 154, 204].

У статті Terzic M. et al. (2020) описано обстеження 87 пацієток, які пройшли цикли ЕКЗ та індукцію овуляції [272]. Частота рецидивів була нижчою в групі

пацієнок, що пройшли стимуляцію овуляції в протоколах ЕКЗ, в порівнянні з групою з індукцію овуляції, незважаючи на більш високий рівень естрадіолу в плазмі крові під час стимуляції.

\*\*\*

Аналізуючи публікації останніх років із приводу ендометріоз-асоційованого безпліддя, зберігається безліч дискусійних питань для вирішення лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, що свідчить про її актуальність.

Багатофакторність безпліддя при ендометріозі і недостатня ефективність існуючих методів його лікування для відновлення фертильності та лікування безпліддя у жінок репродуктивного віку є передумовою для постійного вивчення функціонального стану репродуктивної системи. Вивчення патогенетичних аспектів розвитку ендометріозу, використання результатів дослідження маркерів оваріального резерву, можливо, дозволить прогнозувати відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку, визначить подальшу тактику ведення пацієнок, підвищить ефективність комплексної терапії хворих з ендометріоз-асоційованим безпліддям, в тому числі й при ендометріозі.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Матеріал дослідження. Загально клінічна характеристика обстежених пацієнток**

Виходячи з поставленої мети та завдань нашої роботи, дослідження проводились у два етапи. На першому етапі проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичної документації за 2019-2021 роки в жінок з безпліддям, у яких під час лапароскопічного оперативного втручання було діагностовано ендометріоз яєчників або тазової очеревини. Враховуючи критерії включення та виключення, було відібрано 40 медичних карт жінок з безпліддям при ендометріозі, які склали першу групу дослідження. В даній групі оперативне втручання з приводу ендометріозу яєчників та очеревини проводилося за традиційною технікою: шляхом видалення ділянок ендометріозу з використанням моно- або біполярної коагуляції (вилущення та видалення капсул ендометріюїдних кіст, вапоризація кіст малих розмірів, в разі поверхневого ендометріозу яєчника без утворення кіст виконувалась біполярна коагуляція вогнищ ендометріозу).

Другу групу дослідження склали 40 жінок з безпліддям, оперовані у 2021-2023 роках, яким після лапароскопічного оперативного втручання було діагностовано ендометріоз яєчників або очеревини та призначено запропоноване нами медикаментозне лікування з метою покращення результатів лапароскопічного видалення ендометріозу у жінок з безпліддям та підвищити частоту настання самостійної вагітності впродовж 6 місяців.

Третю групу склали 40 жінок з ендометріозом, у яких вагітність не наступила через 6 міс після лапароскопічної корекції та які були скеровані на ДРТ.

До четвертої групи (контрольної групи) ввійшли 40 жінок з безпліддям, обумовленим іншим фактором, у яких під час лапароскопії був виключений ендометріоз, і які були направлені на ДРТ.

Дослідження проводились на базі КЗОЗ «Медичний центр лікування

безпліддя» м. Чернівці, де виконувались оперативні втручання, ДРТ та набір пацієнтів для дослідження. На базі ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці, кафедри патологічної анатомії БДМУ виконувались імуногістохімічні дослідження.

Критеріями включення та виключення в/з групи досліджень були:

- безпліддя первинне або вторинне впродовж не менше одного року;
- діагностований під час лапароскопії ендометріоз яєчника;
- підтверджена інтраопераційною хромосальпінгографією прохідність маткових труб однієї або двох, виключення непрохідності двох маткових труб;
- відсутність ендометріозу органів очеревинної порожнини.

Обстеження та підготовка до операції проводилися на основі загальноприйнятих вимог (наказ МОЗ України № 503 від 28.12.2002).

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі та інформування хворого про характер дослідження. Матеріали та методи дослідження були розглянуті та схвалені комісією з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м. Чернівці), номер протоколу №2 від 23.09.2021 та номер протоколу №7 від 20.03.2025р. Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до Наказу міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження порядку застосування ДРТ в Україні» та Наказу міністерства охорони здоров'я України № 319 від 06.04.2016 р. про затвердження «Тактики ведення пацієнок з генітальним ендометріозом».

## **2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження**

### **2.2.1. Кількісне визначення концентрації антимюлерового гормону**

Відбір біологічного матеріалу (сироватки) крові здійснювався на 2–3-й день менструального циклу з ліктьової вени натщесерце. Кількісне визначення концентрації АМГ виконувалося за допомогою хемілюмінесцентного імунохімічного аналізу із використанням парамагнітних частинок, використовуючи

систему аналізу Access на аналізаторі Beckman Coulter Dxl800.

Аналіз АМГ Access являє собою одночасний одностадійний імуноферментний («сендвіч») аналіз. Зразок додається в реакційну пробірку разом з мишачими моноклональними антитілами до АМГ, кон'югованими з лужною фосфатазою у буфері MES, TRIS-буферним фізіологічним розчином з білками і парамагнітними частинками, покритими мишачими моноклональними антитілами до АМГ в буфері TRIS. Після інкубації в реакційній посудині матеріали, зв'язані з твердою фазою, утримуються в магнітному полі, в той час як незв'язані матеріали змиваються. Потім в посудину додають хемілюмінесцентний субстрат, а світло, що генерується внаслідок цієї реакції, вимірюють за допомогою люмінометра. Утворення світла є прямопропорційним концентрації АМГ у зразку. Кількість аналізу в зразку визначається зі збереженої багатоточкової калібрувальної кривої.

Для калібрування тест-системи використовувалися шеститочкові калібратори Access АМН Advanced, що володіють рядом переваг:

- Прецизійність до 3,1% (інші тест-системи: 4,4 - 5,92)
- Кількість точок калібрування - 6 (інші тест-системи - 2)
- Контроль якості - 3 рівні (інші тест-системи - 2)

У калібрувальному матеріалі використовуються синтетичні антитіла (антитіла до АМГ), на відміну від інших виробників, що використовують антитіла тваринного походження, які можуть бути забруднені антигеном. Завдяки використанню синтетичних антитіл, до реакційної суміші не потрапляють антигени, які можуть спотворити отримане значення АМГ.

### **2.2.2. Імуногістохімічне дослідження на рецептори до мелатоніну 1А в різних об'єктах при ендометріозі**

Шляхом лапароскопії було висічено шматочки тканини (поверхневий ендометріоз, глибокий ендометріоз, фрагменти здорової очеревини, фрагменти капсули ендометріюїдних кіст та фрагменти яєчника), 24 зразки фіксували 22-24 години в 10%-му розчині формаліну за Ліллі (рН=7,4) [5]. Після вирізки проводили зневоднювання у висхідних концентраціях етанолу і через хлороформ просочували в

парафін-воску при 58<sup>0</sup>С протягом 30 хвилин, після чого виготовляли парафінові блоки. З них на санному мікромомі МС-2 виготовляли гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки, на яких виконували імуногістохімічну методику. Зокрема, у відповідності до протоколів виробників, використовували первинні антитіла проти рецепторів до мелатоніну 1А (Abscam, Великобританія), які виявляли полімерним методом (DASO, Данія) з міченням лужною фосфатазою, яку візуалізували барвником міцним гранатовим із застосуванням адекватного субстрату. Використання мітки лужною фосфатазою та барвника міцного гранатового дозволяло уникати несправжньо-позитивного забарвлення, яке могло би з'явитися в разі застосування пероксидазної мітки з візуалізацією діамінобензидином з причини характерних для ендометріозу давніх крововиливів, які супроводжуються утворенням коричневого пігменту гемосидерину, подібного за кольором до діамінобензидину. З імуногістохімічних препаратів отримували цифрові копії оптичних зображень за допомогою цифрової камери Olympus 550SP (Японія) та мікроскопа з планахроматичними об'єктивами 40<sup>x</sup> (Польща). Далі цифрові копії оптичних зображень аналізували за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми ImageJ v1.52 (США) з отриманням кількісного показника "Яскравість" методом комп'ютерної мікроденситометрії у 256 градаціях, яку логарифмічним методом перетворювали у величину "відносна оптична густина забарвлення" у в.од.опт.густини з діапазоном 0-1 ("0" - абсолютна прозорість, "1" - абсолютна непрозорість). Відносну оптичну густина обчислювали для кожного типу клітин з обрахуванням середньої арифметичної та її похибки у середовищі комп'ютерної програми PAST 14.4 (Норвегія) [175]. Перевірку на нормальність розподілу у статистичних вибірках здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілкі [175], що дало змогу застосувати параметричний критерій порівняння - непарний двобічний критерій Стьюдента [175].

### **2.2.3.Методика лапароскопії та визначення поширеності ендометріозу**

Лапароскопічні оперативні втручання виконувались на наступному обладнанні: блок камери «Stryker 1488»(США), блок освітлення «Stryker L10 Led

light source »(США), оптика «Karl Storz» (Німеччина), інсуфлятор CO<sub>2</sub> «Karl Storz», ультразвуковий коагулятор «Ethicon Harmonic»(США), електрохірургічний коагулятор ERBE VIO 300D. Всі оперативні втручання виконувались під загальною анестезією з інтубацією трахеї та застосуванням апарату штучного дихання.

З метою візуалізації органів малого тазу, попередньо були проведені трансвагінальні ультразвукові обстеження перед оперативним втручанням, діагностична лапароскопія з визначенням основних критеріїв наявності ендометріозу, глибини та поширеності патологічного процесу, на основі чого було визначено стадію ендометріозу згідно з критеріями RAFS, Enzian та за системою EFI, що дало змогу узагальнити кореляцію між діагнозами та клінічною ситуацією в кожному індивідуальному випадку та з індивідуальним підходом запланувати, реалізувати програму лікування для настання спонтанної вагітності або внаслідок екстракорпорального запліднення.

Попередньо, перед оперативним втручанням, пацієнти здавали наступні аналізи: кров на RW, ВІЛ, гепатит В, група крові та резус фактор, загальний аналіз крові, коагулограму, біохімічний аналіз крові (білок, білірубін загальний, креатинін, сечовина та глюкоза), мазок на вагінальну флору та цитологію шийки матки. За необхідності були проведені додаткові аналізи (онкомаркери яєчників СА125, HE4 та ін.). Обов'язково пацієнтки були оглянуті лікарем терапевтом, а також виконана електрокардіограма.

За декілька годин до оперативного втручання, проводилась госпіталізація пацієнтки.

Перед проведенням лапароскопічного втручання, пацієнтка лягала на операційний стіл, положення тіла відносно землі було горизонтально, ноги пацієнтки розведено в сторони та зафіксовано відповідно до анатомічних особливостей суглобів з максимально комфортним положенням для пацієнтки. Подальшим етапом анестезіологічна бригада вводила пацієнтку в наркоз. Виконано обробка та маркування операційного поля розчином Кодан. В подальшому оперативне втручання виконувалось наступним чином. Пацієнтку вкрито одноразовим стерильним покриттям.

Піхвову частину попередньо оброблено розчином Кодан. В піхву введено



ложкоподібне дзеркало Сімса та підіймач Отто. Шийку матки візуалізовано. За передню губу, горизонтально, накладено кульові щипці, евакуйовано підіймач, введено в порожнину матки зонд матковий. За допомогою зонда визначено хід цервікального каналу та виконано замір довжини від дна матки до зовнішнього вічка. Зазвичай, довжина складала 7см +/- 0.5см. Евакуація зонда. Введено матковий маніпулятор з каналом для подачі контрастної рідини (для виконання хромосальпінгографії), виконано тракцію шийки матки за рахунок кульових щипців назовні та фіксовано гідротубатор до кремальєра щипців. Евакуація дзеркала Сімса.

Під час проведення лапароскопії застосовувався один оптичний троакар та два або три троакара для робочих інструментів.

Першочергово, в горизонтальному положенні пацієнтки, в ділянці пупка, враховуючи силові лінії та анатомію пупка, скальпелем виконувався прямий або півмісяцевий розріз довжиною 10 мм, через який методом прямого входження одразу введено троакар оптичний. Карбоксипневмоперитонеум виконувався за допомогою оптичного троакара, у якого наявний конектор для підключення до інсуфлятора. Тиск CO<sub>2</sub> в черевній порожнині максимально був встановлений на 15 мм.рт.ст. Після постановки оптичного троакара та досягнення тиску в черевній порожнині 15 мм.рт.ст. виконувалась оглядова лапароскопія.

Для роботи та задовільної візуалізації органів малого тазу застосовувалось положення Trendelenburg, за допомогою якого пацієнтці опускали верхній кінець, одночасно піднімали нижній кінець, загальне положення пацієнтки було під кутом нахилу 40-45<sup>0</sup>. Виконувався огляд тіла матки, маткових труб, крижово-маткових зв'язок, широких зв'язок, лійково-тазових зв'язок, власних зв'язок яєчників, яєчників, сигмоподібної кишки, прямої кишки та тазової очеревини.

В залежності від ситуації та необхідності виконувалось введення двох або трьох троакарів. При необхідності двох троакарів, 5мм в діаметрі, вони були введенні по передньоаксиллярних лініях в здухвинних ділянках. Третій троакар, діаметром 5мм, вводився над волосяною частиною над лоном, по серединній лінії. В разі наявності об'ємних утворень(кіст), зліва інсталювався троакар 10 мм.

Під час оперативного втручання профілактично виконувалось введення

антибактеріальних препаратів, а також в залежності від різних чинників гемостатичний препарат, транексамова кислота, що особливо важливо для пацієнтів зі злуковим процесом та кістами яєчника, щоб зменшити кількість крововтрати та вираженої коагуляції з карбонізацією тканин.

Першочергово пацієнтам, яким виставлений діагноз жіноча безплідність, під час проведення лапароскопії оцінювався стан маткових труб, їх прохідність. Наступним етапом була перевірка наявності або відсутності ендометріозу.

В разі діагностики ендометріозу хірургія проводилась наступним чином:

1. Лапароскопічна ревізія тазової та абдомінальної порожнини;
2. Вісцерадгезіолізис, вторинна (“second-look”) лапароскопічна ревізія, верифікація ендометріозу, його локалізації та стадії, візуалізація сечоводів;
3. Латеральна резекція очеревини (тотальна або часткова);
4. Центральна дисекція очеревини (дисекція Дугласа, в тому числі за необхідності, з розкриттям піхви та резекцією склепіння піхви);
5. «Гоління» або резекція ендометріюїдних вузлів з прямої кишки, сечового міхура, сигмоподібної кишки, сечоводів з максимальним збереженням їх цілісності;
6. Евакуація макропрепаратів, перевірка цілісності органів таза;
7. Контроль гемостазу;

Висічення всіх ендометріюїдних проростань та розсічення злук виконувалось ультразвуковим скальпелем (HARMONIC SCALPEL), який підключений до ультразвукового коагулятора, який використовує ультразвукову енергію для кровоспинного розрізання та\або коагуляції м'яких тканин та капілярів. Одна з двох бранш затискача harmonic вібрує повздовжньо на частоті 55.5 кілогерц, друга бранша не активна, слугує для фіксації тканини. Ця ж вібрація запаює дрібні судини згорнутою кров'ю і тканинними білками. Гемостаз відбувається, коли тканина з'єднується з інструментом. Це з'єднання змушує молекули колагену в тканині вібрувати та денатурувати, утворюючи коагулят. Ручна частина, яка підключена до генератора (блок ультразвукового коагулятора), містить акустичний перетворювач, який перетворює електричну енергію на механічний рух. Механічний рух від наконечника проходить до бранши, передаючи ультразвукову енергію, що

забезпечує гемостатичне розсічення та\або коагуляцію тканин. Генератор забезпечує два рівня потужності: MIN (мінімальний) та MAX (максимальний), на якому можна регулювати мінімальний рівень потужності від рівня 1 до 5. Чим більше налаштована потужність, тим більш виражений ефект різки. Кількість енергії, що доставляється до тканин і відповідний ефект залежить від багатьох факторів, включаючи від вибраного режиму потужності, характеристики інструменту, сили захоплення (якщо застосовано), натягу тканини, типу тканини, патології та хірургічної техніки. На нашому генераторі встановлено потужність 5 на різання та 3 на коагуляцію. Активація різки або коагуляції відбувалась шляхом натискання ніжного перемикача. Перевагою застосування ультразвукового скальпеля є менша задимленість та глибина проникнення енергії в порівнянні з електрохірургічними інструментами, покращуючи візуалізацію в черевній порожнині, створює менший ризик ураження електричним струмом, майже відсутня карбонізація тканин, що в подальшому покращує процес загоєння. Також дана техніка зменшує тривалість операції, ніж використання класичної методики висічення, де застосовується біполярний затискач (з метою коагуляції), ножиці з монополярною енергією або монополярний гачок.

При наявності ендометріоїдних кіст виконувалась пункція та аспірація кісти, отримували темно-коричневу рідину, гемосидерин. Після аспірації, місце проколу розширювалось шляхом тупої дисекції, метою якої є візуалізація шарів яєчника та капсули. Затискачем, дисектором, одна з бранш вводилась між капсулою та яєчником, цим же затискачем виконувалась енуклеація капсули кісти, тканина яєчника утримувалась атравматичним затискачем і шляхом тракції та контртракції відшаровувалась капсула кісти з максимальним збереженням здорової тканини яєчника. Після повноцінної кістектомії, ложе кісти оглядалось та промивалось з метою візуалізації активного кровотечі. В залежності від розміру кісти та тривалості спостереженням пацієнткою за нею відмічалась глибша інвазія капсули кісти в яєчник, яка провокувала більш виражену травму яєчника та кровотечі, особливо коли вона розташовувалась в проекції власної зв'язки яєчника. Якщо була виражена кровотеча, тоді точково, біполярним затискачем, виконувався гемостаз. В разі

відсутності активного кровотечі ложе кісти не коагулювалось. На капілярні, кровотечі, помірні, увага не зверталась, з метою виключення агресивного біполярного гемостазу, при якому спостерігається виражена травма здорової тканини яєчника та уникнення коагуляційного некрозу, які за собою ведуть зменшення оваріального резерву, що пагубно може вплинути на репродуктивну функцію. Застосовувалась тактика вичікування, протягом 5 +/- хв., під дією гемостатичної системи пацієнтки, зміни яєчника з завертанням країв рани та гемостатичними препаратами (транексамова кислота), близько 90% капілярних кровотеч зупинялось без додаткової коагуляції. Після вичікування виконувалось промивання та огляд ложа кісти, за необхідності виконувався точковий гемостаз тих 10% капілярних підтікань, які самостійно не зупинились. Зашивання яєчників категорично не використовувалось, оскільки це додаткова травма та ішемія яєчника, що призведе до зменшення оваріального резерву, а також шовний матеріал може спровокувати утворення злук.

В післяопераційному періоді використовувався принцип ранньої активації пацієнтки, через 5-6 годин після операції, пацієнтка самостійно вставала та поводитись умовно активно на скільки це можливо, раннє ентеральне харчування. На наступний день, зранку, всі пацієнти виписані зі стаціонару. Пацієнтки були поділені на 3 групи та надані відповідні рекомендації:

I група: симптоматична терапія нестероїдними протизапальними препаратами, при необхідності, антибактеріальна терапія в разі стійкого підвищення температури тіла вище 37.5C, в разі прийому антибактеріальних препаратів призначались пробіотики, максимально можливий активний спосіб життя (без значного фізичного навантаження), максимально раннє повернення до планування вагітності (якщо комфортно то через тиждень після операції); в разі відсутності вагітності протягом 6-12 місяців звернутися за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;

II група: симптоматична терапія нестероїдними протизапальними препаратами; при необхідності, антибактеріальна терапія в разі стійкого підвищення температури тіла вище 37.5C; призначались пробіотики у яких наявна *Lactobacillus gasseri*, на термін 6 місяців; призначався мелатонін, на 30 днів, перерва 14 днів та

повторно 30 днів; максимально можливий активний спосіб життя (без значного фізичного навантаження); максимально раннє повернення до планування вагітності (якщо комфортно то через тиждень після операції); в разі відсутності вагітності протягом 6-12 місяців звернутися за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;

III група: симптоматична терапія нестероїдними протизапальними препаратами, при необхідності, антибактеріальна терапія в разі стійкого підвищення температури тіла вище 37.5С, в разі приймання антибактеріальних препаратів призначались пробіотики, максимально можливий активний спосіб життя (без значного фізичного навантаження); програма допоміжних репродуктивних технологій.

З метою визначення ступеню важкості та стадії ендометріозу науковці запропонували різноманітні класифікації, зокрема Американське товариство фертильності ввело R-AFS розподіл ендометріозу за стадіями патологічного процесу під час проведення діагностичної лапароскопічної ревізії органів черевної порожнини та малого тазу. Розрахунок важкості проводиться у балах, які визначаються під час втручання у конкретному випадку. Увагу гінеколог звертає у ході лапароскопії на наявність ендометріїдних вогнищ по очеревині: поверхнево розташовані ділянки до 1 см (1 бал), 1-3 см (2 бали), більше 3 см (4 бали); глибокі ділянки до 1 см (2 бали), 1-3 см (4 бали), більше 3 см (6 балів). Патологічні вогнища на яєчниках розраховуються окремо на правому та лівому: поверхневе ураження до 1 см, 1-3 см та більше 3 см – визначаються аналогічними балами, що і при поверхневих локалізаціях по очеревині (1, 4 та 6 балів відповідно), при глибокому ендометріозі яєчників – до 1 см (4 бали), 1-3 см (16 балів) та більше 3 см (20 балів) окремо на лівому та правому яєчнику. У разі виявлення часткової облітерації Дугласового простору додається 4 бали, при повній – 40 балів. Також у даній характеристиці ендометріозу враховуються ділянки адгезії у яєчниках та маткових трубах з визначенням площі захоплення тканини даних органів. У випадку наявності на яєчнику адгезивних змін у вигляді плівки, яка охоплює до 1/3 площі додається 1 бал, від 1/3 до 2/3 – 2 бали та більше 2/3 – 4 бали; у вигляді щільних вогнищ адгезій

до 1/3 площі – 4 бали, 1/3-2/3 – 8 балів, більше 2/3 – 16 балів окремо для кожного яєчника. Для маткових труб визначений аналогічний розподіл балів ураження, як і для яєчників. Винятком вважається наявність повного закриття фімбріального отвору маткової труби, при якому незалежно від площі ураження визначається 16 балів. За сумарними балами лікар визначає стадію ендометріозу: I стадія – мінімальна (1-5 балів), II стадія – легка (6-15 балів), III стадія – помірна (16-40 балів) та IV стадія – важка (більше 40 балів), на основі чого спеціаліст визначає програму рекомендованого лікування, прогноз.

На сьогоднішній час гінекологи використовують доповнену та розширену класифікацію ендометріодних уражень Enzian, згідно з якою органи малого тазу були розподілені на анатомічні ділянки. Отже, ректовагінальний простір та вагіна увійшли до відділу А (задня частина матки), матково-крижова зв'язка та стінки тазу — до відділу В, сигмовидна та пряма кишки — до відділу С. Ступінь ураження, як і при класифікації R-AFS, встановлюється на основі результатів лапароскопічної ревізії органів малого тазу та визначення розмірів патологічних вогнищ.

I ступінь за класифікацією Enzian відповідає рівню інвазивності менше 1 см, II ступінь — 1-3 см, III ступінь — більше 3 см. При виставленні стадії ендометріозу також ставиться префікс “Е” у випадку виявлення ендометріальної пухлини, на розміри якої вказує цифра після префікса “Е”, відділ, де розташовується новоутворення позначається відповідною малою літерою згідно з класифікацією.

Окрім ураження генітальних органів, ендометріоз поширюється і на інші структури та тканини черевної та тазової порожнини, що також відзначається у класифікації Enzian. Розповсюдження ендометріозу на всю товщину матки позначається FA та носить назву аденоміоз, на сечовий міхур – FB, на сечоводи – FU. Інші локалізації патологічного процесу, які не увійшли у попередні позначення відносяться до FO та перехід на кишечник – FI. Дана класифікація на думку дослідників значним чином допоможе чітко визначити ступінь важкості ендометріозу, його локалізацію у конкретному клінічному випадку, що дозволить підібрати чітку індивідуальну тактику ведення пацієнтки, яка звернулася за медичною допомогою.

Важливим показником визначення можливості розвитку вагітності після реалізації лікувальної програми являється EFI, тобто індекс фертильності. Дана система для аналізу повинна містити відомості про пацієнток. Кожному показнику присвоюють оцінку в балах і визначається сума анамнестичних факторів та хірургічних:

- вік до 35 років – 2 бали,
- вік 36-39 років – 1 бал,
- вік 40 років і більше – 0 балів,
- тривалість безпліддя більше 3 років – 2 бали,
- тривалість безпліддя менше 3 років – 0 балів,
- наявність попередніх вагітностей – 1 бал,
- відсутність вагітностей – 0 балів.

Наступним вираховується сума хірургічних факторів, зокрема функціональна спроможність маткових труб, фімбріального відділу та яєчників із кожного боку відповідно до бальної класифікації rAFS та найменша функція (НФ):

- якщо бальна оцінка по класифікації rAFS менше 16 – 1 бал,
- якщо бальна оцінка по класифікації rAFS дорівнює та більше 16 – 0 балів,
- якщо загальна бальна оцінка по класифікації rAFS менше 71 – 1 бал,
- якщо загальна бальна оцінка по класифікації rAFS дорівнює та більше 71 – 0 балів,
- якщо НФ 7-8 балів (висока) – 3 бали,
- якщо НФ 4-6 балів (помірна) – 2 бали,
- якщо НФ 1-3 бали (низька) – 0 балів.

Щоб підрахувати НФ треба додати найменший бал для лівого боку та найменший бал для правого боку. Якщо яєчник відсутній з одного боку, для оцінки НФ подвоюємо бал, де є яєчник.

Таким чином  $EFI = \text{сума анамнестичних даних} + \text{сума хірургічних факторів}$ . Оцінювання виконується хірургом під час лікувально-діагностичної лапароскопії та розраховується від 0 до 4 балів:

- 0 – відсутність органу або його не функціональність,

- 1 – важка дисфункція,
- 2 – помірна дисфункція,
- 3 – легка дисфункція,
- 4 – нормальна функція.

Для повноцінного визначення фертильних можливостей сукупно враховуються дані rAFS та EFI та визначається кінцевий результат до 10 балів: 10 балів — найбільш сприятливий прогноз розвитку вагітності, 0 балів — несприятливий прогноз, вагітність неможлива.

#### **2.2.4. Методика допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із безпліддям та оцінка запліднення**

Яєчники стимулювали в протоколі де застосовувались антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону з 2-3-го дня менструального циклу в поєднанні з рекомбінантних та/або сечових гонадотропінів у добовій дозі 150-300 МО. Виконувалось введення тригера для ініціювання овуляції. Шляхом пункції, трансвагінально, під контролем УЗД виконувався забір ооцитів через 34-36 годин після того, як було введено пацієнці тригера для овуляції. Фолікули пунктувались під загальною анестезією, внутрішньовенною

Відбір сперматозоїдів, рухливих, було виконано за допомогою обробки в двох ступінчастому градієнті, SilSelectpeus – середовище, яке було вирощано (виробник Бельгія), наступним етапом було застосовано методика «swim up» з метою відбору сперматозоїдів.

Процедура ICSI використовувалась для запліднення ооцитів. Через 3-4 години після пункції та відбору ооцитів, клітини кумуляса були видалені за допомогою Flexipet Cook, м'яке піпетування, застосовуючи розчин гіалуронідази (HFFM). Після 1-2 годин, після денудації на мікроскопі Nikon Eclipse Ti, з застосуванням системи хофманівського модуляційного контрасту зі застосуванням мікроманіпуляторів Narishige виконували ICSI. В CO<sub>2</sub>-інкубаторі, в якому температурний режим 37<sup>0</sup>C, у зволоженій атмосфері 5.8% CO<sub>2</sub>. В середовищі Global виконувалось культивування ембріонів-сібсів. Під шаром мінеральної олії, індивідуально, виконувалась культивування ембріонів. Середовище змінювалось на 3 добу, як виконалось



запліднення. Виконувалась оцінка частоти розвитку ембріонів від 4 до 8 стадії, формування бластоцист у період з другого по шостий день розвитку ембріону. Після запліднення, через 18, 35, 72 та 96 годин, під мікроскопом індивідуально виконувалась оцінка розвитку та якості ембріонів та зиготи. За D. Gardner [36], на п'яту-шосту добу, виконувалась оцінка якості бластоцист.

Агоніст ГнРГ «Диферелін» в дозуванні 0,2 мг/мл використовувався як тригер, одноразово. Перед заплідненням виконувалась оцінка зрілості яйцеклітин. Використовуючи метод ICSI для запліднення використовувався не зрілий ооцит у якого стадія профазі першого мейотичного поділу GV, на стадії першого поділу, мейотичного, МІ, зрілий ооцит другого мейотичного поділу - МІІ. Оцінювалась ефективність запліднення через 120 годин. За допомогою відношення зигот з двома пронуклеусами до загальної кількості зигот вираховували частоту запліднення. Безпосередньо якість ембріонів оцінювалась за кількістю бластомерів та наявною фрагментацією на етапі дроблення.

При ембріотрансферах обов'язково використовувався УЗД контроль. Використовуючи катетер Cook відбувався переніс ембріонів в порожнину матки в кількості один або два. Після ЕТ жінки отримували препарати прогестерону на контроль ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність прийом прогестерону продовжували до 10-12 тижнів. Через 28 днів після виконання ЕТ пацієнткам виконувалась ультразвукова діагностика ОМТ з метою візуалізації в порожнині матки плідного яйця та пульсації ембріона. На п'ятому тижні, після проведеного ембріотрансфера визначалась клінічна вагітність, підтвердження наявності плідного міхура, КТР ембріона 2-4 мм та візуалізація серцебиття.

### **2.2.5. Статистична обробка**

Описова статистика представлена за допомогою середнього значення (M) та його стандартної похибки (m) для кількісних даних та абсолютною (n) і відносною (%) кількістю для якісних даних. Перевірку на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для перевірки статистичних гіпотез використовували двовибірковий t-критерій Стюдента для вибірок, що мали

нормальний розподіл; для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували двосторонні непараметричні критерії – критерій Мана-Уїтні для порівняння незалежних вибірок та парний критерій Уїлкоксона для порівняння залежних вибірок. Для визначення взаємозв'язків між величинами застосовували регресійний аналіз. Якість побудованих моделей визначали за їх чутливістю та специфічністю.

Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Збір даних проводили за допомогою онлайн застосунку Google Sheets (вільний доступ). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Software Inc), ліцензійний номер ZZS99900009910036DEMO-L.

## РОЗДІЛ 3

# КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО

У першому розділі власних досліджень, проведених протягом 2021-2023 рр. на базі КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» м. Чернівці та ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці (кафедри патологічної анатомії БДМУ) наводиться клінічна характеристика обстежених жінок та результати лікування безпліддя при ендометріозі з використанням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро. Першим етапом було ретельне вивчення клінічної характеристики хворих.

### 3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Нами були обстежені чотири репрезентативні групи хворих. Враховуючи критерії включення та виключення, було відібрано 40 медичних карт жінок з безпліддям при ендометріозі, які склали першу групу дослідження. В даній групі оперативне втручання з приводу ендометріозу яєчників та очеревини проводилося за традиційною технікою: шляхом видалення ділянок ендометріозу з використанням моно- або біполярної коагуляції (вилущення та видалення капсул ендометріюїдних кіст, вапоризація кіст малих розмірів, в разі поверхневого ендометріозу яєчника без утворення кіст виконувалась біполярна коагуляція вогнищ ендометріозу).

Другу групу дослідження склали 40 жінок з безпліддям, яким після лапароскопічного оперативного втручання було діагностовано ендометріоз яєчників або очеревини та призначено запропоноване нами лікування, що мало на меті покращити результати лапароскопічного видалення ендометріозу у жінок з безпліддям та підвищити частоту настання самостійної вагітності впродовж 6 місяців.

Третю групу склали 40 жінок з ендометріозом, у яких вагітність не наступила через 6 та більше місяців після лапароскопії та які були скеровані на ДРТ.

До четвертої групи (контрольної групи) ввійшли 40 жінок з безпліддям, обумовленим іншим фактором, під час лапароскопії був виключений ендометріоз, які були направлені на ДРТ.

### 3.1.1 Клініко-статистичний аналіз обстежених хворих

За віком жінки були розподілені наступним чином (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Віковий склад обстежених жінок (M±m)

Групи	Середній вік (M±m)	вагітні	невагітні
1 група	29,7±0,64	28,33±1	30,29±0,8
2 група	28,48±0,63	27,74±0,94	29,14±0,85
3 група	29,49±0,54	28,9±0,63	31,3±0,88
4 група	30,78±0,52	30,51±0,56	32,6±1,12
p між усіма групами	0,067	<b>0,041</b>	0,155

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення p між вагітними та невагітними

1 група	2 група	3 група	4 група	Всі 4 групи
0,275	0,189	<b>0,033</b>	0,184	<b>0,044</b>

Вік вагітних 28,96±0,41.

Вік невагітних 30,27±0,49.

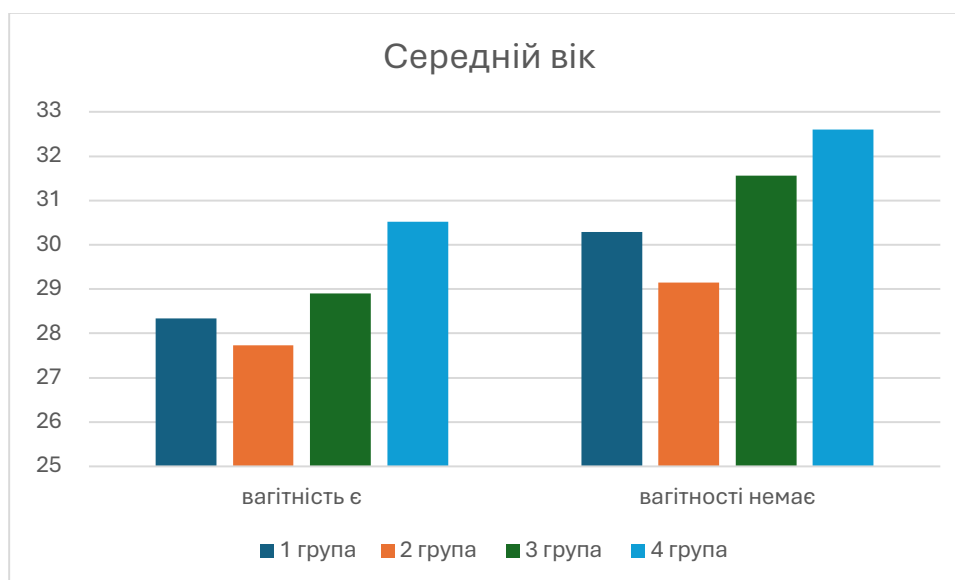


Рисунок 3.1. Графічне порівняння середнього віку жінок досліджуваних груп (в роках)

Середній вік жінок I групи склав  $29,7 \pm 0,64$  років, II групи –  $28,48 \pm 0,63$  років, III групи –  $29,49 \pm 0,54$ , IV групи –  $30,78 \pm 0,52$ , що статистично не відрізнялося. Проаналізувавши середній вік вагітних  $28,96 \pm 0,41$  та невагітних жінок  $30,27 \pm 0,49$ , то достовірно старші жінки невагітні ( $p=0,044$ ). Середній вік вагітних жінок по групам достовірно відрізняється між усіма групами ( $p=0,041$ ), вірогідно старші жінки третьої та четвертої групи. Щодо середнього віку невагітних жінок достовірної різниці по групам не спостерігається. Якщо порівняти середній вік вагітних жінок і невагітних по групам, то є достовірна різниця в третій групі ( $p=0,033$ ) жінки невагітні старші за віком (рис.3.1)

Таблиця 3.1.2

Порівняння показників між групами обстежених хворих ( $M \pm m$ )

Групи жінок	Вагітність	АМГ нг/мл	Тривалість непліддя	Попередні вагітності	Болючі менструації	Регулярні менструації	Рясні менструації	КАФ зліва	КАФ справа
1 група ендометріоз, операція	+	$2,81 \pm 0,34$	$4,15 \pm 0,53$	30	13	1	35	$7,78 \pm 0,62$	$8,08 \pm 0,62$
	-			10	27	39	5		
2 група ендометріоз, операція, препарати	+	$3,4 \pm 0,39$	$3,6 \pm 0,5$	33	10	1	32	$7,98 \pm 0,56$	$8,43 \pm 0,69$
	-			7	30	39	8		
3 група ендометріоз, ЕКЗ	+	$3,46 \pm 0,4$	$3,91 \pm 0,36$	30	11			$7,06 \pm 0,55$	$8,24 \pm 0,64$
	-			11	29				
4 група ЕКЗ	+	$3,52 \pm 0,25$	$4,96 \pm 0,51$	23	30			$8,27 \pm 0,64$	$8,67 \pm 0,64$
	-			17	10				
<b>p1-2</b>		0,217	0,327	0,412	0,459	1,000	0,363	0,935	0,954
<b>p1-3</b>		0,201	0,683	0,851	0,626			0,436	0,951
<b>p1-4</b>		<b>0,012</b>	0,095	0,098	<b>0,000</b>			0,638	0,570
<b>p2-3</b>		0,811	0,097	0,313	0,799			0,233	0,903
<b>p2-4</b>		0,258	<b>0,006</b>	<b>0,015</b>	<b>0,000</b>			0,788	0,686
<b>p3-4</b>		0,394	0,135	0,138	<b>0,000</b>			0,189	0,597

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення

Провівши порівняльну характеристику показників між групами обстежених жінок, достовірно вірогідна різниця спостерігалась по наступним показникам: кількість АМГ, тривалість безплідності, попередні вагітності та болючі менструації.

