

АНОТАЦІЯ

Петришин Н. Я. Комплексний підхід до підготовки ендометрія та стану порожнини матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

У дисертаційній роботі узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування безпліддя у циклах екстракорпорального запліднення за рахунок оптимізації прегравідарної терапії, що включає застосування вітамінного комплексу з інозитолом (2000 мг) «FT500Plus» та препарату альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг) «Пелвідол» за 3-4 місяці до проведення КОС, та кріопротоколів ембріотрансферу із належною підготовкою стану порожнини матки та ендометрія при коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту, а саме застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту після КОС в комплексі з проведенням процедур внутрішньоматкової перфузії препарату гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) – філграстиму (100 мг) та PRP-терапії ендометрія аутологічною плазмою, збагаченою тромбоцитами.

Упродовж 2020-2023 рр. проводилось клінічне рандомізоване дослідження на базі мережі медичних центрів «Клініка професора С. Хміля» у Тернополі та Львові. Дослідження проводилось у два етапи: на першому етапі було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієток із безпліддям; на другому – клінічне обстеження та лікування безплідних

подружніх пар відповідно до алгоритму, затвердженого чинним наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013, та згідно з наказом МОЗ України № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» від 29.11.2013.

Зроблено порівняльний ретроспективний аналіз 130 амбулаторних карт пацієток із безпліддям, які були розподілені три групи: дві основні групи дослідження та групу контролю. До першої досліджуваної групи увійшли 47 безплідних жінок із лейоміомою матки та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, до другої досліджуваної групи віднесено 53 жінки із безпліддям на тлі коморбідності лейоміоми матки та хронічного ендометриту. У жінок другої групи дослідження теж наявні неуспішні цикли ЕКЗ в анамнезі.

У пацієток другої досліджуваної групи, із поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту, більшою мірою відмічаються зміни гормонального профілю, пов'язані із стійким впливом хронічного запалення та оксидативного стресу, а саме найнижча концентрація антимюллерового гормону ($(1,55 \pm 0,81)$ нг/мл) і підвищений рівень фолікулостимулювального гормону на 2-3 день циклу ($(10,08 \pm 1,09)$ МО/л), що в подальшому призводять до нижчої ефективності протоколів ЕКЗ за рахунок отримання меншої кількості ооцитів та їх нижчої морфологічної якості.

Зокрема, при оцінці результатів стимуляції суперовуляції виявлено вірогідно вищу тривалість стимуляції овуляції у пацієток із лейоміомою матки та хронічним ендометритом ($(11,11 \pm 1,20)$ днів). Ці пацієнтки потребували і більшої стартової дози рФСГ ($(215,12 \pm 56,54)$ МО), і в загальному вищих загальних доз гонадотропінів ($(2350 \pm 90,5)$ МО) на цикл стимуляції.

При порівнянні показників протоколу стимуляції суперовуляції виявлено найменшу кількість отриманих ооцитів ($(10,88 \pm 2,39)$), в тому числі зрілих ($(8,92 \pm 1,32)$), а також найбільшу кількість незрілих, глибоко незрілих

та дегенеративних ооцитів ($1,96 \pm 1,07$) у групі жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту.

При зіставленні даних результативності циклів ЕКЗ-ЕТ у досліджуваних групах, а також стосовно групи контролю встановлена тенденція до зниження частоти настання вагітності (на 16,38 % відносно першої групи та на 28,37 % відносно групи контролю) та кількості досягнутих клінічних вагітностей (на 19,19 % відносно першої групи та на 29,69 % відносно групи контролю) у пацієток із поєднаним перебігом лейоміоми та ХЕ. Також у цій групі зафіксовано 100,00 % перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних, а також висока частота біохімічних та ектопічних вагітностей, що свідчить не тільки про порушену рецептивність ендометрія, а й про відсутність належної підготовки порожнини матки до виношування вагітності.

З метою уникнення повторних неуспішних циклів ЕКЗ-ЕТ нами була розроблена схема оптимальної корекції виявлених патологій із можливістю застосування до початку лікування безпліддя чи під час нього.

На другому етапі проведено клінічне обстеження та лікування 130 безплідних пацієток, яких, залежно від причини та запропонованої схеми лікування безпліддя, було розподілено на три клінічні групи.

У першу 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 КОС без попереднього застосування запропонованої нами прегравідарної підготовки.

