

С. В. Хміль, Н. Я. Петришин
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МОЗ УКРАЇНИ
МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР “КЛІНІКА ПРОФЕСОРА СТЕФАНА ХМІЛЯ”, ТЕРНОПІЛЬ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ У БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

Вступ. Безпліддя є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності. Допоміжні репродуктивні технології на сьогодні – найефективніший метод лікування всіх форм безпліддя. У деяких наукових дослідженнях повідомлялося про взаємозв'язок між лейоміомою та хронічним запаленням слизової оболонки матки. Доведено негативний вплив цих патологій на репродуктивну функцію жінок: вони спричиняють порушення рецепторної функції ендометрія та, як наслідок, викликають безпліддя, неуспішні повторні імплантації ембріонів у циклах екстракорпорального запліднення, мимовільні ранні й пізні аборти, передчасні пологи.

Мета дослідження – вивчити вплив схеми лікування хронічного ендометриту на гормональний профіль безплідних пацієнток на тлі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

Методи дослідження. Проведено клінічне обстеження і порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних 100 безплідних жінок на тлі коморбідного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту. Пацієнток було поділено на дві досліджувані групи залежно від запропонованої схеми лікування хронічного ендометриту й окремо створено групу контролю.

Результати й обговорення. Модифікована схема лікування зумовлювала достовірне зменшення концентрації фолікулостимулювального гормону, збільшення співвідношення лютеїнізуючого гормону до фолікулостимулювального, зниження рівня прогестерону на 2–3-й день менструального циклу та його зростання на 21-й день циклу. В групі пацієнток, які одержували модифіковану схему лікування хронічного ендометриту з прегравідарною підготовкою, достовірно більшою була кількість отриманих ооцитів і бластоцист, а також частота настання вагітності та пологів порівняно з групою пацієнток, яким проводили стандартну терапію.

Висновки. Враховуючи важливий вплив статевих гормонів на процес імплантації та перебіг вагітності, що часто є зміненим у пацієнток із хронічним ендометритом на тлі лейоміоми матки, необхідні ретельний моніторинг і корекція гормонального профілю безплідних пацієнток за рахунок вибору оптимальної методики лікування цих гінекологічних патологій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; лейоміома матки; хронічний ендометрит; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення; статеві гормони; лікування; PRP-терапія ендометрія.

ВСТУП. Безпліддя є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності. За даними ВООЗ, приблизно 17,6 мільйона людей у світі стикались із проблемою безпліддя [1]. Новітніми технологіями для лікування безпліддя в сучасній репродуктивній медицині є методики допоміжних репродуктивних технологій. На сьогодні це найефективніший метод лікування всіх форм безпліддя. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) є передовою методикою допоміжних репродуктивних технологій, яка, згідно з даними світової статистики, допомагає успішно лікувати близько 50 % випадків безпліддя [2].

© С. В. Хміль, Н. Я. Петришин, 2023.

Для досягнення ефективності лікування безпліддя на основну увагу заслуговують не лише його своєчасна діагностика, обстеження чи лікування подружжя. Якісна прегравідарна підготовка, лікування соматичної і гінекологічної патології, модифікація способу життя, вибір оптимального методу лікування та оцінка стану порожнини матки відіграють ключову роль у настанні та пролонгуванні бажаної вагітності. Вищеперелічені умови не лише підвищують ефективність циклів ЕКЗ, але також дозволяють уникнути виникнення репродуктивних невдач, включаючи повторні неуспішні імплантації ембріонів та ранні мимовільні аборти.

Протягом останнього часу особливу увагу приділяють вивченню впливу пухлинних і запальних процесів стану тіла та порожнини матки на репродуктивну функцію жінки. У деяких наукових дослідженнях повідомлялося про взаємозв'язок між лейоміомою та хронічним запаленням слизової оболонки матки [3]. Враховуючи цю гіпотезу, можна запобігти утворенню і рецидиву міоматозних вузлів шляхом діагностики та лікування запального процесу.

Лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи жінки. Її поширеність коливається в межах від 30 до 70 % серед жінок дітородного віку [4]. Міома матки клінічно проявляється порушенням менструального циклу, рясними менструаціями та, як наслідок, призводить до виникнення анемії. Окрім того, лейоміома матки пов'язана з виникненням безпліддя і несприятливими акушерськими наслідками, а саме мимовільними викиднями та неуспішними імплантаціями [3]. До факторів ризику, що призводять до розвитку лейоміоми матки, слід віднести: вік, расову приналежність, індекс маси тіла, спадкову схильність, репродуктивні фактори, гормональний фон (зокрема дисбаланс рівня статевих гормонів у крові), особливості способу життя (харчування, шкідливі звички, стрес, фізичну активність, зловживання кофеїном), фактори зовнішнього середовища та супутню соматичну патологію (наявність інфекційних, ендокринних чи серцево-судинних захворювань) [4, 5]. Фіброматозні вузли можуть спричинити виникнення деформації порожнини матки, що може перешкоджати процесу імплантації ембріона. Вплив міоми на результат вагітності в основному пов'язаний з її розташуванням, кількістю та розміром міоматозних вузлів. Інтрамуральна та субсерозна міома може незначно впливати на процес настання та клінічний перебіг вагітності. Субмукозна лейоміома може зменшити частоту імплантації і настання вагітності в безплідних пацієнток, які проходять лікування шляхом ЕКЗ. Механізм, що перешкоджає настанню імплантації, включає в себе виникнення посилення скорочень міометрія матки, аномальну васкуляризацію та невпорядкований профіль цитокінів. Відповідно, в таких жінок спостерігають нижчий рівень імплантації та частоти живонародження [6]. Імовірність розвитку лейоміоми матки може бути збільшена в 3,7 раза після трьох випадків запальних процесів органів малого таза, в 3,2 раза після перенесення хламідійної інфекції та в 5,3 раза після використання внутрішньоматкових спіралей [7]. У наукових дослідженнях є дані про взаємозв'язок виникнення лейоміоми матки на тлі запального процесу та хронічного запалення. Також

наявні дані про те, що підвищення концентрації протеїну позаклітинного матриксу, експресія цитокінів, загальні запальні процеси та локальні хронічні запалення в ендометрії можуть призводити до утворення фіброматозних вузлів [8–10].

Хронічний ендометрит являє собою персистувальне запалення ендометрія, яке в'яло перебігає. Нерідко це безсимптомний процес. Найчастішими клінічними симптомами при хронічному ендометриті є аномальні маткові кровотечі, хронічний тазовий біль, даспареунія та патологічні виділення з піхви [11].

Вважають, що хронічний ендометрит викликають різні інфекційні фактори, такі, як бактерії, віруси, грибки та найпростіші мікроорганізми, але точної причини виникнення хронічного ендометриту на сьогодні до кінця не з'ясовано [11]. Епідеміологічно його діагностують приблизно у 2,8–67,6 % пацієнток із безпліддям та повторними невдалими імплантаціями ембріонів. Золотим стандартом для діагностики хронічного ендометриту вважають визначення наявності плазматичних клітин у стромальному шарі ендометрія, яких у нормі ніколи немає у здоровому ендометрії, що підтверджує існування безперервної імунної відповіді на певний інфекційний агент в ендометрії [12].

Накопичено наукові докази щодо побічних ефектів впливу хронічного ендометриту на результати лікування шляхом використання допоміжних репродуктивних технологій. Хронічний ендометрит погіршує процес імплантації, впливаючи на децидуалізацію ендометрія, та призводить до поганих результатів стосовно настання вагітності в жінок із повторними невдалими імплантаціями ембріонів у циклах ЕКЗ перед підготовкою до ембріотрансферу [13]. Неуспішну імплантацію може викликати порушення рецепторної функції ендометрія, як раніше вже згадувалось, при наявності персистувального запального процесу в ендометрії. Незначні зміни рецепторної функції ендометрія можуть зумовити порушення функції плаценти та, як наслідок, є причинним фактором виникнення прееклампсії чи впливають на внутрішньоутробний розвиток плода. Більш серйозні порушення сприйнятливості ендометрія можуть призводити до ранніх мимовільних викиднів, а при повній втраті рецепторної функції – до безпліддя [14]. У нормі рецепторна функція ендометрія регулюється шляхом послідовного впливу стероїдних гормонів, естрогенів та прогестерону. Естрогени сигналізують про процес проліферації слизової оболонки матки в періовуляторний період та індукують збільшення експресії рецепторів прогестерону [14, 15]. Враховуючи важливу роль естрогену у фазу проліферації, доведено те, що

надлишок його може негативно вплинути на рецепторну функцію. Рецептор естрогену-альфа (ER- α) регулюється у відповідь на вплив естрогенів у проліферативну фазу. Пригнічення регуляції естрогенових рецепторів прогестероном у секреторну фазу необхідне для імплантації ембріона. Після овуляції прогестерон викликає серйозні клітинні зміни в ендометрії, які потрібні для створення рецептивного ендометрія та підтримки вагітності на ранніх термінах. У нормі в овуляторних менструальних циклах імплантація може відбуватися протягом декількох днів. За допомогою гістологічного датування і транскриптомічних досліджень було підраховано, що вікно імплантації відбувається між 20-м і 24-м днями циклу. Це вікно імплантації також можна штучно створити шляхом послідовного використання екзогенних препаратів естрогенів і прогестерону [16].

