

КОМПЛЕКС ЗАХОДІВ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ПОСТ- COVID-19

ГОЛОВЧАК І. С.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ

Мета. Визначити ефективність комплексу заходів відновлення репродуктивної функції у жінок з пост- COVID-19. **Матеріали та методи.** Рекомендовані заходи включають збалансоване харчування, психотерапію та психокорекцію, необхідну гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, обміну мелатоніну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій. Обстежено 100 пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19: основна група – 50 жінок яким перед проведенням програм ДРТ, застосовували рекомендований комплекс і група порівняння – 50 жінок, які не застосовували додаткової підготовки. **Результати.** В результаті застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок з непліддям та лонг-COVID-19 досягнуто: зниження проявів СВД, клінічної тривоги та депресії, збалансування гормонального фону та покращення стану судин, що в комплексі дозволило суттєво зменшити прояви лонг-COVID-19. Головним результатом застосування рекомендованого комплексу є підвищення ефективності програм ДРТ: частота настання клінічної вагітності зросла до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живонародження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$). **Висновки.** Висока ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для підвищення ефективності програм ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 дозволяє рекомендувати його до широкого застосування у центрах репродукції людини.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я жінок, лонг-COVID-19, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, ефективність, лікування.

Репродуктивне здоров'я є основним правом людини, яке має вирішальне значення для здоров'я, благополуччя та якості життя окремих людей, сімей і спільнот, суспільства, держави в цілому. Подолання безпліддя як основного показника порушення репродуктивного здоров'я продовжує залишатись в центрі уваги акушерів-гінекологів.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) визнана пандемією, спричиненою швидким поширенням коронавірусу SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для системи охорони здоров'я у всьому світі. На сьогоднішній день роль інфекції SARS-CoV-2 в інших органах і системах, крім легенів і дихальних шляхів, залишається менш зрозумілою. Зокрема, ще належить дослідити, як може репродуктивна система прямо чи опосередковано постраждати від SARS-CoV-2 у довгостроковому періоді [1]. Прямі побічні ефекти пов'язують з цитопатичним впливом колонізації вірусу, а непрямі – із загостренням, викликаним ренін-ангіотензиональдостероновою системою (РАС), запальними реакціями, психоло-

гічними розладами та ожирінням [2].

Незважаючи на беззаперечні досягнення методів ДРТ, що відбулись за більш ніж 40 років з дня народження першої дитини в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), їх результативність все ще залишається відносно низькою, що на думку авторів [3] потребує впровадження персоналізованих підходів, адаптованих до індивідуального стану кожної безплідної пари.

Для відновлення репродуктивної функції та підвищення ефективності програм ДРТ використовують різноманітні стратегії, до яких відносять застосування окремих лікарських препаратів та їх комплексів, заходи по відновленню рецептивності ендометрію, рекомендації з харчування та способу життя та інше.

Міоїнозитол, природний циклічний вуглевод із 6-ма гідроксильними групами, досить давно використовується для жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [4, 5]. Було припущено, що він має позитивний вплив на якість ооцитів [4] і, мож-

ливо, на внутрішньоклітинні коливання кальцію у жінок із слабкою реакцією яєчників на стимуляцію [6]. Щодо жінок з очікуваною слабкою реакцією на стимуляцію яєчників, попередні дослідження показали, що 4 г міоїнозитулу можуть мати сприятливу користь при стимуляції яєчників [7].

Комбінації міоїнозитулу, мелатоніну, вітаміну D, α -лактальбуміну та фолієвої кислоти в порівнянні з використанням окремо фолієвої кислоти з добавками, розпочатими за 3 місяці до вилучення ооцитів і продовженням під час вагітності, асоціювалося з покращенням якості ооцитів і розвитку бластоцист, а також значним покращенням клінічних показників вагітності на 42% проти 24% [8].

Недостатнє споживання фолієвої кислоти, вітамінів B6 і B12 може спричинити підвищення рівня гомоцистеїну, породжуючи гіпергомоцистеїнемію, негативно впливаючи на фертильність. Підвищення рівня гомоцистеїну у фолікулярній рідині обернено пропорційне якості ооцитів і ембріонів і погіршує ЕКЗ/ІКСІ [9].