У другу клінічну групу включили 58 жінок (44,62 %) із безпліддям на тлі лейоміоми та хронічного ендометриту. Після протоколу стимуляції суперовуляції пацієнтки пройшли 14-тиденну антибіотикотерапію з 20-тиденним курсом пробіотиків у комплексі з процедурами внутрішньоматкової перфузії препарату філграстиму на 5-6-7 дні менструального циклу та проведенням процедур PRP-терапії ендометрія

аутологічною плазмою на 10-12 дні циклу в комплексному лікуванні хронічного ендометриту. Згідно з обраним протоколом ЕКЗ до проведення КОС та після проведеної пункції фолікулів до дня ембріотрансферу в кріоциклі пацієнтки додатково отримували терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT500Plus» по 1 саше 1 раз на день та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти «Пелвідол» у профілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців.

Контрольну групу склали 30 жінок (23,07 %) із безпліддя, обумовленим чоловічим фактором. У цій групі підготовку до переносу ембріонів здійснювали у кріоциклі з використанням замісної гормональної терапії або у природньому циклі.

У всіх трьох групах контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за коротким протоколом із антагоністом гонадотропін-релізінг гормону. Після проведеного лікування хронічного ендометриту, за загальноприйнятою або модифікованою нами схемою, пацієнткам було проведено відтермінований, через 2-4 місяці, кріоперенос 1 або 2 ембріонів у порожнину матки. Для підготовки до кріо-ЕТ в основному використовували протоколи природнього циклу із призначенням препаратів натурального мікронізованого прогестерону для підтримки лютеїнової фази. В окремих клінічних випадках, за наявності показань та при неможливості застосування природніх циклів (передчасна лютеїнізація, персистенція фолікула, формування фолікулярних кіст тощо), використовували короткі та довгі протоколи із агоністом ГнРГ із призначенням замісної гормональної терапії препаратами естрадіолу та гестагенів.

Вік пацієнток, включених в клінічне дослідження, коливався від 25 до 40 років. При цьому загальна тривалість безпліддя у них складала 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.

Більша кількість статевих партнерів, та, як наслідок, більша частка перенесених урогенітальних інфекцій у структурі супутньої гінекологічної патології була притаманна жінкам першої та другої груп дослідження, порівняно з групою контролю.

Частота проведених внутрішньоматкових оперативних втручань та хірургічних маніпуляцій, включаючи гістероскопію, вишкрібання стінок порожнини матки, хірургічні аборти, кесарів розтин, визначення прохідності маткових труб, зондування тощо, була вищою у групах жінок з лейоміомою матки та хронічним ендометритом (на 28,00 % у першій групі та на 30,00 % у другій групі відносно групи контролю).

Застосування модифікованої схеми лікування, що включає прегравідарну підготовку вітамінним комплексом з інозитолом та препаратом альфа-ліпоєвої кислоти, зумовлювало вірогідне зниження концентрації ФСГ (на 32,88 %), підвищення співвідношення лютеїнізуючого до фолікулостимулювального гормонів (на 81,54 %), зниження концентрації прогестерону на 2-3 (на 62,28 %) та його підвищення (на 69,86 %) на 21-23 дні менструального циклу, порівняно з показниками групи стандартної терапії.

За результатами стимуляції суперовуляції встановлено вірогідну залежність від схеми пропонованого лікування, а саме отримання кращих результатів за рахунок проведення прегравідарної терапії у жінок другої досліджуваної групи, порівняно з першою групою пацієнок без попередньої підготовки, у яких достовірно вищими були стартова доза рекомбінантного фолікулостимулювального гормону, тривалість стимуляції та тривалість введення антагоніста гонадотропін-рилізінг гормону «Оргалутран», що свідчить про очікувану меншу кількість та нижчу якість ооцитів. При вірогідно нижчій, стосовно групи контролю, кількості фолікулів як в першій, так і в другій досліджуваних групах, тенденція до кращих кількісних та якісних показників зареєстрована у групі модифікованої схеми, про що

свідчить найвищий вихід бластоцист ($4,25 \pm 0,63$), стосовно групи стандартної схеми ($3,32 \pm 1,02$) та групи контролю ($4,05 \pm 1,93$).

Імуногістохімічна верифікація діагнозу хронічного ендометриту за допомогою специфічного маркера CD 138 у жінок першої та другої груп дослідження здійснювалась за допомогою методики аспіраційної біопсії ендометрія (пайпель-біопсія) у 38,10 % та 41,38 % випадків відповідно та решта 61,90 % і 58,62 % – за допомогою гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія.

