

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



БАГАТЬКО ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.177-089.888.11:612.621.9:615.256.5:615.357

**УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОТОКОЛІВ СТИМУЛЯЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ
У ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ
В ПРОГРАМАХ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO***

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
ДАНКОВИЧ НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика МОЗ України, доцент кафедри акушерства,
гінекології та перинатології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
БУЛАВЕНКО ОЛЬГА ВАСИЛІВНА,
Вінницький національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2

доктор медичних наук, професор
НОСЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА,
Одеський національний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри акушерства та гінекології

Захист дисертації відбудеться «05» березня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «04» лютого 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні безпліддя вважається однією з найактуальніших проблем репродуктивної медицини і має не тільки медичне, а й велике соціально-демографічне, а також економічне значення (В. В. Камінський, 2014; О. М. Юзько, 2017; О. В. Булавенко, І. Ю. Коцюбська, 2017; О. М. Nosenko, А. І. Seylova, 2019; С. Ю. Вдовиченко, К. С. Инсарова, 2020). Згідно з недавніми дослідженнями ВООЗ, приблизно 8-10 % пар так чи інакше стикаються з проблемами, пов'язаними з фертильністю, а це означає, що близько 50-70 мільйонів подружжів у всьому світі страждають безпліддям (N. Saadati et al., 2020; M. Szamatowicz, J. Szamatowicz, 2020). В Україні налічується близько 20 % безплідних шлюбів, тобто це кожна п'ята сім'я в країні (Ф. В. Дахно, 2011; Л. О. Михайлишин, 2013). Серед усіх причин жіночого безпліддя в Україні трубно-перитонеальний фактор становить 20-30 %, а в Європі – до 75 % (М. І. Козуб та ін., 2019). У структурі трубно-перитонеального безпліддя (ТПБ) трубний фактор складає 29,5-83 %, а перитонеальний – 9,2 %. При первинному безплідді частота ураження маткових труб становить 30-70 %, при вторинному – 42-83 % (Ю. В. Риженко, 2018).

Незважаючи на велику розповсюдженість ТПБ, не існує єдиної думки щодо методів його лікування (О. М. Юзько, 2017). Існують два основних підходи до відновлення репродуктивної функції у жінок з ТПБ: хірургічний та запліднення *in vitro* (ЗІВ). Результати ЗІВ та операцій на маткових трубах важко порівнювати, тому що результати різні в залежності від кваліфікації хірурга і клініки репродукції людини (О. М. Юзько, 2017). Залишається невідомим у якому випадку вище частота настання вагітності: чи після операції на трубах, чи після ЗІВ – немає рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які порівнюють ЗІВ з трубною хірургією (S. J. Chua et al., 2017; P. Melo et al. (2020).

Програми ЗІВ дозволили домогтися успіху значній кількості подружніх пар, приречених на бездітність. Однак проблема підвищення результативності ЗІВ залишається актуальною і в даний час: за останні роки ефективність методів ЗІВ значно не змінилася, частота настання клінічної вагітності та пологів живим плодом, як і раніше, не перевищує 33 % та 24,8 % на цикл лікування (О. В. Булавенко, І. Ю. Коцюбська, 2016; Я. Н. Сорокіна, 2019). Тому підвищення ефективності методів ЗІВ є нагальним завданням сучасної репродуктивної медицини.

Існує велика кількість схем стимуляції суперовуляції (ССО) в циклах ЗІВ (В. Н. Локшин, Т. М. Джусубалиева, 2015). Найпоширенішим в сучасній клінічній практиці є протокол з антагоністами гонадотропін релізінг-гормону (антГнРГ) (В. Е. Радзинский и соавт., 2018). Застосування антГнРГ пригнічує викид ендогенного лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що дозволяє управляти індукованим менструальним циклом, запобігати передчасній лютеїнізації і робити можливим призначення тригера овуляції для отримання зрілих ооцитів (А. Г. Сыркашева, Э. О. Ибрагимова, 2016).

Стимуляція фолікулогенезу при ССО традиційно проводилася з використанням гонадотропінів (S. Kahyaoglu et al., 2017). Стандартні протоколи ССО вимагають щоденних ін'єкцій фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Оскільки

саме ін'єкції при лікуванні представляють собою значиме джерело стресу й навантаження для пацієнок, розробка нових протоколів ССО з меншим числом ін'єкцій можуть допомогти в зниженні ролі даного чинника. Крім того, спрощення протоколу проведення ССО може сприяти виключенню можливих помилок. В останні роки став використовуватися рекомбінантний ФСГ (рФСГ) тривалої дії, який діє протягом 7 днів після введення для підтримки фолікулогенезу. Хоча фармакодинаміка рФСГ тривалої дії така ж, як і у рФСГ короткої дії, період напіввиведення з сироватки рФСГ тривалої дії становить 65 годин, що вдвічі більше, ніж у рФСГ короткої дії. У систематичному огляді і метааналізі М.А. Mahmoud Youssef et al. (2012) прийшли до висновку, що рФСГ тривалої дії в поєднанні з щоденним анТГнРГ, очевидно, є альтернативою щоденним ін'єкціям рФСГ короткої дії з точки зору ефективності та профілю безпеки серед пацієнтів з нормальною відповіддю, що піддаються ССО в циклах ЗІВ. Параметри фолікуло- і оогенезу, морфологія отриманих ооцитів та ембріонів, частота фертилізації ооцитів, безпека і ефективність при використанні рФСГ тривалої дії у жінок з усіма причинами субфертильності є областю поточних досліджень.

Безпліддя є значним психологічним тягарем для жінок та подружніх пар, оскільки воно має негативний вплив на їхню якість життя (ЯЖ) і психологічне та соціальне благополуччя (А. Domar et al., 2012; А.С. Nuppelschoten et al., 2013). Крім того, лікування в циклах ЗІВ може бути інвазивним, тривалим і стресуючим, що ще більше сприяє загальному негативному впливу на всі сфери життя пацієнтів (Н.С. Quant et al., 2013; В.Н. Luk, 2015). До цих пір мало досліджень, які б вивчали фактори, які впливають на ЯЖ у безплідних парах. Хоча деякі дослідження демонструють більш низьку ЯЖ під час лікування безпліддя у пацієнок (А. Karabulut et al., 2013; S. Maroufizadeh et al., 2017), більшість з них орієнтуються на початкову фазу медичної процедури й не вивчають її в динаміці лікування.

Таким чином, на даний момент не існує одностайної думки щодо лікування жінок з ТПБ, немає стандартного підходу до визначення який протокол ССО слід використовувати у даній категорії пацієнок, мало даних щодо впливу використаного протоколу на якість отриманих ооцитів та ембріонів, ЯЖ та задоволеність жінок з безпліддям в процесі лікування. Все це свідчить про медичну й соціальну значущість обраного наукового завдання, перспективність його вивчення та обумовлює актуальність дослідження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (№ держреєстрації 0114U002226). Автором виконаний фрагмент роботи, присвячений підвищенню ефективності лікування трубно-перитонеального безпліддя в циклах запліднення *in vitro*.

Мета дослідження: підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям шляхом оптимізації методики

стимуляції суперовуляції на підставі проведення порівняльного аналізу клінічних, ембріологічних, фармакоекономічних результатів та якості життя при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої й короткої дії та здійсненні індивідуалізованого підходу до кріоємбріотрансферу.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний порівняльний клініко-статистичний аналіз ефективності стимуляції суперовуляції у пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям в циклах запліднення *in vitro* у довгому та короткому протоколі для обрання з них оптимального.

2. Визначити ефективність використання в програмах запліднення *in vitro* рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої та тривалої дії в протоколах з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормонів при трубно-перитонеальному безплідді.

3. Вивчити морфологічну якість ооцитів та ембріонів, отриманих в протоколах з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормонів і рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном короткої та тривалої дії, від жінок з трубно-перитонеальним безпліддям.

