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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАГАТЬКО ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.177-089.888.11:612.621.9:615.256.5:615.357

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія
О22 – охорона здоров’я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О. В. Багатько

Науковий керівник: Данкович Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Багатько О.В. Удосконалення протоколів стимуляції суперовуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором в програмах запліднення *in vitro*. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (222 - медицина). - Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

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

Метою проведеного дослідження стало 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 кріоембріотрансферу.

На І етапі проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування жінок з ТПБ з використанням різних протоколів ССО. Для цього проаналізовано медичну документацію пацієнток, 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 пацієнток у віці до 35 років, яким стимуляція проводилась за

стандартними протоколами з подальшим розподілом їх на дві групи: К (короткий протокол ССО з використанням антагоністів гонадотропінрилізінг-гормону (антГнРГ), n=246) та Д (довгий протокол ССО з використання агоністів гонадотропін-рилізінг-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 рекомбінантного ФСГ (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 пацієнток проведеним лікуванням та проведено фармакоекономічний аналіз витрат на лікування.

Проведене ретроспективне дослідження показало, що жінки з ТПБ в довгому протоколі з аГнРГ потребують більш тривалої стимуляції (11,94±0,03 проти 10,03±0,07 днів, $p<0,05$) з використанням більших сумарних доз рФСГ (2140,13±18,24 проти 1821,54±23,10 МО, $p<0,05$) при однаковій кінцевій ефективності з коротким протоколом з антГнРГ (кумулятивна ефективність лікування через один рік від стимуляції

суперовуляції склала 82,33 % та 77,30%, p>0,05), тобто оптимальним для жінок з ТПБ є короткий протокол ССО.

Визначено, що середній термін ССО при використанні рФСГ тривалої дії менше, ніж при використанні рФСГ короткої дії (8,43±0,01 проти 10,51±0,03 днів, p<0,05), а кількість отриманих ооцитів вище (17,68±0,51 проти 14,58±0,25, p<0,05), як і кількість зрілих ооцитів (14,35±0,24 проти 10,16±0,19, p<0,05).

Аналіз якості ооцитів показав, що використання рФСГ 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 рФСГ 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 (АА) після введення рФСГ тривалої дії було більше (13,67±0,43 проти 10,29±0,54, p<0,05; 9,42±0,75 проти 5,17±0,68 відповідно, p<0,05).

Аналіз якості життя (ЯЖ) пацієнток з ТПБ виявив, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбулося її покращення в емоційній сфері при використанні рФСГ тривалої дії (з 50,05±2,07 до 58,43±1,65 бала, p<0,05), а при використанні рФСГ короткої дії відбулося її погіршення за рахунок рольового функціювання (56,23±1,57 проти 67,45±2,19 бала, p<0,05) і, як результат, загальна оцінка ЯЖ у зв’язку з

лікуванням була вірогідно вище після використання рФСГ тривалої дії (79,24±1,11 проти 69,64±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 ($p<0,05$).

Витрати на проведення ССО при використанні рФСГ 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%.

Використання рФСГ та індивідуалізованого підходу до кріоембріотрансферу у жінок з ТПБ в циклах запліднення *in vitro* дозволило підвищити ефективність лікування: частоту настання вагітності збільшити на 15,61% та живонароджень – на 12,87%.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що в дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, а саме репродуктології, щодо підвищення ефективності циклів запліднення *in vitro* 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 перша вивчила 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 пацієнток ТПБ.

Вперше вивчено ЯЖ в жінок в процесі ССО та задоволеність їх лікуванням в залежності від використаного препарату рФСГ, а також здійснено фармакоекономічний аналіз витрат. Автором оцінена ефективність запропонованого підходу до ССО у жінок з ТПБ.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів і репродуктологів запропонована оптимальна методика ССО при лікуванні ТПБ в циклах ЗІВ з використанням рФСГ тривалої дії та індивідуалізованим підходом до кріоембріотрансферу, 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, Києва 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 ім. П. Л. Шупика.

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 витрат.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Багатько О. В., Данкович Н. О. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми безплідності у програмах допоміжних репродуктивних технологій залежно від протоколу стимуляції суперовуляції. Здоровье женщины. 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. Здоровье женщины. 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.

Список публікацій здобувача, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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. (*Внесок дисертанта - автором здійснено клінічні спостереження, вибірку даних, статистичний аналіз отриманих результатів, зроблені висновки*).

ANNOTATION

Bagatko O.V. Ovulation stimulation protocols improvement in women with tubo-peritoneal infertility in IVF programms. - Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) in specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology" (222 - medicine). - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Tubal-peritoneal infertility (TPI) accounts for approximately 14-45% of all types of female infertility and remains one of the main indications for in vitro fertilization (IVF). The incidence of pregnancy in in vitro fertilization cycles is only about 30%. The priority to increase the effectiveness of IVF programs and reduce the risk of unwanted complications is to develop optimal approaches to the choice of superovulation stimulation protocols (SSO).

The aim of the study was to increase the efficiency of in vitro fertilization cycles in women with tubal-peritoneal infertility by optimizing the method of stimulation of superovulation based on a comparative analysis of clinical, embryological, pharmacoeconomic outcomes and quality of life using recombinant follicle-stimulating hormone and cryoembryo transfer.

At the I stage the retrospective analysis of efficiency of treatment of women with TPI with use of various protocols of SSO is carried out. For this purpose, the medical documentation of patients who applied to the Medical Center "Mother and Child" in 2012-2013 was analyzed. In order to compare the effectiveness of different SSO protocols, 387 cards of patients under 35 years of age were selected from the cards of women with TPI, which were stimulated according to standard protocols with their subsequent division into two groups: K (short SSO protocol using gonadotropin-releasing hormone antagonists (antGnRH), n = 246) and D (long protocol SSO using gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRH), n = 141).

At the second stage, a comprehensive examination of 250 women of reproductive age with TPI and 50 relatively healthy women who went to the clinic for diagnostic hysteroscopy and / or laparoscopy.

At the III stage, the surveyed women with TPI were randomly divided into two groups I (main, n = 121) and II (comparison, n = 129). Women in the main group with SSO were given one injection of long-acting recombinant FSH (rFSH) as a single subcutaneous injection into the abdominal wall at the beginning of the follicular phase of the menstrual cycle at a dose of 150 mcg. Women of the comparison group during SSO received daily injections of rFSH short-acting 150-225 IU. Group III (control) consisted of 50 relatively healthy women. Patients in the main and comparison groups underwent SSO and cryoembryotransfer (cryoET) of one embryo. In case of adverse reactions during stimulation (allergy, fever, etc.) as well as inadequate treatment results (thin endometrium, no blastocysts), patients were removed from the study.

At stage IV, the clinical effectiveness of the proposed measures, quality of life and patient satisfaction with the treatment were assessed and a pharmacoeconomic analysis of treatment costs was performed.

A retrospective study showed that women with TPI in a long protocol with aGnRH need longer stimulation (11.94 ± 0.03 vs. 10.03 ± 0.07 days, $p < 0.05$) using higher total doses of rFSH (2140 , 13 ± 18.24 vs. 1821.54 ± 23.10 IU, $p < 0.05$) with the same final efficacy with a short protocol with antGnRH (cumulative efficacy of treatment one year after stimulation of superovulation was 82.33% and 77.30 %, $p > 0,05$), ie the optimal for women with TPI is a short protocol SSO.

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 cryoembryo transfer in women with TPI 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%.

The scientific novelty of the obtained results is that the dissertation presents a new solution to the actual task of obstetrics and gynecology, namely reproductive medicine, to increase the efficiency of in vitro fertilization cycles in women with TPI. For the first time, a retrospective comparative clinical and statistical analysis of SSO results in women with TPI was performed to select the optimal protocol. The data on the effectiveness of the use of short- and long-acting rFSH in SSO protocols with antGnRH in TPI were supplemented. The author was the first to study the morphological quality of oocytes and embryos depending on the drug rFSH used for SSO. The study made it possible to supplement the data on the features of the anamnesis and biocenosis of the vagina in patients with TPI. For the first time, QOL in women in the process of SSO and satisfaction with their treatment depending on the used drug rFSH, as well as pharmacoeconomic cost analysis. The author evaluates the effectiveness of the proposed approach to SSO in women with TPI.

The practical significance of the obtained results is that for the practical work of obstetricians, gynecologists and reproductive specialists the optimal method of SSO in the treatment of TPI in cycles of IVF using long-acting rFSH and individualized approach to cryoembryotransfer, which increased by 15.6 live births - by 12.87%.

The obtained results of the research were implemented in the work of Neomed 2007 LLC of the Medical Center “Mother and Child” in the filial branches of Zhytomyr, Kyiv and Lviv, the Medical Center LLC “Reproductive Medicine Clinic “Nadiya-Odessa”” of Odessa.

The main provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology NMAPE PL Shupik.

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

ЗМІСТ

стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ 15

ВСТУП 17

РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ЕТІОЛОГІЯ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ 24

1.1. Розповсюдженість та етіологія трубно-перитонеального безпліддя 24

1.2. Методи лікування трубно-перитонеального безпліддя 32

1.3. Протоколи стимуляції суперовуляції в програмах запліднення *in vitro* 37

1.4. Якість життя жінок з безпліддям 44

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 51

2.1. Методологія та матеріал дослідження 51

2.2. Методи дослідження 55

2.3. Статистичні методи дослідження 64

2.4. Методи лікування 66

РОЗДІЛ 3 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ ПРОТОКОЛІВ СТИМУЛЯЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO* (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ) 70

РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЮ ФОРМОЮ БЕЗПЛІДДЯ 79

4.1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених жінок 79

4.2. Результати обстеження жінок з трубно-перитонеальним безпліддям 85

РОЗДІЛ 5 ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ 96

РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗАХОДІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ 108

РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 119

ВИСНОВКИ 151

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 154

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 155

ДОДАТКИ 184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГнРГ	–	агоніст гонадотропін-рілізінг гормону
АМГ	–	антимюлеров гормон
антГнРГ	–	антагоніст гонадотропін-рілізінг гормону
БВ	–	бактеріальний вагіноз
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ВШ	–	відношення шансів
ГнРГ	–	гонадотропін-рілізінг гормон
ДІ	–	довірчий інтервал
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
Е2	–	естрадіол
ЗІВ	–	запліднення *in vitro*
ЕТ	–	ембріотрансфер
ЗБМ	–	загальна бактеріальна маса
ЗЗОМТ	–	запальне захворювання органів малого тазу
ІКСІ	–	інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІПСШ	–	інфекції, які передаються статевим шляхом
КАФ	–	кількість антральних фолікулів
кріоЕТ	–	кріоембріотрансфер
ЛБ	–	лактобактерії
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПРЛ	–	пролактин
РКД	–	рандомізовані контрольовані дослідження
рФСГ	–	рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон
СГЯ	–	синдром гіперстимуляції яєчників

СКВТ	–	субклінічно виражена тривога
КВТ	–	клінічно виражена тривога
СКВД	–	субклінічно виражена депресія
КВД	–	клінічно виражена депресія
ССО	–	стимуляція суперовуляції
Т	–	тестостерон
Т4	–	тироксин
ТТГ	–	тиреотропний гормон
ТПБ	–	трубно-перитонеальне безпліддя
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
ЯЖ	–	якість життя
ASRM	–	Американське товариство репродуктивної медицини
ESHRE	–	Європейське товариство репродукції людини і ембріології
CMA	–	аналіз мінімізації витрат
CEA	–	аналіз вартість-ефективність
DC	–	прямі витрати
IC	–	непряма вартість
Ef	–	ефективність лікування

ВСТУП

Актуальність. Сьогодні безпліддя вважається однією з найактуальніших проблем репродуктивної медицини і має не тільки медичне, а й велике соціально-демографічне, а також економічне значення [1-6]. 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 пар у всьому світі страждають безпліддям [7-8]. В Україні налічується близько 20 % безплідних шлюбів, тобто це кожна п'ята сім'я в країні [9-10].

Серед усіх причин жіночого безпліддя в Україні трубно-перитонеальний фактор становить 20-30 %, а в Європі – до 75 % [11]. 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% [12].

Незважаючи на велику розповсюдженість ТПБ, не існує єдиної думки щодо методів його лікування [2]. 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 [3]. Ралишається невідомим у якому випадку вище частота настання вагітності: чи після операції на трубах, чи після ЗІВ – немає рандомізованних контрольованих досліджень (РКД), які порівнюють ЗІВ з трубною хірургією [13-14].

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 ефективность методів ЗІВ значно не змінюється, частота настання клінічної вагітності та пологів живим плодом, як і раніше, не перевищує 33% та 24,8% на цикл лікування [16]. Тому підвищення ефективності методів ЗІВ є

нагальним завданням сучасної репродуктивної медицини.

Існує велика кількість схем стимуляції суперовуляції (ССО) в циклах ЗІВ [17]. Найпоширенішим в сучасній клінічній практиці є протокол з антагоністами гонадотропін рілізінг-гормону (антГнРГ). Застосування антГнРГпригнічує викид ендогенного лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що дозволяє управляти індукованим менструальним циклом, запобігати передчасній лютеїнізації і робити можливим призначення тригера овуляції для отримання зрілих ооцитів [18].

Стимуляція фолікулогенезу при ССО традиційно проводилася з використанням гонадотропінів [19]. Стандартні протоколи ССО вимагають щоденних ін'єкцій фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Оскільки саме ін'єкції при лікуванні представляють собою значиме джерело стресу й навантаження для пацієнток, розробка нових протоколів ССО з меньшим 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 мета аналізі M. A. Mahmoud Youssef et al. (2012) [20] прийшли до висновку, що рФСГ тривалої дії в поєднанні з щоденним антГнРГ, очевидно, є альтернативою щоденним ін'єкціям рФСГ 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 [21, 22]. Крім того, лікування в циклах ЗІВ може бути інвазивним, тривалим і стресуючим, що ще більше сприяє загальному негативному впливу на всі сфери життя пацієнтів [23, 24]. 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 пацієнток [25, 26], 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 даної категорії пацієнток, 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 ім. П. Л. Шупіка 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 кріоембріотрансферу.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний порівняльний клініко-статистичний аналіз ефективності стимуляції суперовуляції у пацієнток 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-рілізінг-гормонів при трубно-перитонеальному безплідді.

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

4. Оцінити якість життя та задоволеність лікуванням пацієнток 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-рілізінг-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. Вперше проведено ретроспективний порівняльний клініко-статистичний аналіз результатів ССО у жінок з ТПБ для обрання оптимального протоколу. Було доповннені дані щодо ефективності щодо рФСГ короткої та тривалої дії в протоколах з антГнРГ при трубно-перітонеальному факторі безпліддя. Автор першим вивчив морфологічну якість ооцитів та ембріонів в залежності від препарату рФСГ короткої та тривалої дії, використаного для ССО. Дослідження дало змогу доповнити дані щодо особливостей анамнезу та біоценозу піхви у пацієнток ТПБ. Вперше вивчено ЯЖ жінок в процесі ССО та задоволеність їх лікуванням в залежності від використаного препарату рФСГ, а також здійснено фармакоекономічний аналіз витрат. Автором оцінена ефективність запропонованого підходу до ССО та лікування у жінок вказаної категорії.

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 філях міст Житомира, Києва 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 ім. 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, ембіріологічних 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» (11-12 травня 2017 р. м. Вінниця), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» та Міждисциплінарному симпозіумі «Нирки і жіноче здоров’я» (Дніпро, 22-23 березня 2018 р.) та на та 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 наукових фахових виданнях України, 1 – стаття в іноземному журналі.

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.

РОЗДІЛ І
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ЕТІОЛОГІЯ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

1.1. Розповсюдженість та етіологія трубно-перитонеального безпліддя

Незважаючи на значні досягнення науки і практичної охорони здоров'я, безпліддя залишається однією з найважливіших медичних, соціальних і державних проблем: за оцінками, від безпліддя страждає кожна сьома пара в західному світі і кожна четверта пара в країнах, що розвиваються, причому в деяких регіонах Африки рівень безпліддя досягає 30% [27]. Зокрема, в Україні налічується близько 20% безплідних пар, тобто це кожна п’ята сім’я в країні [9, 10].

Найбільш частими ідентифікованими причинами жіночого безпліддя є порушення овуляції, ендометріоз, зрощення в малому тазу, патологія маткових труб і матки, гіперпролактинемія і поразки ендометрія [28-32].

Хоча, автори оглядів і публікацій на тему жіночого безпліддя не одностайні в оцінці розподілу значущості чинників безпліддя, друге статистичне місце, більшість авторів, як і офіційні статистичні звіти, віддають трубно-перитонеальному фактору [33]. На ТПБ припадає приблизно 14% - 45% від усіх видів жіночого безпліддя [34-38]%, у Європі – до 36% [32].

На початку XXI століття відзначається зниження частоти ТПБ. Це відзначено як в загальній популяції, так і серед пацієнток, хто звернувся до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Найчастіше ДРТ – доля жінок з вторинною інфертильністю: непрохідність маткових труб у пацієнток

з первинним безпліддям відзначена в 19% випадків, з вторинним безпліддям – в 29% [32].

Причиною патології маткових труб, що призводить до їх непрохідності, може бути інфекція, ендометріоз, операції на органах малого тазу і черевної порожнини, ектопічна вагітність, куріння, аборти, використання внутрішньоматкових контрацептивів [32, 33, 38]. Непрохідність може сформуватися внаслідок різних варіантів блокування інтерстиціального, істмічного і/або дистального (ампулярного і фімбріального) відділу маткових труб. Непрохідність дистального відділу є причиною трубного фактору безпліддя у 80 % випадків. На частку інтерстиціального і істмічного відділів виділяють 10% - 25% трубного фактору безпліддя [33, 38].

Чітка мінлива анатомія проксимальної частини фаллопієвої труби (пряма або злегка вигнута або звивиста) робить її дуже сприйнятливою до м’язового спазму, накопичення в’язкого секрету, аглютинації слизової оболонки та внутрішніх дефектів наповнення просвіту [38]. Це призводить до обструкції та безпліддя.

Більшість випадків ТПБ пов’язана з сальпінгітом, запаленням епітеліальних поверхонь маткових труб і подальшими тазово-перитонеальними спайками, які в основному викликані попередніми або хронічними інфекціями [40]. Бактерії піднімаються по слизовій оболонці від шийки матки до ендометрія і, в кінцевому підсумку, до маткових труб. Цей причинний шлях клінічно проявляється як гостре запальне захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ), яке, в свою чергу, тісно пов’язано з подальшим ТПБ. Фактично, приблизно у 15% жінок з гострим ЗЗОМТ виникає хронічне ЗЗОМТ, і кількість епізодів ЗЗОМТ, які має жінка, прямо пропорційні її ризику безпліддя [41]. Однак у більшості жінок з ТПБ в анамнезі немає клінічно діагностованого гострого ЗЗОМТ, а скоріше розвивається

безсимптомний або мінімально симптом ний сальпінгіт в результаті інфекції верхніх відділів статевих шляхів [40].

Найбільш часто ТПБ розвивається в результаті нелікованих інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [32].

Chlamydia trachomatis (C. trachomatis) – облігатний внутрішньоклітинний мікроорганізм, який має ту ж клітинну стінку, що і грам-негативні бактерії, і в основному вражає уретру, шийку матки і маткові труби [42].

C. trachomatis викликає найбільш поширену в світі ІПСШ [29, 43, 44]. За даними глобального епіднагляду ВООЗ за ІПСШ за 2018 рік, глобальна оцінка нових випадків Chlamydia trachomatis у 2016 році склала 127 мільйонів [45]. Хламідійна інфекція перебігає безсимптомно у 61% жінок і 68% чоловіків і, як наслідок, часто залишаються недіагностованою, без лікування, що призводить до подальшої її персистенції та передачі [28, 46].

Дані, отримані на протязі майже 40 років, показали, що нелікована висхідна інфекція *C. trachomatis* може привести до незворотного пошкодження маткових труб, включаючи оклюзію проксимальних і дистальних частин маткових труб, що веде до безпліддя [47]. Підвищена кількість білка теплового шоку (hsp60), синтезованого *C. trachomatis* викликає прозапальну імунну відповідь в епітелії фаллопієвих труб жінки, що призводить до рубцювання й до закупорки маткових труб [34]. У ряді епідеміологічних досліджень вивчали поширеність антитіл до *C. trachomatis* і хламідийного hsp60 у жінок з лапароскопічним або гістеросальпінгографічним підтвердженням пошкодження маткових труб і позаматковою вагітністю, що вказує на те, що інфекція *C. trachomatis* в анамнезі пов’язана зі значно підвищеним ризиком трубного безпліддя у жінок, незалежно від інфекції, що викликає клінічні симптоми. Хоча вже давно було показано, що серопозитивність *C. trachomatis* впливає на прохідність фаллопієвих труб [42], тільки недавно було показано, що

використання нового, більш чутливого і специфічного тесту на анти-CT, є багатообіцяючим діагностичним маркером функції маткових труб [47]. В когортному дослідження P. Huai et al. (2020) за участю 1250 безплідних жінок з підтвердженою прохідністю маткових труб, що проходять лікування від безпліддя, була перевірена серопозитивність *C. trachomatis* з використанням підкласів антитіл IgG1 і IgG3 [41]. Результати показали, що з цих двох протестованих підкласів антитіл серопозитивність до *C. trachomatis* основана на виявленні IgG3, була сильним предиктором як нездатності зачати дитину, так і шансів позаматкової вагітності. Оскільки було показано, що IgG3 бере участь в ранній запальній відповіді на інфекцію [48], виявлення IgG3 у цих жінок може відображати те, що інфекція *C. trachomatis* недавно зникла, або вказувати на персистуючу інфекцію, яка сприяє пошкодженню маткових труб, хоча, можливо, і не призводить до обструкції фаллопієвих труб [47].

В дослідженні A. Z. Steiner et al. (2015) [47] жінок з субфертильними формами та без видимої патології маткових труб, тестування на хламідійні антитіла було пов’язано зі зменшенням частоти спонтанної вагітності на 33% в порівнянні з жінками без хламідійних антитіл. S.F. Coppus et al. (2011) [49] припускають, що ці низькі показники вагітності можуть бути викликані не тільки відомим механізмом хронічної запальної реакції, що викликає пошкодження маткових труб, але й, наявністю автоімунних реакцій на людські білки теплового шоку, що може підняти ризик порушення розвитку ембріона і імплантацій.

Гонорея – це глобальне захворювання, яке щорічно вражає близько 106,1 мільйонів чоловік [50]. Інфекції *N. gonorrhoeae* також часто протікають у жінок безсимптомно. *N. gonorrhoeae* атакує епітеліальні клітини маткової труби, спочатку прикріпляючись до клітин слизової оболонки без вийок і відшаровуючи війчасті клітини слизової оболонки. Пошкодження, яке утворюється в результаті цього, перешкоджає здатності маткових труб транспортувати яйцеклітину для запліднення всередині труб і імплантації в

матку, що в кінцевому підсумку підвищує ризик безпліддя і позаматкової вагітності [34, 51]. У недавніх дослідженнях бактерії були ідентифіковані приблизно у 20% жінок з діагнозом гострого ЗЗОМТ, що дозволяє припустити, що *N. gonorrrhoae* не так часто є причиною гострого ЗЗОМТ, як це було в минулому [52]. Проте, вплив як хламідійних, так і гонококових інфекцій на фаллопієві труби в даний час робить ці патогени найбільш важливими з відомих причин ТПБ, які можна попередити.

Досліджено зв'язок між сироватковими антитілами *Mycoplasma genitalium (M. genitalium)* і безпліддям у жінок і чоловіків, а також підтипами безпліддя. A. J. M. Idahl et al. (2015) встановили, що IgG до M. genitalium в сироватці частіше зустрічалися у жінок з безплідних пар (5,4%), ніж у жінок контрольної групи (1,6%) (ВШ 3,45, 95% ДІ 1,10-10,75), з поправкою на IgG до *C. trachomatis* (скориговане ВШ 3,00 (від 0,95 до 9,47)). Серед жінок з ТПБ 9,1% мають IgG до *M. genitalium* в порівнянні з 4,6% жінок без ТПБ (ВШ = 2,07 (0,60-7,05)); (скориговане ВШ 1,20 (від 0,32 до 74,40)) [53]. Вважається, що передуюча інфекція *M. genitalium*, хоча і не так часто, як *C. trachomatis*, є незалежним чинником ризику трубного безпліддя. Дослідження останніх років показали, що жінки з *M. genitalium* схильні до підвищеного ризику ЗЗОМТ, безпліддя і несприятливих наслідків вагітності, і, ймовірно, це важливий патоген в розвитку ТПБ [54]. Дослідження *in vitro* та на тваринах вивчали вплив інфекції *M. genitalium* на слизову оболонку маткових труб. Мікроскопічні докази пошкодження вій маткових труб були продемонстровані на експлантатах фаллопієвих труб жінок, інфікованих *M. genitalium*, хоча пошкодження було більш помірним, ніж при інфікуванні *C. trachomatis* або *N. gonorrhoeae* [55].

За оцінкам ВООЗ, в 2016 році у всьому світі було зареєстровано 156 мільйонів випадків *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*), що становить майже половину глобальної захворюваності ІПСШ в цьому році [56]. Даних, що зв'язують *T. vaginalis* з ТПБ і запаленням тазових органів, в літературі дуже

мало. E. Mielczarek, Blaszkowska J. (2016) [57] довели, що спільне інфікування *T. vaginalis* і *C. trachomatis* може збільшити ризик інфекції верхніх відділів статевих шляхів більше, ніж ризик зараження тільки *C. trachomatis*. Підкреслюється зв'язок між інфекцією *T. vaginalis* і серйозними несприятливими наслідками для здоров'я жінок, включаючи безпліддя, передчасні пологи і народження дітей з низькою масою тіла.

У безплідних жінок із *T. vaginalis* спостерігається зниження рівня С3 та С4, підвищення рівня IgA у вагінальних виділеннях та збільшення сироваткового пролактину. Понад 20% жінок, хворих на трихомоніаз, мають хронічний запальний процес в репродуктивних шляхах. Найпростіші прикріплюються до клітин епітелію піхви і секретують різні протеази, що призводить до інтенсивної відповіді запальної реакції та викликає місцеві цитотоксичні ефекти, пошкодження статевих шляхів та репродуктивні ефекти [58]. Цей паразит був виділений з маткових труб, очеревинної рідини та Дугласову простору. Це дає можливість припустити, що рухливі трофозоїти можуть проникати в усі статеві шляхи [59]. Тоді як ролі для інфекцій, викликаних *C. trachomatis* та *N. Gonorrhoea*, в патогенезі ЗЗОМТ добре окреслені [60], етіологічний внесок *T. vaginalis* не з'ясовано. Оскільки трихомонади здатні фагоцитувати бактерії, дріжджі, вагінальні епітеліальні клітини, мікоплазми та вірус герпесу в пробірці, дослідники припускають, що інфекція *T. vaginalis* може поширювати інші патогени по верхніх відділах статевих шляхів, побічно викликаючи пошкодження маткових труб і безпліддя.

Люди з інфекцією, викликаною вірусом папіломи людини (ВПЛ), мають майже в 1,4 рази підвищений ризик розвитку жіночого безпліддя порівняно з населенням взагалі [27]. Встановлений зв'язок між інфекцією ВПЛ і чоловічим безпліддям [61, 62] і результатами ДРТ [62, 63], але механізм, за допомогою якого інфекція ВПЛ знижує жіночу фертильність, залишається неясним. Однак S. Yuan et al. (2020) [64] виконали мета-аналіз

щодо зв'язку інфекції ВПЛ і жіночого безпліддя, який показав значний зв'язок між інфекцією ВПЛ і жіночим безпліддям (ВШ 2,33, 95% ДІ 1,42-3,83). B. Shannony et al. (2017) виявили, що кліренс ВПЛ був пов'язаний зі збільшенням кількості ендоцервікальних клітин Лангергансу, а інфекція ВПЛ була пов'язана зі змінами в мікробіомі шийки піхви, які найбільш тісно корелювали з бактеріальним вагінозом (БВ) [65]. Інші дослідження встановили, що клітини, інфіковані ВПЛ, можуть активно сприяти хронічному запаленню строми [66]. БВ і хронічне запалення можуть порушувати баланс імунної системи, необхідний для оптимальної фертильності [67]. Lyu Z et al. (2017) показали, що загальна поширеність ДНК ВПЛ у спермі була вищою у відвідувачів клініки репродуктивного здоров'я, ніж у загальній популяції [61] і C.E. Depuydt et al. (2019) виявили, що у пар, які зазнали внутрішньоматкової інсемінації, значно знизилася частота клінічної вагітності, коли в сперматозоїдах були виявлені інфекційні віріони ВПЛ [68].

Інфекція ВПЛ часто співіснує з іншими станами, пов'язаними з безпліддям, такими як хламідіозом і ендометріозом [69, 70].