Аналізуючи кількісний показник АМГ у жінок 1 групи ( $2,81 \pm 0,34$ ) та 4 групи ( $3,52 \pm 0,25$ ), спостерігається достовірно вище значення АМГ у жінок без ендометріозу ( $p=0,012$ ). Тривалість безплідності у жінок 4 групи ( $4,96 \pm 0,51$ ) достовірно більша ніж у жінок 2 групи ( $3,6 \pm 0,5$ ), вірогідність ( $p=0,006$ ).

Аналізуючи попередні вагітності між групами обстежених жінок, було відмічено, що із 40 пацієнтів 2 групи попередні вагітності були у 33 жінок проти 23 жінок 4 групи. Тобто жінки з безпліддям без ендометріозу мали значно менше попередніх вагітностей ( $p=0,015$ ). Проаналізувавши діагностично важливий показник - болючі менструації, очевидно, що у жінок з ендометріозом (1, 2, 3 групи обстежених жінок) болючі менструації спостерігалися вірогідно частіше ніж у жінок з безпліддям (4 група), обумовленим іншим фактором ( $p=0,000$ ).

### **3.2 Характеристика проведених лапароскопічних операцій у пацієнток з ендометріозом та безплідністю**

Із 160 проведених лапароскопічних операцій у жінок із безплідністю ендометріоз органів малого тазу був діагностований у 120, що становило 75%, які в подальшому склали три групи дослідження.

Всі пацієнтки були соматично здоровими. Обстеження та підготовка до операції проводилася на основі загальноприйнятих вимог.

З метою візуалізації органів малого тазу, попередньо були проведені трансвагінальні ультразвукові обстеження перед оперативним втручанням, діагностична лапароскопія з визначенням основних критеріїв наявності ендометріозу, глибини та поширеності патологічного процесу, на основі чого було визначено стадію ендометріозу згідно з критеріями RAFS, Enzian та за системою EFI, що дало змогу узагальнити кореляцію між діагнозами та клінічною ситуацією в кожному індивідуальному випадку та з індивідуальним підходом запланувати, реалізувати програму лікування для настання спонтанної вагітності або внаслідок

екстракорпорального запліднення.

Під час оперативного втручання профілактично виконувалось введення антибактеріальних препаратів, а також в залежності від різних чинників гемостатичний препарат, транексамова кислота, що особливо важливо для пацієнтів зі злуковим процесом та кістами яєчника, щоб зменшити кількість крововтрати та вираженої коагуляції з карбонізацією тканин.

Першочергово пацієнтам, яким виставлений діагноз жіноча безплідність, під час проведення лапароскопії оцінювався стан маткових труб, їх прохідність. Наступним етапом була перевірка наявності або відсутності ендометріозу.

В післяопераційному періоді використовувався принцип ранньої активації пацієнтки, через 5-6 годин після операції, пацієнтка самостійно вставала та поводитись умовно активно наскільки це можливо, раннє ентеральне харчування. На наступний день, зранку, всі пацієнти виписані зі стаціонару:

I група: симптоматична терапія нестероїдними протизапальними препаратами, при необхідності, антибактеріальна терапія в разі стійкого підвищення температури тіла вище 37.5C, в разі прийому антибактеріальних препаратів призначались пробіотики, максимально можливий активний спосіб життя (без значного фізичного навантаження), максимально раннє повернення до планування вагітності (якщо комфортно то через тиждень після операції); в разі відсутності вагітності протягом 6-12 місяців звернутися за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;

II група: симптоматична терапія нестероїдними протизапальними препаратами; при необхідності, антибактеріальна терапія в разі стійкого підвищення температури тіла вище 37.5C; призначались пробіотики у яких наявна *Lactobacillus gasseri*, на термін 6 місяців; призначався мелатонін, на 30 днів, перерва 14 днів та повторно 30 днів; максимально можливий активний спосіб життя (без значного фізичного навантаження); максимально раннє повернення до планування вагітності (якщо комфортно то через тиждень після операції); в разі відсутності вагітності протягом 6-12 місяців звернутися за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Вивчаючи ефективність лапароскопічної операції для жінок 1 та 2 груп встановили, що у жінок з ендометріозом, яким призначались пробіотики (*Lactobacillus gasseri*), на термін 6 місяців; призначався мелатонін на 30 днів, перерва 14 днів та повторно 30 днів; ефективність операції вірогідно вища ( $p=0,022$ ) (рис.3.2.1).

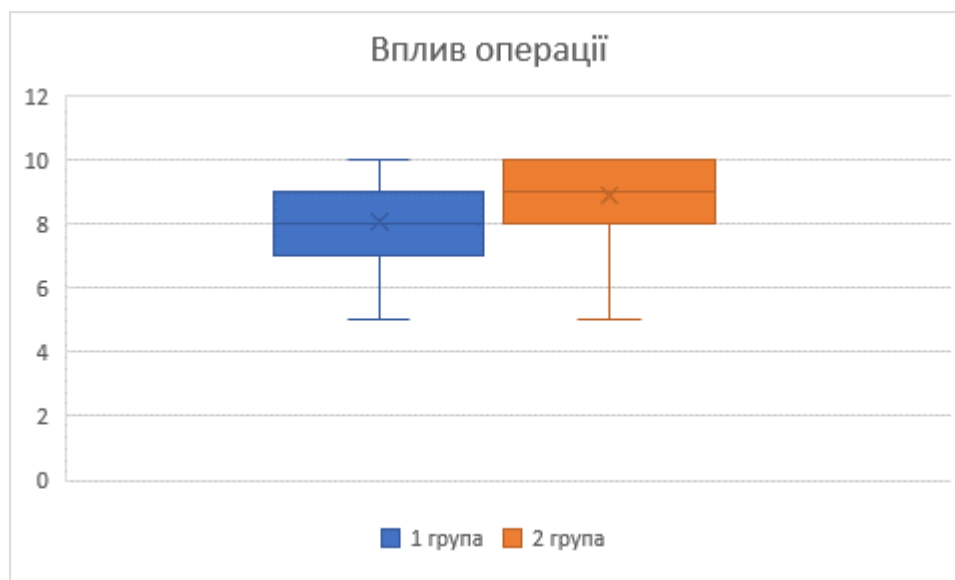


Рисунок 3.2.1. Ефективність операції у жінок 1 та 2 груп (в балах)

Період до настання вагітності у жінок 2 групи після запропонованого нами лікування майже в 1,7 рази менший, що свідчить про високу ефективність консервативного лікування після операції (рис.3.2.2).

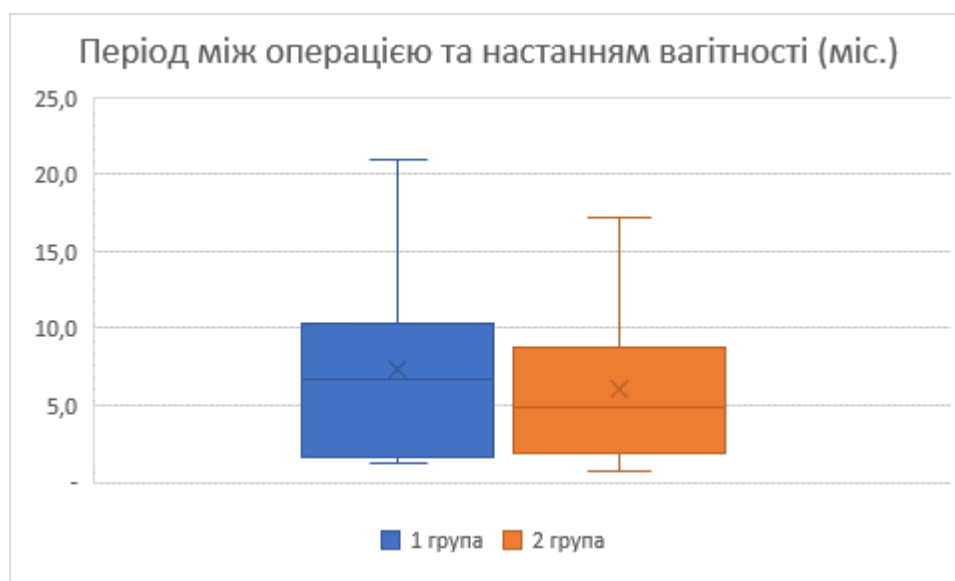


Рисунок 3.2.2. Період до настання вагітності у жінок 1 та 2 груп (в місяцях)



### 3.3 Порівняльна характеристика реалізації репродуктивної функції в обстежених жінок

З метою попередньої діагностики ендометріозу, перед операцією, у пацієнтів 1 та 2 груп було проведено попереднє анкетування (власна розробка, додаток В1), де кожна пацієнтка відмічала інтенсивність болючих менструацій, де 0 – не болючі, 10 – максимально болючі; чи наявна у них біль\дискомфорт по низу живота незалежно від дня циклу 0 – відсутня, 10 – майже завжди присутня (хронічний тазовий біль); чи наявні темно-коричневі мажучі виділення з статевих шляхів до чи після менструації – так або ні; чи відчуваються біль або дискомфорт під час статевого життя 0 – ні, 10 – постійні больові відчуття.

Після оперативного втручання через 1-2 місяця було запропоновано пройти те саме анкетування, але з одним додатковим питанням чи відчули вони позитивний вплив операції на якість життя та менструації де 0 – ні, 10 – максимально позитивний вплив, зменшення болючості та інших проявів ендометріозу (додаток В2).

Для визначення ефективності методів лікування ендометріозу, а саме для жінок 1 групи – лапароскопічне лікування, 2 групи – запропоноване нами лікування після лапароскопії, визначили найбільш значимі симптоми ендометріозу. Жінки часто скаржилися на болючі менструації, біль по низу живота, темно-коричневі виділення, дискомфорт під час статевого життя.

Таблиця 3.3.1

#### Клінічна характеристика жінок до і після лікування( $M \pm m$ )

1 група

	Болючі менструації	Біль по низу живота	Темно-коричневі виділення	Біль\дискомфорт під час статевого життя
До	6,18±0,43	3,65±0,51	0,83±0,06	4,33±0,49
Після	3,45±0,35	1,65±0,33	0,65±0,08	1,73±0,3
$p \leq 0,001$	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення

2 група

	Болючі менструації	Біль по низу живота	Темно-коричневі виділення	Біль\дискомфорт під час статевого життя
До	7,4±0,36	2,35±0,49	0,68±0,08	3,95±0,41
Після	3,4±0,41	1,23±0,36	0,28±0,07	0,68±0,24
p≤0,001	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Як видно з таблиць 3.3.1 та 3.3.2 всі симптоми ендометріозу достовірно зменшилися у жінок 1 та 2 груп (p=0,000).

В разі наявності більшості скарг можна однозначно запідозрити наявність ендометріозу та скеровувати на діагностичну лапароскопію чи на ДРТ.

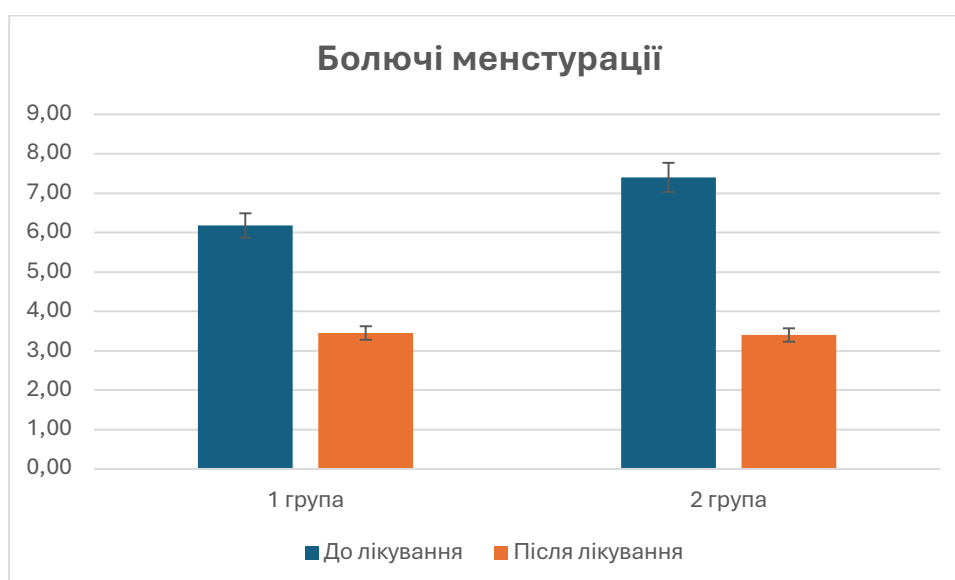


Рисунок 3.3.1. Інтенсивність болючих менструацій у жінок досліджуваних груп (в балах)

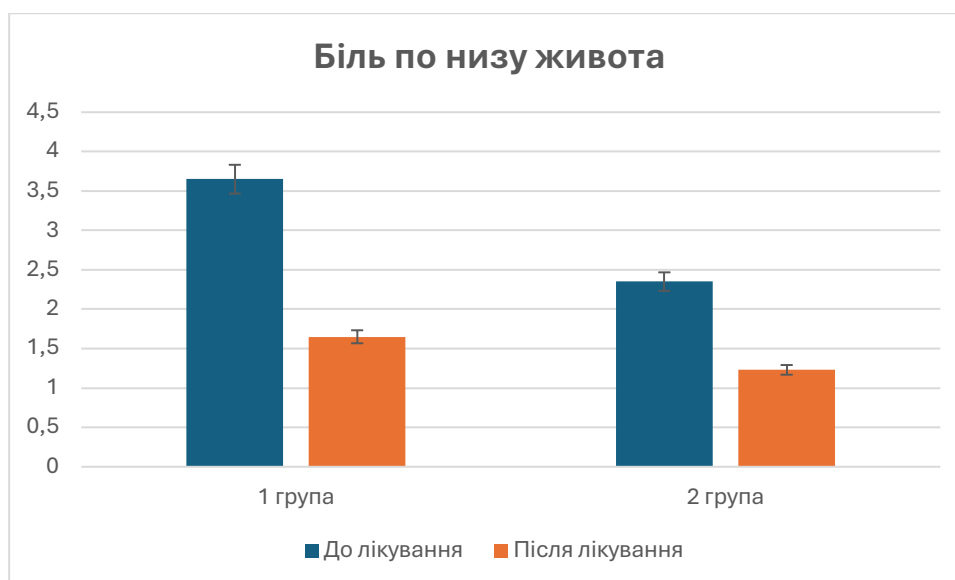


Рисунок 3.3.2. Наявність болю по низу живота у жінок досліджуваних груп (в балах)

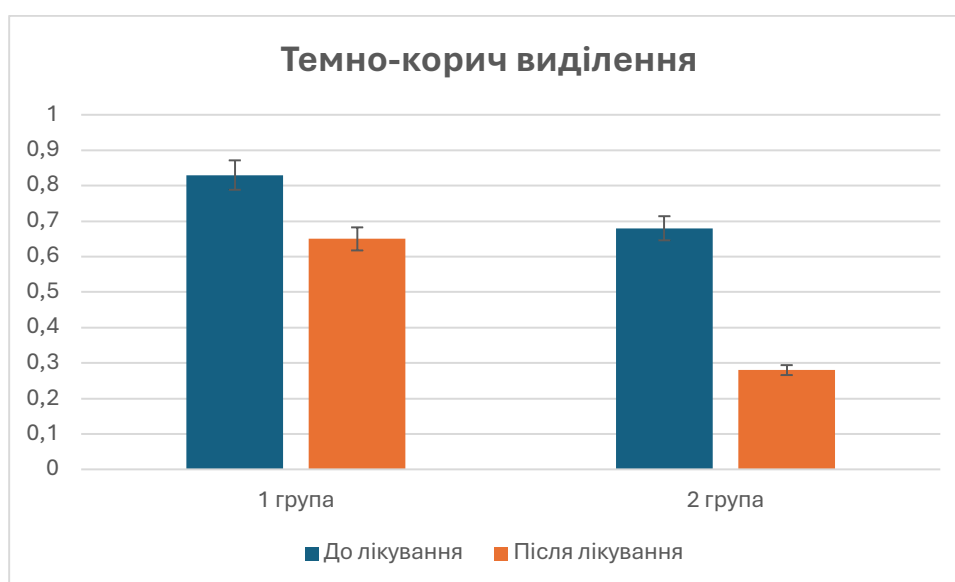


Рисунок 3.3.3. Наявність темно-коричневих мажучих виділень з статевих шляхів у жінок досліджуваних груп (в балах)

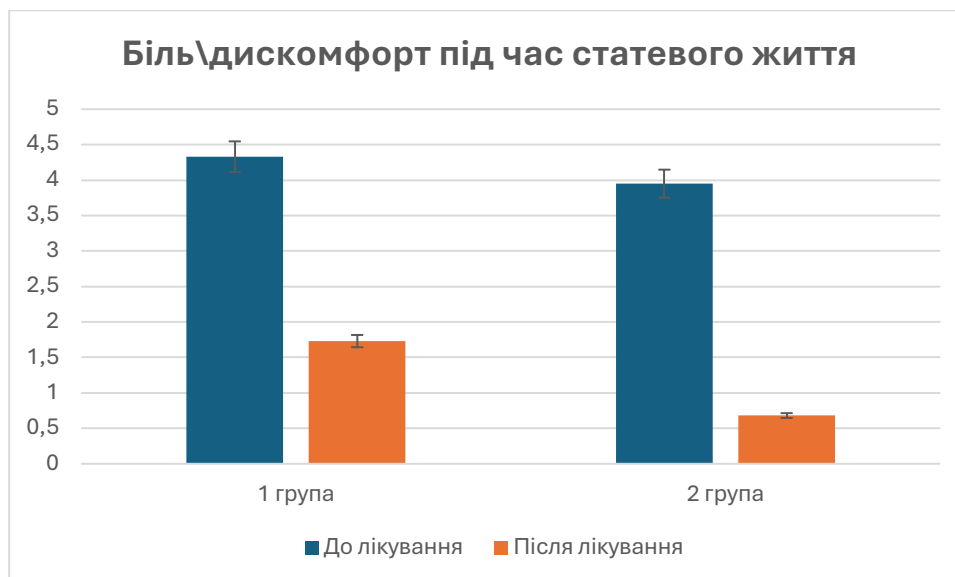


Рисунок 3.3.4. Інтенсивність болю під час статевого контакту у жінок досліджуваних груп (в балах).

Отже, як показало анкетування жінок з ендометріозом всі показники достовірно зменшилися після лікування в обох групах.

#### Висновки:

1. З метою попередньої діагностики ендометріозу на основі розробленої нами анкети пацієнтки відмічали інтенсивність таких скарг як: болючі менструації, темно-коричневі виділення з статевих шляхів, біль понизу живота незалежно від дня циклу, біль чи дискомфорт під час статевого життя від 0 до 10 балів. В разі наявності скарг (3 і більше скарг: болючі менструації, непліддя, біль/дисконфорт під час статевого життя) попередньо можна діагностувати наявність ендометріозу, а чим більше бал, тим ймовірніше більш виражений ендометріоз.
2. *Lactobacillus gasseri*, мелатонін та лапароскопічне оперативне втручання підвищує настання самостійної вагітності та сприяє зменшенню проявів ендометріозу, порівнюючи з виключно лапароскопічною хірургією без застосування додаткового лікування. Період настання вагітності у жінок після запропонованого нами лікування у 1.7 рази менший, що свідчить про високу ефективність.

## РОЗДІЛ 4

### СПОСОБИ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ, ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НАСТАННЯ ВАГІТНОСТІ

Для досягнення мети роботи – підвищення ефективності настання вагітності, нами проведено хірургічне лікування ендометріозу у 40 жінок (група 1) та хірургічне лікування ендометріозу у поєднанні з застосуванням препарату мелатоніну та препаратів, які містять лактобактерії та біфідобактерії, теж у 40 жінок (група 2). Жінки обох груп страждали на ендометріоз-асоційовану безплідність.

Лікування ендометріоз-асоційованої безплідності проводиться кількома методами – це медикаментозна терапія, хірургічне втручання та допоміжні репродуктивні технології, однак вибір методу з врахуванням індивідуальних підходів залишається не визначеним та дискусійним. Вважається, що найбільш ефективними методами лікування ендометріоз-асоційованої безплідності є лапароскопічне висічення ендометріюїдних гетеротопій (на позитивний результат впливає поширення злукового процесу на маткові труби, яєчники) та допоміжні репродуктивні технології.

Однак враховуючи багатофакторний вплив ендометріозу на фертильність, слід зауважити щодо ефективності медикаментозної терапії, особливо у поєднанні з хірургічними методами.

#### **4.1. Клініко-анамнестичні особливості жінок групи 1 та групи 2, настання вагітності.**

Слід відмітити, що у всіх жінок був різний період тривалості безплідності (табл.4.1), однак значних відмінностей, які могли б вплинути на результати роботи, у групах не виявлено.

**Тривалість безплідності жінок групи 1 та групи 2 із ендометріоз-асоційованою безплідністю, настання вагітності залежно від тривалості безплідності**

Тривалість безплідності	Група1 (n=40)		Група2 (n=40)	
	n (%)	n (%)настання вагітності	n (%)	n (%) настання вагітності
до 2 років включно	16(40,0±7,75)	5(41,67±12,32)	21(52,5±7,9)	11(63,16±10,53)
від 2 до 5 років включно	14(35,0±7,54)	4 (33,33±12,6)	13(32,5±7,41)	6(31,58±12,89)
від 6 до 10 років	8 (20,0±6,32)	3 (25,0±13,69)	4 (10,0±4,74)	1 (5,26±9,11)
більше 10 років	2 (5,0±3,45)	-	2 (5,0±3,45)	-
наявність попередніх вагітностей	10(25,0±6,85)	-	7 (17,5±6,0)	-

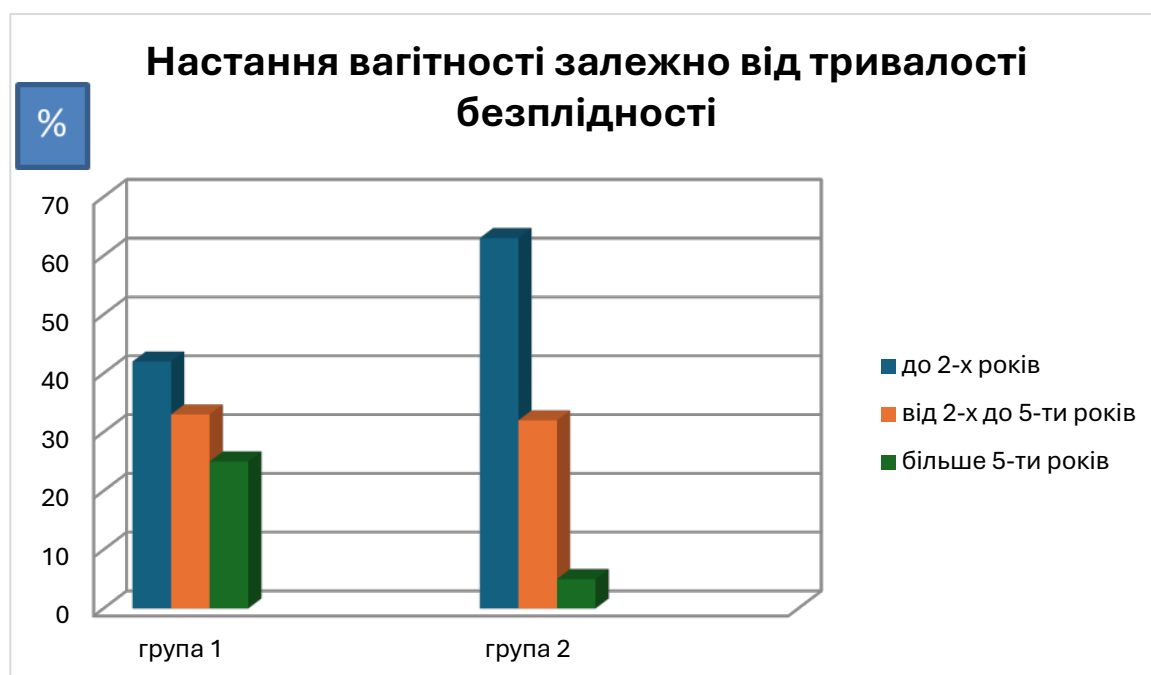


Рисунок 4.1. Кількість випадків (%) настання вагітності у жінок групи 1 та групи 2 залежно від тривалості безплідності у роках.

В результаті проведення лікування вагітність настала у 12 жінок групи 1 ( $30,0 \pm 7,25$  %) та 19 жінок групи 2 ( $47,5 \pm 7,9$  %) ( $p=0,11$ ). При аналізуванні настання вагітності залежно від тривалості безплідності у роках виявлено наступне (табл.4.1, рис. 4.1).

У групі 1 при безплідності до двох років вагітність настала у п'яти ( $41,67 \pm 12,32$  %) випадках, від двох до п'яти років у чотирьох випадках ( $33,33 \pm 12,6$  %), більше п'яти у трьох випадках ( $25 \pm 13,69$  %). У групі 2 при безплідності до двох років вагітність настала у одинадцяти випадках ( $63,16 \pm 10,53$  %), від двох до п'яти років у шести ( $31,58 \pm 12,89$  %) випадках, більше п'яти у одному випадку ( $5,26 \pm 9,11$  %) (рис. 4.1). Дані свідчать про більшу ефективність одночасного медикаментозного та хірургічного лікування при тривалості безплідності до двох років, та хірургічного лікування при тривалості безплідності більше п'яти років, що є важливим показником у виборі тактики лікування та розумінні особливостей перебігу захворювання, тобто його прогресування з розвитком злукового процесу.

Для виявлення основних клінічних ознак ендометріозу та супутньої патології нами проведено детальний збір скарг, що мають безпосереднє відношення до ендометріоз-асоційованої безплідності. Враховуючи, що для визначення ефективності оперативного втручання мають значення скарги, нами проведено ретельне опитування та спостереження до та після операції. Результати представлено у таблиці 4.2. Скарги були схожими у жінок групи 1 та групи 2 з незначним переважанням болючих менструацій та рясних кров'янистих виділень у групі 2.

Таблиця 4.2.

Скарги жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю до проведення лікувально-діагностичної лапароскопії

Скарги	Група 1 (n=40) n (%)	Група 2 (n=40) n (%)
болючі менструації	27 (67,5),	30 (75,0)
рясні менструації	5 (12,5),	8 (20,0)

#### 4.2. Результати ультразвукової діагностики та лабораторного обстеження жінок групи 1 та групи 2.

На етапі підготовки до оперативного втручання нами проведено клініко-лабораторне, інструментальне обстеження жінок обох груп згідно з планом підготовки пацієнтів до оперативних втручань у репродуктивному центрі.

Зовнішній огляд включав обов'язкове обстеження щитоподібної залози, молочних залоз, стан органів малого тазу, проводилося УЗД. Визначався наявний резерв яєчників, аналіз овуляторної функції. При цьому виявлено ряд особливостей, які загалом не відрізнялися в групах. Результати дослідження наведено у таблиці 4.3, таблиці 4.4 та таблиці 4.5. В нормі під час УЗД повинно бути більше 6 антральних фолікулів, щомісячно допускається в репродуктивному періоді дозрівання 6-10 фолікулів. При низькому оваріальному резерві у кожному яєчнику спостерігається не більше 5 антральних фолікулів, високому більше 11-15. Вказані дані кількості фолікулів ми враховували при проведенні аналізу настання вагітності та ефективності лікування. Відмінностей у кількості фолікулів між групами не виявлено – результати фолікулометрії підтверджують репрезентативність груп та вказують, що у переважної більшості жінок кількість фолікулів є достатньою.

Таблиця 4.3.

#### Результати фолікулометрії у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю

Кількість антральних фолікулів	Група 1 (n=40) n (%)		Група 2 (n=40) n (%)	
	лівий яєчник	правий яєчник	лівий яєчник	правий яєчник
До 5-ти	10 (25,0)	11 (27,5)	10 (25,0)	9 (22,5)
6-10	27 (67,5)	26 (65,0)	24 (60,0)	26 (65,0)
11-25	2 (5,0)	3 (7,5)	6 (15,0)	5 (12,5)
яєчник відсутній	1 (2,5)	-	-	-



АМГ визначався у всіх жінок. В нормі АМГ залежить від віку – від 18 до 25 років 0,96–13,34, від 26 до 40 років 0,03–7,37 нг/мл. Однак більшість досліджень визначають норму оваріального резерву відповідно до рівня АМГ у межах від 1 нг/мл до 4 нг/мл, оскільки цей показник є найбільш сприятливим для досягнення вагітності, показник 7-8 нг/мл і вище свідчить про значний репродуктивний потенціал, особливо у віці до 25 років, 11 нг/мл і вище характерний для значного запасу фолікулів, однак може бути результатом ановуляції.

При визначення рівня антимюлерового гормону у групі 1 і групі 2 виявлено певну особливість без достовірної різниці (табл.4.4), що потребувало подальшого визначення рівня антимюлерового гормону залежно від кількості фолікулів.

Таблиця 4.4.

**Антимюлеровий гормон у жінок групи 1 та групи 2  
з ендометріоз-асоційованою безплідністю залежно від настання вагітності**

Група дослідження	Антимюлеровий гормон, нг/мл	
	Вагітність настала	Вагітності не було
Група 1	2,57±0,28	2,92±0,48
Група 2	3,63±0,65	3,21±0,45

У жінок групи 1 вагітність настала при нижчому показнику рівня АМГ, ніж де вагітності не було. У групі 2 навпаки – показник АМГ у жінок, в яких настала вагітність, є вищим.

Таблиця 4.5.

**Антимюлеровий гормон залежно від кількості антральних фолікулів**

Кількість антральних фолікулів	Група 1 антимюлеровий гормон, нг/мл	Група 2, антимюлеровий гормон, нг/мл
до 5	1,59±0,28	0,92±0,2
6 - 10	2,89±0,28	3,07±0,31
більше 10	6,21±2,35	7,50±0,8

Як видно з таблиці 4.3 кількість антральних фолікулів в яєчниках є приблизно симетричною.

Нами виявлено, що серед жінок групи 1 у 9-ти випадках кількість фолікулів зменшена до 5 в обох яєчниках, у 3-х випадках зменшення спостерігається тільки в одному яєчнику, при цьому вік середній вік жінок становив 33,89 року, середній показник антимюлерового гормону 1,59 нг/мл.

Після хірургічного лікування у жінок групи 1 з кількістю фолікулів до 5-ти вагітність не настала в жодному випадку (рис. 4.2).

У групі 2 кількість фолікулів зменшена до 5 в обох яєчниках теж у 9-ти випадках, у 3-х випадках зменшення спостерігається тільки в одному яєчнику, при цьому вік середній вік жінок становив 29,11 року, середній показник антимюлерового гормону 0,92 нг/мл (рис. 4.3).

Не дивлячись на зменшення показника АМГ у групі 2 з кількістю фолікулів до 5, вагітність настала у 2-х випадках (22,22 %) (рис. 4.2), при цьому показник АМГ становив 0,72 нг/мл (вік пацієнтки 29 років) та 0,6 (вік пацієнтки 30 років), в сумі середній показник 0,66 нг/мл (рис. 4.3).

У групі 1 при кількості фолікулів від 6 до 10 вагітність настала у 10 випадках (37,04±9,47 %) (рис. 4.2) з середнім показником АМГ 2,58 нг/мл (середній вік 28,8 років), у групі 2 у 13 випадках (50±9,81 %) з середнім показником АМГ 2,94 нг/мл (середній вік 27,07 років) (рис. 4.3).

При збільшенні фолікулів більше 10 у групі 1 вагітність настала у 2-х випадках, що становило 66,67 % (рис. 4.2) з середнім показником АМГ 2,57 нг/мл (середній вік 26 років), у групі 2 вагітність настала у 4-х випадках, що становило теж 66,67 % з середнім показником АМГ становив 7,37 нг/мл (рис. 4.3) (середній вік 29 років), у двох пацієнток синдром полікістозних яєчників, вагітність настала в обох.

Збільшення випадків настання вагітності у групі 2 вказує на позитивний вплив запропонованої медикаментозної терапії після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії.



Рисунок 4.2. Кількість (%) випадків настання вагітності у пацієнок групи 1 та групи 2 залежно від кількості антральних фолікулів.

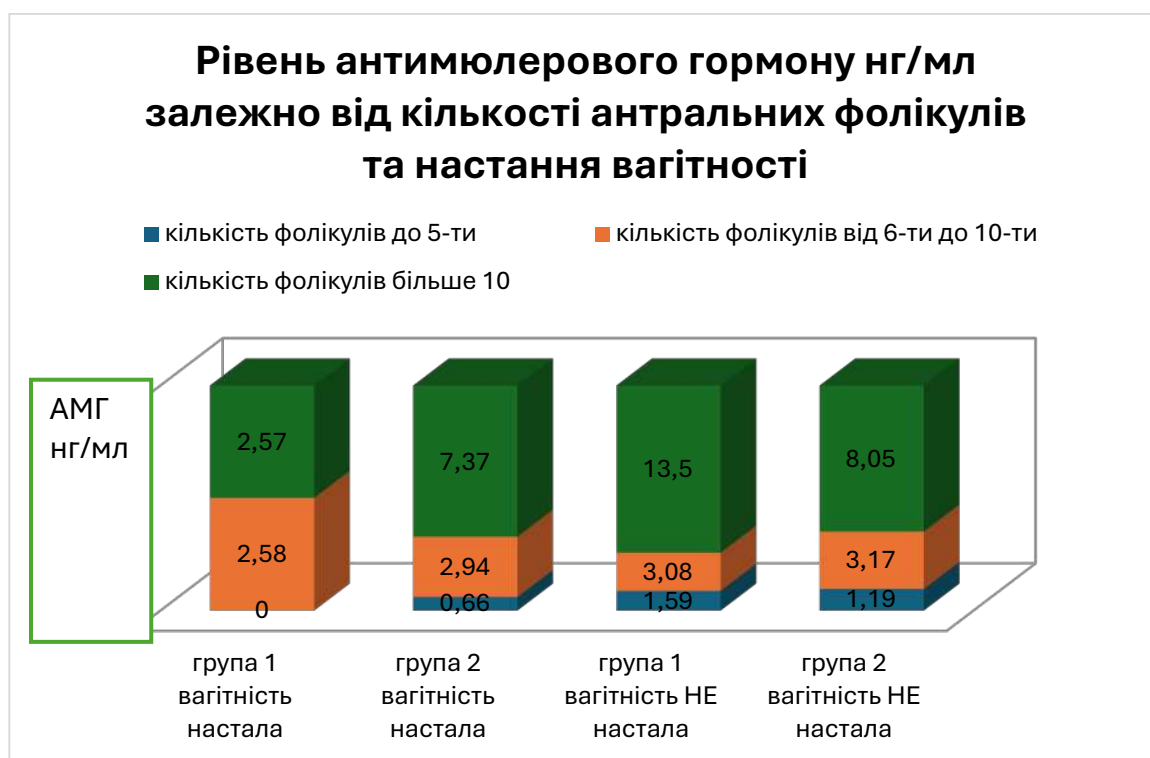


Рисунок 4.3. Настання вагітності у пацієнок групи 1 та групи 2 залежно від рівня АМГ та кількості антральних фолікулів.

Нами проведено кореляційний аналіз між кількістю антральних фолікулів та показником АМГ у жінок групи 1 та групи 2, який показав сильний позитивний кореляційний зв'язок у обидвох групах  $R=0,75$  (група 1) та  $R=0,73$  (група 2). При

проведенні кореляційного аналізу у групах між кількістю антральних фолікулів і настанням вагітності встановлено сильний позитивний кореляційних зв'язок при настанні вагітності у групі 2  $R=0,71$  та слабкий позитивний кореляційних зв'язок при настанні вагітності у групі 1  $R=0,019$ .