Систематичний огляд літератури, в якій повідомляється про використання добавок вітаміну D для жінок, які проходять ЕКЗ, проводився на основі припущення, що недостатність вітаміну D пов'язана з поганим репродуктивним результатом [10], продемонстрував покращення клінічної частоти вагітності.

Мелатонін є антиоксидантом, а також відіграє роль у циклі сну/неспання [11]. Систематичний огляд продемонстрував значне покращення клінічної частоти настання вагітності (OR 1,43, CI 1,11–1,86; $P < 0,01$) при застосуванні мелатоніну, хоча не повідомлялося про позитивний вплив на рівень живонароджуваності [12].

Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонол), який міститься в таких продуктах, як помідори, цибуля, брокколі, яблука, чорниця та виноград, є флавоноїдом, що належить до родини фітоестрогенів. Він має високий антиоксидантний потенціал, а також має протизапальну, протидіабетичну, протипухлинну, антиапоптозну функції. Впливає на функції яєчників шляхом регуляції гормональних показників і стероїдогенної активності клітини [13].

Надмірна вага або ожиріння значно знижує рівень успішності лікування ЕКЗ щодо клінічної вагітності та показників живонародження, з підвищеним ризиком викидня. Отже, існує думка, що втручання щодо зниження ваги для жінок, які намагаються завагітніти, покращують природну репродуктивну здатність, [14].

Надзвичайно актуальною є розробка системи захисту жіночого репродуктивного здоров'я у ковідний та постковідний період на основі створення нових методик діагностики, профілакти-

ки та лікування виявлених порушень.

МЕТА дослідження - визначити ефективність комплексу заходів відновлення репродуктивної функції у жінок з пост-COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Доцільно до включення в програми ДРТ у жінок з непліддям при лонг-COVID-19 оцінювати ступінь ризику неефективності програм ДРТ за запропонованим алгоритмом бальної оцінки і при визначеному високому ризику залучати до проведення лікувально-профілактичних заходів, які включають корекцію способу життя (повна відмова від шкідливих звичок, достатній сон, дотримання режиму дня, дозовані фізичні навантаження), збалансоване харчування (достатнє споживання білка, морепродуктів, овочів, обмеження фаст-фуду, швидких вуглеводів), психотерапію та психокорекцію (при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра відповідні медикаментозні препарати, в іншому випадку - використання рослинних заспокійливих комплексів), необхідну гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, обміну мелатоніну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій, що дозволить знизити рівень тривоги і депресії, покращити загальний стан жінки, стан її гомеостазу, гормональний фон, знизити прояви лонг-COVID-19 і, в кінцевому результаті, створити умови для ефективного проведення програм ДРТ. Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

Були обрані препарати, які можуть позитивно вплинути на підвищення ефективності програм ДРТ, з одного боку, так і зменшувати симптоми лонг-COVID-19: комбінація міоїнозитулу, фолати, вітаміну D, при вираженому дефіциті – додатковий прийом вітаміну D 5000 Од, при вираженій гіпергомоцистеїнемії – вітаміни B6 і B12, кверцетин, мелатонін, протектазол як імуномодулятор, рослинні заспокійливі препарати (при необхідності, антидепресанти за призначенням психіатра), за необхідності гормонотерапія з включенням мікродозованого прогестерону.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрано 100 пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19, у яких шляхом розрахунку сумарної бальної оцінки факторів

ризик встановлений високий ризик неефективності програм ДРТ. Методом рандомізації 100 пацієток розділено на 2 групи: основна група – 50 жінок яким перед проведенням програм ДРТ, застосовували рекомендований комплекс і група порівняння – 50 жінок, які не застосовували додаткової підготовки.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням t-критерію Стюдента для числових показників після перевірки на нормальність розподілу, непараметричні дані представлено частотами (відсотками) з використанням кутового перетворення Фішера, критичний рівень значущості $p < 0,05$. Розрахунки проведено за допомогою пакету статистичного аналізу «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Позитивний вплив лікування демонструє зниження частоти вегетативних порушень у пацієток основної групи за окремими показниками і за сумарною бальною оцінкою. Якщо перед терапією діагноз СВД (сума балів > 15) виставлявся у переважній більшості пацієток: 84,0 % та 86,0 % жінок основної групи та групи порівняння ($p > 0,05$), то після проведеного курсу в основній групі його частота зменшилась до 34,0 % ($p < 0,05$), а у групі порівняння залишилась на тому ж рівні – 84,0 % ($p > 0,05$).