Генітальний туберкульоз у жінок визнаний важливим етіологічним фактором безпліддя в країнах з високою поширеністю туберкульозу. Бацили туберкульозу вражають статеві шляхи чотирма шляхами: гематогенним шляхом (з легенів в якості основного первинного вогнища), низхідним прямим поширенням, лімфатичним поширенням і рідше – первинною інфекцією геніталій статевим шляхом [39]. Статеві органи, уражені *Mycobacterium tuberculosis* (в порядку убування частоти): фаллопієві труби (95-100%), ендометрій матки (50-60%), яєчники (20-30%), шийка матки (5-15%), міометрій матки (2,5%) і піхва/вульва (1%) [71]. Морфологія статевих органів, інфікованих туберкульозом, широко варіює. На ранніх стадіях органи здаються нормальними. У ампулярній області маткових труб спостерігаються початкові зміни, а їх фімбріальні відділи уражаються

пізніше. Туберкульозний ендометрит часто носить осередковий характер, а патологічні зміни, такі як виразка, казеозний некроз і кровотеча, спостерігаються при поширеному туберкульозі ендометрія. На більш пізніх стадіях можуть виникати спайки між яєчниками і сусідніми органами малого тазу, що призводить до утворення тубо-оваріальних абсцесів [71].

Мікрофлора піхви – це динамічна екосистема, зазвичай населена лактобацилами. Ці бактерії підтримують здорові умови піхви, підтримуючи кисле середовище, несприятливу для інших патогенних мікроорганізмів. *Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus jensenii і Lactobacillus iners* вважаються чотирма основними видами вагінальних *Lactobacillus* [72]. Багато важливих аспектів сексуального і репродуктивного здоров'я жінок залежать від захисної ролі лактобацил у вагінальному середовищі. Склад мікрофлори піхви не статичний, але змінюється з часом у відповідь на різні ендогенні та екзогенні впливи. Найбільш частою зміною мікрофлори піхви є стан, який зветься бактеріальним вагінозом (БВ). За даними Служби суспільної охорони здоров'я США, захворюваність БВ складає ~ 30% у жінок репродуктивного віку [30]. Варіації в загальному вагінальному мікробіомі при БВ можуть грати роль в патогенезі безпліддя [73, 74]. Недавній метааналіз C. Siristatidis et al. (2018), який вивчав роль БВ в патогенезі безпліддя, показав, що БВ значно більш поширений у безплідних жінок, ніж у вагітних з тієї ж популяції [62]. Згідно з цим систематичним оглядом 12 досліджень повідомляється про розповсюдженість БВ у пацієнток з безпліддям всіх підтипів, причому, за оцінками, кожна п'ята безплідна жінка мала БВ і, принаймні, кожна третя мала аномальну мікрофлору піхви. БВ значно частіше зустрічається у жінок з трубним безпліддям, ніж у жінок з нетрубним безпліддям [75]. Фактично, мікроорганізми, які широко поширені в піхві у жінок з БВ, були виявлені в фаллопієвих трубах жінок з лапароскопічно підтвердженним ЗЗОМТ і гострим сальпінгітом. Однак роль БВ в безплідді і захворюваності верхніх відділів статевих шляхів до сих пір

не зовсім ясна, оскільки інші дослідження спростовують будь-яку значну кореляцію [76]. Аналогічним чином, дослідження, які дійсно показують кореляцію між БВ і патологією маткових труб, не обов'язково допомагають визначити, чи є цей результат вторинним по відношенню до попереднього пошкодження маткових труб, викликаного такими інфекціями, як *C. trachomatis* і *N. gonorrhoeae*, або ж інфекція БВ може сприяти поширенню цих інфекцій на верхні статеві шляхи. Невідомо, чи є сам БВ прямою причиною пошкодження маткових труб, але, з огляду на його високу поширеність серед жінок з ТПБ, поряд з високим відсотком жінок з БВ, які залишаються недіагностованими і не отримують лікування, подальші дослідження з'ясують роль анаеробної інфекції. Необхідні надмірний ріст, біоплівки і мікробіом піхви [77].

Психологічний стрес і фактори способу життя можуть впливати на фізичні реакції, а також грати роль в безплідді [78].

Таким чином, безпліддя зачіпає близько 15% пар у всьому світі Фактично, близько 20-60 % випадків жіночого безпліддя пов'язані з ІПСШ, особливо з тими, які впливають на захворювання маткових труб і органів малого тазу. Умовно-патогенні мікроорганізми, що колонізують нижні відділи жіночих статевих шляхів, при підвищеному розмноженні можуть не тільки викликати БВ, але й підніматися у верхні відділи статевих шляхів, викликаючи ЗЗОМТ, пов'язані з пошкодженням ендометрія і маткових труб, і, в кінцевому підсумку, приводити до безпліддя. Потрібні подальші дослідження щодо ролі умовно-патогенних мікроорганізмів в розвитку ТПБ.

1.2. Методи лікування трубно-перитонеального безпліддя

Захворювання маткових труб є причиною субфертильності приблизно у 30% жінок, в 10-25% таких випадків – через непрохідність фаллопієвих труб [79]. Проксимальна непрохідність фаллопієвих труб часто викликається

або спазмом маткових труб, або внутрішніми дефектами наповнення просвіту, такими як продукти крові, сміття, незначна адгезія або нодозна трасформація їх перешийка. Така обструкція легко піддається лікуванню і піддається реканалізації маткової труби. Навпаки, дистальна непрохідність фаллопієвих труб зазвичай викликається запальним захворюванням тазових органів і часто пов'язана з вираженою перитубарною адгезією і формуванням гідросальпінксів. Дистальна непрохідність фаллопієвих труб не підходить для лікування маткової труби шляхом реканалізації та її важко лікувати навіть іншими способами [79].

Проксимальна непрохідність фаллопієвих труб пов'язана з анатомією проксимальних інтерстиціальних і істмічних частин маткової труби, які знаходяться найближче до матки і мають діаметр просвіту приблизно 1 мм. Хід цієї частини варіює, у одних жінок він прямий або злегка зігнутий, у інших звивистий. Ця унікальна анатомія робить ці трубні сегменти схильними до спазмів, накопичення секрету, закупорці слизу і утворення рубців в результаті запалення, що призводить до обструкції і безпліддя [79].

Вважається, що проксимальна непрохідність фаллопієвих труб має як фізіологічну, так і анатомічну основу. Зокрема, товста м'язова стінка і знижена частка миготливих клітин в епітелії проксимальної труби сприяють до спазму цього сегменту маткових труб. Більш того, підвищена секреція маткових труб в матково-трубному з'єднанні і перешийку під час фолікулярної фази циклу може привести до застою вмісту просвіту маткових труб і функціональній обструкції проксимальної труби. Хоча це скупчення секрету зазвичай проходить під час лютеїнової фази менструального циклу, невиконання цього може призвести до тривалого застою маткового вмісту, часто супроводжується частковою або навіть повної анатомічною обструкцією [79]. Селективна катетеризація маткових труб з рентгеноскопічним контролем і використання коаксіальної системи дротяних направляючих і катетерів використовувалася з кінця 1980-х років для

поліпшення візуалізації анатомії маткових труб і лікування проксимального відділу непрохідності фаллопієвих труб [27].

Вважається, що на можливість зачаття після реканалізації маткової труби впливає кілька чинників. Зокрема, вік жінки, кількість реканалізованих труб, тип безпліддя (первинне або вторинне), тривалість безпліддя і історія попередніх втручань, включаючи штучний аборт, кюретаж матки і внутрішньоматкові спіралі, можуть вплинути на частоту настання вагітності після реканалізації маткової труби для безпліддя, пов'язаного з проксимальною непрохідністю фаллопієвих труб.

Систематичний огляд і метааналіз 22 досліджень J. Chu et al. (2015) охоплює 2810 пацієнтів, які перенесли сальпінгостомію і намагалися зачати дитину природним шляхом [80]. Об'єднана частота природних клінічних вагітностей з 22 обстежень (2810 пацієнток) склала 27% (95% ДІ 25–29%) після виконання сальпінгостомії з приводу гідросальпінксу. Сукупна частота клінічних вагітностей склала 8,7% (95% ДІ: 6,6-11,5%) через 6 місяців, 13,3% (95% ДІ 10,6-16,7%) через 9 місяців, 20,0% (95% ДІ: 17,5-22,8%). через 12 місяців 21,2% (95% ДІ 18,6–24,1%) через 18 місяців і 25,5% (95% ДІ 22,2–29,4%) через 24 місяця після сальпінгостомії. Загальний коефіцієнт живонародження (10 досліджень, 1469 пацієнток) склав 25% (95% ДІ: 22-28%) після виконання сальпінгостомії з приводу гідросальпінксу. Загальний рівень позаматкової вагітності (19 досліджень, 2 662 пацієнтки) був 10% (95% ДІ 9-11%). Загальний рівень викиднів (сім досліджень, 924 пацієнтки) склав 7% (95% ДІ 6-9%) [80].

Операція на маткових трубах для подолання безпліддя, викликаного захворюваннями маткових труб, стає популярною частково через ризики і витрати, пов'язані із ЗІВ, яке пропонує ще один варіант подолання трубного безпліддя. Вигоди, отримані від хірургії маткових труб, потенційно можуть зберігатися протягом декількох циклів і багатьох років, що може привести навіть до кількох живонароджених [13]. Хірургічне втручання вважається

життєздатним варіантом лікування для жінок з легким захворюванням маткових труб, а при важкому захворюванні лапароскопічна сальпінгектомія перед ЗІВ грає роль в поліпшенні показників живонародження серед жінок з гідросальпінксами [36].

Згідно Кокранівського огляду 2017 р., метою якого було визначення ефективності та безпеки хірургічного втручання в порівнянні з вичікувальною тактикою або ЗІВ для підвищення ймовірності народження живої дитини в контексті ТПБ (незалежно від ступеня тяжкості), встановлено, що хірургічне лікування залишається прийнятним методом лікування ТПБ, незважаючи на зростання використання ЗІВ. Розрахункова частота живонароджених після операції коливається від 9% для жінок з важким ураженням маткових труб до 69% для жінок з легким ураженням; однак ефективність хірургічного втручання не піддавалася ретельній оцінці в порівнянні з іншими видами лікування, такими як ЗІВ і вичікувальна тактика (без лікування). Рівень живонароджених неадекватно оцінений в залежності від тяжкості ушкодження маткових труб. Важливо визначити ефективність хірургічного втручання в порівнянні з іншими варіантами лікування у жінок з ТПБ через побоювання з приводу несприятливих наслідків, інтраопераційних ускладнень і витрат, пов'язаних з хірургією маткових труб, а також з альтернативними методами лікування, в основному – ЗІВ [13].

ТПБ залишається одним з основних показань для ЗІВ, яке забезпечує від 18% до 29% живонароджень за цикл [13]. Аналіз сукупних даних показав, що у жінок з трубним фактором, як і з іншими супутніми чинниками безпліддя, так і без них, частота настання вагітності перевищувала 70% після чотирьох циклів ЗІВ. Оваріальний резерв у жінок з ТПБ може бути зниженим, враховуючи неодноразові оперативні втручання на органах малого таза, фаллопієвих трубах, а також запальні процеси, що обумовлює зниження кровообігу яєчників, склерозування тканин, розвиток автоімунних процесів. Мета-аналіз 14 ретроспективних досліджень порівнював частоту

настання вагітності у жінок з ТПБ з наявністю гідросальпінксу і без нього і показав, що частота настання вагітності склала 31,2% для 4 588 жінок без гідросальпінксу. Ті, хто переніс ЗІВ. У більшості досліджень, включених в цей метааналіз, не вказується кількість завершених циклів ЗІВ [13]. Поява ЗІВ знизила роль хірургії маткових труб. Незважаючи на те, що це дорога і інвазивна технологія, ЗІВ є кращим вибором для літніх жінок з серйозним пошкодженням маткових труб. У більшості центрів повідомляється, що частота живонароджених на цикл ЗІВ при ТПБ досягає 30%.

Але, незважаючи на високу затребуваність ЗІВ, кардинальних змін в його ефективності не відбувається. Тільки 15-20% перенесених в порожнину матки ембріонів в програмах ЗІВ успішно імплантується. Близько 30% безплідних подружніх пар, що перебувають на лікуванні, стикаються з повторними невдачами ЗІВ [80]. Два фактори найбільш значущих, які впливають на результати ЗІВ – це стан ембріона і функціональна спроможність ендометрія. Досить широко обговорюються причини невдач в програмі ЗІВ внаслідок порушення процесів нідації й імплантації бластоцист у жінок з хронічним ендометритом [81], при цьому в 70% випадків хронічний ендометрит поєднується з ТПБ. Чинники невдач ЗІВ обумовлені неспроможністю гормонально-залежної структурної і функціональної перебудови тканини ендометрія під час «вікна імплантації», в цьому випадку десинхронізація процесів диференціювання ендометрія, як і ембріогенезу призводить до відсутності або дефекту імплантації, що може обумовлювати як ненастання вагітності, так і ранні втрати вагітності [82].

Таким чином, ТПБ залишається одним з основних показань для ЗІВ. Частота настання вагітності при цьому складає приблизно 30%. Пацієнткам з ТПБ перед ЗІВ необхідно проводити реабілітаційні заходи, спрямовані не тільки на повну ерадикацію збудників інфекцій, але й на відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрія, проводити дослідження оваріального резерву для обґрунтування планування реалізації материнства.

1.3. Протоколи стимуляції суперовуляції в програмах запліднення *in vitro*

Для отримання в циклах ЗІВ декілька ооцитів проводиться ССО. Аналоги ГнРГ, такі як аГнРГ та антГнРГ, представляють собою важливіший компонент ССО [72].

аГнРГ були розроблені в 1980-х роках [72], вони зіграли важливу роль в ССО у пацієнток, що проходять ЗІВ. Перевага аГнРГ полягає в запобіганні передчасного викиду лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тим самим збільшуючи кількість витягнутих ооцитів і частоту настання вагітності, а також зменшуючи кількість відмін циклу [83]. Ці переваги, однак, можуть привести до синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) або інших побічних ефектів [84].

АнтГнРГ, відкриті в 1990-х роках, можуть конкурентно блокувати рецептори ГнРГ і викликати швидке пригнічення вивільнення гонадотропінів. Цей протокол має менше ускладнень і більш зручний для пацієнтів через більш короткий часу лікування і меншу кількість ін'єкцій [85]. Однак його ефективність все ще обговорюється.

Численні дослідження, в тому числі мета-аналізи і рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), щодо швидкості настання вагітності і кількості живонароджень при використанні протоколів з аГнРГ і антГнРГ дали суперечливі результати [85-87]. Кокранівський систематичний огляд 27 РКІ від 2006 року показав, що протокол з антГнРГ має значно нижчу частоту клінічної вагітності і частоту живонароджень, ніж протокол з аГнРГ, тоді як частота СГЯ значно нижче в протоколі з антГнРГ [88]. Однак Кокранівський систематичний огляд 45 РКІ від 2011 року показав, що не було значних відмінностей в рівні живонароджених між групами з ССО з аГнРГ і антГнРГ [89]. Недавній Кохранівський систематичний огляд 73 РКІ 2016 року також прийшов до висновку, що ці два протоколи мають еквівалентну частоту

живонароджень, а протокол з антГнРГ має нижчу частоту СГЯ [90].

Виявлення того, що протокол з антГнРГ знижує частоту настання вагітності, може бути результатом того факту, що деякі центри вибирають протокол з антГнРГ тільки в якості другого варіанту лікування при ССО або використовують його для лікування пацієнтів з несприятливим прогнозом, такими як повторні невдачі імплантації, літні пацієнти і пацієнти з низьким рівнем відповіді [83].

У метааналізі 2017 року проведений пошук в PubMed (1992-2016), Кохранівській бібліотеці (1999-2016), Web of Science (1950-2016), Китайській біомедичній базі даних (CBM, 1979-2016) і Китайській національній інфраструктурі знань (CNKI, 1994-2016). Були включені будь-які РКД, в яких порівнювалися протоколи антГнРГ і аГнРГ у пацієнток з нормальним оваріальним резервом [83]. В цій метааналіз було включено 29 РКД (6399 пацієнтіок). Дні стимуляції, дози гонадотропінів, рівень естрадіолу (Е2) в день введення ХГЛ, кількість витягнутих ооцитів, отриманих ембріонів, частота СГЯ була статистично значимо нижче в протоколі з антГнРГ, ніж з аГнРГ, однак, не за частотою клінічної вагітності (ВШ 0,90, ДІ 0,80, 1,01). Автори зробили висновок, що протокол з антГнРГ істотно знизив частоту СГЯ без впливу на частоту вагітностей і народжуваність в порівнянні з протоколом з аГнРГ серед пацієнтів з нормальним оваріальним резервом. Більш короткий період стимуляції і більш низька доза гонадотропінів в групі з антГнРГ можуть привести до більш низького рівня Е2 в день введення ХГЛ, меншій кількості витягнутих ооцитів і меншій кількості отриманих ембріонів. Однак, що стосується основних показників ефективності, частота клінічної вагітності, частота триваючої вагітності і частота живонароджених, не мали значних відмінностей між двома групами [83].

Кількість вилучених яйцеклітин є основною змінною, що впливає на рівень успішності ЗІВ, і тому вважається, що ССО за допомогою препаратів

ФСГ відіграє ключову роль у визначенні ефективності лікування в циклах ЗІВ [91].

За час існування ЗІВ були розроблені, ретельно проаналізовані й впроваджені різні схеми стимуляції яєчників з використанням препаратів ФСГ та ЛГ, а також препаратів, що містять тільки ФСГ. При цьому, велика увага приділялася і приділяється особливостям стероїдогенезу, фолікулогенезу, ембріологічним аспектам і питанням комерційної торгівлі при різних режимах СКО [60, 92].

Сечові гонадотропіни отримують із сечі жінок у постменопаузі. Вони містить < 5% спільно очищених білків та мають співвідношення біоактивності ФСГ та ЛГ у співвідношенні 1:1, а завдяки етапам очищення менопаузальний ФСГ містить < 0,1 МО ЛГ та < 5% спільно очищених білків [91]. Сечові препарати мають більш кислі ізоформи у порівнянні з рекомбінантними продуктами. Основні ізоформи ФСГ мають високу спорідненість до рецепторів *in vitro* та короткий період напіввиведення *in vivo* порівняно з кислими ізоформами ФСГ (Практичний комітет Американського товариства репродуктивної медицини, Бірмінгем, Алабама, 2008). Було висловлено припущення, що через нижчу кислотність рекомбінантний ФСГ (рФСГ) може бути більш біопотенційним *in vivo* і що, як наслідок, буде мати нижчу загальну дозу та менше днів стимуляції порівняно з високоочищеним [91].

Більшість досліджень [20] не виявили суттєвих відмінностей у застосуванні різних типів екзогенних гонадотропінів у пацієнтів, які проходять програми ДРТ. Хоча зареєстровано тенденцію до досягнення більшої кількості ооцитів і ембріонів при використанні очищеного ФСГ, і більше незрілих ооцитів при використанні менопаузального ФСГ, рівень настання вагітності не відрізнявся.

Нові перспективи в лікуванні безпліддя методом ЗІВ відкрило отримання ФСГ *in vitro*. рФСГ виробляється за технологією рекомбінантної

ДНК із використання клітинної лінії яєчника китайського хом'ячки, трансфікованої генами, що кодують людський ФСГ, або отримується з клітинної лінії фетального походження людини. Він має чистоту 99%, не містить активного ЛГ и дуже схожий на природний ФСГ [91]. рФСГ не містить вірусних білків, вуглеводів та стероїдних домішок. У препараті відсутня навіть слідова активність ЛГ. Крім того, препарат відрізняється високою біоактивністю.

З появою препарату рФСГ була підтверджена можливість отримувати більшу кількість фолікулів і ооцитів при його застосуванні в циклах ЗІВ. В одному мультицентровому дослідженні була виявлена перевага рФСГ над чистим ФСГ при застосуванні аГнРГ, що виражалося у збільшенні кількості отриманих ооцитів (в тому числі зрілих), поліпшенні якості ембріонів, меншій дозі і тривалості призначення препарату. Однак частота настання вагітностей істотно не розрізнялася [93].

Z. Petanovski et al. [94] (2014) провели ретроспективне дослідження з метою оцінки застосування двох препаратів: рФСГ і ЛГ. Автори прийшли до висновку, що застосування рФСГ є найбільш оптимальним у зв’язку з кращими результатами (більша кількість ооцитів і зрілих ооцитів), а також можливістю підбору індивідуальної дози препарату.

ФСГ тривалої дії в порівнянні з щоденним ФСГ для жінок, що піддаються ЗІВ, має низку переваг: використання середньої дози (від 150 до 180 мкг) ФСГ виявилося безпечним варіантом лікування, а також ефективним як щоденний прийом ФСГ у жінок з незрозумілою недостатністю фертильності. Були докази зниження рівня живонароджених у жінок, які отримували низькі дози (від 60 до 120 мкг) ФСГ тривалої дії в порівнянні з щоденним прийомом ФСГ (докази середньої якості) [95].

Через короткий період напіврозпаду рФСГ необхідно вводити щодня, що може бути незручно і неприйнятно для пацієнтів. Тому препарати рФСГ тривалої дії вивчаються [95]. Стандартні протоколи ССО вимагають

щоденних ін’єкцій ФСГ з одночасним, іноді тривалим використанням аГнРГ як до, так і в процесі стимуляції в довгих протоколах. Оскільки саме ін’єкції при лікування представляють собою значиме джерело стресу й навантаження для пацієнток, розробка нових протоколів ССО з меншим числом ін’єкцій може допомогти в зниженні ролі даного чинника. Крім того, спрощення протоколу проведення ССО сприяє виключенню можливих помилок. Так, новий рекомбінантний препарат ФСГ тривалої дії з періодом напіврозпаду приблизно в 2 рази більшим, ніж у рФСГ, є першим і єдиним препаратом пролонгованої дії для ССО. Завдяки здатності ініціювати та підтримувати зростання і розвиток декількох фолікулів на протязі тижня одноразове введення рекомендованої дози препарату дозволяє замінити 7 перших щодобових ін’єкцій препаратів ФСГ в протоколі з антГнРГ [96, 97]

Співвідношення ризику і користі рФСГ тривалої дії вважається позитивним, при цьому найбільш частими побічними реакціями під час клінічних випробувань є дискомфорт в області таза, СГЯ, головний біль, біль в області таза, нудота, втома і біль у грудях. рФСГ тривалої дії можна вводити у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції для заміни перших 7 днів щоденної терапії ФСГ, спрощуючи лікування, оскільки він має в 2 рази більш тривалий період напіввиведення і майже в 4 рази більше часу до пікового рівня в сироватці, ніж інші доступні препарати ФСГ [98].

Метааналіз РКД, що порівнює рФСГ тривалої дії і щоденні ін'єкції рФСГ короткої дії жінкам, які проходять ЗІВ, не виявив значних відмінностей в кількості жинароджень, частоті триваючих вагітностей або частоті клінічної вагітності між лікуванням [20, 95, 96]. Були докази зниження частоти живонародження у жінок, які отримували низькі дози (від 60 до 120 мкг) рФСГ тривалої дії в порівнянні з щоденним прийомом ФСГ [95]. Значного збільшення СГЯ не спостерігалося, однак при застосуванні рФСГ тривалої дії стимулювалась більша кількість ооцитів, ніж при рФСГ короткої дії, і було

більше випадків скасування циклу через надмірну стимуляцію рФСГ тривалої дії [20, 95, 96].

Найостанніші прямі докази отримані з дослідження PURSUE, в якому одноразова підшкірна ін'єкція 150 мкг рФСГ тривалої дії порівнювалася з щоденним введенням 300 МО рФСГ короткої дії в дослідженні за участю 1390 жінок у віці від 35 до 42 років. Ця вікова група становить більшість пацієнтів, які звертаються за ЗІВ в розвинених країнах. Лікування рФСГ тривалої дії показало не меншу ефективність по частоті настання вагітності [розрахункова різниця -3,0% (ДІ від -7,4 до 1,4)], за середнім числом витягнутих ооцитів [розрахункова різниця 0,5 (ДІ від -0,2 до 1,2)] і в рівні живонароджених [розрахункова різниця -2,3% (ДІ від -6,5 до 1,9)] [99].

Отже, застосування рФСГ тривалої дії в схемах ССО має наступні переваги: у 1/3 пацієнток не потрібне додаткове введення рФСГ; він забезпечує потрібну частоту настання вагітності і пологів; спрощення протоколу стимуляції; зниження числа ін’єкцій; потрібний рівень СГЯ. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи є тривало діючий рФСГ безпечним і ефективним для використання у жінок з усіма причинами субфертильності [95].

На сьогоднішній день пріоритетним напрямком є розробка індивідуальних підходів до вибору протоколів ССО для підвищення ефективності програм ДРТ і зниження ризику небажаних ускладнень [32]. Як результати ССО, крім частоти клінічних вагітностей і живонародження, слід розглядати параметри фолікуло- і оогенезу, морфологію отриманих ооцитів та ембріонів, частоту фертилізації ооцитів. У літературі є суперечливі дані про вплив різних варіацій протоколів стимуляції суперовуляції на зазначені параметри [100-103].

За даними одного з досліджень пропорція зрілих ооцитів була значимо нижче в групі жінок, які отримували протокол з антГнРГ і рФСГ тривалої дії [104]. Причини появи незрілих ооцитів в циклах ЗІВ не визначені, в тому

числі невідомо, чи залежить поява незрілих ооцитів від генетичних особливостей жінки, наявності у неї гінекологічних або метаболічних захворювань, або ж є ятрогенним ускладненням овариальної стимуляції. В даному дослідженні спостерігали кореляцію між рФСГ тривалої дії і високою пропорцією незрілих ооцитів, що, можливо, пов'язано з більшою асинхронністю фолікулярного пулу при неможливості щодня модулювати дози гонадотропінів, що вводяться. Подібні дані наводять ще одні дослідники. Вони зазначили, що частота появи ооцитів з цитоплазматичними аномаліями була вище в групах з використанням антГнРГ в протоколі стимуляції [105]. За даними інших авторів, при оцінці впливу різних протоколів стимуляції на розвиток морфологічних аномалій ооцитів не було відзначено відмінностей в частоті появи екстрацитоплазматичних аномалій ооцитів в групах, які порівнювали [106].

Частота настання вагітності при використанні рФСГ тривалої дії в протоколі з антГнРГ була також значимо нижче (18,5%) в порівнянні з іншими групами [104]. У той час як, згідно з даними метааналізу S. Fensore et al. (2015), частота настання вагітності і живонародження при використанні рФСГ тривалої дії та щоденних форм рФСГ не відрізняється [107]. Метааналіз опублікованих семи РКД, що оцінюють результати циклів ЗІВ з використанням рФСГ тривалої дії для ССО порівняно з щоденним рФСГ не виявив достовірних відмінностей за більшістю клінічних параметрів, коефіцієнтом народжуваності, тривалістю вагітності та частотою настання клінічної вагітності. У жінок, які отримували рФСГ тривалої дії, була значно вища частота отримання ооцитів метафази II при пункції та кількість ембріонів у порівнянні з рФСГ короткої дії. СГЯ був статистично порівнянним між пацієнтами, які отримували тривалий або щоденний рФСГ. [107].

Таким чином, вибір протоколу ССО впливає на параметри фолікуло-, оогенезу і ембріогенезу, а також на частоту настання вагітності в циклах ЗІВ.

Крім того, частота настання вагітності залежить від вихідних клінічних даних пацієнток, які в свою чергу є підставою для вибору індивідуального протоколу стимуляції. Суперечливі дані про вплив різних модифікацій протоколів ССО на якість ооцитів і ембріонів і частоту настання вагітності вимагають проведення подальших клінічних досліджень в даній області.

1.4. Якість життя жінок з безпліддям

Більше, ніж 48 мільйонів пар у всьому світі мають емоційні і психологічні розлади внаслідок безпліддя [27, 78]. На сьогоднішній день вважається, що при лікуванні безпліддя необхідно враховувати рівень ЯЖ пацієнтів, оскільки вважається, що він дозволяє всебічно оцінити вплив складного клінічного стану, такого як безпліддя, на людину [108, 109, 110]. Безпліддя в контексті захворювань XXI століття, які негативно впливають на ЯЖ, займає третє місце після раку і серцево-судинних захворювань [111].

Хоча безпліддя і не становить загрози для життя, воно має серйозні психосоціальні наслідки [112-114]. Діагностика безпліддя і подальший процес лікування зазвичай створюють для подружніх пар болісний стрес. У кількох дослідженнях повідомлялося, що пари з безпліддям схильні до депресії [115], тривожності [116], проблемам зі статевим актом, сімейним проблемам [117, 118], зниженням впевненості в собі [119], а також низьким рівнем психологічного благополуччя [120, 121] і ЯЖ [122]. Крім того, особистісні властивості на тлі безпліддя відіграють вагому роль у зниженні ЯЖ. Особливо це стосується її фізичного аспекту. Найбільший вплив на ЯЖ у безплідних пар надають невротичність, депресивність та емоційна лабільність [123].

