

АНОТАЦІЯ

Шемелько Т. Л. Оптимізація методів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ендометріозом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена покращенню ефективності терапії безпліддя у жінок із ендометріозом шляхом удосконалення лікувальних схем та порядку підготовки таких пацієнток до застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Одним із показників погіршення репродуктивного здоров'я населення є проблема поширення жіночого і чоловічого безпліддя. В останні роки спостерігається збільшення кількості неплідних шлюбів, відсоток яких коливається у межах від 8,0 до 29,0 % на кожні 100 шлюбів у різних регіонах світу. За даними літературних джерел, від безпліддя у світі потерпає близько 50-100 млн. людей, тобто, одна з 5-7 пар репродуктивного віку страждає на безпліддя, тож проблема набуває не тільки медичної, а й соціально-демографічної значущості [138, 167, 174]. Питома вага жіночого безпліддя коливається у межах 60-70 % [35].

В Україні нараховують понад 1 млн. безплідних пар, що становить приблизно 15,0-20,0 % усіх шлюбів. Водночас помітна стійка тенденція до підвищення цього показника [37]. Характер змін демографічної ситуації в Україні диктує необхідність особливої уваги до факторів, які впливають на формування безпліддя і пов'язаних із ним проблем [12].

У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз посідає третє місце і його поширеність не має тенденції до зниження. Частота ендометріозу в популяції становить від 7 до 10 %, у жінок у перименопаузі – 50 %, у жінок

репродуктивного віку – коливається від 12 до 70 %. Відомо, що частота безпліддя при усіх локалізаціях генітального ендометріозу приблизно в 3-4 рази перевищує частоту безпліддя у популяції і трапляється у 20-48 % інфертильних пацієнток, а частота самовільного переривання вагітності (частіше в 1 триместрі) коливається від 10 до 50 % [14, 49].

На асоціацію ендометріозу з безпліддям вказують багато дослідників, які вивчають цю проблему [101, 108, 119, 159]. Зв'язок ендометріозу з безпліддям підтверджується також частим виявленням цієї патології у пацієнток, включених до програми запліднення *in vitro* [104]. Водночас ендометріоз нерідко поєднаний із патологією, яка сама по собі здатна індукувати безпліддя. Зокрема, ознаки ендометріозу виявляють у більшості хворих із хронічною ановуляцією і гіперестрогенією, зумовлених ендокринопатіями різного генезу [201], а також у жінок із хронічними запальними процесами матки і додатків [99].

Існують різні типи стратегій для лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя, зокрема медикаментозна терапія, хірургічне лікування і/або методи штучного запліднення [48]. Для подружніх пар, яких спіткала проблема безпліддя, часто єдиною можливістю реалізації своєї репродуктивної функції є застосування методів допоміжних репродуктивних технологій.

У хворих на ендометріоз спостерігають пряму залежність між зменшенням частоти успішних спроб ЗІВ та ступенем поширеності захворювання. Дослідження L. Aghajanova та L. C. Giudice (2011) показали, що у жінок із III/IV ступенем поширеності зовнішнього генітального ендометріозу частота імплантації значно нижча, порівнюючи зі здоровими жінками (13,7 і 28,3 %, відповідно), значуще меншою також є частота настання вагітності (22,6 і 40,0 %, відповідно) [51]. Водночас, за деякими даними, ендометріоз не приводить до зменшення частоти настання вагітностей при процедурах запліднення *in vitro* та інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда [98], а частота настання вагітності при ендометріїдних кістах яєчників така же, як і при інших доброякісних пухлинах яєчників, проте помітним є погіршення якості ембріонів [125].

Отже, дотепер відсутнє єдине уявлення про точні механізми, що лежать в основі розвитку безпліддя при ендометріозі. Серед найбільш вірогідних причин виділяють: порушення процесів овуляції та імплантації на тлі ендокринних, імунних та генетичних дефектів. Також, незважаючи на актуальність і велику кількість припущень, однозначного і задовільного пояснення збільшення частоти безпліддя у пацієток з ендометріозом досі не існує. Окрім того, частота настання вагітності у жінок із безпліддям, асоційованим із ендометріозом, після проведення курсу лікування не перевищує 30-33 % [139], що засвідчує необхідність поглиблених досліджень і пошуку нових стратегій, спрямованих на підвищення ефективності лікування.