Отримані результати вказують на вищу ефективність настання вагітності при одночасному застосуванні хірургічного та медикаментозного лікування, а також залежність настання вагітності від кількості антральних фолікулів та антимюлерового гормону, на основі чого розроблено прогнозування настання вагітності залежно від вихідних даних жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю.

#### **4.3. Результати діагностично-лікувальної лапароскопії**

Після обстеження за відсутності протипоказань нами проводилось лапароскопічне хірургічне втручання.

Покази до лапароскопічної операції у жінок досліджуваних груп, крім безплідності:

- виражений та тривалий больовий синдром, який не піддається корекції та лікуванню гормональними засобами;
- дисменорея, дизурія;
- неефективність консервативного ведення ендометріозу (зростання вогнища ендометрію або відмова пацієнтки від гормональної терапії);
- визначення об'єктивних ознак ендометріозу при проведенні огляду в дзеркалах, вагінальному обстеженні, трансвагінальному ультразвуковому дослідженні, МРТ;

Лапароскопічне хірургічне втручання ми виконували притримуючись стандартної методики, яка базується на рекомендаціях ESHRE та має певну послідовність.

Таблиця 4.6.

**Хромосальпінгографія та інші оперативні втручання під час проведення лікувально-діагностичної лапароскопії у жінок групи 1 та групи 2**

Назва операції	Група 1 (n=40), n (%)	Група 2 (n=40), n (%)
висічення ендометріозу	9 (22,5)	16 (40,0)
адгезіолізис, висічення ендометріозу	3 (7,5)	2 (5,0)
коагуляція ендометріозу	2 (5,0)	1 (2,5)
адгезіолізис та коагуляція ендометріозу	3 (7,5)	-
висічення ендометріозу, та кістектомія	6 (15,0)	9 (22,5)
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія	-	3 (7,5)
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія, видалення поліпу	-	1 (2,5)
коагуляція ендометріозу, кістектомія	3 (7,5)	
адгезіолізис, висічення ендометріозу, кістектомія	4 (10,0)	2 (5,0)
висічення ендометріозу, міомектомія	5 (12,5)	2 (5,0)
висічення ендометріозу, кістектомія, міомектомія	3 (7,5)	2 (5,0)
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія, міомектомія	-	2 (5,0)
висічення ендометріозу, дрилінг, біопсія шийки матки	1 (2,5)	
адгезію, міомектомія, кістектомія, тубектомія	1 (2,5)	

Як видно з таблиці 4.6, діагностично-лікувальна лапароскопія завершилася видаленням ендометріюїдних гетеротопій на очеревині у групі 1 у 18 випадках (45,0 %), з одночасним видаленням ендометріюїдних кіст у 14 випадках (35,0 %), що

разом становить 80,0 % (у 3-х – параоваріальні кісти (7,5 %)), у групі 2 відповідно у 19 випадках (47,5 %), з видаленням ендометріюїдних кіст у 10 випадках (25,0 %), що становить 72,5 % (у 9-ти – параоваріальні кісти (22,5 %)).



Рисунок 4.4. Графічне зображення частоти виявленої патології під час лікувально-діагностичної лапароскопії.

У жінок обох груп дослідження спостерігалось поєднання ендометріозу та іншої патології жіночих статевих органів, зокрема, наявності міоми у групі 1 у 5 випадках (12,5 %), поєднання міоми та ендометріюїдної кісти у 3 випадках (7,5 %), у групі 2 у 2 випадках (5,0 %), поєднання міоми та ендометріюїдної кісти у 2 випадках (5,0 %), поєднання міоми, ендометріюїдної та параоваріальної кісти у 1 випадку (2,5 %), поєднання міоми та параоваріальної кісти теж у 1 випадку (2,5 %) (рисунок 4.2).

Зрозуміло, що для детального опису всіх вогнищ тазового і позатазового ендометріозу, проведених операцій необхідно користуватися структурованою класифікацією з можливим прогнозуванням настання вагітності, яка була б зрозуміла як для гінеколога-хірурга, так і для репродуктолога. Таким чином, під час проведення оперативного втручання нами проводилася оцінка поширення

ендометріозу відповідно до його класифікацій, які дозволяють детально оцінити розповсюдженість процесу, локалізацію, інфільтрацію – ASRM (rAFS) та Enzian.

Ступінь тяжкості та поширеність патологічного процесу під час проведення діагностичної лапароскопії оцінювали за критеріями класифікатора Enzian застосуванням компартментів (англійське слово compartment перекладається як відсік, відділення) P, O, T, A, B, C, F, залежно від того, де спостерігається враження тканин і органів ендометріозом. Поділ на компарменти дає можливість детально систематизовано охарактеризувати всі зони та виявити вражені місця планомірно, а не хаотично.

Хірургічна оцінка проводиться з використанням коду P\_, O\_/\_/, T\_/\_/, A\_, B\_/\_/, C\_, F... Для оцінки ступеня поширення ендометріозу до літери компартментів P, O, T, A, B, C додаються цифри 1, 2, 3. При оцінці ураження компартментів O, T, B окремо враховується ступінь ураження парних органів, що пишеться відповідно через косу лінію для лівої та правої сторони. Видалені або не візуалізовані яєчники та труби описуються за допомогою суфіксів m (missing - пропущений) і x (не візуалізуються). У разі ураження сечоводів додається (r) або (l) при ураженні правого або лівого сечоводу відповідно.

Таким чином, для оцінки ендометріюданого ураження органів і систем класифікацією Enzian виділяється 7 компартментів: P, O, T, A, B, C, F. Важливість класифікації Enzian в тому, що нею користуються до оперативного втручання, коли проводиться УЗД, МРТ з подальшим порівнянням і підтвердженням результатів під час лапароскопії.

Під час лапароскопічної операції, огляду органів малого тазу та черевної порожнини проведено визначення стадій розвитку ендометріозу у кожному конкретному випадку згідно з класифікаціями rAFS і Enzian (табл. 4.7, табл. 4.8) з наступним визначенням показника фертильності (табл 4.9).

**Поширеність ендометріозу згідно з класифікацією rAFS у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю**

Поширеність ендометріозу	Група 1 (n=40), n (%), бали	Група 2 (n=40), n (%), бали
ендометріоз I стадії	13 (32,5), 2,69	21 (52,5), 2,81
ендометріоз II стадії	9 (22,5), 6,67	5 (12,5), 6,0
ендометріоз III стадії	10 (25,0), 28,6	11 (27,5), 25,55
ендометріоз IV стадії	8 (20,0), 82,75	3 (7,5), 72,67

Згідно з даними таблиці 4.6 можна зробити висновок про майже однакову кількість ендометріозу I та II стадії (у групі 1 – 55 %, у групі 2 – 65 %), який є прогностично більш сприятливим для досягнення позитивних результатів лікування, та ендометріозу III та IV стадії (у групі 1 – 45 %, у групі 2 – 35 %).

Для визначення впливу стадії ендометріозу на ефективність хірургічного чи хірургічного та медикаментозного лікування нами проведено аналіз настання вагітності у пацієнок групи 1 та групи 2. При цьому встановлено, що серед 12 пацієнок групи 1, у яких настала вагітність:

- ендометріоз I стадії спостерігався у 7-ми пацієнок (58,33 %),
- II – у 1-ї пацієнтки (8,33 %),
- III – у 2-х (16,67 %),
- IV – 2-х (16,67 %),

серед 19 пацієнок групи 2, у яких настала вагітність:

- ендометріоз I стадії у 11-ти (57,89 %),
- II – у 2-х (10,53 %),
- III – у 4-х (21,05 %),
- IV – 2-х (10,53 %).

Таким чином, найбільша ефективність лікування відзначається при ендометріозі I стадії, що узгоджується з даними літератури.



Однак, якщо порівняти відсоток настання вагітності при кожній стадії ендометріозу, можна виявити значну, на нашу думку, ефективність хірургічного та медикаментозного лікування у випадку ендометріозу III та IV стадій.

З ендометріозом I стадії у групі 1 вагітність настала у 7-ми з 13-ти (53,85 %), у групі 2 у 11-ти з 21-ої (52,38 %),

З ендометріозом II стадії у групі 1 вагітність настала у 1-му з 9-ти (11,11 %), у групі 2 у 2-х із 5-ти (40,0 %).

З ендометріозом III стадії у групі 1 вагітність настала у 2-х із 10-ти (20,0 %), у групі 2 у 4-х із 11-ти (36,36 %).

З ендометріозом IV стадії у групі 1 вагітність настала у 2-х із 8-ми (25,0 %), у групі 2 у 2-х із 3-х (66,67 %). Наочно демонструє ефективність комбінованої терапії рисунок 4.3.

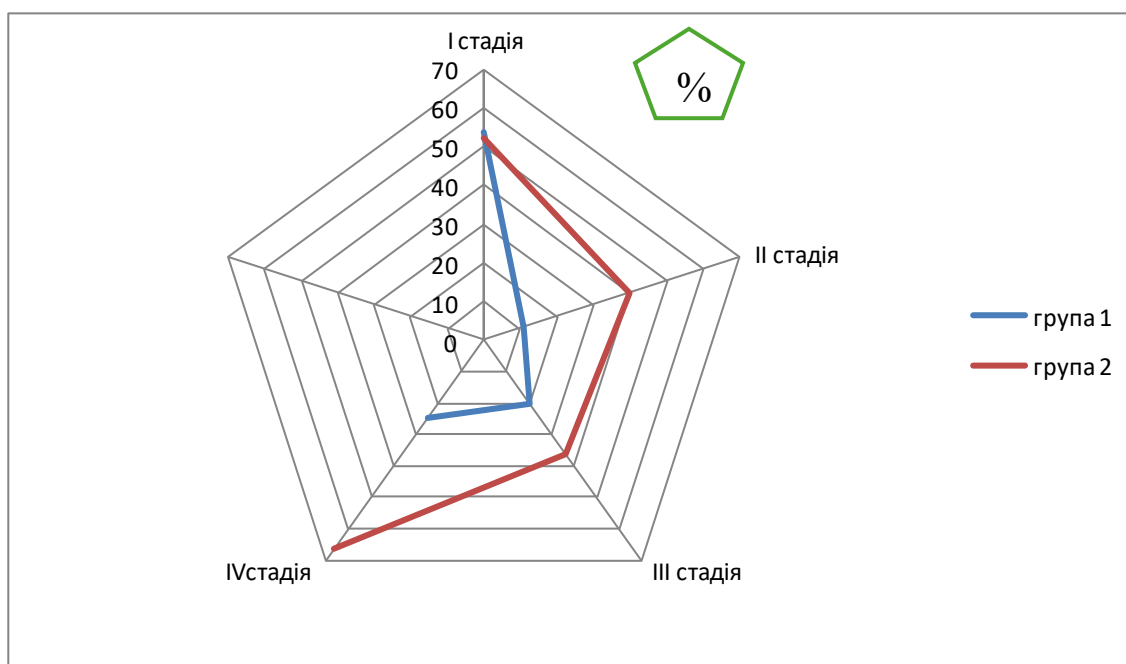


Рисунок 4.5. Настання вагітності у пацієнок групи 1 та групи 2 залежно від стадії ендометріозу по rAFS.

При аналізуванні бальної системи rAFS встановлено:

- у групі 1, де вагітність настала, середній показник становить  $18,75 \pm 8,9$  балів, де вагітності немає  $29,21 \pm 6,68$  балів,

- у групі 2, де вагітність настала становить 13,32 балів, де вагітності немає 16,24 балів, тобто середній бал нижчий, ніж у групі 1, де вагітність настала, що потребує необхідності в індивідуальному підході до лікування.

Настання вагітності при середньому балі 18,75 у групі 1 та відсутність вагітності при середньому балі 16,24 у групі 2 вказує на не специфічність багатогранність патогенезу та відсутність залежності настання вагітності від органічних змін. Є доказом необхідності розроблення нових консервативних методів лікування з патогенетичним впливом на розвиток та перебіг ендометріозу.

У результаті проведеного комплексного дослідження у більшості випадків виявлено поєднані форми ендометріозу з ураженням тазової очеревини, яєчників.

Таблиця 4.8.

**Поширеність ендометріозу згідно з класифікацією Enzian у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю**

Поширеність ендометріозу	Група 1 (n=40), n (%)	Група 1 % вагітності	Група 2 (n=40), n (%)	Група 2 % вагітності
P 0	2 (5,0)		-	
P 1	22 (55,0)	50,0	18 (45,0)	55,55
P 2	11 (27,5)	9,09	17 (42,5)	41,18
P 3	5 (12,5)	-	5 (12,5)	40,0
O 0 зліва	28 (70,0)		27 (67,5)	
O 1 зліва	5 (12,5)	20,0	3 (7,5)	33,33
O 2 зліва	5 (12,5)	40,0	9 (22,5)	33,33
O 3 зліва	1 (2,5)	-	1 (2,5)	-
O m	1 (2,5)		-	
O 0 справа	29 (72,5)		36 (90,0)	
O 1 справа	7 (17,5)	14,29	2 (5,0)	50,0
O 2 справа	4 (10,0)	-	1 (2,5)	100,0
O 3 справа	-	-	1 (2,5)	-

Продовження таблиці 4.8.

Т 0 зліва	31 (77,5)		34 (85,0)	
Т 1 зліва	2 (5,0)	-	1 (2,5)	-
Т 2 зліва	2 (5,0)	50,0	3 (7,5)	100,0
Т 3 зліва	5 (12,5)	-	2 (5,0)	50,0
Т 0 справа	33 (82,5)		35 (87,5)	
Т1 справа	1 (2,5)	-	2 (5,0)	-
Т 2 справа	2 (5,0)	-	3 (7,5)	66,67
Т 3 справа	4 (10,0)	-	-	-
А 0	20 (50,0)		16 (40,0)	
А 1	9 (22,5)	44,44	12 (30,0)	33,33
А 2	7 (17,5)	-	9 (22,5)	44,44
А 3	4 (10,0)	-	3 (7,5)	-
В 0 зліва	16 (40,0)		15 (37,5)	
В 1 зліва	11 (27,5)	54,55	17 (42,5)	52,94
В 2 зліва	10 (25,0)	-	6 (15,0)	50,0
В 3 зліва	3 (7,5)	-	2 (5,0)	-
В 0 справа	22 (55,0)		18 (45,0)	
В 1 справа	8 (20,0)	75,0	14 (35,0)	50,0
В 2 справа	7 (17,5)	-	6 (15,0)	50,0
В 3 справа	3 (7,5)	-	2 (5,0)	-
С 0	37 (92,5)		36 (90,0)	
С I	2 (5,0)	-	4 (10,0)	25,0
С II	1 (2,5)	-	-	-

У трьох випадках ліва і трьох випадках права труби непрохідні у групі 1, у одному випадку ліва і двох випадках права труби непрохідні у групі 2.

Перитонеальний ендометріоз (Р) виявлений у 38 випадках групи 1, у всіх випадках групи 2:

- у групі 1 Р 1 – 22 випадки (55,0 %), Р 2 – 11 випадків (27,5 %) та Р 3 – 5 випадків (12,5 %),
- у групі 2 Р 1 – 18 випадків (45,0 %), Р 2 – 17 випадках (42,5 %) та Р 3 – 5 випадків (12,5 %).

Вагітність настала у групі 1:

- Р 1 у 11-ти випадках (50,0 %),
- Р 2 у 1-му випадку (9,09 %).

Вагітність настала у групі 2:

- Р 1 у 10-ти випадках (55,55 %),
- Р 2 у 7-ми випадках (41,18 %),
- Р 3 – у 2-х випадках (40,0 %).

Отже, найбільш сприятливим для настання вагітності після лікувально-діагностичної лапароскопії є Р1, при поєднанні з медикаментозною терапією Р1 та Р2.

При визначенні ступеня тяжкості та поширеності патологічного процесу на очеревині за критеріями класифікатора Enzian встановлено достовірну відмінність настання вагітності при враженні очеревини ендометріозом:

- у групі 1 – де вагітність була  $1,08 \pm 0,09$  бали, не було  $1,64 \pm 0,1$  бали ( $p < 0,001$ ),
- у групі 2 достовірної різниці не виявлено – відповідно  $1,61 \pm 0,13$  бали,  $1,73 \pm 0,11$  бали ( $p > 0,05$ ),

що наочно демонструє рисунок 4.6 та 4.7 та вкотре підтверджує факт ефективності медикаментозної терапії при перитонеальних формах ендометріозу.



Рисунок 4.6. Настання вагітності у пацієнок 1-12 та її відсутність у пацієнок 13-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі очеревини.



Рисунок 4.7. Настання вагітності у пацієнок 1-18 та її відсутність у пацієнок 18-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі очеревини у пацієнок з ендометріозом, які додатково отримували розроблене нами лікування.

Ендометріоз яєчників (О) зліва виявлено у 11-ти випадках групи 1 та 13-ти випадках групи 2.

У групі 1:

- О 1 – 5 випадків (12,5 %),
- О 2 – 5 випадків (12,5 %),
- О 3 – 1 випадок (2,5 %),
- О m – 1 випадок (2,5 %),

У групі 2:

- О 1 – 3 випадки (7,5 %),
- О 2 – 9 випадків (22,5 %),
- О 3 – 1 випадок (2,5 %).

Вагітність настала у групі 1:

- О 1 у 1-му випадку (20,0 %),
- О 2 у 2-х випадках (40,0 %),

Вагітність настала у групі 2:

- О 1 у 1-му випадку (33,33 %),
- О 2 у 3-х випадках (33,33 %).

Ендометріоз яєчників справа виявлено у 11-ти випадках групи 1 та 4-х випадках групи 2.

У групі 1:

- О 1 – 7 випадків (17,5 %),
- О 2 – 4 випадки (10,0 %).

У групі 2:

- О 1 – 2 випадки (5,0 %),
- О 2 – 1 випадок (2,5 %),
- О 3 – 1 випадок (2,5 %).

Вагітність настала у групі 1:

- О 1 у 1-му випадку (14,29 %).

Вагітність настала у групі 2:

- О 1 у 1-му випадку (50,0 %),
- О 2 у 1-му випадку (100,0 %).

Нами встановлено вплив ступеня тяжкості та поширеності патологічного процесу на яєчниках за критеріями класифікатора Enzian на настання вагітності. Варто зазначити, що при вищому балі 0 відбувалась більша травма яєчника, в зв'язку з розмірами ендометріюїдної кісти, за рахунок більшої площі травми яєчника, спостерігалась виражена кровотеча, яка спровокувала більш виражений коагуляційний гемостаз, що в подальшому може вплинути на оваріальний резерв.

Встановлено наявність достовірної різниці при настанні вагітності у групі 1 та групі 2:

- у групі 1, де вагітність настала, бальна оцінка  $0,25 \pm 0,05$  бали, де вагітності не було  $0,48 \pm 0,06$  бали ( $p < 0,02$ )
- у групі 2, де вагітність настала, бальна оцінка  $0,28 \pm 0,05$  бали, де вагітності не було  $0,48 \pm 0,07$  бали ( $p < 0,05$ ), (рисунок 4.8, 4.9).

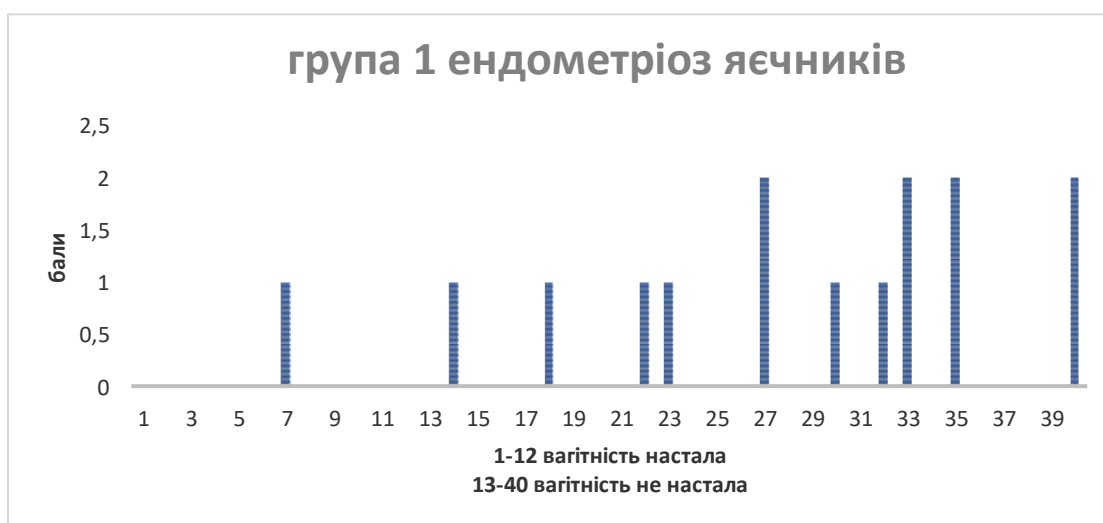


Рисунок 4.8. Настання вагітності у пацієнок 1-12 та її відсутність у пацієнок 13-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі яєчників.



Рисунок 4.9. Настання вагітності у пацієток 1-18 та її відсутність у пацієток 18-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі яєчників у пацієток з ендометріозом, які додатково отримували розроблене нами лікування.

Ендометріоз маткових труб (Т) зліва виявлено у 9-ти випадках групи 1 та 6-ти випадках групи 2.

У групі 1:

- Т 1 – 2 випадки (5,0 %),
- Т 2 – 2 випадків (5,0 %),
- Т 3 – 12 випадків (12,5 %).

У групі 2:

- Т 1 – 1 випадок (2,5 %),
- Т 2 – 3 випадки (7,5 %),
- Т 3 – 2 випадки (5,0 %).

Вагітність настала у групі 1, де Т 2 у 1-му випадку (50,0 %), у групі 2, де Т 2 у 2-х випадках (100,0 %), Т 3 у 1-му випадку (50,0 %).

Ендометріоз маткових труб справа виявлено у 7-ми випадках групи 1 та 5-ти випадках групи 2.

У групі 1:

- Т 1 – 1 випадок (2,5 %),
- Т 2 – 2 випадки (5,0 %),
- Т 3 – 4 випадки (10,0 %).



У групі 2:

- Т 1 – 2 випадки (5,0 %),
- Т 2 – 3 випадки (7,5 %).

Вагітність у групі 2, де Т 2 у 2-х випадках (66,67 %).

Нами встановлено вплив ступеня тяжкості та поширеності патологічного процесу маткових труб за критеріями класифікатора Enzian на настання вагітності.

Встановлено наявність достовірної різниці при настанні вагітності:

- у групі 1 – де вагітність настала, бальна оцінка  $0,08 \pm 0,11$ , де вагітності не було  $0,64 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ),
- у групі 2 не встановлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) – де вагітність настала, бальна оцінка  $0,31 \pm 0,04$ , де вагітності не було  $0,23 \pm 0,03$ , як при перитонеальному ендометріозі (рисунок 4.10, 4.11).

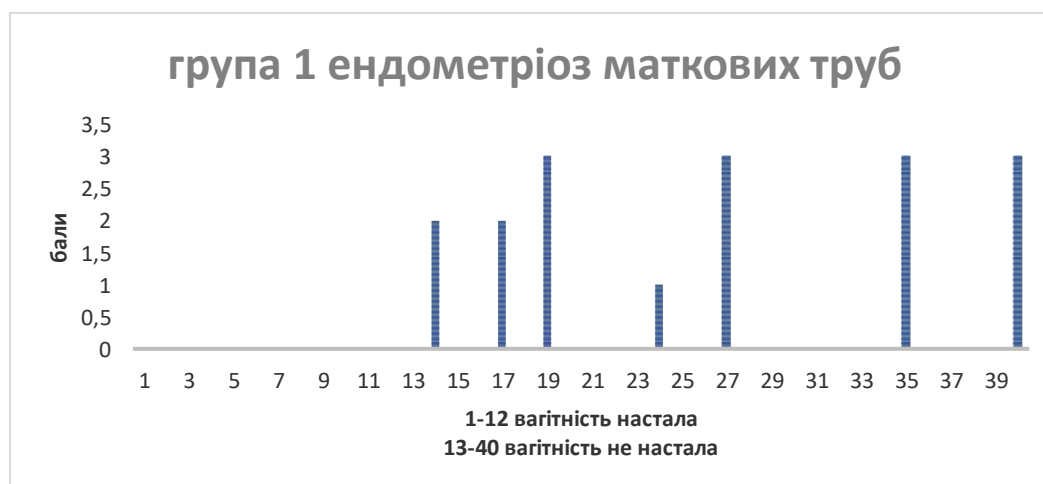


Рисунок 4.10. Настання вагітності у пацієток 1-12 та її відсутність у пацієток 13-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі маткових труб.



Рисунок 4.11. Настання вагітності у пацієток 1-18 та її відсутність у пацієток 18-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі маткових труб у пацієток з ендометріозом, які додатково отримували розроблене нами лікування.

Ендометріоз ректовагінального простору (А), піхви, ретроцервікальної ділянки виявлено у 20-ти випадках групи 1 і в 24-х випадках групи 2.

У групі 1:

- А 1 – 9 випадків (22,5 %),
- А 2 – 7 випадків (17,5 %),
- А 3 – 4 випадків (40,0 %).

У групі 2:

- А 1 – 12 випадків (30,0 %),
- А 2 – 9 випадків (22,5 %),
- А 3 – 3 випадки (7,5 %).

Вагітність настала у групі 1, де А 1 у 4-х випадках (44,44 %), у групі 2, де А 1 у 4-х випадках (33,33 %), А 2 у 4-х випадках (44,44%). Отже, більш ефективним для настання вагітності при ендометріозі ректовагінального простору, піхви, ретроцервікальної ділянки є лікувально-діагностична лапароскопія при поєднанні з медикаментозною терапією.

Встановлено також вплив ступеня тяжкості та поширеності патологічного процесу у ділянці ректовагінального простору за критеріями класифікатора Enzian

на настання вагітності. Встановлено наявність достовірної різниці при настанні вагітності у групі 1 та групі 2 ( $p < 0,001$ ):

- у групі 1, де вагітність настала, бальна оцінка  $0,33 \pm 0,09$ , де вагітності не було  $1,11 \pm 0,1$ ,
- у групі 2, де вагітність настала, бальна оцінка  $0,67 \pm 0,07$ , де вагітності не було  $1,23 \pm 0,11$ , (рисунок 4.12, 4.13).

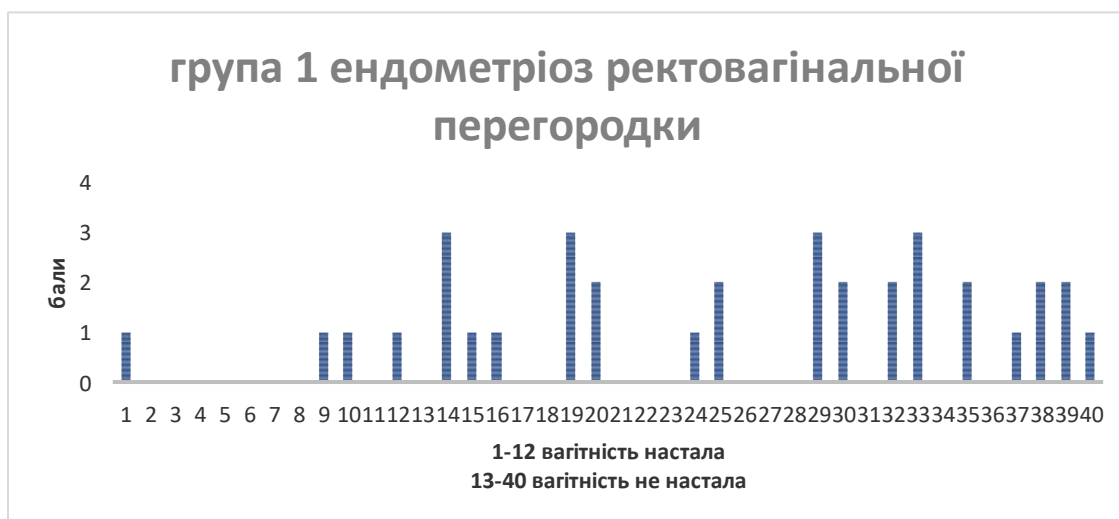


Рисунок 4.12. Настання вагітності у пацієнок 1-12 та її відсутність у пацієнок 13-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі ректовагінального простору.



Рисунок 4.13. Настання вагітності у пацієнок 1-18 та її відсутність у пацієнок 18-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі ректовагінального простору у пацієнок з ендометріозом, які додатково отримували розроблене нами лікування.

Ендометріоз матково-крижової зв'язки, кардинальних зв'язок та стінок тазу (В) зліва виявлено у 24-х випадках групи 1 та 25-ти випадках групи 2.

У групі 1:

- В 1 – 11 випадків (27,5 %),
- В 2 – 10 випадків (25,0 %),
- В 3 – 3 випадки (7,5 %).

У групі 2:

- В 1 – 17 випадків (42,5 %),
- В 2 – 6 випадків (15,0 %),
- В 3 – 2 випадки (5,0 %).

Вагітність настала у групі 1, де В 1 у 6-ти випадках (54,55 %), у групі 2, де В 1 у 9-ти випадках (52,94 %), В 2 у 3-х випадках (50,0 %).

Ендометріоз матково-крижової зв'язки, кардинальних зв'язок та стінок тазу справа виявлено у 18-ти випадках групи 1 та 22-х випадках групи 2.

У групі 1:

- В 1 – 8 випадків (20,0 %),
- В 2 – 7 випадків (17,5 %),
- В 3 – 3 випадки (7,5 %).

У групі 2:

- В 1 – 14 випадків (35,0 %),
- В 2 – 6 випадків (15,0 %),
- В 3 – 2 випадки (5,0 %).

Вагітність настала у групі 1, де В 1 у 6-ти випадках (75,0 %), у групі 2, де В 1 у 7-ми випадках (50,0 %), В 2 у 3-х випадках (50,0 %). Таким чином ефективним методом лікування для настання вагітності при ендометріозі матково-крижової зв'язки, кардинальних зв'язок та стінок тазу є лікувально-діагностична лапароскопія та лікувально-діагностична лапароскопія при поєднанні з медикаментозною терапією.

Встановлено вплив ступеня тяжкості та поширеності патологічного процесу на матково-крижових зв'язках, кардинальних зв'язках та стінках тазу за критеріями

класифікатора Enzian на настання вагітності. Встановлено наявність достовірної різниці при настанні вагітності у групі 1 та групі 2:

- у групі 1 – де вагітність настала, бальна оцінка  $0,5 \pm 0,05$ , де вагітності не було  $1,05 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ),
- у групі 2 – де вагітність настала, бальна оцінка  $0,75 \pm 0,04$ , де вагітності не було  $0,91 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.14, 4.15).



Рисунок 4.14. Настання вагітності у пацієток 1-12 та її відсутність у пацієток 13-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі матково-крижових зв'язок, кардинальних зв'язок та стінок тазу.



Рисунок 4.15. Настання вагітності у пацієток 1-18 та її відсутність у пацієток 18-40 за критеріями класифікатора Enzian при ендометріозі матково-крижових зв'язок, кардинальних зв'язок та стінок тазу у пацієток з ендометріозом, які додатково отримували розроблене нами лікування.

Підсумувати дані з попередніх рисунків, запропоноване нами лікування є ефективним, оскільки достовірно частіше супроводжується настанням вагітності.

Ендометріоз сигмовидної кишки та прямої кишки (С), виявлено у 3-х випадках групи 1 та в 4 випадках групи 2.

У групі 1:

- С 1 – 2 випадки (5,0 %),
- С 2 – 1 випадок (2,5 %).

У групі 2:

- С 1 – 4 випадки (10,0 %).

Вагітність настала тільки у групі 2, де А 1 у 1-му випадку (25,0 %). Через незначну кількість виявленого ендометріозу сигмовидної та прямої кишки не можна зробити висновок про більшу ефективність медикаментозної терапії.

У результаті проведеного комплексного дослідження у більшості випадків виявлено поєднані форми ендометріозу з ураженням тазової очеревини та яєчників.

Під час оцінювання rAFS нами визначався ендометріоз-плодючість індекс (ЕПІ) або endometriosis fertility index (індекс фертильності EFI), який окрім виявлених під час лапароскопічного втручання розміру та злук, враховує вік, тривалість безпліддя та наявність попередніх вагітностей.

Очевидно, що чим більшою є сумарна кількість балів, то меншою є ймовірність настання вагітності.

Таким чином показник EFI характеризує функціональну спроможність жіночих статевих органів забезпечити вагітність, зокрема, ймовірність імплантації ембріону у слизовій оболонці матки, забезпечення маткою сприятливого середовища для розвитку плода (сума анамнестичних даних), можливість захоплення матковими трубами яйцеклітини та її просування до порожнини матки (сума хірургічних факторів).

Для повноцінного визначення фертильних можливостей сукупно враховуються дані rAFS, Enzian та EFI та визначається кінцевий результат до 10 балів: 10 балів – найбільш сприятливий прогноз розвитку вагітності, 0 балів – несприятливий прогноз, вагітність неможлива.

Вважається, що EFI є достатньо інформативним, хоч дані літератури суперечливі. Отриманий результат EFI у групі 1 та групі 2 наведено у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9.

**Результати ендометріоз-плодючості індексу (EFI), у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю**

EFI	Група 1 (n=40), n (%)	Група 2 (n=40), n (%)
8-10	19 (47,5)	21 (52,5)
4-7	18 (45,0)	19 (47,5)
0-3	3 (7,5)	-

Середній показник EFI у групі 1, де є вагітність  $7,67 \pm 0,22$  бали, при відсутності вагітності  $7,07 \pm 4,42$  бали, у групі 2 –  $8,11 \pm 0,12$  бали та  $7,48 \pm 2,23$  бали відповідно.

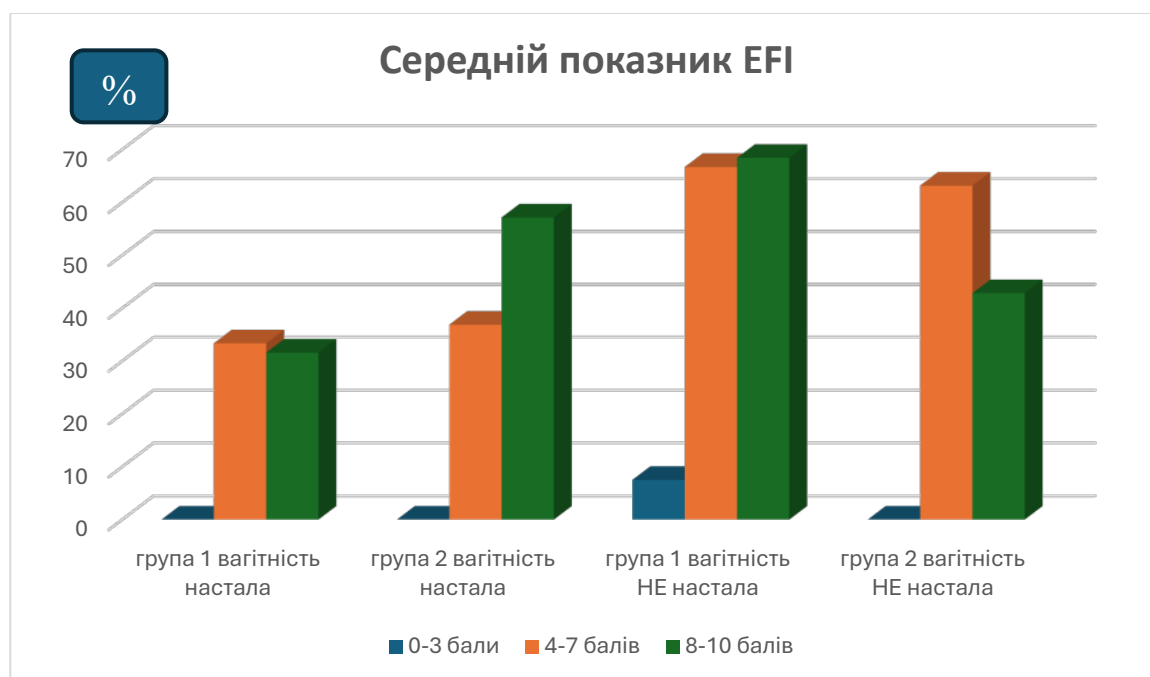


Рисунок 4.16. Середній показник EFI у балах залежно від настання вагітності у жінок групи 1 та групи 2 із ендометріоз-асоційованою безплідністю.

У пацієнок групи 1, в яких настала вагітність, EFI у межах від 8 до 10 балів у 6 з 19 (31,58 %), від 4 до 7 балів у 6 з 18 (33,33 %).

У пацієнок групи 2, в яких настала вагітність, EFI у межах від 8 до 10 балів у 12 з 21 (57,14 %), від 4 до 7 балів у 7 з 19 (36,84 %) (рисунок 4.16). Виходячи з отриманих даних, EFI є недостатньо інформативним для прогнозування вагітності, тому нами проводився науковий пошук можливих показників для прогнозування настання вагітності.