4. Оцінити якість життя та задоволеність лікуванням пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям до та після стимуляції суперовуляції з використанням рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої та тривалої дії.

5. Провести фармакоекономічний аналіз витрат на стимуляцію суперовуляції при трубно-перитонеальному безплідді в протоколах з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормонів і рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном короткої та тривалої дії.

6. Оптимізувати методику стимуляції суперовуляції при лікуванні трубно-перитонеального безпліддя в циклах запліднення *in vitro*, оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – репродуктивна функція у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, які потребують лікування в циклах запліднення *in vitro*.

Предмет дослідження – клініко-анамнестична характеристика, гормональний статус, стан мікробіоценозу піхви, тривалість стимуляції овуляції, кількість та якість отриманих ооцитів та ембріонів, якість життя, страх самоін'єкції, відношення до лікування, частота настання вагітності та живонародження, фармакоекономічні витрати.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, інструментальні, цитологічні, імуноферментні, кількісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу, ембріологічні, психометричні, фармакоекономічний аналіз, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності циклів ЗІВ у жінок з ТПБ. Вперше проведено ретроспективний порівняльний клініко-статистичний аналіз результатів ССО у жінок з ТПБ для обрання оптимального протоколу. Було доповнені дані щодо ефективності застосування рФСГ короткої та тривалої дії в протоколах ССО з антГнРГ при ТПБ. Автор першим вивчив морфологічну якість ооцитів та ембріонів

в залежності від препарату рФСГ, використаного для ССО. Дослідження дало змогу доповнити дані щодо особливостей анамнезу та біоценозу піхви у пацієток ТПБ. Вперше вивчено ЯЖ в жінок в процесі ССО та задоволеність їх лікуванням в залежності від використаного препарату рФСГ, а також здійснено фармакоеконічний аналіз витрат. Автором оцінена ефективність запропонованого підходу до ССО у жінок з ТПБ.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів і репродуктологів запропонована оптимальна методика ССО при лікуванні ТПБ в циклах ЗІВ, що збільшило частоту настання вагітності на 15,61 % та живонароджень – на 12,87 %.

Отримані результати дослідження впроваджено в роботу ТОВ «Неомед 2007» Медичного центру «Мати та дитина» у філіях міст Житомира, Київ та Львіва, Медичного центру ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса» м. Одеси.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора з розробкою та втіленням оригінальних ідей та задумів. За допомогою наукового керівника визначені тема, мета та завдання наукового дослідження, розроблені методичні підходи та обрані методи дослідження. Автором особисто проведений аналіз літературних даних, виконані загально-клінічне обстеження, ССО, пункція яєчників, підготовка жінок до ембріотрансферу, лікування жінок та ведення посттрансферного періоду, малих термінів вагітності; оцінка результатів імуноферментних, інструментальних, ембріологічних досліджень та статистична обробка даних. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації та сформульовані висновки та практичні рекомендації

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були докладені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» та Міждисциплінарному симпозиумі «Нирки і жіноче здоров'я» (Дніпро, 2018) та на об'єднаному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П. Л. Шупика (2020).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 6 робіт, з яких 4 – статті в спеціалізованих фахових виданнях України, 1 – стаття в іноземному журналі, 1 – тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 197 сторінках, обсяг основного тексту – 146 сторінок. Робота складається з анотацій (12 сторінок), вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (221 посилання, у тому числі 41 кирилицею та 180 латиницею, які займають 26 сторінок), додатків (13 сторінок). Основний текст ілюстрований 17 таблицями і 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. На I етапі проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування жінок з ТПБ з використанням різних протоколів ССО. Для цього проаналізовано медичну документацію пацієнок, які звернулися в Медичний центр “Мати та дитина” у 2012-2013 роках. З метою порівняння ефективності різних протоколів ССО з карток жінок з ТПБ було відібрано 387 карток пацієнок у віці до 35 років, яким стимуляція проводилась за стандартними протоколами з подальшим розподілом їх на дві групи: К (короткий протокол ССО з використанням антГнРГ, n=246) та Д (довгий протокол ССО з використанням агоністів гонадотропін-релізінг гормону (аГнРГ), n=141).

На II етапі проведено комплексне обстеження 250 жінок репродуктивного віку з ТПБ та 50 умовно здорових жінок, які звернулися в клініку для виконання діагностичної гістеро- та/або лапароскопії.

На III етапі обстежені жінки з ТПБ методом випадкової вибірки розподілені на дві групи I (основну, n=121) та II (порівняння, n=129). Жінкам основної групи при ССО призначали одну ін'єкцію рФСГ тривалої дії у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції в черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу в дозі 150 мкг. Жінки групи порівняння під час ССО отримували щодобові ін'єкції рФСГ короткої дії по 150-225 МО. III групу (контрольну) склали 50 умовно здорових жінок. Пацієнткам основної та групи порівняння була проведена ССО та кріоембріотрансфер (кріоЕТ) одного ембріону. У разі появи побічних реакції під час стимуляції (алергія, підвищення температури та ін.) а також неадекватних результатах лікування (тонкий ендометрій, відсутність бластоцист) пацієнтки виводилися з дослідження.

На IV етапі оцінено клінічну ефективність запропонованих заходів, якість життя та задоволення пацієнок проведеним лікуванням та проведено фармакоеконічний аналіз витрат на лікування.

Усім пацієнткам проведено повне клініко-лабораторне, гормональне та інструментальне обстеження. Рівень фолікулостимулюючого (ФСГ), ЛГ, естрадіолу, вільного тестостерону, антимюлерова гормону (АМГ), пролактину, тиреотропного гормону та вільного тироксину визначали імуноферментним методом за допомогою мікропланшетного аналізатору «IMMULITE» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) з використанням тест-систем Siemens Healthcare Diagnostics Inc (США) на 3-5-й день менструального циклу, а прогестерону – на 21-22-й день.

Для вивчення стану вагінального мікробіоценозу методом комплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) використовували тест-системи «Фемофлор-16» (Росія): визначали загальну бактеріальну масу (ЗБМ), кількість лактобацил (ЛБ), анаеробів, аеробів, уреоплазм, грибів роду *Candida*, мікоплазм.

Усім пацієнткам виконувалася трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) (апаратом Voluson E8 Expert, з мультичастотним датчиком R1C 5-9D/179×120°) на етапі підготовки до програми, на 2-й день менструального циклу, в динаміці стимуляції та для підтвердження вагітності при позитивному результаті на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ).

ЯЖ оцінювали за допомогою опитувача «SF 36 Health Status Survey» та «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life). У більшості випадків жінки, яким проводиться ССО, виконують ін'єкції препаратів для стимуляції самостійно вдома. У зв'язку з цим нами було додатково використано опитувач «Diabetes fear of injecting and self-testing questionnaire (D-FISQ) - fear of self injecting (FSI)», який був розроблений для пацієнтів з діабетом. Для дослідження була взята лише підшкала FSI, яка оцінює страх самостійного виконання ін'єкції. Для оцінки відношення до лікування була використана «Госпітальна шкала тривоги та депресії» (HADS).

Враховуючи високу ціну на сучасні високотехнологічні лікарські засоби, було вирішено провести фармакоекономічний аналіз. В межах дослідження проведено два типу аналізу: аналіз мінімізації витрат (CMA - cost ANALYSIS) та аналіз ефективності і витрат (CEA - COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми «Excel» і методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, таблиць спряженості ознак, t- та χ^2 -критерію. При перевірці статистичних гіпотез за критичний рівень значущості приймався як $p < 0,05$.