Неможливість народити дитину – одна з найтяжчих хронічних психологічно-травмуючих, емоційно-віснажливих ситуацій у сім'ї. Материнство – унікальна ситуація розвитку особистості жінки, необхідна для

її самореалізації, що забезпечує виконання найважливіших соціальних ролей та становлення ідентичності в цілому. Засвоєні на протязі життя цінності та специфічні рольові приписи спричиняють психологічно-травмуюче сприйняття жінкою безпліддя, переживання фрустрації, особливе її ставлення до світу і до себе [124]. У суспільстві є стійкі соціальні установки и цінності, які підтримують обов'язкове батьківство, а очікування відносно жінки міцно пов'язані з необхідністю успішної реалізації материнства [125]. У зв'язку з цим безплідній шлюб спричиняє не тільки погіршення демографічної ситуації, а й зниження соціальної активності, збільшення кількості розлучень, формування у пацієнток комплексу психологічної неповноцінності [10].

Більше того, існуючі дані свідчать про те, що жінки більш значною мірою страждають від безпліддя. Середні значення ЯЖ для загальної області здоров'я, емоційної області, розуму і тіла і області відносин, а також загальної ЯЖ значно вище у чоловіків порівняно з жінками ($p<0,001$), тим не менш, ЯЖ в соціальній сфері суттєво не відрізняється в обох групах. За багатовимірною лінійною регресією стійкість і депресія серед чоловіків мають значний зв'язок з ЯЖ, після коригування коваріант освітнього статусу, щомісячного доходу і кількості друзів [126]. 50% безплідних жінок вважать безпліддя найбільшою проблемою у своєму житті, їх психічне, комунікативне, сексуальне і емоційне благополуччя зазнає ряд випробувань [77]. Багато жінок з безпліддям заявляють, що вони не можуть уявити собі життя без дітей, в той час як з чоловіками справа інакша [127]. Крім того, лікуванню безпліддя піддаються в основному жінки, що збільшує їх психологічний тягар. Безпліддя вносить елемент стресу в сімейні стосунки, підвищуючи ступінь психосоціальної непристосованості, що може істотно знизити ефективність лікування. У той же час, деякі автори показали, що пацієнтки з безпліддям значимо вище оцінювали і психологічний і фізичний компоненти здоров’я [128].

Сьогодні ефективним методом вирішення проблеми безпліддя вважають використання ЗІВ, однак ефективність цієї методики ледь наближається до 28%. Безпліддя само по собі викликає складні психологічні стани, а використання ЗІВ супроводжується додатковими специфічними переживаннями, пов'язаними з лікуванням [124, 129]. Встановлено, що у жінок із безпліддям наявні особистісно-психологічні риси сімейних відносин, які можуть виступати в ролі ймовірнісних патогенетичних факторів. Їх слід враховувати при проведенні профілактичних заходів і комплексного лікування безпліддя.

Гормональне лікування може мати різні психологічні побічні ефекти, а лікування в програмах ЗІВ може бути інвазивним, тривалим і стресуючим, що ще більше сприяє загальному негативному впливу безпліддя на всі сфери життя пацієнтів. Довге неефективне лікування безпліддя супроводжується впливом додаткових травмуючих факторів професійного, сімейного та матеріального характеру у зв'язку з суттєвими фінансовими витратами і великою кількістю часу на відвідування лікувальних закладів [124]. У пацієнток домінуючі ідеї самообвинувачення вносять свій внесок в прискорення тривожно-депресивної симптоматики, соціальних відхилень і зниження вірогідності вагітності [23, 117].

Значний дистрес, який відчувають пари при проведенні ЗІВ, зокрема, жінки, можна розглядати і як наслідок і діагностики безпліддя, яка представляє собою критичну подія життя як такого, і як результат екстенсивних і емоційно складних лікувальних методик, які є типовими для цих медичних процедур. Серйозний емоційний тягар, що випробовується під час курсу ЗІВ, призводить до того, що близько 23% пар передчасно відмовляються від лікування [108]. Відмічено більш низькі показники ЯЖ у суб'єктів, які пройшли лікування, порівняно з тими, хто ще не почав лікування. Показники ЯЖ були вищими у безплідних пар з меншою тривалістю безпліддя та чоловічім фактором безпліддя. Нижчий рівень освіти

та рівень доходів, крім попередніх невдалих спроб лікування, були пов'язані з нижчими показниками ЯЖ [129].

У недавніх рекомендаціях Європейського товариства репродукції людини і ембріології (ESHRE) підкреслюється важливість включення психосоціальної допомоги в клінічну практику при безплідді [130]. На думку кількох авторів [131, 132], лікування безпліддя має особливо враховувати рівні ЯЖ пацієнтів, оскільки ЯЖ вважається придатним способом всебічної оцінки впливу складних клінічних станів, таких як безпліддя у окремих осіб. Особливе значення має те, як фактори, які впливають на ЯЖ, варіюють у різних безплідних популяціях. Визнання цих асоційованих факторів має важливе значення для планування програми для покращення ЯЖ безплідних пар.

Аналіз літературних даних показує, що досвід ЗІВ значно впливає на ЯЖ пацієнтів [108, 132, 133, 134], враховуючи також його негативний вплив на кілька сфер індивідуального функціонування, включаючи подружні стосунки, сексуальне задоволення, психосоціальне благополуччя, депресію і тривогу.

Хоча деякі дослідження зосереджені на детермінантах більш низької ЯЖ під час лікування безпліддя, включаючи статус безробіття, низький дохід, більшу тривалість безпліддя, попереднє лікування ЗІВ і літній вік [125, 135], більшість з них в основному зосереджено на початковій фазі медичної процедури з використанням дизайну дослідження. Фактично, конкретні моменти лікування, такі як початок ССО (момент, коли пацієнти фактично починають лікування в циклах ЗІВ) та витяг ооцитів (тобто перше реальне застосування біомедичних технологій в лікуванні), по-видимому, тісно пов'язані з підвищеним рівнем депресії і тривожності [136]. Більш того, систематично ігнорувалися потенційні наслідки неодноразових невдалих спроб зачаття за допомогою ЗІВ.

Проте, існує ряд досліджень, в яких вивчається ЯЖ безплідних пацієнтів в довгостроковому плані [137, 138]. Наприклад, A.D. Domar et al. (2015) вивчили ЯЖ жінок до і після лікування безпліддя, до того, як були визначені результати вагітності. Автори демонструють поліпшення ЯЖ, але тільки для тих жінок, які зазнали когнітивного копінг-втручання і розслаблення [137]. В іншому недавньому дослідженні ЯЖ, пов'язана з фертильністю, вимірювалося протягом трьохмісячного періоду і була пов'язана з жалем про прийняття рішення про те, чи продовжувати ЗІВ після невдалого циклу [138]. Однак обидва дослідження були зосереджені тільки на жінках.

Субфертильні жінки, які проходять курс лікування ДРТ, демонструють значно нижчі рівні ЯЖ, ніж їх партнери-чоловіки зі зниженою фертильністю, на різних етапах медичної процедури ЗІВ, незалежно від причини безпліддя. Цей результат виявляється по всім прийнятим до уваги показниками ЯЖ [108]. Такі відмінності, відповідно до результатів інших авторів, підкреслюють важливість в подальшому, беручи до уваги різницю психологічних переживань чоловіків і жінок, що перебувають на лікуванні безпліддя. Показники субфертильних жінок за кожним показником ЯЖ особливо схильні до зниження протягом періоду лікування ДРТ, на відміну від субфертильних чоловіків, у яких показники по більшості параметрів ЯЖ залишаються стабільними в часі [108].

Частина психологічних труднощів для чоловіків і жінок, які отримують ЗІВ, пов'язана з знаннями та особистими переконаннями щодо батьківства і бездітності [136, 139]. У міру того, як пацієнти проходять етапи лікування і згодом, у міру наближення моменту перенесення ембріона, обидва члени пари, ймовірно, хочуть досягти спільної мети, вони збираються прийти до угоди з безпосереднім результатом лікування, і, отже, вони повинні враховувати значний ризик остаточного відмови. Ця фаза породжує невизначеність, так як до сих пір невідомо, доведеться парам

пристосовуватися до вагітності і батьківства або ж справлятися з негативним результатом, який може означати потенційно поліпшення негативного настрою і почуття дистресу.

Кількість попередніх невдалих спроб ЗІВ може збільшити вірогідність погіршення самопочуття для цих пацієнтів [125, 135, 140]. І соціальні, і психологічні, і фізичні параметри ЯЖ, мабуть, більше залежать від кількості невдалих спроб зачаття за допомогою ЗІВ, хоча жінки показали більш низькі рівні, ніж чоловіки, в кожній області. З огляду на неоднорідність цих параметрів, такі результати можуть вказувати на те, що негативні ефекти тривалої історії невдалих процедур ЗІВ згубно позначаються на всіх рівнях індивідуального функціонування відповідно до ідеї біопсихосоціальної концептуалізації здоров'я і благополуччя. Причому такі результати залишаються незмінними незалежно від діагнозу безпліддя і процедури ЗІВ. Іншими словами, і відповідно до вже опублікованим дослідженням, в яких SF-36 використовувався для оцінки ЯЖ [141, 142], ці результати, мабуть, припускають, що на ЯЖ чоловіків і жінок не впливає причина безпліддя.

Велика кількість досліджень вивчала ЯЖ в безплідних парах з використанням неспецифічних опитувачів, таких як World Health Organization Quality of Life form (WHOQOL-BREF) або Health Survey Short Form (SF-36) [143,144]. В декількох дослідженнях використано Fertility QoL (FertiQol) опитувач як специфічний опитувач ЯЖ у безплідних пацієнтів. Було показано, що FertiQol є валідним й надійним інструментом впливу безплідності на ЯЖ [145, 146].

Результати огляду літератури показали, що опитувач Ferti-QoL є найбільш широко використовуваним в інтервенційних дослідженнях специфічним інструментом для професійної оцінки ЯЖ, пов’язаної з безпліддям [110, 109, 146-148]. Критична оцінка FertiQoL свідчить про наявність обґрунтованих доказів належної валідності та надійності цього інструменту, включаючи когнітивне тестування з пацієнтами, а також

прийнятних психометричних властивостей, які забезпечують внутрішню послідовність і конструюють його надійність. З п’яти розглянутих опитувачів FertiQoL є єдиним, який включає додатковий модуль для оцінки задоволеності лікуванням, що робить його особливо корисним для включення в клінічні дослідження лікування безпліддя, оскільки дозволяє оцінити цей специфічний аспект з точки зору пацієнта [109].

Таким чином, в останні роки важливим напрямком досліджень є вивчення впливу безпліддя та проведення ЗІВ на ЯЖ жінок, але в доступній літературі не існує даних щодо оцінки ЯЖ та задоволеності лікуванням у жінок з ТПБ в динаміці ССО, що потребує подальших досліджень.

На підставі проведеного огляду літератури можна зробити висновок, що ТПБ є однією з найбільш розповсюджених причин безпліддя у жінок; не існує консенсусу щодо оптимального протоколу ССО у жінок з ТПБ; існують суперечливі дані щодо ефективності з точки зору кількості отриманих ооцитів, бластоцист, їх якості, частоти настання вагітності при використанні рФСГ короткої та тривалої дії в протоколах з антГнРГ; майже не існує даних щодо оцінки ЯЖ та задоволеності лікуванням у жінок з ТПБ в динаміці ССО. Тому дослідження, метою якого є є актуальним.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологія та матеріал дослідження

Робота виконана протягом 2014-2020 рр. на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (ректор – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Ю.В. Вороненко), Українського державного інституту репродуктології (директор – доктор медичних наук, доцент Л.В. Суслікова), кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук О.В. Горбунова) та на базі Медичного центру "Мати та дитина" м. Києва (генеральний директор – професор, доктор медичних наук Н. О. Данкович).

Для досягнення мети дослідження були висунуті та вивчені наступні робочі гіпотези: використання для ССО гонадотропінів тривалої дії у жінок з ТПБ при співставимій ефективності з гонадотропінами короткої дії підвищують задоволеність пацієнтів лікуванням, їх ЯЖ та зменшують фармакологічне навантаження на організм жінки; індивідуалізований підхід до підготовки до кріоембріотрансферу з врахуванням стану біоценозу статевих органів у жінок з ТПБ підвищує частоту запліднення та виношування вагітності.

Передбачувані способи вирішення наукового завдання: 1) вивчення ефективності різних протоколів ССО у жінок з ТПБ; 2) порівняння результатів лікування при використанні препаратів короткої та тривалої дії; 3) вивчення стану мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ТПБ; 4) порівняння результатів лікування при використанні традиційного та запропонованого підходу.

Для вирішення поставлених завдань був розроблений дизайн дослідження.

На І етапі проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування жінок з ТПБ з використанням різних протоколів СКО. Для цього проаналізовано медичну документацію пацієнток, які звернулися в Медичний центр "Мати та дитина" у 2012-2013 роках. З 2875 медичних карток було відібрано 665 карток пацієнток, які мали виключно трубно-перітонеальний фактор безпліддя. З метою порівняння ефективності різних протоколів СКО з карток жінок з ТПБ було відібрано 387 карток пацієнток у віці до 35 років, яким стимуляція проводилась за стандартними протоколами з подальшим розподілом їх на дві групи: група К (короткий протокол СКО з використанням антГнРГ, n=246) та група Д (довгий протокол СКО з використання аГнРГ, n=141).

На ІІ етапі проведено обстеження 250 жінок репродуктивного віку з ТПБ та 50 умовно здорових жінок, які звернулися в клініку для виконання діагностичної гістеро та/або лапароскопії. Обстеження включало: повне клініко-лабораторне, гормональне та інструментальне обстеження.

Критеріями включення у дослідження були: вік жінки від 18 до 35 років, наявність виключно трубно-перитонеального фактору безпліддя; відсутність чоловічого фактору безпліддя; відсутність важких соматичних захворювань, які можуть впливати на результати стимуляції; відсутність патології ендометрія, яка може впливати на процеси імплантації ембріону; індекс маси тіла (ІМТ) $\geq$ 18 кг/м^2 та $\leq$ 30 кг/м^2; нормальний рівень антимюлерового гормону (АМГ); перший цикл ЗІВ. Критерії виключення з дослідження були наступні: відмова пацієнток від участі у дослідженні; відсутність комплаєнтності до призначенного лікування; виявлення при обстеженні гострих або підгострих форм ЗЗОМТ або ІПСШ (включення було можливо після протизапального лікування); синдром полікістозних яєчників; наявність протипоказів до використання будь-якого з препаратів, які

використовуються в циклах ССО, або алергія на них; менше 4 та більше 15 антральних фолікулів.

На ІІІ етапі обстежені жінки методом випадкової вибірки розподілені на дві групи І (основну, n=121) та ІІ (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. ІІІ групу (контрольну) склали 50 умовно здорових жінок, які звернулися в клініку для діагностичної гістеро/лапароскопії та після її проведення ніякої патології в них не було виявлено (рис. 2.1).

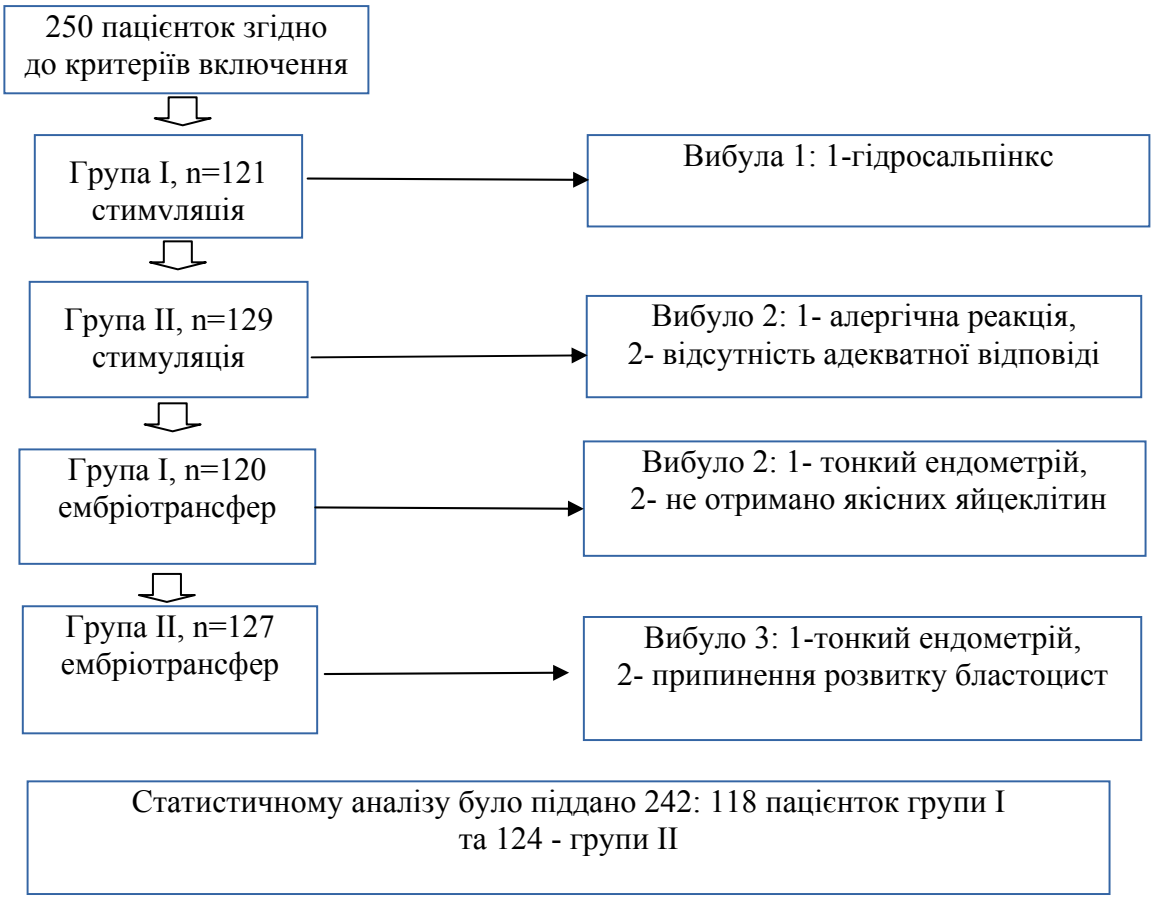


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнток, які прийняли участь у дослідженні.

Пацієнткам основної та групи порівняння була проведена ССО та кріоембріотрансфер 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 пацієнтів проведеним лікуванням та проведено фармакоекономічний аналіз. Дизайн проведеного дослідження представлений на рис. 2.2.

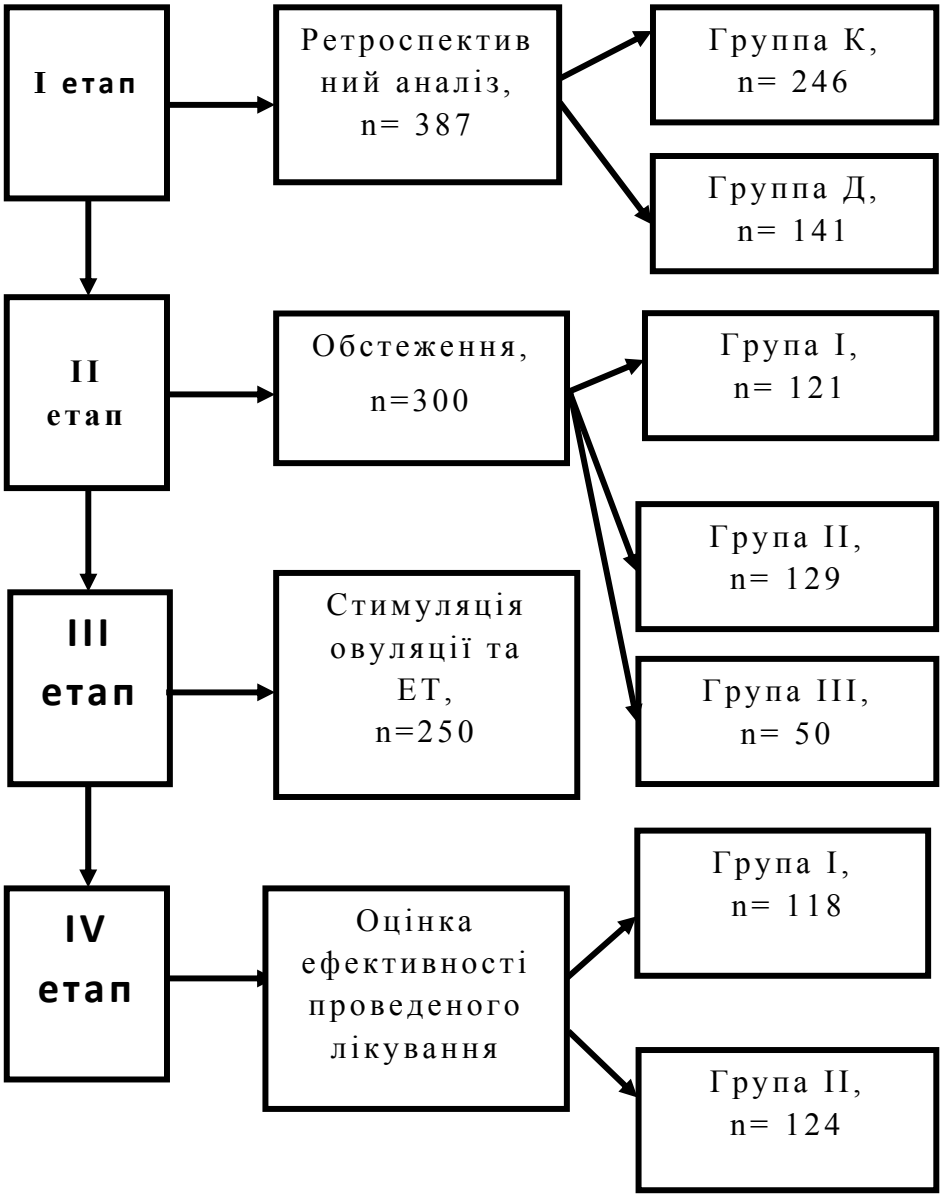


Рисунок 2.2 – Дизайн проведеного дослідження.

2.2 Методи дослідження

Клініко-анамнестичні методи. Нами проводилося стандартне клінічне обстеження хворих, що включало оцінку скарг і соматичного статусу, детальний збір анамнезу, фізикальне та антропометричне обстеження, виявлення супутніх соматичних і гінекологічних захворювань.

Усім пацієнткам проводилася оцінка антропометричних параметрів та індексу маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою Кетле [149].

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2}, \qquad (1)$$

де m – маса тіла в кілограмах,

h – зріст в метрах,

Гінекологічне обстеження включало огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне обстеження, розширену кольпоскопію, взяття цитологічних мазків з піхвової частини шийки матки з цервікального каналу до початку стимуляції суперовуляції, бактеріоскопічне обстеження та визначення стану біоценозу піхви методом ПЛР в реальному часі.

Гормональне обстеження проводили в діагностичному центрі «НеоЛаб» (м. Київ). Кров для дослідження брали натще з ліктьової вени після не менше 8 годин відсутності прийому їжи. Отриману кров після отстоювання центрифугували та визначали рівень гормонів в сироватці.

Дослідження проводили за допомогою мікропланшетного аналізатору «IMMULITE» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Siemens Healthcare Diagnostics Inc (США). Рівень фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеініїзуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), вільного тестостерону, антимюлерова гормона (АМГ), пролактину (ПРЛ), кортизолу, тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (Т4) визначали на 3-5-й день

менструального циклу, а прогестерону – на 21-22 -й день. За нормальні значення приймалися ті, що знаходилися в межах референсних значень, наданних лабораторією для даної тест-системи. А саме: ФСГ – 2,8-11,3 мЕд/мл, ЛГ–1,1-11,6 мЕд/мл, ПРЛ – 40-530 мМЕ/л, Е2 – < 587 пмоль/л, прогестерон – 3,02-66,8 нмоль/л, тестостерон вільний – < 4,1 нмоль/л, АМГ – 0,14-10,40 нг/мл, кортизол – 138-690 нмоль/л, ТТГ – 0,4-4 мкМЕ/мл, Т4 вільний – 10,3 - 24,5 пмоль/л.

Цитологічне дослідження мазків-зішкрібків з екто- і ендоцервікса виконувалося в патоморфологічній лабораторії "CSD HEALTH CARE" (м. Київ) з використанням забарвлення за Паппаніколау. Для взяття цитологічних мазків використовували спеціальні щіточки cervix brush, які дозволяють брати матеріал із цервікального каналу перехідної зони і з поверхні ектоцервікса. Фіксацію препаратов виконували сумішшю Нікіфорова (рівні частини 96 % розчину етилового спирту і ефіру).

Визначення мікробіоценозу піхви. Стандартним і обов'язковим методом лабораторного обстеження на урогенітальні інфекції є мікроскопія мазків, пофарбованих метиленовим синім і за Грамом. В нашому дослідженні проводилося поглиблене вивчення стану мікробіоценозу піхви. Для цього виконувалися наступні дослідження:

1. клінічну оцінка наяності ознак інфекційного процесу (виділення, цервіцит);
2. визначення pH вагінального секрету (за норму вважалося pH 3,5-4,5);
3. тест з КОН;
4. мікроскопія мазків, пофарбованих за Грамом;
5. бактеріологічне дослідження виділень зі статевих шляхів;
6. аналіз методом ПЛР на збудники ІПСШ,
7. дослідження крові на ВІЛ, сифіліс, гепатити В та С .

Обстеження жінок проводил на 7-10-й день менструального циклу за відсутності прийому системних антибактеріальних, протигрибкових, противірусних, препаратів per os протягом двох місяців, які передували дослідженню і *per vaginae* протягом трьох тижнів, а також незахищених статевих контактів протягом попередніх п'яти днів. Напередодні і в день обстеження пацієнтці не рекомендували виконувати спринцювання піхви.

З метою діагностики ІПСШ було обрано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який виконувався з використанням тест-систем «AmpliSens» на аналізаторі "Real-Time CFX96 Touch" (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Дослідження проводилося в лабораторії «НеоЛаб» (м. Київ). Методом ПЛР визначали наступні ІПСШ: хламідії, гонокок, трихомонаду та генітальну мікоплазму.

Для вивчення стану вагінального мікробіоценозу методом комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу використовували системи «Фемофлор-16» (Росія) [150]. Можливість порівняння кількості лактобацил з загальною кількістю бактерій дозволяла оцінити виразність порушень рівня нормофлори, а також визначити етіологічне значення мікроорганізмів у розвитку дисбіозу піхви та ступеня його виразності в кожному конкретному випадку. При проведенні аналізу визначали загальну бактеріальну масу (ЗБМ), кількість лактобацил (ЛБ), анаеробів, аеробів, уреаплазм, грибів роду Candida, уреаплазм, людських та генітальних мікоплазм. Ступінь обсіменіння вагінального секрету в бланках результатів представлялася логарифмічною залежністю.

Оцінку стану вагінального мікробіоценозу методом кількісної ПЛР із застосовуванням системи «Фемофлор-16» проводили за градаціями фірми-розробника: нормоценоз, помірний аеробно-анаеробний дисбаланс, виражений аеробно-анаеробний дисбаланс, аеробний дисбаланс, анаеробний дисбаланс.

Всім пацієнткам виконувалося *трансвагінальне ультразвукове дослідження* (УЗД) (апаратом Voluson E8 Expert, з мультичастотним датчиком RIC 5-9D/179x120°) на етапі підготовки до програми, на 2 день менструального циклу, в динаміці стимуляції та для підтвердження вагітності при позитивному результаті на ХГЛ.

Рідинну діагностичну гістероскопію виконували за стандартною методикою за допомогою ендоскопічного обладнання фірми «KARL STORZ» (Німеччина) на 10-12-й день менструального циклу. В якості рідкого середовища використовували розчин для ірігацій “Турусол”. По черзі оглядали всі стінки порожнини матки, область усть маткових труб, а на виході – цервікальний канал. При огляді звертали увагу на колір і товщину ендометрія, його відповідність дню менструального циклу, форму і величину порожнини матки, наявність патологічних утворень і включень, субмукозних міоматозних вузлів, рельєф стінок, стан усть маткових труб, виконували біопсію ендометрія для виключення запального процесу.

Більшість морфологів для постановки діагнозу «хронічний ендометрит» наголошуе на обов'язковому виявленні в стромі ендометрія навіть поодиноких плазматичних клітин, які, на їхню думку, не містяться в нормальному ендометрії. У зв'язку з цим оптимальним для діагностики хронічного ендометриту є використання імуногістохімічного методу з визначенням експресії маркера плазматичних клітин – CD138 [151]. Отже окрім загальноприйнятого дослідження гістологічних зрізів, пофарбованих гематоксиліном-еозином, з метою чіткої верифікації діагнозу були проведені імуногістохімічні реакції з антитілами до маркеру клітин плазматічного ряду поверхневого глікопротеїну – CD138 (сіндекан-1). Гістологічне та іммуногістохімічне дослідження виконувалися в сертифікованій патоморфологічній лабораторії “CSD HEALTH CARE” (м.Київ).