#### **4.4. Патогенетичне обґрунтування запропонованого комплексу лікування та його результати.**

Після проведеного хірургічного лікування жінкам обох груп запропоновано планувати вагітність та проводилось спостереження впродовж року чи до настання вагітності.

Жінкам групи 2 призначено препарат мелатонін впродовж двох місяців та препарати, які містять лактобактерії та біфідобактерії, впродовж шести місяців.

Нами призначався мелатонін жінкам 2 групи в дозуванні 3 мг згідно інструкції до препарату. Початок прийому мелатоніну був одразу після оперативного втручання на другу добу. Приймався він в 2 етапи з перервою між ними. Перший етап тривав від другої доби по 30-ту, потім була перерва на 14 днів. Після перерви продовжили прийом ще на 30 днів.

Донедавна золотим стандартом діагностики та лікування ендометріозу була лікувально-діагностична лапароскопія, однак із розвитком УЗД, МРТ, впровадженням в практику Enzian класифікації стало можливим динамічне спостереження за гетеротопіями та визначення ефективності консервативних методів лікування для подальшої тактики ведення пацієнок із безплідністю.

Для підтвердження доцільності призначення мелатоніну нами визначено експресію рецепторів до мелатоніну у жінок із ендометріозом і без нього. Під час оперативного втручання виконувалась біопсія поверхневого ендометріозу, глибокого ендометріозу, капсули ендометріюїдної кісти, фрагменту здорової тканини очеревини та яєчника у жінок без ендометріозу (див.розділ 5).



Вибір застосування препарату, що містить лактобактерії та біфідобактерії, ми можемо пояснити фармакологічною позитивною дією препаратів на імунну систему без гальмівного впливу на процеси в репродуктивній системі.

Таким чином нами вибрано препарат, симбіотик, до складу якого входять такі активні інгредієнти:

- *Lactobacillus gasseri* - 2 -109 КУО,
- *Lactobacillus crispatus* -1 -109 КУО,
- *Bifidobacterium breve* -1 -109 КУО,
- *Lactobacillus rhamnosus* - 1 -109 КУО;
- лактоферин -100 мг. (табл. 4.10).

Препарат застосовували згідно з інструкцією по 2 капсули 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 6-ти місяців.

Враховуючи, що вагітність настала у 19 пацієток групи 2, що становить 47,5 % на противагу пацієнткам групи 1, де вагітність настала у 12 випадках (30,0%), медикаментозну терапію за допомогою мелатоніну та симбіотика після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії можна вважати ефективною, однак це не виключає необхідності подальшого пошуку методів лікування безплідності з досягненням позитивного результату лікування – вагітності майже у всіх випадках.

## **Висновки.**

1. При застосуванні класифікації ENZIAN встановлено вплив на настання вагітності ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу. Так, в групі, де проводилось тільки лапароскопічне хірургічне лікування (група 1), відзначалося менше поширення ендометріозу в ділянці ректовагінального простору в тих пацієток, у яких наступила вагітність, порівняно з жінками тієї ж групи, у яких вагітність не наступила:  $0,33 \pm 0,09$  балів (настала вагітність,  $n=12$ ) проти  $1,11 \pm 0,1$  балів (вагітність не настала,  $n=28$ ,  $p < 0,001$ ). В групі пацієток, у яких проводилось лапароскопічне хірургічне лікування плюс запропонована нами медикаментозна корекція (група 2), в разі настання вагітності спостерігалось менше поширення ендометріозу на матково-крижових зв'язках та бічних стінках тазу:  $0,75 \pm 0,04$  балів (настала вагітність,

n=19) проти  $0,91 \pm 0,07$  балів ( $p < 0,05$ ) (вагітність не настала, n=21). При оцінці ендометріозу яєчників спостерігалася статистично значуща різниця між жінками, у яких настала вагітність і пацієнтками без настання вагітності: група 1 –  $0,25 \pm 0,05$  балів (настала вагітність),  $0,48 \pm 0,06$  балів (вагітність не настала,  $p < 0,001$ ), група 2 –  $0,28 \pm 0,05$  балів (настала вагітність),  $0,48 \pm 0,07$  балів (вагітність не настала,  $p < 0,001$ ).

2. Встановлено, що індекс фертильності EFI є недостатньо інформативним для прогнозування настання вагітності, оскільки середній показник EFI у жінок групи 1, у яких вагітність наступила, склав  $7,67 \pm 0,22$  бали, а при відсутності вагітності –  $7,07 \pm 4,42$  бали, тоді як у групі 2 –  $8,11 \pm 0,12$  бали та  $7,48 \pm 2,23$  бали відповідно ( $p > 0,05$ ).
3. Встановлено, що запропонований комплекс медикаментозної терапії (*Lactobacillus gasseri*, мелатонін) після лікувально-діагностичної лапароскопії призводить до підвищення настання вагітності у півтора рази (47,5 %) та сприяють зменшенню проявів ендометріозу, порівнюючи з виключно лапароскопічною хірургією без застосування додаткового лікування. В результаті застосування виключно лікувально-діагностичної лапароскопії настання вагітності відбувалося в 30% випадків.

## РОЗДІЛ 5

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО МЕЛАТОНІНУ 1А В РІЗНИХ ОБ'ЄКТАХ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ

Для встановлення якісних та кількісних характеристик експресії рецепторів до мелатоніну 1А в у пацієток із ендометріозом, випадковим чином обраних з груп дослідження, під час оперативного втручання виконано забір тканин із поверхневим ендометріозом, глибоким ендометріозом, капсулою ендометріюїдної кісти. У пацієнтів без ендометріозу було виконано біопсію очеревини та яєчника.

Отримані фрагменти (n=24) фіксувались в 10%-му розчині формаліну за Ліллі (рН – 7,4), після чого виготовлялись парафінові блоки та скельця.

При вивченні препаратів з поверхневою локалізацією ектопічного ендометрію в очеревині, встановлено, що позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в ендометріальному епітелії, стромальних клітинах ектопічного ендометрію та в стромальних клітинах очеревини (рис.5.1). Кровоносних судин знайдено недостатньо для аналізу, зокрема, вони не були представлені у всіх препаратах.

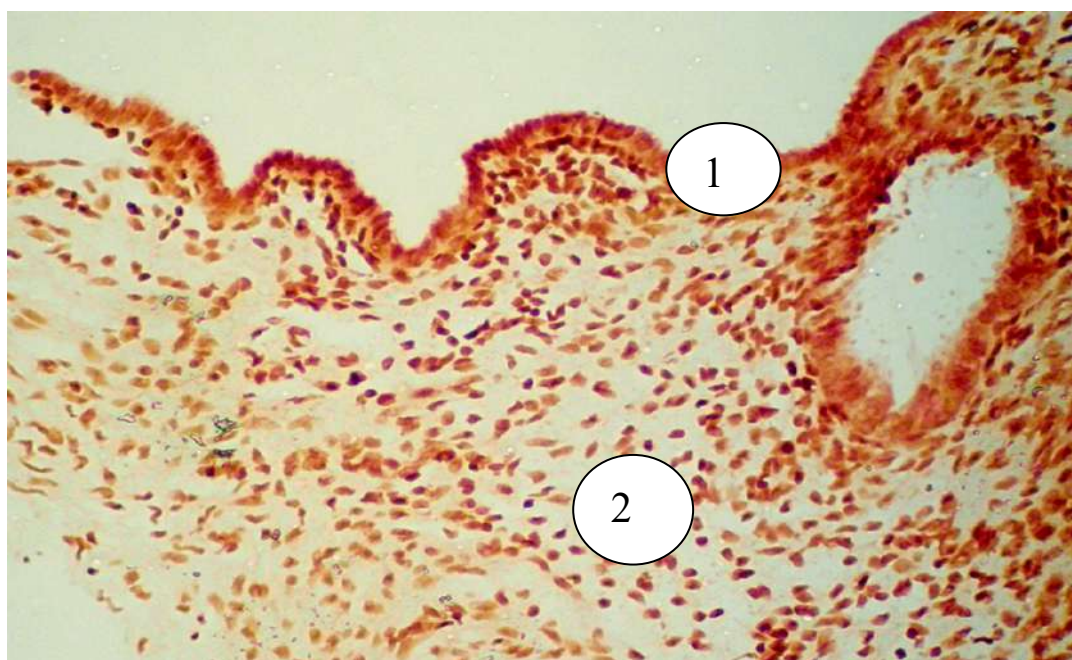


Рисунок 5.1. Ектопічний ендометрій при поверхневому ендометріозі очеревини. 1 – ендометріальний епітелій. 2 – зона розташування стромальних

клітин ектопічного ендометрію. Імуногістохімічна методика з використанням первинних антитіл проти рецепторів до мелатоніну 1А з візуалізацією полімерним методом з міченням лужною фосфатазою і застосуванням барвника міцного гранатового та субстрату. Об.40х. Ок.10х. (Оптичне збільшення - 400). 6

Внаслідок застосування комп'ютерної мікроденситометрії, встановлено що оптична густина імуногістохімічного забарвлення на рецептори до мелатоніну 1А у середньому становила: в ендометріальному епітелії –  $0,314 \pm 0,0021$  (в.од.опт.густини), в стромальних клітинах ектопічного ендометрію –  $0,284 \pm 0,0019$  (в.од.опт.густини), в стромальних клітинах очеревини –  $0,202 \pm 0,0014$  (в.од.опт.густини) (табл 5.1).

Для глибокого ектопічного ендометрію, в очеревині, виявлено, що, як і в поверхневому, позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в ендометріальному епітелії, стромальних клітинах ектопічного ендометрію та в стромальних клітинах очеревини (рис.5.2). Кровоносних судин також знайдено мало для аналізу, хоча можна було відмітити, що ендотелій в них не забарвлювався на рецептори до мелатоніну 1А (рис.5.2).

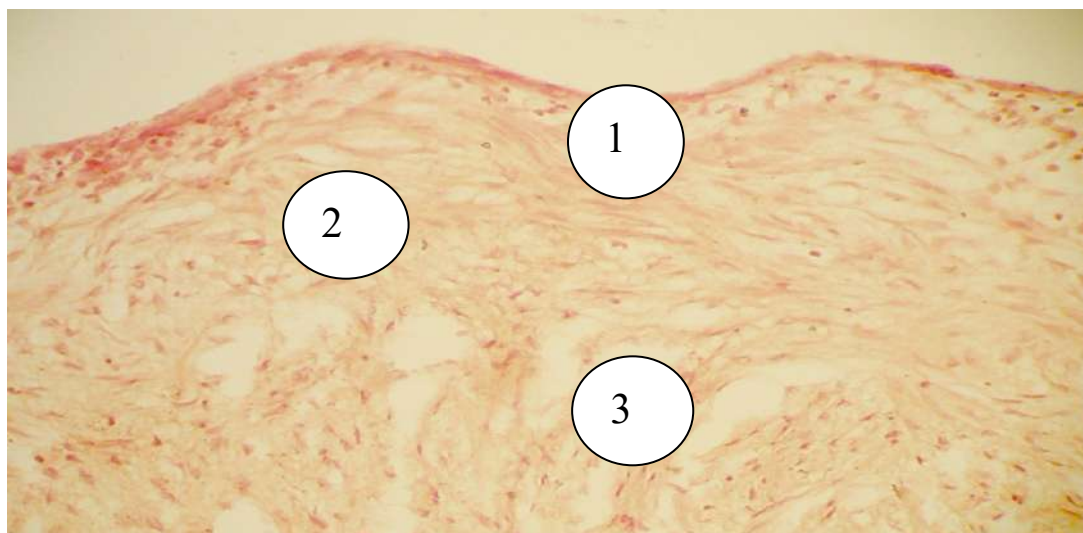


Рисунок 5.2. Ектопічний ендометрій при глибокому ендометріозі очеревини. 1 – ендометріальний епітелій. 2 – зона розташування стромальних клітин ектопічного ендометрію. 3 – кровоносні судини. Імуногістохімічна методика з використанням первинних антитіл проти рецепторів до мелатоніну 1А з

візуалізацією полімерним методом з міченням лужною фосфатазою і застосуванням барвника міцного гранатового та субстрату. Об.40х. Ок.10х. (Оптичне збільшення - 400).

Відмінністю глибокого ендометріозу є плоский ендометріальний епітелій, а не кубічний чи циліндричний, як у поверхневому ендометріозі, строма ектопічного ендометрію виражена значно слабше, ніж у поверхневому (рис.5.2). При вимірюваннях за допомогою комп'ютерної денситометрії встановлені такі середні показники: ендометріальний епітелій –  $0,211 \pm 0,0016$  (в.од.опт.густини), стромальні клітини ектопічного ендометрію –  $0,208 \pm 0,0014$  (в.од.опт.густини), стромальні клітини очеревини –  $0,201 \pm 0,0015$  (в.од.опт.густини) (табл.5.1).

Таблиця 5.1.

Результати комп'ютерної мікроденситометрії тканини очеревини без ендометріозу, при поверхневому та глибокому ендометріозі.

Локалізація	Поверхневий ендометріоз од.опт.густини	Глибокий ендометріоз од.опт.густини	Тканина очеревини без ендометріозу
ендометріальний епітелій	$0,314 \pm 0,0021$	$0,211 \pm 0,0016$	-
мезотелій очеревини	-	-	$0,186 \pm 0,0015$
стромальні клітини ектопічного ендометрію	$0,284 \pm 0,0019$	$0,208 \pm 0,0014$	-
стромальні клітини очеревини	$0,202 \pm 0,0014$	$0,201 \pm 0,0015$	$0,116 \pm 0,0011$
ендотелій кровоносних судин	-	-	$0,242 \pm 0,0014$
лейоміоцити кровоносних судин	-	-	$0,223 \pm 0,0017$

При ендометріозі яєчників (капсула ендометріюїдної кісти) в ектопічному ендометрію позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в ендометріальному епітелії, стромальних клітинах ектопічного ендометрію та в тека-клітинах яєчника (рис.5.3). Кровоносних судин в ектопічному ендометрію знайдено недостатньо для аналізу, зокрема, вони не були представлені у всіх препаратах. Проте, вони були присутні в тканині яєчника, кількісні показники, були аналогічними до звичайного яєчника (кількісні дані наводяться далі, де описується тканина яєчника). Застосування комп'ютерної мікроденситометрії дало наступні серединні результати: ендометріальний епітелій –  $0,289 \pm 0,0018$  (в.од.опт.густини), стромальні клітини ектопічного ендометрію –  $0,280 \pm 0,0016$  (в.од.опт.густини), тека-клітини яєчника  $0,164 \pm 0,0038$  (в.од.опт.густини). (табл.5.2).

Таблиця 5.2.

**Результати комп'ютерної мікроденситометрії тканини яєчників при ендометріозі та без ендометріозу.**

Локалізація	Ендометріоз яєчників (капсула ендометріюїдної кісти) од.опт.густини	Тканина яєчника без ендометріозу од.опт.густини
ендометріальний епітелій	$0,289 \pm 0,0018$	
стромальні клітини ектопічного ендометрію	$0,280 \pm 0,0016$	
тека-клітини яєчника	$0,164 \pm 0,0038$	$0,288 \pm 0,0021$
ендотелій кровоносних судин	-	$0,247 \pm 0,0015$
лейоміоцити кровоносних судин	-	$0,207 \pm 0,0016$

Звертає на себе увагу помітно більший, ніж в інших вимірюваннях, більш значний розкид даних по тека-клітинам яєчників, тобто при ендометріозі яєчників

були як спостереження із низькою експресією рецепторів до мелатоніну 1A, так спостереження із високою експресією рецепторів до мелатоніну 1A.

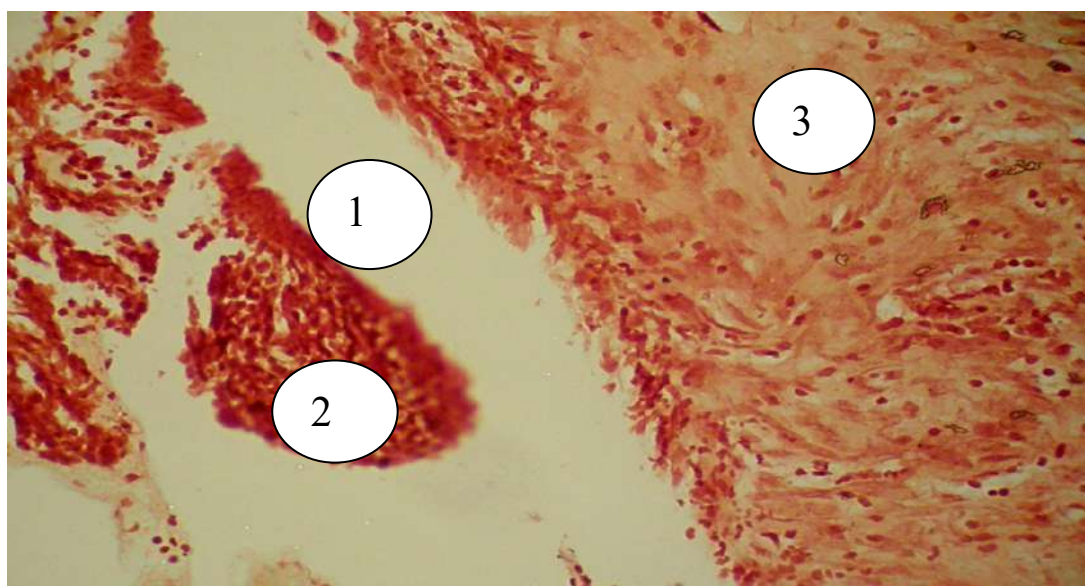


Рисунок 5.3. Ектопічний ендометрій при ендометріозі яєчника. 1 – ендометріальний епітелій. 2 – зона розташування стромальних клітин ектопічного ендометрію. 3 – тека-клітини. Імуногістохімічна методика з використанням первинних антитіл проти рецепторів до мелатоніну 1A з візуалізацією полімерним методом з міченням лужною фосфатазою і застосуванням барвника міцного гранатового та субстрату. Об.40х. Ок.10х. (Оптичне збільшення - 400).

У тканині очеревини без ендометріозу позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в мезотелії, стромальних клітинах очеревини, в ендотелії кровоносних судин (всі типи кровоносних судин), в лейоміоцитах кровоносних судин (артеріоли, артерії, венули, вени). Вищевказане проілюстровано за допомогою рисунка 5.4. Згідно проведеного мікроденситометричного аналізу оптична густина імуногістохімічного забарвлення на рецептори до мелатоніну 1A у середньому становила: мезотелій очеревини –  $0,186 \pm 0,0015$  (в.од.опт.густина), стромальні клітини очеревини –  $0,116 \pm 0,0011$  (в.од.опт.густина), ендотелій кровоносних судин –  $0,242 \pm 0,0014$  (в.од.опт.густина), лейоміоцити кровоносних судин –  $0,223 \pm 0,0017$  (в.од.опт.густина) (табл.5.1).

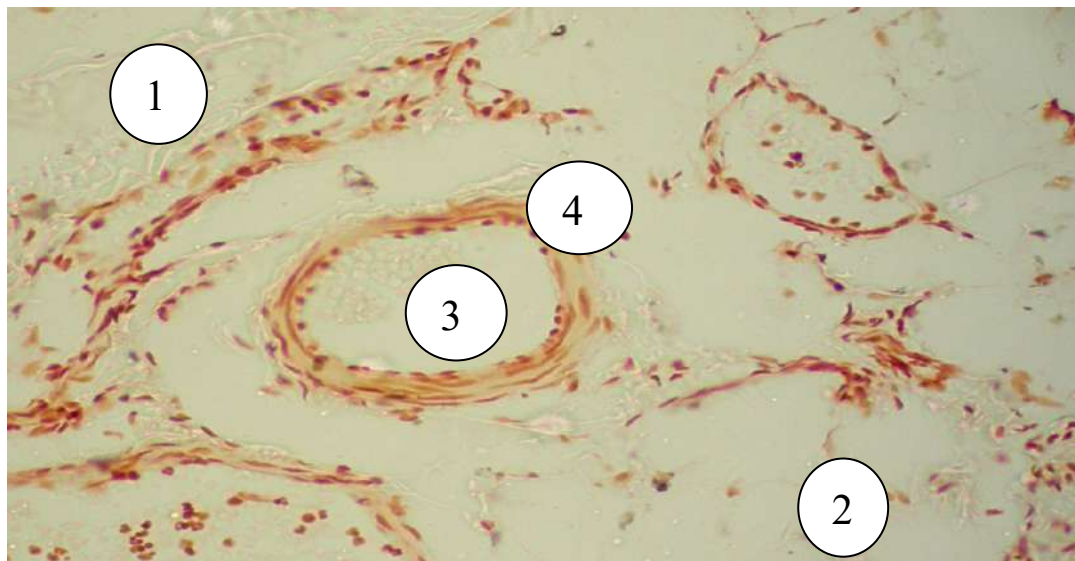


Рисунок 5.4. Очеревина в її поверхневих відділах (з присутністю мезотелію). 1 – мезотелій. 2 – стромальні клітини. 3 – ендотелій. 4 – лейоміоцити. Імуногістохімічна методика з використанням первинних антитіл проти рецепторів до мелатоніну 1A з візуалізацією полімерним методом з міченням лужною фосфатазою і застосуванням барвника міцного гранатового та субстрату. Об.40х. Ок.10х. (Оптичне збільшення - 400).

У тканині яєчника без ендометріозу позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в тека-клітинах, в ендотелії кровоносних судин, в лейоміоцитах кровоносних судин. Це показано на рисунку 5.5.

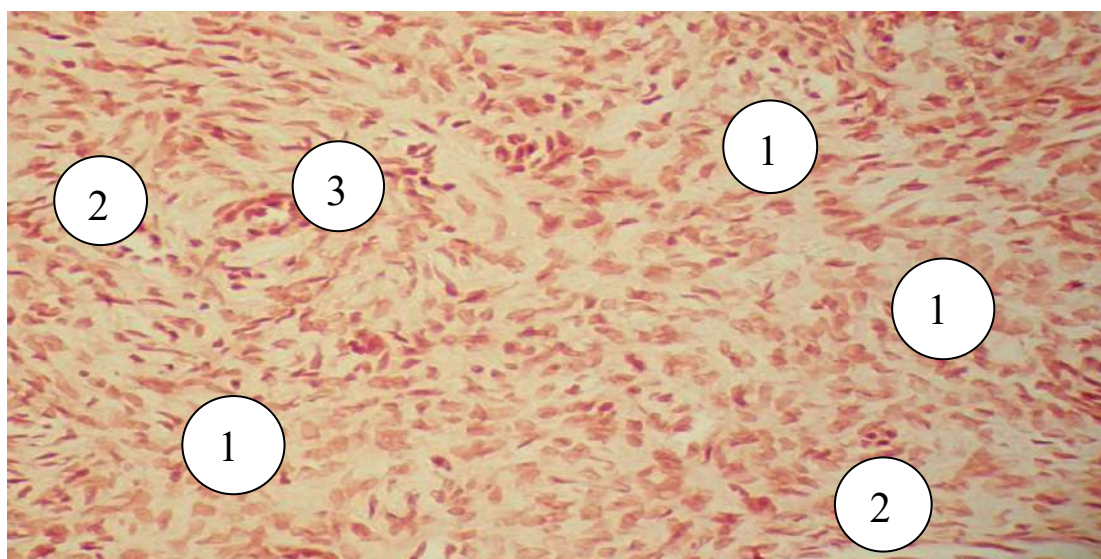




Рисунок 5.5. Яєчник без ендометріозу. 1 - тека-клітини. 2 - ендотелій. 3 - лейоміоцити. Імуногістохімічна методика з використанням первинних антитіл проти рецепторів до мелатоніну 1A з візуалізацією полімерним методом з міченням лужною фосфатазою і застосуванням барвника міцного гранатового та субстрату. Об.40х. Ок.10х. (Оптичне збільшення - 400).

Відповідно до мікроденситометричного аналізу оптична густина імуногістохімічного забарвлення на рецептори до мелатоніну 1A у середньому склала: тека-клітини –  $0,288 \pm 0,0021$  (в.од.опт.густина), ендотелій кровоносних судин –  $0,247 \pm 0,0015$  (в.од.опт.густина), лейоміоцити кровоносних судин –  $0,207 \pm 0,0016$  (в.од.опт.густина) (табл.5.2).

Проведені імуногістохімічні дослідження рецепторів до мелатоніну 1A в різних об'єктах дозволяють встановити, що вказані рецептори присутні в різних типах клітин як при ендометріозі так і без нього. Однак, кількісні параметри експресії рецепторів до мелатоніну 1A помітно різняться залежно від типу клітин та наявності чи відсутності ендометріозу. Зокрема, згідно комп'ютерної мікроденситометрії, найбільша експресія рецепторів до мелатоніну 1A у середньому відмічається в ендометріальних епітеліальних клітинах при ендометріозі. Однак, при спостереженнях з глибоким проростанням в цих же клітинах експресія рецепторів до мелатоніну 1A є значно меншою ( $p < 0,01$ ), ніж при спостереженнях з поверхневим ендометріозом. Така ж сама закономірність відмічається і для стромальних клітин ектопічного ендометрію. Це може означати, що має місце рецепторна основа для більш значної реакції поверхневого ектопічного ендометрію у порівнянні з глибоким ектопічним ендометрієм на будь-які впливи щодо гормону мелатоніну.

Важливим є й особливість експресії рецепторів до мелатоніну 1A в тека-клітинах яєчників, яка полягає в тому, що при ендометріозі вона дуже різниться від спостереженні до спостереження, отже, можливо, що тека- клітини яєчника при ендометріозі можуть повести себе непрогнозовано у порівнянні з тека-клітинами яєчника без ендометріозу.

Стосовно клітин кровоносних судин (ендотелій та лейоміоцити), на відміну від тека-клітин яєчника, незалежно від локалізації (очеревина, яєчник) відмічена доволі стала картина і кількісні параметри експресії рецепторів до мелатоніну 1A, що можна розцінити, як певні умови для стабільної реакції кровоносних судин на будь-які впливи щодо гормону мелатоніну.

Таким чином встановлено, що найбільша експресія рецепторів до мелатоніну 1A у середньому відмічається в ендометріальних епітеліальних клітинах і стромальних клітинах ектопічного ендометрію при поверхневому ендометріозі, на відміну від глибокого, при якому експресія рецепторів до мелатоніну 1A є значно меншою. У тека-клітинах яєчників при ендометріозі експресія рецепторів до мелатоніну 1 A різниться від спостереженні до спостереження. Стосовно клітин кровоносних судин (ендотелій та лейоміоцити) незалежно від локалізації (очеревина, яєчник) відмічена доволі стала картина і кількісні параметри експресії рецепторів до мелатоніну 1A.

При проведенні імуногістохімічного забарвлення з поверхневою локалізацією очеревинного ендометріозу та при глибокому ендометріозі встановлено позитивне імуногістохімічне забарвлення в ендометріальному епітелії, стромальних клітинах ектопічного ендометрію та в стромальних клітинах очеревини, однак при поверхневому ендометріозі ендометріальний епітелій кубічний або циліндричний, при глибокому – плоский, строма ектопічного ендометрію сильніше виражена при поверхневому ендометріозі, у порівнянні з глибоким ендометріозом. У тканині очеревини без ендометріозу позитивне імуногістохімічне забарвлення відмічається в мезотелії, стромальних клітинах очеревини та, на відміну від тканин з ендометріозом, де незначна кількість судин, в ендотелії кровоносних судин (всі типи кровоносних судин), в лейоміоцитах кровоносних судин (артеріоли, артерії, венули, вени).

При застосуванні комп'ютерної мікроденситометрії з тканиною яєчників, зокрема, капсули ендометріюїдної кісти та визначенні показників оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на рецептори до мелатоніну 1A спостерігається схожість з тканиною очеревини – незначна кількість судин у вогнищі з

ендометріозом на відміну від здорової тканини. Таким чином при ендометріозі нами виявлено імуногістохімічне забарвлення в ендометріальному епітелії, стромальних клітинах ектопічного ендометрію та в тека-клітинах яєчника, у яєчниках без ендометріозу в тека-клітинах яєчника, в ендотелії і в лейоміоцитах кровоносних судин.

Враховуючи виявлену підвищену експресією рецепторів до мелатоніну 1A на очеревині за наявності ендометріюїдних гетеротопій та у частини жінок з ендометріомами, нами доведено доцільність застосування препаратів мелатоніну.

### **Висновки:**

1. При імуногістохімічному дослідженні виявлено підвищену експресію рецепторів до мелатоніну при ендометріоз-асоційованій безплідності в поверхневих формах ендометріозу, порівняно з глибокими. Так, оптична густина рецепторів до мелатоніну 1A в ендометріальних епітеліальних клітинах при поверхневому ендометріозі склала  $0,314 \pm 0,0021$  в.од.опт.густини (при глибокому ендометріозі –  $0,211 \pm 0,0016$  в.од.опт.густини,  $p < 0,001$ ), а в стромальних клітинах ектопічного ендометрію –  $0,284 \pm 0,0019$  в.од.опт.густини при поверхневому та  $0,208 \pm 0,0014$  в.од.опт.густини при глибокому ендометріозі ( $p < 0,001$ ). На нашу думку, це обґрунтовує застосування консервативного лікування за допомогою мелатоніну при поверхневих формах перитонеального ендометріозу.

## РОЗДІЛ 6

### ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНЕ ЗАПЛІДНЕННЯ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ

В процесі виконання роботи нами встановлено, що настання вагітності після лікувально-діагностичної лапароскопії становить 30 % (n=12), як у звичайному природному циклі, при застосуванні запропонованої нами медикаментозної терапії ефективність лікування зростає до 47,5 % (n=19), що можна було б вважати задовільним результатом, якщо не враховувати можливість прогресування ендометріозу та зменшення шансів на настання вагітності з кожним менструальним циклом. У зв'язку з цим нами розглянута можливість застосування допоміжних репродуктивних технологій, зокрема, екстракорпорального запліднення після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії.

Таким чином сформовано групу 3, до якої входили жінки із ендометріоз-асоційованою безплідністю, які бажали продовжити лікування безплідності за допомогою допоміжних репродуктивних технологій – екстракорпорального запліднення.

Враховуючи особливості стану організму, гормональну підтримку ймовірної вагітності, чого не було у групі 1 та групі 2, високу ефективність лікування при використанні допоміжних репродуктивних технологій, нами для порівняння сформовано групу 4, до якої входили жінки із безплідністю різного генезу, яким проведено лікування безплідності за допомогою екстракорпорального запліднення.

У жінок групи 3 та групи 4, як показано в розділі 3, не виявлено достовірних відмінностей по віку та інших критеріях, які б могли хибно вплинути на результати дослідження, тобто групи були репрезентативними.

В результаті ми отримали вагітність у групи 3 - 77,5 % (n=31), у групи 4 - 87,5 % (n=35).

Отже, ми плануємо з'ясувати можливості настання вагітності після виконання екстракорпорального запліднення у жінок із ендометріозом (група 3) та розробити

прогностичну модель для застосування відповідних методів лікування після лікувально-діагностичної лапароскопії.

### **6.1. Клініко-анамнестичні особливості жінок групи 3 та групи 4, настання вагітності**

Враховуючи, що на позитивний результат лікування з настанням вагітності має вік жінок та тривалість безплідності, нами проведено ретельний аналіз та отримано такі дані.

Середній вік жінок групи 3 становив  $29,49 \pm 0,54$ , у групі 4 –  $30,78 \pm 0,52$ , без достовірної відмінності між групами 3 та 4, але при її наявності між групою 2 ( $28,48 \pm 0,63$ ) та 4, що не вплинуло на настання вагітності, яка виявилася найвищою у групі 4. Підтверджено, що не залежно від вибору методу лікування після лікувально-діагностичної лапароскопії, чим старший вік, тим гірший прогноз, але при застосуванні ЕКЗ це має менше значення.

Результати тривалості безплідності у групі 3 та групі 4, вплив на ефективність лікування представлено у таблиці 6.1, з врахуванням групи 1 та групи 2 – рисунок 4.1.

Таблиця 6.1.

#### **Тривалість безплідності у жінок із безплідністю та настання вагітності**

Тривалість безплідності	Група 3 (n=40)		Група 4 (n=40)	
	n (%)	n (%) настання вагітності залежно від тривалості безплідності	n (%)	n (%) настання вагітності залежно від тривалості безплідності
до 2-х років	11 (27,5)	9 (81,82)	7 (17,5)	7 (100)
від 2 до 5 років включно	23 (57,5)	17 (73,91)	22 (55)	20 (90,91)
від 6 до 10 років	5 (12,5)	4 (80,0)	9 (22,5)	7(77,78)

Продовження таблиці 6.1.

більше 10 років	1 (2,5)	1 (100)	2 (5,0)	1 (50,0)
наявність попередніх вагітностей	11 (27,5)		17 (42,5)	

Значущої різниці щодо тривалості безплідності між групами 3 та групою 4 не виявлено, як і в настанні вагітності, крім випадків при тривалості безплідності більше 10 років, де у групі 3 тільки одна жінка, яка успішно завагітніла, у групі 4, двоє жінок, з яких вагітність настала в однієї (50 %). Виявлено, що при тривалості безплідності в межах двох років у групі 3 найбільший відсоток настання вагітності, як в групі 1 та групі 2, що вказує на необхідність проведенні хірургічного лікування та ЕКЗ у найкоротший термін при встановленні діагнозу безплідності.

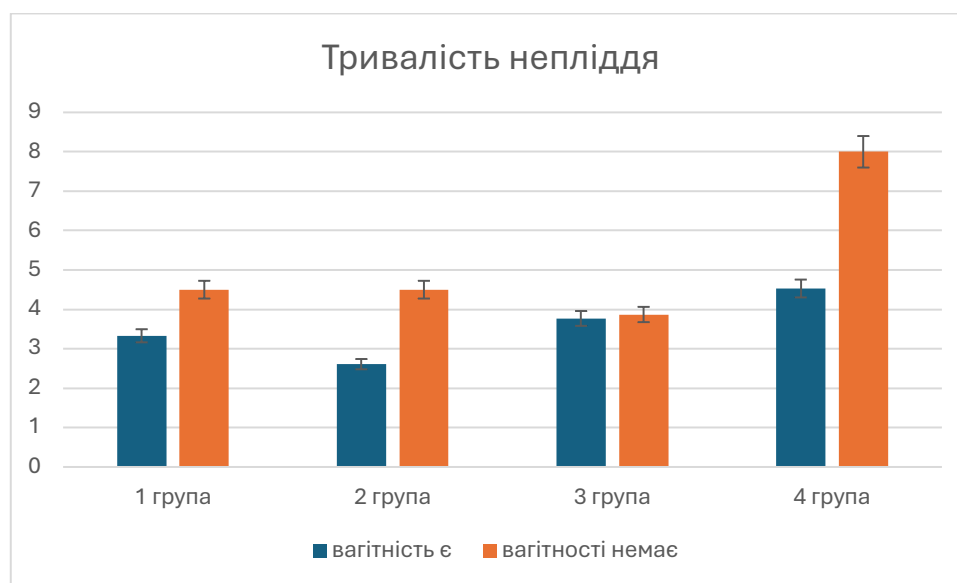


Рисунок 6.1. Тривалість безплідності у роках та вплив на настання вагітності (в роках)

На рисунку 6.1 вказано, що при застосуванні ЕКЗ у жінок із ендометріозом тривалість безплідності має менше значення, ніж при інших методах лікування, так як тривалість безплідності при настанні вагітності шляхом ЕКЗ у групі 3 є приблизно однаковою з випадками відсутності вагітності, що вказує на надання переваги в лікуванні при ендометріозі застосування ДРТ.

