УДК 618.145:618.177-089.888.11
DOI 10.11603/1681-2786.2022.1.13079

С. В. ХМІЛЬ[1], І. І. КУЛИК[2], А. В. БОЙЧУК[1], С. М. ГЕРЯК[1], І. М. МАЛАНЧИН[1], І. В. КОРДА[1], В. С. ШАДРІНА[1], О. А. ФРАНЧУК[1], Н. І. БАГНІЙ[1], Б. М. БЕГОШ[1]

СКЛЕРОТЕРАПІЯ ТА ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна
[2]Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля», м. Тернопіль, Україна

Мета: проаналізувати ефективність використання склеротерапії перед протоколом контрольованої овариальної стимуляції (КОС) у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу та оцінити результативність запропонованих протоколів.

Матеріали і методи. У дослідження увійшло 105 жінок віком від 21 до 40 років з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям було розділено на 3 групи: 1 група (n=34) – з неоперованими ендометріоїдними кістами, яким проводили склеротерапію та прегравідарну терапію перед протоколом КОС; 2 група (n=36) – з неоперованими ендометріоїдними кістами, яким перед протоколом КОС проводили склеротерапію, без прегравідарної підготовки; 3 група (n=36) – у яких в анамнезі було проведено хірургічне лікування ендометріоїдних кіст та призначено прегравідарну терапію перед протоколом КОС.

Результати. При аналізі ефективності протоколів контрольованої овариальної стимуляції в жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким перед програмою екстракорпорального запліднення проводили склеротерапію та комплексну вітамінотерапію з інозитолом та вітаміном D_3, встановлено більшу кількість бластоцист 3,00 (2,00; 4,00) та ембріонів високої якості порівняно з пацієнтками, яким не проводили дану терапію.

Висновок. Пацієнтки з безпліддям на фоні ендометріозу, яким перед протоколом контрольованої овариальної стимуляції проводили склеротерапію та прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом та вітаміном D_3, показали більшу частоту настання вагітностей порівняно з пацієнтками, яким проводили хірургічне лікування ендометріом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **ендометріоз; безпліддя; склеротерапія; інозитол; вітамін D_3; допоміжні репродуктивні технології; контрольована овариальна стимуляція; ембріон; бластоциста; ооцит; гормони; морфологія; АМГ; овуляторний резерв.**

Складовою частиною репродуктивного здоров'я нації є репродуктивне здоров'я жінки. Згідно з даними світових досліджень, частка жіночого та чоловічого безпліддя у шлюбі тотожні. Відсоток безплідних сімейним пар, що має чітку тенденцію до збільшення, є важливим показником репродуктивного здоров'я нації. Згідно з українськими статистичними даними, відсоток жіночого безпліддя серед населення України складає 77,67 % поміж усіх випадків, при цьому ендометріоз-асоційоване безпліддя становить 30–50 % [1, 2].

Хоча причинно-наслідковий взаємозв'язок між ендометріозом та безпліддям досі все ще залишається суперечливим, дані щодо даного захворювання клінічно визнані та неодноразово підтверджені у науковій літературі [3]. Науковці вважають, що провідними чинниками ендометріоз-асоційованого безпліддя є хронічний запальний процес та зміна механізмів оксидативного захисту, внаслідок яких порушуються фолікулогенез та запліднення, знижується ймовірність імплантації, змінюються властивості перитонеальної рідини, розвивається злуковий процес, що клінічно проявляється різноманіттям симптомів [10].

Незважаючи на можливості сучасної медицини, до сьогодні не визначено оптимального методу лікування пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Лікувальні методики в даної когорти жінок залежать від багатьох факторів, зокрема від: віку пацієнтки, локалізації та ступеня поширеності процесу, клінічних проявів, наявності фертильності і необхідності відновлення репродуктивної функції, від супутніх гінекологічних захворювань, характеру і ступеня порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткової системи, стану інших органів та систем, що забезпечують гомеостаз [6, 19].