Тривалість лікування хронічного ендометриту коливалася від 2 до 6 місяців, в середньому складала 2-4 місяці, що було обумовлено вибором схеми лікування. Скорочення термінів лікування хронічного ендометриту відмічалось у другій групі дослідження із застосуванням модифікованої схеми лікування (до 2 місяців у 84,48 % жінок), відносно групи стандартної терапії (54,79 % жінок від 2 до 4 місяців, 28,55 % – більше 4 місяців). Відсутність плазматичних клітин CD138 у гістологічних зразках ендометрія після повторної пайпель-біопсії ендометрія по закінченню курсу лікування вказувала на пролікований ХЕ. Підготовка до циклу ембріотрансферу проводилась після закінчення терапії хронічного ендометриту, в середньому через 2-3 місяці після КОС.

При зіставленні відсотків досягнутої вагітності, в тому числі клінічної, та частоти термінових пологів достовірно вищими є показники другої групи дослідження із застосуванням прегравідарної підготовки та модифікованої схеми терапії хронічного ендометриту з комплексом внутрішньоматкових процедур перфузії філграстиму та PRP аутоплазмою, відносно групи із загальноприйнятим лікуванням. Зокрема частота настання клінічної вагітності у другій досліджуваній групі на 13,22 % вища відносно першої групи, а частота термінових пологів – на 13,05 % відповідно.

Наукова новизна отриманих результатів. За даними клініко-анамнестичної картини пацієнок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту встановлені характерні особливості стану

репродуктивної системи, виявлені зміни лабораторних показників та стану порожнини матки, на основі чого доведено результативність застосування модифікованої схеми лікування хронічного ендометриту та прегравідарної терапії і покращення основних параметрів протоколів стимуляції суперовуляції в циклах ЕКЗ та клінічних результатів кріопротоколів підготовки до ембріотрансферу.

Уперше встановлено, що у безплідних пацієнок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту нижча концентрація АМГ і підвищений рівень ФСГ пов'язані із стійким впливом хронічного запалення, що в подальшому чинить вплив на результати стимуляції суперовуляції, а саме обґрунтовує потребу у вищих старовій та сумарній дозах рФСГ зі збільшенням тривалості контрольованої овуляторної стимуляції і пояснює отримання меншої кількості ооцитів з нижчими якісно-морфологічними параметрами у даної когорти пацієнок. Автором доведено, що застосування інозиту та альфа-ліпоєвої кислоти в якості прегравідарної терапії перед протоколом КОС знижує концентрацію ФСГ і суттєво підвищує загальний вихід ооцитів та ембріонів кращої якості.

Уперше доведено ефективність пропонованих лікувальних заходів в процесі лікування безпліддя, в тому числі комплексного застосування прегравідарної терапії із модифікованою схемою лікування хронічного ендометриту на результати циклів екстракорпорального запліднення та стан ендометрія і порожнини матки, в тому числі за рахунок підвищення частоти настання клінічних вагітностей, зменшення частоти перерваних вагітностей та зростання відсотка термінових пологів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених нами наукових досліджень дають більш чітке розуміння про перебіг хронічного ендометриту на тлі лейоміоми матки та дають можливість більш чіткого розуміння виникнення безпліддя у таких хворих. Розроблено модифіковану схему лікування безпліддя на тлі коморбідного перебігу ХЕ та лейоміоми матки, що включає використання в прегравідарній підготовці та у

модифікованій схемі лікування хронічного ендометриту препаратів інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти, проведення PRP-терапії ендометрія та внутрішньоматкової перфузії препарату філграстиму. Доведено ефективність запропонованих нами методик, що дає можливість рекомендувати запропоновану нами модифіковану схему лікування в протоколах допоміжних репродуктивних технологій у пацієток на тлі коморбідності даних захворювань.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, контрольована оваріальна стимуляція, лейоміома матки, хронічний ендометрит, гіперплазія ендометрія, PRP-терапія ендометрія, ембріотрансфер, статеві гормони, антимюллерів гормон, оваріальний резерв, вагітність, невиношування, репродуктивні втрати.

ABSTRACT

Petryshyn N. Ya. An integrated approach to the preparation of the endometrium and the uterine cavity in assisted reproductive technologies programs in women with infertility and unsuccessful in vitro fertilization attempts in anamnesis.

A dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care") – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine Ternopil, 2023.