Оцінку ЯЖ виконували з використанням опитувача "SF 36 Health Status Survey" [152]. SF-36 відноситься до неспецифічних опитувачів для оцінки ЯЖ,

він широко поширений в США і країнах Європи при проведенні досліджень ЯЖ. Опитувач SF-36 був нормований для загальної популяції США і репрезентативних вибірок в Австралії, Франції, Італії. У США та країнах Європи були проведені дослідження окремих популяцій і отримані результати за нормами для здорового населення і для груп хворих з різними хронічними захворюваннями (з виділення груп за статтю та віком) [152]. Переклад на російську мову і апробація методики була проведена «Інститутом клініко-фармакологічних досліджень» (Санкт-Петербург) [153].

36 пунктів опитувача згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесна біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я.

Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 являє повне здоров'я, всі шкали формують два показники: душевне і фізичне благополуччя. Результати представляються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складених таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ. Кількісно оцінюються такі показники:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning), що відбиває ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily pain) і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health) – оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив лікування. Чим нижче бал за цією шкалою, тим нижче оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність (Vitality) має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомленність пацієнта, зниженні життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning), визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.

7. Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional) передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health), характеризує настрій наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя

Шкали групуються у два показника «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health). Складові шкали: фізичне функціонування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я.

2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health). Складові шкали: психічне здоров'я, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, соціальне функціонування, життєва активність.

Враховуючи, що опитувач SF-36 не враховує деякі аспекти життя, психологічного стану та вплив лікування у жінок з безпліддям на соціальний стан ESHRE та Американським товариством репродуктивної медицини (ASRM) для визначення якості життя безплідних жінок розроблена міжнародна анкета «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life) (2008) [154]. Анкета оцінює, зокрема, вплив безпліддя на самооцінку, емоції, загальний стан здоров'я, стосунки у шлюбі та соціальні взаємовідносини, роботу та майбутні плани на життя. Деякі дослідження показали, що СКО може стати значним тягарем для загального стану, функціювання та психологічного статусу пацієнтів з безпліддям. Більше того, показано досить довге збереження цих змін незалежно від результату ЗІВ та від того, була досягнута вагітність чи ні [155]. Так, в деяких дослідженнях виявлено, що часті ін'єкції пов'язані з СКО, спричиняють проблеми, специфічні для СКО.

FertiQoL (додаток 1) організовано таким чином: має два окремих елементи, які охоплюють загальну оцінку фізичного здоров'я, решта 34 пункти структуровані як основний розділ, що стосується якості особистого та міжособистісного життя ("Core FertiQol") та має додатковий розділ, що стосується якості лікування життя ("Лікування FertiQol") (додаток Г). Отже, на початку дослідження нами з вказаного опитувача було взято лише основний розділ, а після закінчення лікування – обидва.

«Лікування FertiQol» має десять позицій, які оцінюють якість життя під час лікування, що включає в себе будь-яке медичне втручання або консультацію відповідно до умов лікування (6 пунктів) та переносимість лікування (4 пункти). Цій розділ розроблений для оцінки якості лікування та взаємодію з медичним персоналом, а також переносимість лікування, оцінює досвід психічних та фізичних симптомів та порушення щоденного життя внаслідок лікування.

Оцінка опитувача складалась з трьох кроків: переводу відповідей у бали; обчислення сирих балів, підсумовуючи всі елементи, що належать до

підкласу або загальної кількості; множення отриманої цифри на 25 / k, де k - кількість врахованих елементів. Діапазон отриманих результатів може коливатися від 0 до 100. Елементи Т1, Т3, Т4, Т6 опитувача дають інформацію про переносимість процесу КОС, а Т5-Т10 – про атмосферу лікування.

У більшості випадків жінки, яким виконується 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. Він складається з 15-елементів й оцінює рівень ЯЖ, який вимірює страх перед самою ін'єкцією та необхідністю самотестуваання у дорослих діабетиків. Суб'єкти оцінюють позиції за 4-бальною шкалою: 0 ("майже ніколи"), 1 ("іноді"), 2 ("Часто"), або 3 ("майже завжди") за минулий місяць. Для дослідження була взята лише підшкала FSI (додаток Д), яка оцінює страх самостійного виконання ін'єкціїї. Бали підраховуються шляхом підсумовування для визначення ступені емоційного, когнітивного, поведінкового, морального та фізіологічного рівня страху самоін'єкції [156].

Для оцінки відношення до лікування нами також була використана «Госпітальна шкала тревоги та депресії» (HADS), розроблена A. S. Zigmond і R. P. Snaith в 1983 році для виявлення і оцінки тяжкості депресії і тривоги в умовах загальномедичної практики [157] (додаток Е).

Шкала складена з 14 тверджень, і включає дві частини: тривога (I частина) і депресія (II частина) (додаток 3). Для інтерпретації необхідно підсумувати бали по кожній частині окремо:

0-7 балів – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії);

8-10 балів – субклінічно виражена тривога / депресія;

11 балів і вище – клінічно виражена тривога / депресія.

Фармакоекономічний аналіз. Враховуючи високу ціну на сучасні високотехнологічні лікарські засоби, було вирішено провести фармакоекономічний аналіз. Існує чотири основні його типи : аналіз мінімізації витрат або аналіз всіх витрат, аналіз вартість-ефективність, аналіз вартість-користь, фармакоекономічний сукупний аналіз [158]. Прийнятне співвідношення вартості та ефективності і / або вартості і корисності в деяких країнах стало необхідною умовою включення лікарських засобів в лікарські формуляри, які дотуються державою [159, 160, 161].

В межах нашого дослідження проведено два типу аналізу: аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) та аналіз вартість-ефективність (cost-effectiveness analysis, CEA).

Аналіз мінімізації витрат призначений для визначення менших витрат на реалізацію одного з двох методів лікування. Для реалізації поставленої мети нами були взяті мінімальні ціни на лікарськи препарати, які були застосовані в межах дослідження, в місті Києві на кінець 2018 року.

$$CMA = DC1 - DC2 \qquad (2)$$

де CMA — показник різниці витрат,

DC1 — прямі витрати на лікування в I групі,

DC2 — прямі витрати на лікування в II групі.

Найбільш звичним і, можливо, найбільш корисним видом клінічних досліджень результатів лікування є аналіз вартість-ефективність. Порівнюють загальні витрати на весь обсяг медичних послуг, пов'язаних з різними видами лікування, їх клінічними ефектами. Аналіз ефективності і вартості грунтується на дослідженнях, проведених шляхом аналізу мінімальних витрат з урахуванням як ефективності, так і затратності методу лікування. Це дозволяє виділити ті види лікування, які, ймовірно, будуть дорожче, але які збалансовані завдяки більш високу клінічну ефективність [161].

Аналіз вартість-ефективність розраховують за формулою:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \quad (3)$$

де CEA - співвідношення вартість / ефективність (виявляє вартість на одиницю ефективності),

DC – пряма вартість,

IC – непряма вартість,

Ef – ефективність лікування (клінічний ефект).

Враховуючи те, що непряму вартість (особливо на переміщення та проживання хворих) розрахувати досить складно, ми в даному дослідженні враховували лише прямі витрати на лікарські препарати. Тому формула виклядала так:

$$CEA = DC/ Ef, \quad (4)$$

Як клінічні ефекти вважали: загальну кількість отриманих яйцеклітин, кількість зрілих яйцеклітин, кількість бластоцист, кількість бластоцист високої якості, кількість вагітностей.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за декількома параметрами:

2.3 Статистичні методи дослідження

Статистична обробка матеріалів проведена на PC методами варіаційної статистики, рангової кореляції з використанням стандартного пакету прикладних програм Excel для Windows’XP’Professional. Усі отримані результати спостереження й обстеження заносили в спеціально розроблену карту з подальшою статистичною обробкою даних, побудовою графіків, аналізом результатів.

Порівняння ознак у групах здійснювали за різницею параметрів й оцінкою достовірності цієї різниці. Для кількісних ознак після розрахунку описових статистичних параметрів усередині кожної вибірки проводилася

перевірка на характер розподілу. За наявності нормального розподілу у вибірках однотипних ознак для їх порівняння використовували критерій Стьюдента. За відсутності нормального (Гаусовського) розподілу у зв'язаних сукупностях кількісних ознак, а також при рангових ознаках порівняння проводили за допомогою непараметричних критеріїв Фішера.

Для даних, отриманих в абсолютних величинах і тому непідлягаючих порівнянню, розраховували середні величини (середнє арифметичне (M), середню помилку середньої (m)) і відносні величини.

Середнє арифметичне розраховували за формулою:

$$M = \Sigma Mi / n,$$

(5)

де Mi – значення окремих варіант в досліджуваному варіаційному ряду, n – кількість варіант.

Середнє квадратичне відхилення (σ) розраховували за формулою:

$$\sigma = \sqrt{} \Sigma d2/n-1 \text{ при } n <30,$$

$$\text{та } \sigma = \sqrt{} \Sigma d2 / n \text{ при } n> 30$$

(6)

На основі середнього квадратичного відхилення для оцінки достовірності результатів визначали середню помилку середньої величини (m), яку розраховували за наступними формулами:

$$\text{при } n <30 \; m = \sigma / \sqrt{} n-1,$$

$$\text{при } n > 30 \; m = \sigma / \sqrt{} n$$

(7)

Відносну величину розраховували як відношення частини явища до цілого явища, результат виражали у відсотках.

Результати дослідження зводили в таблиці у вигляді інтервалу середньої величини і її помилки або відносної величини.

Для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовували визначення критерію Ст'юдента (t):

$$t = | M1-M2 | / \sqrt{m12 + m22},$$

(8)

Величина t повинна бути рівна або бути більше 2, тільки в цьому випадку з імовірністю безпомилкового прогнозу (95,5%) можна стверджувати, що існує суттєва різниця між порівнюваними середніми. Розбіжності між порівнюваними величинами вважали статистично достовірними при рівні значущості $p<0,05$. Достовірність різниці вибіркових параметрів указувала, що основний висновок вибіркового дослідження про розбіжність параметрів порівнюваних груп може бути узагальнене й перенесене на відповідні генеральні сукупності.

2.4 Методи лікування

Після повного клініко-лабораторного дослідження та відсутності протипоказань для стимуляції суперовуляції на 2-3-й день менструального циклу виконувалося УЗД органів малого тазу, й при відсутності патологічних утворень у яєчниках, структирних змін ендометрія та його товщині не більше 3,5 мм призначали ССО за коротким протоколом. Жінкам основної групи 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.

рФСГ тривалої дії розроблений як препарат тривалої дії, який ініціює ССО з таким же фармакодинамічним профілем, як у рФСГ короткої дії, але з помітно подовженою тривалістю активності ФСГ. Внаслідок його здатності ініціювати та підтримувати ріст численних фолікулів протягом цілого тижня одноразова підшкірна ін’єкція рекомендованої дози препарату рФСГ тривалої дії може замінити перші 7 ін’єкцій будь-якого щоденного рФСГ-препарату в циклі лікування шляхом ССО. Велика тривалість активності ФСГ досягнута додаванням до бета-ланцюга людського ФСГ

карбоксикінцевого пептиду бета-субодиниці ХГЛ. рФСГ тривалої дії не демонструє ніякої ЛГ/ХГЛ активності.

Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції рФСГ короткої дії по 150-225 МО в заложності від ІМТ, віку, КАФ та рівня АМГ у вигляді підшкірних ін'єкцій на протязі 6-12 днів. рФСГ короткої дії отримують за допомогою технології рекомбінантної ДНК, використовуючи культуру клітин яєчників китайського хом'яка, в які вбудовані субодиниці гена людського ФСГ. Первинна амінокислотна послідовність рекомбінантної ДНК ідентична натуральному людському ФСГ. При цьому існують невеликі різниці структури вуглеводного ланцюга.

Починаючи з 6-го або 7-го дня стимуляції (залежно від реакції яєчників) жінкам обох груп починали введення антГнРГ для запобігання передчасних викидів ЛГ.

Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату рФСГ тривалої дії при необхідності (2-3 дні) продовжували лікування щоденними ін'єкціями рФСГ короткої дії у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів (3 фолікули $\geq$ 17 мм).

При досягнені щонайменш трьома фоллікулами розміру $\geq$ 17 мм пацієнтці вводили ХГЛ 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 годин після введення ХГЛ під контролем ультразвуку в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів з використанням одноконтурної ігли Cook за стандартною методикою. Після преінкубації та денудації яйцеклітин виконувалася інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та запліднені ооцити переносилися в чашку для культивування з середою SAGE 1-STEP^{TM} в планшетному інкубаторі "MIRI" (ESCO Medical, Denmark) при 37°C з насиченням повітря вуглекислим газом (CO_2) на рівні 6,0% та зниженним вмістом кісню. На п'яту добу (120 годин) розвитку обраний для ембріотрансферу (ЕТ) ембріон катетером з провідником (COOK, "Sydney IVF Embryo Transfer Set") та середою SAGE 1-STEP^{TM} переносили в порожнину

матки. На всіх етапах оцінювала та реєстрували якість клітин: після денудації оцінювали зрілість яйцеклітин (реєструвалась стадія мітозу), через 48 та 72 години після запліднення – оцінювали кількість бластомерів, їх симетричність та наявність фрагментації за M. Johansson [162]; якість бластоцист оцінювали за D. Gardner et al (табл. 2.1) через 120 годин культивування [163].

Таблиця 2.1 – Морфологічна класифікація ембріонів людини на стадії бластоцисти (D. Gardner, 1999)

Параметри оцінки бластоцисти	Клас якості	Опис будови бластоцисти відповідного класу якості
Етап розвитку бластоцисти	1	Бластоцель кавітованого ембріона за розмірами не перевищує половини його об'єму
	2	Бластоцель займає більше половини об'єму ембріона
	3	Бластоцель остаточно заповнює зародок і починає його розтягувати
	4	Експандована бластоциста, що має великі розміри та тонку, розтягнену блискучу оболонку
	5	Бластоциста, що розпочала вихід із блискучої оболонки
	6	Ембріон залишив блискучу оболонку
Морфологія внутрішньоклітинної маси	A	Багато щільно упакованих клітин, чітка форма ембріобласта
	B	Невелика кількість безсистемно згрупованих клітин
	C	Дуже мало клітин
Будова трофектодерми	A	Багато щільно прилеглих одна до одної клітин
	B	Невелика кількість клітин із порушенням щільної організації
	C	Дуже мало клітин великого розміру, між ними можуть виникати проміжки

Через 12 діб після 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 и лише після його нормалізації виконували кріоембріотрансфер.

РОЗДІЛ 3
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ ПРОТОКОЛІВ СТИМУЛЯЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ В ЦИКЛАХ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO* (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

На І етапі дослідження проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування жінок з ТПБ з використанням різних протоколів ССО. Для цього проаналізовано медичну документацію пацієнток, які звернулися в Медичний центр "Мати та дитина" у 2012-2013 роках. З 2875 медичних карток було відібрано 665 карток пацієнток, які мали виключно трубно-перітонеальний фактор неплідддя. З метою порівняння ефективності різних протоколів ССО з карток жінок з ТПБ було відібрано 387 карток пацієнток 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 аГнРГ, n=141).

Пацієнти обох груп отримували з 2-3-го дня менструації в межах протоколу ССО щодобові ін'єкції рФСГ короткої дії по 150-225 МО в залежності від ІМТ, віку, КАФ та рівня АМГ у вигляді підшкірних ін'єкцій на протязі 6-12 днів. При досягненні щонайменш 3 фолікулів розміру 17 мм пацієнткам вводили ХГЛ 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 годин після введення ХГЛ проводили трансвагінальну пункцію фолікулів.

Враховуючи стандартизацію протоколів надання допомоги пацієнткам з безпліддям в клініці та з метою коректного порівняння картки були відібрані таким чином, що групи відрізнялись лише препаратом, який використовувався для попередження передчасних піків ЛГ. В групі К для цього використовувався антГнРГ ін'єкцій, а в групі Д – аГнРГ короткої дії з 21-го дня попереднього до стимуляції циклу у вигляді щодобових ін'єкцій.

Вказані препарати вводили до дня, який передував введенню ХГЛ. Треба відзначити, що в усіх випадках в обох групах виконувалося ІКСІ.

Обстежені пацієнтки були у віці від 24 до 35 років, середній вік достовірно не відрізнявся по групах і склав 31,12±0,72 і 30,69±0,85 років відповідно у групах К та Д (p>0,05). Не відмічено статистично значущих відмінностей й за соціальним станом між групами, а саме: жінки не відрізнялися за освітою, місцем мешкання та професією (табл. 3.1) (p>0,05). Більшість жінок були жительками міста (71,14 та 65,96 % відповідно по групах), службовцями (51,62 та 68,09 %) з вищою освітою (72,76 та 79,43 %) (p>0,05).

Таблиця 3.1 – Особливості соцільного стану обстежених жінок з (n,%)

Показник	Група К, n=246		Група Д, n=141	
	n	%	n	%
Мешкання				
місто	175	71,14	93	65,96
село	71	28,86	48	34,04
Професія				
Домогосподарка	77	31,30	30	21,27
Робоча	42	17,07	15	10,64
Службовець	127	51,62	96	68,09
Освіта				
середня	32	13,0	11	7,80
середня спеціальна	35	14,23	18	12,77
вища	179	72,76	112	79,43

Аналіз соматичного анамнезу жінок показав, що частіше за все у них в анамнезі реєструвалися дитячі хвороби (85,77 та 88,65 % відповідно по групах, p>0,05). Майже дві третини пацієнток страждали на запальні захворювання сечовивідних шляхів (72,36 та 77,30 %, p>0,05), в першу чергу цистити. Крім того, окремі обстежені мали захворювання шлунково-

кишкової, серцево-судинної та дихальної систем у минулому (табл. 3.2), але суттєвих відмінностей за їх частотою між групами не відмічено (p>0,05).

Таблиця 3.2 – Частота соматичної патології в анамнезі обстежених жінок, n (%)

Показник	Група К, n=246		Група Д, n=141	
	n	%	n	%
Дитячі хвороби	211	85,77	125	88,65
Ендокринні захворювання	29	11,79	13	9,22
Надмірна вага та ожиріння	36	14,63	15	10,64
Захворювання ШКТ	21	8,54	10	7,09
Запальні захворювання сечовивідних шляхів	178	72,36	109	77,30
Серцево-судинні захворювання	17	6,91	6	4,26
Захворювання дихальної системи	9	3,66	4	2,84

Лише в кожної десятої пацієнтки реєструвалися захворювання ендокринної системи (11,79 та 9,22 %, p>0,05) та надмірна вага або ожиріння (14,63 та 10,64%, p>0,05). Такий незначний рівень вказаної патології у жінок з безпліддям, можливо, обумовлений критеріями відбору у дослідження.

Вік менархе в усіх обстежених суттєво не відрізнявся і складав 12,23±0,08 та 12,35±0,11 років відповідно по групах (p>0,05). Оцінка менструальної функції показала, що середня тривалість менструального циклу у пацієнток групи К циклу складала 28,09±0,08 та 27,87±0,09 днів – у пацієнток групи Д (p>0,05), а менструації продовжувались в середньому 5,43±0,10 та 5,12±0,06 днів відповідно (p>0,05). Значна частка обстежених відмічали наявність болів під час менструації (78 або 31,70% та 35 або 24,82

%, p>0,05).

Майже всі обстежені жінки мали принаймні одне гінекологічне захворювання у минулому, хоча у більшості їх було кілька (табл. 3.3). Найбільш розповсюдженими у обстежених пацієнток були запальні захворювання піхви (у 75,20 та 83,69 % у групі К та Д відповідно, p>0,05) та тазових органів (66,26 та 73,75%, p>0,05). Майже кожна третя жінка мала в анамнезі патологію шийки матки (36,17 та 29,07 %, p>0,05). Хоча всі жінки мали безпліддя, частота гіперпластичних процесів ендометрія у них в анамнезі була низька (4,47 та 5,67%, p>0,05), що можна пояснити критеріями відбору карток пацієнтів для аналізу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Гінекологічний анамнез жінок обстежених груп

Показник	Група К, n=246		Група Д, n=141	
	n	%	n	%
Запальні захворювання піхви	185	75,20	118	83,69
ЗЗОМТ	163	66,26	104	73,75
Патологія шийки матки	89	36,17	41	29,07
Безпліддя				
- первинне	145	58,94	70	49,64
- вторинне	101	41,06	71	50,35
Кіста яєчника	23	9,35	11	7,80
Гіперпластичні процеси ендометрія	11	4,47	8	5,67
Патологія молочних залоз	57	23,17	24	17,02
Оперативні втручання на тазових органах	49	19,91	31	21,98

Як видно з наведеної таблиці у обстежених пацієнток не зареєстровано таких досить розповсюджених захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, порушення менструального циклу. Це пояснюються тим, що для аналізу було відібрано картки лише жінок виключно з трубно-перітонеальною формою безпліддя. У той же час майже кожна п'ята жінка мала оперативні втручання на органах малого тазу (19,91 та 21,98 %, p>0,05).Всі пацієнтки мали безпліддя тому, що це було критерієм включення у дослідження, причому вторинне (41,06 та 50,35 %, p>0,05) та первинне (58,94 та 49,64 %, p>0,05) реєструвались приблизно з однаковою частотою. Тривалість безпліддя складала від 1 до 7 років та в середньому склала 3,25±0,51 та 3,49±0,38 роки відповідно по групах (p>0,05).

Аналіз репродуктивного анамнезу жінок з трубно-перитонеальним фактором неплідця (табл. 3.4) показав, що половина з них мали вагітності (41,06 та 50,35 %, p>0,05), але народжувала лише кожна п'ята (17,47 та 20,56%, p>0,05).

Таблиця 3.4 – Репродуктивний анамнез обстежених жінок

Показник	Група К, n=246		Група Д, n=141	
	n	%	n	%
Вагітності в анамнезі	101	41,06	71	50,35
Мимовільні викидні	32	13,01	16	11,35
Штучні аборти	24	9,76	9	6,38
Позаматкова вагітність	35	14,23	14	9,92
Завмерла вагітність	11	4,47	5	3,54
Пологи	43	17,47	29	20,56

Незначна частка пацієнток мали мимовільні викидні в анамнезі (13,01

та 9,92 %, p>0,05), але від кількості жінок з вагітностями у минулому вони складали 31,68 % у групі К та 22,54 % - у групі Д (p>0,05). У окремих обстежених вагітності закінчилися припиненням її розвитку (4,47 та 3,54 %, p>0,05) або медичним абортом (9,76 та 6,3 8% , p>0,05).

Треба відзначити, що серед обстежених жінок зареєстрований високий рівень позаматкових вагітностей (14,23 та 9,92 %, p>0,05). Зареєстрований факт пов'язаний з тим, що вказана патологія є однією з причин видалення маткових труб та, відповідно, ТПБ.

Таким чином, аналіз соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, а також соціального стану обстежених жінок не виявив різниці між групами, а отже, вони могли бути порівняні.

Аналіз клінічних даних показав, що ІМТ у жінок обох груп істотно не відрізнявся та склав 23,27±1,16 та 22,83±0,92 кг/м^2.

УЗД не виявило патологічних утворень органів малого тазу, об'єм яєчників до початку стимуляції склав в середньому 8,25±0,57 та 8,63±0,81 см^3 (p>0,05). КАФ у пацієнток обох груп склала 7-8 на один яєчник (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Деякі параметри УЗД у обстежених жінок до початку стимуляції

Показник	Група К, n=246	Група Д, n=141
Об’єм тканини яєчників[1] (см^3)	9,25±0,57	8,93±0,81
Кількість антральних фолікулів[2]	10,13±0,41	8,06±0,56
Примітки: [1] – одного яєчника, [2] – в одному яєчнику.		

Основні показники гормонального статусу (табл. 3.6) у пацієнток з ТПБ були в межах норми (p>0,05) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Гормональний фон обстежених жінок до початку стимуляції

Показник	Група К, n=246	Група Д, n=141
АМГ (нг/мл)	2,4±0,17	2,1±0,20
ЛГ (МО/л)	8,05±0,49	7,68±0,51
ФСГ (МО/л)	6,73±0,55	7,12±0,63
Е2 (пмоль/л)	128, 06±3,76	134,26±4,09

Всім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження 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 3,5 мм призначали ССО. Середня тривалість ССО (табл. 3.7) у пацієнток групи Д була в середньому була на 2 дні довше, ніж в групі К (11,94±0,03 проти 10,03±0,07 днів, $p<0,05$).

Таблиця 3.7 – Результати стимуляції суперовуляції у жінок з ТПБ

Показник	Група К, n=246	Група Д, n=141
Період стимуляції	10,03±0,07	11,94±0,03*
Кількість рФСГ (МО)	1821,54±23,10	2140,13±18,24*
Кількість отриманих ооцитів	21,05±0,77	18,11±0,51*
Кількість зрілих ооцитів	19,41±0,63	16,72±0,48*
Кількість отриманих зігот	17,34±0,39	15,08±0,47*
Кількість ембріонів 48 годин	16,92±0,51	14,83±0,38*
Кількість бластоцист	10,17±0,76	8,98±0,65
Кількість блістоцист високої якості	5,26±0,88	4, 53±0,59
Примітка. *- різниця між групами статистично вірогідна, $p<0,05$.		

Загальна кількість витраченого рФСГ в довгому протоколі була також

достовірно (на 300 МО) більше (2140,13±18,24 МО у порівнянні з 1821,54±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±0,77 та 19,41±0,63 у порівнянні з 18,11±0,51 та 16,72±0,48, p<0,05). Кількість зігот та ембріонів в короткому циклі також було достовірно більше (17,34±0,39 у порівнянні з 15,08±0,47 та 16,92±0,51 у порівнянні з 14,83±0,38, p<0,05). У той же час суттєвої різниці між кількістю бластоцист в цілому та бластоцист високої якості не отримано (10,17±0,76 проти 8,98±0,65 бластоцист, 5,26±0,88 проти 4,53±0,59 бластоцист високої якості, p>0,05).

ЕТ виконувався у свіжому циклі у 54 жінок групи К (21,95%) 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 пацієнток) (p>0,05). Суммарно жінки з невдалим першим ЕТ мали 2-3 переноси на протязі року. Кумулятивна ефективність лікування через 1 рік від КСЯ склала 82,33 % та 77,30% (p>0,05). Тобто в групі К завагітніло 204, а в групі Д - 109 жінок.

Таким чином, проведено рестроспективне дослідження показало, що жінки з ТПБ в довгому протоколі потребують більш тривалої стимуляції з використанням більших сумарних доз рФСГ короткої дії при однаковій з коротким протоколом ССО кінцевій ефективності. Виходячі з отриманих даних, можна прийти до висновку, що оптимальним для молодих жінок з ТПБ є короткий протокол КСЯ й дослідження в напрямку підвищення ефективності лікування безпліддя у даної категорії жінок необхідно проводити в межах оптимізації саме даного протоколу.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

1. 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.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЮ ФОРМОЮ БЕЗПЛІДДЯ

4.1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених жінок

На ІІ етапі дослідження проведено обстеження 250 жінок репродуктивного віку з ТПБ та 50 умовно здорових жінок, які звернулися в клініку для виконання діагностичної гістеро- та/або лапароскопії. Обстеження включало: повне клініко-лабораторне, гормональне та інструментальне обстеження.

Всі пацієнтки з безпліддям методом випадкової вибірки розподілені на дві групи I (основну, n=121) та II (порівняння, n=129). III групу (контрольну) склали 50 умовно здорових жінок.

Вік жінок, які звернулися для лікування безпліддя був у межах від 26 до 35 років і в середньому склав 28,65±0,24 в I групі і 29,03±0,41 років – в II-й ($p>0,05$).

З метою можливості порівняння даних в контрольну групу відбирались жінки того ж віку. Отже вік обстежених у III групі склав 28,97±0,56 років й вірогідно не відрізнявся від цього показнику в основній та групі порівняння ($p>0,05$).