Доведено, що медикаментозне та хірургічне лікування при безплідді, пов'язаному з ендометріозом, доволі суперечливі. Доцільність використання даної терапії визначається для кожної пацієнтки індивідуально, частково через їх помірний ефект, тому запропоновані лікувальні методики слід застосовувати лише разом із допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ) [18]. Використання ЕКЗ як терапії першої лінії збільшує відсоток вагітностей до 56,1 % порівняно зі значно зниженою частотою вагітностей 37,4 % після проведеного оперативного лікування, та протягом останніх років стало першим терапевтичним підходом до лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя [4, 7].

© С. В. Хміль, І. І. Кулик, А. В. Бойчук, С. М. Геряк, І. М. Маланчин, І. В. Корда, В. С. Шадріна, О. А. Франчук, Н. І. Багній, Б. М. Бегош, 2022

Незважаючи на те, що до сьогодні не існує оптимальної хірургічної тактики лікування ендометріоїдних кіст, багато авторів стверджують, що будь-яке хірургічне лікування спричиняє порушення репродуктивної функції яєчників, що обґрунтовує пошук нових, альтернативних методів лікування, до яких відноситься склеротерапія.

Це відносно новий метод лікування едометріом перед проведенням процедури ЕКЗ, що дозволяє зменшити розміри кісти та зберегти овуляторний резерв яєчника. Перевагою склеротерапії є малоінвазивність методики, можливість виконання без анестезії, відсутність ускладнень. Внаслідок проведення даної процедури перед протоколом стимуляції зменшується розмір кіст та покращується трансвагінальний доступ до яєчника під час пункції, знижуються рівні фолікулостимулюючого гормону, онкомаркеру СА-125, зберігаються рівні інгібіну-В, антимюлерового гормону (АМГ) [8, 16].

Оскільки одним із патогенетичних факторів ендометріоз-асоційованого безпліддя є оксидативний стрес, що порушує фолікулогенез та оогенез, його корекція дозволяє підвищити результативність протоколу КОС [13–15]. Антиоксидантна терапія інозитолом, який входить до складу цитоплазматичних мембран як фосфоінозитид та внаслідок фосфорилювання, зменшує вироблення вільних радикалів, знижуючи тим самим прояви оксидативного стресу, відіграє важливу роль у дозріванні, запліднені ооцита та розвитку ембріона [17].

Сучасні світові дослідження вказують на взаємозв'язок між рівнем вітаміну D у крові пацієнток та розвитком ендометріозу. Враховуючи антипроліферативну, імуномодифікуючу та протизапальну дії вітаміну D, ми вирішили застосувати його як прегравідарну терапію [12].

Тривають дебати щодо вибору оптимальної тактики лікування перед ЕКЗ та найкращого протоколу стимуляції суперовуляції в жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям із метою досягнення вагітності, що спонукало нас апробувати новий підхід до лікування та призначення прегравідарної терапії.

Мета роботи: проаналізувати ефективність використання склеротерапії та прегравідарної терапії перед протоколом контрольованої овуляційної стимуляції у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу та оцінити результативність запропонованих протоколів.

Матеріали і методи. У дослідження увійшло 105 жінок віком від 21 до 40 років з ендометріоз-асоційованим безпліддям, яким проводили лікування у медичному центрі «Клініка професора С. Хміля». У групу порівняння увійшло 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, діагностованим за допомогою лапароскопії або ехосальпінгографії. В групу проспективного аналізу не включали пацієнток з ендометріозом III–IV ступенів; синдромом полікістозних яєчників; фіброміомою тіла матки (субмукозною, симптомною субсерозною чи інтрамуральною діаметром більше 2 см). Зовнішній генітальний ендометріоз був верифікований під час лапароскопії і підтверджений патогістологічним дослідженням (ендометріоїдна кіста яєчника чи ендометріоїдні кісти яєчників).