Враховуючи важливий вплив статевих гормонів на процес імплантації, який часто змінюється в пацієнок із хронічним ендометритом і лейоміомою матки, необхідно ретельно моніторити та корегувати гормональний профіль у ході лікування цих гінекологічних патологій з метою уникнення репродуктивних невдач. На сьогодні в протоколах ЕКЗ немає ідеального протоколу лікування хронічного ендометриту в жінок із безпліддям. Першою лінією лікування залишається антибактеріальна терапія, хоча на сьогодні трапляються наукові публікації щодо ефективності використання PRP- та антиоксидантної терапії, гестагенів і філграстиму в комплексному лікуванні хронічного ендометриту.

Поєднаний перебіг лейоміоми матки і хронічного ендометриту не є рідкістю та все частіше трапляється в безплідних жінок, при невиношуванні вагітності й невдалих повторних імплантаціях. Саме тому лікарям-репродуктологам потрібно зважати на фактори ризику виникнення хронічного запалення слизової оболонки порожнини матки, проводити ретельний скринінг на визначення маркерів хронічного ендометриту перед ембріотрансфером та відповідне лікування супутніх гінекологічних захворювань.

Мета дослідження – вивчити вплив схеми лікування хронічного ендометриту на гормональний профіль безплідних пацієнок на тлі поєданого перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорально запліднення.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведено клінічне обстеження і порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних 100 безплідних жінок на тлі коморбідного перебігу лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які проходили ліку-

вання безпліддя в медичному центрі “Клініка професора Стефана Хміля” в м. Тернополі. Пацієнок було поділено на дві основні досліджувані групи залежно від запропонованої схеми лікування хронічного ендометриту й окремо створено групу контролю. У всіх трьох групах контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) суперовуляції здійснювали за коротким протоколом з антагоністом гонадотропін-рилізінг-гормону.

У 1-шу клінічну групу було включено 42 пацієнтки (32,31 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які отримали загальноприйнятту терапію хронічного ендометриту після проведення контрольованої овуляторної стимуляції суперовуляції. До 2-ї досліджуваної групи ввійшли 58 пацієнок (44,62 %) із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту, які після виконання КОС пройшли антибактеріальну терапію в комплексі з внутрішньоматковим введенням препарату філграстиму на 5–6–7-й дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія на 10–12-й дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту за схемою, яку ми модифікували. Згідно з обраним протоколом ЕКЗ, до виконання КОС та після проведення пункції фолікулів до дня ембріотрансферу в кріоциклі пацієнтки додатково отримували терапію вітамінним комплексом з інозитолом “FT500Plus” по 1 саше 1 раз на добу, препаратом альфа-ліпоєвої кислоти “Pelvidol” у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців та курс пробіотиків для відновлення мікробіому порожнини матки. В обох групах було проведено відтерміноване перенесення ембріонів у протоколах кріоциклу через 3–4 місяці в природному циклі з призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. Групу контролю становили 30 жінок (23,07 %) із безпліддям, пов’язаним з чоловічим фактором. У цій групі підготовку до перенесення ембріонів здійснювали в кріоциклі з використанням замісної гормональної терапії або в природному циклі.

Пацієнткам обох досліджуваних груп та групи контролю проводили лабораторне дослідження гормонального профілю методом ІФА (визначення концентрації антимюллерового (АМГ), фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину, прогестерону, естрадіолу на 2–3-й день менструального циклу, прогестерону – на 21-й день циклу, естрадіолу та прогестерону – в день призначення тригера овуляції, тестостерону в сироватці крові) до та після лікування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням комп'ютерних програм STATISTICA 7.0 та Microsoft Excel. Кількісні величини описували з урахуванням кількості досліджуваних груп, відповідності нормальному розподілу, а також рівності дисперсій. Статистично достовірним було значення $p < 0,05$.

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

Аналіз структурного розподілу пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом за формами безпліддя встановив практично однакову частоту первинного безпліддя в 1-й і 2-й досліджуваних групах (38,10 та 37,94 % відповідно), як і вторинного безпліддя (61,90 та 62,06 % відповідно). Достовірну різницю виявлено щодо контрольної групи жінок, серед яких більшість мала первинне безпліддя (63,33 %), а решта (36,67 %) – вторинне ($p < 0,05$) (рис. 1).

При порівнянні показників гормонального профілю до та після лікування хронічного ендометриту в протоколах ЕКЗ виявлено ряд закономірностей, пов'язаних з обраною схемою лікування (табл. 1).

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

Концентрація ЛГ була достовірно нижчою до лікування як у 1-й, так і в 2-й досліджуваних

групах щодо групи контролю ($p < 0,001$). Показання його рівня після лікування більшою мірою відзначено в 2-й досліджуваній групі ((8,14±1,81) МО/л), що є статистично достовірним стосовно показника до лікування.