Більшість жінок були жительками міста (80,99 та 78,29 % відповідно по групах), службовцями (47,93 та 51,16 %) з вищою освітою (88,43 та 87,60 %) ($p>0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Особливості соціального стану обстежених жінок з (n,%)

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129		Група III, n=50	
	n	%	n	%	n	%
Мешкання						
місто	98	80,99	101	78,29	37	74,00
село	23	19,01	28	21,71	13	26,00
Професія						
домогосподарка	31	25,62	27	20,93	14	28,00
робоча	12	9,92	10	7,75	3	6,00
службовець	58	47,93	66	51,16	27	54,00
підприємець	20	16,53	26	20,16	6	12,00
Освіта						
середня	2	1,65	5	3,88	2	4,00
середня спеціальна	12	9,92	11	8,53	6	12,00
вища	107	88,43	113	87,60	42	84,00

Аналіз соматичного анамнезу обстежених жінок показав, що частіше за все у них в анамнезі реєструвалися дитячі хвороби (95,87 та 92,25 % відповідно по групах, $p>0,05$). Подібні дані отримані й серед жінок контрольної групи (90,00 %, $p_{I-III,II-III}>0,05$). У частки жінок зареєстрована патологія щитоподібної залози (переважно аутоімунний тіреоідіт або вузловий зоб зі збереженою функцією), причому серед пацієнток з безпліддям таких було майже вдвічі більше (14,05 % та 16,28 %, $p>0,05$) у порівнянні з гінекологічно здоровими обстеженими (8,00 %), але ця різниця виявилася статистично не значущою. Третина всіх жінок мали надмірну вагу або ожиріння (39,67; 42,63 та 36,00 % відповідно по групах, $p>0,05$). Незначна частка мала ті чи інші захворювання шлунково-кишкового тракту (переважно хронічні гастрити) та серцево-судинної системи ($p>0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Частота соматичної патології в анамнезі обстежених жінок, n (%)

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129		Група III, n=50	
	n	%	n	%	n	%
Дитячі хвороби	116	95,87	119	92,25	45	90,00
Захворювання щитоподібної залози	17	14,05	21	16,28	4	8,00
Надмірна вага та ожиріння	48	39,67	55	42,63	18	36,00
Захворювання шлунково-кишкового тракту	12	9,92	10	7,75	3	6,00
Запальні захворювання сечовивідних шляхів	58	47,93*	49	37,98*	5	10,00
Серцево-судинні захворювання	7	5,79	9	6,98	3	6,00
Хронічні захворювання дихальної системи	21	17,36*	25	19,38*	2	4,00
Примітка. *- різниця вірогідна відносно контрольної групи, $p<0,05$.						

Треба відзначити, що жінки з ТПБ в три рази частіше страждали на запальні процеси сечовидільної системи (47,93 % та 37,98 % проти 10,00 % в контрольній групі, $p_{I,II}<0,05$). Подібна ситуація зареєстрована й щодо хронічних захворювань дихальної сиситеми (хронічні бронхіти, гайморити), а саме: 17,36 % та 19,38 % проти 4,00 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$).

Вік менархе в усіх обстежених суттєво не відрізнявся і складав 12,38±0,06; 12,29±0,064 та 12,42±0,09 років відповідно по групах ($p>0,05$).

Оцінка менструальної функції (табл. 4.3) показала, що середня тривалість менструального циклу у обстежених жінок сладала 27,64±0,12; 28,17±0,09 та 27,95±0,07 днів відповідно (p>0,05), а менструації продовжувались в середньому 4,89±0,09; 5,06±0,12 та 4,97±0,11 днів (p>0,05).

Таблиця 4.3 – Характеристика менструального циклу у жінок з безпліддям

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129	Група III, n=50
Вік менархе, роки	12,38±0,06	12,29±0,064	12,42±0,09
Тривалість менструації, дні	4,89±0,09	5,06±0,12	4,97±0,11
Тривалість менструального циклу, дні	27,64±0,12	28,17±0,09	27,95±0,07
Кількість менструальних циклів на рік	12,87±0,06	13,07±0,09	13,12±0,11

У всіх жінок менструації були регулярні (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Характеристика менструацій у обстежених жінок, n (%)

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129		Група III, n=50	
	n	%	n	%	n	%
Болісні	32	26,45*	27	20,93*	6	4,65
Регулярні	121	100	129	100	50	100
Скудні	24	19,83	21	16,28	7	14,00
Помірні	59	48,76*	64	49,61*	39	78,00
Рясні	38	31,40*	44	34,11*	4	8,00
Примітка. *- різниця вірогідна відносно контрольної групи, p<0,05.						

Треба відзначити, що значна частка пацієнток з безпліддям відмічали наявність болів під час менструації (26,45 та 20,93 %, p>0,05), тоді як у жінок

контрольної групи таких було лише 4,65 % ($p_{I-III,I-IIII}$<0,05). Обстежені основної групи і групи порівняння менструації в чотири рази частіше були рясні (31,40 % та 34,11 % у порівнянні з 8,00 % в контролі, $p_{I-III,II-III}$<0,05).

Жінки групи контроля не мали гінекологічних захворювань у минулому та на час обстеження, що було критерієм включення їх до групи контролю. Тоді як всі обстежені жінки з безпліддям мали принаймні одне гінекологічне захворювання в анамнезі (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Гінекологічний анамнез жінок пацієнток з ТПБ

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129	
	n	%	n	%
Вагініти	65	53,72	76	58,91
Бактеріальний вагіноз	33	27,27	29	22,48
ЗЗОМТ	94	77,69	89	68,99
Повторні ЗЗОМТ	43	35,54	37	28,68
Патологія шийки матки	86	71,04	79	61,24
Безпліддя				
первинне	25	20,66	31	24,03
вторинне	96	79,34	98	75,97
Кіста яєчника	19	15,70	27	20,93
Гіперпластичні процеси ендометрія	22	18,18	18	13,95
Патологія молочних залоз	25	20,66	21	16,28
Оперативні втручання на тазових органах	32	26,45	29	22,48

Найбільш розповсюдженими у обстежених пацієнток були запальні захворювання піхви (53,72 % та 58,91 % відповідно, p>0,05) та ЗЗОМТ (77,69 % та 68,99 %, p>0,05). Майже чверть жінок мали епізоди БВ в анамнезі (27,27 % та 22,48 %, p>0,05). Треба відзначити, що майже половина пацієнток з 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). У частки жінок (15,70 % та 20,93 %,

p>0,05) були кісти яєчників (переважно функціональні). У кожної п’ятої обстеженої зареєстровани захворювання молочної залози (20,66 та 16,28%, p>0,05). Досить частою патологією у жінок з ТПБ були гіперпластичні процеси ендометрія та мікрополіпоз (18,18 % та 13,95 %, p>0,05). Кожна четверта обстежена мала оперативні втручання на тазових органах (26,45 % та 22,48 %, p>0,05). Як видно з наведеної таблиці у обстежених пацієнток не зареєстровано таких досить розповсюджених захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, порушення менструального циклу. Це пояснюються тим, що критерієм включення в дослідження була виключно ТПБ. Саме по цій причині у більшості з них безпліддя було вторинним (79,34 % та 75,97 %, p>0,05). Тривалість безпліддя складала від 2 до 9 років та в середньому склала 4,12±0,63 та 3,86±0,47 роки відповідно по групах (p>0,05).

Аналіз репродуктивного анамнезу обстежених жінок (табл. 4.6) показав, що майже дві третини з них мали вагітності (79,34; 75,97 % та 76,00 % відповідно по групах, p>0,05).

Таблиця 4.6 – Репродуктивний анамнез обстежених жінок

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129		Група III, n=50	
	n	%	n	%	n	%
Вагітності в анамнезі	96	79,34	98	75,97	38	76,00
Мимовільні викидні	20	16,52*	23	17,83*	2	4,00
Штучні аборти	28	23,14	33	25,58	6	12,00
Позаматкова вагітність	30	24,79*	25	19,38*	0	0
Завмерла вагітність	8	6,61	7	5,43	1	2,00
Пологи	32	26,45*	38	29,48*	30	60,00

Примітка. *- різниця вірогідна відносно контрольної групи, p<0,05.

У той час, як народжували лише 26,45 % та 29,48 % пацієнток з безпліддям, тоді як в контрольній групі таких було удвічі більше (60,00 %, p_{I-}

$_{III,II-III}$<0,05). Причому, від частки тих, які мали вагітності в анамнезі співвідношення було ще більше (33,33 % та 38,78 % у порівнянні з 83,33 % відповідно, $p_{I-III,II-III}$<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. Тоді як в контрольній групі таких не було ($p_{I-III,II-III}$<0,05).

Пацієнтки 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 не достовірною (p>0,05). У той час, як частота мимовільних викиднів у жінок основної та групи порівняння були в чотири рази більше (16,52 % та17,83 % у порівнянні з 4,00 %, $p_{I-III,II-III}$<0,05). У незначної частки всіх обстежених були завмерлі вагітності в анамнезі, у пацієнток з безпліддям їх було утричі більше, але різніця виявилась не вірогідною (6,61 % та 5,43 % у порівнянні з 2,00 %, $p_{I-III,II-III}$>0,05)

Отже, аналіз анамнезу обстежених жінок показав, що: пацієнтки з ТПБ не мали різниці в соматичному, гінекологічному та репродуктивному анамнезі, соціальному стан й могли бути порівняні; жінки з ТПБ частіше мають в анамнезі запальні захворювання сечовидільної системи, хронічні захворювання дихальної системи, мимовільні аборти та позаматкові вагітності, менструації в них частіше рясні та болісні.

4.2. Результати обстеження жінок з трубно-перитонеальним безпліддям

Початкове клінічне комплексне обстеження усіх пацієнток, які були відібрані для аналізу, проводилось відповідно до існуючих алгоритмів обстеження хворих з безпліддям, що включало збір анамнезу, первинний огляд, гінекологічне обстеження, УЗД органів малого тазу, а також висновки суміжних спеціалістів про стан соматичного здоров'я пацієнтки і відсутність

протипоказань до вагітності та пологів. У жінок, що проходили в минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безпліддя, уточнювали характер наданої допомоги.

Аналіз антропометричних даних (табл.4.7) пацієнток з безпліддям не виявив вірогідної різниці між групами (p>0,05).

Таблиця 4.7 – Антропометричні показники обстежених жінок

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129	Група III, n=50
Зріст, см	1,63±0,06	1,60±0,08	1,61±0,09
Вага, кг	65,33±1,24	63,75±0,97	60,18±1,25
ІМТ, кг/м^2	24,56±0,27	24,90±0,39	23,24±0,62

Гінекологічне обстеження перед включенням в програму лікування не виявило супутньої патології, яка б могла бути протипоказом для ССО або виношування вагітності.

Вивчення гормонального фону (табл. 4.8) показало, що жінки обстежених груп не відрізнялись за рівнем основних гормонів гонадотропно-гіпофізарно-яєчникової системи (p>0,05).

Таблиця 4.8 – Гормональний фон обстежених жінок

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129	Група III, n=50
ПРЛ, мМО/л	165,23±12,24	151,74±14,11	147,63±12,18
ФСГ, мО/мл	4,46±0,37	5,08±0,42	4,75±0,63
ЛГ, мО/мл	5,73 ±0,54	6,19±0,65	5,24 ±0,71
ТТГ, мкМО/мл	2,18 ±0,04	2,26±0,07	2,31 ±0,06
Т4 вільний, пмоль/л	15,27 ±1,32	17,45±1,86	12,78 ±2,36
Тестостерон вільний, нмоль/л	1,34 ±0,45	1,52±0,61	1,70 ±0,73
Прогестерон, нмоль/л	37,48±1,29	29,56±1,76	39,55±1,68
Естрадіол, пмоль/л	215,18±13,21	174,29±14,43	196,57±17,46
АМГ, нг/мл	2,09±0,06	1,87±0,04	2,24±0,09

Концетрація гормонів пацієнток з безпліддям вказувала на добрий прогноз щодо результатів стимуляції суперовуляції та суттєво не відрізнялась від такої у гінекологічно здорових жінок.

За даними ехоскопії (табл. 4.9) на 2-3-й день лікувального циклу довжина матки у обстежених жінок склала 5,23±0,09; 5,17±0,06 та 5,29±0,14 см відповідно по групах, товщина – 3,45±0,07; 3,21±0,05 см та 3,54±0,11 см, ширина – 4,31±0,06; 4,16±0,09 см та 4,27±0,12, товщина ендометрію – 2,78±0,09; 2,93±0,07 мм та 2,71±0,10 мм.

Таблиця 4.9 – Дані УЗД матки пацієнток досліджуваних груп, M±m

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129	Група III, n=50
$Д_1$, см	5,23±0,09	5,17±0,06	5,29±0,14
$Д_2$, см	3,45±0,07	3,21±0,05	3,54±0,11
$Д_3$, см	4,31±0,06	4,16±0,09	4,27±0,12
М-ехо, мм	2,78±0,09	2,93±0,07	2,71±0,10

Отже, за розмірами матки й товщиною ендометрія обстежені групи були однорідними (p>0,05), а жінки з безпліддям могли бути включені в цикл стимуляції суперовуляції, тому що ендометрій не перевищував 3,5 мм.

Ультразвукова картина яєчників у обстежених пацієнток також була співставима (табл. 4.10): довжина (3,09±0,07; 3,12±0,06 см та 2,97±0,09 см відповідно по групах, p>0,05), ширина (2,58±0,09; 2,43±0,05 см та 2,38±0,11см, p>0,05), товщина (1,87±0,06; 1,76±0,07 см та 1,95±0,10см, p>0,05) й об'єм (14,07±0,23; 13,34±0,31 $см^3$ та 13,78±0,42 $см^3$) вірогідно не відрізнялись (p>0,05).

Кількість антральних фолікулів (КАФ) в групах також суттєво не відрізнялась й складала 8-10 на один яєчник (7,83±0,32; 8,12±0,42 та 7,79±0,38 відповідно по групах, p>0,05).

Таблиця 4.10 – Дані УЗД яєчників пацієнток досліджуваних груп

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129	Група III, n=50
$Д_1$, см	3,09±0,07	3,12±0,06	2,97±0,09
$Д_2$, см	2,58±0,09	2,43±0,05	2,38±0,11
$Д_3$, см	1,87±0,06	1,76±0,07	1,95±0,10
V, $см^3$	14,07±0,23	13,34±0,31	13,78±0,42
КАФ (в одному яєчнику)	7,83±0,32	8,12±0,42	7,79±0,38

Визначення мікробіоценозу піхви проводили в циклі, що передував лікувальному. Та при виявленні порушень проводили його корекцію. 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±0,12, тоді як у пацієнток з ТПБ 6,85±0,08 та 6,73±0,11 відповідно по групах ($p_{I-III,II-III}<0,05$) (рис. 4.1).

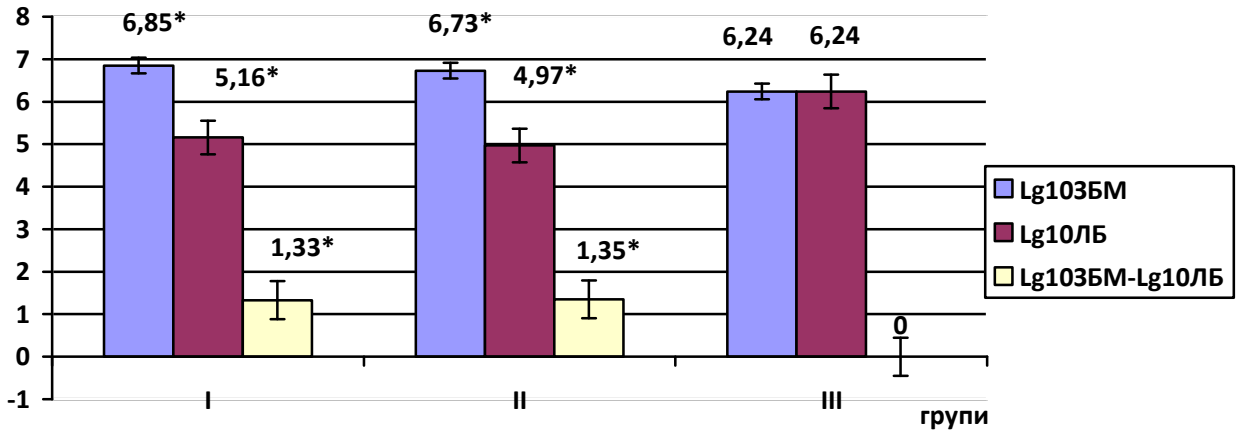


Рисунок 4.1. – Розподіл ЗБМ (Lg_{10}ЗБМ) та лактобактерій (Lg_{10}ЛБ) та відносної оцінки нормобіоти (Lg_{10}ЗБМ - Lg_{10}ЛБ) у пацієнток у пацієнток досліджуваних груп. Примітка. * – статистично вірогідна різниця з контролем ($p<0,05$).

В контрольній групі середній показник Lg_{10}ЛБ склав 6,24±0,12, тоді як у пацієнток основної та групи порівняння 5,16±0,29 й 4,97±0,38 ($p<0,05$).

Відносний показник вагінальної нормобіоти у пацієнток контрольної групи за даними кількісної ПЛР у середньому дорівнював 0, тоді як в групі I був 1,33±0,46 та в групі II — 1,35±0,31 ($p<0,05$).

В урогенітальному мікробіоценозі пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям (рис. 4.2 та 4.3) серед УПМ переважали *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphiromonas spp.* (LG_{10}УПМ=3,12±0,24 і 3,56±0,38); Eubacterium spp. (LG_{10}УПМ=2,19±0,29 і 2,42±0,35); *Candida spp.* (LG_{10}УПМ=2,25±0,27 і 2,18±0,27) і *Enterobacterium spp.* (LG_{10}УПМ=1,47±0,19 і 1,36±0,23).

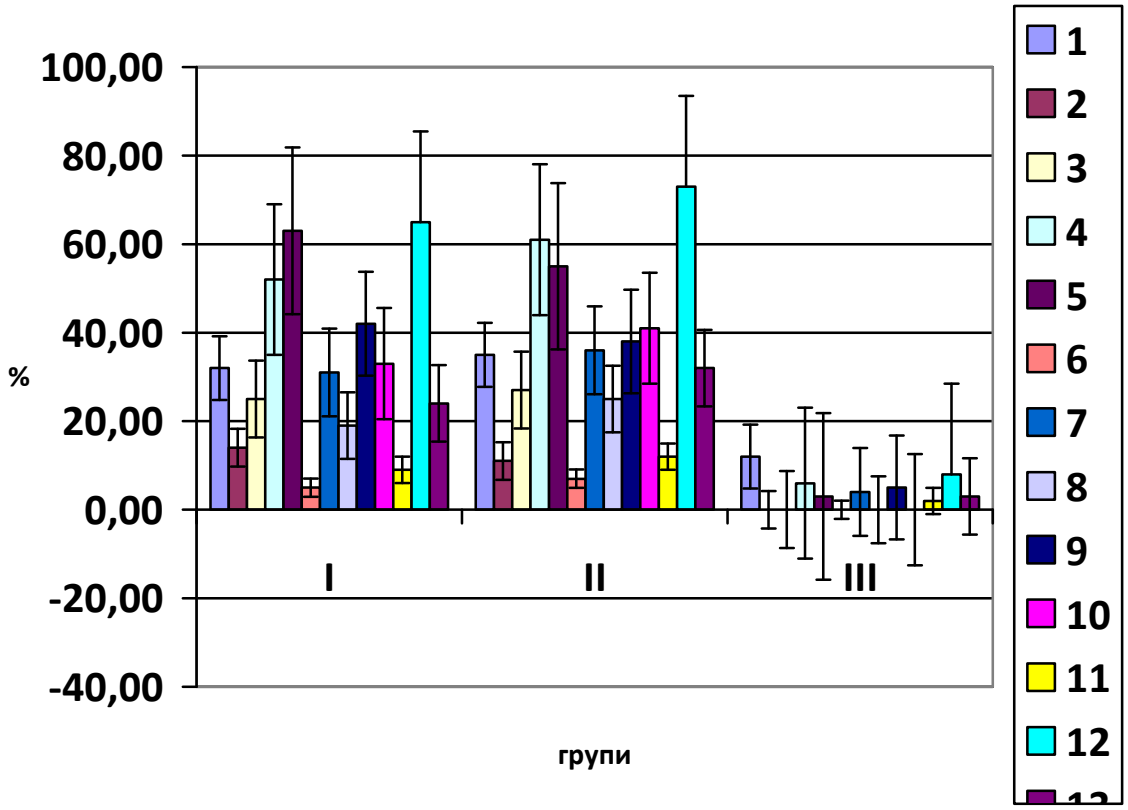


Рисунок 4.2 – Зустрічаємість (%) мікроорганізмів в урогенітальному мікробіоценозі пацієнток досліджуваних груп.

Примітка. 1 – *Enterobacterium spp.*; 2 – *Streptococcus spp.*; 3 – *Staphylococcus spp.*; 4 – *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphiromonas spp.*; 5 – *Eubacterium spp.*; 6 – *Sneathia spp./Leptotrihia spp. /Fusobacterium spp.*; 7 – *Megasphaera spp. / Veilonella spp. / Dialister spp.*; 8 – *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.*; 9 – *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.*; 10 – *Peptostreptococcus spp.*; 11 – *Atopobium vaginae*; 12 – *Candida spp.*; 13 – *Ureaplasma (urealiticum+parva).*

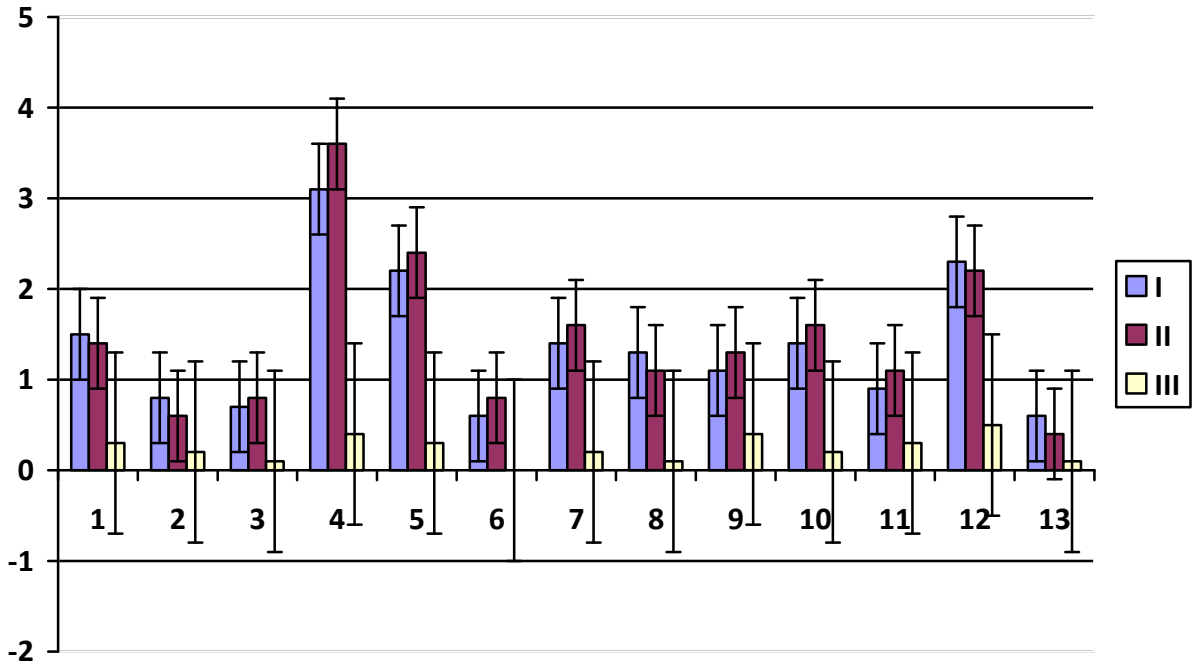


Рисунок 4.3 – Видовий розподіл УПМ у абсолютних показниках оцінки урогенітальної мікробіоти у пацієнток досліджуівних груп, у LG_{10}УПМ.

Примітка. 1 – *Enterobacterium spp.*; 2 – *Streptococcus spp.*; 3 – *Staphylococococcus spp.*; 4 – *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphiromonas spp.*; 5 – *Eubacterium spp.*; 6 – *Sneathia spp./Leptotrihia spp. /Fusobacterium spp.*; 7 – *Megasphaera spp. / Veilonella spp. / Dialister spp.*; 8 – *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.*; 9 – *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.*; 10 – *Peptostreptococcus spp.*; 11 – *Atopobium vaginae*; 12 – *Candida spp.*; 13 – *Ureaplasma (urealiticum+parva).*

Ureaplasma (urealiticum+parva) виявлялася у пацієнток 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 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$) (рис. 4.4). Статистично вірогідної різниці між наявністю Ureaplasma (urealiticum+parva) між групами I та II не виявлено.

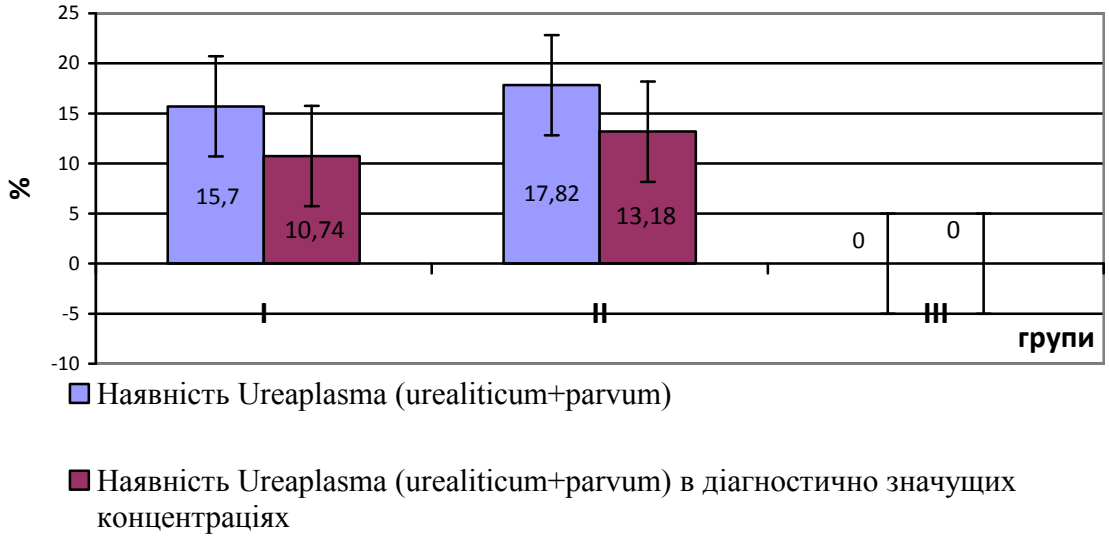


Рисунок 4.4 – Загальна наявність і наявність в діагностично значущих концентраціях *Ureaplasma (urealiticum+parva)* в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп.

Абсолютні концентрації в мікробіоті піхви Ureaplasma (urealiticum+parva) у жінок з трубно-перітонеальним безпліддям склали у групі I 0,89±0,23 і групі II 0,76±0,19. Вірогідних відмінностей за розподілом Lg_{10}УПМ Ureaplasma (urealiticum+parva) в урогенітальній мікробіоті пацієнток вказаних груп не зареєстровано.

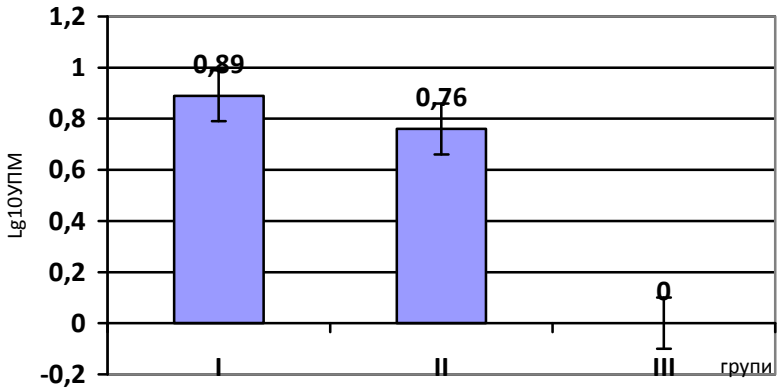
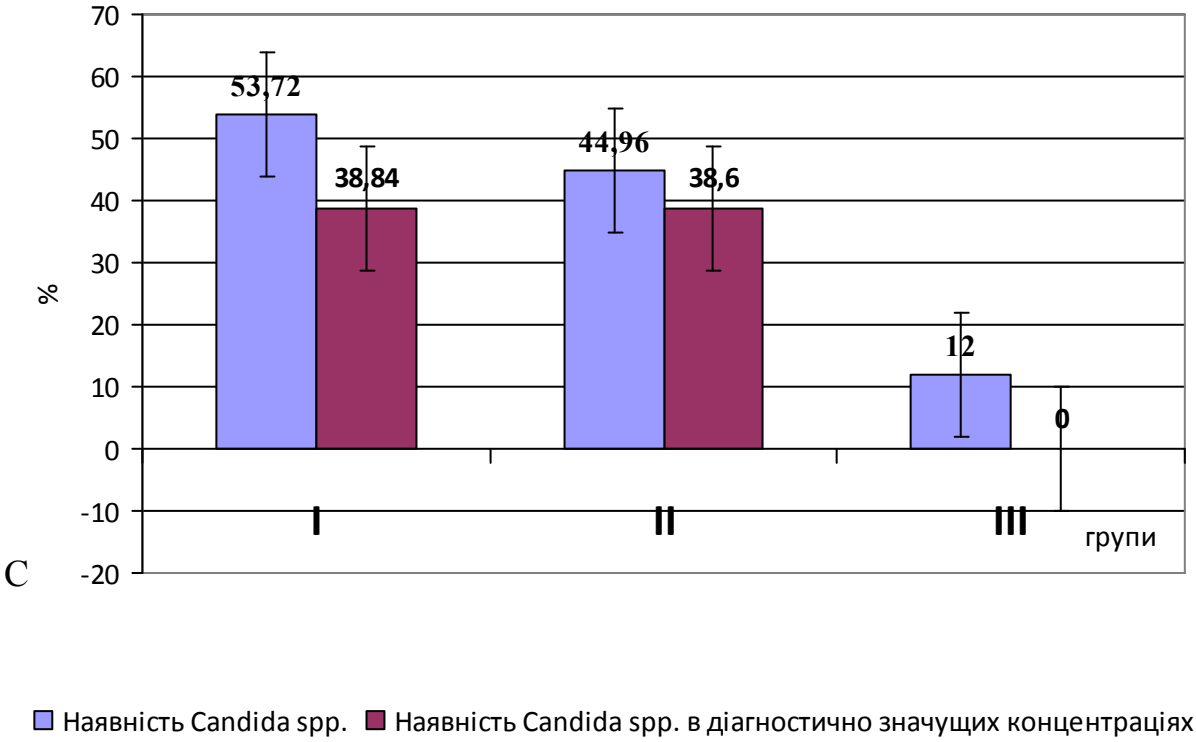


Рисунок 4.5 – Lg_{10}УПМ *Ureaplasma (urealiticum+parva)* в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп.

Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III ($p<0,05$).

Гриби роду *Candida spp.* виявлялися у обстежених пацієнток в 53,72 % і в в 44,96 %, а в контрольній групі – у 12,00 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$); відповідно у діагностично значущих концентраціях – у 38,84 %; 34,11 % та 0 % (рис. 4.6).



С

Ри

сунок 4.6 – Загальна наявність і наявність в діагностично значущих концентраціях *Candida spp.* в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп.

Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III ($p<0,05$).

Абсолютні концентрації в мікробіоті піхви *Candida spp.* у жінок з трубно-перітонеальним безпліддям були в I групі 2,45±0,32 та в II групі – 2,26±0,28 (рис. 5.3.8), тоді як в III групі – 0,32±0,19 ($p_{I-III,II-III}<0,05$) (рис. 4.7). Групи обстежених пацієнток були гомогенними за загальною наявністю і наявністю в діагностично значущих концентраціях *Candida spp.* в урогенітальній мікробіоті, а також LG_{10}УПМ *Candida spp.* в урогенітальній мікробіоті ($p>0,05$).

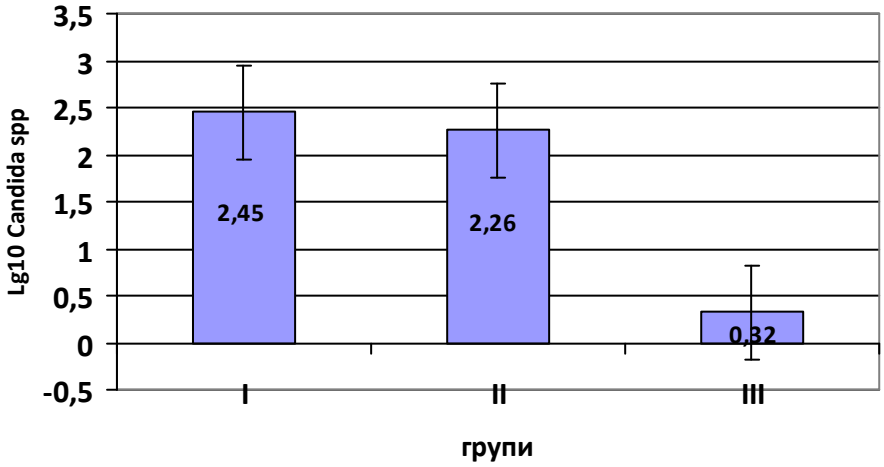


Рисунок 4.7 – Lg_{10}УПМ *Candida spp.* в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп. Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III ($p<0,05$).

Зміни частоти зустрічаємості та спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального тракту обстежених пацієнток з безпліддям призвели до формування дисбіозу в 78,51 % випадках в I груп і в 75,97% в II-й (рис. 4.8).

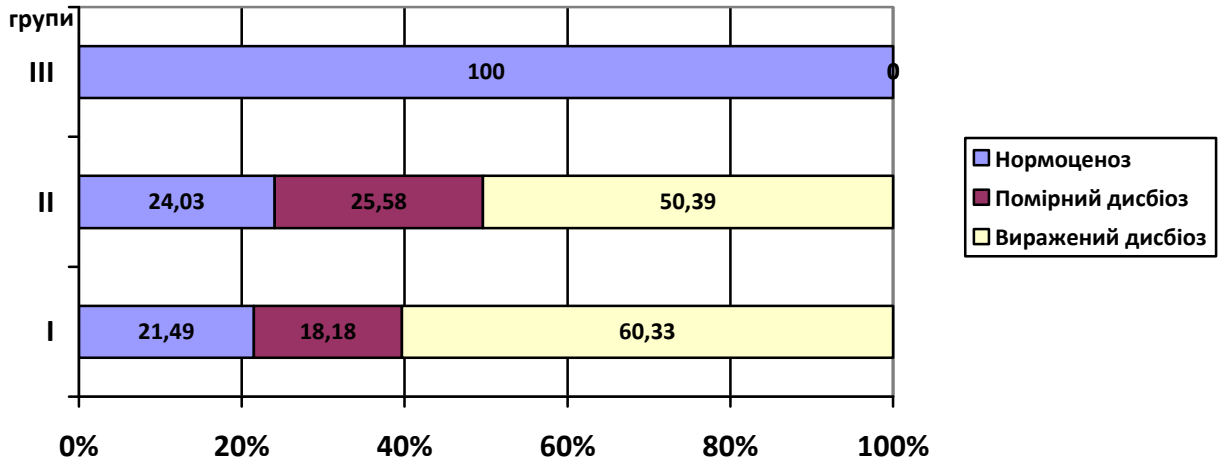


Рисунок 4.8 – Розподіл станів біоценозу урогенітального тракту пацієнток досліджуваних груп. Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III ($p<0,05$).

Групи вірогідно не відрізнялись за розподілом станів біоценозу урогенітального тракту. Треба відзначити, що 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. 4.9). Статистично значущої різниці між розподілом за видами урогенітального дисбіозу між групами I та II не зареєстровано (p>0,05).

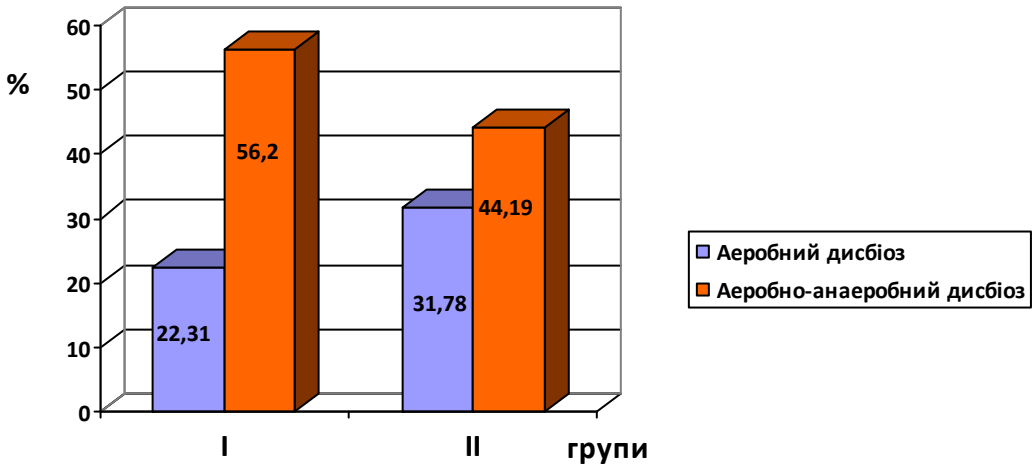


Рисунок 4.9 – Розподіл видів урогенітального дисбіозу у пацієнток досліджуваних груп. Примітка. * – статистично вірогідна різниця з групою III (p<0,05).

Таким чином, вивчення спектру біоценозу піхви у жінок з ТПБ показало, що: концентрація ЛБ у вагінальному біотопі в даної категорії жінок менше ніж у здорових жінок; зміни спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального тракту призводять до формування у жінок з ТПБ дисбіозу з переважанням *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp. і Enterobacterium spp.*; *Ureaplasma (urealiticum+parva)* виявляється майже у кожної п'ятої пацієнтки, а гриби роду *Candida spp.* – у кожної третьої; групи I та II гомогенні за показниками

ЗБМ, абсолютної і відносної маси ЛБ, зустрічаємістю та абсолютною і відносною масою УПМ, розподілом видів та вираженістю дисбіозу.

Отже, вивчення соціального стану, соматичного, репродуктивного та гінекологічного анамнезу, даних об'єктивного обстеження показало, що обстежені групи були гомогенними за вказаними показниками й їх можна порівнювати при проведенні подальшого лікування.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

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

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

РОЗДІЛ 5
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ

Безпліддя впливає на психологічний стан та соціальну позицію, яку займає жінка. ЯЖ жінок, що страждають від проблем з фертильністю, залежить не тільки від клініко-морфологічного діагнозу, умов і ефективності лікування, а також і від психоемоційного статусу хворої і рівня комплаєнтності. Головними стають внутрішньоособистісні суперечності та «блокування» адекватних мотивів материнства: неусвідомлений суб'єктивний страх материнства (негативне ставлення до дітонародження) при активно декларованому бажанні мати дитину. Тому в межах нашого дослідження була проведена оцінка якості життя з використанням двох інструментів: опитувача "SF 36 Health Status Survey" та FertiQoL.

Оцінка якості життя за допомогою опитувача "SF 36 Health Status Survey" показала (табл. 5.1), що до початку лікування безпліддя у жінок з ТПБ вона суттєво не відрізнялась між групами та загалом була досить низькою й складала 58,42±2,18 та 54,47±1,85 балів ($p>0,05$).

Таблиця 5.1 – Загальна якість життя обстежених пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям до початку стимуляції суперовуляції, у балах

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129
1	*2*	*3*
Фізичне функціонування	75,43±3,15	71,18±2,69
Рольове функціювання	69,28±2,68	65,83±3,15
Інтенсивність болю	86,37±3,25	81,49±2,79
Загальний стан здоров'я	81,65±2,29	84,21±1,97
Фізичний компонент здоров'я	77,34±3,16	74,55±2,58

Продовження табл. 5.1

1	*2*	*3*
Життєва активність	54,27±2,31	57,19±2,25
Соціальне функціювання	44,83±1,67	41,79±2,11
Емоційне функціювання	22,56±3,24	24,39±3,31
Психічне здоров'я	38,72±1,68	34,49±2,24
Психологічний компонент здоров'я	33,72±2,34	37,56±2,03
Якість життя	58,42±2,18	54,47±1,85

ЯЖ була низькою в першу чергу за рахунок психологічного компоненту здоров’я (33,72±2,34 балів в групі І проти 37,56±2,03 бала в групі ІІ, p>0,05). Причому, якщо життєва активність перевищувала 50 балів (54,27±2,31 проти 57,19±2,25 бала відповідно по групах, p>0,05), то оцінки за розділами соціального функціювання, емоційного компоненту та психічного здоров’я складали лише 44,83±1,67 та 41,79±2,11 бала; 22,56±3,24 та 24,39±3,31 бала; 38,72±1,68 та 34,49±2,24 бала (p>0,05). Треба відзначити, що найнижчі оцінки були за розділом емоційного функціювання, тобто наявність проблеми з фертильністю значно впливала на емоційний стан обстежених жінок.

Опитані пацієнтки мали досить високі оцінки за шкалами фізичного функціювання (75,43±3,15 проти 71,18±2,69 бала, p>0,05), загального стану здоров’я (81,65±2,29 проти 84,21±1,97 бала, p>0,05) та інтенсивності болю (86,37±3,25 та 81,49±2,79 бала, p>0,05). Найнижча оцінка в розділі фізичного компоненту здоров’я була за шкалою рольового функціювання (69,28±2,68 проти 65,83±3,15 бала, p>0,05).

Таким чином, фізичний компонент здоров’я в цілому склав 77,34±3,16 проти 74,55±2,58 бала (p>0,05). Отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров’я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну ЯЖ.

Отже, базова оцінка ЯЖ пацієнток з ТПБ показала її зниження за рахунок психологічного компоненту здоров'я. Можна припустити, що наявність проблем з фертильністю впливають на психологічний стан жінок, а це відбивається на їх якості життя.

Опитування за міжнародною анкетою «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life) (2008) показало, що більшість опитаних жінок оцінила своє здоров'я як «гарне» (80,17% та 71,32% відповідно по групах, p>0,05), а кожна п'ята – «не гарне / не погане» (19,83% та 28,68%, p>0,05). Жодна не відповіла – «погане», «дуже погане» або «дуже гарне». Тобто, в цілому, середній бал суб'єктивної оцінки стану свого здоров'я жінками з безпліддям склав 70,04±4,25 в групі I та 67,83±3,15 бала в групі II (p>0,05).

У той же час суб'єктивна задоволеність якістю життя в них була значно нижче: 40,50±1,25 та 41,28±2,12 бала відповідно по групах (p>0,05). Значна частка жінок відповіла на запитання «щось середнє» (61,98% та 65,12%, p>0,05), а інша частина «незадоволена» (38,02% та 34,88%, p>0,05).

Оцінка відповідей опитувача FertiQoL показала подібні відповіді (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Показники якості життя обстежених пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям за FertiQoL, у балах

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129
Емоції	50,05±2,07	54,17±2,10
Психічне та фізичне здоров'я	62,70±2,25	58,33±2,07
Стосунки	62,50±2,45	66,70±2,54
Соціальна сфера	45,83±3,32	37,5±3,65
Якість життя в цілому	56,25±2,75	54,17±3,15

ЯЖ в емоціональній сфері склала 50,05±2,07 та 54,17±2,10 бала (p>0,05). Треба відзначити, що найнижчі оцінки в даному розділі були на запитання «Чи роблять вас дратівливою проблеми з фертильністю?».

Більшість жінок відповіли, що вони їх дуже сильно дратують. Фізичне та психологічне здоров'я було оцінено опитаними досить високо, середній бал склав 62,70±2,25 та 58,33±2,07 відповідно по групах (p>0,05). Найнижчі оцінки були на запитання «Чи відчуваєте ви стомлення через проблеми з фертильністю?». Значна частка пацієнток відповіла «в деякій мірі».

Подібні результати були отримані на запитання щодо стосунків у парі (62,50±2,45 та 66,70±2,54 бала, p>0,05). Самий низький бал отримано на запитання: «Чи важко вам говорити з вашим партнером про свої почуття у зв'язку з безпліддям?». Основна маса опитаних вважали, що їм важко обговорювати цю проблему з чоловіком (відповідь на запитання була «дуже сильно»). Найбільше страждала ЯЖ у жінок з безпліддям у соціальній сфері. Середня оцінка була нижче 50 балів (45,83±3,32 та 37,5±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 якості життя у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям виявилася досить низькою і склала 56,25±2,75 та 54,17±3,15 бала відповідно по групах (p>0,05).

Таким чином, оцінка ЯЖ при використанні опитувачів SF-36 та FertiQoL виявилась подібною, але за другим опитувачем вона була дещо нижче.

Повторне опитування пацієнток з безпліддям проводилось на 5-й день після ембріотрансферу. Треба відзначити, що оцінки опитувача SF-36 за всіма шкалами розділу фізичного здоров'я дещо знизились (табл. 5.3), але за розділами фізичного функціонування (з 75,43±3,15 до 71,18±2,56 бала та з 71,18±2,69 до 67,29±3,04 бала відповідно у групі I та II), інтенсивності болю (з 86,37±3,25 до 82,61±2,83, та з 81,49±2,79 до 79,55±2,43 бала) та загального стану здоров'я (з 81,65±2,29 до 79,83±3,46бала та з 84,21±1,97 до 70,32±2,46 бала) це зниження було не суттєвим (p>0,05). Тоді як показник рольового функціонування у групі порівняння став вірогідно меншим (56,23±1,57 бала), як відносно вихідного стану (65,83±2,15 бала), так і у порівнянні з основною

групою (67,45±2,19 бала, p<0,05). Хоча в цілому фізичний компонент здоров'я залишився співставимим як динаміці, так і між групами (p>0,05).

Таблиця 5.3 – Загальна якість життя обстежених пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям в динаміці лікування

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129	
	до КСЯ	після ССО	до КСЯ	після ССО
Фізичне функціонування	75,43±3,15	71,18±2,56	71,18±2,69	67,29±3,04
Рольове функціювання	69,28±2,68	67,45±2,19[2]	65,83±2,15	56,23±1,57[1]
Інтенсивність болю	86,37±3,25	82,61±2,83	81,49±2,79	79,55±2,43
Загальний стан здоров'я	81,65±2,29	79,83±3,46	84,21±1,97	80,32±2,19
Фізичний компонент здоров'я	77,34±3,16	74,18±2,59	74,55±2,58	70,32±2,46
Життєва активність	54,27±2,31	57,33±3,12	57,19±2,25	59,106±3,42
Соціальне функціювання	44,83±1,67	46,02±2,85	41,79±2,11	44,36±2,54
Емоційне функціювання	22,56±3,24	41,35±2,67[1]	24,39±3,31	38,25±2,26[1]
Психічне здоров'я	38,72±1,68	39,22±3,17	34,49±2,24	37,12±3,31
Психологічний компонент здоров'я	33,72±2,34	45,86±2,59[1]	37,56±2,03	44,61±2,42[1]
Якість життя	58,42±2,18	60,31±2,73	54,47±1,85	57,23±3,17
Примітки: [1]- різниця вірогідна відносно вихідного стану, p<0,05; [2]- різниця вірогідна відносно групи II, 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 функціювання відбулося майже двократне підвищення оцінок (з 22,56±3,24 до 41,35±2,67 бала, та з 24,39±3,31 до 38,25±2,26 бала відповідно у групі I та II, p<0,05). Треба відзначити, що статистично значущої різниці між

показниками в основній та групі порівняння не зареєстровано (p>0,05). Це дає змогу припустити, що покращення емоційного стану відбулося за рахунок лікування як такого. Як результат вказаних змін відмічено покращення психологічного компоненту ЯЖ в обох обстежених групах з 33,72±2,34 до 45,86±2,59 бала, та з 37,56±2,03 до 44,61±2,42 бала відповідно (p<0,05).

Незважаючи на поліпшення психологічної складової, ЯЖ пацієнток з ТПБ в динаміці ССО в цілому не змінилась, хоча відмічено незначне її підвищення з 58,42±2,18 до 60,31±2,73 бала та з 54,47±1,85 до 57,23±3,17 бала відповідно по групах (p>0,05). Аналіз результатів інтерв'ювання жінок з використанням опитувача FertiQoL в динаміці ССО (табл.5.4) показав, що хоча в цілому ЯЖ не змінилась (56,25±2,75 бала до ССО та 60,79±2,23 бала – після в I групі, й 54,17±3,15 бала та 54,85±2,42 бала – в II-й, p>0,05), але відбулися вірогідні зміни за деякими шкалами.

Таблиця 5.4 – Показники якості життя обстежених пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям за FertiQoL в динаміці стимуляції суперовуляції

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129	
	до ССО	після ССО	до ССО	після ССО
Емоції	50,05±2,07	58,43±1,65[1]	54,17±2,10	57,83±1,38
Психічне та фізичне здоров'я	62,70±2,25	66,81±1,28[2]	58,33±2,07	54,71±1,29
Стосунки	62,50±2,45	65,07±1,79	66,70±2,54	67,24±2,43
Соціальна сфера	45,83±3,32	48,51±3,45	37,50±3,65	42,47±3,16
Якість життя в цілому	56,25±2,75	60,79±2,23	54,17±3,15	54,85±2,42
Примітки: [1]- різниця вірогідна відносно вихідного стану, p<0,05; [2]- різниця вірогідна відносно групи II, p<0,05.				

Так, відбулося покращення ЯЖ в сфері емоцій в обох групах (з 50,05±2,07 до 58,43±1,65 бала, та з 54,17±2,10 до 57,83±1,38 бала відповідно у групі I та II), але вірогідним воно виявилося лише в основній групі (p<0,05),

тоді як статистично значущої різниці між обстеженими групами після ССО не зареєстровано (p>0,05).

Цікаві результати отримані за розділом психічного та фізичного здоров'я, а саме: в основній групі зареєстровано незначне збільшення оцінки за вказаним розділом (з 62,70±2,25 до 66,81±1,28 бала, p>0,05), тоді як в групі порівняння вона не вірогідно зменшилася (з 58,33±2,07 до 54,71±1,29 бала, 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).

В соціальній сфері та стосунках між партнерами істотних змін не відбулося (p>0,05), хоча відмічена тенденція до збільшення оцінок за цими показниками (з 45,83±3,32 до 48,51±3,45 бала в соціальній сфері в групі І, та з 37,50±3,65 до 41,47±3,16 бала – в групі ІІ; з 62,50±2,45 до 65,07±1,79 бала в сфері стосунків в групі І, та з 66,70±2,54 до 67,24±2,43 бала – в групі ІІ).

Таким чином, визначення ЯЖ пацієнток з ТПБ дало змогу дійти до наступних висновків: ЯЖ була низькою в першу чергу за рахунок психологічного компоненту здоров'я; найнижчі оцінки були за розділом емоційного функціювання, тобто наявність проблеми з фертильністю значно впливала на емоційний стан обстежених жінок; отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров'я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну ЯЖ; фізичний компонент здоров'я в динаміці лікування залишився співставимим, хоча знизився у порівнянні з основною групою; відмічено покращення психологічного компоненту ЯЖ в обох обстежених групах в динаміці; в процесі лікування відбулося покращення якості життя в сфері емоцій в основній групі.

Отже, аналіз ЯЖ пацієнток з ТПБ показав, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбувається її покращення в емоційній сфері, але у жінок, яким для ССО використовувалися щодобові ін'єкції препаратів відмічається погіршення рольового функціювання. Тобто,

хоча в цілому ЯЖ в процесі лікування суттєво не змінилась, при використанні рФСГ тривалої дії для ССО терапія суб'єктивно пацієнтками переноситься краще.

Після проведення ЕТ нами була використана повна версія FertiQoL, яка оцінювала також переносимість лікування (табл. 5.5.).

Пацієнтки з ТПБ в цілому досить високо оцінили атмосферу лікування (85,12±2,69 та 80,03±2,74 бала відповідно в групах I та II) й вірогідної різниці між групами не зареєстровано (p>0,05). Отриманий результат вказує на те, що більшість опитаних були задоволені якістю доступних послуг, покликаних задовольнити їх емоційні потреби; високо оцінювали якість інформації отриманої щодо отриманого лікування та самим лікуванням; були задоволені рівнем взаємодії з персоналом по лікуванню безпліддя; вважали, що медичний персонал розуміє, що вони переживають.

Таблиця 5.5 – Переносимість лікування жінками з трубно-перитонеальним безпліддям, бали

Показник	Група I, n=121	Група II, n=129
Переносимість лікування	73,35±1,78	59,26±2,41[1]
Атмосфера лікування	85,12±2,69	80,03±2,74
Загальна оцінка	79,24±1,11	69,64±1,38[1]
Примітка. [1]- різниця вірогідна відносно основної групи, p<0,05.		

У той же час оцінки щодо переносимості лікування статистично значуще вище у жінок основної групи, тобто у тих, що отримували для ССО рФСГ тривалої дії (73,35±1,78 проти 59,26±2,41 бала в групі жінок, які отримували рФСГ короткої дії, p<0,05). Іншими словами жінки групи порівняння вважали, що лікування більш негативно позначалося на їх настрої, їм важче було переносити режим прийому ліків в процесі КОС; їх більше турбував вплив, який мало лікування на їх повсякденну або

професійну діяльність, та побічні ефекти при прийомі ліків і проходженні курсу ССО.

Як результат, загальна оцінка ЯЖ у зв'язку з лікуванням також була вірогідно вище в І-й групі Е (79,24±1,11бала) у порівнянні з ІІ-ю групою (69,64±1,38 бала, $p<0,05$).

Враховуючи необхідність самостійного введення препаратів ССО пацієнтками з безпліддям й відсутність спеціального опитувача для цього, нами використано опитувач оцінки страху самоін'єкцій, розроблений для пацієнтів з діабетом. Інтерв'ювання пацієнток з ТПБ щодо відчуттів з приводу необхідності виконання самоін'єкцій препаратів для ССО (табл. 5.6) 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 емоцій та призводила більш вираженого страху з приводу цього. Вони нервували щодо правильності дозування, болючості ін'єкцій, правильності часу введення препарату.

Таблиця 5.6 – Оцінка страху, пов'язаного з самоін'єкціями у опитаних жінок

Показник	Група І, n=121	Група ІІ, n=129
Я стаю неспокійною	0,31±0,01	0,69±0,04[1]
Я відчуваю напруження	0,46±0,03	1,73±0,06[1]
Я відчуваю страх	0,25±0,02	1,42±0,04[1]
Я починаю турбуватися про це	0,51±0,04	1,85±0,02[1]
Я починаю нервувати	0,24±0,01	0,97±0,05[1]
Я роздумую про це	0,16±0,03	1,12±0,05[1]
Примітка. [1]- різниця вірогідна відносно основної групи, $p<0,05$.		

Середні оцінки за вираз «Я стаю неспокійною» були в жінок ІІ-ї групи були в 2,2 раза (0,31±0,01 проти 0,69±0,04 бала в І-й групі, p<0,05); на вираз «Я відчуваю напруження» – в 3,8 раза (0,46±0,03 проти 1,73±0,06 бала відповідно, p<0,05); «Я відчуваю страх» – в 5,7 раза (0,25±0,02 проти 1,42±0,04 бала, p<0,05); «Я починаю турбуватися про це» – в 3,6 раза (0,51±0,04 проти 1,85±0,02 бала, p<0,05); «Я починаю нервувати» – в 4 раза (0,24±0,01 проти 0,97±0,05 бала, p<0,05); та «Я роздумую про це» – в 7 разів (0,16±0,03 проти 1,12±0,05 бала, p<0,05) вище за такі в І-й групі.

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

Враховуючи наявність негативних почуттів щодо процесу ССО для виявлення і оцінки тяжкості депресії і тривоги з приводу цього нами також була використана «Госпітальна шкала тревоги та депресії» (HADS). Опитування за цією шкалою показало, що серед обстежених були більш виражені тривожні розлади (рис.5.1).

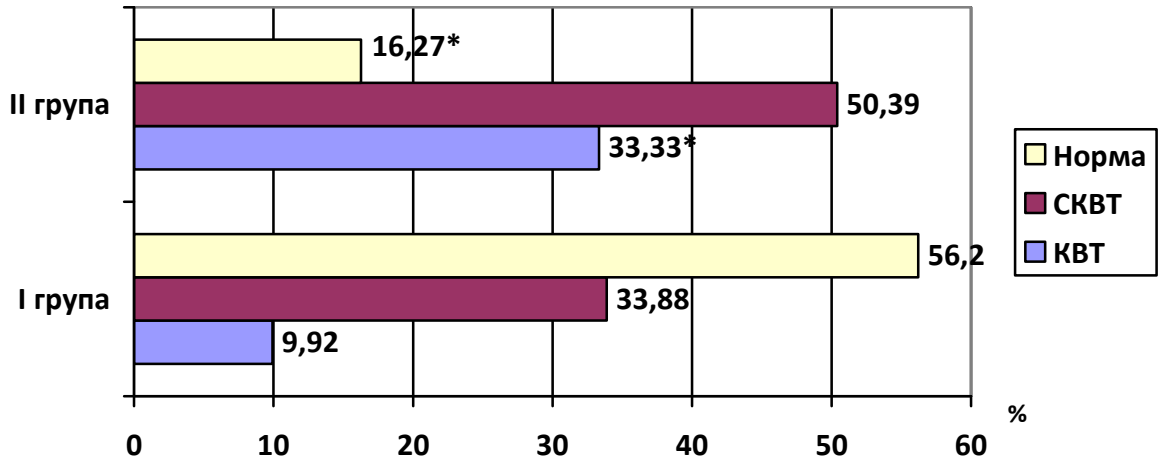


Рисунок 5.1 – Розподіл опитаних жінок за наявністю стану тривоги з приводу лікування. Примітка.*- різниця вірогідна відносно групи І, p<0,05.

Причому симптоми достовірно вираженої тривоги (0-7 балів) були відсутні у 68 жінок (56,0 %) основної групи й лише у 21 (16,27 %) групи порівняння ($p<0,05$). Частота субклінічно вираженої тривоги (СКВТ, 8-10 балів за опитувачем) вірогідно не відрізнялась за групами й складала 33,88 та 50,39 % відповідно по групах ($p>0,05$). Клінічно виражена тривога (КВТ, більше 11 балів) зареєстрована лише у 12 (9,92 %) пацієнток основної групи, тоді як в групі порівняння таких було 43 (33,33 %, $p<0,05$), тобто вона реєструвалась в 3,34 рази частіше.