Дослідження проводилися в 2 етапи. На першому етапі здійснювали обстеження 149 жінок, яким було застосовано допоміжні репродуктивні технології при різних формах безплідності (пацієнтки із ендометріозом, а також жінки із трубно-перитонеальним факторами безпліддя). Безпліддя було діагностовано за визначенням та критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (відсутність вагітності у сексуально активної пари протягом одного року без застосування контрацепції). Чоловічий фактор безпліддя був виключений. Трубно-перитонеальний фактор діагностували різними методами (такими як соносальпінгоскопія, лапароскопія) і підтверджувались хірургічними втручаннями в анамнезі, такими як тубектомія в результаті позаматкової вагітності. Під час діагностичного пошуку причини безпліддя було враховано результати клінічних обстежень, а також результатів ультразвукового дослідження та лапароскопії. Для підтвердження та визначення ознак аденоміозу було застосовано діагностичні сонографічні критерії та рекомендації Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (2018).

На другому етапі було відібрано 119 жінок. До контрольної групи увійшло 50 пацієток із безпліддям з трубним фактором та до основної групи - 69 жінок з ендометріомою одного яєчника малих розмірів (розміром до 4 см) з аденоміозом та безпліддям. В ході дослідження жінок з ендометріозом (які були в основній групі) було рандомно розподілено на дві підгрупи, залежно від

призначеного лікувально-профілактичного комплексу передгравідарної підготовки.

При виконанні даного дисертаційного дослідження основними завданнями роботи були: визначення контингенту пацієнток із ендометріозом, залежно від форм захворювання та інших критеріїв, що негативно впливають на фертильність, їх клінічну роль в терапії безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій; дослідити клінічні особливості та ефективність терапевтичних циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з ендометріозом; вивчити особливості анатоμο-функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи у пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям; дослідити вплив ендометріозу на загальне самопочуття та якість життя жінки із цією проблемою; провести дослідження морфофункціональних особливостей ендометрію та експресію ендометріальних рецепторів до стероїдних гормонів у жінок із ендометріозом; розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, що оптимізують передгравідарну підготовку у жінок із безплідністю на тлі ендометріозу.

Під час дослідження було виявлено, що у безплідних жінок з ендометріозом питома вага первинної безплідності складала 65,3 %, враховуючи, що середня тривалість безпліддя до звернення в клініки допоміжних репродуктивних технологій у цих пацієнток складала $6,6 \pm 4,6$ р, при безплідді з трубно-перитонеальним фактором цей термін становив $7,4 \pm 4,2$ р. ($p < 0,05$), що може свідчити про підвищену настороженість жінок з ендометріозом з приводу проблем фертильності, а також наявність тазового болю, що часто супроводжує цих пацієнток, незалежно від форми ендометріозу, що змушує раніше звернутись за лікарською допомогою.

Під час проведення ретроспективного аналізу застосування допоміжних репродуктивних технологій при різних формах безплідності виявлено, що в структурі порушень жіночої фертильності питома вага ендометріозу становить 29 %. При цьому клінічно значимими патогенетичними варіантами ендометріозу у структурі ендометріозу, що впливають на тактику ведення та

результативність методів допоміжних репродуктивних технологій, є аденоміоз, ендометріоміома яєчників, а також ретроцервікальний ендометріоз.

Дослідження встановили, що клінічними особливостями допоміжних репродуктивних технологій у жінок з ендометріозом, незалежно від клініко-патогенетичного варіанту є статистично значиме збільшення кількості фолітропіну, застосованого для стимуляції фолікулогенезу в довгому протоколі з агоністами гонадотропін-рилізінг гормонів ($39,0 \pm 1,6$ ампул) при ендометріозі при порівнянні з $27,0 \pm 0,5$ ампулами в групі контролю ($p < 0,05$) та короткому протоколі, що може свідчити про зниження природної фертильності, зокрема оваріального резерву, на тлі ендометріозу.