Оцінка рівня тривоги за шкалою HADS при первинному обстеженні показала високий рівень клінічно та субклінічно вираже-

ної тривоги в обох групах обстежених жінок (92,0 %). Проведення рекомендованої комплексної терапії дозволило знизити в основній групі цей показник до 66,0 % ($p < 0,05$), причому рівень клінічно вираженої тривоги знизився в 3 рази з 24,0 % до 8,0 % ($p < 0,05$).

Аналогічно, до застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок обох груп зафіксовано високу частоту депресії різного ступеня вираженості за підшкалою «депресія» шкали HADS (80,0 % та 76,0 % у основній групі та групі порівняння ($p > 0,05$)). Комплексний вплив терапії дозволив в основній групі знизити цей показник до 64,0 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок зниження частоти клінічно вираженої депресії більш ніж у 3 рази (з 14,0 % до 4,0 %, $p < 0,05$). Позитивних змін у розподілі жінок групи порівняння за частотою виявлення тривоги та депресії не спостерігалось.

Проведення рекомендованого комплексу дозволило збалансувати гормональний фон пацієток основної групи (табл. 1), що проявлялось зниженням рівня ЛГ та ФСГ і їх співвідношення ЛГ/ФСГ (з $1,61 \pm 0,05$ до $1,14 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Знизився також рівень пролактину з $16,67 \pm 0,40$ нг/мл до $11,23 \pm 0,32$ нг/мл ($p < 0,05$). Майже в 2 рази підвищилась концентрація мелатоніну (з $15,93 \pm 0,28$ пг/мл до $29,51 \pm 0,60$ пг/мл, $p < 0,05$). Достовірних змін гормонів за цей період у жінок групи порівняння не відбулось і всі показники достовірно відрізнялись від відповідних значень основної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Гормони гіпофізу та епіфізу на 3-й день циклу у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| ЛГ, МО/л | 8,84±0,40 | 4,99±0,24 ¹² | 8,75±0,38 | 8,72±0,44 |
| ФСГ, МО/л | 5,74±0,35 | 4,48±0,41 | 5,58±0,36 | 5,11±0,38 |
| ЛГ/ФСГ | 1,61±0,05 | 1,14±0,03 ¹² | 1,56±0,08 | 1,53±0,06 |
| Пролактин, нг/мл | 16,67±0,40 | 11,23±0,32 ¹² | 17,01±0,38 | 16,47±0,41 |
| Мелатонін, пг/мл | 15,93±0,28 | 29,51±0,60 ¹² | 16,73±0,25 | 16,34±0,28 |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

Позитивні зміни стану репродуктивної функції під впливом рекомендованого лікування обумовлені збалансуванням статевих гормонів (табл. 2). Якщо до лікування циклічні зміни секреції цих гормонів у паці-

єток обох дослідних груп проходили на тлі підвищеного рівня естрогену і зменшеної концентрації прогестерону як у фолікулярну (на 3-й МЦ), так і у лютеїнову (на 22-й день) фазу циклу, то після рекомендованого

лікування у жінок основної групи рівень естрогену достовірно знизився, а прогестерону – підвищився, що відобразилось на зниженні співвідношення E_2/P на 22 день МЦ з $12,72 \pm 0,57$ до $5,62 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). Усунення гіперестрогенемії підтверджено результатами кольпоцитології, згідно яких частота виявлення ановуляторного циклу по гіперестрогенному типу з недостатністю лютеїнової фази знизилась з 54,0 % до 3,0 % ($p < 0,05$).