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

На основі виявлених змін концентрації ЛГ та ФСГ змінювалося співвідношення цих гонадотропнів. Нормальний фолікулогенез відбувався при оптимальному співвідношенні ЛГ/ФСГ у межах від 1,5 до 2,0. Достовірно менше співвідношення ЛГ/ФСГ виявлено до лікування в 1-й (0,63±0,54) та 2-й (0,65±0,77) досліджуваних групах стосовно групи контролю (1,52±0,87). Втім обрана модифікована схема лікування, як згадувалось вище, зумовлювала зниження концентрації ФСГ і, відповідно, збільшення співвідношення щодо початкового рівня виключно у 2-й досліджуваній групі (1,18±1,23), тоді як застосування стандартної терапії суттєво не впливало на ці показники (0,73±0,39).

Достовірно нижчу концентрацію естрадіолу було виявлено в пацієнок 1-ї і 2-ї досліджуваних груп стосовно групи контролю. Підвищення його рівня спостерігали у групі пацієнок, які одержували модифіковану схему лікування ((85,23±14,76) пг/мл), порівняно з групою пацієнок, яким проводили стандартну терапію ((66,38±11,23) пг/мл). Водночас у день введення тригера достовірно найнижчою концентрація

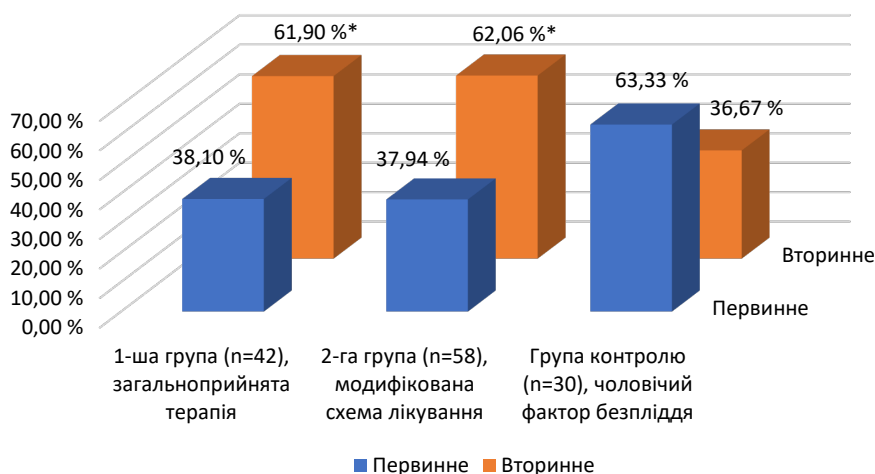


Рис. 1. Структурний розподіл пацієнок, включених у дослідження, за формами безпліддя. Примітка. * – статистично достовірне значення щодо групи контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Концентрація основних гонадотропних і статевих гормонів до та після лікування (Mean±SD)

Показник	Група пацієнтів			P
	1-ша (n=42), загальноприйнята терапія	2-га (n=58), модифікована схема лікування	контроль (n=30), чоловічий фактор безпліддя	
АМГ до лікування, нг/мл	1,50±0,65	1,57±0,81	2,54±0,76	p ₁₋₂ =0,645 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
АМГ після лікування, нг/мл	1,49±0,67	1,55±0,82	2,52±0,73	p ₁₋₂ =0,698 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
ЛГ на 2–3-й день менструального циклу до лікування, МО/л	6,81±1,28	6,65±1,78	9,81±0,71	p ₁₋₂ =0,620 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
ЛГ на 2–3-й день менструального циклу після лікування, МО/л	7,03±1,75	8,14±1,81 [#]	9,48±1,27	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
ФСГ на 2–3-й день менструального циклу до лікування, МО/л	10,53±1,27	10,31±1,13	6,47±1,38	p ₁₋₂ =0,898 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,05*
ФСГ на 2–3-й день менструального циклу після лікування, МО/л	9,78±1,08	6,92±1,46 [#]	6,28±1,45	p ₁₋₂ =0,145 p ₁₋₃ =0,052 p ₂₋₃ =0,780
Співвідношення ЛГ/ФСГ до лікування	0,63±0,54	0,65±0,77	1,52±0,87	p ₁₋₂ =0,984 p ₁₋₃ =0,363 p ₂₋₃ =0,485
Співвідношення ЛГ/ФСГ після лікування	0,73±0,39	1,18±1,23	1,51±0,79	p ₁₋₂ =0,762 p ₁₋₃ =0,339 p ₂₋₃ =0,855
Естрадіол на 2–3-й день менструального циклу до лікування, пг/мл	60,85±10,45	57,55±12,62	91,84±15,23	p ₁₋₂ =0,849 p ₁₋₃ =0,086 p ₂₋₃ =0,101
Естрадіол на 2–3-й день менструального циклу після лікування, пг/мл	66,38±11,23	85,23±14,76	93,97±16,08	p ₁₋₂ =0,343 p ₁₋₃ =0,160 p ₂₋₃ =0,714
Естрадіол у день введення тригера, пг/мл	295,49±13,87	365,24±18,78	359,05±16,83	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ =0,830
Пролактин на 2–3-й день менструального циклу до лікування, мкг/л	14,19±2,81	14,55±2,24	10,18±2,46	p ₁₋₂ =0,478 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Пролактин на 2–3-й день менструального циклу після лікування, мкг/л	12,77±3,19	9,40±2,63	9,35±2,75	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,911
Прогестерон на 2–3-й день менструального циклу до лікування, нг/мл	1,48±0,34	1,43±0,56	0,76±0,31	p ₁₋₂ =0,609 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Прогестерон на 2–3-й день менструального циклу після лікування, нг/мл	1,16±0,28	0,89±0,19	0,68±0,27	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Прогестерон на 21–23-й дні менструального циклу до лікування, нг/мл	13,22±1,89	12,94±1,80	23,49±1,41	p ₁₋₂ =0,454 p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
Прогестерон на 21–23-й дні менструального циклу після лікування, нг/мл	14,10±0,71	21,98±1,69 [#]	22,80±1,76	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,036

