

## СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

©С. В. Хміль<sup>1,2</sup>, А. В. Бойчук<sup>1</sup>, С. М. Геряк<sup>1</sup>, М. С. Хміль<sup>1,2</sup>, Ю. Б. Дроздовська<sup>2</sup>,  
І. В. Корда<sup>1</sup>, В. С. Шадріна<sup>1</sup>, У. Я. Франчук<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Медичний центр «Клініка професора С. Хміля», м. Тернопіль<sup>2</sup>

**РЕЗЮМЕ.** Мета дослідження – підвищити частоту настання вагітності в жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки шляхом використання сучасних концепцій лікування даної патології.

**Матеріали та методи.** Дослідження включало 175 жінок дітородного віку з міомою матки та 32 здорових жінки з нормальними менструальною та репродуктивною функціями, розділених на такі групи, як: основна група А – 137 жінок із ЛМ, яких розділили на підгрупи: А1 – 55 жінок із ЛМ із застосуванням запропонованого лікувального комплексу після лапароскопії та гістероскопії, А2 – 45 жінок із ЛМ після гістероскопії, А3 – 37 жінок із ЛМ та рекомендованою медикаментозною терапією без хірургічної резекції ЛМ; група порівняння В – 38 жінок із ЛМ та стандартним лікуванням.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відносна частота настання клінічних вагітностей була найвища в першій (45,5 %) та другій (44,4 %) дослідних підгрупах, перевищуючи дані підгрупи А3, а також групи порівняння. Серед клінічних вагітностей найменша частка перерваних вагітностей встановлена в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії та лікувально-профілактичним комплексом (10,0 %), що було нижче стосовно даних першої і третьої підгруп, відповідно, на 6,0 % та 20,0 %, а також щодо групи порівняння – на 11,4 %.

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; контрольована оваріальна стимуляція; індукція овуляції; запліднення in vitro; стероїдні гормони; гістероскопія; фолікулогенез; ооцит; альфа-ліпоєва кислота; «FT 500 Plus».

**Вступ.** Одним із найбільш поширених гінекологічних захворювань, що має вплив на дітородну функцію в жінок, залишається лейоміома матки (ЛМ). Це доброякісна пухлина, що складається із м'язових та сполучнотканинних елементів і має моноклональне походження. Дана пухлина росте з попередньо мутованої клітини-попередниці, тому характеризується високою мітотичною активністю [2, 4]. Етіологія захворювання і досі залишається нез'ясованою, а патофізіологія його виникнення – маловивченою. Однак тенденція до збільшення кількості цих пухлин, що спостерігається зараз, і значний відсоток випадків лейоміоми (20–25 %) у структурі гінекологічної захворюваності обґрунтовують актуальність вивчення цієї проблеми.

Варто відзначити, що міома рідше виникає в молодих жінок, а ризик захворювання частіше зростає після 35–40 років (близько 80 % жінок), у віці, близькому до клімактерію. Проте у 10–45 % випадків лейоміому матки діагностують у жінок репродуктивного віку [5, 6, 10, 11], серед яких у 5–10 % це стає причиною безпліддя та в 15–30 % – невиношування вагітності [6]. Найчастіше ЛМ характеризується безсимптомним перебігом. Жін-

ки можуть мати одну або кілька міом, які можна виявити лише за допомогою ультразвукового дослідження. Часто це діагностують випадково під час обстеження безплідних пар. Окремо вивчають і питання онкологічного ризику, але про злоякісне переродження не йдеться в жінок репродуктивного віку. Проте з настанням менопаузи, коли вузли зазвичай регресують і вимагають лише періодичного спостереження, поява нових симптомів та ознак прогресування росту лейоміоми несуть більш високий індекс підозри на малігнізацію.

Жінки з лейоміомою матки і безпліддям в анамнезі є важливою проблемою сучасної репродуктології. Вивчається причинно-наслідковий механізм факторів ризику розвитку як первинного, так і вторинного безпліддя на тлі лейоміоми. Провідним є механічний фактор впливу, коли прохідність маткових труб блокується саме через розташування вузлів ЛМ у ділянці трубних кутів. Багато авторів відзначають зниження частоти імплантації і зниження розвитку ооцитів та ембріонів, що пов'язане із пригніченням секреторної трансформації ендометрія [1, 3, 7, 14, 15, 17, 19]. Змінене локальне гормональне середовище і місцеве за-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення палення ендометрія, зміни кровотоку в міометрії та зниження скоротливої здатності матки можуть перешкоджати взаємодії сперматозоїдів і яйцеклітини або міграції ембріонів.