Пацієнток з ендометріоз-асоційованим безпліддям було розділено на 3 групи. Група 1 складала 34 жінки репродуктивного віку з неоперованими ендометріоїдними кістами діаметром до 6,5 см, яким проводили склеротерапію та прегравідарну терапію перед протоколом КОС; група 2 – 36 жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріоїдними кістами розміром до 6,5 см, яким перед протоколом КОС проводили склеротерапію, без прегравідарної підготовки; група 3 – 35 жінок, у яких в анамнезі було проведено хірургічне лікування ендометріоїдних кіст та призначено прегравідарну терапію перед протоколом КОС. Наявність кіст підтверджувалася даними УЗД та бімануальним обстеженням.

Інозитол, препарат FT 500 plus, для жінок 1-ї групи призначали в дозуванні 1 саше – 1 раз на день з 2-го або 3-го дня циклу протягом 2-х менструальних циклів (цикл, у якому проводилась склеротерапія, та наступний цикл). Жінкам 3-ї групи даний препарат рекомендували приймати у такому ж дозуванні, та після проведених гормональних обстежень у відповідний день циклу, протягом 2-х менструальних циклів.

Вітамін Д «ЕуТилія Д3» призначали у профілактичних дозах 2000 ОД жінкам, у яких не було діагностовано дефіциту даного вітаміну, та в середньотерапевтичних дозах при гіповітамінозі протягом 2-х менструальних циклів.

Процедура склеротерапії проводилась в умовах малої операційної на 6–8-й день менструального циклу. Після відповідної обробки статевих органів антисептичним розчином та виконання короткочасної загальної анестезії (у випадку бажання жінки та невеликих розмірів ендометріом дану маніпуляцію проводили без знечулення, проте під контролем лікаря-анестезіолога) шляхом пункції заднього склепіння під контролем ультразвукового дослідження проводили пункцію ендометріоми. Ретельно, механічним способом, евакуювали весь вміст (шоколадного кольору) кісти, після чого капсулу кісти наповнювали теплим 0,9 % розчином NaCl з метою визначення її цілісності. Після переконання в цілісності капсули ендометріоми весь 0,9 % розчин NaCl аспірували та вводили склерозуючий розчин. В якості склерозанту використовувався 76 % розчин етанолу, що інсталювали протягом 5-ти хв в об'ємі 50–100 % від об'єму аспірованого вмісту кісти, проте об'єм склерозанту не перевищував 100 мл, через 5 хв 76 % розчин етанолу аспірували з капсули в повному об'ємі. З метою профілактики кровотеч під час аспірації внутрішньовенно вводили транексамову кислоту у дозі 1 грам, після проведення склеротерапії протягом 3-х днів жінкам призначали антибіотики широкого спектра дії з профілактичною метою.

У всіх пацієнток використовували «довгий» протокол стимуляції з а-ГнРГ. Препарат (Декапептил-Депо в дозі 3,75 мг) вводили внутрішньом'язово на 19–21 день попереднього менструального циклу. В якості індуктора стимуляції росту фолікулів використовували препарат пролонгованої дії коліфолітропін альфа «Елонва» та рекомбінантний ФСГ «Пурегон». Елонву вводили в перший день стимуляції, «Пурегон» – на 8-й день стимуляції. Дозу р–ФСГ підбирали індивідуально з урахуванням гормональних показників, віку пацієнток та відповіді яєчників на стимуляцію. В якості тригера овуляції використовували хоріонічний гонадотропін («Хоріомон» або «Прегніл»), даний препарат призначали пацієнткам у випадку двох і більше фолікулів діаметром 18–19 мм. Ультразвуковий моніторинг із застосуванням трансвагінального датчика з подальшим зазначенням діаметра фолікулів та товщини і структури ендометрія проводили протягом всієї стимуляції та в день введення а-ГнРГ.

Трансвагінальну пункцію та аспірацію фолікулів проводили через 36 год після введення тригера овуляції, запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшим трансфером у порожнину матки або вітрифікацією на 5–6 добу (стадія бластоцисти) здійснювали в умовах ембріологічної лабораторії.

Якість та генетичну зрілість аспірованих ооцитів оцінювали після денудації, перед проведенням процедури ICSI.