Завдяки проведенню даного дослідження було встановлено, що результативність (частота настання клінічної вагітності) допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із ендометріозом становить $23,7 \pm 4,2$ %, що істотно нижче цього показника у пацієток без ендометріозу ($41,6 \pm 5,6$ %), $p < 0,05$. При цьому репродуктивний прогноз погіршує збільшення рівня пролактину вище 25 нг/мл ($r = -0,42 \pm 0,14$), $p < 0,01$. Встановлено рівні настання вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. А саме – при аденоміозі ця результативність становить $23,1 \pm 11,7$ %, при ендометріоміомах яєчників $28,6 \pm 17,1$ %, а при ретроцервікальному ендометріозі $23,1 \pm 5,8$ %, що істотно нижче, ніж у жінок без ендометріозу.

Розширено наукову інформацію щодо особливостей ендокринного статусу у жінок з ендометріозом. При безплідності на тлі глибокого інфільтративного ендометріозу (ретроцервікальний ендометріоз та аденоміоз) спостерігаються овуляторні менструальні цикли зі збереженням нормальних рівнів гонадотропінів, незначною тенденцією до підвищення рівня естрадіолу на тлі статистично значимих зростання рівня пролактину ($p < 0,05$) і зниження сироваткової концентрації антимюлерового гормону ($p < 0,05$). При ендометріоміомах яєчників та безплідності відмічається найбільш значиме зростання рівня пролактину та зниження рівня антимюлерового гормону, що поряд із олігоменореєю може свідчити про найбільшу вираженість агресивного

впливу ендометріюїдних гетеротопій яєчників на показники оваріального резерву жінки. Встановлено прямий взаємозв'язок між концентрацією пролактину та тяжкістю клінічного перебігу ендометріозу ($r=0,42\pm0,14$, $p<0,01$), тобто можна стверджувати, що підвищення рівня пролактину статистично значимо корелює зі зниженням репродуктивного прогнозу.

Завдяки проведенню даного дисертаційного дослідження було встановлено, що асоційована з ендометріозом клінічна симптоматика значно погіршує якість життя жінок з даною патологією, адже аналіз даних шкали SF-36 показав зниження як показників фізичного здоров'я (субсфера шкали РН $66,4\pm8,8$ % та $49,8\pm7,6$ % у пацієнток із безпліддям та ендометріозом, порівняно з $72,2\pm11,2$ % у групі контролю, $p<0,001$), так і психоемоційного стану (субсфера шкали RE у жінок з ендометріозом: $62,6\pm9,9$ % та $42,4\pm4,0$ %, у порівнянні з жінками без даної патології $73,7\pm6,7$ % , $p<0,001$).

Проведене дисертаційне дослідження дозволило виявити, що у жінок з ендометріозом, а саме – аденоміозом та ендометріомами яєчників (розмірами до 4 см) гістологічно верифікується діагноз аденоміозу та хронічного ендометриту, що виникає вторинно як результат імунної відповіді на тривалу персистенцію ендометріюїдних гетеротопій в ендо- і міометрії, а також внаслідок пролактин-залежного зниження чутливості слизової порожнини матки до дії прогестерону, що підтверджується відсутністю порушень локальної експресії стероїдних рецепторів при референтних рівнях статевих стероїдів [166].

В процесі дослідження розроблений та апробований новий комплекс лікувально-профілактичних заходів передгравідарної підготовки жінок із ендометріозом, що включає базове призначення вітамінів та мікроелементів та паралельне застосування прогестина або агоніста гонадотропін-рилізінг гормона з метою терапії ендометріозу, ефективно забезпечує адекватну підготовку до допоміжних репродуктивних технологій шляхом зниження рівнів естрадіолу ($78,56\pm19,8$ нг/мл при застосуванні дієногесту та при агоністах ГнРГ $29,8\pm13,6$ нг/мл, $p<0,001$), пролактину ($14,86\pm4,1$ нг/мл у жінок, які приймали прогестини [165], а також $10,14\pm3,7$ нг/мл при введенні триптореліну, $p<0,05$),

тенденції до зростання рівня антимюлерового гормону за умов прийому дієногесту ($2,13 \pm 0,76$ нг/мл та $2,48 \pm 0,51$ нг/мл до та після терапії відповідно; $p < 0,05$), що суттєво підвищує результативність програм допоміжних репродуктивних технологій ($37,1 \pm 8,2$ %, у порівнянні з $23,7 \pm 4,2$ % без передгравідарної підготовки; $p < 0,05$), а також чинить позитивний вплив на якість життя жінок з ендометріозом статистично значимо зменшуючи рівень болю (за шкалою VAS зниження на $51,7 (\pm 11,0)$ мм при застосуванні дієногесту та $50,4 (\pm 8,8)$ мм при терапії триптореліном; $p < 0,05$).