За даними ряду досліджень, під час застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) міоматозні вузли достовірно знижують частоту позитивних результатів ЕКЗ і підвищують частоту мимовільних викиднів. Це пов'язане із порушеннями структурно-функціональної організації міометрія і негативним впливом на його скоротливу функцію. Встановлено, що субмукозні вузли знижують частоту імплантації ембріона і настання вагітності при використанні ДРТ [18].

Водночас існують чинники, що знижують ризик виникнення міоми матки. Наприклад, тривалий прийом оральних контрацептивів. Кожні п'ять років прийому оральних контрацептивів знижують ризик виникнення захворювання на 17 % [12, 13]. До факторів, що полегшують симптоми лейоміоми, відносять прийом вітаміну D<sub>3</sub> та інозиту, оскільки вони можуть вплинути на ріст вузлів. Інозити зменшують проєстрогенне мікросередовище на рівні клітин, що доведено науковими дослідженнями різних авторів.

Спостереження деяких науковців свідчать про генетичну схильність до цього захворювання. Наприклад, монозиготні близнюки мають більше шансів розвитку лейоміоми матки порівняно з різнояйцевими близнюками. Багато років ріст міоматозних вузлів обумовлювали впливом естрогенів. Але останні дослідження вказують на велику роль прогестерону в патогенезі лейоміом. Деякі автори розглядають розвиток міом із позицій апоптозу. В багатьох роботах доведено вплив стероїдних статевих гормонів не тільки на процеси проліферації, а також і на регулювання апоптозу в міометрії. Таким чином, оцінка сучасних методів лікування жінок із безпліддям на тлі лейоміоми є актуальним завданням репродуктології.

Оскільки від 20 до 50 % ЛМ є клінічно симптоматичними і можуть викликати АМК, залізодефіцитну анемію та/або проблеми з фертильністю, то і лікування міоми матки в жінок репродуктивного віку потребує особливого індивідуального підходу. Вибір оптимальної тактики ведення пацієнтів потребує оцінки розмірів, кількості та особливостей розташування міоматозних вузлів, а основною метою терапії є збереження репродуктивного потенціалу для подальшої його реалізації. Існують такі підходи до лікування лейоміоми матки, як: консервативне медикаментозне лікування, оперативне лікування та емболізація маткових артерій. Основне завдання гормональної терапії – це створення відносної та абсолютної гіпоестрогенії. Ефективність прогестагенів та оральних контрацептивів

проявляється усуненням клінічних симптомів пухлини, зменшенням менструальних крововтрат зі значним підвищенням рівня гематокриту [8, 9, 16, 20]. До хірургічного методу [6] відносять такі радикальні методи, як, наприклад, гістеректомія абдомінальним, лапароскопічним або вагінальним шляхом переважно в жінок пери- і менопаузального віку, які вже здійснили свою репродуктивну функцію і потребують оперативного втручання, як постійне вирішення симптоматичних ЛМ або при безсимптомній ЛМ з онкологічним ризиком і зростанням об'єму вузлів у менопаузі. До більш консервативних методів відносять гістероскопічну або лапароскопічну міомектомію та емболізацію маткових артерій. Відзначають відновлення репродуктивного потенціалу після міомектомії у 30–37 % хворих [6]. Проте на сьогодні підбір оптимального методу лікування жінок із лейоміомою матки та нереалізованим репродуктивним потенціалом залишається актуальним завданням акушерства, гінекології та репродуктології і потребує оптимізації наявних методів діагностики та лікування ЛМ.

**Мета дослідження** – підвищити частоту настання вагітності в жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки шляхом використання сучасних концепцій лікування даної патології.