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI. Вихід бластоцист оцінювали на 5–6 доби після проведення ICSI. Якісну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner.

До результату крові на β-ХГЛ усі пацієнтки отримували після проведеного ембріотрансферу підтримувальну терапію. При позитивному результаті тесту на вагітність лікування продовжували до 10–12 тижнів.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0». Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включались в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій. При неправильному розподілі величин їх представляли у вигляді Me (Q25; Q75) (медіани та Q25 і Q75 квартилів).

Результати дослідження та їх обговорення. При порівнянні даних, щодо тривалості днів стимуляції та сумарної дози рекомбінантного ФСГ, найнижчими дані показники спостерігались у пацієнток 1 групи, а найвищими – у пацієнток 3 групи, на що чітко вказує аналіз рангових варіацій Крускала – Уолліса.

Аналіз кореляційних зв'язків між концентрацією гормонів репродуктивної системи після проведеного лікування та параметрами контрольованої оваріальної стимуляції в жінок із безпліддям на фоні ендометріозу показав позитивну, вірогідну, високої сили взаємодію між концентрацією АМГ та ФСГ у 1 та 2 дослідних групах. Отримані дані свідчать про те, що як склеротерапія, так і прегравідарна терапія позитивно впливають на якість ооцитів та ембріонів. У пацієнток 3 групи напрямок зв'язку між концентрацією гормонів репродуктивної системи після проведеного лікування та параметрами індукції суперовуляції в жінок із безпліддям на фоні ендометріозу зберігається, проте зменшується сила даного зв'язку (табл. 1).

Таблиця 1. **Кореляційні зв'язки між концентрацією гормонів репродуктивної системи після проведеного лікування та параметрами індукції суперовуляції в жінок із безпліддям на фоні ендометріозу**

Показник	К-сть фолікулів	К-сть отриманих ооцитів	К-сть зрілих ооцитів	К-сть усіх запліднених клітин	Вихід бластоцист
1 група					
АМГ	0,86 p<0,001	0,82 p<0,001	0,81 p<0,001	0,78 p<0,001	0,72 p<0,001
ФСГ	0,78 p<0,001	0,76 p<0,001	0,74 p<0,001	0,74 p<0,001	0,72 p<0,001
2 група					
АМГ	0,78 p<0,001	0,71 p<0,001	0,75 p<0,001	0,77 p<0,001	0,70 p<0,001
ФСГ	0,69 p<0,001	0,65 p<0,001	0,62 p<0,001	0,61 p<0,001	0,62 p<0,001
3 група					
АМГ	0,78 p<0,001	0,72 p<0,001	0,74 p<0,001	0,68 p<0,001	0,66 p<0,001
ФСГ	0,48 p<0,01	0,43 p<0,01	0,41 p<0,01	0,39 p<0,05	0,42 p<0,01

При порівнянні результатів довгих протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям та групою порівняння (жінок із трубним фактором безпліддя) встановлено, що середнє число фолікулів пацієнток дослідних груп було статистично значимо нижче стосовно даних групи порівняння. Найнижчими показники були у пацієнток із хі-

ургічним лікуванням ендометріом в анамнезі на фоні прийому прегравідарної терапії перед протоколом КОС, дана кількість була вірогідно менша результатів 1 (на 68,75 %) і 2 (на 60,63 %) груп. Після трансвагінальної пункції та аспірації фолікулів кількість отриманих ооцитів у всіх досліджуваних групах була нижчою стосовно групи порівняння, зокрема, у 1 групі – на 19,05 %, відповідно, у 2 групі – на 31,58 %, в 3 групі – на 127,27 %. Найнижча (вдвічі менша) кількість отриманих ооцитів зафіксована в жінок 3 групи. У даної групи пацієнток також відзначено вірогідно нижчу кількість зрілих ооцитів стадії М II, а також встановлено вірогідну різницю між даними 1 і 2 дослідних груп (p=0,039).