Проведені дослідження дозволили запропонувати використання визначення сироваткового рівня пролактину не лише як діагностичного маркера ендометріозу, а і у якості показника прогресування цього захворювання у жінок з безпліддям. Створено та апробовано новий комплекс лікувально-профілактичних заходів передгравідарної підготовки жінок із ендометріозом перед застосуванням терапевтичних програм допоміжних репродуктивних технологій.

Отримані результати включено до алгоритмів досліджень та підготовки жінок, яким застосовуються допоміжні репродуктивні технології у ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України (м. Івано-Франківськ) та у навчальний процес кафедр акушерства, гінекології та перинатології, також акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 13 публікаціях. Опубліковано 13 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 3 – одноосібно, 2 – у виданнях, цитованих у науково-метричній базі Scopus, 2 – в іноземному виданні країни Європейського союзу (Польща). Окрім того опубліковані 4 тези доповідей в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій та отримано 4 патенти на нововведення.

Ключові слова: вагітність, безпліддя, ендометріоз, допоміжні репродуктивні технології, передгравідарна підготовка, аденоміоз, ендометріюми яєчників, ретроцервікальний ендометріоз, дієногест, агоністи гонадотропід-рилізінг гормонів.

SUMMARY

Shemelko T. L. Optimized methods of assisted reproductive technologies for women with endometriosis. – Qualification work published as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Philosophy Doctor in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty «Obstetrics and Gynaecology»). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the improved efficacy of infertility therapy in women with endometriosis by enhancing treatment regimens and the manner of preparing such patients for assisted reproductive technologies (ART).

One of the indicators of the deteriorated reproductive health of the population is the problem of the prevalence of female and male infertility. In recent years, there has been an increase in the number of infertile marriages, the percentage of which ranges from 8.0 to 29.0 % per every 100 marriages in different regions of the world. According to literature sources, about 50-100 million people suffer from infertility worldwide, i.e., one in 5-7 couples of reproductive age suffers from infertility, therefore the problem becomes not only of medical but also socio-demographic significance [138, 167, 174]. The proportion of female infertility ranges from 60 to 70% [35].

There are more than 1 million infertile couples in Ukraine, which is approximately 15.0-20.0 % of all marriages. At the same time, there is a steady tendency to an increase in this value [37]. The nature of changes in the demographic situation in Ukraine dictates the need for special attention to the factors that affect the occurrence of infertility and related problems [12].

In the structure of gynaecological morbidity, endometriosis ranks third and its prevalence does not tend to decrease. The incidence of endometriosis in the population is from 7 to 10 %, in perimenopausal women - 50 %, in reproductive-aged women it ranges from 12 to 70 %. The incidence of infertility in all localizations of genital endometriosis is known to be approximately 3-4 times higher than the incidence of infertility in the population. It occurs in 20-48 % of infertile female

patients, and the incidence of spontaneous abortion (usually in the 1st trimester) ranges from 10 to 50 % [14,49].

The association of endometriosis with infertility has been pointed out by many researchers who study this problem [101, 108, 119, 159]. The association of endometriosis with infertility is also confirmed by the frequent detection of this pathology in patients included in the IVF program [104]. At the same time, endometriosis is often concomitant with pathology, which in itself can induce infertility. In particular, signs of endometriosis are found in most patients with chronic anovulation and hyperestrogenism caused by endocrinopathies of various origins [201], as well as in women with chronic inflammatory processes of the uterus and appendages [99].

There are different types of strategies for the treatment of endometriosis-associated infertility, including drug therapy, surgery and / or artificial insemination [48]. For married couples who have experienced infertility, often, the only way to realize their reproductive function is to use ART.