Після повного клініко-лабораторного дослідження та відсутності протипоказань для ССО на 2-3-й день менструального циклу виконувалося УЗД органів малого тазу, й при відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщині не більше за 3,5 мм проводили ССО за коротким протоколом. Жінкам основної групи призначали одну ін'єкцію рФСГ тривалої дії. Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції рФСГ короткої дії в залежності від індексу маси тіла, віку, кількості антральних фолікулів та рівня АМГ у вигляді підшкірних ін'єкцій на протязі 6-12 днів. Починаючи з 6-го або 7-го дня ССО жінкам обох груп вводили антГРГ для запобігання передчасних викидів ЛГ. Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату рФСГ тривалої дії при необхідності (2-3 дні) продовжували стимуляцію щоденними ін'єкціями рФСГ короткої дії у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів (3 фолікули ≥ 17 мм), після чого вводили ХГЛ внутрішньом'язово. Через 36 годин після введення ХГЛ під контролем УЗД в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів з використанням одноконтурної голки Cook за стандартною методикою.

Після преінкубації та денудації яйцеклітин виконувалася інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ІКСІ) та запліднені ооцити переносилися в чашку для культивування з середою SAGE 1-STEPTM в планшетному інкубаторі «MIRI» (ESCO Medical, Denmark) при 37⁰С з насиченням повітря вуглекислим газом (CO₂) на рівні 6,0 % та зниженим вмістом кисню. На п'яту добу (120 годин) розвитку проводили вітрифікацію відібраних ембріонів.

На всіх етапах оцінювали та реєстрували якість клітин: після денудації оцінювали зрілість ооцитів (реєструвалася стадія мітозу), через 48 та 72 години після запліднення оцінювали кількість бластомерів, їх симетричність та наявність фрагментації за М. Johansson; якість бластоцист оцінювали за D. Gardner. Через 12 діб після ембріотрансферу (ЕТ) визначали рівень ХГЛ у крові для підтвердження вагітності, та через тиждень після цього виконувалося трансвагінальне УЗД.

Всі отримані бластоцисти вітрифікували. Проводили індивідуальну корекцію стану мікробіоценозу піхви в залежності від виявлених змін і лише після його нормалізації виконували кріоембріотрансфер (кріоЕТ).

Результати дослідження та їх обговорення. Ретроспективний аналіз соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, а також соціального стану жінок з ТПБ не виявив статистично значимої різниці між групами, а отже, вони могли бути порівняні.

Середня тривалість ССО у пацієток групи Д була в середньому на 2 дні довше, ніж в групі К ($11,94 \pm 0,03$ проти $10,03 \pm 0,07$ днів, $p < 0,05$). Загальна кількість витраченого рФСГ в довгому протоколі була також достовірно (на 300 МО) більше ($2140,13 \pm 18,24$ проти $1821,54 \pm 23,10$ МО, $p < 0,05$). Кількість отриманих ооцитів та зрілих ооцитів в групі К було незначно, але статистично вірогідно більше, ніж в групі Д ($21,05 \pm 0,77$ та $19,41 \pm 0,63$ проти $18,11 \pm 0,51$ та $16,72 \pm 0,48$, $p < 0,05$). Кількість зигот та ембріонів в короткому циклі також було достовірно вище ($17,34 \pm 0,39$ проти $15,08 \pm 0,47$ та $16,92 \pm 0,51$ проти $14,83 \pm 0,38$, $p < 0,05$). У той же час суттєвої різниці між кількістю бластоцист в цілому та бластоцист високої якості не отримано ($10,17 \pm 0,76$ та $8,98 \pm 0,65$ проти $5,26 \pm 0,88$ та $4,53 \pm 0,59$, $p > 0,05$).

ЕТ виконувався у свіжому циклі у 54 (21,95 %) жінок групи К та у 28 (19,85 %) – у групі Д ($p > 0,05$). У більшості жінок за тими чи іншими показами ЕТ здійснювався в кріоциклі.

Вагітність при свіжому ЕТ настала у 23 жінок групи К та 11 — в групі Д, тобто ефективність склала 42,59 % та 39,29 % відповідно ($p > 0,05$). Всім іншим жінкам (192 – в групі К та 113 – в групі Д) здійснювався ЕТ в кріоциклах. Ефективність в 1 кріоЕТ була 52,60 % в групі К (завагітніла 101 пацієнтка) та 53,10 % (60 пацієток) ($p > 0,05$). Сумарно жінки з невдалим першим ЕТ мали 2-3 переноси на протязі року. Кумулятивна ефективність лікування через 1 рік від ССО склала 82,33 % та 77,30 % ($p > 0,05$). Тобто в групі К завагітніло 204, а в групі Д – 109 жінок.

Таким чином, проведено ретроспективне дослідження показало, що жінки з ТПБ в довгому протоколі потребують більш тривалої ССО з використанням більших сумарних доз рФСГ при однаковій з коротким циклом кінцевій ефективності ССО. Виходячи з отриманих даних, оптимальним для молодих жінок з ТПБ був обраний короткий протокол ССО з антГнРГ.

Вік жінок, які були включені в проспективне дослідження, був у межах від 26 до 35 років і в середньому склав $28,65 \pm 0,24$ в I групі, $29,03 \pm 0,41$ років – в II ($p > 0,05$), $28,97 \pm 0,56$ років – у III групі ($p > 0,05$).

Обстежені жінки не відрізнялися за частотою соматичної патології в анамнезі, такої як захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та ендокринної системи. У той же час жінки з ТПБ в три рази частіше страждали на запальні процеси сечовидільної системи (47,93 % та 37,98 % проти 10,00 % в контрольній групі, $p_{I-II} < 0,05$) й хронічними захворюваннями дихальної системи, а саме: 17,36 % та 19,38 % проти 4,00 % ($p_{I-III, II-III} < 0,05$).

Характер менструальної функції у всіх обстежених жінок суттєво не відрізнявся, але значна частка пацієток з безпліддям відмічали наявність болів під

час менструації (26,45 % та 20,93 %, $p > 0,05$), тоді як у жінок групи III таких було лише 4,65 % випадків ($p_{I-III, I-III} < 0,05$). У пацієток основної групи і групи порівняння менструації в чотири рази частіше були рясними (31,40 % та 34,11 % проти 8,00 % в контролі, $p_{I-III, II-III} < 0,05$).

Жінки групи контролю не мали гінекологічних захворювань у минулому та на час обстеження. Тоді як усі обстежені жінки з ТПБ мали принаймні хоча б одне гінекологічне захворювання в анамнезі. Найбільш розповсюдженими у обстежених пацієток були запальні захворювання піхви (53,72 % та 58,91 % відповідно, $p > 0,05$) та органів малого тазу (77,69 % та 68,99 %, $p > 0,05$). Майже чверть жінок мали епізоди бактеріального вагінозу в анамнезі (27,27 % та 22,48 %, $p > 0,05$). Треба відзначити, що майже половина пацієток з запальним захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ) в минулому мали повторні епізоди вказаної патології (45,74 % та 41,57 % відповідно, $p > 0,05$). Більшість обстежених мали патологію шийки матки (71,04 % та 61,24 %, $p > 0,05$). Кожна четверта обстежена перенесла оперативні втручання на органах малого тазу (26,45 % та 22,48 %, $p > 0,05$).

Тривалість безпліддя складала від 2 до 9 років та в середньому була $4,12 \pm 0,63$ та $3,86 \pm 0,47$ роки відповідно по групах ($p > 0,05$), й у більшості пацієток безпліддя було вторинним (79,34 % та 75,97 %, $p > 0,05$). Аналіз репродуктивного анамнезу обстежених жінок показав, що майже дві третини з них мали вагітності (79,34; 75,97 % та 76,00 % відповідно по групах, $p > 0,05$). У той час, як народжували раніше лише 26,45 % та 29,48 % пацієток з ТПБ, тоді як в контрольній групі таких було удвічі більше (60,00 %, $p_{I-III, II-III} < 0,05$). Треба відзначити, що майже кожна четверта жінка основної та групи порівняння мали позаматкові вагітності (24,79 % та 19,38 %, $p > 0,05$), а деякі навіть дві. Пацієтки з безпліддям у два рази частіше робили у минулому штучні аборти (23,14 % та 25,58 % у порівнянні з 12,00 %), але різниця виявилась статистично недостовірною ($p > 0,05$). У той час, як частота мимовільних викиднів у жінок основної та групи порівняння були в чотири рази більше (16,52 % та 17,83 % у порівнянні з 4,00 %, $p_{I-III, II-III} < 0,05$).