Якщо казати про виразність депресивних розладів (рис. 5.2), то у більшості обстежених жінок її виявлено не було (85,12 та 70,54 % відповідно в групі I та II, $p>0,05$).

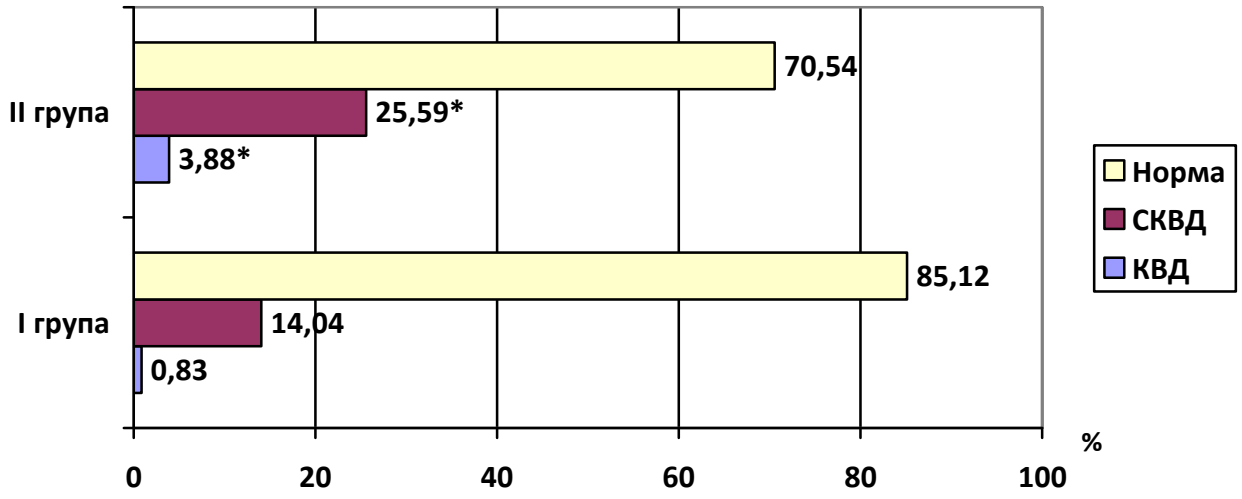


Рисунок 5.2 – Розподіл опитаних жінок за наявністю стану депресії з приводу лікування. Примітка.*- різниця вірогідна відносно групи I, $p<0,05$.

Тоді як у 14,87 та 29,47% зареєстровано клінічно або субклінічно виражену депресію (КВД або СКВД). Іншими словами у пацієнток, яким для ССО використовували щодобові ін’єкції рФСГ короткої дії в 1,98 разів частіше відмічалися депресивні розлади.

Лише в однієї 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 ($p<0,05$).

Отже, вивчення ЯЖ, переносимості лікування, рівня страху самоін'єкцій та ступеня тривоги й депресії, пов'язаних з лікуванням показало, що при використанні рФСГ тривалої дії вказані показники суттєво краще ніж при необхідності щодобового введення рФСГ короткої дії для ССО.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

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

РОЗДІЛ 6
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНИХ ЗАХОДІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ

На ІІІ етапі дослідження обстежені жінки методом випадкової вибірки розподілені на дві групи І (основну, n=121) та ІІ (порівняння, n=129). Пацієнткам основної та групи порівняння була проведена ССО та кріоембріотрансфер (кріоЕТ) одного ембріону. Інші отримані ембріони було вітрифіковано. У разі появи побічних реакції під час ССО (алергія, підвищення температури та ін.), а також неадекватних результатах лікування (тонкий ендометрій, відсутність бластоцист) пацієнтки виводилися з дослідження.

В основній групі на етапі ССО з дослідження вибула одна жінка у зв'язку з розвитком гідросальпінксу, в групі порівняння – дві: у однієї розвилась алергічна реакція у вигляді набряку Квінке, а у другої не отримано адекватної відповіді на стимуляцію. Перед свіжим ЕТ ще 5 жінок виключені зі статистичного аналізу: дві з І-ї групи (одна – з тонким ендометрієм й в другої не отримано ооцитів) й три з ІІ-ї (одна – з тонким ендометрієм й дві – у зв'язку з припиненням розвитку бластоцист). Таким чином, статистичному аналізу піддано 118 пацієнток з основної й 121 – з групи порівняння.

При ехографічному обстеженні до початку ССО на 2-3-й день менструального циклу (табл. 6.1) не зареєстровано патологічних утворень органів малого тазу. КАФ в одному яєчнику у обстежених пацієнток обох груп складала 8-12 й в середньому була 9,86±0,17 вгрупі І й 9,03±0,25 в групі ІІ ($p>0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Результати УЗД у обстежених пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям на 2-3-й циклу, в якому планувалась стимуляція суперовуляції

Показник	Група I, n=118	Група II, n=121
Товщина ендометрію, мм	2,39±0,05	2,41±0,03
Обєм тканини яєчника, $см^3$	8,29±0,33	8,42±0,26
КАФ в одному яєчнику	9,86±0,17	9,03±0,25

ССО починали при відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщині не більше за 3,5 мм. Середня тривалість ССО (табл. 6.2) у жінок основної групи склала в середньому 8,43±0,01 днів, а в в групі порівняння 10,51±0,03 днів ($p<0,05$).

Таблиця 6.2 – Результати ССО у обстежених пацієнток

Показчик	Група I, n=118	Група II, n=121
Тривалість ССО, дні	8,43±0,01	10,51±0,03 [1]
Кількість фолікулів	21,25±0,39	20,19±0,46
Кількість отриманих ооцитів	17,68±0,51	14,58±0,25[1]
Кількість зрілих ооцитів	14,35±0,24	10,16±0,19[1]
Примітка. [1]- різниця між групами статистично вірогідна, $p<0,05$.		

Отже, ССО з використанням рФСГ тривалої дії була 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±0,39 й 20,19±0,46 відповідно по групах ($p>0,05$). Тим не менш, кількість отриманих ооцитів була вірогідно вище у групі I, а саме 17,68±0,51, – тоді як в групі II їх середнє число склало

14,58±0,25, тобто в середньому було на 3 ооцита менше (p<0,05). Кількість зрілих ооцитів відповідно також була вище (p<0,05) в основній групі (14,35±0,24) відносно групи порівняння (10,16±0,19).

При проведенні аналізу якості ооцитів визначено, що в І-й групі отримано 1652 (77,78%) зрілих ооцити, а в ІІ-й групі – 1210 (62,5%, p<0,05). Треба відзначити, що серед зрілих ооцитів (m2) в обох групах лише в двох третинах випадків (1225 або 74,15% та 835 або 69,0 %, p<0,05) вони були високої якості. Тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їх структури (рис.6.1), 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 zona pellucida (44,26% т 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).

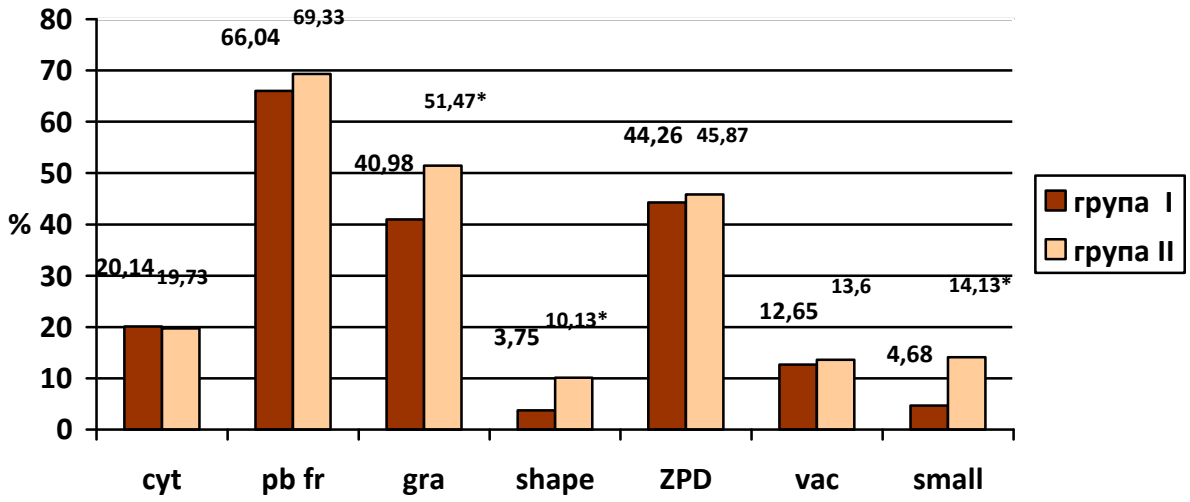


Рисунок 6.1 – Наявність структурних змін зрілих ооцитів по групах (%). Примітка. *- різниця між групами вірогідна, p<0,05

Треба відзначити, що групи не відрізнялись за частотою вказаних структурних змін ооциту, за виключенням виявлення наявності гранул у цитоплазмі. У той же час, як інші особливості структури зустрічалися рідше, але вірогідно частіше в групі порівняння. Так зміни форми ооциту відмічено

в ній в 3 рази чпстіше (14,13 % у порівнянні з 4,68 %, p<0,05), а ооцити малого розміру – в 2,7 рази (10,13 % у порівнянні з 3,75%, p<0,05).

Значна кількість інших отриманих ооцитів було незрілими (рис.6.2).

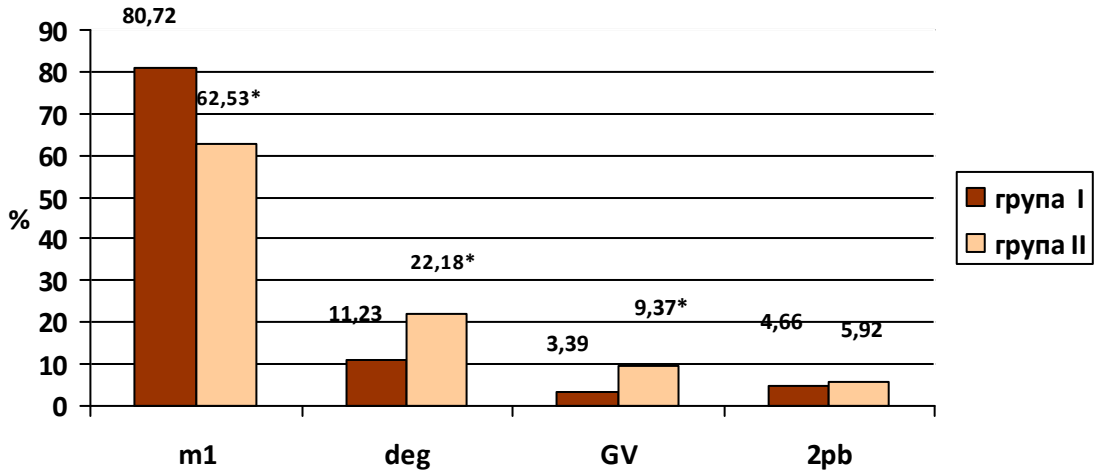


Рисунок 6.2 – Розподіл за якістю інших отриманих ооцитів по групах (%). Примітка. *- різниця між групами вірогідна, p<0,05

Причому більшість незрілих ооцитів, отриманих від пацієнток основної групи були стадії m1 (80,72%), тоді як в групі порівняння їх відсоток був вірогідно (майже на 20%) нижче (62,53 %, p<0,05). У той час екстримально незрілих (стадія гермінальних везикул, GV) в II-й групі було в 2,8 раза 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 (16,28±0,27 та 12,47±0,3 відповідно по групах, p<0,05) та 72 години (16,04±0,19 та 12,18±0,29, p<0,05) суттєво не відрізнялась від кількості запліднених ооцитів (17,14±0,34 та 13,62±0,58, p<0,05). Але, виходячі 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 І-й групі було в середньому на 3 більше такого в ІІ-й групі (13,67±0,43 у порівнянні з 10,29±0,54, p<0,05). Крім того бластоцист високої якості (АА) було також статистично значуще більше (9,42±0,75 та 5, 17±0,68 відповідно, p<0,05).

Таблиця 6.3 – Результати запліднення отриманих ооцитів у жінок з ТПБ

Показник	Група І, n=118	Група ІІ, n=121
Кількість ооцитів, що було запліднено	17,14±0,34	13,62±0,58*
Кількість ембріонів через 48 годин	16,28±0,27	12,47±0,32*
Кількість ембріонів через 72 години	16,04±0,19	12,18±0,29*
Кількість бластоцист	13,67±0,43	10,29±0,54*
Кількість блістоцист високої якості (АА)	9,42±0,75	5, 17±0,68*
Примітка. *- різниця між групами статистично вірогідна, p<0,05.		

Аналіз якості бластоцист 120 годин показав, що в основній групі бластоцист з якістю АА 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 АС (7,75 % та 6,94% відповідно, p>0,05) (рис. 6.3).

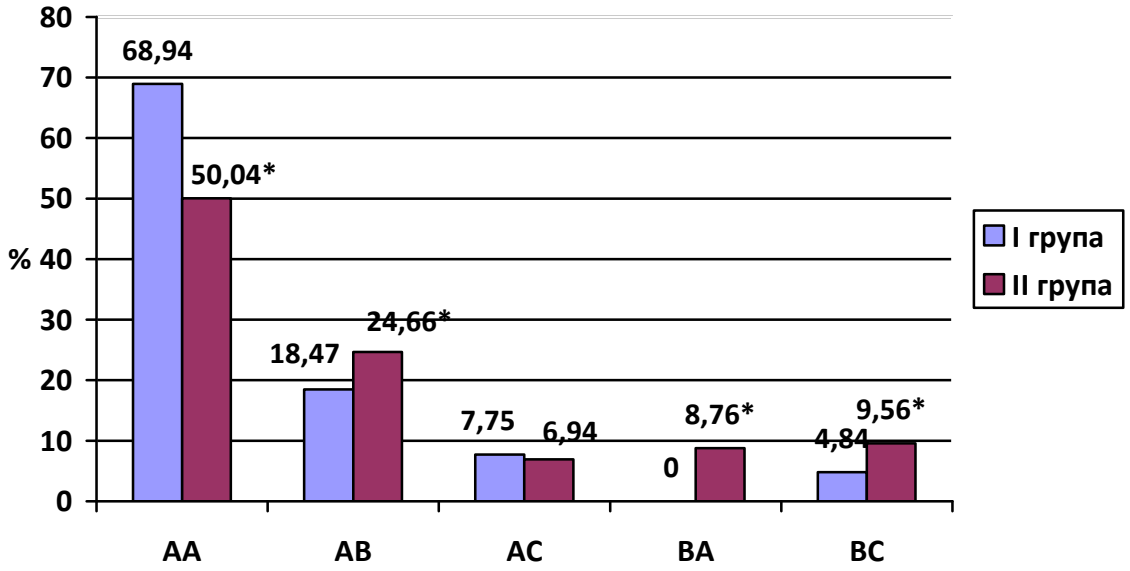


Рисунок 6.3 – Розподіл за якістю отриманих бластоцист через 120 годин по групах (%). Примітка. *- різниця між групами вірогідна, p<0,05

Таким чином, використання 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 ЕТ одного ембріона.

Ефективність лікування оцінювалась за результатами одного кріоЕТ (рис. 6.4) та кумулятивно за частотою настання вагітності. Після першого кріоЕТ вагітність настала у 71 пацієнтки (60,2 %) основної групи, та у 53 (43,8 %) – групи порівняння (p<0,05). Після другог кріоЕТ вагітність була зареєстрована у 31 жінки (65,95%) групи I та 26 жінок (38,24%) групи II (p<0,05). Сумарно після трьох кріоЕТ вагітність настала у 114 пацієнток (96,61 %) при використанні розробленого підходу, та лише у 90 (74,38%) у групі порівняння.

Іншими словами, використання рФСГ тривалої дії для ССО та індивідуалізованого підходу до підготовки до кріоЕТ з урахування стану мікробіоценозу статевих органів у пацієнток з ТПБ дозволяє підвищити частоту настання вагітності в перших 3 циклах на 22,23 %.

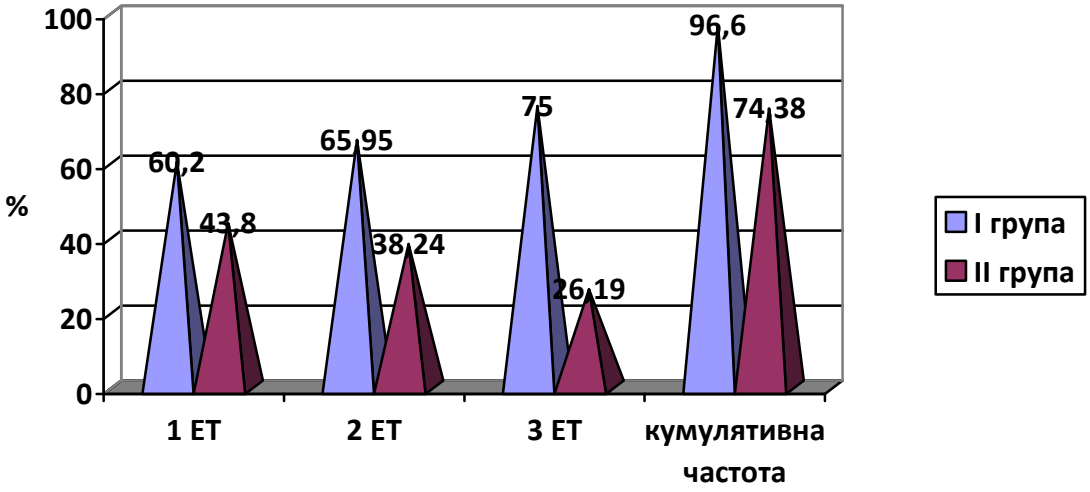


Рисунок 6.4 – Частота настання вагітності на кожний кріоЕТ та кумулятивно по групах (%). Примітка. різниця між групами вірогідна, $p<0,05$.

Треба відзначити, що у 4 жінок основної групи так і не вдалося отримати вагітність з використанням отриманих в результаті КОС ооцитів. В групі порівняння вагітність додатково настала у 4 пацієнток в 4-му (12,9%) та 5-му (14,81%) кріоЕТ. Тобто кумулятивна частота настання вагітностей склала в І-й групі 96,61 %, а в ІІ-й – 80,99%, що на 15,61 % менше ($p<0,05$).

Крім того, було оцінена частота репродуктивних втрат (рис. 6.5) у всіх обстежених пацієнток, що завагітніли (114 в основній групі та 90 – в групі порівняння). На етапі біохімічної вагітності вагітність перервалась у 5 (4,98%) жінок І-ї групи та у 8 (8,89%) – в ІІ-й ($p>0,05$). У першому триместрі відбувся викидень або вагітність завмерла у 11 (10,09%) та 14 (17,87%) пацієнток відповідно ($p>0,05$). Пізній викидень зареєстровано у 1 (1,02%) обстеженої основної групи і у 3 (4,41) – групи порівняння ($p>0,05$). 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 ІІ групі (27,78 % у порівнянні проти 14,91%, $p<0,05$). Отже, частота живонароджень в основній

групі була статистично значуще вище на 12,87% (p<0,05). Треба відзначити, що у 2 (2,06 %) вагітних І-ї групи та 5 (7,58%) ІІ-ї відбулися передчасні пологи, тобто в 3,68 раза частіше, але різниця виявилася статистично незначущою (p>0,05).

Аналіз перебігу вагітності (табл. 6.4) виявив, що групи майже не різнились за частотою анемії вагітних (25,77 % та 32,31 %), передчасних пологів (2,06 % та 7,58 %), патології плацентації 4,12 % та 7,69 %), пієлонефриту вагітних (4,12 % та 7,69 %) та преклампсії (3,09 % та 6.15 %,p>0,05).

Таблиця 6.4 – Частота ускладнень вагітності у жінок після лікування ТПБ, n (%)

Показник	Група І, n=97	Група ІІ, n=65
Анемія вагітних	25 (25,77)	21(32,31)
Загроза переривання в ранні терміни	48 (49,48)	47 (66,15)*
БВ	11 (11,34)	24 (36,92)*
Вагініт кандидозний	21 (21,65)	28 (43,08)*
Передчасні пологи	2 (2,06)	5 (7,58)
Багатоводдя	3 (3,09)	7 (10,77)*
Загроза передчасних пологів	8 (8,25)	15 (23,08)*
Допологове відходження навколоплідних вод	3 (3,09)	9 (13,85)*
Пієлонефрит вагітних	4 (4,12)	5 (7,69)
Преклампсія	3 (3,09)	4 (6,15)
Патологія плацентації	4 (4,12)	5 (7,69)
Примітка. *- різниця між групами статистично вірогідна, p<0,05.		

У той же час в групі порівняння в 1,34 раза частіше реєструвалася загроза переривання вагітності в ранні терміни, в 3,26 раза – БВ, 1,99 раза – кандидозний вагініт, в 3,49 раза – багатоводдя, в 2,8 раза – загроза передчасних пологів та в 4,48 раза – допологовe відходження навколоплідних вод ($p<0,05$).

Таким чином, аналіз ускладнень перебігу вагітностей у жінок з вилікованим методом ЗІВ безпліддям показав, що при індивідуалізованому підході в процесі підготовки до кріоЕТ з урахуванням стану біоценозу статевих шляхів частота ускладнень вагітності, етіологічним чинником яких може бути запальний процес, знижується в декілька разів, й це позитивно відбивається на результатах вагітності.

Вивчення стану новонароджених (табл. 6.5) показало, що на 1-й хвилині від народження оцінка за шкалою Апгар була вирогідно вище у жінок основної групи (8,25±0,04 проти 7,76±0,02 бала, $p<0,05$), тоді як на 5-й хвилині вона суттєво не відрізнялась ($p>0,05$). Маса новонароджених в І-й групі була в середньому на 400 г більше (3279±10,18 й 2860±14,25 г відповідно по групах, $p<0,05$).

Таблиця 6.5 – Стан новонароджених

Показник	Група I, n=97	Група II, n=65
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв, бали	8,25±0,04	7,76±0,02*
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв, бали	8,51±0,06	8,32±0,08
Маса, г	3279±10,18	2860±14,25*
Примітка. *- різниця між групами статистично вірогідна, $p<0,05$.		

Враховуючи високу ціну на сучасні високотехнологічні лікарські засоби, було вирішено провести фармакоекономічний аналіз. Для реалізації поставленої мети нами були взяті середні ціни на лікарськи препарати, які

були застосовані для контрольованої стимуляції овуляції, в місті Києві у 2018 році.

Середня ціна рФСГ тривалої дії – корифолітропіну альфа 150 мкг склала 8 011 грн, рФСГ короткої дії – 300 ОД фолітропіну бета – 2065 грн, 5000 МО хоріонічного гонадотропіну людини – 388 грн. Прями витрати на лікування в I групі (DC1) склали 10464 грн, в II групі – 10713 грн. Отже показник різниці витрат (CMA) склав 249 грн.

Аналіз ефективності і витрат розраховували за формулою:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \qquad (1)$$

де CEA – співвідношення «витрати / ефективність» (виявляє витрати, необхідні на одиницю ефективності),

DC – прямі витрати,

IC – непрямі витрати,

Ef – ефективність лікування (клінічний ефект).

Враховуючи те, що непрямі витрати (особливо на переміщення та проживання хворих) розрахувати досить складно, ми в даному дослідженні враховували лише прямі витрати на препарати для ССО. Тому формула виклядала так:

$$CEA = DC/ Ef, \qquad (2)$$

Як клінічні ефекти оцінювали: загальну кількість отриманих ооцитів (Efo), кількість зрілих ооцитів ($Efom_2$), кількість бластоцист (Efb), кількість бластоцист високої якості (Efb_{AA}), кількість вагітностей (Efp) та кількість живонароджень (Efn).

Таким чином, витрати препаратів для ССО на отримання одного ооциту склали в основній групі: CEA_I = DC/ Efo = 10464/17,68= 591,86 грн; а в групі порівняння CEA_{II} = DC/ Efo = 10713/14,58=734,77 грн, або на 24,15%. Витрати на отримання одного зрілого ооциту відповідно склали : 729,20 та 1054,43 грн, або на 44,6%; однієї бластоцисти : 771,11 та 1041,11 грн, або на

35,01%; бластоцисти високої якості: 1110,83 та 2072,15 грн, або на 53,61%; однієї вагітності 10831,16 та 14403,03 грн, або на 32,98% менше, й одного живонародження 12729,40 та 19942,66 грн, або на 56,67% менше.

Отже, проведене дослідження показало, що використання рекомбінантного ФСГ тривалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоЕТ у жінок з ТПБ дозволяє підвищити ефективність лікування: підвищити частоту настання вагітності на 15,61% та живонароджень на 12,87%; знизити частоту ускладнень вагітності та покращити стан новонароджених при народженні. Фармакоекономічний аналіз ефективності і витрат продемонстрував, що навіть якщо не враховувати непрямі витрати та витрати на стимуляцію жінок, які вибули з протоколу, затрати на отримання в результаті ССО одного новонародженого при використанні розробленого підходу в 1,6 раза або на 7213 грн нижче, хоча прямі затрати на ССО різняться в середньому лише на 249 грн.

Отримані у даному розділі результати були надруковані у наступних наукових публікаціях:

1. Багатько О. В., Данкович Н. О. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми безплідності у програмах допоміжних репродуктивних технологій залежно від протоколу стимуляції суперовуляції. Здоровье женщины. 2017. № 9 (125). С. 114-116.

2. 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.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Робота виконана протягом 2014-2020 рр. на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (ректор – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Ю.В. Вороненко), Українського державного інституту репродуктології (директор – доктор медичних наук, доцент Л.В. Суслікова), кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика (завідувач кафедри – професор, доктор медичних наук О.В. Горбунова) та на базі Медичного центру "Мати та дитина" м. Київа (генеральний директор – професор, доктор медичних наук Н. О. Данкович).

Для досягнення мети дослідження були висунуті та вивчені наступні робочі гіпотези: використання препаратів для індукції суперовуляції тривалої дії у жінок з ТПБ при співставимій ефективності підвищують задоволеність пацієнтів лікуванням, їх ЯЖ та зменшують фармакологічне навантаження на організм жінки; індивідуалізований підхід до підготовки до кріоЕТ з врахуванням стану біоценозу статевих органів у жінок з ТПБ підвищує частоту запліднення та виношування вагітності.

Для вирішення поставлених завдань був розроблений дизайн дослідження, який включав чотири етапа.

На І етапі проведений ретроспективний аналіз ефективності лікування 387 жінок у віці до 35 років з ТПБ з використанням різних протоколів стимуляції, яким стимуляція проводилась за стандартними протоколами з використанням антГнРГ та аГнРГ.

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

На ІІІ етапі обстежені жінки з безпліддям методом випадкової вибірки розподілені на дві групи І (основну, n=121) та ІІ (порівняння, n=129). Пацієнткам основної та групи порівняння була проведена ССОії та свіжий ЕТ одного ембріону. Інші отримані ембріони було вітрифіковано. У разі появи побічних реакції під час ССО (алергія, підвищення температури та ін.), а також неадекватних результатах лікування (тонкий ендометрій, відсутність бластоцист) пацієнтки виводилися з дослідження.

На ІV етапі оцінено клінічну ефективність запропонованих заходів, якість життя та задоволення пацієнтів проведеним лікуванням та проведено фармакоекономічний аналіз.

Проведений на І етапі дослідження ретроспективний аналіз показав, що обстежені пацієнтки були у віці від 24 до 35 років, що було обумовлено критеріями включення. Не відмічено статистично значущих відмінностей й за соціальним станом, віком, рівнем освіти, соматичним, гінекологічним та репродуктивним анамнезом між групами, тобто вони могли бути порівняні.

Майже всі обстежені жінки мали принаймні одне гінекологічне захворювання у минулому, хоча у більшості їх було кілька. Найбільш розповсюдженими у обстежених пацієнток були запальні захворювання піхви (у 75,20 та 83,69 % у групі К та Д відповідно, $p>0,05$) та органів малого тазу (66,26 та 73,75%, $p>0,05$) [164]. Ці дані підтверджують думку більшості дослідників, що приблизно в 15% жінок з ЗЗОМТ розвивається ТПБ, і кількість епізодів прямо пропорційно ризику безпліддя [165]. Проте, більшість жінок з ТПБ не мають в анамнезі клінічно діагностованого гострого ЗЗОМТ, а переносять безсимптомний або мінімально-симптоматичний сальпінгіт внаслідок інфекції верхніх статевих шляхів [166, 167].

Майже кожна третя жінка мала в анамнезі патологію шийки матки (36,17 та 29,07 %, $p>0,05$). За даними інших авторів вказана патологія зустрічається при ТПБ навіть дещо частіше: в 40,0% випадків [168].