**Матеріал і методи дослідження.** Упродовж 2018–2021 рр. виконували лінійне рандомізоване дослідження на базі Медичного центру «Клініка професора С. Хміля». Дослідження включало 175 жінок дітородного віку з міомою матки та 32 здорових жінки з нормальними менструальною та репродуктивною функціями, розділених на такі групи: основна група А – 137 жінок із ЛМ, яких розділили на підгрупи: А1 – 55 жінок із ЛМ із застосуванням запропонованого лікувального комплексу після лапароскопії та гістероскопії, А2 – 45 жінок із ЛМ після гістероскопії, А3 – 37 жінок із ЛМ та рекомендованою медикаментозною терапією без хірургічної резекції ЛМ; група порівняння В – 38 жінок із ЛМ та стандартним лікуванням. Усім пацієнткам проведено детальні гінекологічні традиційні клініко-лабораторні обстеження згідно з місцевою програмою, затвердженою клінікою щодо ведення пацієнток з безпліддям, відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». Усім пацієнткам із лейоміомою матки проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3 місяців) перед міомектомією. Мета передопераційного лікування агоністами ГнРГ полягає в зменшенні розмірів міоматозних вузлів, що полегшує виконання органозберігаючих оперативних втручань.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Після виконання оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі контрольованої оваріальної стимуляції до пункції фолікулів комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін B<sub>6</sub>), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3 місяців, препаратом вітаміну D<sub>3</sub> «Еутилія вітамін D<sub>3</sub>» по 2000 Од 1–2 рази на добу залежно від концентрації 25(ОН) D протягом 3 місяців та препаратом «Пелвідол» (альфа-ліпоєва кислота – 600 мг, магній – 241,2 мг) по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 3 місяців.

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

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з вирахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Якісні показники представлено у вигляді відсотків. Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета

статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) і пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

**Результати й обговорення.** Встановлено, що вік пацієнток, включених у дослідження, коливався в межах 26–42 років і в середньому становив (33,9 $\pm$ 5,8) року. Аналіз вікової структури показав, що у віці до 29 років були 42 пацієнтки (24,0 %), у віці від 30 до 39 років – 82 (46,9 %) і у віці понад 40 років – 51 (29,1 %). Отже, всі пацієнтки, включені в дослідження, перебували у репродуктивному періоді. Ми проаналізували частоту екстрагенітальної патології та встановили, що у жінок основної дослідної групи (31,4 %) і групи порівняння (31,6 %) найчастіше зустрічалась патологія ендокринної системи, у структурі якої переважали захворювання щитоподібної залози. При цьому з анамнезу виявлено гіпоталамічний синдром у 18,9 % жінок основної групи та у 18,4 % – групи порівняння, цукровий діабет 1 та 2 типів, відповідно, у 2,9 і 2,6 %. Установлено високу частоту анемії: 19,7 % – в основній та 18,4 % – у групі порівняння. У жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, включених у дослідження, переважало вторинне безпліддя (в 75,5 % жінок), тоді як первинне діагностовано у 24,5 % жінок. При цьому тривалість безпліддя коливалася від 2 до 15 років і в середньому становила (5,4 $\pm$ 0,5) року.

Установлено, що в протоколі стимуляції всім жінкам, включеним у дослідження, призначали корифолітропін-альфа в дозі 100–150 МО залежно від маси тіла, при цьому середня додаткова доза рекомбінантного гонадотропіну «Пурегон» була вірогідно нижчою в підгрупах А1 (на 16,37 %) та А2 (на 17,09 %) щодо групи порівняння В. Тривалість введення антагоніста ГНРГ «Оргалутран» мала тенденцію до зниження в жінок із лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованою прегравідарною підготовкою та в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії з прегравідарною підготовкою. При цьому виявлено вірогідно меншу тривалість контрольованої овуляторної стимуляції в підгрупах А1 (на 7,41 %) та А2 (на 6,10 %) стосовно групи порівняння В (табл. 1).

Таблиця 1. Параметри фолікулогенезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки (M $\pm$ m)

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

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

Примітки:

1. \* – вірогідна різниця між підгрупами основної групи і групою порівняння ( $p > 0,05$ ).2. # – вірогідна різниця між підгрупою А3 та іншими підгрупами основної групи ( $p > 0,05$ ).