Аналіз антропометричних даних пацієток з ТПБ не виявив вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). Гінекологічне обстеження перед включенням в програму лікування не виявило супутньої патології, яка б могла бути протипоказом для ССО або виношування вагітності. Вивчення гормонального фону показало, що жінки обстежених груп не відрізнялись за рівнем основних гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та суттєво не відрізнялись від такого у гінекологічно здорових жінок ($p > 0,05$). Сонографічні характеристики органів малого тазу також були співставними між групами.

При аналізі ЗБМ у вагінальному біотопі за допомогою комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу було виявлено, що в контрольній групі Lg_{10} ЗБМ склав $6,24 \pm 0,12$, тоді як у пацієток з ТПБ – $6,85 \pm 0,08$ та $6,73 \pm 0,11$ відповідно по групах ($p_{I-III, II-III} < 0,05$). В контрольній групі середній показник Lg_{10} ЛБ склав $6,24 \pm 0,12$, тоді як у пацієток основної та групи порівняння $5,16 \pm 0,29$ й $4,97 \pm 0,38$ ($p < 0,05$). Відносний показник вагінальної нормобіоти у пацієток контрольної групи за даними кількісної ПЛР у середньому дорівнював 0, тоді як в групі I був $1,33 \pm 0,46$ та в групі II — $1,35 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

В урогенітальному мікробіоценозі пацієток з ТПБ серед умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) переважали *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphiromonas spp.* ($LG_{10}УПМ=3,12\pm 0,24$ і $3,56\pm 0,38$); *Eubacterium spp.* ($LG_{10}УПМ=2,19\pm 0,29$ і $2,42\pm 0,35$); *Candida spp.* ($LG_{10}УПМ=2,25\pm 0,27$ і $2,18\pm 0,27$) і *Enterobacterium spp.* ($LG_{10}УПМ=1,47\pm 0,19$ і $1,36\pm 0,23$). *Ureaplasma (urealiticum + parva)* виявлялася у пацієток I та II груп – у 15,70 % та 17,82 % відповідно по групах ($p_{I-III,II-III}<0,05$); у діагностично значущих концентраціях – у 10,74 % і 13,18 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$). Статистично вірогідної різниці між наявністю *Ureaplasma (urealiticum + parva)* між групами I та II не виявлено.

Абсолютні концентрації в мікробіоті піхви *Ureaplasma (urealiticum+parva)* у жінок з ТПБ склали у групі I $0,89\pm 0,23$ і групі II $0,76\pm 0,19$.

Гриби роду *Candida spp.* виявлялися у обстежених пацієток в 53,72 % і в 44,96 % випадках, а в контрольній групі – в 12,00 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$); відповідно у діагностично значущих концентраціях – в 38,84 %; 34,11 % та 0 %. Абсолютні концентрації в мікробіоті піхви *Candida spp.* у жінок з ТПБ були в I групі $2,45\pm 0,32$ та в II групі – $2,26\pm 0,28$, тоді як в III групі – $0,32\pm 0,19$ ($p_{I-III,II-III}<0,05$).

Зміни частоти зустрічаємості та спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального тракту обстежених пацієток з безпліддям призвели до формування дисбіозу в 78,51 % випадках в I групі і в 75,97 % в II-й. Більш, ніж у половини жінок було зареєстровано виражений дисбіоз (у 60,33 % та 50,39 % відповідно по групах, $p>0,05$). При цьому в обох групах не було випадків аеробного дисбіозу (рис. 1).

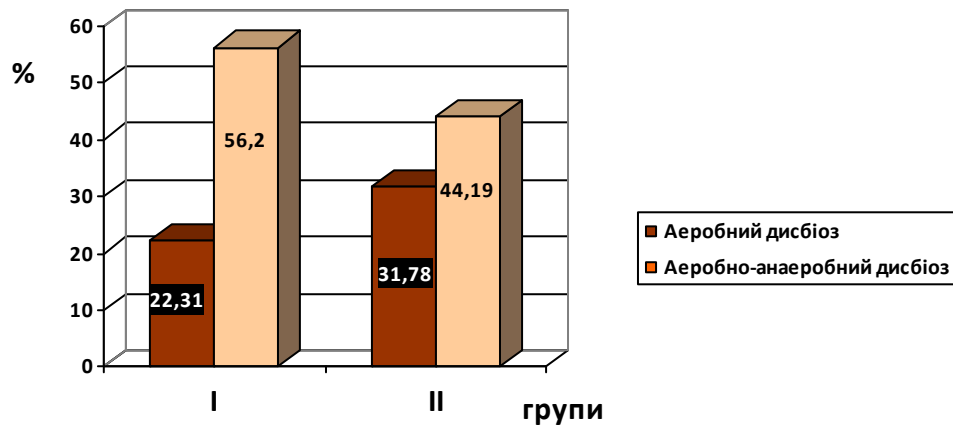


Рисунок 1 – Розподіл видів урогенітального дисбіозу у пацієток досліджуваних груп. Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III ($p<0,05$).

Оцінка ЯЖ за допомогою опитувача "SF 36 Health Status Survey" показала, що до початку лікування безпліддя у жінок з ТПБ вона суттєво не відрізнялась між групами та загалом була досить низькою й складала $58,42\pm 2,18$ та $54,47\pm 1,85$ балів ($p>0,05$). Якість життя була низькою в першу чергу за рахунок психологічного

компоненту здоров'я ($33,72 \pm 2,34$ балів в групі I та $37,56 \pm 2,03$ балів в групі II, $p > 0,05$). Опитані пацієнтки мали досить високі оцінки за шкалами фізичного функціонування ($75,43 \pm 3,15$ та $71,18 \pm 2,69$ балів, $p > 0,05$), загального стану здоров'я ($81,65 \pm 2,29$ та $84,21 \pm 1,97$ балів, $p > 0,05$) та інтенсивності болю ($86,37 \pm 3,25$ та $81,49 \pm 2,79$ балів, $p > 0,05$). Найнижча оцінка в розділі фізичного компоненту здоров'я була за шкалою рольового функціонування ($69,28 \pm 2,68$ й $65,83 \pm 3,15$ балів відповідно, $p > 0,05$). Таким чином, фізичний компонент здоров'я в цілому склав $77,34 \pm 3,16$ та $74,55 \pm 2,58$ балів ($p > 0,05$). Отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров'я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну їх ЯЖ.

При опитуванні жінок з використанням опитувача «Фертильність та якість життя» середній бал суб'єктивної оцінки стану свого здоров'я жінками з безпліддям склав $70,04 \pm 4,25$ в групі I та $67,83 \pm 3,15$ в групі II ($p > 0,05$). У той же час суб'єктивна задоволеність ЯЖ в них була значно нижче: $40,50 \pm 1,25$ та $41,28 \pm 2,12$ балів відповідно по групах ($p > 0,05$). ЯЖ в емоціональній сфері склала $50,05 \pm 2,07$ та $54,17 \pm 2,10$ балів ($p > 0,05$). Найбільше страждала ЯЖ у жінок з безпліддям у соціальній сфері. Середня оцінка була нижче 50 балів ($45,83 \pm 3,32$ та $37,5 \pm 3,65$, $p > 0,05$). Вони вважали, що сім'я не розуміє, що вони відчувають та відчували тиск оточення щодо необхідності народити дитину.