In patients with endometriosis, there is a direct relationship between the decrease in the rate of successful IVF attempts and the prevalence of the disease. L. Aghajanova and L. S. Giudice (2011) showed that in women with external genital endometriosis stage III / IV, the incidence of implantation is significantly lower compared to healthy women (13.7 and 28.3 %, respectively), the rate of pregnancy is also significantly lower (22.6 and 40.0 %, respectively) [51]. However, according to some data, endometriosis does not reduce the incidence of pregnancies during IVF / ICSI procedures [98], and the incidence of pregnancy in endometrial ovarian cysts is the same as in other benign ovarian tumours, but there is a deterioration in the quality of embryos [125].

Overall, there still has not been a single idea of the exact mechanisms underlying the development of infertility in endometriosis. Among the most probable causes are violation of ovulation and implantation against the background of endocrine, immune and genetic defects. In addition, despite the relevance and the large number of assumptions, an unambiguous and satisfactory explanation for an increased infertility in patients with endometriosis still does not exist. In addition, after treatment, the incidence of pregnancy in infertility associated with

endometriosis does not exceed 30-33 % [139], which indicates the need for in-depth research and the search for new strategies to improve the efficacy of treatment.

The study was conducted in two stages. In stage one, 149 women who underwent ART for various forms of infertility (patients with endometriosis and tubal peritoneal infertility) were examined. Infertility was diagnosed according to WHO definitions and criteria (the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse without contraception). The male factor of infertility was excluded. The tubal peritoneal factor was diagnosed by various methods, including sonosalpingoscopy, laparoscopy, and confirmed by a history of tubectomy due to ectopic pregnancy. The findings of clinical examinations, ultrasound and laparoscopy were taken into account during the diagnostic search for the cause of infertility. Diagnostic sonographic criteria and FIGO guidelines (2018) were used to confirm and determine the signs of adenomyosis.

In stage two, 119 women were selected. The control group included 50 patients with tubal factor infertility; the main group was made of 69 women with small-sized endometrioma of one ovary (up to 4 cm), adenomyosis and infertility. In the study, women with endometriosis (who were in the main group) were randomly divided into two subgroups with respect to the mode of prescribed therapeutic and preventive pre-conception treatment.

While performing this dissertation research, the main objectives were as follows: to determine the contingent of patients with endometriosis with respect to the forms of the disease and other criteria that negatively affect fertility, their clinical role in the treatment of infertility by assisted reproductive technologies; to study the clinical features and efficacy of therapeutic cycles of ART in women with endometriosis; to investigate the features of the anatomical and functional condition of the pituitary-ovarian system in patients with endometriosis-associated infertility; to study the impact of endometriosis on the general well-being and quality of life of women with this pathology; to examine the morphological and functional features of the endometrium and the expression of endometrial receptors for steroid hormones in women with endometriosis; to develop a set

of treatment and prevention measures that can optimize peri-conceptional preparing women with infertility against the background of endometriosis.

The study found that among women with endometriosis, the proportion of primary infertility was 65.3%. The average duration of infertility before treatment in ART clinics in these patients was 6.6 ± 4.6 years, whereas in tubal-peritoneal factor infertility, this period was 7.4 ± 4.2 years ($p < 0.05$). This may be due to the increased vigilance in women with endometriosis about fertility problems, and the pelvic pain that is often associated with endometriosis regardless of the form, which forces women to seek medical attention earlier.

During a retrospective analysis of the use of assisted reproductive technologies in various forms of infertility, it was revealed that in the structure of female fertility disorders, the proportion of endometriosis was 29 %. At the same time, in the structure of endometriosis, clinically significant pathogenetic variants of endometriosis, which affect the management tactics and efficacy of assisted reproductive technologies, were adenomyosis, ovarian endometrioma, and retrocervical endometriosis.

The study found that the clinical features of ART in women with endometriosis, regardless of the clinical and pathogenetic variant is a statistically significant increase in follitropin used to stimulate folliculogenesis in a long protocol with GnRH agonists (39.0 ± 1.6 ampoules in endometriosis versus 27.0 ± 0.5 ampoules in the control group, $p < 0.05$) and short protocols, which may indicate a decrease in natural fertility, in particular ovarian reserve, against the background of endometriosis.