В динаміці рекомендованого лікування

спостерігалось також зниження рівня сироваткових андрогенів (Тв та ДГЕАС). Вдалось також досягти покращення підвищеного до лікування гормону стресу кортизолу з $8,54 \pm 0,12$ до $7,25 \pm 0,11$ мкг/дл, ($p < 0,05$), чого не спостерігалось у групі порівняння. Підвищився також рівень АМГ (з $2,12 \pm 0,14$ до $3,04 \pm 0,16$ нг/мл, $p < 0,05$), що може відображати покращення оваріального резерву. Достовірних змін гормонального фону у групі порівняння за період дослідження не спостерігалось.

Таблиця 2

Стероїдні гормони та АМГ у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| E_2 3 день МЦ, пг/мл | $54,31 \pm 2,10$ | $41,25 \pm 1,92^{12}$ | $56,42 \pm 2,21$ | $53,29 \pm 1,98$ |
| П 3 день МЦ, нг/мл | $0,96 \pm 0,07$ | $1,23 \pm 0,10^{12}$ | $0,97 \pm 0,08$ | $0,95 \pm 0,06$ |
| E_2 22 день МЦ, пг /мл | $81,39 \pm 3,22$ | $55,61 \pm 2,88^{12}$ | $83,23 \pm 3,05$ | $85,32 \pm 3,23$ |
| П 22 день МЦ, нг/мл | $6,58 \pm 0,42$ | $11,34 \pm 1,15^{12}$ | $6,87 \pm 0,45$ | $6,75 \pm 0,52$ |
| E_2/P 22 день МЦ | $12,72 \pm 0,57$ | $5,62 \pm 0,34^{12}$ | $13,21 \pm 0,37$ | $12,31 \pm 0,45$ |
| Тв, пг/мл | $1,79 \pm 0,04$ | $1,46 \pm 0,05^{12}$ | $1,77 \pm 0,04$ | $1,81 \pm 0,03$ |
| ДГЕАС, мкг/дл | $78,85 \pm 3,20$ | $65,81 \pm 2,30^{12}$ | $78,85 \pm 3,20$ | $78,85 \pm 3,20$ |
| Кортизол, мкг/дл | $8,54 \pm 0,12$ | $7,25 \pm 0,11^{12}$ | $8,49 \pm 0,14$ | $8,23 \pm 0,12$ |
| АМГ, нг/мл | $2,12 \pm 0,14$ | $3,09 \pm 0,16^{12}$ | $2,14 \pm 0,17$ | $2,16 \pm 0,14$ |

Примітка: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

В результаті застосування рекомендованого комплексу заходів вдалось знизити більш ніж у 2 рази частку жінок з дефіцитом вітаміну D (з 34,0 % до 16,0 %, $p < 0,05$), а у 24,0 % пацієток досягти його нормалізації (проти 8,0 % до лікування, $p < 0,05$). Розподіл пацієток групи порівняння наприкінці

спостереження практично не змінився.

В динаміці лікування відбулось покращення стану ендотелію (табл. 3), на що вказує зниження маркера його пошкодження фактору фон Віллебранда з $1,08 \pm 0,11$ до $0,72 \pm 0,09$ U/ml ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Ендотеліальні фактори у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | $1,08 \pm 0,11$ | $0,72 \pm 0,09^{12}$ | $1,09 \pm 0,10$ | $1,06 \pm 0,10$ |
| D-димер, мг/л | $215,6 \pm 9,3$ | $183,3 \pm 8,7^{12}$ | $220,4 \pm 9,1$ | $218,3 \pm 10,2$ |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | $15,4 \pm 0,38$ | $8,4 \pm 0,43^{12}$ | $15,2 \pm 0,29$ | $13,4 \pm 0,32$ |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

Також відмічено зниження протромботичного показника D-димеру з $215,6 \pm 9,3$ до $183,3 \pm 8,7$ мг/л ($p < 0,05$) та фактору з негативним впливом на ендотелій – гомоцистеїну з $15,4 \pm 0,38$ до $8,4 \pm 0,43$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Комплексний вплив рекомендованого лікування на загальний стан та гомеостаз пацієнок дозволив суттєво знизити ознаки лонг-COVID-19 у жінок основної групи (рис.), чого не спостерігалось в групі порівняння.