Отже, загальна оцінка ЯЖ у жінок з ТПБ виявилася досить низькою і склала $56,25 \pm 2,75$ та $54,17 \pm 3,15$ балів відповідно по групах ($p > 0,05$).

Повторне опитування пацієнток з ТПБ проводилось на 5-й день після ембріотрансферу. Треба відзначити, що оцінки опитувача SF-36 за всіма шкалами розділу фізичного здоров'я дещо знизились, але за розділами фізичного функціонування, інтенсивності болю та загального стану здоров'я це зниження було несуттєвим ($p > 0,05$). Тоді як показник рольового функціонування у групі порівняння став вірогідно меншим ($56,23 \pm 1,57$ балів), як відносно вихідного стану ($65,83 \pm 2,15$ балів), так і у порівнянні з основною групою ($67,45 \pm 2,19$ балів, $p < 0,05$).

Щодо психологічного компоненту здоров'я відбулися протилежні зміни. А саме: зареєстровано тенденцію до підвищення оцінок за всіма шкалами, але за шкалами життєвої активності, соціального функціонування та психічного здоров'я це підвищення не було вірогідним ($p > 0,05$). Тоді як за розділом емоційного функціонування відбулося майже двократне підвищення оцінок (з $22,56 \pm 3,24$ до $41,35 \pm 2,67$ балів, та з $24,39 \pm 3,31$ до $38,25 \pm 2,26$ балів відповідно у групі I та II, $p < 0,05$). Як результат вказаних змін відмічено покращення психологічного компоненту ЯЖ в обох обстежених групах з $33,72 \pm 2,34$ до $45,86 \pm 2,59$ балів, та з $37,56 \pm 2,03$ до $44,61 \pm 2,42$ балів відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз результатів інтерв'ювання жінок з використанням опитувача FertiQoL в динаміці ССО показав також, що хоча в цілому ЯЖ не змінилась ($56,25 \pm 2,75$ балів до ССО та $60,79 \pm 2,23$ балів – після в I групі, й $54,17 \pm 3,15$ та $54,85 \pm 2,42$ – в II-й, $p > 0,05$), але відбулися вірогідні зміни за деякими шкалами, а саме: відбулося покращення якості життя в сфері емоцій в обох групах (з $50,05 \pm 2,07$ до $58,43 \pm 1,65$ балів, та з $54,17 \pm 2,10$ до $57,83 \pm 1,38$ балів відповідно у групі I та II), але вірогідним воно виявилось лише в основній групі ($p < 0,05$).

Цікаві результати отримані за розділом психічного та фізичного здоров'я: в основній групі зареєстровано незначне збільшення оцінки за вказаним розділом (з $62,70 \pm 2,25$ до $66,81 \pm 1,28$ балів, $p > 0,05$), тоді як в групі порівняння вона не вірогідно зменшилася (з $58,33 \pm 2,07$ до $54,71 \pm 1,29$ балів, $p > 0,05$). Вказані зміни призвели до того що показники за розділом психічного та фізичного здоров'я між групами після ССО стали статистично значуще відрізнятися ($p < 0,05$).

Після проведення ЕТ нами була використана повна версія FertiQoL, яка оцінювала також переносимість лікування. Пацієнтки з ТПБ в цілому досить високо оцінили атмосферу лікування ($85,12 \pm 2,69$ та $80,03 \pm 2,74$ балів відповідно в групах I та II) й вірогідної різниці між групами не зареєстровано ($p > 0,05$).

У той же час оцінки щодо переносимості лікування були статистично значуще вище у жінок основної групи, тобто у тих, що отримували для ССО рФСГ тривалої дії ($73,35 \pm 1,78$ бали у порівнянні з $59,26 \pm 2,41$ балами в групі жінок, які отримували рФСГ короткої дії, $p < 0,05$). Як результат, загальна оцінка ЯЖ у зв'язку з лікуванням також була вірогідно вище в I-й групі ($79,24 \pm 1,11$ балів) у порівнянні з II-ю групою ($69,64 \pm 1,38$ балів, $p < 0,05$).

Інтерв'ювання пацієнток з ТПБ щодо відчуттів з приводу необхідності виконання самоін'єкцій препаратів для ССО (табл. 1) показало, що респондентки групи порівняння статистично значуще частіше відповідали на всі запитання «іноді» та «часто», тобто необхідність щодобових ін'єкцій препарату частіше викликала в них негативні емоції та призводила більш вираженого страху з приводу цього. Вони нервували щодо правильності дозування, болючості ін'єкцій, правильності часу введення препарату.

Таблиця 1 – Оцінка страху, пов'язаного з самоін'єкціями у опитаних жінок

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129
Я стаю неспокійною	$0,31 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,04^1$
Я відчуваю напруження	$0,46 \pm 0,03$	$1,73 \pm 0,06^1$
Я відчуваю страх	$0,25 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,04^1$
Я починаю турбуватися про це	$0,51 \pm 0,04$	$1,85 \pm 0,02^1$
Я починаю нервувати	$0,24 \pm 0,01$	$0,97 \pm 0,05^1$
Я роздумую про це	$0,16 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,05^1$

Примітка. ¹ - різниця вірогідна відносно основної групи, $p < 0,05$.

Отже, страх, пов'язаний з лікуванням, був нижче у жінок, які впродовж стимуляції не отримували щодобових ін'єкцій препаратів для ССО.

Опитування за «Госпітальною шкалою тривоги та депресії» показало, що серед обстежених були більш виражені тривожні розлади. Причому клінічно виражена тривога (КВТ) (більше за 11 балів) зареєстрована лише у 9,92 % пацієнток основної групи, тоді як в групі порівняння таких випадків було 33,33 %, ($p < 0,05$), тобто КВТ реєструвалась в 3,34 раза частіше (рис. 2).

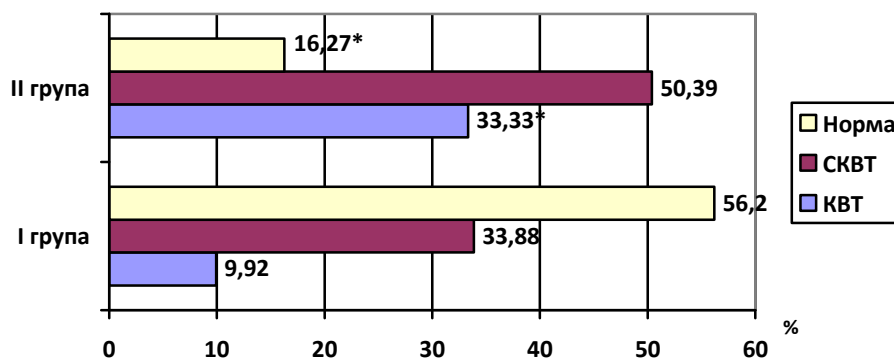


Рисунок 2 – Розподіл опитаних жінок за наявністю стану тривоги з приводу лікування. Примітка.*- різниця вірогідна відносно групи I, $p < 0,05$.

Якщо казати про виразність депресивних розладів (рис. 3), то сумарно у 14,87 % та 29,47 % пацієнток зареєстровано клінічно або субклінічно виражену депресію (СКВД).

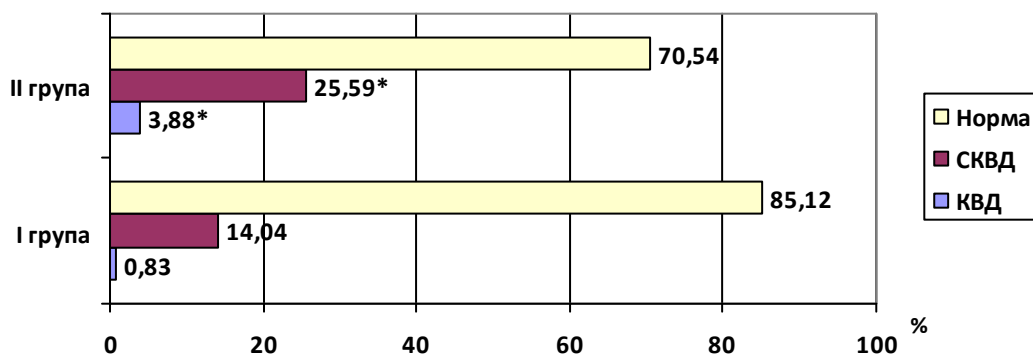


Рисунок 4 – Розподіл опитаних жінок за наявністю стану депресії з приводу лікування. Примітка.*- різниця вірогідна відносно групи I, $p < 0,05$.