Based on this study, it was found that the efficacy (rate of clinical pregnancy) of assisted reproductive technologies was significantly lower in patients with endometriosis (23.7 ± 4.2 %, versus 41.6 ± 5.6 % in patients without endometriosis, $p < 0.05$). The reproductive prognosis was worsened by an increase in prolactin levels above 25 ng / ml ($r = -0.42 \pm 0.14$), $p < 0.01$. There was established that the rate of pregnancy after ART in adenomyosis was $23.1 \pm 11.7\%$, in ovarian endometriomas,

it was $28.6 \pm 17.1\%$, and in retrocervical endometriosis, it was $23.1 \pm 5.8\%$, which is significantly lower than in women without endometriosis.

There has been gained a better scientific understanding on the features of endocrine status in women with endometriosis. In infertility against the background of deep infiltrative endometriosis (retrocervical endometriosis and adenomyosis), there are observed ovulatory menstrual cycles with the preserved normal gonadotropin level, a slight tendency to a rise in the level of estradiol with a statistically significant increase in the level of prolactin ($p < 0.05$) and a decrease in the serum AMH ($p < 0.05$). In ovarian endometriomas and infertility, there is the most significant increase in prolactin levels and a decrease in AMG levels, which along with oligomenorrhea may indicate the greatest severity of the aggressive effect of endometrioid ovarian heterotopias on the female ovarian reserve. There is a direct relationship between prolactin concentration and the severity of the clinical course of endometriosis ($r = 0.42 \pm 0.14$, $p < 0.01$), i.e. it can be argued that an increase in prolactin levels is statistically significantly correlated with a decrease in reproductive prognosis.

Owing to this dissertation study, it was found that the clinical symptoms associated with endometriosis significantly impaired the quality of life of women with this pathology, because the analysis of SF-36 scores showed a decrease in physical health (PH scale of $66.4 \pm 8.8\%$ and $49.8 \pm 7.6\%$ in patients with infertility and endometriosis versus $72.2 \pm 11.2\%$ in the control group, $p < 0.001$), and psychoemotional condition (RE scale in women with endometriosis: $62, 6 \pm 9.9\%$ and $42.4 \pm 4.0\%$ versus $73.7 \pm 6.7\%$ in women without this pathology, $p < 0.001$).

The dissertation research revealed that in women with endometriosis, namely, adenomyosis and ovarian endometrioma (up to 4 cm in size), adenomyosis and chronic endometritis were histologically verified. It occurs secondarily because of the immune response to long-term persistence of endometrial heterotopies in the endometrium and myometrium, as well as due to a prolactin-dependent decrease in the sensitivity of the uterine mucosa to the action of progesterone, which is confirmed by the absence of disorders of local expression of steroid receptors at reference levels of sex steroids [166].

While conducting the study, there was developed and tested a new set of therapeutic and prophylactic measures for peri-conceptional preparing women with endometriosis, including the basic prescription of vitamins and trace elements and the concomitant use of progestin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone for the treatment of endometriosis. It ensured the relevant, efficient preparing for assisted reproductive technologies by reducing estradiol levels (78.56 ± 19.8 ng / ml with dienogest and 29.8 ± 13.6 ng / ml with GnRH agonists, $p < 0.001$), prolactin (14.86 ± 4.1 ng / ml with progestins [165], and 10.14 ± 3.7 ng / ml with triptorelin, $p < 0.05$), a tendency to an increased AMH under the conditions of taking dienogest (2.13 ± 0.76 ng / ml and 24 ± 0.51 ng / ml before and after therapy, respectively; $p < 0.05$), which significantly increased the efficacy of ART programs ($37.1 \pm 8.2\%$ versus $23.7 \pm 4.2\%$ without peri-conceptional preparation; $p < 0.05$), and also had a positive the impact on the quality of life of women with endometriosis significantly reducing the level of pain ($p < 0.05$).

Based on the findings of the studies, there has been offered to use serum prolactin not only as a diagnostic marker of endometriosis, but also as an indicator of disease progression in women with infertility. A new set of therapeutic and prophylactic measures for pre-conception preparing women with endometriosis before the use of ART therapeutic programs has been created and tested.