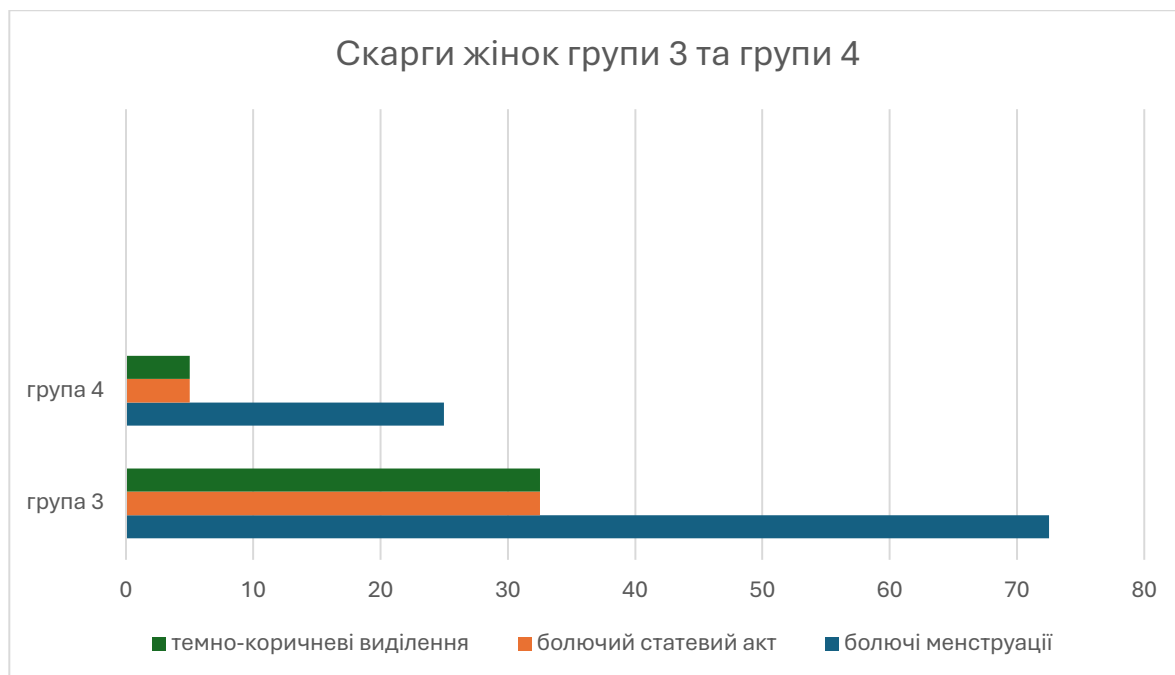


Рисунок 6.2. Основні скарги жінок групи 3 та групи 4 (в %)

При виявленні скарг з'ясувалося, що у групі 3:

- болючі менструації у 29-ти випадках (72,5 %),
- болючий статевий акт у 13-ти (32,5 %),
- темно-коричневі виділення у 13-ти (32,5 %), майже, як у жінок із ендометріозом групи 1 та групи 2.

У жінок групи 4 основною скаргою була безплідність. Також їх турбували у значно меншій кількості:

- болючі менструації – 10 випадків (25,0 %),
- болючий статевий акт 2 (5,0 %),
- темно-коричневі виділення 2 (5,0 %) (рис.5.2).

До групи 3 входили жінки з ендометріозом, як основною причиною безплідності. Крім ендометріозу під час підготовки до операції діагностовано наявність міоми матки, синдрому полікістозних яєчників, поліпу цервікального каналу у трьох випадках.

У жінок групи 3 під час лікувально-діагностичної лапароскопії діагностовано:

- ендометріоз і трубний фактор у 16 випадках (40,0 %), з них вагітність настала у 12 (75,0 %),

- ендометріоз яєчника у 4-х, аденоміоз 1-му.
- ендометріоз очеревини у 17 (42,5 %) з них вагітність настала у 13 (76,47 %),
- ендометріоз очеревини та яєчників у 6 (15,0 %) з них вагітність настала у 5 (83,33 %),
- ендометріоз очеревини та наявність міоми матки, синдрому полікістозних яєчників у 1 (2,5 %) (рис.6.3).

Серед жінок групи 3, у яких вагітність не наступила в результаті лікування, ендометріоз очеревини у 5-ти, з них у однієї жінки виявлено двобічні кістоми яєчників, та трубний фактор у 4-х, що підтверджує результати нашої роботи у групі 1 та групі 2 про різнонаправлений вплив патогенетичних факторів ендометріозу на розвиток безплідності.

У групі 4 причини безплідності:

- трубний фактор – 28 випадки (70,0 %), з них вагітність настала у 23-х (82,14 %),
- у одному випадку трубний фактор поєднаний із перетинкою порожнини матки, у двох із чоловічим фактором; невиясненого генезу – 8 (20,0 %),
- ановуляція – 2 випадки (5,0 %), при проведенні лікувально-діагностичної лапароскопії виявлено прохідність маткових труб у обох випадках та проведено дринлінг у одному випадку, де поєднано з чоловічим фактором;
- знижений оваріальний резерв – 1 випадок (2,5 %);
- матковий фактор – 1 випадок (2,5 %), при проведенні лікувально-діагностичної лапароскопії виявлено прохідність маткових труб та проведено адгезіолізис (рис.6.3).

У жінок групи 4 не було вагітності після проведення ЕКЗ у п'яти жінок із безплідністю трубного генезу, що серед жінок з трубним фактором становить (17,86 %).



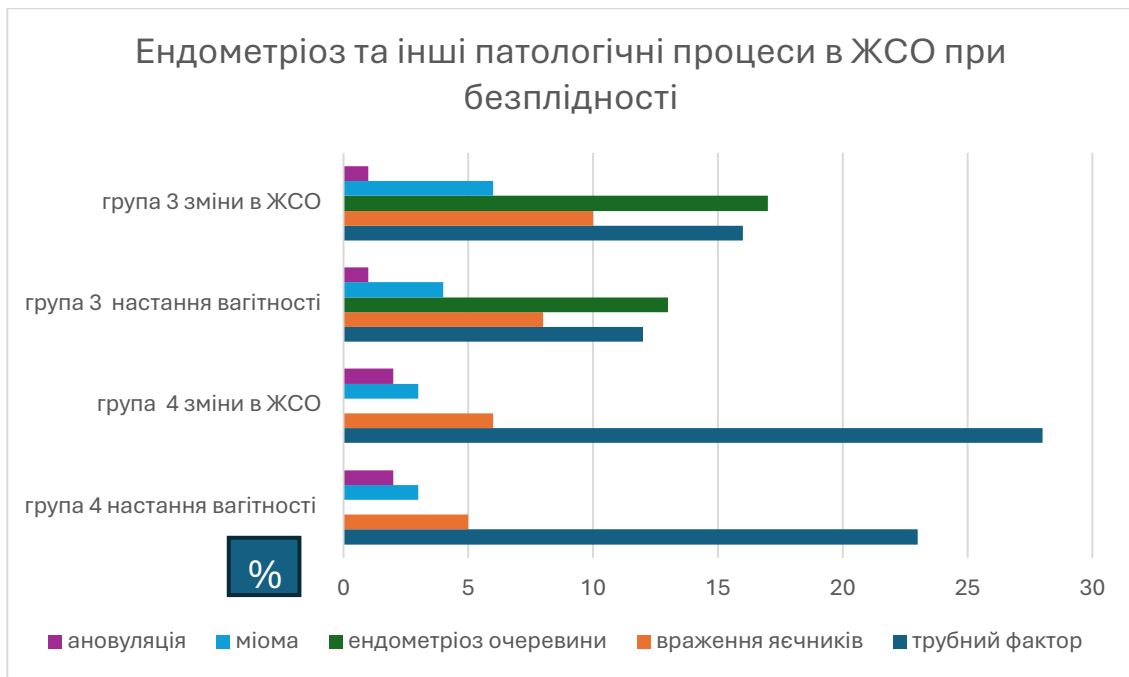


Рисунок 6.3. Виявлені зміни у жіночих статевих органах (ЖСО) групи 3 та групи 4., настання вагітності при наявності ендометріозу та інших патологічних змін у ЖСО.

## 6.2. Результати УЗ діагностики та лабораторного обстеження жінок групи 3 та групи 4.

Результати фолікулометрії при виконанні УЗД у жінок групи 3 та групи 4, наведено у таблиці 6.2. На рисунку 6.4 та 6.5. наведено кількісні дані фолікулів у всіх групах для підтвердження їх репрезентативності та з'ясування ймовірності настання вагітності від кількості антральних фолікулів. Очевидно, що ймовірність настання вагітності є більшою при більшій кількості фолікулів.

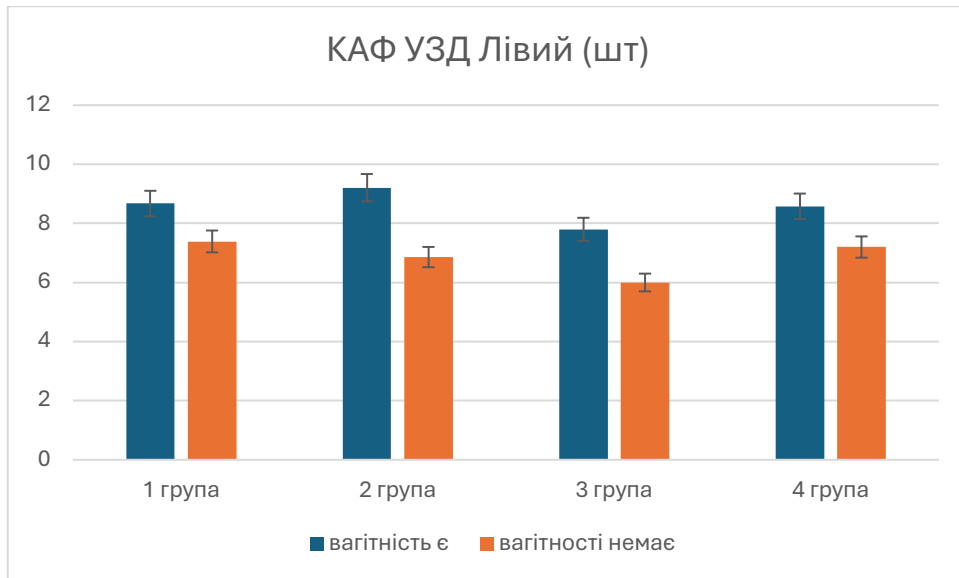


Рисунок 6.4. КАФ зліва у жінок із безплідністю та вплив на настання вагітності.

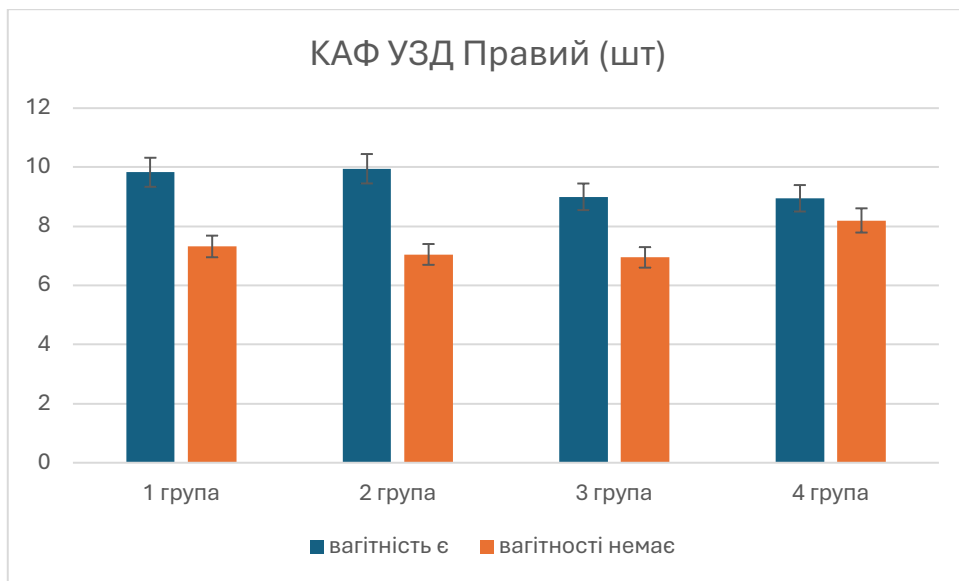


Рисунок 6.5. КАФ справа у жінок із безплідністю та вплив на настання вагітності.

### Результати фолікулометрії у жінок групи 3 та групи 4

Кількість антральних фолікулів	Група 3 (n=40)		Група 4 (n=40)	
	n (%)	n (%)настання вагітності залежно від кількості антральних фолікулів	n (%)	n (%) настання вагітності залежно від кількості антральних фолікулів
лівий яєчник до 5	23 (57,5)	18 (78,26)	11 (27,5)	10 (90,91)
правий яєчник до 5	18 (45,0)	12 (66,67)	10 (25,0)	9 (90,0)
лівий яєчник 6-10	21 (52,5)	16 (76,19)	24 (60,0)	20 (83,33)
правий яєчник 6-10	20 (50,0)	18 (90,0)	21 (52,5)	18 (85,71)
лівий яєчник 11-25	6 (15,0)	6 (100)	5 (12,5)	5 (100)
правий яєчник 11-25	12 (30,0)	10 (83,33)	9 (22,5)	8 (88,89)

Для визначення впливу ендометріозу на КАФ нами проведено аналіз у жінок із кількістю фолікулів до 5-ти, тобто з низьким оваріальним резервом при ендометріозі та в жінок із безплідністю не в'ященого генезу. Встановлено, що загальна кількість жінок із ендометріозом з низьким оваріальним резервом становить 38 (31,67 %  $\pm$  4,25), із безплідністю не в'ященого генезу 10 (25,0 %  $\pm$  6,84), що не є достовірним ( $p \geq 0,05$ ). Враховуючи невелику кількість жінок у групі 4 з низьким оваріальним резервом, переважання вдвічі кількості жінок у групі 3 із низьким оваріальним резервом при порівнянні з групою 4, не можна виключити

вплив ендометріозу на фолікулярний резерв, тому слід надавати перевагу застосуванню ДРТ у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю та зниженим оваріальним резервом, коли важливим є отримання достатньої кількості якісних яйцеклітин.

Щодо настання вагітності, можна вважати, що у жінок із безплідністю не виясненого генезу настання вагітності не залежить від кількості фолікулів, на відміну від жінок із ендометріозом, де настання вагітності зростає зі збільшення кількості фолікулів, що ймовірно вказує на вплив ендометріозу на фолікули та потребує подальшого визначення якості ооцитів у групі 3 та групі 4.

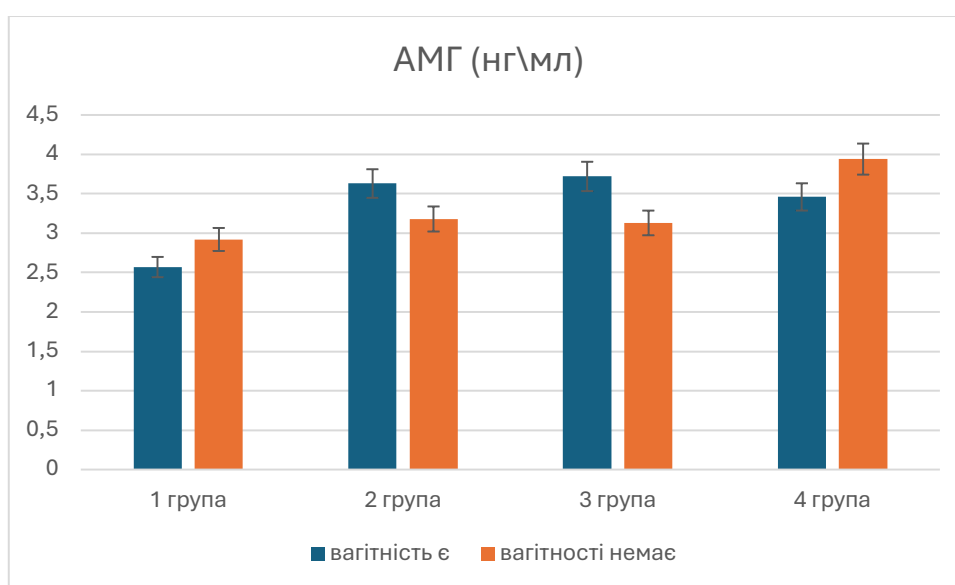


Рисунок 6.6. Кількість АМГ у жінок із безплідністю при настанні вагітності та її відсутності.

При визначення рівня АМГ у групі 3 та групі 4 достовірності між групами, при наявності вагітності чи її відсутності не виявлено, як і в групі 1 та групі 2 (рис. 6.6).

Середній показник АМГ у групі 3 становить 3,47 нг/мл. При проведенні кореляційного аналізу між КАФ та показником АМГ у жінок групи 3 виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку  $R=0,64$ . Середній показник АМГ у групі 4 становить 3,52 нг/мл. При проведенні кореляційного аналізу між КАФ та показником АМГ у жінок групи 4 також виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку  $R=0,58$ , що підтверджують наші результати у таблиці 6.3.

Однак між настанням вагітності та АМГ чи кількістю фолікулів кореляції не встановлено ( $R=0,07$  у групі 3 та  $R=0,09$  у групі 4).

Таблиця 6.3.

**Антимюлеровий гормон у жінок із безплідністю залежно від кількості антральних фолікулів**

Кількість антральних фолікулів	Група 3, нг/мл	Група 4, нг/мл
до 5	1,65±0,19	2,46±0,58
6 - 10	4,27±0,34	3,44±0,28
більше 10	5,34±0,93	5,1±0,49

При порівнянні рівня АМГ у групі 3 та групі 4 залежно від КАФ достовірної різниці не виявлено ( $p>0,05$ ). Однак, при наявності ендометріозу у жінок з низьким оваріальним резервом рівень АМГ знижений у півтора рази у порівнянні з безплідністю різного генезу, що може вказувати на вплив ендометріозу на фолікули при низькому оваріальному резерві та потребує своєчасного застосування ефективних методів лікування. Нами проведено порівняння рівня АМГ у групі 3 у жінок із ендометріозом яєчників і ендометріозом очеревини. При цьому встановлено достовірну різницю ( $p\leq 0,01$ ): при ендометріозі яєчників  $1,4 \pm 0,5$  і ендометріозі очеревини  $3,48 \pm 0,5$ , що вказує на вплив ендометріозу на стан яєчників.

**6.3. Результати діагностично-лікувальної лапароскопії у жінок із ендометріозом та безплідності різного генезу.**

Виходячи з локалізації, поширення та глибини ендометріозу попередньо пацієнтам було виконано ряд оперативних втручань для діагностики ендометріозу, стану маткових труб та інших патологій у групі 3 (табл. 6.4) та групі 4 (табл. 6.5), оскільки жінками прийнято рішення про проведення екстракорпорального запліднення після лікувально-діагностичної лапароскопії. Всім жінкам виконано хромосальпінгографію для в'яснення прохідності маткових труб.

Таблиця 6.4.

**Хромосальпінгографія та інші оперативні втручання під час проведення лікувально-діагностичної лапароскопії у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю**

Назва операції інших оперативних втручань	Група 1	Група 2	Група 3
	(n=40), n (%)		
висічення ендометріозу	9 (22,5)	16 (40,0)	7 (17,5)
висічення та коагуляція ендометріозу	-	-	3 (7,5)
адгезіолізіс, висічення ендометріозу	3 (7,5)	2 (5,0)	2 (5,0)
коагуляція ендометріозу	2 (5,0)	1 (2,5)	7 (17,5)
коагуляція ендометріозу та адгезіолізіс	3 (7,5)	-	1 (2,5)
коагуляція ендометріозу, дрилінг	-	-	1 (2,5)
висічення ендометріозу, та кістектомія	6 (15,0)	9 (22,5)	2 (5,0)
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія	-	3 (7,5)	-
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія, видалення поліпу	-	1 (2,5)	-
коагуляція ендометріозу, кістектомія	3 (7,5)	-	1 (2,5)
адгезіолізіс, коагуляція ендометріозу, кістектомія	-	-	2 (5,0)

Продовження таблиці 6.4.

адгезіолізис, висічення ендометріозу, кістектомія	4 (10,0)	2 (5,0)	4 (10,0)
висічення ендометріозу, міомектомія, дрилінг	-	-	1 (2,5)
висічення ендометріозу, міомектомія	5 (12,5)	2 (5,0)	4 (10,0)
висічення ендометріозу, кістектомія, міомектомія	3 (7,5)	2 (5,0)	1 (2,5)
висічення ендометріозу, кістектомія, гістероскопія, міомектомія	-	2 (5,0)	-
висічення ендометріозу, дрилінг, біопсія шийки матки	1 (2,5)	-	-
висічення ендометріозу, тубектомія	-	-	1 (2,5)
адгезіолізис, міомектомія, кістектомія, тубектомія зліва	1 (2,5)	-	-
адгезіолізис, коагуляція ендометріоз, тубектомія, кістектомія	-	-	1 (2,5)
адгезіолізис, тубектомія, фібріопластика, коагуляція ендометріозу	-	-	1 (2,5)
адгезіолізис, висічення ендометріозу тубектомія кістектомія	-	-	1 (2,5)

Враховуючи значну поширеність ендометріозу з враженням органів малого тазу та очеревини прослідкувати закономірність виконання тих чи інших

оперативних втручань при ендометріозі доволі складно. Можна відмітити значну частку висічення та коагуляції ендометріозу у групі 3 (35 %), що вказує на переважання поверхневих форм ендометріозу, ендометріозу та кістектомій (22,5 %), міомектомій (15,0 %).

Структуру патологічних змін при ендометріозі зображено на рисунку 6.7.

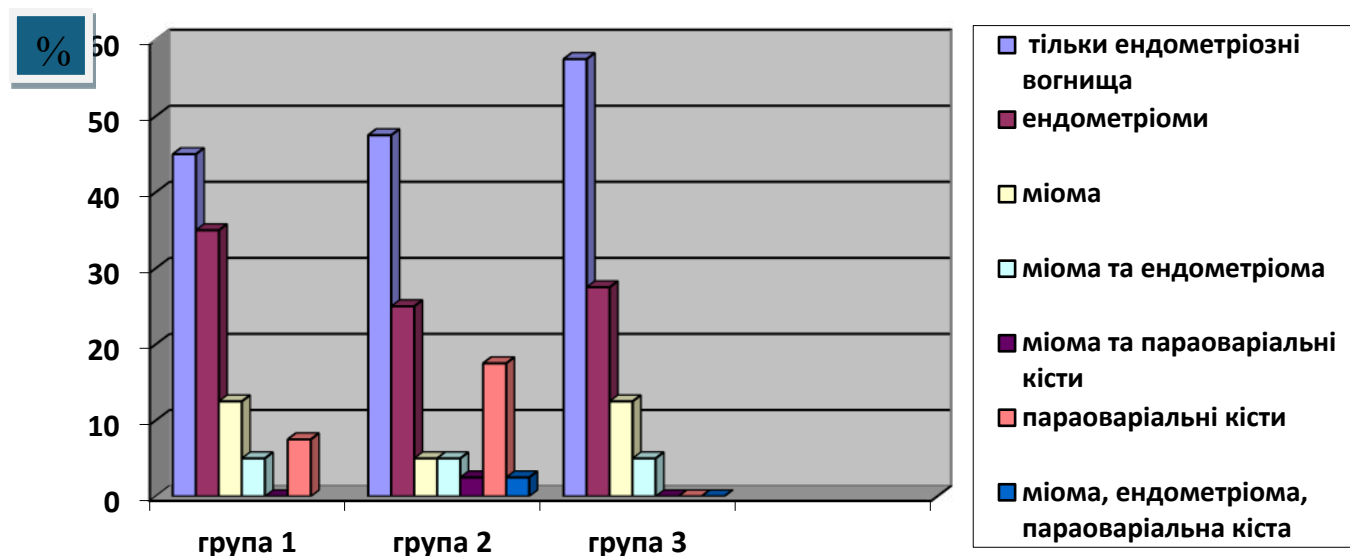


Рисунок 6.7. Графічне зображення виявленої патології під час лікувально-діагностичної лапароскопії у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю

У групі 4 проведено лікувально-діагностичну лапароскопію з метою діагностики прохідності маткових труб, ендометріозу та інших можливих патологічних втручань перед проведенням екстракорпорального запліднення (табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

**Хромосальпінгографія та інші оперативні втручання під час проведення лікувально-діагностичної лапароскопії у жінок із безплідністю різного генезу**

Назва операції	Група 3 (n=40), n (%)
лапароскопія, хромосальпінгографія	14 (35,0)
адгезіолізис, хромосальпінгографія	4 (10,0)
дрилінг, хромосальпінгографія	6 (15,0)
кістектомія, хромосальпінгографія	5 (12,5)



Продовження таблиці 6.5.

міомектомія, хромосальпінгографія	3 (7,5)
адгезіолізис, міомектомія, кістектомія, хромосальпінгографія	1 (2,5)
тубектомія, хромосальпінгографія	7 (17,5)
тубектомія, адгезіолізис, хромосальпінгографія	1 (2,5)

У одинадцяти випадках дві маткові труби непрохідні, у двох випадках права труба непрохідна, у двох випадках ліва труба непрохідна, з них у чотирьох випадках виконано тубектомію. Всього виконано вісім тубектомій.

При порівнянні виявленої патології у групі 3 та групі 4 звертає увагу значно більша наявність міоми матки у групі 3 у 6-ти 15,0 % при порівнянні з групою 4, де у 3-х (7,5 %), що не виключає наявності спільних патогенетичних зв'язків при ендометріозі та міомі матки, однак не перешкоджає настанню вагітності після її видалення у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю, оскільки у групі 3 та групі 4 з наявністю міоми вагітність настала у 66,67 % в обох випадках.

#### **6.4. Особливості лікування ендометріоз-асоційованої безплідності та безплідності різного генезу за допомогою екстракорпорального запліднення, його результати.**

В результаті виконання роботи, на підставі отриманих результатів, зокрема:

1) значення поширеності та глибини інвазивного ендометріозу на настання вагітності;

2) тривалості безплідності – в межах двох років найбільший відсоток настання вагітності;

3) виключення впливу ендометріозу на фолікулярний резерв шляхом кількісного підрахунку антральних фолікулів, що є важливим при застосуванні ДРТ у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю для отримання достатньої кількості яйцеклітин;

4) настання вагітності залежить від кількості фолікулів – зростає зі збільшення кількості фолікулів;

5) виявлення зниження у півтора рази рівня АМГ у жінок з низьким оваріальним резервом у порівнянні з жінками з безплідністю різного генезу, що вказує на вплив ендометріозу на якість фолікулів;

6) лікування безплідності потребує застосування ефективних методів лікування у найкоротший термін після встановленні діагнозу ендометріоз-асоційованої безплідності, одним із яких є екстракорпоральне запліднення.

ЕКЗ проводилося у групі 3 та групі 4 за стандартною методикою.(див. розділ 2).

Проведено оцінку кількості ооцитів – у групі 3 кількість ооцитів  $16,17 \pm 1,17$ , у групі 4 кількість ооцитів  $18,31 \pm 1,28$ , різниця є недостовірною ( $p=0,145$ ). Встановлено, що у жінок, де настала вагітність, кількість ооцитів була дещо більшою, однак різниця теж не була достовірною. Результати наведено у таблиці 6.6.

Таблиця 6.6.

**Настання вагітності залежно від кількості отриманих  
ооцитів у групі 3 та групі 4**

Група	Кількість ооцитів	
	Вагітність є	Вагітності немає
Група 3	$16,64 \pm 0,81$	$14,2 \pm 1,95$
Група 4	$18,35 \pm 0,88$	$18,0 \pm 2,86$

При проведенні аналізу якості ооцитів виявлено частку дегенеративних форм у групі 3 –  $3,09 \pm 0,42$ , у групі 4 –  $2,89 \pm 0,34$ , що достовірно не відрізняється у групах, хоч у групі 4 кількість дегенеративних форм є меншою.

У групі 3, де ми розпочинали стимуляцію овуляції з короткого протоколу, вагітність настала з першого разу у 16 жінок, із довгого вагітність настала з першого разу у 1-му випадку. При другому ембріотрансфері вагітність настала у 5-ти, при третьому у 2-х. Наступного циклу нами повторно застосовано короткий протокол у

8-ми випадках (з них один випадок повторна стимуляція, де в попередньому циклі був ембріотрансфер), довгий протокол у 1-му. Вагітність настала у 3-х (два випадки короткий протокол, один випадок довгий протокол), у одному випадку з них повторний ембріотрансфер. У третьому циклі, в якому було 4 жінок, вагітність настала в усіх (три коротких цикли, один довгий).

У групі 4 вагітність настала з першого разу у 17 жінок з коротким протоколом, четверо з яких потребували повторного ембріотрансферу, у двох із довгого (вагітність настала з першого разу у 2-х випадках). При другому ембріотрансфері вагітність настала у 13-ти (у 1-му випадку потребували повторного ембріотрансферу), при третьому – у 5-ти. Наступного циклу нами повторно застосовано короткий протокол у 3-х випадках (короткий протокол), вагітність настала у 2-х. У четвертому циклі, в якому була 1 жінка, вагітність настала (довгий протокол) (табл.6.7).

Таблиця 6.7.

#### **Результати настання вагітності в результаті ембріотрансферів у групі 3 та групі 4**

Ембріотрансфер	Настання вагітності	
	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=40)
1-й	17	15
2-й	5	12
3-й	2	6
Повторна стимуляція овуляції	9 жінок	3 жінки
1-й	3	2
2-й	4	-

Для отримання якісних бластоцистів та позитивного результату ембріотрансферу у групі 3 ми потребували повторних стимуляцій овуляції, що майже втричі більше, вкотре вказує на вплив захворювання на репродуктивну

систему в цілому та необхідність проведення лікування у якнайкоротші терміни. У групі 4 переважали повторні ембріотрансфери, що демонструє рисунок 6.7.

Всього нами проведено 53 стимуляції у групі 3 та 46 стимуляцій у групі 4.



*Рисунок 6.8. Графічне зображення кількості випадків настання вагітності в результаті стимуляції овуляції та повторних ембріотрансферів.*

Для запліднення ми використовували методику ІКСІ (ICSI-Intracytoplasmic Sperm Injection), при якій в яйцеклітину вводили один сперматозоїд за допомогою мікроманіпуляторів.

Через 48, 96, 120 годин після запліднення оцінювали якість ембріонів. Враховували показники швидкості дроблення ембріонів, симетричність бластомерів, кількість ядер і ступінь цитоплазматичної фрагментації (об'єм ембріона, який займають без'ядерні фрагменти цитоплазми) (рис 6.9, табл. 6.8).

## Середня кількість отриманих бластоцистів у групі 3 та групі 4

Бластоцисти	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=40)	P
4AA	1,88±0,3	3,13±0,3	<b>0,001</b>
4AB	0,38±0,08	0,84±0,15	<b>0,038</b>
4BA	0,72±0,1	0,87±0,14	0,591
4BB	0,34±0,08	0,24±0,06	0,746
4BC	0,04±0,03	0,04±0,03	0,955
4CC	0,04±0,03	0,04±0,03	0,955
4CB	0,02±0,02	0,13±0,06	0,431
4CA	0±0	0±0	1,000
4CB	0,02±0,02	0,02±0,02	0,977
3AA	0,87±0,18	0,78±0,15	0,932
3AB	0,25±0,06	0,16±0,05	0,446
3BA	0,21±0,06	0,4±0,1	0,257
3BC	0,04±0,03	0±0	0,748
3BB	0,15±0,06	0,13±0,05	0,991
3CC	0,08±0,05	0,09±0,05	0,932
5AB	0,04±0,03	0,02±0,02	0,895
5AA	0,17±0,08	0±0	0,336
5BA	0,06±0,04	0,18±0,07	0,421

Як видно з таблиці 6.9 в групі 4 було достовірно більше бластоцистів 4AA та 4AB, що вказує на кращу якість ооцитів. Решта бластоцистів достовірно не відрізнялася, що вкотре вказує на вплив ендометріозу на стан яєчників.

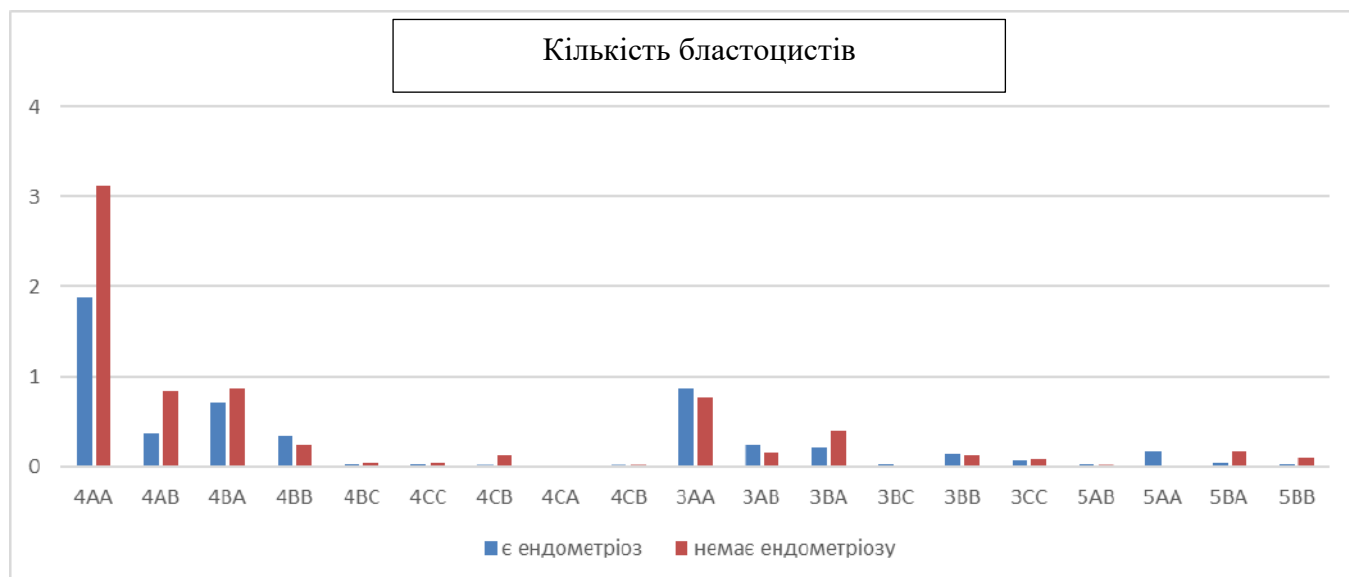


Рисунок 6.9. Порівняння кількісних та якісних характеристик бластоцистів у групі 3 та групі 4(в шт.)

## Висновки

1. Встановлено негативний вплив ендометріозу на отримання вагітності шляхом ДРТ в порівнянні з жінками з іншим фактором безпліддя (без ендометріозу). В групі 3 (40 жінок) було проведено 90 ембріотрансферів, в результаті яких було підтверджено вагітність у 34 випадках (37,8%), тоді як у групі 4 (40 жінок) було проведено 77 ембріотрансферів, з яких було підтверджено вагітність у 43 випадках (55,8 %,  $p=0,02$ ).
2. Отримано достовірну різницю у кількості бластоцистів 4AA та 4AB між групами 3 та 4 при заплідненні ін вітро: кількість бластоцистів 4AA у групі 3 становила  $1,88 \pm 0,3$ , у групі 4 –  $3,13 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ); кількість бластоцистів 4AB у групі 3 становила  $0,38 \pm 0,08$ , у групі 4 –  $0,84 \pm 0,15$  ( $p < 0,038$ ). Це вказує на кращу якість бластоцистів у жінок із безплідністю іншого генезу, без наявності ендометріозу.
3. Встановлено, що використання ДРТ має найбільшу ефективність щодо настання вагітності – 77,5% випадків, що у 2,6 рази перевищує частоту настання вагітності при використанні лише лікувально-діагностичної лапароскопії, і у 1,6 рази – при поєднанні лапароскопії з запропонованою нами медикаментозною терапією.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Безплідність є великою демографічною проблемою в Україні, оскільки становить приблизно 18-20 %. При цьому ендометріоз займає третє місце у структурі жіночої безплідності після трубно-перитонеального та ендокринного. Якщо врахувати, що ендометріоз теж є причиною трубно-перитонеального фактору безплідності та гормональної дисфункції, значення його для перешкоди заплідненню однозначно зростає.

Причини та патогенез розвитку ендометріоз-асоційованої безплідності пояснюють частково недостатню ефективність хірургічних методів і необхідність пошуку препаратів, які мали б патогенетичний вплив на перебіг захворювання та сприяли настанню вагітності. Хірургічні методи ефективні при наявності трубно-перитонеальних злук, оклюзії та зміни перистальтики маткових труб через розростання ендометріюїдних гетеротопій і злукового процесу. Ефективно вплинути на неповноцінний фолікулогенез внаслідок гормональної дисфункції, ановуляції, лютеїнізації неовульованого фолікула, нейтралізацію руху та фагоцитоз сперматозоїдів перитонеальними макрофагами, пошкодження ембріона на доімплантаційному етапі через вплив простагландинів, прозапальних цитокінів, макрофагів перитонеальної рідини, порушення процесів імплантації ембріона через гіпертонус матки за рахунок підвищення простагландинів, неповноцінного «імплантаційного вікна», імунологічних механізмів відторгнення в ендометрії можуть медикаментозні засоби, які позитивно змінюють імунологічні процеси в організмі, зменшують кількість перитонеальних макрофагів, простагландинів, цитокінів [4, 13, 64, 109].

Таким чином безплідність при ендометріозі має складний багатофакторний патогенез, настання вагітності залежить як від різноманітних механічних факторів, так і від біохімічного та клітинного середовища черевної порожнини, тому потребує сучасних підходів до лікування та прогнозування щодо застосування різних методів лікування.