Іншими словами у пацієнток, яким для ССО використовувалися щодобові ін'єкції рФСГ короткої дії в 1,98 разів частіше відмічалися депресивні розлади. Лише в одній жінки основної групи (0,83 %) за даними опитувача була КВД, тоді як в групі порівняння таких пацієнток було 5 (3,88 %), тобто в 4,67 рази більше ($p < 0,05$). СКВД реєструвалась у 14,04 та 25,59 %, або в 1,82 рази частіше ($p < 0,05$). ССО починали при відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщині не більше за 3,5 мм. Середня тривалість ССО у жінок основної групи склала в середньому $8,43 \pm 0,01$ днів, а в групі порівняння – $10,51 \pm 0,03$ днів ($p < 0,05$). Отже, стимуляція з використанням рФСГ тривалої дії тривала в середньому на 2 дні менше, ніж при використанні рФСГ короткої дії.

Кількість фолікулів розміром 17 мм та більше в обох групах вірогідно не відрізнялась й склала $21,25 \pm 0,39$ й $20,19 \pm 0,46$ відповідно по групах ($p > 0,05$). Тим не менш, кількість отриманих ооцитів була вірогідно вище у групі I, а саме $17,68 \pm 0,51$, – тоді як в групі II їх середнє число склало $14,58 \pm 0,25$, тобто в середньому на 3 ооцита менше ($p < 0,05$). Кількість зрілих ооцитів відповідно також була вище ($p < 0,05$) в основній групі ($14,35 \pm 0,24$) відносно групи порівняння ($10,16 \pm 0,19$).

При проведенні аналізу якості ооцитів визначено, що в I-й групі отримано 77,78 % зрілих ооцитів, а в II-й групі – 62,5 % ($p < 0,05$). Треба відзначити, що серед зрілих ооцитів (m_2) в обох групах лише в двох третинах випадків (74,15 % та 69,0 %, $p < 0,05$) вони були високої якості. Тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їх структури, а саме: частіше за все реєструвалася фрагментація полярного тільця (66,04 % та 69,33 %, $p > 0,05$), гранули у цитоплазмі (40,98 % та 51,47 %, $p < 0,05$), потовщення зона pellucida (44,26 % та 45,87 %, $p > 0,05$), зміни у цитоплазмі (20,14 % та 19,73 %, $p < 0,05$), вакуолі у цитоплазмі (12,65 % та 13,6 %, $p > 0,05$). Треба відзначити, що групи не відрізнялись за частотою вказаних структурних змін ооциту, за виключенням наявності гранул у цитоплазмі. У той же час, інші особливості структури зустрічались рідше, але вірогідно частіше в групі порівняння. Так зміни форми ооциту відмічено в ній в 3 рази частіше (14,13 % проти 4,68 %, $p < 0,05$), а ооцити малого розміру – в 2,7 рази (10,13 % проти 3,75 %, $p < 0,05$).

Значна кількість інших отриманих ооцитів було незрілими. Причому більшість незрілих ооцитів, отриманих від пацієнток основної групи були стадії m_1 (80,72 %), тоді як в групі порівняння їх відсоток був вірогідно (майже на 20 %) нижче (62,53 %, $p < 0,05$). У той час екстремально незрілих (стадія гермінальних везикул, GV) в II групі було в 2,8 рази більше (9,37 % у порівнянні з 3,39 % в I-й групі, $p < 0,05$). Крім того в групі порівняння було в 2 рази більше деградованих ооцитів (22,18 % й 11,23 % відповідно, $p < 0,05$). Незначна частина отриманих ооцитів в обох групах мали два полярних тільця (2pb) й у подальшому деградували (4,66 % й 5,92 % відповідно по групах, $p > 0,05$).

Таким чином, вивчення результатів ССО пацієнток з ТПБ показало, що використання рФСГ тривалої дії у цих програмах дозволяє скоротити період ССО, отримати більшу кількість ооцитів й за структурою вони кращої якості.

У всіх випадках запліднення здійснювалось за допомогою ІКСІ. В подальшому оцінка проводилась через 48, 72 та 120 годин.

В цілому кількість ембріонів, які продовжували ділитися через 48 годин ($16,28 \pm 0,27$ та $12,47 \pm 0,3$ відповідно по групах, $p < 0,05$) та 72 години ($16,04 \pm 0,19$ та $12,18 \pm 0,29$, $p < 0,05$) суттєво не відрізнялась від кількості запліднених ооцитів ($17,14 \pm 0,34$ та $13,62 \pm 0,58$, $p < 0,05$). Але, виходячи з того, що на етапі ССО в основній групі було отримано вірогідно більше ооцитів, різниця зберігалась між групами на всіх етапах спостереження. Й в результаті число отриманих через 120 годин бластоцист в I-й групі було в середньому на 3 більше такого в II-й групі ($13,67 \pm 0,43$ проти $10,29 \pm 0,54$, $p < 0,05$). Крім того, бластоцист високої якості (AA) було також статистично значуще більше ($9,42 \pm 0,75$ проти $5,17 \pm 0,68$, $p < 0,05$).

Аналіз якості бластоцист 120 годин показав, що в основній групі бластоцист з якістю AA було на 18,90 % більше за групу порівняння ($p < 0,05$), а менш якісних вірогідно менше, а саме: АВ – на 6,19 %; ВА – 8,76 % та ВС – 4,72 % ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці не зареєстровано лише за частотою якості бластоцист AC ($7,75$ % та $6,94$ % відповідно, $p > 0,05$).

Таким чином, використання препарату рФСГ тривалої дії дає змогу отримати більше якісних ооцитів й, відповідно, бластоцист.

Всі отримані ембріони було вітрифіковано й після кількох місяців відпочинку та підготовки здійснювався кріоЕТ одного ембріона. Ефективність лікування оцінювалась за результатами одного кріоЕТ (рис. 4) та за кумулятивною частотою настання вагітності.

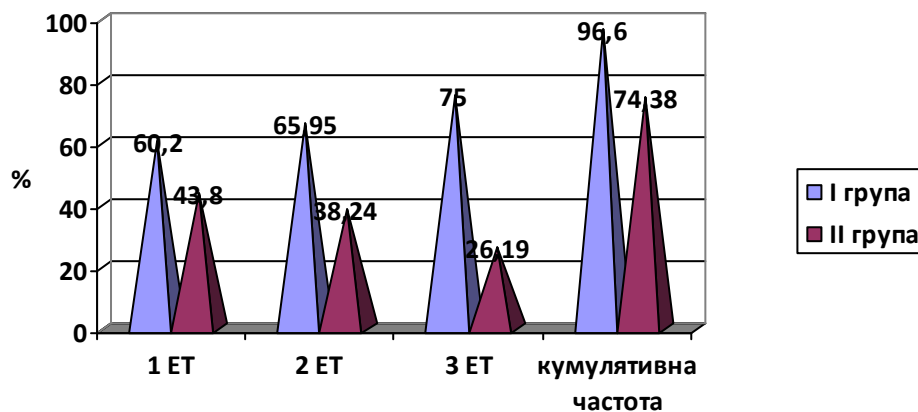


Рисунок 4 – Частота настання вагітності на кожний ембріотрансфер та кумулятивна по групах (%). Примітка. Різниця між групами вірогідна, $p < 0,05$

Після першого ЕТ вагітність настала у 60,2 % основної групи, та 43,8 % – групи порівняння ($p < 0,05$). Після 2-го ЕТ вагітність була зареєстрована у 65,95 % групи I та 38,24 % групи II ($p < 0,05$). Сумарно після 3-х кріоЕТ вагітність настала у 96,61 % пацієнток при використанні розробленого підходу, та лише у 74,38 % у групі порівняння. Кумулятивна частота настання вагітностей склала в I-й групі 96,61 %, а в II-й – 80,99 %, що було на 15,61 % менше ($p < 0,05$).