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

Відносна частота настання клінічних вагітностей була найбільшою в першій (45,5 %) та другій

(44,4 %) дослідних підгрупах, перевищуючи дані підгрупи А3, а також групи порівняння. Серед клінічних вагітностей найменшу частку перерваних вагітностей встановлено в жінок із лейоміомою матки після гістерорезектоскопії з лікувально-профілактичним комплексом (10,0 %), що було нижче стосовно даних першої і третьої підгруп, відповідно, на 6,0 та 20,0 %, а також щодо групи порівняння – на 11,4 %. Найнижчу частоту багатоплідних вагітностей діагностували у жінок із лейоміомою матки та прегравідарною підготовкою без оперативного видалення лейоміоми матки (в однієї пацієнтки), тоді як в інших групах даний показник практично не відрізнявся і коливався в межах 14,3–16,0 %. Варто відмітити, що у жінок, яким проводили оперативне втручання з прегравідарною підготовкою в протоколах КОС, частота пологів живим плодом практично не відрізнялася від такої в групі порівняння, при цьому в першій підгрупі навіть була дещо вищою (на 5,4 %). Частота пологів живим плодом у підгрупі А1 була значно більшою стосовно результатів підгрупи А3 (на 14,0 %), при цьому відносна кількість термінових пологів живим плодом у першій підгрупі перевищувала на 26,0 % дані третьої підгрупи. Передчасні пологи живим плодом встановлено у 20,0 % пацієнток третьої підгрупи, що перевищувало дані першої (на 12,0 %) і другої (на 15,0 %) підгруп, а також групи порівняння (5,7 %) (табл. 2).

Таблиця 2. Клінічні результати в дослідних групах пацієнток

Показник	Група пацієнток			
	A1 (n=55)	A2 (n=45)	A3 (n=37)	B (n=38)
1	2	3	4	5
Частота настання вагітності, n (%)	27 (49,1 %)	22 (48,9 %)	14 (37,8 %)	16 (42,1 %)
Частота біохімічних вагітностей, n (%)	1 (3,7 %)	2 (9,0 %)	3 (21,4 %)	2 (12,5 %)
Частота позаматкових вагітностей, n (%)	1 (3,7 %)	0 (0 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)

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

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

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

дом найвища після консервативної міомектомії (84,0 %).

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчати причини, які призводять до виникнення безпліддя, досліджувати маркери ранньої діагностики та формувати алгоритми ведення вагітностей за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедр ТНМУ «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок з порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології», номер державної реєстрації 0116u003909.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Алексенко О. О. Інтрамуральна лейоміома тіла матки і фертильність: огляд літератури / О. О. Алексенко, Л. Є. Медведєва, М. В. Медведєв // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 10–15.
- Вдовиченко Ю. П. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування: огляд літератури / Ю. П. Вдовиченко, О. В. Голяновський, І. В. Лопушан // Здоров'я жінки. – 2012. – № 3. – С. 52–61.
- Долинський А. К. Роль миомектомії в преодолінні бесплодия / А. К. Долинський // Журнал акушерства і женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 1. – С. 42–46.
- Жулкевич І. В. Медико-економічні підходи до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин / І. В. Жулкевич, Г. І. Климнюк // Онкологія. – 2005. – Т. 7 (4). – С. 357–360.
- Повышение шансов наступления беременности после миомектомии в программах ВРТ / А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, М. З. Дугиева [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 138–142.
- Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез та лікування лейоміоми матки / Н. В. Авраменко, Д. Є. Барковський, О. В. Кабаченко [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2017. – № 3 (102). – С. 381–386.
- Сыромятникова С. А. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С. А. Сыромятникова, М. И. Базина, А. Т. Егорова // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 14–18.
- Татарчук Т. Ф. Анатомио-функціональні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Д. Задорожна // Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 120–127.
- Тиха В. Г. Спосіб корекції біоценозу піхви у породіль з лейоміомою матки / В. Г. Тиха, Н. Я. Скрипченко // Перинатологія і педіатрія. – 2018. – № 4 (76). – С. 44–48.
- Шаповалова А. И. Лейомиома матки и репродукция / А. И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 93–101.
- Штох Е. А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е. А. Штох, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22–27.
- Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function / P. G. Moorman, E. R. Myers, J. M. Schild-kraut [et al.] // Obstetrics Gynecology. – 2011. – Vol. 118 (6). – P. 1271–1279.
- Hysterectomy and unilateral salpingectomy associate with a higher risk of subsequent ovarian cancer / T. Harnod, I.-J. Tsai, W. Chen [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98 (48). – P. e18058.
- Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI – ET outcome / S. Guven, C. Kart, M. A. Unsal, E. Odaci // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 11. – P. 102.
- Optimization of methods diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in woman of reproductive age / O. Doroha, I. Iarotska, A. Vitiuk, H. Strelko // Georgianmedicalnews. – 2019. – Vol. 12 (297). – P. 35–41.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

16. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: A case-control study / T. Takeda, M. Sakata, A. Isobe [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2008. – Vol. 66 (1). – P 14–17.