Показник	Група пацієнок			P
	1-ша (n=42), загальноприйнята терапія	2-га (n=58), модифікована схема лікування	контроль (n=30), чоловічий фактор безпліддя	
Прогестерон у день введення тригера, нг/мл	1,20±0,43	0,89±0,36	0,85±0,41	$p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,639$
Тестостерон до лікування, нг/мл	1,54±1,04	1,63±1,13	1,44±0,56	$p_{1-2}=0,685$ $p_{1-3}=0,633$ $p_{2-3}=0,389$
Тестостерон після лікування, нг/мл	1,43±1,12	1,37±1,24	1,30±0,72	$p_{1-2}=0,804$ $p_{1-3}=0,579$ $p_{2-3}=0,776$

Примітки:

1. * – статистично достовірні результати.

2. # – достовірна відмінність між рівнями гормонів до та після лікування.

естрадіолу була в 1-й досліджуваній групі стосовно 2-ї досліджуваної та групи контролю ($p<0,05$).

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

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

Протилежну тенденцію виявлено при порівнянні концентрації прогестерону на 21–23-й дні. Достовірно нижчий його рівень до лікування спостерігали в основних досліджуваних групах. Підвищення концентрації прогестерону після лікування відмічено у групі пацієнок, які одержували модифіковану схему лікування ((21,98±1,69) нг/мл), що було зіставним з результатами групи контролю ((22,80±1,76) нг/мл). Варто зазначити, що найбільший показник прогестерону в день введення тригера виявлено в 1-й досліджуваній групі ((1,20±0,43) нг/мл), що було достовірним щодо 2-ї досліджуваної та групи контролю ($p<0,001$).

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

Отже, модифікована схема лікування зумовлювала достовірне зменшення концентрації ФСГ,

збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ, зниження рівня прогестерону на 2–3-й день менструального циклу та його зростання на 21–23-й дні циклу порівняно з показниками групи жінок, яким проводили стандартну терапію. Зважаючи на виявлені закономірності змін гормонального профілю в пацієнок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом після лікування, проведеного за різними схемами, наступним етапом стало порівняння його ефективності та впливу на клінічні результати застосування допоміжних репродуктивних технологій, а саме протоколів стимуляції супероуляції з наступними кріоциклами підготовки до ембріотрансферу в програмах ЕКЗ.

Оцінювали ряд показників, основними з яких були кількість фолікулів діаметром ≥ 18 мм і, відповідно, кількість отриманих ооцитів та вихід бластоцист (табл. 2).

Достовірно нижчою щодо групи контролю була кількість фолікулів як у 1-й, так і в 2-й досліджуваних групах. Проте за кількістю отриманих ооцитів не було виявлено статистичної різниці між групою пацієнок, які одержували модифіковану схему лікування, і групою контролю, тоді як найбільший вихід бластоцист (4,25±0,63) реєстрували саме в 2-й досліджуваній групі ($p<0,05$).

Результативність ЕКЗ, у тому числі кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу, оцінювали за показниками настання вагітності. При зіставленні частоти настання вагітності, зокрема клінічної, та частоти термінових пологів достовірно вищими були показники групи пацієнок, які одержували модифіковану схему лікування, порівняно з групою пацієнок, яким проводили загальноприйнятну терапію (рис. 2).

Частота настання клінічної вагітності у 2-й досліджуваній групі була на 13,22 % вищою порівняно з 1-ю групою, а частота термінових пологів – на 13,05 % відповідно.