Крім того, було оцінена частота репродуктивних втрат у всіх обстежених пацієнток, що завагітніли (114 в основній групі та 90 – в групі порівняння). Треба відзначити, що хоча за частотою переривань на окремих етапах розвитку вагітності, що настала, групи вірогідно не відрізнялись за частотою подій, сумарно рівень репродуктивних втрат був в 1,86 раза вище в II групі (27,78 % у порівнянні з 14,91 %, $p < 0,05$). Отже, частота живонароджень в основній групі була статистично значуще вище на 12,87 % ($p < 0,05$). Аналіз перебігу вагітності виявив, що в групі порівняння в 1,34 раза частіше реєструвалася загроза переривання вагітності в ранні терміни, в 3,26 раза – бактеріальний вагіноз, 1,99 раза – кандидозний вагініт, в 3,49 раза – багатоводдя, в 2,8 раза – загроза передчасних пологів та в 4,48 раза – допологове відходження навколоплідних вод ($p < 0,05$). Аналіз мінімальних витрат призначений для визначення менших витрат на реалізацію одного з двох методів лікування показав, що витрати препаратів для ССО на отримання одного ооциту в основній групі були на 24,15 % нижче; витрати на отримання одного зрілого ооциту – на 44,6 %; однієї бластоцисти – на 35,01 %; бластоцисти високої якості: – на 53,61 %; однієї вагітності – на 32,98 % менше, й одного живонародження – на 56,67 % менше.

Отже аналіз ефективності і витрат продемонстрував, що, навіть, якщо не враховувати непрямі витрати та витрати на ССО у жінок, які вибули з протоколу, затрати на отримання в результаті ССО одного новонародженого при використанні розробленого підходу в 1,6 раза.

ВИСНОВКИ

У дисертації приведено нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям. На підставі вивчення клініко-анамнестичних, гормональних, ехографічних та психометричних даних, порівняльного аналізу результатів використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої та короткої дії й індивідуалізованого підходу щодо здійснення кріоембріотрансферу оптимізована методика стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, що привело у них до збільшення частоти настання вагітності та живонароджень, якості життя та фармакоекономічної ефективності в циклах запліднення *in vitro*.

1. На трубно-перитонеальне безпліддя припадає приблизно 14-45 % від усіх видів жіночого безпліддя і воно залишається одним з основних показань для запліднення *in vitro*. Частота настання вагітності в циклах запліднення *in vitro* у таких жінок складає приблизно лише 30 %. Пріоритетним напрямком підвищення ефективності програм запліднення *in vitro* і зниження ризику небажаних ускладнень у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є розробка оптимальних підходів до вибору протоколів стимуляції суперовуляції.

2. Проведене ретроспективне дослідження показало, що жінки з трубно-перитонеальним безпліддям в довгому протоколі з агоністами гонадотропін-рлізінг гормонів потребують більш тривалої стимуляції ($11,94 \pm 0,03$ проти $10,03 \pm 0,07$ днів, $p < 0,05$) з використанням більших сумарних доз рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону ($2140,13 \pm 18,24$ проти $1821,54 \pm 23,10$ МО, $p < 0,05$) при однаковій кінцевій ефективності з коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-рлізінг гормонів (кумулятивна ефективність лікування через один рік від стимуляції суперовуляції склала 82,33 % та 77,30 %, $p > 0,05$), тобто оптимальним для жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є короткий протокол стимуляції суперовуляції.

3. Середній термін стимуляції суперовуляції при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії менше, ніж при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії ($8,43 \pm 0,01$ проти $10,51 \pm 0,03$ днів, $p < 0,05$), а кількість отриманих ооцитів вище ($17,68 \pm 0,51$ проти $14,58 \pm 0,25$, $p < 0,05$), як і кількість зрілих ооцитів ($14,35 \pm 0,24$ проти $10,16 \pm 0,19$, $p < 0,05$).

4. Аналіз якості ооцитів показав, що використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії дає змогу отримати більше зрілих ооцитів (77,78 % проти 62,5 %, $p < 0,05$), серед яких вони лише в двох третинах випадків (74,15 % проти 69,0 %, $p < 0,05$) були високої якості, тоді як в інших зареєстровані зміни структури та форми (14,13 % проти 4,68 %, $p < 0,05$), в той же час ооцити малого розміру реєструвались в 2,7 раза частіше (10,13 % проти 3,75 %, $p < 0,05$). Значна кількість інших отриманих ооцитів були незрілими, причому більшість з них, отриманих від пацієнток після використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії були стадії m1 (80,72 %), тоді як після введення рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії їх відсоток був вірогідно менше (майже на 20 %, $p < 0,05$), у той час як екстремально незрілих

(стадія гермінальних везикул) було більше в 2,8 раза (9,37 % проти 3,39 %, $p < 0,05$) і деградованих ооцитів – в 2 рази (22,18 % й 11,23 %, $p < 0,05$). Число отриманих через 120 годин бластоцист та бластоцист високої якості (AA) після введення рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії було більше ($13,67 \pm 0,43$ проти $10,29 \pm 0,54$, $p < 0,05$; $9,42 \pm 0,75$ проти $5,17 \pm 0,68$ відповідно, $p < 0,05$).

5. Аналіз якості життя пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям показав, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбулося її покращення в емоційній сфері при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії (з $50,05 \pm 2,07$ до $58,43 \pm 1,65$ бала, $p < 0,05$), а при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії відбулося її погіршення за рахунок рольового функціонування ($56,23 \pm 1,57$ проти $67,45 \pm 2,19$ бала, $p < 0,05$) і, як результат, загальна оцінка якості життя у зв'язку з лікуванням була вірогідно вище після використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії ($79,24 \pm 1,11$ проти $69,64 \pm 1,38$ бала, $p < 0,05$), а страх, пов'язаний з лікуванням, й клінічно виражена тривога реєструвалась рідше в 3,34 раза і депресивні розлади – в 1,98 раза ($p < 0,05$).

6. Витрати на проведення стимуляції суперовуляції при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії на отримання одного ооциту були нижче на 24,15 %; одного зрілого ооциту – на 44,6 %; однієї бластоцисти – на 35,01 %; бластоцисти високої якості – 53,61 %; однієї вагітності – на 32,98 % менше й одного живонародження – на 56,67 %.

7. Використання рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям в циклах запліднення *in vitro* дозволило підвищити ефективність лікування: частоту настання вагітності збільшити на 15,61 % та живонароджень – на 12,87 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оптимальним для стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є протокол з використанням антагоністів гонадотропін релізінг гормону, що підвищує кількість і якість отриманих ооцитів.

2. Препаратом вибору в циклах стимуляції овуляції жінок з трубно-перитонеальним безпліддям є рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон тривалої дії, який дає змогу знизити психологічне та фізичне навантаження на жінку, знизити вірогідність помилок в дозуванні та підвищити комплаєнтність лікування, отримати більшу кількість ооцитів та бластоцист високої якості.

3. У жінок з трубно-перитонеальним безпліддям після отримання ооцитів і вітрифікації бластоцист необхідно оцінювати стан мікробіоценозу піхви й проводити його індивідуалізовану корекцію перед здійсненням кріоембріотрансферу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Багатько О. В., Данкович Н. О. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми безплідності у програмах допоміжних репродуктивних технологій залежно від протоколу стимуляції суперовуляції. Здоров'я жінки. 2017. № 9

(125). С. 114-116. (Внесок дисертанта - автором здійснено пошук документації, вибірка даних, статистичний аналіз отриманих результатів, зроблені висновки).