Кількість запліднених яйцеклітин була найвищою у групі порівняння, проте вірогідно не відрізнялася від показників 1 групи, тоді як найнижчі значення зафіксовані у пацієнток 3 групи. Вихід бластоцист у пацієнток із групи порівняння був вірогідно вищим порівняно з жінками з ендометріоз-асоційованим безпліддям, при цьому у пацієнток із прегравідарною терапією та хірургічним лікуванням в анамнезі зафіксовано найнижче число бластоцист. При зіставленні виходу бластоцист у 1 і 2 групах встановлено вірогідно більшу їх кількість у жінок з склеротерапією та прегравідарною підготовкою комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D_3, p=0,012.

При проведенні аналізу щодо кількості ембріонів високого класу встановлено, що найбільшу їх кількість отримано у пацієнток 1 групи, яким перед протоколом КОС проводили склеротерапію з прегравідарною терапією комплексним вітамінним препаратом з інозитолом та вітаміном D_3, також у пацієнток з даної групи лише у двох випадках не було жодного ембріона високого класу. При дослідженні якості ембріонів на стадії бластоцисти в жінок з кістектомією в анамнезі та прегравідарною терапією встановлено, що у 14 жінок з 3 групи не було жодного ембріона високого класу.

Висновки

Дані літератури свідчать про те, що вагітність після ЕКЗ у жінок із генітальним ендометріозом настає значно рідше, ніж у жінок з іншими факторами жіночого безпліддя, що, у свою чергу, пов'язано з малою кількістю отриманих ооцитів, зниженим відсотком запліднених клітин та порушеною рецептивністю ендометрія під час імплантації [5, 9, 11]. Включення склеротерапії та вітамінного комплексу з інозитолом і вітаміном D_3 у довгий протокол контрольованої овариальної стимуляції з агоністами ГнРГ у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям дозволяє зменшити тривалість днів стимуляції суперовуляції та загальну дозу рекомбінантних гонадотропінів, зберегти овуляторний резерв яєчника, а отже, покращити результативність ЕКЗ за рахунок отримання більшої кількості ооцитів та ембріонів [20].

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження дозволили розробити й запропонувати для практичного використання новий, патогенетично обґрунтований протокол ЕКЗ із включенням склеротерапії та вітамінного комплексу з інозитолом і вітаміном D_3 у довгий протокол КОС з агоністами ГнРГ у жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям з метою збільшення частоти настання вагітності. Результати його застосування будемо моніторити у подальшому лікуванні жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Список літератури

1. *Захаренко О. С.* Генітальний ендометріоз як причина жіночого безпліддя / О. С. Захаренко, О. М. Юзько, Л. В. Захаренко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 76–89.

2. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху / О. М. Юзько // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : ЮСТОН, 2016. – С. 393–396.

3. *De Ziegler D.* Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 730–738.

4. *Dunselman G. A.* European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 400–412.

5. *Endometriosis* and Infertility: A committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98 (3). – P. 591–598.

6. *Endometriosis* and Infertility // Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 14. – P. S156–160.

7. *Endometriosis* and infertility Surgery and ART: an integrated approach for successful management / M. E. Coccia, F. Rizzello, F. Cammilli [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 138 (1). – P. 54–59.

8. *ESHRE* guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 400–412.

9. *GnRH* agonist administration prior to embryo transfer in freeze-all cycles of patients with endometriosis or aberrant endometrial integrin expression / E. S. Surrey, M. Katz-Jaffe, L. V. Kondapalli [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2017. – Vol. 35. – P. 145–151.

10. *Gupta S.* Endometriosis: A Comprehensive Update / S. Gupta, A. Harlev, A. Agarwal. – Cham, Switzerland : Springer International Publishing, 2015.

11. *Halis G.* Endometriosis and inflammation in infertility / G. Halis, A. Arici, N. Y. Ann // Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1034. – P. 300–315.

12. *25-hydroxyvitamin* D serum levels and endometriosis: Results of a case-control study / L. Buggio, E. Somigliana, M. N. Pizzi [et al.] // Reprod. Sci. – 2018. – Vol. 26 (2). – P. 172–177.