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

18. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study / C. M. Farquhar, L. Sadler,

S. A. Harvey, A. W. Stewart // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2005. – Vol. 112 (7). – P. 956–962.

19. Tristan M. Mifepristone for uterine fibroids / M. Tristan, L. J. Orozco, A. Steed // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Issue 8. – CD 007687.

20. Vilos G. A. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge, N. Leyland // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37 (2). – P. 157–178.

## REFERENCES

1. Aleksenko, O.O., Medvedieva, L.Ye., & Medvediev, M.V. (2015). Intramuralna leiomioma tila matky i fertylnist: ohliad literatury [Intramural uterine leiomyoma and fertility: literature review]. *Medychni perspektyvy – Medical Perspectives*, 10, 4, 10-15 [in Ukrainian].

2. Vdovychenko, Yu.P., Holianovskiy, O.V., & Lopushan, I.V. (2012). Leiomioma matky: etiopatohenez, profilaktyka, diahnozyka ta likuvannya: ohliad literatury [Uterine leiomyoma: aetiopathogenesis, preventive care, diagnostics and treatment: literature review]. *Zdorovia zhinky – Women's Health*, 3, 52-61 [in Ukrainian].

3. Dolinskiy, A.K. (2013). Rol miomektomii v preodolenni besplodiya [Role of myomectomy in infertility treatment]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – J. Obstet. Women's Dis.*, LXII, 1, 42-46 [in Russian].

4. Zhulkevych, I.V., & Klymniuk, H.I. (2005). Medykoekonomichni pidkhody do transplantatsii hemopoetychnykh stovburovykh klityn [Methodological approaches to the study of quality of life in hematological research]. *Onkologiya – Oncology*, 7 (4), 357-360 [in Ukrainian].

5. Gashukoeva, A.Z., Agaeva, M.I., Dugieva, M.Z., Ermilova, K.A., & Sukhova, T.N. (2017). Povyshenie shansov nastupleniya beremennosti posle miomektomii v programmah VRT [Increased chances of pregnancy after myomectomy in ART programs]. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*, 3, 138-142. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-138-142 [in Russian].

6. Avramenko, N.V., Barkovskiy, D.Ye., Kabachenko, O.V., & Letsyn, D.V. (2017). Suchasni pohlyady rerproduktoloha na etiopatohenez ta likuvannya leiomiomy matky [Reproductive biologist's current views on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyoma]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal*, 19, 3 (102), 381-386. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100953 [in Ukrainian].

7. Syromyatnikova, S.A., Bazina, M.I., & Egorova, A.T. (2013). Gisteroskopiya v programmah vspomogatelnykh reproductivnykh tekhnologiy [Hysteroscopy in assisted reproductive technology programs]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 1, 14-18 [in Russian].

8. Tatarchuk, T.F., Kosey, N.V., & Zadorozhnaya, T.D. (2009). Anatomico-funktsionalni osoblyvosti riznykh kliniko-patohenetichnykh variantiv leyomiomy matky [Anatomical and functional features of different clinical and pathogenetic variants of uterine leiomyoma]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 5 (41), 120-127 [in Ukrainian].

9. Tykha, V.G., & Skrypchenko, N.Ya. (2018). Sposib korektsii biotsenozu pikhvy u porodil z leiomiomoiu matky [Method of correction of vaginal biocenosis in women in

labor with uterine leiomyoma]. *Perynatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 4 (76), 44-48 [in Ukrainian].

10. Shapovalova, A.I. (2019). Leiomioma matky i reproduktivna [Uterine fibroid and reproduction]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 68 (1), 93-101. DOI: 10.17816/JOWD68193-101 [in Russian].

11. Shtokh, E.A., & Tskhai, V.B. (2015). Mioma matky. Sovremennoye predstavlenye o patogeneze i faktorakh riska [Uterine myoma. Modern views on the pathogenesis and risk factors]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 1, 22-27 [in Russian].