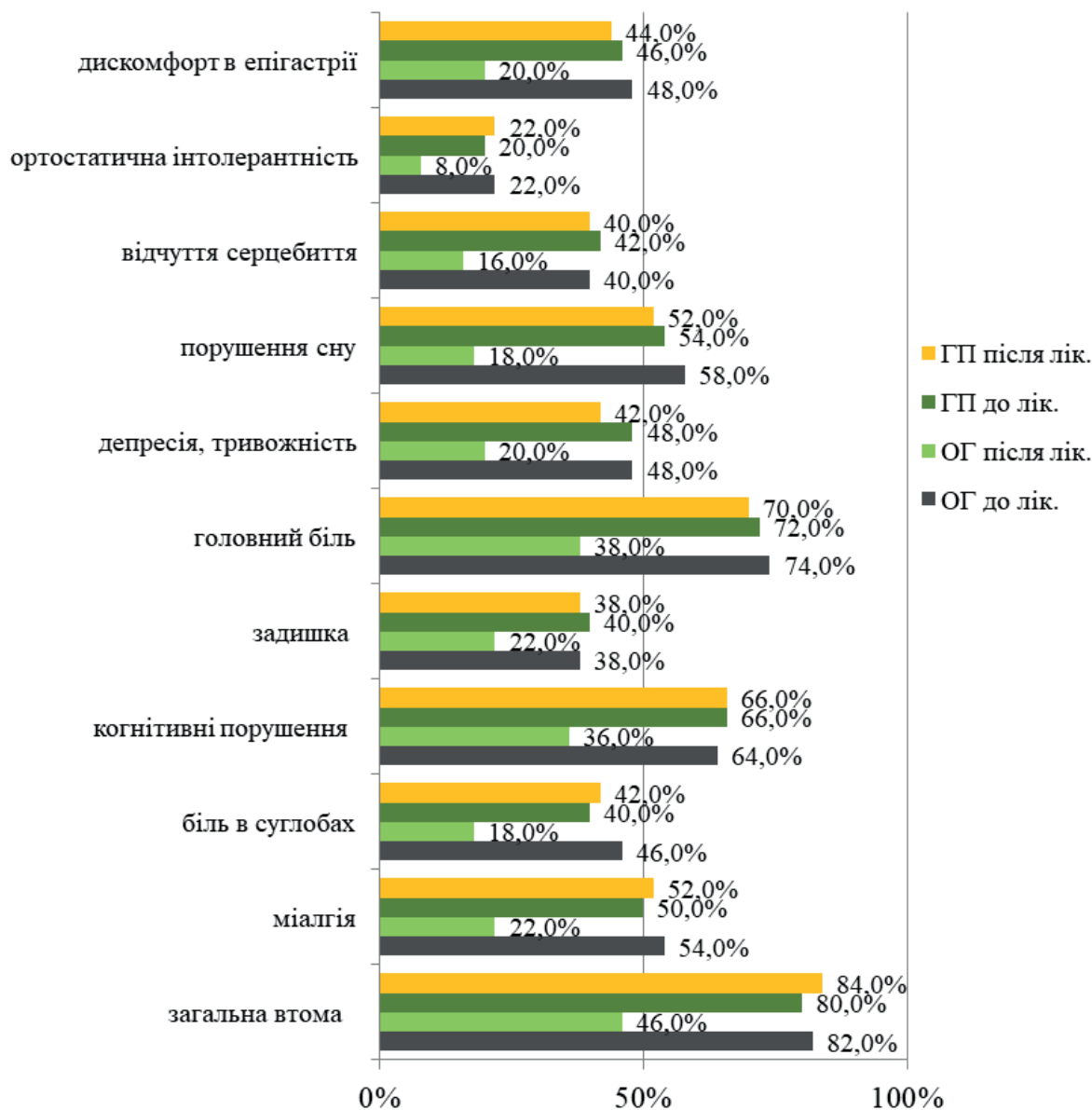


Рисунок. Частота основних симптомів «лонг-COVID» у пацієнок з непліддям залежно від отриманого лікування, %

Найбільш показовим є зниження у 2 і більше разів частоти наступних ознак: загальна втома з 82,0 % до 46,0 % ($p < 0,05$), когнітивні порушення з 64,0 % до 36,0 % ($p < 0,05$), головний біль з 74,0 % до 38,0 % ($p < 0,05$), депресія, тривожність з 48,0 % до 20,0 % ($p < 0,05$), порушення сну з 58,0 % до 18,0 % ($p < 0,05$). У жінок групи порівняння частота ознак лонг-COVID-19 лишалась на тому ж рівні.