Таблиця 2 – Результати стимуляції суперовуляції в пацієнток досліджуваних груп та групи контролю (Mean±SD)

Показник	Група пацієнток			P
	1-ша (n=42), загальноприйнята терапія	2-га (n=58), модифікована схема лікування	контроль (n=30), чоловічий фактор безпліддя	
Кількість фолікулів діаметром ≥18 мм	12,15±1,22	13,55±0,93	15,75±1,56	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ <0,05*
Кількість отриманих ооцитів	10,62±2,45	11,25±2,91	12,05±2,10	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ >0,05
Вихід бластоцист	3,32±1,02	4,25±0,63	4,05±1,93	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ >0,05

Примітка. * – статистично достовірні результати.

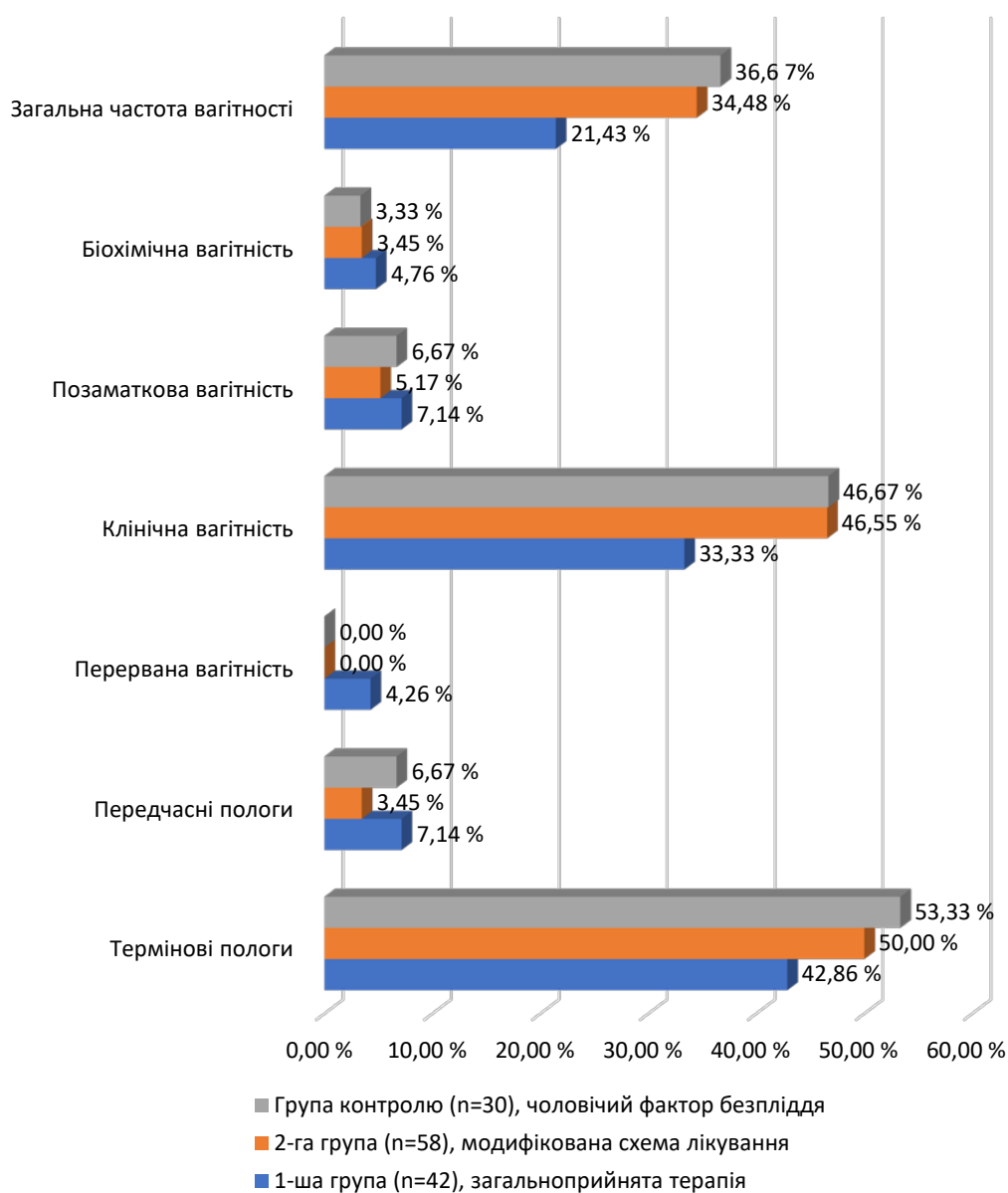


Рис. 2. Клінічні результати кріоциклів підготовки до ембріотрансферу в програмах екстракорпорального запліднення в жінок, включених у дослідження.