13. *Impact* of oxidative stress on gametes and embryos in an ART laboratory / A. Agarwal, S. Gupta, H. Abdel-Razek [et al.] // Clin. Embryol. – 2006. – Vol. 9, No. 3. − P. 5–22.
14. *Oxidative* stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications / S. Gupta, N. Malhotra, D. Sharma [et al.] // Int. J. Fertil. Steril. – 2009. − Vol. 2, No. 4. – P. 147–164.
15. *Oxidative* stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate / H. Tamura, A. Takasaki, I. Miwa [et al.] // J. Pineal. Res. – 2007. – Vol. 44, No. 3. – P. 280–287.
16. *Preliminary* results: ethanol sclerotherapy after ultrasound guided fine needle aspiration without anesthesia in the management of simple ovarian cysts / V. M. Castellarnau, S. J. Ponce, C. R. Carreras [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2015. – Vol. 22. – P. 475–482.
17. *Shamsuddin A. K. M.* Inositol & its Phosphates: Basic Science to Practical Applications / A. K. M. Shamsuddin, Guang-Yu Yang. – Bentham Science Publishers, 2015. – 294 p.
18. *Tanbo T.* Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2017. – Vol. 96 (6). – P. 659–667.
19. *Taylor R. N.* Endometriosis / R. N. Taylor, D. I. Lebovic // Yen and Jafi' e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management / J. F. Strauss, R. Barbicri. – [6th cdn]. – New York : Elsevier, 2009. – P. 577–595.
20. *The* impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T. C. Li, Y. Cheong // Hum. Reprod Update. – 2015. – Vol. 21. – P. 809–825

References

1. Zaharenko, O.S., Yuzko, O.M., & Zaharenko, L.V. (2013). Genitalnuy endometrioz yak pruchuna zhinochogo bezplidya [Genital endometriosis as a cause of female infertility]. *Neonatologiya, hiryrgiya ta perenatalna diagnostuka – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 3, 1(7),* 76-79 [in Ukrainian].
2. Yyzko, O.M. (2016). Dopomizhni reprodyktuvni texnologiyi Ukrayinu – 25 rokiv uspihy [Auxiliary reproductive technologies of Ukraine - 25 years of success]. *Zbirnuk naykovux prats Asociaciyi akusher- ginekologiv Ukrayinu – Coll. Science. etc. of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, 2(38),* 393-396 [in Ukrainian].
3. De Ziegler, D., Borghese, B., & Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet, 376,* 730-738.
4. Dunselman, G.A., Vermeulen, N., & Becker, C. (2014). European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod., 29,* 400-412.
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Endometriosis and Infertility: A committee opinion. *Fertil. Steril*., 98(3), 591-598.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2006). Endometriosis and Infertility. *Fertil. Steril., 14,* 156-160.
7. Coccia, M.E., Rizzello, F., Cammilli, F., Bracco, G.L., & Scarselli, G. (2008). Endometriosis and infertility Surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 138(1),* 54-59.
8. Dunselman, G.A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., … Nelen, W. (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod., 29,* 400-412.
9. Surrey, E.S., Katz-Jaffe, M., Kondapalli, L.V., Gustofson, R.L., & Schoolcraft, W.B. (2017). GnRH agonist administration prior to embryo transfer in freeze-all cycles of patients with endometriosis or aberrant endometrial integrin expression. *Reprod. Biomed. Online, 35,* 145-151.
10. Gupta, S., Harlev, A., & Agarwal, A. (2015). *Endometriosis: A Comprehensive Update.* Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
11. Halis, G., Arici, A., & Ann, N.Y. (2004). Endometriosis and inflammation in infertility. *Acad. Sci., 1034,* 300-315.
12. Buggio, L., Somigliana, E., Pizzi, M.N., Dridi, D., Roncella, E., & Vercellini P. (2018). 25-hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: Results of a case-control study. *Reprod. Sci., 26(2),* 172-177.
13. Agarwal, A., Gupta, S., Abdel-Razek, H., Krajcir, N., & Athayde, K.S. (2006). Impact of oxidative stress on gametes and embryos in an ART laboratory. *Clin. Embryol., 9(3),* 5-22.
14. Gupta, S., Malhotra, N., Charma, D., & Ashok, A. (2009). Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications. *Int. J. Fertil. Steril., 2(4),* 147-164.
15. Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., … Sugino, N. (2007). Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J. Pineal Res., 44(3),* 280-287.
16. Castellarnau, V.M., Ponce, S.J., Carreras, C.R., Cayuela, F.E., & Garcia, T.A. (2015). Preliminary results: ethanol sclerotherapy after ultrasound guided fine needle aspiration without anesthesia in the management of simple ovarian cysts. *J. Minim. Invasive Gynecol., 2,* 475-482.
17. Shamsuddin, A.K.M., & Guang-Yu, Yang (2015). Inositol & its Phosphates: Basic Science to Practical Applications. Bentham Science Publishers.
18. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet. Gynecol. Scand., 96(6),* 659-667.
19. Taylor, R.N., & Lebovic, D.I. (2009). *Endometriosis*. In: Yen and Jafi' e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th cdn) [eds. J.F.Strauss, R.Barbicri]. New York: Elsevier.
20. Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T.C., & Cheong, Y. (2015). The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update, 21,* 809-825.