12. Moorman, P.G., Myers, E.R., Schildkraut, J.M., Iversen, E.S., Wang, F., & Warren, N. (2011). Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstetrics & Gynecology*, 118 (6), 1271-1279. DOI: 10.1097/aog.0b013e318236fd12.

13. Harnod, T., Tsai, I.-J., Chen, W., Wang, J.-H., Lin, S.-Z., Sung, F.-C., & Ding, D.-C. (2019). Hysterectomy and unilateral salpingectomy associate with a higher risk of subsequent ovarian cancer. *Medicine*, 98 (48). DOI: 10.1097/md.000000000018058.

14. Guven, S., Kart, C., Unsal, M.A., & Odaci, E. (2013). Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI – ET outcome. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 11, 102. DOI: 10.1186/1477-7827-11-102.

15. Doroha, O., Iarotska, I., Vitiuk, A., & Strelko, H. (2019). Optimization of methods diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in woman of reproductive age. *Georgian Medical News*, 12 (297), 35-41.

16. Takeda, T., Sakata, M., Isobe, A., Miyake, A., Nishimoto, F., Ota, Y., Kamiura, S., & Kimura, T. (2008). Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 66 (1), 14-17. DOI: 10.1159/000114250.

17. Sabry, M., & Al-Hendry, A. (2012). Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2012, 943635. DOI: 10.1155/2012/943635.

18. Farquhar, C.M., Sadler, L., Harvey, S.A., & Stewart, A.W. (2005). The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG*, 112 (7), 956-962. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x.

19. Tristan, M., Orozco, L.J., & Steed A. (2012). Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8, CD 007687.

20. Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.Y., & Leyland, N. (2015). The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 37 (2), 157-178. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.

## MODERN CONCEPTS OF TREATMENT OF WOMEN WITH INFERTILITY ON THE BACKGROUND OF UTERINE LEIOMYOMA IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

©S. V. Khmil<sup>1,2</sup>, A. V. Boicnuk<sup>1</sup>, S. M. Heriak<sup>1</sup>, M. S. Khmil<sup>1,2</sup>, Yu. B. Drozdovska<sup>2</sup>,  
I. V. Korda<sup>1</sup>, V. S. Shadrina<sup>1</sup>, U. Ya. Franchuk<sup>1</sup>

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
Medical Center "Professor S. Khmil's Clinic", Ternopi<sup>2</sup>*

**SUMMARY. The aim** – to increase the incidence of pregnancy in women with infertility on the background of leiomyoma using modern concepts of treatment of this pathology.

**Materials and Methods.** The study included a group of 175 women of childbearing age with uterine fibroids and 32 healthy women with normal menstrual and reproductive function, divided into the following groups: Group I – 137 women with LM, then divided into A1 – 55 women with LM using the proposed treatment complex after laparoscopy and hysteroscopy, A2 – 45 women with LM after hysteroscopy, A3 – 37 women with LM and recommended drug therapy without surgical resection of LM; comparison group B – 38 women with LM and standard treatment.

**Results and Discussion.** The relative incidence of clinical pregnancies was highest in the first (45.5 %) and second (44.4 %) study groups, exceeding the data of the A3 subgroup and the comparison group. Among clinical pregnancies, the lowest proportion of aborted pregnancies was found in women with uterine leiomyoma after hysteroresectoscopy and treatment and prevention complex (10.0 %), which was lower than the data of the first and third groups by 6.0 % and 20.0 %, respectively, and relative to the comparison group by 11.4 %.

**Conclusion.** Therefore, the use of the proposed treatment regimen, which includes the introduction of a gonadotropin-releasing hormone agonist, conservative myomectomy or hysteroresectoscopy in women with infertility on the background of uterine leiomyoma and pre-pregnancy training in assisted reproductive technology programs, which include a vitamin complex with inositol, vitamin D<sub>3</sub> and alpha-lipoic acid with magnesium, has the same effect on the frequency of clinical pregnancy, but the frequency of live birth is the highest after conservative myomectomy (84.0 %).

**KEY WORDS:** infertility; assisted reproductive technologies; controlled ovarian stimulation; induction of ovulation; in vitro fertilization; sex hormones; hysteroscopy; folliculogenesis; oocytes; alpha-lipoic acid; "FT 500 Plus".

Отримано 13.06.2022

Електронна адреса для листування: [klinika\\_khmil@ukr.net](mailto:klinika_khmil@ukr.net)