На вибір лікування впливає також тип ендометріозу, зокрема перитонеальний, який визначається у ділянці очеревини, яєчниковий, або ендометріома, чи глибокий. Поверхневий ендометріоз є найчастішим типом ендометріозу, що розростається на поверхні очеревини без проростання в глибину тканин. Глибокий ендометріоз характеризується проростанням вогнищ ендометріозу в товщу тканин. Ендометріоз яєчників – ураження тканини яєчника з подальшим утворення кіст (ендометріом).

Взаємозв'язок безпліддя з ендометріозом і механізми, за допомогою яких ендометріоз впливає на народжуваність, вивчений недостатньо. За даними літератури, наявність ендометріюїдної кісти супроводжується зменшенням об'єму функціональної яєчничкової тканини, зниженням числа антральних фолікулів, можливо, зміною якості ооцитів [147, 218]. Ендометріоз, як чинник порушення фертильності, робить вплив на гамети ембріона, транспорт ембріона по матковій трубі і стан ендометрія [4, 31, 55].

Причини його розвитку остаточно не з'ясовані, загальноновизнаних методів профілактики не існує. Вилікувати ендометріоз неможливо, проте медикаментозне лікування, а іноді й хірургічне втручання допомагають зменшити симптоми і наслідки захворювання. Розростання тканини матки за її межами при ендометріозі викликає хронічну запальну реакцію, яка може привести до утворення рубцевої тканини (злук, фіброзу) в тазовій області і (рідко) за її межами [13, 57, 139].

Таким чином, причини виникнення, патогенез захворювання є дискусійними з моменту опису ендометріозу і донині, проте думки вчені узгоджуються, що захворювання носить мультифакторіальний характер, створюючи передумови для подальших поглиблених досліджень особливостей ектопічного ендометрію, впливу стероїдних гормонів і яєчникових пептидів на формування захворювання, що можуть впливати на розвиток ендометріоз-асоційованого безпліддя.

Таким чином, оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву, і порушення рецептивності ендометрія у пацієнток із безпліддям при ендометріозі може сприяти прогнозуванню відновлення репродуктивної функції і визначати подальшу тактику ведення хворих, оскільки хірургічне лікування ендометріозу може погіршити стан яєчників і/або судин, що живлять яєчники [3, 24, 26, 118, 136, 189].



Європейська спілка репродукції людини та ембріології (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) у 2022 році видала узагальнені рекомендації щодо діагностики і лікування ендометріозу з урахуванням стану репродуктивної системи пацієнок [29, 130]. З метою уточнення стадії та розповсюдженості ендометріозу, за наявності поінформованої згоди пацієнтки, рекомендовано виконати діагностичну лапароскопію. Стосовно подальших термінів спостереження і лікування з метою запобігання несприятливим наслідкам, з позиції формування стійкої інфертильності, рекомендовано індивідуалізований підхід з урахуванням репродуктивних намірів жінки, стадії та розповсюдженості ендометріозу, його локалізації.

Враховуючи вищезазначене, в публікаціях, присвячених вивченню інформативності різних методів дослідження для діагностики ендометріїдних уражень, залишаються до кінця невиясненими діагностична цінність кожного з них. Але використання в клінічній практиці додаткових неінвазивних методів діагностики є перспективним для своєчасного виявлення захворювання і здійснення патогенетичного підходу до лікування, що в подальшому може підвищити ефективність комплексної терапії хворих з ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Існує понад 30 різних класифікацій ендометріозу. По своїх клінічних проявах і перебігу ендометріоз є одним з найбільш гетерогенних захворювань, чим і можуть бути пояснені складнощі, які виникають при спробах створити єдину класифікацію цього патологічного процесу.

Під час використання класифікації ASRM (rAFS) лікарями з'ясувалася її неспроможність для пацієнтів із тяжкими інвазивними формами ендометріозу через невідповідність стадії поширення, визначеної шляхом підрахунку балів, істинній тяжкості захворювання та відсутність належної оцінки інфільтративних форм, що вдалося усунути впровадженням у практичну медицину класифікації Enzian, запропонованою F. Tuttlies et al.

Сучасну версія Enzian затверджено у 2021 р. спільними зусиллями групи вчених з 11 країн, що мають досвід у діагностиці та лікуванні ендометріозу.

Класифікація забезпечує послідовність між передопераційною візуалізацією (трансвагінальне УЗД і МРТ) і хірургічною оцінкою ступеня тяжкості ендометріозу.

В основі класифікації локалізація інфільтрату, глибина його інвазії в порожнині малого таза, інфільтрація в сумісні органи черевної порожнини та порушення їх функцій. Показник Enzian вказує на локалізацію та глибину інвазивного ендометріозу в балах, що є важливим для виконання оперативного втручання, так як у кожному конкретному випадку можливі власні варіації щодо поєднання різних типів локалізації та глибини ендометріозу.

З метою лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя гормональна терапія застосовується спільно з хірургічним лікуванням. Згідно з рекомендаціями ESHRE (2022), використання тільки гормональної терапії для лікування безпліддя, викликаного ендометріозом I-II стадій, є неефективним. Немає доказів його ефективності і при лікуванні безпліддя, пов'язаного з більш тяжкими формами ендометріозу [29, 130].

Таким чином, ефективне забезпечення показників якості життя жінок з ендометріозом та лікування ендометріозу неможливе без урахування впливу на фертильність жінок репродуктивного віку, що передбачає використання багатоцільових препаратів [63, 83, 215, 256], одним з яких є мелатонін.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – гормон, який синтезується в шишкоподібній залозі, регулює циркадний ритм, має антиоксидантні властивості, впливає на виробництво стероїдних гормонів, блокує ріст новоутворень, регулює роботу імунної системи, тобто може бути використаним для лікування ендометріозу, в основі якого лежать гормональні, імунні порушення та проліферація ендометріїдних вогнищ, без негативного впливу на овуляцію та репродуктивну функцію, на відміну від інших гормональних препаратів, які є достатньо ефективними для лікування ендометріозу, але пригнічують овуляцію, тому не можуть бути використаними репродуктологами.

На сьогодні молекулярні механізми ефектів МТ на організм людини впродовж усього життя в цілому, і на його репродуктивну функцію зокрема, вивчені недостатньо, що зумовлює необхідність проведення більш якісних рандомізованих клінічних

випробувань. Проте, вже зараз аналіз представлених багатьма авторами літературних даних дозволяє зробити висновки про можливість корекції гіпомелатоніемії, впровадженні в клінічну практику акушера-гінеколога і репродуктолога сучасних стратегій вирівнювання пониженого вмісту МТ у пацієнок з різними гінекологічними захворюваннями, а також для поліпшення якості гамет і підвищення результативності циклів ДРТ [84, 140, 156, 182].

Оскільки порушення нормального мікробіоценозу піхви можуть стати причиною інфекційно-запальних захворювань жіночого генітального тракту, інфекційних ускладнень вагітності і пологів, безпліддя або інфікування новонароджених при первинній колонізації, важко переоцінити значення лактобацил в забезпеченні жіночого репродуктивного здоров'я.

### **Основні властивості мікроорганізмів, які використані нами під час лікування ендометріоз-асоційованої безплідності**

Назва мікроорганізму	Патогенетичний вплив
Lactobacillus gasseri	- стимулюють вироблення ІЛ-12; - пригнічують розвиток ектопічних ендометріальних клітин у черевній порожнині за допомогою активації НК-клітин
Lactobacillus crispatus	зумовлюють блокування прикріплення умовно-патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки та знищення їх за рахунок продукції перекису водню
Bifidobacterium breve	- сприяють усуненню умовно-патогенної мікрофлори з кишечника, нормалізації мікрофлори кишечника, зміцненню кишкового бар'єру, що блокує надходження умовно-патогенних кишкових мікроорганізмів до піхви та запобігає розвитку рецидивів захворювання;
Lactobacillus rhamnosus	- підвищують імунітет

Лактоферин виявляє імуномодулюючий ефект, сприяє відновленню місцевого імунітету слизових оболонок кишечника та піхви, перешкоджає формуванню колоній мікроорганізмів та пригнічує розвиток мікробної біоплівки при

бактеріальному вагінозі. Завдяки цьому підвищується опірність слизових оболонок урогенітального тракту та кишечника умовно-патогенної мікрофлори.

Враховуючи склад препарату, крім очікуваного впливу на розвиток та прогресування ендометріозу, відбувається одночасне усунення дисбактеріозу кишечника та дисбіозу піхви, блокування проникнення умовно-патогенних мікроорганізмів з кишечника до піхви, нормалізація місцевого імунітету слизової оболонки піхви та підвищення її опірності до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, що патогенетично позитивно впливає на репродуктивну функцію.

*Lactobacillus gasserі* сприяють швидкій нормалізації рН піхви за рахунок продукції молочної кислоти. У результаті створюються умови для швидкого відновлення оптимальної кількості корисних лактобактерій у піхві та нормалізації мікробіоценозу, що теж позитивно впливає на результат лікування.

Виходячи з поставленої мети та завдань нашої роботи, дослідження проводились у два етапи. На першому етапі проведено клініко-статистичний аналіз медичної документації за 2019-2021 роки в жінок з безпліддям, у яких під час лапароскопічного оперативного втручання було діагностовано ендометріоз яєчників або тазової очеревини. Враховуючи критерії включення та виключення, було відібрано 40 медичних карт жінок з безпліддям при ендометріозі, які склали першу групу дослідження. В даній групі оперативне втручання з приводу ендометріозу яєчників та очеревини проводилося за традиційною технікою: шляхом видалення ділянок ендометріозу з використанням моно - або біполярної коагуляції та ультразвукового скальпеля (вилущення та видалення капсул ендометріюїдних кіст, вапоризація кіст малих розмірів, в разі поверхневого ендометріозу яєчника без утворення кіст виконувалась біполярна коагуляція вогнищ ендометріозу).

Другу групу дослідження склали 40 жінок з безпліддям, оперовані у 2021- 2023 роках, яким після лапароскопічного оперативного втручання було діагностовано ендометріоз яєчників або очеревини та призначено запропоноване нами лікування. З метою покращити результати лапароскопічного видалення ендометріозу у жінок з безпліддям та підвищити частоту настання самостійної вагітності впродовж 6 місяців.

Третю групу склали 40 жінок з ендометріозом, у яких вагітність не наступила через 6-12 міс після лапароскопічної корекції та були скеровані на ДРТ.

До четвертої групи (контрольної групи) ввійшли 40 жінок з безпліддям, обумовленим іншим фактором, під час лапароскопії був виключений ендометріоз, були направлені на ДРТ.

Критеріями включення та виключення в/з групи досліджень були:

- безпліддя первинне або вторинне впродовж не менше одного року;
- діагностований під час лапароскопії ендометріоз яєчника;
- підтверджена інтраопераційно хромосальпінгографією прохідність маткових труб однієї або двох, виключення непрохідності двох маткових труб;
- відсутність глибокого інфільтративного ендометріозу органів очеревинної порожнини.

Обстеження та підготовка до операції проводилися на основі загальноприйнятих вимог (наказ МОЗ України № 503 від 28.12.2002).

З метою візуалізації органів малого тазу, попередньо були проведені трансвагінальні ультразвукові обстеження перед оперативним втручанням, діагностична лапароскопія з визначенням основних критеріїв наявності ендометріозу, глибини та поширеності патологічного процесу, на основі чого було визначено стадію ендометріозу згідно з критеріями RAFS, Enzian та за системою EFI, що дало змогу узагальнити кореляцію між діагнозами та клінічною ситуацією в кожному індивідуальному випадку та з індивідуальним підходом запланувати, реалізувати програму лікування для настання спонтанної вагітності або внаслідок екстракорпорального запліднення.

Для досягнення мети роботи – підвищення ефективності настання вагітності, нами проведено хірургічне лікування ендометріозу у 40 жінок (група 1) та хірургічне лікування ендометріозу у поєднанні з застосуванням препарату мелатоніну та препаратів, які містять лактобактерії та біфідобактерії, теж у 40 жінок (група 2). Жінки обох груп страждали на ендометріоз-асоційовану безплідність. Слід зазначити, що у всіх жінок був різний період тривалості безплідності, однак значних відмінностей, які могли б вплинути на результати роботи, у групах не виявлено.

Скарги були схожими у жінок групи 1 та групи 2 з незначним переважанням болючих менструацій та рясних кров'янистих виділень у групі 2.

Встановлено більшу ефективність одночасного медикаментозного та хірургічного лікування при тривалості безплідності до двох років – 63,16 %, на відміну від хірургічного лікування, де позитивний результат у 41,67 %, при тривалості захворювання більше 5 років ефективність хірургічного методу 25 %, що є важливим показником у виборі тактики лікування та розумінні особливостей перебігу захворювання.

Кількість антральних фолікулів в яєчниках є приблизно симетричною. Встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між КАФ та показником АМГ у групі 1  $R=0,75$  та групі 2  $R=0,73$ . При проведенні кореляційного аналізу у групах залежно від настання вагітності встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок при настанні вагітності у групі 2  $R=0,71$ , що свідчить про вплив запропонованої медикаментозної терапії на репродуктивну функцію. Після хірургічного лікування жінкам з недостатнім оваріальним резервом (з кількістю фолікулів до 5-ти) необхідно призначати запропоновану медикаментозну терапію, що призводить до 22,22 % вагітності, на відміну від тільки хірургічного лікування, де вагітностей не було.

У жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю у 46,5 % спостерігається ендометріоз очеревини, як основна причина безпліддя, що потребує патогенетичного лікування, у решти випадків виявлено поєднані форми ендометріозу з ураженням тазової очеревини та яєчників.

При визначенні бальної оцінки ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу на очеревині та маткових трубах встановлено достовірну відмінність настання вагітності у групі 1 ( $p<0,001$ ) – на очеревині,  $1,08\pm 0,09$ , проти  $1,64\pm 0,1$ , де вагітності не було, на маткових трубах  $0,08\pm 0,11$  та  $0,64\pm 0,06$ , у групі 2 достовірної відмінності не виявлено ( $p>0,05$ ), що підтверджує факт ефективності медикаментозної терапії при поверхневих перитонеальних формах ендометріозу.

Встановлено підвищену експресію рецепторів до мелатоніну при ендометріоз-асоційованій безплідності в ендометріальних епітеліальних клітинах і стромальних

клітинах ектопічного ендометрію при поверхневому ендометріозі, на відміну від глибокого, при якому експресія рецепторів до мелатоніну 1A є значно меншою, що підтверджує ефективність консервативного лікування за допомогою мелатоніну при поверхневих формах перитонеального ендометріозу.

Встановлено вплив ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу на настання вагітності ( $p < 0,001$ ) у ділянках:

- у ділянці ректовагінального простору, піхви, ретроцервікальної ділянки (група 1 –  $0,33 \pm 0,09$  є вагітність,  $1,11 \pm 0,1$  немає вагітності, група 2 –  $0,67 \pm 0,07$  та  $1,23 \pm 0,11$ );
- на матково-крижових зв'язках, кардинальних зв'язках та стінках тазу (група 1 –  $0,5 \pm 0,05$  та  $1,05 \pm 0,06$ , група 2 –  $0,75 \pm 0,04$  та  $0,91 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ));
- яєчниках (група 1 –  $0,25 \pm 0,05$  та  $0,48 \pm 0,06$  ( $p < 0,02$ ), група 2 –  $0,28 \pm 0,05$  та  $0,48 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ));

що потребує застосування інших методів лікування ендометріозу при вказаних локалізаціях та глибині інвазивного ендометріозу.

Наявність ендометріозу I та II стадії прогностично є більш сприятливим (60 % настання вагітності), ніж ендометріоз III та IV стадії (40 % настання вагітності), але призначення запропонованої медикаментозної терапії призвело до підвищення частоти настання вагітності при ендометріозі III та IV стадії вдвічі. Настання вагітності при середньому балі системи rAFS 18,75 у групі 1 та відсутність вагітності при середньому балі 16,24 у групі 2 вказує на відсутність залежності настання вагітності від органічних змін.

Враховуючи, що вагітність настала у 19 пацієток групи 2, що становить 47,5 % на противагу пацієткам групи 1, де вагітність настала у 12 випадках (30,0%), медикаментозну терапію за допомогою мелатоніну та симбіотика після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії можна вважати ефективною, однак це не виключає необхідності подальшого пошуку методів лікування безплідності з досягненням позитивного результату лікування – вагітності майже у всіх випадках.

Встановлено, що індекс фертильності – EFI є недостатньо інформативним для прогнозування вагітності, оскільки середній показник EFI у групі 1, де є вагітність

7,67±0,22, при відсутності вагітності 7,07±4,42, у групі 2 – 8,11 ±0,12 та 7,48±2,23 відповідно, що спонукало до пошуку нових показників для прогнозування настання вагітності.

Прогнозування настання вагітності у жінок з ендометріозом без проведення ЕКЗ з використанням важливих маркерів безпліддя АМГ та КАФ було виконано нами наступним чином.

З метою візуалізації органів малого тазу, попередньо були проведені трансвагінальні УЗД перед оперативним втручанням.

В нормі під час УЗД повинно бути більше 6 антральних фолікулів, щомісячно допускається в репродуктивному періоді дозрівання 6-10 фолікулів. При низькому оваріальному резерві у кожному яєчнику спостерігається не більше 5 антральних фолікулів, високому більше 11-15. Вказані дані кількості фолікулів ми враховували при проведенні аналізу настання вагітності та ефективності лікування.

АМГ визначався у всіх жінок. В нормі АМГ залежить від віку – від 18 до 25 років 0,96–13,34, від 26 до 40 років 0,03–7,37 нг/мл. Однак більшість досліджень визначають норму оваріального резерву відповідно до рівня АМГ у межах від 1 нг/мл до 4 нг/мл, оскільки цей показник є найбільш сприятливим для досягнення вагітності, показник 7-8 нг/мл і вище свідчить про значний репродуктивний потенціал, особливо у віці до 25 років, 11 нг/мл і вище характерний для значного запасу фолікулів, однак може бути результатом ановуляції.

При визначення рівня АМГ у групі 1 і групі 2 виявлено певну особливість, що потребувало подальшого визначення рівня АМГ залежно від кількості фолікулів.

У жінок групи 1 вагітність настала при нижчому показнику рівня АМГ, ніж де вагітності не було.

У групі 2 навпаки – показник АМГ у жінок, в яких настала вагітність, є вищим. При проведенні кореляційного аналізу нами не виявлено взаємозв'язків між показником АМГ та вагітністю: у групі показник становив 0,07, у групі 2 – 0,09.

Як видно КАФ в яєчниках є приблизно симетричними.

Нами виявлено, що серед жінок групи 1 у 9-ти випадках кількість фолікулів зменшена до 5 в обох яєчниках, у 3-х випадках зменшення спостерігається тільки в



одному яєчнику, при цьому вік середній вік жінок становив 33,89 року, середній показник антимюлерового гормону 1,59 нг/мл. Після хірургічного лікування у жінок групи 1 з кількістю фолікулів до 5-ти вагітність не настала в жодному випадку.

У групі 2 кількість фолікулів зменшена до 5 в обох яєчниках теж у 9-ти випадках, у 3-х випадках зменшення спостерігається тільки в одному яєчнику, при цьому вік середній вік жінок становив 29,11 року, середній показник АМГ 0,92 нг/мл. Не дивлячись на зменшення показника АМГ у групі 2 з кількістю фолікулів до 5, вагітність настала у 2-х випадках (22,22 %), при цьому показник АМГ становив 0,72 нг/мл (29 років) та 0,6 (30 років), в сумі середній показник 0,66 нг/мл. Дані результати вказують на позитивний вплив запропонованої медикаментозної терапії після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії на настання вагітності в цілому.

У групі 1 при кількості фолікулів від 6 до 10 вагітність настала у 10 випадках (37,04 %) з середнім показником АМГ 2,58 нг/мл (середній вік 28,8 років),

У групі 2 у 13 випадках (50 %) з середнім показником АМГ 2,94 нг/мл (середній вік 27,07 років), що вказує на позитивний вплив запропонованої медикаментозної терапії після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії не залежно від рівня антимюлерового гормону.

При збільшенні фолікулів більше 10:

- у групі 1 вагітність настала у 2-х випадках, що становило 66,67 % з середнім показником АМГ 2,57 нг/мл (середній вік 26 років);

- у групі 2 вагітність настала у 4-х випадках, що становило теж 66,67 % з середнім показником АМГ становив 7,37 нг/мл (середній вік 29 років), у двох пацієнток синдром полікістозних яєчників, вагітність настала в обох, що вказує на позитивний вплив запропонованої медикаментозної терапії після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії залежно від рівня антимюлерового гормону.

Отримані результати вказують на вищу ефективність настання вагітності при одночасному застосуванні хірургічного та медикаментозного лікування, а також залежність настання вагітності від КАФ та АМГ на основі чого розроблено

прогнозування настання вагітності залежно від вихідних даних жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю.

Серед 80 жінок, що мали ендометріоз, та яким не проводили ЕКЗ (1 та 2 групи), вагітність настала у 31 (38,75%) жінки. Натомість серед 80 жінок, яким проводили ЕКЗ (3 та 4 групи) вагітність настала у 66 (82,5%) жінок. Нашою метою було визначити показники, що найбільше впливають на настання вагітності без ЕКЗ та побудувати математичну модель, за якою можна було б прогнозувати настання вагітності у жінки з ендометріозом без проведення ЕКЗ.

Для регресійного аналізу в якості незалежних змінних були відібрані показники АМГ та КАФ.

Хоча АМГ у жінок з вагітністю та без достовірно не відрізнявся (в 1 групі  $2,57 \pm 0,28$  проти  $2,92 \pm 0,48$ , в 2 групі  $3,63 \pm 0,65$  проти  $3,18 \pm 0,45$ ), він був використаний для регресійного аналізу, оскільки є важливим маркером безпліддя. КАФ достовірно відрізнялася у жінок з вагітністю та без: КАФ зліва (в 1 групі  $8,67 \pm 0,99$  проти  $7,39 \pm 0,78$ ,  $p=0,038$ ; в 2 групі  $9,21 \pm 0,97$  проти  $6,86 \pm 0,5$ ,  $p=0,030$ ) та КАФ справа (в 1 групі  $9,83 \pm 0,78$  проти  $7,32 \pm 0,78$ ,  $p=0,006$ ; в 2 групі  $9,95 \pm 1,22$  проти  $7,05 \pm 0,61$ ,  $p=0,042$ )

Залежною змінною вважали настання вагітності, що приймало значення 1 при наявності вагітності та 0 при її відсутності.

Коефіцієнт множинної регресії склав  $R= 0,683$

Отже, для прогнозування настання вагітності необхідно обчислити значення виразу

$$0,046 \cdot \text{АМГ} + 0,066 \cdot \text{КАФзліва} + 0,006 \cdot \text{КАФсправа} - 0,370 \quad (1)$$

Для визначення оптимального значення виразу, що забезпечує найвищі чутливість та специфічність було використано точку перетину кривих чутливості та специфічності.

Оптимальною точкою поділу є значення 0,3. Відповідно формулі 1 розрахунок виконуємо таким чином:

якщо

$$0,046 \cdot \text{АМГ} + 0,066 \cdot \text{КАФзліва} + 0,006 \cdot \text{КАФсправа} - 0,370 \geq 0,3$$

прогнозуємо настання вагітності без ЕКЗ;

якщо

$$0,046 \cdot \text{АМГ} + 0,066 \cdot \text{КАФзліва} + 0,006 \cdot \text{КАФсправа} - 0,370 < 0,3$$

прогнозуємо відсутність вагітності та пропонуємо пацієнтці ЕКЗ.

Оскільки значення виразу менше за 0,3, шанси завагітніти після операції у пацієнтки невеликі, їй можна пропонувати ЕКЗ без попередньої операції чи медикаментозного лікування.

Чутливість даної моделі становить  $Se=0,71$ , специфічність  $Sp=0,67$ . Тобто дана модель з ймовірністю 0,71 вірно спрогнозує настання вагітності та з ймовірністю 0,67 вірно спрогнозує відсутність вагітності.

Прогнозування настання вагітності у жінок з ендометріозом без проведення ЕКЗ за критеріями класифікатора Enzian.

Ступінь тяжкості та поширеність патологічного процесу під час проведення діагностичної лапароскопії оцінювали за критеріями класифікатора Enzian застосуванням компартментів (англійське слово compartment перекладається як відсік, відділення) P, O, T, A, B, C, F, залежно від того, де спостерігається враження тканин і органів ендометріозом. Поділ на компарменти дає можливість детально систематизовано охарактеризувати всі зони та виявити вражені місця планомірно, а не хаотично.

Основні компарменти:

- P – очеревина, при цьому P 1 вогнища менше 3 см, P 2 – 3-7 см, P 3 більше 7 см;

- O – яєчників (окремо справа та зліва): O 1 вогнища менше 3 см, O 2 – 3-7 см, O 3 більше 7 см;

- T – трубно-яєчниковий стан (окремо справа та зліва): T 1 злуковий процес між яєчником та стінкою таза +/- злуки між яєчником та трубою; T 2 – це T1 + злуковий процес між придатками та тілом матки або ізольовані злуки між маткою та придатками; T 3 – це T2 + злуковий процес з крижово-матковою зв'язкою та/або кишечником або ізольовані злуки між придатками та крижово-матковою зв'язкою та/або стінкою кишечника.

Для оцінки глибокого ендометріозу (це ендометріоїдні включення з підочеревинною інфільтрацією >5 мм) виділено три основних компартменти, що відповідають трьом площинам малого тазу – А (краніокаудальна), В (медіолатеральна) та С (вентродорсальна):

- А – ректовагінальний простір, піхва, ретроцервікальна ділянка (І ступінь – менше 1 см, ІІ ступінь – 1-3 см, ІІІ ступінь – більше 3 см);

- В – матково-крижова зв'язка, кардинальні зв'язки та стінки тазу (І ступінь – менше 1 см, ІІ ступінь – 1-3 см, ІІІ ступінь – більше 3 см);

- С – сигмовидна та пряма кишка (І ступінь – менше 1 см, ІІ ступінь – 1-3 см, ІІІ ступінь – більше 3 см).

F – (far locations) -умовний компармент

- FA – вся товщина матки ( аденоміоз),

- FB – сечовий міхур,

- FU – сечоводи,

- FO – інші локалізації (наприклад, діафрагма, легені, нервові пучки),

- FI – кишківник вище ректосигмоїдного з'єднання (>16 см від анальної складки), верхні відділи сигмовидної кишки, поперечна ободова кишка, сліпа кишка, апендикс, тонка кишка.

Сторони позначаються через «/» – спочатку ліва, потім права.

При діагностиці стадії ендометріозу ставиться префікс «Е» у випадку виявлення ендометріальної пухлини, на розміри якої вказує цифра після префікса «Е», відділ, де розташовується новоутворення, позначається відповідною малою літерою згідно з класифікацією.

Хірургічна оцінка проводиться з використанням коду P\_, O\_/\_ , T\_/\_ , A\_, B\_/\_ , C\_, F... Для оцінки ступеня поширення ендометріозу до літери компартментів P, O, T, A, B, C додаються цифри 1, 2, 3. При оцінці ураження компартментів O, T, B окремо враховується ступінь ураження парних органів, що пишеться відповідно через косу лінію для лівої та правої сторони. Видалені або не візуалізовані яєчники та труби описуються за допомогою суффіксів m (missing - пропущений) і x

(невізуалізуються). У разі ураження сечоводів додається (r) або (l) при ураженні правого або лівого сечоводу відповідно.

Серед 80 жінок, що мали ендометріоз, та яким не проводили ЕКЗ (1 та 2 групи), вагітність настала у 31 (38,75%) жінки. Натомість серед 80 жінок, яким проводили ЕКЗ (3 та 4 групи) вагітність настала у 66 (82,5%) жінок. Нашою метою було визначити показники, що найбільше впливають на настання вагітності без ЕКЗ та побудувати математичну модель, за якою можна було б прогнозувати настання вагітності у жінки з ендометріозом без проведення ЕКЗ.

Для регресійного аналізу в якості незалежних змінних були відібрані показники Р+Озліва+Осправа та А+Взліва+Всправа.

Залежною змінною вважали настання вагітності, що приймало значення 1 при наявності вагітності та 0 при її відсутності. Результати аналізу наведені в таблиці.

Коефіцієнт множинної регресії склав  $R = 0,807$

Отже, для прогнозування настання вагітності необхідно обчислити значення виразу

$$0,088 \cdot (P + O) + 0,201 \cdot (A + B) + 0,834 \quad (2)$$

Для визначення оптимального значення виразу, що забезпечує найвищі чутливість та специфічність було використано точку перетину кривих чутливості та специфічності.

Оптимальною точкою поділу є значення 1,4. Відповідно формулі 2 розрахунок виконуємо таким чином:

якщо

$$0,088 \cdot (P + O) + 0,201 \cdot (A + B) + 0,834 < 1,4$$

прогнозуємо настання вагітності без ЕКЗ;

якщо

$$0,088 \cdot (P + O) + 0,201 \cdot (A + B) + 0,834 \geq 1,4$$

прогнозуємо відсутність вагітності та пропонуємо пацієнтці ЕКЗ.

Чутливість даної моделі становить  $Se=0,51$ , специфічність  $Sp=0,68$ . Тобто дана модель з ймовірністю 0,68 вірно спрогнозує настання вагітності та з ймовірністю 0,51 вірно спрогнозує відсутність вагітності.

В процесі виконання роботи нами встановлено, що настання вагітності після лікувально-діагностичної лапароскопії становить 30 %, як у звичайному природному циклі. При застосуванні запропонованої нами медикаментозної терапії ефективність лікування зростає до 47,5 %, що можна було б вважати задовільним результатом, якщо не враховувати можливість прогресування ендометріозу та зменшення шансів на настання вагітності з кожним менструальним циклом. У зв'язку з цим нами розглянута можливість застосування ДРТ, зокрема, ЕКЗ після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії. Таким чином сформовано групу 3, до якої входили жінки із ендометріоз-асоційованою безплідністю, які бажали продовжити лікування безплідності за допомогою ДРТ – ЕКЗ. У жінок групи 3 не виявлено достовірних відмінностей по віку та інших критеріях, які б могли хибно вплинути на результати дослідження, тобто групи були репрезентативними. Враховуючи особливості стану організму, гормональну підтримку ймовірної вагітності, чого не було у групі 1 та групі 2, високу ефективність лікування при використанні ДРТ, нами для порівняння сформовано групу 4, до якої входили жінки із безплідністю різного генезу, яким проведено лікування безплідності за допомогою екстракорпорального запліднення. В результаті ми отримали вагітність у 31 жінки (77,5 %) групи 3 та 35 жінок (87,5 %) групи 4.

Підтверджено, що не залежно від вибору методу лікування після лікувально-діагностичної лапароскопії, чим старший вік, тим гірший прогноз, але при застосуванні ЕКЗ це має менше значення.

При аналізі тривалості періоду для настання вагітності встановлено, що час настання вагітності становить у групі 1 –  $9,92 \pm 3,06$  місяця, у групі 2 –  $5,97 \pm 1,12$  місяця на противагу групи 3 та 4, що з врахуванням більшої ефективності лікування та меншої тривалості вказує на переваги застосування ЕКЗ при ендометріоз-асоційованій безплідності.

В результаті роботи ми досягнули позитивного результату лікування – вагітності у 31 жінки групи 3 (77,5 %), що у 2,6 рази перевищує настання вагітності при використанні лікувально-діагностичної лапароскопії, у 1,6 рази при поєднанні з

медикаментозною терапією, та 35 жінок (87,5 %) групи 4. Отриманий результат вказує на негативний вплив ендометріозу на репродуктивну систему в цілому.

При застосуванні ЕКЗ у жінок із ендометріозом тривалість безплідності має менше значення, ніж при інших методах лікування, так як тривалість безплідності при настанні вагітності шляхом ЕКЗ у групі 3 є приблизно однаковою з випадками відсутності вагітності, що вказує на ефективність лікування безплідності при ендометріозі за допомогою ДРТ.

Серед жінок групи 3, у яких вагітність не наступила в результаті лікування, ендометріоз очеревини у 5-ти, з них у однієї жінки виявлено двобічні кістоми яєчників; трубний фактор у 4-х, що підтверджує результати нашої роботи про вплив різних патогенетичних факторів ендометріозу на настання безплідності та ускладнює лікування консервативними методами. Серед жінок групи 4 вагітність не наступила у жінок із трубним фактором у 3-х, із трубним фактором та міомектомією у 1-му, кістектомією у 1-му випадку.

Встановлено, що у жінок із ендометріозом, частота настання вагітності зростає зі збільшенням кількості фолікулів. При проведенні кореляційного аналізу між КАФ та показником АМГ виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку у жінок групи 3  $R=0,64$ , у групі 4  $R=0,58$ . Однак між настанням вагітності та АМГ чи кількістю фолікулів кореляції не встановлено ( $R=0,07$  у групі 3 та  $R=0,09$  у групі 4).

Для отримання якісних яйцеклітин та позитивного результату ембріотрансферу у групі 3 ми потребували повторних стимуляцій овуляції майже втричі більше, що вкотре вказує на вплив захворювання на репродуктивну систему в цілому та необхідність проведення лікування у якнайкоротші терміни. У групі 4 переважали повторні ембріотрансфери.

Встановлено достовірну різницю кількості бластоцистів 4АА та 4АВ у групі 3 та групі 4: 4АА у групі 3 становить  $1,88 \pm 0,3$ , у групі 4 –  $3,13 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ); 4АВ у групі 3 становить  $0,38 \pm 0,08$ , у групі 4 –  $0,84 \pm 0,15$  ( $p < 0,038$ ), що вказує на кращу якість ооцитів у жінок із безплідністю різного генезу. Решта бластоцистів достовірно не відрізнялася, що вказує на вплив ендометріозу на стан яєчників.

## ВИСНОВКИ

1. З метою попередньої діагностики ендометріозу на основі розробленої нами анкети пацієнтки відмічали інтенсивність таких скарг як: болючі менструації, темно-коричневі виділення з статевих шляхів, біль понизу живота незалежно від дня циклу, біль чи дискомфорт під час статевого життя від 0 до 10 балів. В разі наявності скарг (3 і більше скарг: болючі менструації, непліддя, біль\дискомфорт під час статевого життя) попередньо можна діагностувати наявність ендометріозу, а чим більше бал, тим ймовірніше більш виражений ендометріоз.
2. При застосуванні класифікації ENZIAN встановлено вплив на настання вагітності ступеня тяжкості та поширеності ендометріозу. Так, в групі, де проводилось тільки лапароскопічне хірургічне лікування (група 1), відзначалося менше поширення ендометріозу в ділянці ректовагінального простору в тих пацієнток, у яких наступила вагітність, порівняно з жінками тієї ж групи, у яких вагітність не наступила:  $0,33 \pm 0,09$  балів (настала вагітність,  $n=12$ ) проти  $1,11 \pm 0,1$  балів (вагітність не настала,  $n=28$ ,  $p < 0,001$ ). В групі пацієнток, у яких проводилось лапароскопічне хірургічне лікування плюс запропонована нами медикаментозна корекція (група 2), в разі настання вагітності спостерігалось менше поширення ендометріозу на матково-крижових зв'язках та бічних стінках тазу:  $0,75 \pm 0,04$  балів (настала вагітність,  $n=19$ ) проти  $0,91 \pm 0,07$  балів ( $p < 0,05$ ) (вагітність не настала,  $n=21$ ). При оцінці ендометріозу яєчників спостерігалася статистично значуща різниця між жінками, у яких настала вагітність і пацієнтками без настання вагітності: група 1 –  $0,25 \pm 0,05$  балів (настала вагітність),  $0,48 \pm 0,06$  балів (вагітність не настала,  $p < 0,001$ ), група 2 –  $0,28 \pm 0,05$  балів (настала вагітність),  $0,48 \pm 0,07$  балів (вагітність не настала,  $p < 0,001$ ).
3. Встановлено, що індекс фертильності EFI є недостатньо інформативним для прогнозування настання вагітності, оскільки середній показник EFI у жінок групи 1, у яких вагітність наступила, склав  $7,67 \pm 0,22$  бали, а при відсутності



вагітності –  $7,07 \pm 4,42$  бали, тоді як у групі 2 –  $8,11 \pm 0,12$  бали та  $7,48 \pm 2,23$  бали відповідно ( $p > 0,05$ ).