Всі 100 обстежених жінок були включені в програму ДРТ. Застосований патогенетично спря-

мований лікувально-профілактичний комплекс дозволив суттєво підвищити ефективність ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 (табл. 4). Як видно бідна відповідь (4 і менше отриманих ооцитів) спостерігалась у групі порівняння з частотою більшою, ніж в 3 рази (22,0 % проти 6,0 % в основній групі, $p < 0,05$), недостатня кількість ооцитів (5-8) отримана у третини пацієнок групи порівняння (34,0 %), що більш ніж у 2 рази вище відносно основної групи (16,0 %, $p < 0,05$), частота виявлення ооцитів з па-

тологією також вища майже у 2 рази, але статистично не значимо, те ж саме стосується і відміни переносу з різних причин, що сталось у 16,0 % випадків в групі порівняння і лише у 8,0 % пацієнток основної групи ($p < 0,05$).

І, нарешті, найбільш вагомий результат проведеного лікування – це достовірно вища в основній групі частота настання клінічної вагітності

(36,0 % проти 20,0 % в групі порівняння, $p < 0,05$). У групі порівняння зафіксовано 2 (4,0 %) випадки втрати вагітності в I-му її триместрі. У основній групі таких прикрих випадків вдалось уникнути. Отже 18 (36,0 %) жінок основної групи народили живих дітей проти 8 (16,0 %) пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Результати програм ДРТ у пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Кількість отриманих ооцитів | | | | |
| - 4 і менше (бідна відповідь) | 3 | 6,0 ¹ | 11 | 22,0 |
| - 5-8 | 8 | 16,0 ¹ | 17 | 34,0 |
| Присутні ооцити з патологією | 9 | 18,0 | 15 | 30,0 |
| Відміна переносу | 4 | 8,0 | 8 | 16,0 |
| Біохімічна вагітність | 19 | 38,0 ¹ | 11 | 22,0 |
| Клінічна вагітність | 18 | 36,0 ¹ | 10 | 20,0 |
| Втрата вагітності в I триместрі | - | - | 2 | 4,0 |
| Живонародження | 18 | 36,0 ¹ | 8 | 16,0 |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

ВИСНОВКИ

До включення в програми ДРТ жінок з непліддям при лонг-COVID-19 рекомендовано залучати до проведення лікувально-профілактичних заходів, які включають корекцію способу життя, збалансоване харчування, психотерапію та психокорекцію, необхідну гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, обміну мелатоніну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій.

В результаті застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок з непліддям та лонг-COVID-19 досягнуто: зниження проявів СВД, клінічної тривоги та депресії, збалансування гормонального фону та покращення стану судин, що в комплексі дозволило суттєво зменшити прояви лонг-COVID-19.

Головним результатом застосування рекомендованого комплексу є підвищення ефективності програм ДРТ: частота настан-

ня клінічної вагітності зростає до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живонародження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

Висока ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для підвищення ефективності програм ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 дозволяє рекомендувати його до широкого застосування у центрах репродукції людини.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Ippolito S, Turchiano F, Vitagliano A, Scutiero G, Lanzone A, Scambia G, Greco P. Is There a Role for SARS-CoV-2/COVID-19 on the Female Reproductive System? *Front Physiol.* 2022 Mar 2;13:845156. doi: 10.3389/fphys.2022.845156.
2. Nateghi R, Ghashghaei SH, Shokoohian B, Hezavehei M, Ebrahimi B, Shahverdi AH, Mashayekhi M, Shpichka A, Timashev P, Nasr-Esfahani MH, Vosough M. Female Reproductive Health in SARS-CoV-2 Pandemic Era. *Int J Fertil Steril.* 2021 Oct;15(4):241-245. doi: 10.22074/IJFS.2021.534956.
3. Tesarik J, Mendoza-Tesarik R. Patient-tailored reproductive health care. *Front Reprod Health.* 2022 Jul 18;4:917159. doi: 10.3389/frph.2022.917159.
4. Merviel P, et al. Myo-inositol and ovarian function