2. Багатько О. В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 4 (78). С. 5-10.

3. Багатько О. В. Якість життя пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям. Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. 2019. № 1. С.55-59.

4. Багатько О. В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальною безплідністю в залежності від препарату, що використовувався. Здоров'є жінки. 2019. № 2 (138). С. 49-52.

5. Багатько О. В. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Репродуктивная медицина (Казахстан). 2018. № 4 (37). С. 20-27.

6. Данкович Н. О., Багатько О. В. Ефективність лікування безпліддя методом ЕКЗ залежно від етіологічного чинника. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», 11-12 травня 2017 р., м. Вінниця, Україна. С. 3.

АНОТАЦІЯ

Багатько Ольга Володимирівна. Удосконалення протоколів стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитонеальним фактором в програмах запліднення *in vitro*. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія (222 – медицина). Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертації приведено нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (ТПБ). На підставі вивчення клініко-анамнестичних, гормональних, ехографічних даних, складу вагінального мікробіому, порівняльного аналізу ембріологічних та клінічних результатів і якості життя при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої й короткої дії запропонована оптимізована методика стимуляції суперовуляції у жінок з ТПБ з використанням короткого протоколу з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону, рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу, що привело до збільшення частоти настання вагітності на 15,61 % та живонароджень на 12,87 %, підвищення якості життя та фармакоекономічної ефективності в циклах запліднення *in vitro*.

Ключові слова: трубно-перитонеальне безпліддя, запліднення *in vitro*, стимуляція суперовуляції, рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон тривалої дії, вагінальна мікробіота, ооцит, ембріон, частота настання вагітності, живонародження, якість життя, фармакоекономічний аналіз.

АННОТАЦИЯ

Багатько Ольга Владимировна. Совершенствование протоколов стимуляции суперовуляции у женщин с трубно-перитонеальным фактором в программах оплодотворения *in vitro*. Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (222 – медицина). Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2021.

В диссертации приведено новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии, а именно репродуктологии, по повышению эффективности циклов оплодотворения *in vitro* у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ). На основании изучения клиничко-anamnestических, гормональных, эхографических данных, состава вагинального микробиома, сравнительного анализа эмбриологических и клинических результатов и качества жизни при использовании рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона длительного и короткого действия предложена оптимизированная методика стимуляции суперовуляции у женщин с ТПБ с использованием короткого протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона длительного действия и индивидуализированного подхода к криоэмбриотрансферу, что привело к увеличению частоты наступления беременности на 15,61 % и живорождений на 12,87 %, повышению качества жизни и фармакоэкономической эффективности в циклах оплодотворения *in vitro*.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, оплодотворение *in vitro*, стимуляция суперовуляции, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон длительного действия, вагинальная микробиота, ооцит, эмбрион, частота наступления беременности, живорождение, качество жизни, фармакоэкономический анализ.

ANNOTATION

Bagatko Olga Volodimirivna. Improvement of superovulation stimulation protocols in women with tubo-peritoneal factor in IVF programs. Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology (222 – medicine). Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a new solution to the actual objective of obstetrics and gynecology, namely reproductive medicine, to increase the efficiency of *in vitro* fertilization cycles (IVF) in women with tubal-peritoneal infertility (TBI). Based on the study of clinical and anamnestic, hormonal, echographic and psychological data, comparative analysis of the results of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) long and short action and individualized approach to cryoembryotransfer, the method of stimulation of superovulation (SSO) is optimized. frequency of pregnancy and live births, quality of life and pharmacoeconomic efficiency in the cycles of IVF.

It was determined that the average term of SSO when using long-acting rFSH is less than when using short-acting rFSH (8.43 ± 0.01 vs. 10.51 ± 0.03 days, $p < 0.05$), and the number of oocytes obtained is higher (17.68 ± 0.51 vs. 14.58 ± 0.25 , $p < 0.05$), as well as the number of mature oocytes (14.35 ± 0.24 vs. 10.16 ± 0.19 , $p < 0.05$).

Analysis of oocyte quality showed that the use of long-acting rFSH allows to obtain more mature oocytes (77.78 % vs. 62.5 %, $p < 0.05$), among which they are only in two thirds of cases (74.15 % vs. 69, 0 %, $p < 0.05$) were of high quality, while in others registered changes in structure and shape (14.13 % vs. 4.68 %, $p < 0.05$), while small oocytes were registered in 2.7 times more often (10.13 % vs. 3.75 %, $p < 0.05$). A significant number of other oocytes obtained were immature, and most of them obtained from patients after long-term rFSH use were stage m1 (80.72 %), while after the introduction of short-acting rFSH their percentage was probably lower (almost 20 %, $p < 0.05$), while extremely immature (stage of germinal vesicles) was more than 2.8 times (9.37 % vs. 3.39 %, $p < 0.05$) and degraded oocytes - 2 times (22.18 % vs. 11.23 %, $p < 0.05$). The number obtained after 120 hours of blastocysts and blastocysts of high quality (AA) after administration of long-acting rFSH was greater (13.67 ± 0.43 vs. 10.29 ± 0.54 , $p < 0.05$; 9.42 ± 0.75 vs. 5.17 ± 0.68 , respectively, $p < 0.05$).

Analysis of quality of life (QOL) of patients with TPI revealed that it is generally quite low, but in the process of treatment there was an improvement in the emotional sphere with the use of long-acting rFSH (from 50.05 ± 2.07 to $58, 43 \pm 1.65$ points, $p < 0.05$), and when using short-acting rFSH there was a deterioration due to role functioning (56.23 ± 1.57 vs. 67.45 ± 2.19 points, $p < 0.05$) and, as a result, the overall assessment of QOL in connection with treatment was probably higher after the use of long-acting rFSH (79.24 ± 1.11 vs. 69.64 ± 1.38 points, $p < 0.05$), and fear, associated with treatment, and clinically expressed anxiety was registered 3.34 times less often and depressive disorders - 1.98 times ($p < 0.05$).

The cost of SSO when using long-acting rFSH to obtain one oocyte was lower by 24.15 %; one mature oocyte – by 44.6 %; one blastocyst – by 35.01 %; high quality blastocysts – 53.61 %; one pregnancy – by 32.98 % less and one live birth – by 56.67 %.

The use of rFSH and an individualized approach to cryoembryotransfer in women with tubal-peritoneal infertility in in vitro fertilization cycles has increased the effectiveness of treatment: increase the incidence of pregnancy by 15.61 % and live births – by 12.87 %.

Key words: tubal-peritoneal infertility, *in vitro* fertilization, superovulation stimulation, recombinant long-acting follicle-stimulating hormone, quality of life, frequency of pregnancy, live birth, pharmacoeconomic analysis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

aГнРГ	–	агоніст гонадотропін-релізінг гормону
АМГ	–	антимюлерів гормон
антГнРГ	–	антагоніст гонадотропін-релізінг гормону
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології

ЕТ	–	ембріотрансфер
ЗБМ	–	загальна бактеріальна маса
ЗІВ	–	запліднення <i>in vitro</i>
ІКСІ	–	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда
КВТ	–	клінічно виражена тривога
кріоЕТ	–	кріоембріотрансфер
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
РКД	–	рандомізовані контрольовані дослідження
рФСГ	–	рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон
СКВД	–	субклінічно виражена депресія
ССО	–	стимуляція суперовуляції
ТПБ	–	трубно-перитонеальне безпліддя
УЗД	–	ультразвукове дослідження
УПМ	–	умовно-патогенні мікроорганізми
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	–	хоріонічний гонадропін людини
ЯЖ	–	якість життя