4. При імуногістохімічному дослідженні виявлено підвищену експресію рецепторів до мелатоніну при ендометріоз-асоційованій безплідності в поверхневих формах ендометріозу, порівняно з глибокими. Так, оптична густина рецепторів до мелатоніну 1A в ендометріальних епітеліальних клітинах при поверхневому ендометріозі склала  $0,314 \pm 0,0021$  в.од.опт.густини (при глибокому ендометріозі –  $0,211 \pm 0,0016$  в.од.опт.густини,  $p < 0,001$ ), а в стромальних клітинах ектопічного ендометрію –  $0,284 \pm 0,0019$  в.од.опт.густини при поверхневому та  $0,208 \pm 0,0014$  в.од.опт.густини при глибокому ендометріозі ( $p < 0,001$ ). На нашу думку, це обґрунтовує застосування консервативного лікування за допомогою мелатоніну при поверхневих формах перитонеального ендометріозу.
5. Встановлено негативний вплив ендометріозу на отримання вагітності шляхом ДРТ в порівнянні з жінками з іншим фактором безпліддя (без ендометріозу). В групі 3 (40 жінок) було проведено 90 ембріотрансферів, в результаті яких було підтверджено вагітність у 34 випадках (37,8%), тоді як у групі 4 (40 жінок) було проведено 77 ембріотрансферів, з яких було підтверджено вагітність у 43 випадках (55,8 %,  $p = 0,02$ ).
6. Отримано достовірну різницю у кількості бластоцистів 4AA та 4AB між групами 3 та 4 при заплідненні ін вітро: кількість бластоцистів 4AA у групі 3 становила  $1,88 \pm 0,3$ , у групі 4 –  $3,13 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ); кількість бластоцистів 4AB у групі 3 становила  $0,38 \pm 0,08$ , у групі 4 –  $0,84 \pm 0,15$  ( $p < 0,038$ ). Це вказує на кращу якість бластоцистів у жінок із безплідністю іншого генезу, без наявності ендометріозу.
7. Прогностична математична модель настання природньої вагітності у пацієнток з ендометріозом з використанням показників АМГ та КАФ з ймовірністю 0,71 вірно спрогнозує настання вагітності та з ймовірністю 0,67 вірно спрогнозує відсутність вагітності, а модель з використанням показників

ENZIAN P+Озліва+Осправа та А+Взліва+Всправа – з імовірністю 0,68 та 0,51 відповідно.

8. Встановлено, що запропонований комплекс медикаментозної терапії (*Lactobacillus gasseri*, мелатонін) після лікувально-діагностичної лапароскопії призводить до підвищення настання вагітності у півтора рази (47,5 %) та сприяють зменшенню проявів ендометріозу, порівнюючи з виключно лапароскопічною хірургією без застосування додаткового лікування. В результаті застосування виключно лікувально-діагностичної лапароскопії настання вагітності відбувалося в 30% випадків. Використання допоміжних репродуктивних технологій має найбільшу ефективність щодо настання вагітності – 77,5% випадків, що у 2,6 рази перевищує частоту настання вагітності при використанні лише лікувально-діагностичної лапароскопії, і у 1,6 рази – при поєднанні лапароскопії з запропонованою нами медикаментозною терапією.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. В разі відсутності настання вагітності більше одного року регулярного статевого життя виставляється діагноз «безпліддя». При умові задовільної спермограми можемо рекомендувати пацієнтці лапароскопічну перевірку прохідності маткових труб та діагностики ендометріозу. При наявності ендометріозу максимально можливо висікаємо та коагулюємо гетеротопії. Після оперативного втручання виконуємо опис ендометріозу згідно класифікацій rAFS та Enzian, що вказують на його поширення.

2. При умові прохідності маткових труб, верифікації діагнозу ендометріозу, опису за класифікаціями та розрахунку прогнозування настання вагітності за нашою формулою та при умові отримання позитивного результату розрахунку можемо рекомендувати пацієнтці якнайшвидше повертатися до планування самостійної вагітності. Необхідно проінформувати пацієнтку, що приблизний шанс настання вагітності виключно після хірургії 30%.

3. З метою підвищення шансу настання природньої вагітності, в разі згоди пацієнтки призначаємо запропонований нами комплекс лікування, до якого входить мелатонін 3 мг та пробіотики, які в собі містять *Lactobacillus gasseri*. З запропонованим лікуванням шанс настання вагітності збільшується, в порівнянні з виключно хірургією, до 47.5%.

4. В разі небажання пацієнтки отримувати додаткове лікування, непрохідності двох маткових труб, несприятливих змін в спермограмі, та при бажанні якнайшвидшого отримання вагітності, рекомендуємо програму штучного запліднення, оскільки ефективність даного метода найвища і сягає 77,5%.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):3-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1)
2. Александрук Н. Медикаментозна терапія ендометріозу: ефективно, безпечно, доступно. Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;5-6:38.
3. Андрієць АВ. Оптимізація тактики ведення пацієток із безпліддям при ендометріозі яєчників [дисертація]. Чернівці; 2020. 158 с.
4. Антипкін ЮГ, Литвак ОО, Курик ОГ, Пасічник ГП, Бондаренко ЮМ. Морфологічні особливості формування піноподій ендометрія під час лютеїнізуючої фази в жінок з попередньою невдалою імплантацією. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:28-33. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.28-33](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.28-33)
5. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
6. Бакун ОВ. Визначення експресії гену МРНК ІЛ-1 $\beta$  у жінок з генітальним ендометріозом асоційованим із безпліддям. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):49-53. doi: [10.24061/1727-0847.23.2.2024.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.2.2024.28)
7. Бакун ОВ. Визначення експресії гена мРНК ІЛ-1 $\beta$  та експресії гена мРНК НМGB-1 у жінок із генітальним ендометріозом, асоційованим із безпліддям на етапі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):41-5. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.7](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.7)
8. Бакун ОВ. Сучасні неінвазивні методи діагностики генітального ендометріозу, асоційованого із безпліддям. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(1):153-9. doi: [10.24061/1727-0847.23.1.2024.21](https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.1.2024.21)
9. Бенедикт ВВ, Геряк СМ, Гусак ОМ, Петренко НВ, Корда ІВ. Ендометріоз як хірургічна проблема: діагностично-лікувальна тактика, невирішені питання. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ. Ковальчука. 2020;4:79-83. doi: [10.11603/2414-4533.2020.4.11787](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11787)

10. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Астанег НА. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. doi: [10.30841/2708-8731.4.2021.238156](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156)

11. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Сусак КІ, Друпп ЮГ, Бала ОО. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:10-3. doi: [10.30841/2708-8731.7.2022.272464](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272464)

12. Берестовий ВО, Мартич АМ, Сокол ІВ, Берестовий ОО, Говсєєв ДО. Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризикневдалої імплантації після запліднення *in vitro*. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;4:14-8. doi: [10.15574/PP.2021.88.14](https://doi.org/10.15574/PP.2021.88.14)

13. Бігун РВ, Генік НІ, Крижанівська АЄ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ. Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:21-8. doi: [10.30841/2708-8731.2.2022.261802](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261802)

14. Білодід ОО. Диференційований підхід у призначенні комбінованих оральних контрацептивів і прогестинів при ендометріозі. Жіночий лікар. 2021;6:16-21.

15. Білодід ОО. Ендометріоз: від патогенезу до лікування. Жіночий лікар. 2021;3:25-8.

16. Бойко ВІ, Бойко АВ, Нікітіна ІМ, Сміян СА, Бабар ТВ, Калашник НВ, та ін. Шляхи оптимізації лікувальних заходів у жінок з ендометріоз-асоційованим непліддям. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2020;6(1):11-5.

17. Бойчук АВ. Ендометріоз: сучасні гайдлайни та практичний досвід лікування. Здоров'я України. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2020;5:13-4.

18. Бондаренко НП, Нікітін ОД, Осадчук СВ, Ясинецький МО, Грицай ВС, Самчук ПО. Клініко-статистична характеристика пацієнток з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;5:32-44. doi: [10.30841/2708-8731.5.2024.310393](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310393)

19. Вдовиченко СЮ, Інсарова КС. Родинно-орієнтовані технології у жінок із безпліддям в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3:21-3. doi: [10.30841/2708-](https://doi.org/10.30841/2708-)

8731.3.2020.215005

20. Весіч ТЛ, Таравнех ДШ. Особливості системи гемостазу у жінок із тромбофілією як один із причинних факторів невдалих спроб екстракорпорального запліднення. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(1):29-32. doi: [10.37436/2308-5274-2020-1-6](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-1-6)

21. Весіч ТЛ, Тучкіна Ю, Таравнех ДШ. Антиоксидантний захист організму пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом залежно від ступеня його поширення. Міжнародний медичний журнал. 2021;27(4):32-3. doi: [10.37436/2308-5274-2021-4-6](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-4-6)

22. Візняк ТБ. Вплив ендометріозу на гормональну систему жінок: клінічні наслідки та перспективи лікування. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2024;2:109-15. doi: [10.11603/1681-2786.2024.2.14796](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2024.2.14796)

23. Волошинович НС, Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Токар ПЮ. Шляхи оптимізації лікувальних заходів у жінок з поліпами ендометрію та безпліддям. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(2):21-6. doi: [10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.4)

24. Гладчук ІЗ. Єнін РВ, Кузнєцова ОС. Діагностика і хірургічне лікування пацієнтів з глибоким інфільтративним ендометріозом. InterConf. 2021;67:317-26. doi: [10.51582/interconf.19-20.07.2021.034](https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.07.2021.034)

25. Голяновський ІОВ, Волошин ОА, Новосад АВ. Порівняльна оцінка впливу моно- та біполярної енергії за проведення гістерорезектоскопії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6:56-60. doi: [10.30841/2708-8731.6.2022.267686](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267686)

26. Горбунова ОВ, Щербінська ОС, Ярова ІВ. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:72-83. doi: [10.30841/2708-8731.8.2023.297797](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297797)

27. Григоренко АМ. Гестагени в лікуванні ендометріозу: ефективність, безпека, біоеквівалентність, переносимість. Репродуктивна ендокринологія. 2021;5:73-5. doi: [10.18370/2309-4117.2021.61.72-75](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.72-75)

28. Громова АМ, Бережна ВА. Акушерські й антенатальні фактори ризику затримки внутрішньоутробного росту плода. Запорізький медичний журнал.

2020;22(3):395-401. doi: [10.14739/2310-1210.2020.3.204949](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204949)

29. Група з розробки рекомендацій з ендометріозу ESHRE. Ендометріоз. Настанова Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE)-2022. Репродуктивна ендокринологія. 2022;4:8-19. doi: [10.18370/2309-4117.2022.66.8-19](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.8-19)

30. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

31. Данилюк СВ, Кірія ДГ, Долгая ОВ, Олійник АЄ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія при хронічному ендометриті у жінок з безпліддям (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;4:13-7. doi: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-13-17](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-13-17)

32. Дорофеева УС, Бойчук ОГ. Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;;1:74-9. doi: [10.11603/24116-4944.2020.1.11489](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11489)

33. Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Можливості терапії больового синдрому при ендометріозі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;1:23-9. doi: [10.35278/2664-0767.1\(47\).2021.242670](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(47).2021.242670)

34. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Ліщенко ІС, Коваленко ТМ, Бондаренко ОМ, Сивура ОО. Репродуктивні наслідки стресу воєнного часу та можливості їхньої корекції (огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;7:65-72. doi: [10.30841/2708-8731.7.2024.314933](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2024.314933)

35. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Гойда НГ, Голубчиков МВ. Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:8-15. doi: [10.30841/2708-8731.4.2024.308990](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308990)

36. Жилка НЯ, Щербінська ОС. Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:47-54. doi: [10.30841/2708-8731.8.2023.297794](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297794)

37. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Кожаков ВЛ. Лапароскопічне стандартизоване лікування хворих з глибоким інфільтративним ендометріозом.

Вісник морської медицини. 2021;2:116.

38. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Маричереда ВГ, Кожачков ВЛ. Стандартизація лапароскопічного лікування хворих з глибоким інфільтративним ендометріозом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;1:22-7. doi: [10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212157](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212157)

39. Захаренко ІЛ, Сейлова АІ, Носенко ОМ, Ханча ФО. Результативність лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від віку жінок. Проблеми екології та медицини. 2021;25(3-4):34.

40. Захарченко НФ, Регеда СІ, Маноляк ІП, Сольський ВС. Протирецидивна терапія ендометріозу: можливі варіації. Репродуктивна ендокринологія. 2021;1:38-42. doi: [10.18370/2309-4117.2021.57.38-42](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.38-42)

41. Зіменковська ЮР. Діагностика ендометріозу - що нам відомо сьогодні? Вісник морської медицини. 2023;2:217.

42. Інсарова КС. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок із безпліддям в анамнезі з використанням родинно-орієнтованих технологій [дисертація]. Київ; 2021. 158 с.

43. Ісмайлова МК. Оцінка продукції цитокінів у пацієнток з безпліддям на етапі підготовки до екстракорпорального запліднення. Світ медицини та біології. 2022;2:70-4.

44. Каліновська ІВ, Скапчук ТВ. Сучасні погляди на роль прогестерону у патогенезі генітального ендометріозу. Art of Medicine. 2023;3:169-73. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.169](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.169)

45. Камінський ВВ. Власний досвід виконання мультидисциплінарних хірургічних втручань при глибокому інфільтративному ретроцервікальному ендометріозі. Клінічна хірургія. 2022;89(11-12):74-5.

46. Козира ОС, Медведєв МВ. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:80-6. doi: [10.11603/24116-4944.2021.1.12360](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12360)



47. Коломієць ОВ. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з безплідністю різного генезу в анамнезі. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2021;3:5-11. doi: [10.15574/PP.2021.87.5](https://doi.org/10.15574/PP.2021.87.5)

48. Котикович Ю. Дісноген і його генеричний препарат у лікуванні ендометріозу. Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;9:28-9.

49. Кулик П, Хміль СВ. Ефективність контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:100-5. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11846](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11846)

50. Лазуренко ВВ, Меліхова ТВ. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(6):129-35. doi: [10.26693/jmbs05.06.129](https://doi.org/10.26693/jmbs05.06.129)

51. Лецин ДВ. Аналіз елетролітних показників порушень водно-сольового обміну у жінок при екстракорпоральному заплідненні. Вісник морської медицини. 2021;2:120-1.

52. Маркін ЛБ, Сегедій ЛІ. Ефективність лікування безпліддя методом запліднення *in vitro* за наявності хронічного ендометриту. Львівський клінічний вісник. 2020;1:8-12. doi: [10.25040/lkv2020.01.008](https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.008)

53. Меліхова ТВ, Грищенко ОВ, Лазуренко ВВ, Сафонов РА, Алексеєва ОС. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:34-9. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.34-39](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.34-39)

54. Мельник ЮМ. Особливості діагностики і лікування ендометріозу в молодих жінок. Жіночий лікар. 2022;5:6-12.

55. Носенко ОМ, Демидчик РЯ. Допплерометричні показники кровотоку у судинах матки в оцінці сприйнятливості ендометрія в жінок з імплантаційною недостатністю під час запліднення *in vitro* - трансферу ембріонів. Вісник морської медицини. 2023;3:107-14. doi: [10.5281/zenodo.10053026](https://doi.org/10.5281/zenodo.10053026)

56. Орел ЛВ, Савченко ВМ, Партенадзе ОА, Чернега РТ, Байталюк ОМ. Правове регулювання застосування репродуктивних технологій в Україні. Репродуктивне

здоров'я жінки. 2024;8:44-53. doi: [10.30841/2708-8731.8.2024.320082](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320082)

57. Орішак ІК, Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції у пацієток з гіперплазією ендометрія, асоційованою із генітальним ендометріозом. Вісник морської медицини. 2022;1:71-82. doi: [10.5281/zenodo.6414044](https://doi.org/10.5281/zenodo.6414044)

58. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):63-9. doi: [10.31718/2077-1096.20.2.63](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.63)

59. Пацкань П, Корсак ВВ. Сучасні методи діагностики та лікування безпліддя. Ужгород; 2023. 33 с.

60. Педаченко НЮ, Тухтарін РА, Аветисян ІЛ, Шемейко ТЛ. Хронічний ендометрит та ендометріоз: чи є взаємозв'язок? Здоров'я суспільства. 2021;10(3):83-91. doi: [10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349](https://doi.org/10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349)

61. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Результати лікування ендометріозу яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4:75-80. doi: [10.11603/1681-2786.2022.4.13686](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13686)

62. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієток із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:109-14. doi: [10.11603/24116-4944.2022.2.13461](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13461)

63. Покровенко ДА, Медведєв МВ. Алгоритм лікування зовнішнього генітального ендометріозу із застосуванням нових молекулярних маркерів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:106-13. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2)

64. Постоленко ВЮ, Авраменко НВ, Барковський ДЄ. Стан мікрофлори та ступінь вираженості місцевого імунного захисту в ендометрії жінок з безпліддям, що розвивається на тлі хронічного ендометриту поєданого з бактеріальним

вагінозом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(1):150-7. doi: [10.26693/jmbs07.01.150](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.150)

65. Резніченко ГІ. Загадки ендометріозу. Жіночий лікар. 2021;4:40-3.

66. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

67. Романенко ТГ, Гайдук АД, Єсип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. Здоров'я жінки. 2020;3:57-63. doi: [10.15574/HW.2020.149.57](https://doi.org/10.15574/HW.2020.149.57)

68. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:27-33. doi: [10.30841/2708-8731.3.2022.262368](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368)

69. Романенко ТГ, Гайдук АД, Турбаніст СВ. Клініко-статистичний аналіз особливостей репродуктивного здоров'я жінок при повторних невдалих спробах застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2020;8:68-75. doi: [10.15574/HW.2020.154.68](https://doi.org/10.15574/HW.2020.154.68)

70. Романенко ТГ, Шаганов ПФ. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя в жінок репродуктивного віку. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1:6-11. doi: [10.15574/PP.2023.93.6](https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.6)

71. Руда РА. Хронічний ендометрит та ендометріоз: що спільного? Репродуктивна ендокринологія. 2024;1:29-32. doi: [10.18370/2309-4117.2024.71.29-32](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.29-32)

72. Садуллаєв АС. Алгоритм лікування ендометріюїдних кіст яєчника у жінок з безпліддям [дисертація]. Дніпро; 2024. 172 с.

73. Садуллаєв АС, Медведєв МВ. Алгоритм диференційованого лікування пацієток з ендометріомою яєчників і безпліддям. Здоров'я жінки. 2024;1:71-8. doi: [10.15574/HW.2024.170.71](https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.71)

74. Самойлова МВ, Танько ОП. Акушерські та перинатальні ризики в жінок з інфільтративними формами генітального ендометріозу. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2020;6(3-4):14-7.

75. Сейлова АІ. Персоніфікація проведення програм допоміжних

репродуктивних технологій у подружніх пар з поєднанням жіночого і чоловічого факторів безпліддя [дисертація]. Київ; 2020. 252 с.

76. Серета КВ. Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;4:44-9. doi: [10.30841/2708-8731.4.2023.285764](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285764)

77. Ситнікова ВО, Сивий СМ, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ. Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;6:76-81. doi: [10.30841/2708-8731.6.2024.313548](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313548)

78. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Роль клініко-анамнестичних даних при -первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 2024;21(1):57-60. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.297162](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162)

79. Слободяник ОЯ, Дем'яненко АС, Костенко ОЮ, Поладич ІВ, Гужевська ІВ. Ендометріоз. Чи можлива спонтанна вагітність при ендометріозі яєчників? Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;6:31-5. doi: [10.30841/2708-8731.6.2022.267682](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267682)

80. Струк ТА, Гордійчук ОА, Нікітіна ОА, Литвак ОО. Особливості клінічної характеристики пацієток з генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу в періопераційному періоді. Клінічна та профілактична медицина. 2020;1:40-50. doi: [10.31612/2616-4868.1\(11\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(11).2020.05)

81. Сусідко, ОМ, Лубковська ОА, Ковалишин ОА. Біоценоз вагінального тракту у пацієток з безпліддям на тлі хронічного ендометриту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;4:74-8. doi: [10.30841/2708-8731.4.2023.285768](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285768)

82. Толстанова ГО. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:66-72. doi: [10.30841/2708-8731.2.2022.261813](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261813)

83. Толстанова ГО, Лубковська ОА, Гладенко СЕ. Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидив у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;2:38-42. doi: [10.30841/2708-8731.2.2023.278279](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278279)

84. Тофан БЮ. Імуногістохімічне дослідження на рецептори до мелатоніну 1a в різних об'єктах при ендометріозі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):60-7. doi: [10.24061/17270847.23.3.2024.50](https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.50)

85. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022;3:6-14. doi: [10.15574/PP.2022.91.6](https://doi.org/10.15574/PP.2022.91.6)

86. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Особливості CD3+- і CD3+CD4+ - клітин периферичної крові на різних термінах вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2022;2:5-11. doi: [10.15574/PP.2022.90.5](https://doi.org/10.15574/PP.2022.90.5)

87. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:53-8. doi: [10.30841/2708-8731.2.2022.261808](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261808)

88. Хміль-Досвальд АС. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:142-8. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2.12888](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12888)

89. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022;4(1):103-9. doi: [10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936)

90. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Клінічна характеристика жінок із безпліддям за умов коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4:96-104. doi: [10.11603/1681-2786.2021.4.12863](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2021.4.12863)

91. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Особливості гормонального статусу жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту за умови модифікованої терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1:173-9. doi: [10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12931](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12931)

92. Хміль Досвальд АС, Маланчук ЛМ. Оцінка ефективності коротких протоколів екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні

синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4:166-74. doi: [10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12816](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12816)

93. Хміль СВ, Візник ТБ. Ембріологічні та клінічні результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок з ендометріозом яєчників залежно від типу прегравідарної підготовки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024;3:74-7. doi: [10.11603/1811-2471.2024.v.i3.14904](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i3.14904)

94. Хміль СВ, Візник ТБ. Клінічна характеристика пацієнок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким контрольовану оваріальну стимуляцію здійснювали за коротким протоколом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;1:76-81. doi: [10.11603/24116-4944.2024.1.14753](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14753)

95. Хміль СВ, Візник ТБ. Особливості гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу яєчників. Медична та клінічна хімія. 2024;26(2):81-6. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14771](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14771)

96. Хміль СВ, Візник ТБ, Хміль МС, Романчук ЛІ, Підгайна ІЯ. Ендометріозасоційоване безпліддя: нові підходи діагностики та лікування. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:26-34. doi: [10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494)

97. Хміль СВ, Хміль Досвальд АС, Хміль МС, Маланчук ЛМ, Геряк СМ, Корда ІВ, та ін. Клінічні результати в жінок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4:81-7. doi: [10.11603/1681-2786.2022.4.13687](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13687)

98. Хміль СВ, Дроздовська ЮБ. Результативність гістерорезектоскопії у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4:209-14. doi: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-209-214](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-209-214)

99. Хміль СВ, Кулик П. Ефективність контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:100-5. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11846](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11846)

100. Хміль СВ, Кулик П. Ефективність склеротерапії та прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;4:89-96. doi: [10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11815](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11815)

101. Хміль СВ, Кулик П. Клінічна характеристика пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4:214-8. doi: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-214-218](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-214-218)

102. Хміль СВ, Кулик П, Бойчук АВ, Геряк СМ, Маланчин ІМ, Корда ІВ, та ін. Склеротерапія та допоміжні репродуктивні технології у лікуванні пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;1:75-80. doi: [10.11603/1681-2786.2022.1.13079](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.1.13079)

103. Хміль СВ, Кулик П, Підгайна ІЯ. Ендометріоз та безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:83-90. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10801](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10801)

104. Хміль СВ, Петришин НЯ. Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-релізинг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):63-8. doi: [10.31718/2077-1096.23.3.63](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.63)

105. Хміль СВ, Петришин НЯ. Порівняльна характеристика змін гормонального профілю у безплідних пацієток на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування. Медична та клінічна хімія. 2023;25(3):134-43. doi: [10.11603/mcsh.2410-681X.2023.i3.14161](https://doi.org/10.11603/mcsh.2410-681X.2023.i3.14161)

106. Хміль СВ, Петришин НЯ. Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичної картини пацієток із безпліддям і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Art of Medicine. 2023;3:130-6. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.130](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.130)

107. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022;5:95-103. doi: [10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.275000](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.275000)

108. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Медична та клінічна хімія. 2022;24(4):101-6. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580)

109. Хміль СВ, Правак ЮБ. Патогенетичні перехрестя синдрому полікістозних яєчників та метаболічного синдрому в жінок із безпліддям (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2024;1:95-100. doi: [10.11603/1681-2786.2024.1.14631](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2024.1.14631)

110. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасні погляди на оперативні втручання при ендометріозі (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:45-52. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.45-52](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52)

111. Шемелько ТЛ. Оптимізація методів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ендометріозом [дисертація]. Київ; 2020. 141 с.

112. Шурпяк СО, Ярмола ІМ, Пирогова ВІ. Дослідження цервіковагінальної мікробіоти жінок з внутрішньоматковою патологією та безпліддям. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;6:76-81. doi: [10.30841/2708-8731.6.2023.290000](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.290000)

113. Щербаков ВЮ, Новикова ОО, Шаповал ДМ. Безпліддя. Харків; 2016. 95с.

114. Щербина МО, Потапова ЛВ. Генітальний ендометріоз. Харків; 2020. 40с.

115. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57-64. doi: [10.30841/2708-8731.4.2022.262794](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262794)

116. Abdullah KAL, Atazhanova T, Chavez-Badiola A, Shivhare SB. Automation in ART: Paving the Way for the Future of Infertility Treatment. *Reprod Sci*. 2023;30(4):1006-16. doi: [10.1007/s43032-022-00941-y](https://doi.org/10.1007/s43032-022-00941-y)

117. Adamyan L, Kasyan V, Pivazyan L, Isaeva S, Avetisyan J. Laser vaporization compared with other surgical techniques in women with ovarian endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(2):413-25. doi: [10.1007/s00404-022-06799-4](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06799-4)

118. Alborzi S, Askary E, Keramati P, Moradi Alamdarloo S, Poordast T, Ashraf MA, et al. Assisted reproductive technique outcomes in patients with endometrioma undergoing sclerotherapy vs laparoscopic cystectomy: Prospective cross-sectional study. *Reprod Med Biol*. 2021;20(3):313-20. doi: [10.1002/rmb2.12386](https://doi.org/10.1002/rmb2.12386)



119. Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI†. *Hum Reprod.* 2024;39(4):647-57. doi: [10.1093/humrep/deae010](https://doi.org/10.1093/humrep/deae010)

120. Aly J, Plowden TC, Christy AY. Factors contributing to persistent disparate outcomes of in vitro fertilization treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2021;33(4):335-42. doi: [10.1097/gco.0000000000000726](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000726)

121. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 16];19(11):6725. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9180566/pdf/ijerph-19-06725.pdf> doi: [10.3390/ijerph19116725](https://doi.org/10.3390/ijerph19116725)

122. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):373-89. doi: [10.1016/j.jmig.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004)

123. Andres MP, Souza C, Villaescusa M, Vieira M, Abrao MS. The current role of robotic surgery in endometriosis management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022;17(1):63-73. doi: [10.1080/17446651.2022.2031976](https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2031976)

124. Anh ND, Ha NTT, Tri NM, Huynh DK, Dat DT, Thuong PTH, et al. Long-term follow-up of anti-mullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma cystectomy. *Int J Med Sci.* 2022;19(4):651-8. doi: [10.7150/ijms.69830](https://doi.org/10.7150/ijms.69830)

125. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(1):30-43. doi: [10.1097/pap.0000000000000288](https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000288)

126. Artemova D, Vishnyakova P, Gantsova E, Elchaninov A, Fatkhudinov T, Sukhikh G. The prospects of cell therapy for endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(5):955-67. doi: [10.1007/s10815-023-02772-5](https://doi.org/10.1007/s10815-023-02772-5)

127. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 19];10(10):CD011031. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8428328/pdf/CD011031.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd011031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd011031.pub3)

128. Ban Frangež H, Vrtacnik Bokal E, Štimpfel M, Divjak Budihna T, Gulino FA, Garzon S, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic surgery in infertile women affected by ovarian endometriomas, with or without in vitro fertilisation: results from the SAFE (surgery and ART for endometriomas) trial. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 27]:1-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2021.1959536?journalCode=ijog> doi: [10.1080/01443615.2021.1959536](https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1959536)
129. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 11];10(10):CD011031. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub3/full> doi: [10.1002/14651858.CD011031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3)
130. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 21];2022(2):hoac009. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8951218/pdf/hoac009.pdf> doi: [10.1093/hropen/hoac009](https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009)
131. Bedaiwy MA. Endometrial cytokines, endometriosis and infertility: a deeper dive into the endometrial immune microenvironment. *Fertil Steril*. 2022;117(3):641-2. doi: [10.1016/j.fertnstert.2022.01.023](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.023)
132. Benyuk VO, Kravchenko YV, Kovaliuk TV, Beniuk SV, Usevych IA. Modern treatment of endometrial local hyperplastic processes from positions of the pathogenic approach. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;2:28-32. doi: [10.18370/2309-4117.2020.52.28-32](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.28-32)
133. Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci*. 2021;28(1):197-206. doi: [10.1007/s43032-020-00285-5](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5)
134. Berestovyi VO, Mahmood A, Martych AV, Prylutska AB, Berestovyi OO, Govsiev DO. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in

prediction of unsuccessful IVF outcome. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6:14-21. doi: [10.18370/2309-4117.2021.62.14-21](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.14-21)

135. Blamble T, Dickerson L. Recognizing and treating endometriosis. JAAPA. 2021;34(6):14-9. doi: [10.1097/01.jaa.0000750940.47126.58](https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000750940.47126.58)

136. Bourdon M, Peigné M, Maignien C, de Villardi de Montlaur D, Solignac C, Darné B, et al. Impact of Endometriosis Surgery on In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2024;31(6):1431-55. doi: [10.1007/s43032-023-01421-7](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01421-7)

137. Břečka K, Sehnal B, Maxová K, Halaška MJ, Keprtová K, Hruša M, et al. Chronic endometritis - a constantly discussed issue in infertile women. *Ceska Gynekol*. 2024;89(3):230-6. doi: [10.48095/cccg2024230](https://doi.org/10.48095/cccg2024230)

138. Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, et al. Pregnancy Rates After Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis in Infertile Patients With at Least 2 Previous In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Failures. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1148-57. doi: [10.1016/j.jmig.2019.08.032](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.032)

139. Brichant G, Moïse A, Nisolle M. Endometriosis as an inflammatory disease? *Rev Med Liege*. 2022;77(5-6):370-6.

140. Bulyk RYe, Yosypenko VR, Yosypenko YuR, Proniaiev DV, Vlasova KV, Voloshyn VL, et al. Age characteristics of melatonin 1A receptors' density in neurons of the antero-lateral preoptic nucleus of rats' hypothalamus under light stimulation and administration of melatonin. *Світ медицини та біології*. 2023;3:195-200. doi: [10.26724/2079-8334-2023-3-85-195-200](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-3-85-195-200)

141. Cakiroglu Y, Tiras B. Determining diagnostic criteria and cause of recurrent implantation failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(3):198-204. doi: [10.1097/gco.0000000000000620](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000620)

142. Candiani M, Ferrari SM, Salmeri N, Dolci C, Villanacci R, Bartiromo L, et al. CO2 fiber laser vaporization for endometrioma treatment results in preserved ovarian responsiveness and improved embryo quality in infertile women undergoing ART. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023;75(4):348-56. doi: [10.23736/s2724-606x.22.05188-0](https://doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05188-0)

143. Capezzuoli T, Vannuccini S, Fantappiè G, Orlandi G, Rizzello F, Coccia ME, et al. Ultrasound findings in infertile women with endometriosis: evidence of concomitant uterine disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(9):808-12. doi: [10.1080/09513590.2020.1736027](https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1736027)

144. Carosso AR, van Eekelen R, Revelli A, Canosa S, Mercaldo N, Stura I, et al. Expectant Management Before In vitro Fertilization in Women Aged 39 or Above and Unexplained Infertility Does Not Decrease Live Birth Rates Compared to Immediate Treatment. *Reprod Sci.* 2022;29(4):1232-40. doi: [10.1007/s43032-021-00767-0](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00767-0)

145. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021;326(1):65-76. doi: [10.1001/jama.2021.4788](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788)

146. Casarin J, Ghezzi F, Mueller M, Ceccaroni M, Papadia A, Ferreira H, et al. Surgical Outcomes and Complications of Laparoscopic Hysterectomy for Endometriosis: A Multicentric Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2023;30(7):587-92. doi: [10.1016/j.jmig.2023.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2023.03.018)

147. Chamayou S. Oocyte quality in assisted reproduction techniques. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022;47(1):89-98. doi: [10.23736/s2724-6507.21.03507-7](https://doi.org/10.23736/s2724-6507.21.03507-7)

148. Chamié LP, Ribeiro DMFR, Ribeiro GMPAR, Serafini PC. Postoperative imaging findings after laparoscopic surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(6):1847-65. doi: [10.1007/s00261-020-02434-5](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02434-5)

149. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 18];11(11):CD003678. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003678.pub3/full> doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858)

150. Chen J, Fang Y, Xu Y, Sun H. Role of m6A modification in female infertility and reproductive system diseases. *Int J Biol Sci.* 2022;18(9):3592-604. doi: [10.7150/ijbs.69771](https://doi.org/10.7150/ijbs.69771)

151. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.*

2022;39(8):1797-813. doi: [10.1007/s10815-022-02558-1](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1)

152. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci.* 2023;66(2):58-68. doi: [10.5468/ogs.22131](https://doi.org/10.5468/ogs.22131)

153. Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Hum Reprod.* 2021;36(2):305-17. doi: [10.1093/humrep/deaa317](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa317)

154. Corachán A, Pellicer N, Pellicer A, Ferrero H. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Hum Reprod Update.* 2021;27(5):923-72. doi: [10.1093/humupd/dmab014](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab014)

155. Cosma S, Benedetto C. Classification algorithm of patients with endometriosis: Proposal for tailored management. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(5):615-22. doi: [10.17219/acem/118849](https://doi.org/10.17219/acem/118849)

156. Cosme P, Rodríguez AB, Garrido M, Espino J. Coping with Oxidative Stress in Reproductive Pathophysiology and Assisted Reproduction: Melatonin as an Emerging Therapeutical Tool. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 18];12(1):86. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/1/86> doi: [10.3390/antiox12010086](https://doi.org/10.3390/antiox12010086)

157. Cousins FL, McKinnon BD, Mortlock S, Fitzgerald HC, Zhang C, Montgomery GW, et al. New concepts on the etiology of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(4):1090-105. doi: [10.1111/jog.15549](https://doi.org/10.1111/jog.15549)

158. Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2989-97. doi: [10.1007/s10815-020-01948-7](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01948-7)

159. Crespi BJ, Evans SF. Prenatal Origins of Endometriosis Pathology and Pain: Reviewing the Evidence of a Role for Low Testosterone. *J Pain Res.* 2023;16:307-16. doi: [10.2147/jpr.s389166](https://doi.org/10.2147/jpr.s389166)

160. Crosby DA, Glover LE, Brennan EP, Kelly P, Cormican P, Moran B, et al. Dysregulation of the interleukin-17A pathway in endometrial tissue from women with

unexplained infertility affects pregnancy outcome following assisted reproductive treatment. *Hum Reprod.* 2020;35(8):1875-88. doi: [10.1093/humrep/deaa111](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa111)

161. Csirzó Á, Kovács DP, Szabó A, Fehérvári P, Jankó Á, Hegyi P, et al. Robot-assisted laparoscopy does not have demonstrable advantages over conventional laparoscopy in endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(2):529-39. doi: [10.1007/s00464-023-10587-9](https://doi.org/10.1007/s00464-023-10587-9)

162. de Santiago I, Polanski L. Data-Driven Medicine in the Diagnosis and Treatment of Infertility. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 19];11(21):6426. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9654112/pdf/jcm-11-06426.pdf> doi: [10.3390/jcm11216426](https://doi.org/10.3390/jcm11216426)

163. Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(4):801-12. doi: [10.1016/j.ogc.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.07.005)

164. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Bofill M, et al. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Fertil Steril.* 2021;115(1):180-90. doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.014)

165. Dymanowska-Dyjak I, Frankowska K, Abramiuk M, Polak G. Oxidative Imbalance in Endometriosis-Related Infertility-The Therapeutic Role of Antioxidants. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2024 Nov 20];25(12):6298. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11204103/pdf/ijms-25-06298.pdf> doi: [10.3390/ijms25126298](https://doi.org/10.3390/ijms25126298)

166. Dyndar OA, Dymarska OZ. Medicalsocial audit of reproductive age women with ovarian endometriomas. *Clin Med.* 2024;20(1):4-11. doi: [10.32345/2664-4738.1.2024.01](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024.01)

167. Farella M, Chanavaz-Lacheray I, Verspick E, Merlot B, Klapczynski C, Hennetier C, et al. Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2020;113(5):996-1004. doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.12.037](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.037)

168. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Roberti L, Maggiore U. Hemostasis by bipolar coagulation versus suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial. *Min Invas Gynecol.* 2021;19:722-30. doi: [10.1016/j.jmig.2012.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.08.001)

169. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis

associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 11];56(9):460. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559069/> doi: [10.3390/medicina56090460](https://doi.org/10.3390/medicina56090460)

170. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, Gemmell LC, Goldberg JM, Llarena N, et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2021;116(6):1436-48. doi: [10.1016/j.fertnstert.2021.09.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.014)

171. Gajbhiye R. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2021;36(2):408–17. doi: [10.1093/humrep/der410](https://doi.org/10.1093/humrep/der410)

172. Ghaffari F, Arabipoor A. Role of surgery in treatment of infertile women with endometriosis: a review study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* 2020;23(8):75-86. doi: [10.22038/ijogi.2020.17298](https://doi.org/10.22038/ijogi.2020.17298)

173. Guo SW. Various types of adenomyosis and endometriosis: in search of optimal management. *Fertil Steril.* 2023;119(5):711-26. doi: [10.1016/j.fertnstert.2023.03.021](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.021)

174. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, Keyhanvar N, Navali N, Fattahi A, et al. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *Syst Biol Reprod Med.* 2021;67(3):177-88. doi: [10.1080/19396368.2020.1862357](https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1862357)

175. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics, Version 4.14. Reference manual. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2023. 311 p.