SCLEROTHERAPY AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

S. V. Khmil[1], I. I. Kulyk[2], A. V. Boychuk[1], S. M. Heryak[1], I. M. Malanchyn[1], I. V. Korda[1], V. S. Shadrina[1], O. A. Franchuk[1], N. I. Bahniy[1], B. M. Behosh[1]

[1]I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

[2] Medical Center "Professor Stefan Khmil's Clinic", Ternopil, Ukraine

Purpose: to analyze the effectiveness of sclerotherapy before the protocol of controlled ovarian stimulation in women with endometriosis-associated infertility and to evaluate the effectiveness of the proposed protocols.

Materials and Methods. The study included 105 women aged 21 to 40 years with endometriosis-associated infertility. Patients with endometriosis-associated infertility were divided into 3 groups: 1 group (n = 34) – with unoperated endometrioid cysts, which underwent sclerotherapy and pre-pregnancy therapy before a protocol of controlled ovarian stimulation; Group 2 (n = 36) – with unoperated endometrioid cysts, which were sclerotherapy before the protocol of controlled ovarian stimulation, without pre-pregnancy treatment; Group 3 (n = 36) – women who underwent surgical treatment of endometrioid cysts and prescribed pre-pregnancy therapy before a protocol of controlled ovarian stimulation.

Results. After analyzing the effectiveness of controlled ovarian stimulation protocols in women with endometriosis-associated infertility, who underwent sclerotherapy and complex vitamin therapy with inositol and vitamin D_3 before in vitro fertilization, more blastocysts 3,00 (2,00; 4,00) and high-quality embryos were found than in patients who did not receive this therapy.

Conclusion. Patients with endometriosis-associated infertility who underwent sclerotherapy and pre-pregnancy treatment with vitamin complexes with inositol and vitamin D_3 before the controlled ovarian stimulation protocol showed a higher incidence of pregnancies compared to patients who underwent surgical treatment.

KEY WORDS: **endometriosis; infertility; sclerotherapy; inositol; vitamin D_3; assisted reproductive technologies; controlled ovarian stimulation; embryo; blastocyst; oocyte; hormones; morphology; AMG; ovulatory reserve**.

Рукопис надійшов до редакції 05.04.2022 р.

Відомості про авторів:

Хміль Стефан Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Кулик Ірина Ігорівна – кандидат медичних наук, завідувач відділення репродуктології медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля»; тел.: +38(067) 580-05-80.

Бойчук Алла Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Геряк Світлана Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.

Маланчин Ірина Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Корда Інна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.

Шадріна Валентина Семенівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Франчук Олександр Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Багній Наталія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.

Бегош Богдан Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.