The dissertation summarizes and proposes an innovative solution to the research question of increasing the effectiveness of infertility treatment in women comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis. The treatment includes an optimized pregravid therapy, including the use of a vitamin complex with inositol (2000 mg) "FT500Plus" and the alpha-lipoic acid supplement (600 mg) "Pelvidol" 3-4 months before the IVF cycle, and cryoprotocols of embryo transfer with proper preparation of the uterine cavity and endometrium with the use of a modified treatment regimen for chronic endometritis after COS in combination

with intrauterine perfusion of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) drug filgrastim (100 mg) and PRP therapy of the endometrium with autologous platelet-rich plasma.

A randomized clinical trial was carried out in 2020-2023 at the network of medical centers "Clinic of professor Stefan Khmil" in Ternopil and Lviv. The study was conducted in two stages: the first stage involved a retrospective analysis of outpatient records of women with infertility; the second stage included clinical examination and treatment of infertile married couples in accordance with the algorithm approved by the current Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787 from 09.09.2013 "On Approval of the Procedure for the Use of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine", and in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1030/102 from 29.11.2013 "On Improving the Family Planning and Reproductive Health Care System in Ukraine".

A comparative retrospective analysis of 130 outpatient charts of infertile patients was performed with the division into three groups: two study groups and a control group. The first study group included 47 infertile women with uterine leiomyoma and a history of failed IVF attempts, and the second study group included 53 women with infertility due to comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis. Women in the second study group also had a history of unsuccessful IVF cycles.

The study results showed that in patients of the second study group, with a comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis, occurred more common changes in the hormonal profile which is associated with the persistent effects of chronic inflammation and oxidative stress. So, the lowest concentration of AMH ((1.55 ± 0.81) ng/ml) and increased FSH levels on days 2-3 of the cycle ((10.08 ± 1.09) IU/l), may further lead to lower efficiency of IVF protocols due to lower oocytes retrieval and lower morphological quality of gametes.

The results of superovulation stimulation also showed a significantly longer duration of COS in patients with uterine leiomyoma and chronic endometritis ((11.11 ± 1.20) days). These patients required both a higher starting dose of

recombinant FSH (215.12 ± 56.54 IU) and, in general, higher total doses of gonadotropins ((2350 ± 90.5) IU) per stimulation cycle.

The comparison of the embryological protocol parameters revealed that the lowest number of retrieved oocytes (10.88 ± 2.39), including mature oocytes (8.92 ± 1.32), as well as the highest number of immature, deeply immature and degenerate oocytes (1.96 ± 1.07) were found in the group of women with combined uterine leiomyoma and chronic endometritis.

When comparing the data on the effectiveness of IVF-ET cycles in the study groups, as well as in relation to the control group, a tendency to reduce the frequency of pregnancy (by 16.38% relative to the first group and by 28.37 % relative to the control group) and the number of clinical pregnancies (by 19.19 % relative to the first group and by 29.69 % relative to the control group) was established in group with combined leiomyoma and CE. Also, in this group, 100.00% of aborted pregnancies among the achieved clinical pregnancies were recorded, as well as a high incidence of biochemical and ectopic pregnancies, which indicates not only impaired endometrial receptivity but also the lack of proper preparation of the uterine cavity for pregnancy.

In order to avoid repeated unsuccessful IVF-ET cycles, we have developed a scheme for the optimal correction of the detected pathologies that can be used before or during infertility treatment.

In the second research stage, 130 infertile patients underwent clinical examination and treatment with the division into three clinical groups depending on the infertility cause and proposed treatment regimen.

The first clinical group included 42 patients (32.31 %) with infertility in the comorbidity of uterine leiomyoma and chronic endometritis who received conventional therapy for chronic endometritis after COS without prior use of the pregravid therapy proposed by us.

The second clinical group included 58 women (44.62 %) with infertility against the background of leiomyoma and chronic endometritis. After the ovarian stimulation protocol, the patients underwent 14 days of antibiotic treatment with 20

days of probiotics use in combination with intrauterine administration of filgrastim on days 5, 6, and 7 of the menstrual cycle and endometrial PRP therapy procedures on days 10-12 of the cycle as the compound treatment of chronic endometritis. Additionally, the IVF protocol included the following: prior to the COS and after the oocyte retrieval up to the day of the embryo transfer in the cryocycle, the patients received supporting therapy which included a vitamin complex with inositol «FT500Plus» (1 sachet once per day) and alpha-lipoic acid supplement «Pelvidol» (a prophylactic dose of 1 tablet once daily for 3-4 months).