The obtained results have been included in the algorithms of examining and preparing women receiving ART in the State Institution “Cisrarpethian Centre for Human Reproduction” of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk) and in the educational process of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, and Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine Department of Shupyk. National Medical Academy of Postgraduate Education.

Publications. The main results of the dissertation have been presented in 13 publications. There have been published 13 articles in specialized professional journals recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, three articles were written by the dissertator solely, two articles have been published in the journals cited in the Scopus scientometric database, two articles have been published

in a foreign journal in the European Union (Poland). In addition, four abstracts have been presented in the congress and scientific-practical conference proceedings and four patents for innovations have been obtained.

Key words: pregnancy, infertility, endometriosis, assisted reproductive technologies, pre-conception preparing, adenomyosis, ovarian endometriomas, retrocervical endometriosis, dienogest, gonadotropid-releasing hormone agonists.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шемелько ТЛ, Педаченко НЮ. Безплідність та ендометріоз. Ретроспективний аналіз. Одес. мед. Журн. 2018;(2):35-9.

2. Шемелько ТЛ, Педаченко НЮ. Теоретичні питання сучасної концепції розвитку ендометріозу. В: Вороненко ЮВ, редактор. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Київ; 2017;(Вип 28 Ч 3). с. 155-64.

3. Шемелько ТЛ. Оцінка особливостей перебігу вагітності у жінок із безпліддям асоційованим із ендометріозом, долучених до програми допоміжних репродуктивних технологій. В: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики; 2018 Листоп 29-30; Яремче. Київ; 2018. с. 46.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Шемелько Т. Оцінка клініко-епідеміологічних особливостей ендометріозу у жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. В: Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2018 Квіт 23-25; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкн.; 2018. с. 109.

5. Шемелько ТЛ. Етіопатогенетичні особливості розвитку ендометріозу та його вплив на репродуктивну функцію жінки. В: Зб. наук. праць «ЛОГОС» з матеріалами міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання сьогодення; 2018 Берез 20; Вінниця. Вінниця; 2018. Т 3. с. 109.

6. Шемелько ТЛ. Фактори, які визначають порушення плацентації у жінок із безпліддям, асоційованим з ендометріозом. Наук.-практ. Конф. З міжнар.

Участью Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки (м. Вінниця. 20-11 травня 2018 р.) – стендова доповідь.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Pedachenko Natalia, Shemelko Taras, Tukhtarian Roksana, How does endometriosis therapy affects the hormonal status in female infertility. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(8):505-518.elSSN2391-8306.

8. Pedachenko N. Yц, Shemelko T. L., Tukhtarian R. A. The value of the expression of endometrial receptors for steroid hormones in patients with endometriosis. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(5):321-331. elSSN 2391-8306.

9. Генік НІ. Головчак ІС, Яцишин НГ, Литвин НВ, Шемелько ТЛ, винахідники; патентовласники. Спосіб підвищення ефективності прегравідарної підготовки у жінок перед програмою допоміжних репродуктивних технологій. Патент України на корисну модель № 118926; 2017 Серп 28.

10. Генік НІ. Головчак ІС, Яцишин НГ, Литвин НВ, Шемелько ТЛ, винахідники; патентовласники. Спосіб підвищення ефективності прегравідарної підготовки у жінок перед програмою допоміжних репродуктивних технологій. Патент України № 116321; 2018 Лют 26.

11. Педаченко НЮ, Головчак ІС, Воробій ВД, Шемелько ТЛ, Литвин НВ, винахідники; патентовласники. Спосіб підвищення ефективності прегравідарної підготовки у жінок із безплідністю на тлі ендометріозу. Патент України на корисну модель № 119189; 2017 Верес 11.

12. Педаченко НЮ, Головчак ІС, Воробій ВД, Шемелько ТЛ, Литвин НВ, винахідники; патентовласники. Спосіб підвищення ефективності прегравідарної підготовки у жінок із безплідністю на тлі ендометріозу. Патент України № 116740; 2018 Квіт 25.

13. Литвин НВ, Генік НІ, Шемелько ТЛ. Оцінка показників цитокінового профілю в жінок після ДРТ залежно від методу прегравідарної підготовки та під час вагітності, яка ускладнилась відшаруванням хоріона. Акушерство. Гінекологія. Генетика, 2017;3(4):10-7.