176. Heres CK, Rindos NB, Fulcher IR, Allen SE, King NR, Miles SM, et al. Opioid Use After Laparoscopic Surgery for Endometriosis and Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(12):1344-51. doi: [10.1016/j.jmig.2022.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2022.09.013)

177. Hey-Cunningham AJ, Riaz A, Fromm PD, Kupresanin F, Markham R, McGuire HM. Circulating and Endometrial Regulatory T Cell and Related Populations in Endometriosis and Infertility: Endometriosis Is Associated with Blunting of Endometrial Cyclical Effects and Reduced Proportions in Moderate-Severe Disease. *Reprod Sci.* 2022;29(1):229-42. doi: [10.1007/s43032-021-00658-4](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00658-4)

178. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(2):374-82. doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.09.031](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031)

179. Homer HA. Effects of endometriosis on in vitro fertilisation - Myth or reality? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2023;63(1):3-5. doi: [10.1111/ajo.13643](https://doi.org/10.1111/ajo.13643)

180. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis and management of endometriosis. *BMJ* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 09];379:e070750. Available from: <https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-070750.long> doi: [10.1136/bmj-2022-070750](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750)

181. Huang L, Chen M, Long L, Tuo Y, Wang Z, Zhou C, et al. Low basal serum testosterone level is detrimental to the embryo implantation in the patients with severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(6):2166-74. doi: [10.1111/jog.14791](https://doi.org/10.1111/jog.14791)

182. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 19];11:160. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7118201/pdf/fendo-11-00160.pdf> doi: [10.3389/fendo.2020.00160](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00160)

183. Hui Y, Zhao S, Gu J, Hang C. Analysis of factors related to fertility after endometriosis combined with infertility laparoscopic surgery. *Medicine* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 28];99(21):e20132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249873/> doi: [10.1097/MD.00000000000020132](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020132)

184. Inagaki J, Hao L, Nakatsuka M, Yasuda T, Hiramatsu Y. A possible mechanism of autoimmune-mediated infertility in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;101(2):90-9. doi: [10.1111/j.1600-0897.2010.00956.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00956.x)

185. Ismayilova MK.. Evaluation of cytokine production in patients with infertility at the stage of preparing for extracorporeal fertilization. *Світ медицини та біології*. 2022;2:70-4. doi: [10.26724/2079-8334-2022-2-80-70-73](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-2-80-70-73)

186. Ismayilova MK. The impact of immune status characteristics on the results of in vitro fertilization in patients with infertility. *Світ медицини та біології*. 2023;4:61-4. doi: [10.26724/2079-8334-2023-4-86-61-64](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-61-64)



187. Kamath MS, Rikken JFW, Bosteels J. Does Laparoscopy and Hysteroscopy Have a Place in the Diagnosis of Unexplained Infertility? *Semin Reprod Med.* 2020;38(1):29-35. doi: [10.1055/s-0040-1718942](https://doi.org/10.1055/s-0040-1718942)

188. Karadağ C, Demircan S, Turgut A, Çalışkan E. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(1):15-20. doi: [10.4274/tjod.galenos.2020.37605](https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.37605)

189. Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 19];2020(1):hoaa002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013143/> doi: [10.1093/hropen/hoaa002](https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa002)

190. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1165-75. doi: [10.1111/aogs.14099](https://doi.org/10.1111/aogs.14099)

191. Khan JA, Khan MA, Wang X, Khan A. Endometriosis-associated Infertility: Treatment Modalities. *International Journal of Scientific Study.* 2021;8(10):16-22.

192. Khmil SV, Chudiiiovych NYa, Khmil-Dosvald AS. PRP-therapy of endometrium: the latest methods in the field of assisted reproductive technologies. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;1:116-20. doi: [10.11603/24116-4944.2020.1.11495](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11495)

193. Khmil SV, Terletska NYu. Tubal factor as one of the leading factors of female infertility. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;1:127-31. doi: [10.11603/24116-4944.2020.1.11497](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11497)

194. Khmil MS, Ventskivskyi BV, Khmil SV. Modern approaches to the treatment of infertility in women with polycystic ovarian syndrome in assisted reproductive technology programs. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;1:108-15. doi: [10.11603/24116-4944.2020.1.11494](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11494)

195. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Nakamoto Y. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol.* 2022;23(4):426-45. doi: [10.3348/kjr.2021.0405](https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0405)

196. Kim HI, Kim TH, Yoo JY, Young SL, Lessey BA, Ku BJ, et al. ARID1A and PGR proteins interact in the endometrium and reveal a positive correlation in endometriosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;550:151-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2021.02.144](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.02.144)

197. Kiriya DG. The role of epithelial-mesenchymal transformation in infertility caused by chronic endometritis. *Вісник проблем біології і медицини.* 2023;1:343-51. doi: [10.29254/2077-4214-2023-1-168-343-351](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-1-168-343-351)

198. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Gomel V, Martin DC. Peritoneal fluid progesterone and progesterone resistance in superficial endometriosis lesions. *Hum Reprod.* 2022;37(2):203-11. doi: [10.1093/humrep/deab258](https://doi.org/10.1093/humrep/deab258)

199. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;71:14-26. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005)

200. Koninckx PR, Ussia A, Martin DC. How organoids from endometrium and endometriosis could help to understand the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2021;115(1):78-9. doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.11.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.022)

201. Kulyk II, Khmil SV. Endometriosis-associated infertility: the role of hormones and its correction. *International journal of medicine and medical research.* 2020;6(2):5-10. doi: [10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.2.12011](https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.2.12011)

202. Kulyk II, Khmil SV. Features of the women hormonal background with endometriosis-associated infertility. *J Education, Health and Sport.* 2020;10(9):1050-8. doi: [10.12775/JEHS.2020.10.09.123](https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.123)

203. Laguerre MD, Arkerson BJ, Robinson MA, Moawad NS. Outcomes of laparoscopic management of chronic pelvic pain and endometriosis. *J Obstet Gynaecol [Internet].* 2021[cited 2024 Nov 24]:1-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2021.1882967?journalCode=ijog> doi: [10.1080/01443615.2021.1882967](https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1882967)

204. Lai S, Wang R, van Wely M, Costello M, Farquhar C, Bensdorp AJ, et al. IVF versus IUI with ovarian stimulation for unexplained infertility: a collaborative individual

participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2024;30(2):174-85. doi: [10.1093/humupd/dmad033](https://doi.org/10.1093/humupd/dmad033)

205. Lamvu G, Antunez-Flores O, Orady M, Schneider B. Path to diagnosis and women's perspectives on the impact of endometriosis pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2020;12(1):16–25. doi: [10.1177/228402652090321](https://doi.org/10.1177/228402652090321)

206. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):1-11. doi: [10.5653/cerm.2019.02971](https://doi.org/10.5653/cerm.2019.02971)

207. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(1):10-8. doi: [10.12701/yujm.2020.00444](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444)

208. Leonardi M, Gibbons T, Armour M, Wang R, Glanville E, Hodgson R, et al. When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):390-407. doi: [10.1016/j.jmig.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.014)

209. Li H, Han Y, Cai Y, Su X, Tan L. Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-fertility: A retrospective study of 226 cases. *Front Surg* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 11];9:1049119. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9885800/pdf/fsurg-09-1049119.pdf> doi: [10.3389/fsurg.2022.1049119](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1049119)

210. Lin S, Xie X, Chen Y, Wang Z, Zhang J, Liu C, et al. How does chronic endometritis influence pregnancy outcomes in endometriosis associated infertility? A retrospective cohort study. *Reprod Health*. 2024;21(1):162. doi: [10.1186/s12978-024-01897-9](https://doi.org/10.1186/s12978-024-01897-9)

211. Lin S, Xie X, Guo Y, Zhang H, Liu C, Yi J, et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile patients with endometriosis and endometrial polyps: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):916-21. doi: [10.1016/j.tjog.2020.09.020](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.09.020)

212. Liu Y, Zhang Z, Yang F, Wang H, Liang S, Wang H, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis†. *Biol Reprod*. 2020;102(6):1153-9. doi: [10.1093/biolre/ioaa011](https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa011)

213. Llarena NC, Richards EG, Priyadarshini A, Fletcher D, Bonfield T, Flyckt RL. Characterizing the endometrial fluid cytokine profile in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2999-3006. doi: [10.1007/s10815-020-01989-y](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01989-y)
214. Luna Russo MA, Chalif JN, Falcone T. Clinical management of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2020;72(2):106-18. doi: [10.23736/s0026-4784.20.04544-x](https://doi.org/10.23736/s0026-4784.20.04544-x)
215. Lysenko BM, Shadlun DR, Gordiychuk OO, Struk TA, Zheleznyakov OY. Effectiveness of hormonal monotherapy before surgical treatment in patients with external genital endometriosis. *Wiad Lek.* 2023;76(10):2200-6. doi: [10.36740/wlek202310111](https://doi.org/10.36740/wlek202310111)
216. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 22];13:1061766. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9849692/pdf/fendo-13-1061766.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.1061766](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766)
217. Man JK, Parker AE, Broughton S, Ikhlaq H, Das M. Should IUI replace IVF as first-line treatment for unexplained infertility? A literature review. *BMC Womens Health* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 27];23(1):557. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10612289/pdf/12905\\_2023\\_Article\\_2717.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10612289/pdf/12905_2023_Article_2717.pdf) doi: [10.1186/s12905-023-02717-1](https://doi.org/10.1186/s12905-023-02717-1)
218. Mao Y, Zhan S, Qiao J, Li L, Liu H, Chen R. Kallistatin in follicular fluid of women with endometriosis and its correlation with IVF outcome. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(12):1102-6. doi: [10.1080/09513590.2021.1928067](https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1928067)
219. Márquez IAA, Macías RD, Villegas MNG, Valbuena GE. Microbiota and probiotic patients with endometriosis. *Ginecol Obstet Méx.* 2024;92(6):252-66. doi: [10.24245/gom.v92i6.9652](https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652)
220. Melo P, Navarro C, Jones C, Coward K, Coleman L. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(4):855-63. doi: [10.1007/s10815-020-01710-z](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01710-z)

221. Mikhail E, Pavlovic ZJ, Al Jumaily M, Kheil MH, Moawad GN, Soares T. Robot-Assisted Surgery for Endometriosis Current and Future Perspectives. *Surg Technol Int*. 2022;40:197-202. doi: [10.52198/22.sti.40.gy1562](https://doi.org/10.52198/22.sti.40.gy1562)
222. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhalev SA, et al. Current Knowledge on Endometriosis Etiology: A Systematic Review of Literature. *Int J Womens Health*. 2021;13:525-37. doi: [10.2147/IJWH.S306135](https://doi.org/10.2147/IJWH.S306135)
223. Molina NM, Sola-Leyva A, Haahr T, Aghajanova L, Laudanski P, Castilla JA, et al. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. *Hum Reprod*. 2021;36(4):859-79. doi: [10.1093/humrep/deab009](https://doi.org/10.1093/humrep/deab009)
224. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(1):88-104. doi: [10.5935/1518-0557.20210060](https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060)
225. Muzii L, Galati G, Mattei G, Chinè A, Perniola G, Di Donato V, et al. Expectant, Medical, and Surgical Management of Ovarian Endometriomas. *J Clin Med* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 22];12:1858. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10003094/pdf/jcm-12-01858.pdf> doi: [10.3390/jcm12051858](https://doi.org/10.3390/jcm12051858)
226. Namazi M, Moghadam ZB, Zareiyan A, Jafarabadi M. Impact of endometriosis on reproductive health: an integrative review. *Obstet Gynaecol*. 2021;41(8):1183–91. doi: [10.1080/01443615.2020.1862772](https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1862772)
227. Newmark AL, Luciano DE, Ulrich A, Luciano AA. Medical management of endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(5):572-87. doi: [10.23736/s2724-606x.21.04776-x](https://doi.org/10.23736/s2724-606x.21.04776-x)
228. Nezhat C, Khoyloo F, Tsuei A, Armani E, Page B, Rduch T, et al. The Prevalence of Endometriosis in Patients with Unexplained Infertility. *J Clin Med* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 16];13(2):444. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11326441/pdf/jcm-13-00444.pdf> doi: [10.3390/jcm13020444](https://doi.org/10.3390/jcm13020444)

229. Nicolaus K, Zschauer S, Bräuer D, Jimenez-Cruz J, Lehmann T, Rengsberger M, et al. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):699-706. doi: [10.1007/s00404-019-05425-0](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05425-0)

230. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 23];9(2):496. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/496> doi: [10.3390/jcm9020496](https://doi.org/10.3390/jcm9020496)

231. Nosenko OM, Devydchyk RY. Melatonin exchange in infertile women with repeated implantation failures. *Репродуктивна ендокринологія*. 2024;1:94-102. doi: [10.18370/2309-4117.2024.71.94-102](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.94-102)

232. Olsen RG, Hartwell D, Dalsgaard T, Madsen ME, Bjerrum F, Konge L, et al. First experience with the Hugo™ robot-assisted surgery system for endometriosis: A descriptive study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(2):368-77. doi: [10.1111/aogs.14727](https://doi.org/10.1111/aogs.14727)

233. Ouazana M, Kerbage Y, Chauvet P, Collinet P, Bouet PE, Touboul C, et al. Prophylactic procedures associated with gynecological surgery for the management of superficial endometriosis and adhesions. Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 23];50(10):102206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468784721001434> doi: [10.1016/j.jogoh.2021.102206](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102206)

234. Pandey S. Metabolomics for the identification of biomarkers in endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(6):2823-7. doi: [10.1007/s00404-024-07796-5](https://doi.org/10.1007/s00404-024-07796-5)

235. Pavone M, Baroni A, Taliento C, Goglia M, Lecointre L, Rosati A, et al. Robotic platforms in gynaecological surgery: past, present, and future. *Facts Views Vis Obgyn*. 2024;16(2):163-72. doi: [10.52054/fvvo.16.2.024](https://doi.org/10.52054/fvvo.16.2.024)

236. Pavone M, Seeliger B, Alesi MV, Goglia M, Marescaux J, Scambia G, et al. Initial experience of robotically assisted endometriosis surgery with a novel robotic

system: first case series in a tertiary care center. *Updates Surg.* 2024;76(1):271-7. doi: [10.1007/s13304-023-01724-z](https://doi.org/10.1007/s13304-023-01724-z)

237. Phillips K, Olanrewaju RA, Omole F. Infertility: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2023;107(6):623-30.

238. Pilehvari S, Yavangui M, Paknahad E, Cheraghi Z, Ghorbani M. The Boosting Effects of Melatonin on the In Vitro Fertilization (IVF) of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Chonnam Med J.* 2023;59(3):188-93. doi: [10.4068/cmj.2023.59.3.188](https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.3.188)

239. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010)

240. Radzinsky V, Orazov M, Sharapova O, Khamoshina M. Pathogenesis of pelvic pain syndrome associated with endometriosis in patients resistant to surgical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(Suppl 1):12-5. doi: [10.1080/09513590.2020.1816721](https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1816721)

241. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):565-85. doi: [10.1093/humupd/dmaa009](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009)

242. Restaino S, Mereu L, Finelli A, Spina MR, Marini G, Catena U, et al. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2020;14(5):687-94. doi: [10.1007/s11701-020-01061-y](https://doi.org/10.1007/s11701-020-01061-y)

243. Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, et al. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 14];10:350. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372811/> doi: [10.3389/fcimb.2020.00350](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350)

244. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility†. *Hum Reprod.* 2023;38(10):1881-90. doi: [10.1093/humrep/dead150](https://doi.org/10.1093/humrep/dead150)

245. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 8th ed. Harvard: Harvard University; 2016. 962 p.

246. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;3:104-8. doi: [10.30841/2708-8731.3.2024.305505](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.305505)

247. Safarova AF. The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;7:69-73. doi: [10.30841/2708-8731.7.2023.292603](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292603)

248. Saget E, Peschot C, Bonin L, Belghiti J, Boulland E, Ghesquiere L, et al. Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: a retrospective French multicentric study (2008-2019) using the Society of European Robotic Gynecological Surgery endometriosis database. Arch Gynecol Obstet. 2022;305(4):1105-13. doi: [10.1007/s00404-022-06414-6](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06414-6)

249. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Tofan BY, et al. Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a multicenter study. Pol Merkur Lek. 2024;52(5):505–11. doi: [10.36740/Merkur202405115](https://doi.org/10.36740/Merkur202405115)

250. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Baksheev SM, Kutytyska TV, Korniyenko SM, et al. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Wiad Lek. 2022;75(5 P 2):1234-41. doi: [10.36740/WLek202205202](https://doi.org/10.36740/WLek202205202)

251. Salmanov AG, Yuzko OM, Tofan BY, Artyomenko VV, Korniyenko SM, Rud VO, et al. Factors associated with female infertility in Ukraine: results a multicenter study. Wiad Lek. 2024;77(4):790–99. doi: [10.36740/WLek202404127](https://doi.org/10.36740/WLek202404127)

252. Salmanov AG, Yuzko OM, Tofan BY, Korniyenko SM, Lysenko BM, Padchenko AS, et al. Epidemiology of endometriosis in Ukraine: results a multicenter study (2019-2021). Pol Merkur Lek. 2024;52(3):277–85. doi: [10.36740/Merkur202403103](https://doi.org/10.36740/Merkur202403103)

253. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell. 2021;184(11):2807-24. doi: [10.1016/j.cell.2021.04.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041)



254. Scioscia M, Virgilio BA, Laganà AS, Bernardini T, Fattizzi N, Neri M, et al. Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge. *Diagnostics*. 2020;10(10):848. doi: [10.3390/diagnostics10100848](https://doi.org/10.3390/diagnostics10100848)

255. Sharma P, Jhanwar A, Kumari K, Arya J, Bharti B, Majeed B, et al. A Prospective Study to Evaluate the Role of Combined Diagnostic Laparoscopy and Hysteroscopy in the Management of Female Infertility. *Cureus* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 18];16(1):e52170. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10859148/pdf/cureus-0016-00000052170.pdf> doi: [0.7759/cureus.52170](https://doi.org/0.7759/cureus.52170)

256. Shcherbina N, Chekhunova A. Treatment optimization of patients with genital endometriosis. *EUREKA: Health Sciences*. 2021;3:3-8. doi:[10.21303/2504-5679.2021.001682](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001682)

257. Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: An important pathogenic factor in endometriosis. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):769-78. doi: [10.7150/ijms.71972](https://doi.org/10.7150/ijms.71972)

258. Shingshetty L, Cameron NJ, Mclernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2024;121(5):742-51. doi: [10.1016/j.fertnstert.2024.03.003](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.03.003)

259. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 27];8(8):CD007807. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8094745/pdf/CD007807.pdf> doi: [10.1002/14651858.CD007807.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub4)

260. Signorile PG, Baldi A, Viceconte R, Ronchi A, Montella M. Pathogenesis of Endometriosis: Focus on Adenogenesis-related Factors. *In Vivo*. 2023;37(5):1922-30. doi: [10.21873/invivo.13288](https://doi.org/10.21873/invivo.13288)

261. Sindan N, Bhandari A, Sindan N, Kc R, Xia E, Lin Y. Clinical factors influencing the pregnancy outcome after laparoscopic treatment in endometriosis-associated infertility patients: a retrospective study. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2399-409.

262. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(7):881-8. doi: [10.1016/j.jogc.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.004)

263. Smolarz B, Szylo K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *IJMS* [Internet]. 2021[cited 2024 Nov 27];22(19):10554. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8508982/pdf/ijms-22-10554.pdf> doi: [10.3390/ijms221910554](https://doi.org/10.3390/ijms221910554)

264. Spencer S, Lazaridis A, Grammatas A, Hirsch M. The treatment of endometriosis-associated infertility. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(5):300–14. doi: [10.1097/GCO.0000000000000806](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000806)

265. Sun TT, Chen SK, Li XY, Zhang JJ, Dai Y, Shi JH, et al. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III-IV Endometriosis: a Cohort with 6-10 years of Follow-up. *Adv Ther.* 2020;37(5):2159-68. doi: [10.1007/s12325-020-01299-w](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01299-w)

266. Sun XY, Liang Z. Effect of drug therapy on pregnancy rate, sex hormone levels and adverse reactions after laparoscopic surgery in patients with endometriosis and infertility. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(1):191-6. doi: [10.23812/20-458-L](https://doi.org/10.23812/20-458-L)

267. Sun Y, Zhang Y, Ma X, Jia W, Su Y. Determining Diagnostic Criteria of Unexplained Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Study of Two vs Three or More Implantation Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 18];12:619437. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8339466/pdf/fendo-12-619437.pdf> doi: [10.3389/fendo.2021.619437](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619437)

268. Supermaniam S, Thye WL. Laparoscopic cystectomy in treating women with endometrioma and pregnancy outcome – a case series. *Med J Malaysia.* 2021;76(1):29–34.

269. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];21(3):1135. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7036809/pdf/ijms-21-01135.pdf> doi:

[10.3390/ijms21031135](https://doi.org/10.3390/ijms21031135)

270. Tanaka Y, Hsueh AJ, Kawamura K. Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian incision to treat patients with ovarian infertility. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1355-7. doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.07.029](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.029)

271. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839-52. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00389-5)

272. Terzic M, Aimagambetova G, Garzon S, Bapayeva G, Ukybassova T, Terzic S, et al. Ovulation induction in infertile women with endometriotic ovarian cysts: current evidence and potential pitfalls. *Minerva Med*. 2020;111(1):50-61. doi: [10.23736/s0026-4806.19.06346-8](https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06346-8)

273. Tome M, Zwahlen E. Lived experience of infertility and in vitro fertilisation treatment. *Aust J Gen Pract*. 2023;52(5):295-7. doi: [10.31128/ajgp-09-22-6566](https://doi.org/10.31128/ajgp-09-22-6566)

274. Triantafyllidou O, Korompokis I, Chasiakou S, Bakas P, Kalampokas T, Simopoulou M, et al. Impact of Hysteroscopic Polypectomy on IVF Outcomes in Women with Unexplained Infertility. *J Clin Med*. 2024;13(16):47-55. doi: [10.3390/jcm13164755](https://doi.org/10.3390/jcm13164755)

275. Uchida M, Kobayashi O. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on the induced endometriosis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(9):1879-81. doi: [10.1271/bbb.130319](https://doi.org/10.1271/bbb.130319)

276. Vaduva CC, Constantinescu C, Serbanescu M, Dara L, Oancea MD, Carp-Veliscu A. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(18):8895-904. doi: [10.26355/eurrev\\_202309\\_33810](https://doi.org/10.26355/eurrev_202309_33810)

277. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-55. doi: [10.1007/s11154-021-09666-w](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w)

278. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Hermenegildo-Molina AL, Solís-Paredes M, Parra-Hernández S, Cruz-Orozco O, et al. Expression of membrane progesterone receptors in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 23];2020:2196024. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7376402/pdf/BMRI2020-2196024.pdf>  
[10.1155/2020/2196024](https://doi.org/10.1155/2020/2196024)

doi:

279. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E. Which treatments are effective for endometriosis-related infertility? *Fertil Steril.* 2020;113(2):328-9. doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.10.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.019)

280. Villanacci R, Bandini V, Ottolina J, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P. The pathogenesis of endometriosis: clues from the immunological evidence. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):275-82. doi: [10.23736/s2724-606x.21.04768-7](https://doi.org/10.23736/s2724-606x.21.04768-7)

281. Vuong LN, Pham TD, Ho TM, De Vos M. Outcomes of clinical in vitro maturation programs for treating infertility in hyper responders: a systematic review. *Fertil Steril.* 2023;119(4):540-9. doi: [10.1016/j.fertnstert.2023.01.046](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.046)

282. Wall DJ, Reinhold C, Akin EA, Ascher SM, Brook OR, Dassel M, et al. ACR Appropriateness Criteria® Female Infertility. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(Suppl 5):S113-24. doi: [10.1016/j.jacr.2020.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.018)

283. Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(6):927-34. doi: [10.1016/j.tjog.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002)

284. Wang R, van Eekelen R, Mochtar MH, Mol F, van Wely M. Treatment Strategies for Unexplained Infertility. *Semin Reprod Med.* 2020;38(1):48-54. doi: [10.1055/s-0040-1719074](https://doi.org/10.1055/s-0040-1719074)

285. Wu YS, Li XY, Dai Y, Zhang JJ, Shi JH, Leng JH. Clinical features and long-term outcomes after laparoscopic surgery in patients co-existing with ovarian endometrioma and deep infiltrating endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2021;56(12):842-8. doi: [10.3760/cma.j.cn112141-20211009-00576](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20211009-00576)

286. Yarmolinskaya M, Suslova E, Tkachenko N, Molotkov A, Kogan I. Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(Suppl 1):7-11. doi: [10.1080/09513590.2020.1816720](https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1816720)

287. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, Yu H, Yang H, Deng X. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother [Internet].* 2021[cited 2024 Nov 16];144:112001. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221007848?via%3Dihub> doi:  
[10.1016/j.biopha.2021.112001](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001)

288. Zar JH. Biostatistical analysis. 5th ed. Englewood, NJ: Pearson Education Limited; 2014. 756 p.

289. Zhang J, Lian N, Guo S, Xie X. Analysis of factors affecting pregnancy rate after laparoscopic surgery for infertility associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;297:214-20. doi: [10.1016/j.ejogrb.2024.04.034](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.04.034)

290. Zhang J, Wang L, Li C, Zhang H, Li R, Li M. Letrozole promotes the expression of integrin  $\alpha\beta 3$  and HOXA10 in endometrium of endometriosis. *Syst Biol Reprod Med.* 2022;68(2):121-8. doi: [10.1080/19396368.2021.2013577](https://doi.org/10.1080/19396368.2021.2013577)

291. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244–56. doi: [10.1056/NEJMra1810764](https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764)

292. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med [Internet].* 2020[cited 2024 Nov 29];9(5):1309. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291215/pdf/jcm-09-01309.pdf> doi: [10.3390/jcm9051309](https://doi.org/10.3390/jcm9051309)

293. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56. doi: [10.1056/nejmra1810764](https://doi.org/10.1056/nejmra1810764)

294. Zondervan KT, Missmer S, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, et al. Endometriosis classification systems: an international survey to map current knowledge and uptake. *Facts Views Vis Obgyn.* 2022;14(1):5-15. doi: [10.52054/fvvo.14.1.001](https://doi.org/10.52054/fvvo.14.1.001)

## ДОДАТОК А

### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. **Тофан БЮ.** Імуногістохімічне дослідження на рецептори мелатоніну 1А в різних об'єктах при ендометріозі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):60-7. doi: [10.24061/17270847.23.3.2024.50](https://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.50) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

2. **Тофан БЮ.** Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини. 2025;1:305-14. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

3. **Тофан БЮ, Бербець АМ.** Екстракорпоральне запліднення як метод лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):90-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15) (**Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4**) (*Дисертант проводив відбір пацієнтів, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

## Додаток А1

### *Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. **Тофан БЮ.** Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз асоційованого безпліддя. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 241-2. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

2. **Тофан БЮ.** Експресія рецепторів до мелатоніну 1a в ектопічному ендометрію, клітинах очеревини та яєчника. В: Матеріали 106-ї підсумкова наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025, с. 246. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

**Додаток Б1****Анкетування пацієнта  
(до операційна анкета)**

(П.І.Б.) \_\_\_\_\_

Дайте будь ласка відповіді, коротко так\ні та відповідну кількість балів, на питання стосовно вашої менструації та статевого життя:

1. У вас болючі менструації?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:

2. У Вас буває біль по низу живота в не залежності від дня циклу?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:

Б) Як часто? (1 майже відсутня, 10 завжди (хронічна тазова біль))

3. Чи наявні у Вас темно-коричневі виділення з статевих шляхів, до або після менструальних виділень?

4. Чи відчуваєте біль\дискомфорт під час статевого життя?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:



**Додаток Б2****Анкетування пацієнта  
(після оперативного втручання)**

(П.І.Б.) \_\_\_\_\_

Дайте будь ласка відповіді, коротко так\ні та відповідну кількість балів, на питання стосовно вашої менструації та статевого життя:

1. У вас болючі менструації?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:

2. У Вас буває біль по низу живота в не залежності від дня циклу?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:

Б) Як часто? (1 майже відсутня, 10 завжди (хронічна тазова біль))

3. Чи наявні у Вас темно-коричневі виділення з статевих шляхів, до або після менструальних виділень?

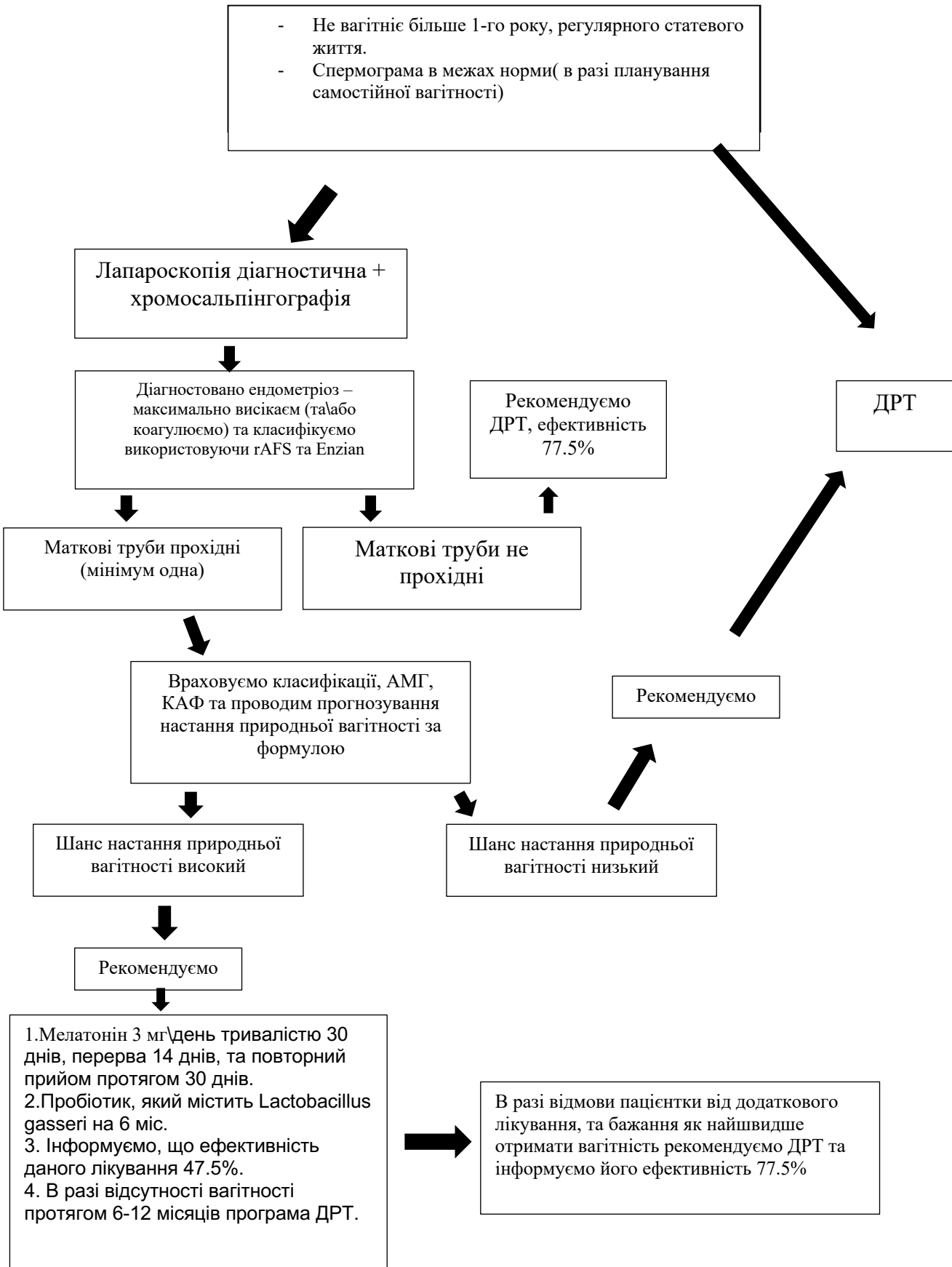
4. Чи відчуваєте біль\дискомфорт під час статевого життя?

А) Якщо ТАК, то оцініть болючість від 1 до 10:

5. Чи відчули Ви позитивний вплив операції на якість життя та менструацій?

А) Якщо ТАК, то оцініть позитивний ефект від 1 до 10:

**Додаток Б3**  
**Маршрут пацієнтка**  
**(клінічна рекомендація)**



## Додаток В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Центральна міська  
лікарня» ЧМР

генеральний директор

Сердюкова Світлана

Олександрівна

31.03.2025



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Тофан Богдан Юрійович.
3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з застосуванням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро» Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини, 2025, 176(1), с. 305-314. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314)
4. **Місце впровадження:** КНП «Центральна міська лікарня» ЧМР, м.Чернівці, вул. Героїв Майдану 226.
5. **Термін впровадження:** березень 2024 – березень 2025
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності настання самостійної вагітності при безпліддя та ендометріозі.
7. **Заклучення, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.  
Відповідальний за впровадження:

Підпис

(відповідальний за впровадження)

«31» березня 2025р.

## Додаток В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Чернівецький обласний  
перинатальний центр»  
медичний директор  
Ринжук Василь Євгенович  
31.03.2025



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Тофан Богдан Юрійович.
3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з застосуванням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро» Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини, 2025, 176(1), с. 305-314. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314)
4. **Місце впровадження:** КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» ЧМР, м.Чернівці, вул. Буковинська 1А.
5. **Термін впровадження:** березень 2024 – березень 2025
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності настання самостійної вагітності при безпліддя та ендометріозі.
7. **Заклучення, пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:



Підпис

(відповідальний за впровадження)

«31» березня 2025р.

## Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Пологовий будинок» РМР

Директор  
Світлана Іванівна Муравська

31.03.2025

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Тофан Богдан Юрійович.
3. Джерело інформації: Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з застосуванням лапароскопічної хірургії та запліднення in vitro» Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини, 2025, 176(1), с. 305-314. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314)
4. Місце впровадження: КНП «Пологовий будинок» РМР, м. Рівне, вул. Медична 7.
5. Термін впровадження: березень 2024 – березень 2025
6. Ефективність впровадження: Підвищення ефективності настання самостійної вагітності при безпліддя та ендометріозі.
7. Заключення, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.  
Відповідальний за впровадження:

Підпис

(відповідальний за впровадження)

Зав. від. Олександр Гіменко

«31» березня 2025р.

## Додаток В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Тофан Богдан Юрійович.
3. Джерело інформації: Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з застосуванням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро» Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини, 2025, 176(1), с. 305-314. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314)
4. Місце впровадження: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м.Чернівці, вул. Головна 137.
5. Термін впровадження: березень 2024 – березень 2025
6. Ефективність впровадження: Підвищення ефективності настання самостійної вагітності при безпліддя та ендометріозі.
7. Заключення, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.  
Відповідальний за впровадження:

Підпис



(відповідальний за впровадження)

«31» березня 2025р.

## Додаток В5

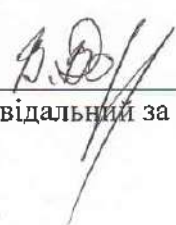
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДНП «Прикарпатський центр  
репродукції людини» МОЗ  
Українигенеральний директор  
Головчак Ігор Степанович  
31.03.2025

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Тофан Богдан Юрійович.
3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з застосуванням лапароскопічної хірургії та запліднення ін вітро» Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності у жінок з безпліддям при ендометріозі з використанням математичної моделі та лапароскопічної хірургії. Вісник проблем біології і медицини, 2025, 176(1), с. 305-314. doi: [10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-1-176-305-314)
4. **Місце впровадження:** Державне некомерційне підприємство «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України, м. Івано-Франківськ, вул. Чорновола 51Г.
5. **Термін впровадження:** березень 2024 – березень 2025
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності настання самостійної вагітності при безпліддя та ендометріозі.
7. **Заключення, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.  
Відповідальний за впровадження:

Підпис

  
 (відповідальний за впровадження)

«31» березня 2025р.