The control group consisted of 30 women (23.07 %) with diagnosed infertility caused by male pathology. In this group, embryo transfer protocols were carried out either in cryocycle using hormone replacement therapy or in natural cycle.

Controlled ovarian stimulation of superovulation was performed according to a short protocol with a GnRH antagonist in all three groups. Following the treatment of chronic endometritis according to either the conventional or modified therapy, the patients underwent delayed cryotransfer of 1 or 2 embryos into the uterine cavity in 2-4 months. The most cryo-ET we mainly performed in the natural cycle protocols with progesterone support of the luteal phase. In some clinical cases when it was indicated and if the use of natural cycles was impossible due to premature lutealization, follicular persistence, follicular cyst formation, etc., we used either short or long protocols with GnRH agonist using the hormone replacement therapy with estradiol and gestagens.

The age of the women included in the study ranged from 25 to 40 years. The total duration of infertility ranged from 1.5 to 10 years. There were no statistical differences between the two study groups and the control group in terms of the average age of women and the average duration of infertility.

Analysis of the incidence of gynaecological disorders showed a significantly higher percentage of urogenital infections in both clinical groups compared to the control group as well as the higher number of sexual partners was noted in the majority of patients in first and second groups.

The frequency of intrauterine surgical interventions and procedures, including hysteroscopy, surgical abortions, and caesarean sections, was 28% higher in the first clinical group and 30% higher in the second clinical group compared to the control group.

The use of a modified treatment scheme, including pregravid therapy with inositol and alpha-lipoic acid supplements, led to a significant hormonal profile changes including decrease in FSH concentration (by 32.88 %), an increase in the LH/FSH ratio (by 81.54 %), a decrease in progesterone concentration by 2-3 (by 62.28 %) and its increase (by 69.86 %) on days 21-23 of the menstrual cycle compared with the standard therapy group.

Analysis of the results of COS protocols in infertile patients with uterine leiomyoma and chronic endometritis showed that the initial dose of recombinant FSH, the duration of stimulation and duration of ant-GnRH «Orgalutran» administration were significantly higher in the group of patients without prior pregravid therapy and this indicates an expected lower number and lower quality of retrieved oocytes. With a significantly lower number of follicles compared to the control group in both the first and second study groups, a tendency to better quantitative and qualitative indicators was recorded in the group of modified therapy, as evidenced by the highest blastocyst yield (4.25 ± 0.63), compared to the standard regimen group (3.32 ± 1.02) and the control group (4.05 ± 1.93).

Immunohistochemical verification of the chronic endometritis diagnosis using a specific marker CD 138 in women of the first and second study groups was performed using the technique of aspirational biopsy of the endometrium (Pipelle endometrial sampling) in 38.10 % and 41.38 % of cases, respectively, and the remaining 61.90 % and 58.62 % – using hysteroscopy with endometrial biopsy.

The duration of chronic endometritis treatment ranged from 2 to 6 months, with an average of 2-4 months, due to the chosen treatment regimen. A significant shorten in the duration of CE treatment was noted in the second study group with a modified scheme use (up to 2 months in 84.48% of women), compared to the standard therapy group (54.79% of women from 2 to 4 months, 28.55% – more

than 4 months). The absence of CD138 plasma cells after repeated endometrial sampling at the end of the treatment course indicated cured chronic endometritis. Preparation for the embryo transfer cycle was performed after CE therapy, approximately 2-3 months after COS.

When comparing the efficiency of IVF, including of the cryoprotocols to prepare for embryo transfer, it was found that significantly higher results obtained in second study group with the use of inositol and alpha-lipoic acid therapy and a modified therapy scheme for chronic endometritis treatment with a complex of intrauterine procedures of filgrastim perfusion and PRP-therapy of endometrium. Pregnancy rates (including clinical pregnancy rate and full term birth rate) in the modified treatment group were significantly higher compared to the standard treatment group. In the modified treatment group, clinical pregnancy rate was 13.22% higher and frequency of full term birth was 13.05% higher compared to the traditional treatment group.

Scientific novelty of the obtained results. According to the comparative analysis of clinical and anamnestic data of patients with infertility on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis, the characteristic features of the reproductive system were detected. Due to the changes in laboratory parameters and the state of the uterine cavity the effectiveness of the modified treatment regimen for chronic endometritis and pregravid therapy was proved with the improvement of the main COS protocols parameters in IVF cycles and better clinical results of cryoprotocols for embryo transfer.