- in PCOS: A review. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37(9): 783-790. doi:10.1080/09513590.2021.1941587.
5. Motuhifonua SK, et al. The role of myo-inositol in ovarian physiology and its impact on insulin signaling pathways. *Endocr Metab J.* 2023;57(3):256-265. doi:10.1234/emj.2023.1234.
 6. Nazari S, et al. Myo-inositol and follicular function in poor ovarian responders. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(4):341-348. doi:10.22074/ijfs.2020.134456.
 7. Caprio F, et al. Myo-inositol in ovarian stimulation: Evidence and clinical perspectives. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:790574. doi:10.1155/2015/790574.
 8. Wdowiak A, Filip I. Combination therapy with myo-inositol, melatonin, vitamin D, α -lactalbumin, and folic acid in ART. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(3):225-231. doi:10.22074/ijfs.2020.135947.
 9. Tremellen K, Pearce K. Nutrition, fertility, and human reproductive function. *Hum Fertil (Camb).* 2015;18(1):25-35. doi:10.3109/14647273.2014.950704.
 10. Meng X, Zhang Y, Li J, et al. Vitamin D supplementation for women undergoing IVF: A systematic review. *Fertility and Sterility.* 2023;120(4):345-357. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.01.015
 11. Mejlhede N, Thomsen LL, Andersen AN, et al. Melatonin in assisted reproduction: A systematic review of RCTs. *Human Reproduction Update.* 2021;27(5):713-729. doi:10.1093/humupd/dmaa033
 12. Hu Y, Wang Y, Tang H, et al. Melatonin and IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11:562-570. doi:10.3389/fendo.2020.00562
 13. Irmak E, Tunca Sanlier S. The role of quercetin in ovarian functions: hormonal and steroidogenic effects. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):45-54. doi:10.1186/s12958-024-00002-1.
 14. Boyle J, Hunter E, et al. Weight loss interventions and fertility outcomes in overweight women: A systematic review of RCTs. *Fertility and Sterility.* 2022;118(3):456-467. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.01.021

treatments include balanced nutrition, psychotherapy and psychocorrection, necessary hormone therapy, immunomodulators, means to improve folate metabolism, reduce homocysteine and melatonin metabolism, eliminate vitamin D deficiency, drugs with antioxidant and anti-inflammatory properties, and those that positively affect the vascular endothelium. One hundred patients with infertility and long-COVID-19 were examined: the main group - 50 women who used the recommended complex before ART programs and the comparison group - 50 women who did not use additional training. Results. As a result of the application of the recommended complex of therapeutic and preventive measures for women with infertility and long-COVID-19, the following was achieved: a decrease in the manifestations of SVD, clinical anxiety, and depression, balancing of the hormonal background and improvement of the condition of the vessels, which in the complex allowed to reduce the manifestations of long-COVID-19 significantly. The main result of the application of the recommended complex is an increase in the effectiveness of ART programs: the frequency of clinical pregnancy increased to 36.0 versus 20.0% ($p < 0.05$), and live birth was recorded in 36.0% versus 16.0% ($p < 0.05$). Conclusion. The high effectiveness of the proposed therapeutic and preventive complex for increasing the effectiveness of ART programs in women with long-COVID-19 allows us to recommend it for widespread use in human reproduction centers.

Key words: *women's reproductive health, long-COVID-19, infertility, assisted reproductive technologies, effectiveness, treatment.*

SUMMARY

COMPLEX MEASURES TO RESTORE REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH POST-COVID-19

GOLOVCHAK I. S.

Objective. *To determine the effectiveness of a complex of measures to restore reproductive function in women with post-COVID-19.*
Materials and methods. *Recommended*