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

ВИСНОВКИ. Застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту разом із прегравідарною терапією під час лікування безпліддя шляхом ЕКЗ у пацієнок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту покращує показники гормонального профілю пацієнок та клінічні результати лікування, а саме:

1. Достовірне зменшення концентрації ФСГ, збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ, зниження рівня прогестерону на 2–3-й день менструального циклу та його зростання на 21–23-й дні

циклу реєструють у групі пацієнок, які після виконання КОС пройшли антибактеріальну терапію в комплексі з внутрішньоматковим введенням препарату філграстиму на 5–6–7-й дні менструального циклу та проведенням процедури PRP-терапії ендометрія на 10–12-й дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту за схемою, яку ми модифікували, щодо групи пацієнок, яким проводили стандартну терапію.

2. Більшу кількість отриманих ооцитів та вищий вихід бластоцист спостерігають у групі пацієнок, які отримували як прегравідарну підготовку вітамінний комплекс з інозитолом “FT500Plus” і препарат альфа-ліпоєвої кислоти “Pelvidol” за 2–3 місяці перед протоколом КОС.

3. У комплексі це сприяє підвищенню частоти настання клінічної вагітності та частоти термінових пологів на 13,22 і 13,05 % відповідно щодо групи пацієнок, яким проводили стандартну терапію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Infertility prevalence estimates: 1990–2021 [Electronic resource] / World Health Organization. – 2023.

2. Ashley M. Eskew A history of developments to improve in vitro fertilization [Electronic resource] / Ashley M. Eskew, Emily S. Jungheim // Missouri medicine. – 2017. – **114**, No. 3. – P. 156.

3. The association between chronic endometritis and uterine fibroids [Electronic resource] / Atoosa Etezadi, Roya Kabodmehri, Seyedeh H. Sharami [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2022. – **11**, No. 2. – P. 653. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21

4. Giuliani E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E. E. // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2020. – **149**. – P. 3–9.

5. Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy [Electronic resource] / Yequn Chen, Mengyue Lin, Pi Guo [et al.] // Journal of Hypertension. – 2020. – Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002729>

6. Ma J. Recurrent implantation failure: a comprehensive summary from etiology to treatment [Electronic resource] / Junying Ma, Wenyan Gao, Da Li // Frontiers in endocrinology. – 2023. – **13**. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>

7. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies† [Electronic resource] / Abdelrahman AlAshqar, Lauren Reschke, Gregory W Kirschen [et al.] // Biology of Reproduction. – 2021. – **105**, No. 1. – P. 7–31. <https://doi.org/10.1093/biolre/ibab054>

8. Endometriosis and uterine fibroids and their associations with elevated c-reactive protein and leukocyte telomere length among a representative sample

of U.S. women: data from the national health and nutrition examination survey, 1999–2002 [Electronic resource] / Jessica L. Gleason, Marie E. Thoma, Naomi Z. Willinger [et al.] // Journal of Women's Health. – 2021. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0044>

9. Uterine fibroids and risk of hypertension: implication of inflammation and a possible role of the renin-angiotensin-aldosterone system [Electronic resource] / Decio Armanini, C. Sabbadin, Gabriella Dona [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2018. – **20**, No. 4. – P. 727–729. <https://doi.org/10.1111/jch.13262>

10. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells [Electronic resource] / Monia Orciani, Miriam Caffarini, Alessandra Biagini [et al.] // Stem Cells International. – 2018. – **2018**. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1155/2018/1716246>

11. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells [Electronic resource] / Di Wu, Fuminori Kimura, Luyi Zheng [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2017. – **15**, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>

12. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome [Electronic resource] / Kimiko Hirata, Fuminori Kimura, Akiko Nakamura [et al.] // BMC Women's Health. – 2021. – **21**, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>

13. A case of discrepancy between three ERA tests in a woman with repeated implantation failure complicated by chronic endometritis [Electronic resource] / Kuniaki Ota, Toshifumi Takahashi, Junichiro Mitsui [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2022. – **22**, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05241-6>

14. Lessey B. A. What exactly is endometrial receptivity? [Electronic resource] / Bruce A. Lessey, Steven L. Young // *Fertility and Sterility*. – 2019. – **111**, No. 4. – P. 611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
15. Moustafa S. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure [Electronic resource] / Sarah Moustafa, Steven Young // *F1000Research*. –

2020. – **9**. – P. 208. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22403.1>

16. Büşra Alan Innovative approach: platelet-rich plasma and in vitro fertilization [Electronic resource] / Büşra Alan, Ayşe Safiye Genç, Oytun Erbaş // *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*. – 2023. – **4**, No. 2. – P. 110.