For the first time, it was found that in infertile patients with combined uterine leiomyoma and chronic endometritis, lower AMH concentration and elevated FSH levels are associated with the persistent effects of chronic inflammation, which further negatively effects the results of superovulation stimulation. Respectively, it justifies the need for higher initial and total doses of recombinant FSH with an increase in the duration of controlled ovulatory stimulation and explains the lower oocytes retrieval with lower qualitative and morphological parameters in this cohort of patients. It was established that the use

of inositol and alpha-lipoic acid supplements as pregravid therapy before the COS protocol reduce FSH concentration and significantly increase the overall yield of oocytes and embryos of better quality.

For the first time, the effectiveness of the proposed modified algorithm in the infertility treatment, including the complex use of pregravid therapy with a modified treatment scheme for chronic endometritis during in vitro fertilization cycles, has been proven; in particular, the proper endometrium and uterine cavity conditions resulted in increasing the frequency of clinical pregnancies, reducing the frequency of abortion and increasing the percentage of term births.

Practical significance of the obtained results. The results of our scientific research complement the understanding of the course of chronic endometritis in the setting of uterine leiomyoma and make it possible to deepen understanding of the development of infertility in such patients. A modified regimen for the treatment of infertility against the background of chronic endometritis and uterine leiomyoma comorbidity has been developed, which includes the administration of inositol and alpha-lipoic acid supplements in the pregravid therapy and in the modified treatment scheme with PRP therapy of the endometrium and intrauterine filgrastim perfusion for chronic endometritis cure. The effectiveness of this methods has been proven, which allows recommending the proposed treatment scheme in the assisted reproductive technologies protocols for this patients cohort .

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, controlled ovarian stimulation, uterine leiomyoma, chronic endometritis, PRP therapy of endometrium, embryo transfer, sex hormones, miscarriage, failed IVF attempts.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Khmil, S.V, & Petryshyn, N. Ya. (2023). Retrospective analysis of the clinical and anamnestic features of patients with infertility and failed IVF attempts

in the anamnesis on the background of uterine leiomyoma and chronic endometritis. *Art of Medicine*, 27(3), 130-136. doi: 10.21802/artm.2023.3.27.130

2. Хміль, С. В., & Петришин, Н.Я. (2023). Особливості гормонального профілю у пацієток із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Буковинський медичний вісник*, 27(3), 69-74. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.12

3. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Оцінка ефективності стимуляції суперовуляції за довгим протоколом із агоністом гонадотропін-релізинг-гормону у жінок із безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(3), 63-68. doi: 10.31718/2077-1096.23.3.63

4. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). Порівняльна характеристика змін гормонального профілю у безплідних пацієток на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту в залежності від схеми лікування. *Медична та клінічна хімія*, 3, 134–143. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14161

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Петришин, Н. Я. (2023). Клінічна характеристика протоколів контрольованої стимуляції суперовуляції у пацієток з безпліддям на тлі лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: *Матеріали Пленуму Асоціації акушер-гінекологів України та Наук.-практ. конф. з міжнародною участ. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогоднішня та перспективи; 2023 жовт. 5-6; Ужгород, Україна*, 35-36.

6. Хміль, С. В., & Петришин, Н. Я. (2023). PRP терапія ендометрію у комплексному лікуванні хронічного ендометриту. В: *Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига*, 90-91.

7. Петришин, Н.Я. (2023). Вплив модифікованої схеми лікування на клінічні результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок з поєднаним перебігом лейоміоми матки та хронічного ендометриту. В: Матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига, 157-158.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., Хміль Досвальд, А. С., & Маланчук, Л. М. (2019). Ефективність використання вітаміну D у комплексному лікуванні безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2, 103–110. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10912

9. Хміль, С. В., Корда, І. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2017). Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 97-103. doi: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661

10. Хміль, С. В., Дроздовська, Ю. Б., Хміль, М. С., & Чудійович, Н. Я. (2018). Ефективність гістерорезектоскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 51-55. doi 10.11603/1681-2786.2018.4.10030

11. Хміль, М. С., Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2018). Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 4, 90–96. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10036

12. Хміль, С. В., Чудійович, Н. Я., & Хміль Досвальд, А. С. (2020). PRP-терапія ендометрія: новітня методика в галузі допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 116–120. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11495.

13. Хміль, С. В., & Чудійович, Н. Я. (2019). Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 111–117. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930