REFERENCES

1. World Health Organization. (2023). *Infertility prevalence estimates: 1990–2021*.
2. Eskew, A.M., & Jungheim, E.S. (2017). A history of developments to improve in vitro fertilization. *Missouri Medicine*, *114* (3), 156.
3. Kabodmehri, R., Etezadi, A., Sharami, S.H., Ghanaei, M.M., Hosseinzadeh, F., Heirati, S.F.D., & Pourhabibi, Z. (2022). The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *11*(2), 653.
4. Giuliani, E., As-Sanie, S., Marsh, E.E. (2020). Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, *149*, 3-9.
5. Chen, Y., Lin, M., Guo, P., Xiao, J., Huang, X., Xu, L., ... & Tan, X. (2021). Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *Journal of Hypertension*, *39*(5), 1002.
6. Ma, J., Gao, W., & Li, D. (2023). Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1061766.
7. AlAshqar, A., Reschke, L., Kirschen, G.W., & Borahay, M.A. (2021). Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. *Biology of Reproduction*, *105*(1), 7-31.
8. Gleason, J.L., Thoma, M. E., Zukerman Willinger, N., & Shenassa, E.D. (2022). Endometriosis and uterine fibroids and their associations with elevated C-reactive protein and leukocyte telomere length among a representative sample of US women: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Journal of Women's Health*, *31*(7), 1020-1028.
9. Armanini, D., Sabbadin, C., Donà, G., Bordin, L., Marin, L., Andrisani, A., & Ambrosini, G. (2018). Uterine

fibroids and risk of hypertension: implication of inflammation and a possible role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *The Journal of Clinical Hypertension*, *20*(4), 727.

10. Orciani, M., Caffarini, M., Biagini, A., Lucarini, G., Delli Carpini, G., Berretta, A., ... & Ciavattini, A. (2018). Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem Cells International*, 2018.

11. Wu, D., Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata, K., ... & Murakami, T. (2017). Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *15*(1), 1-10.

12. Hirata, K., Kimura, F., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hanada, T., ... & Murakami, T. (2021). Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Women's Health*, *21*(1), 1-11.

13. Ota, K., Takahashi, T., Mitsui, J., Kuroda, K., Hiraoka, K., & Kawai, K. (2022). A case of discrepancy between three ERA tests in a woman with repeated implantation failure complicated by chronic endometritis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *22*(1), 1-7.

14. Lessey, B.A., & Young, S.L. (2019). What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*, *111*(4), 611-617.

15. Moustafa, S., & Young, S.L. (2020). Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Research*, 9.

16. Alan, B., Genç, A.S., & Erbaş, O. (2023). Innovative Approach: Platelet-Rich Plasma and In Vitro Fertilization. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*, *4*(2), 110-115.

Отримано 17.08.2023

Адреса для листування: С. В. Хміль, медичний центр "Клініка професора Стефана Хміля", вул. Шептицького, 1Б, Тернопіль, 46002, Україна, e-mail: klinika_khmil@ukr.net.

HORMONAL PROFILE CHANGES COMPARISON IN INFERTILE WOMEN WITH LEIOMYOMA AND CHRONIC ENDOMETRITIS DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME

Summary

Introducton. Infertility nowadays is a current medical and social issue. Assisted reproductive technologies is currently the most effective method of infertility treatment. Some scientific studies report about the correlation between uterus fibroids and chronic endometritis. The negative effect of these pathologies on women's reproductive health has been proven, causing dysfunction of endometrial receptivity and as a result, infertility, repeated implantation failure in IVF protocols, miscarriages and premature birth.

The aim of the study – to investigate the influence of different treatment schemes on the hormonal profile in infertile patients with leiomyoma and chronic endometritis comorbidity.

Research Methods. Clinical examination and comparative analysis of clinical and anamnestic data of 100 infertile women with uterine leiomyoma and chronic endometritis comorbidity. The patients were divided into two research groups depending on the proposed treatment scheme for chronic endometritis and a separately formed a control group.

Results and Discussion. The modified treatment scheme resulted in a significant FSH level decreasing, an increasing of the FSH/LH ratio, decreasing of the progesterone level on 2–3 days of the menstrual cycle and an increasing of its concentration on 21st day. In the group of the modified treatment scheme of chronic endometritis with pregravid preparation the number of retrieved oocytes and blastocysts, as well as pregnancy rate and childbirth were probably higher compared to the group of standard therapy.

Conclusions. Considering the important influence of sex hormones on the process of implantation and pregnancy, which is often changed in patients with chronic endometritis and uterine leiomyoma, monitoring and correction of the hormonal profile in infertile patients are necessary. This helps to choose the optimal treatment method.

KEY WORDS: infertility; leiomyoma; chronic endometritis; assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; sex hormones; treatment; PRP therapy of endometrium.