Хоча всі жінки мали безпліддя, частота гіперпластичних процесів ендометрія у них в анамнезі була низька (4,47 та 5,67%, p>0,05), що можна пояснити критеріями відбору карток пацієнтів для аналізу. У обстежених пацієнток не було зареєстровано таких досить розповсюджених захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, порушення менструального циклу. Це пояснюються тим, що для аналізу було відібрано картки лише жінок виключно з трубно-перітонеальною формою безпліддя. У той же час майже кожна п'ята жінка мала оперативні втручання на органах малого тазу (19,91 та 21,98 %, p>0,05). Більшість авторів також вказую на підвищенний ризик розвитку ТПБ після оперативних втручань на органах малого тазу [169].

Всі пацієнтки мали безпліддя тому, що це було критерієм включення у дослідження, причому вторинне (41,06 та 50,35 %, p>0,05) та первинне (58,94 та 49,64 %, p>0,05) реєструвались приблизно з однаковою частотою. Тривалість безпліддя складала від 1 до 7 років та в середньому склала 3,25±0,51 та 3,49±0,38 роки відповідно по групах (p>0,05). За даними О.В. Шестакової [170] при тривалості безпліддя більше 10 років у жінок з'являються ознаки адаптації до вагітності: у вигляді успіхів у професійній діяльності або продовжують лікування для того, щоб «не було про що шкодувати».

Аналіз репродуктивного анамнезу жінок з трубно-перітонеальним фактором безпліддя показав, що половина з них мали вагітності (41,06 та 50,35 %, p>0,05), але народжувала лише кожна п'ята (17,47 та 20,56%, p>0,05). Незначна частка пацієнток мали мимовільні викидні в анамнезі (13,01 та 9,92 %, p>0,05), але від кількості жінок з вагітностями у минулому вони складали 31,68 % у групі К та 22,54 % – у групі Д (p>0,05). У окремих обстежених вагітності закінчилися припиненням її розвитку (4,47 та 3,54 %, p>0,05) або штучним абортом (9,76 та 6,3 8%, p>0,05). Подібні дані отримані і в інших дослідженнях. Так Ю.А. Лызикова (2006) вказує, що народжувалаи 20,0% пацієнток з ТПБ, трубну вагітність мали біля 17,0%, викидні – лише

3,0%, проте майже 40,0% мали медичні аборти в минулому [168].

Треба відзначити, що серед обстежених жінок зареєстрований високий рівень позаматкових вагітностей (14,23 та 9,92 %, p>0,05). Зареєстрований факт пов'язаний з тим, що вказана патологія є однією з причин видалення маткових труб та, відповідно, ТПБ [171, 172].

Таким чином, аналіз соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, а також соціального стану обстежених жінок не виявив різниці між групами, а отже, вони могли бути порівняні. У той же час підтверджено дані літератури про лідируючу роль хронічних запальних захворювань, в першу чергу органів малого тазу, як етіологічного чинника ТПБ.

Аналіз клінічних даних показав, що ІМТ у жінок обох груп істотно не відрізнявся та склав 23,27±1,16 та 22,83±0,92 кг/м^2. УЗД не виявило патологічних утворень органів малого тазу. КАФ у пацієнток обох груп склала 7-8 на один яєчник.

Основні показники гормонального статусу у пацієнток з ТПБ були в межах норми та не відрізнялись від таких у здорових жінок у фолікулярній фазі циклу.

Всім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження 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 3,5 мм призначали ССО. Середня тривалість стимуляції у пацієнток групи Д була в середньому на 2 дні довше ніж в групі К (11,94±0,03 проти 10,03±0,07 днів, p<0,05).

В систематичному огляді 17 досліджень, в яких порівнювалася ефективність ССО з використанням агоністів та антагоністів ГнРГ у жінок з нормальним оваріальним резервом показано, що стимуляція з використанням антГнРГ тривала в середньому на 1 день менше [83].

Загальна кількість витраченого рФСГ в довгому протоколі була також достовірно більше (2140,13±18,24 проти 1821,54±23,10 МО, p<0,05). Ці дані

співпадають з результатами інших дослідників, якими було відмічено, що протокол з антГнРГ потребує меншої сумарної дози ФСГ [173, 174].

Кількість отриманих ооцитів та зрілих ооцитів в групі К було незначно, але статистично вірогідно більше, ніж в групі Д (21,05±0,77 та 19,41±0,63 у порівнянні з 18,11±0,51 та 16,72±0,48, $p<0,05$). Кількість зігот та ембріонів в короткому циклі також було достовірно більше (17,34±0,39 проти 15,08±0,47 та 16,92±0,51 проти14,83±0,38, $p<0,05$). У той же час суттєвої різниці між кількістю бластоцист в цілому та бластоцист високої якості не отримано (10,17±0,76 та 8,98±0,65 бластоцист, 5,26±0,88 та 4, 53±0,59 бластоцист високої якості, $p>0,05$).

Деякі дослідники отримали протилежні дані: кількість отриманих ооцитів була вище при використанні довгого протоколу [175]. Існують суперечливі точки зору щодо якості ооцитів і ембріонів, отриманих в циклах ССО з аГнРГ. Деякі автори не виявили відмінностей в кількості аспірованих зрілих ооцитів і ембріонів хорошої якості, отриманих в циклах з використанням тільки ФСГ і аГнРГ в поєднанні з ФСГ [176]. На думку інших, велика ефективність ЗІВ при використанні аГнРГ пояснюється більшим числом аспірованих ооцитів і перенесених ембріонів [177, 178]. В.Н. В. Н. Локшин и соавт. (2015) при порівнянні якості ооцитів показали, що при однаковій кількості отриманих фолікулів чило зрілих ооцитів було менше в групі з антГнРГ [17]. Тоді як R. Kurzawa et al. (2008) не зареєстрували різниці в кількості зрілих ооцитів, якісних зігот та ембріонів між групами при використанні агоністів та антагоністів ГнРГ [173].

Деякі дослідники вважають, що чим більше кількість ооцитів отримано в циклі ССО, тим гіршу якість вони мають. На їх думку, надмірно бурхлива відповідь на стимуляцію ФСГ на тлі аГнРГ надає шкідливу дію на фолікули, при цьому отримані ооцити недостатньо зрілі, так як поповнення когорти фолікулів відбувається в цьому випадку за рахунок тих, що знаходяться на

ранніх стадіях дозрівання [177, 178]. Є дані, що близько 30% ембріонів, отриманих *in vitro*, мають порушений каріотип [179].

ЕТ виконувався у свіжому циклі у 54 жінок групи К (21,95%) 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 одному кріоЕТ була 52,60 % в групі К (завагітніла 101 пацієнтка) та 53,10 % (60 пацієнток) (p>0,05). Суммарно 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.

Дані деяких РКД показали, що при використанні протоколу з антГнРГ отримується менша кількість ооцитів та більш низькі показники настання вагітності, ніж при використанні довгого протоколу з аГнРГ [180, 181]. Нещодавно деякі дослідження, що базувалися на метааналізі, не змогли визначити істотну різницю в результатах вагітності між цими двома протоколами [182, 183]. У той же час Q. Lai et al. [184] продемонстрували суттєві докази того, що протокол з антГнРГ може мати переваги для поліпшення швидкості імплантації і частоти вагітності над довгим протоколом з аГнРГ, особливо у пацієнтів з історією багаторазових невдач лікування ЗІВ. Хоча вони підкреслили, що для підтвердження цих спостережень необхідні подальші дослідження з більшою кількістю суб'єктів та циклів стимуляції.

Крім того, деякі автори показали, що кількість якісних ембріонів і загальна кількість ембріонів в протоколі з антГнРГ була дещо вищє за довгий протокол з аГнРГ [185, 186]. Вони також підкреслили, що частота імплантації та клінічної вагітності в протоколі з антГнРГ були значно вищими, ніж у при використанні аГнРГ [185]. Вказані дослідження демонструють, що протокол з

антГнРГ може бути більш ефективним для пацієнтів з повторними невдачами у порівнянні з протоколами з аГнРГ.

Таким чином, проведене нами рестроспективне дослідження показало, що жінки з ТПБ в довгому протоколі потребують більш тривалої стимуляції з використанням більших сумарних доз рФСГ при однаковій з коротким циклом ССО кінцевій ефективності [187, 188]. Виходячі з отриманих даних, можна прийти до висновку, що оптимальним для молодих жінок з ТПБ є короткий протокол ССО й дослідження в напрямку підвищення ефективності лікування безпліддя у даної категорії жінок необхідно проводити в межах оптимізації саме даного протоколу.

На ІІ етапі дослідження проведено обстеження 250 жінок репродуктивного віку з ТПБ та 50 умовно здорових жінок, які звернулися в клініку для виконання діагностичної гістеро- та/або лапароскопії. Обстеження включало: повне клініко-лабораторне, гормональне та інструментальне обстеження. Всі пацієнтки з безпліддям методом випадкової вибірки розподілені на дві групи І (основну, n=121) та ІІ (порівняння, n=129). ІІІ групу (контрольну) склали 50 умовно здорових жінок.

Вік жінок, які звернулися для лікування безпліддя був у межах від 26 до 35 років і в середньому склав 28,65±0,24 в І групі і 29,03±0,41 років – в ІІ-й ($p>0,05$). З метою можливості порівняння даних в контрольну групу відбирались жінки того ж віку. Отже вік обстежених у ІІІ групі склав 28,97±0,56 років й вірогідно не відрізнявся від цього показнику в основній та групі порівняння ($p>0,05$). За даними інших досліджень середній вік пацієнток с ТПБ сладав 29,1±0,26 років [186].

Більшість жінок були мешканками міста (80,99 та 78,29 % відповідно по групах), службовцями (47,93 та 51,16 %) з вищою освітою (88,43 та 87,60 %) ($p>0,05$). Отримані дані співпадають з даними інших авторів, які вказують, що більшість жінок з безпліддям є службовцями (68-76%) з вищою освітою [170].

Аналіз соматичного анамнезу обстежених жінок показав, що частіше за все у них в анамнезі реєструвалися дитячі хвороби (95,87 та 92,25 % відповідно по групах, $p>0,05$). Подібні дані отримані й серед жінок контрольної групи (90,00 %, $p_{I-III,II-III}>0,05$). У частки жінок зареєстрована патологія щитоподібної залози (переважно автоімунний тіреоїдит або вузловий зоб зі збереженою функцією), причому серед пацієнток з безпліддям таких було майже вдвічі більше (14,05 % та 16,28 %, $p>0,05$) у порівнянні з гінекологічно здоровими обстеженими (8,00 %), але ця різниця виявилася статистично незначущою. Третина всіх жінок мали надмірну вагу або ожиріння (39,67; 42,63 та 36,00 % відповідно по групах, $p>0,05$).

За даними Г.Б. Дікке (2016), частота ожиріння при ТПБ складала 15,0%, а дитячі захворювання – 43% [189]. Незначна частка обстежених нами жінок мала ті чи інші захворювання шлунково-кишкового тракту (переважно хронічні гастрити) та серцево-судинної системи ($p>0,05$). Дані літератури з розповсюдження даних захворювань також різняться. Все вказане свідчить про неоднорідність виборки у різних дослідженнях та різною патологією, яка враховувалась при обробці даних.

Треба відзначити, що жінки з ТПБ в три рази частіше страждали на запальні процеси сечовидільної системи (47,93 % та 37,98 % у порівнянні з 10,00 % в контрольній групі, $p_{I,II}<0,05$). Подібна ситуація зареєстрована й щодо хронічних захворювань дихальної сиситеми (хронічні бронхіти, гайморити), а саме: 17,36 % та 19,38 % у порівнянні з 4,00 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$). Деякі дослідники відзначають більш високу розповсюдженість хронічних рецидивуючих захворюваннь верхніх дихальних шляхів (40,5%) та нижчу – сечового міхура та нирок (13,0%). Тоді як А.Ж. Керменбаєва (2015) зареєструвала частоту хронічних захворювань дихальної системи на межі 10,3%, а сечовидільної системи 19,0% [190]. Вона також відмітила високу частоту алергічної патології (19,0%). Тобто, дані разних авторів про розповсюдженість екстрагенітальної патології значно різняться, що можливо,

пов’язано з похибкою вибірки. Але всі згодні з тим, що вона сприяє розвитку трубно-перитонеального безпліддя.

Вік менархе в усіх обстежених суттєво не відрізнявся і складав 12,38±0,06; 12,29±0,064 та 12,42±0,09 років відповідно по групах (p>0,05).

Оцінка менструальної функції показала, що середня тривалість менструального циклу у обстежених жінок складала 27,64±0,12; 28,17±0,09 та 27,95±0,07 днів відповідно (p>0,05), а менструації продовжувались в середньому 4,89±0,09; 5,06±0,12 та 4,97±0,11 днів (p>0,05).

У всіх жінок менструації були регулярні. Треба відзначити, що значна частка пацієнток з безпліддям відмічали наявність болів під час менструації (26,45 та 20,93 %, p>0,05), тоді як у жінок контрольної групи таких було лише 4,65 % ($p_{I-III,I-IIII}$<0,05). При обстеженні жінок з безпліддям без розрізнення за причиною безпліддя О.В. Шестакова (2015) відмічала наявність дисменореї у 13,9% жінок [170], що майже в два рази менше за отримані нами дані. Така різниця може ути пов’язана з наявністю хронічних запальних процесів, спайок та порушення кровопостачання тазових органів у пацієнток з ТПБ.

Обстежені основної групи і групи порівняння менструації в чотири рази частіше були рясні (31,40 % та 34,11 % у порівнянні з 8,00 % в контролі, $p_{I-III,II-III}$<0,05).

Жінки групи контроля не мали гінекологічних захворювань у минулому та на час обстеження, що було критерієм включення їх до групи контролю. Тоді як всі обстежені жінки з безпліддям мали принаймні одне гінекологічне захворювання в анамнезі.

Найбільш розповсюдженими у обстежених пацієнток були запальні захворювання піхви (53,72 % та 58,91 % відповідно, p>0,05) та ЗЗОМТ (77,69 % та 68,99 %, p>0,05). Треба відзначити, що майже половина пацієнток з ЗЗОМТ в минулому мали повторні епізоди вказаної патології (45,74 % та 41,57% відповідно, p>0,05).

Дані літератури також вказують на широку розповсюдженість запальних процесів репродуктивних органів у жінок з ризними видами безпліддя (40-70%) [170, 190]. А за даними Л.Ф. Зайнетдинової (2010) [186] та Г.Б. Дікке (2016) [189], вони реєструються в 100% випадків.

Майже чверть жінок мали епізоди БВ в анамнезі (27,27 % та 22,48 %, p>0,05). Нещодавні дослідження показали, що у жінок, в яких були позитивні результати зішкрібав ендометрію хоча б на один зі збудників, асоційованих з БВ, мали значно підвищений ризик ендометриту та розвитку безпліддя [191]. Автори також підкреслили важливість враховувати наявність анаеробної флори при проведенні лікування ЗЗОМТ.

Більшість обстежених мали патологію шийки матки (71,04 % та 61,24 %, p>0,05). Що цілком співпадає з даними літератури. Так, Л.Ф. Зайнетдинова (2010) вказує, на наявність фонових захворювань шийки матки в 68,1% випадків [186].

У частки жінок (15,70 % та 20,93 %, p>0,05) були кісти яєчників (переважно функціональні). В літературі є дані про більш низьку розповсюдженість кіст в анамнезі жінок з ТПБ (5%). У кожної п’ятої обстеженої зареєстровани захворювання молочної залози (20,66 та 16,28%, p>0,05). Досить частою патологією у жінок з ТПБ були гіперпластичні процеси ендометрія та мікрополіпоз (18,18 % та 13,95 %, p>0,05). За даними літератури, в цілому гіперпластичні процеси ендометрія є найбільш розповсюдженою патологією при безплідді (22-64%) [170].

Кожна четверта обстежена мала оперативні втручання на тазових органах (26,45 % та 22,48 %, p>0,05). Інші дослідники реєстрували подібну частоту оперативних втручань на яєчниках (10-40%) [170, 186].

У обстежених пацієнток не зареєстровано таких досить розповсюджених захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, порушення менструального циклу. Це пояснюються тим, що критерієм включення в дослідження була виключно трубно-перітонеальна форма безпліддя. Саме по

цій причині у більшості з них безпліддя було вторинним (79,34 % та 75,97 %, p>0,05). Тривалість безпліддя складала від 2 до 9 років та в середньому склала 4,12±0,63 та 3,86±0,47 роки відповідно по групах (p>0,05). Отримані нами дані дещо різняться з результатами дослідження Л.Ф. Зайнетдинової (2010) яка вказує, що при ТПБ первинним воно було у 49,0% жінок, а вторинним – у 50,9% [186]. Але співпадає з даними Г.Б. Дікке (2016), яка вказує на наявність первинного безпліддя у 70,0% жінок з ТПБ [189].

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 лише 26,45 % та 29,48 % пацієнток з безпліддям, тоді як в контрольній групі таких було удвічі більше (60,00 %, $p_{I-III,II-III}<0,05$). Причому, від частки тих, які мали вагітності в анамнезі співвідношення було ще більше (33,33 % та 38,78 % у порівнянні з 83,33 % відповідно, $p_{I-III,II-III}<0,05$). Інші дослідники вказують на дещо нижчу частоту пологів в анамнезі (18%) у пацієнток з ТПБ [186].

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. Тоді як в контрольній групі таких не було ($p_{I-III,II-III}<0,05$).

Пацієнтки 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 не достовірною (p>0,05). За даними інших авторів майже третина жінок з безпліддям мала аборти в анамнезі [170]. У той час, як частота мимовільних викиднів у жінок основної та групи порівняння були в чотири рази більше (16,52 % та17,83 % у порівнянні з 4,00 %, $p_{I-III,II-III}<0,05$). У незначної частки всіх обстежених були завмерлі вагітності в анамнезі, у пацієнток з безпліддям їх було утричі більше, ця різниця виявилась не вірогідною (6,61 % та 5,43 % у порівнянні з 2,00 %, $p_{I-III,II-III}>0,05$)

Отже, аналіз анамнезу обстежених жінок показав:

1. Пацієнтки з ТПБ не мали різниці в соматичному, гінекологічному

та репродуктивному анамнезі, соціальному стан й могли бути порівняні.

2. Жінки з ТПБ частіше мають в анамнезі запальні захворювання сечовидільної системи, хронічні захворювання дихальної системи, мимовільні аборти та позаматкові вагітності, менструації в них частіше рясні та болісні.

Початкове клінічне комплексне обстеження усіх пацієнток, які були відібрані для аналізу, проводилось відповідно до алгоритмів обстеження хворих з безпліддям [192, 193], що включало збір анамнезу, первинний огляд, гінекологічне обстеження, УЗД органів малого тазу, а також висновки суміжних спеціалістів про стан соматичного здоров'я пацієнтки і відсутність протипоказань до вагітності та пологів. У жінок, що проходили в минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безпліддя, уточнювали характер наданої допомоги.

Аналіз антропометричних даних пацієнток 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 стимуляції овуляції або виношування вагітності.

Вивчення гормонального фону показало, що жінки обстежених груп не відрізнялись за рівнем основних гормонів гонадотропно-гіпофізарно-яєчникової системи ($p>0,05$). Концетрація гормонів пацієнток з ТПБ вказувала на добрий прогноз щодо результатів ССО та суттєво не відрізнялась від такої у гінекологічно здорових жінок.

За даними УЗД на 2-3-й день лікувального циклу за розмірами матки, товщиною ендометрія, ультразвуковою картиною яєчників, КАФ обстежені групи були однорідними ($p>0,05$), а жінки з безпліддям могли бути включені в цикл ССО, тому що ендометрій не перевищував 3,5 мм.

Визначення мікробіоценозу піхви проводили в циклі, що передував лікувальному. Та при виявленні порушень проводили його корекцію. 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±0,12, тоді як у пацієнток з ТПБ – 6,85±0,08 та 6,73±0,11 відповідно по групах ($p_{I-III,II-III}<0,05$). В контрольній групі середній показник Lg_{10}ЛБ склав 6,24±0,12, тоді як у пацієнток основної та групи порівняння – 5,16±0,29 й 4,97±0,38 ($p<0,05$). Відносний показник вагінальної нормобіоти у пацієнток контрольної групи за даними кількісної ПЛР у середньому дорівнював 0, тоді як в групі I був 1,33±0,46 та в групі II — 1,35±0,31 ($p<0,05$).

В урогенітальному мікробіоценозі пацієнток з ТПБ серед УПМ переважали *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp.; Candida spp.* і *Enterobacterium spp.* [194].

Ureaplasma (urealiticum+parva) виявлялася у пацієнток 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 % ($p_{I-III,II-III}<0,05$). Абсолютні концентрації в мікробіоті піхви *Ureaplasma (urealiticum+parva)* у жінок з ТПБ склали у групі I 0,89±0,23 і групі II 0,76±0,19.

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

Зміни частоти зустрічаємості та спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального тракту обстежених пацієнток з ТПБ призвели до формування дисбіозу в 78,51 % випадках в I груп і в 75,97% в II-й. Групи вірогідно не відрізнялись за розподілом станів біоценозу урогенітального тракту. Треба відзначити, що 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. Статистично значущої різниці між розподілом за видами урогенітального дисбіозу між групами I та II не зареєстровано (p>0,05).

Роль піхвового мікробіома у фертильності та ЗІВ на даний час до кінця не зрозуміла. Виникнення БВ вважається одним з ключових факторів розвитку захворювань верхніх статевих шляхів у жінок і ассоціюється з передчасними пологими, сальпінгітом і ЗЗОМТ [195]. Крім того, було показано, що відносна висока чисельність *Gardnerella* і *Ureaplasma* у вагінальному тракті, пов'язані з передчасними пологами [196]. В деяких дослідженнях показано, що такі збудники, як *Gardnerella, Prevotella* і *Sneathia, Atopobium, Peptostreptococcus, Mobiluncus, Leptotrichia, Mycoplasma*, BVAB1 та BVAB3 реєструється при трубному безплідді [197]. Це супроводжується зміщенням вагінального мікроценозу від домінування *Lactobacillus* до полімікробного мікробіому. Деякі дослідники повідомляють, що більшість пацієнтів, які проходять цикли ЗІВ, мають патологічну мікробіоту репродуктивного тракту [198].

R.W. Hyman et al. (2012) виявили, що зміщення вагінальної мікрофлори на момент перенесення ембріонів є важливим фактором успіху процедури ЗІВ й вагінальний мікробіом, що складається виключно з *Lactobacillus* дає найбільш успішний результат [199].

Метааналіз показав, що БВ значно більш поширений у жінок з безпліддям, причому жінки з трубним фактором мали вищу його поширеність порівняно з жінками з іншими причинами безпліддя. Було відзначено, що БВ не був пов'язаний зі зниженням частоти зачаття, але був пов'язаний зі значно підвищеним ризиком доклінічної втрати вагітності [62].

Таким чином, вивчення спектру біоценозу піхви у жінок з ТПБ показало, що :

- концентрація лактобактерій у вагінальному біотопі в даної категорії жінок менше ніж у здорових жінок;

- зміни спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального тракту призводять до формування у жінок з ТПБ до дисбіозу з переважанням *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp. і Enterobacterium spp.*;
- *Ureaplasma (urealiticum+parva)* виявляється майже у кожної п'ятої пацієнтки, а гриби роду *Candida spp*. – у кожної третьої;
- групи I та II гомогенні за показниками ЗБМ, абсолютної і відносної маси ЛБ, зустрічаємістю та абсолютною і відносною масою УПМ, розподілом видів та вираженістю дисбіозу.

Безпліддя впливає на психологічний стан та соціальну позицію, яку займає жінка. Якість життя жінок, що страждають від проблем з фертильністю, залежить не тільки від клініко-морфологічного діагнозу, умов і ефективності лікування, а також і від психоемоційного статусу хворої і рівня комплаєнтності. Головними стають внутрішньоособистісні суперечності та «блокування» адекватних мотивів материнства: неусвідомлений суб'єктивний страх материнства (негативне ставлення до дітонародження) при активно декларованому бажанні мати дитину [200]. Тому в межах нашого дослідження була проведена оцінка ЯЖ з використанням двох інструментів: опитувача "SF 36 Health Status Survey" та FertiQoL.

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±2,18 та 54,47±1,85 бала ($p>0,05$) [201].

ЯЖ була низькою в першу чергу за рахунок психологічного компоненту здоров’я (33,72±2,34 балів в групі I та 37,56±2,03 балів в групі II, $p>0,05$). Причому, якщо життєва активність перевищувала 50 балів (54,27±2,31 та 57,19±2,25 відповідно по групах, $p>0,05$), то оцінки за розділами соціального функціювання, емоційного компоненту та психічного

здоров’я складали лише 44,83±1,67 та 41,79±2,11; 22,56±3,24 та 24,39±3,31; 38,72±1,68 та 34,49±2,24 відповідно до розділів (p>0,05). Треба відзначити, що найнижчі оцінки були за розділом емоційного функціювання, тобто наявність проблеми з фертильністю значно впливала на емоційний стан обстежених жінок.

Опитані пацієнтки мали досить високі оцінки за шкалами фізичного функціювання (75,43±3,15 та 71,18±2,69 балів відповідно по групах, p>0,05), загального стану здоров’я (81,65±2,29 та 84,21±1,97 балів, p>0,05) та інтенсивності болю (86,37±3,25 та 81,49±2,79 балів, p>0,05). Найнижча оцінка в розділі фізичного компоненту здоров’я була за шкалою рольового функціювання (69,28±2,68 й 65,83±3,15 балів відповідно, p>0,05).

Таким чином, фізичний компонент здоров’я в цілому склав 77,34±3,16 та 74,55±2,58 балів (p>0,05). Отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров’я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну якість їх життя.

Отже, базова оцінка якості життя пацієнток з ТПБ показала її зниження за рахунок психологічного компоненту здоров’я. Можна припустити, що наявність проблем з фертильністю впливають на психологічний стан жінок, а це відбивається на їх ЯЖ.

Отримані нами дані співпадають з результатами C. Y. Cheng et al. (2018), в дослідженні яких пацієнтки також повідомляли про більш низьку ЯЖ [202]. У той же час не всі автори згодні зі зниженням ЯЖ при безплідді. Так С.М. Корнієнко (2017) вказує, що пацієнтки з безпліддям в порівнянні з фертильними жінками значимо вище оцінювали і психологічний, і фізичний компоненти свого здоров'я [128]. Так, своє соціальне функціонування безплідні пацієнтки оцінили на 12,5 бала вище. Найбільші відмінності нею виявлено в сфері емоційного функціонування. Тим не менш, вона відзначає, що чим довший був період безпліддя, тим гірше пацієнтки оцінювали своє фізичне функціонування і психічне здоров'я.

Дані цього дослідження коррреспондуються з висновками G. Ragni et al. [203] про те, що безпліддя не впливає на суб'єктивні оцінки ЯЖ, і A.R. Bakhshayesh et al. [204] про те, що бездітні жінки були більш задоволені своїми професійними досягненнями, ніж жінки з дітьми.

Інші дослідники вказують на наявність підтверджень того, що безпліддя негативно впливає на психологічне благополуччя і сексуальні стосунки між парами, але недостатньо доказів щодо впливу на подружні відносини і ЯЖ [205].

Різниця в отриманих різними дослідниками даними може бути пояснена результатами A. Keramat et al. (2014) про те, що ЯЖ у безплідних жінок безпосередньо пов'язана з їхньою самооцінкою, соціальною підтримкою, сексуальним задоволенням та подружнім задоволенням [206].

Приймаючи до уваги, що опитувач SF-36 не враховує деякі аспекти життя, психологічного стану та вплив лікування у жінок з безпліддям на соціальний стан Європейським товариством репродукції людини та ембріології та Американським товариством репродуктивної медицини для визначення якості життя безплідних жінок розроблена міжнародна анкета «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life) (2008) [154]. Анкета оцінює, зокрема, вплив безпліддя на самооцінку, емоції, загальний стан здоров’я, стосунки у шлюбі та соціальні взаємовідносини, роботу та майбутні плани на життя. Опитування пацієнток проводилось до початку лікування та по закінченні циклу стимуляції КОС.

Основна частина опитувача містить 4 групи питань. Окремо є два запитання: «Як Ви оцінюєте стан Вашого здоров’я?» та «Чи задоволені Ви якістю Вашого життя?». Більшість опитаних жінок оцінила своє здоров’я як «гарне» (80,17% та 71,32% відповідно по групах, $p>0,05$), а кожна п’ята – «не гарне/не погане» (19,83% та 28,68%, $p>0,05$). Жодна не відповіла – «погане», «дуже погане» або «дуже гарно». Тобто, в цілому, середній бал суб’єктивної оцінки стану свого здоров’я жінками з безпліддям склав 70,04±4,25 в групі I та

67,83±3,15бала в групі II (p>0,05). У той же час суб'єктивна задоволеність якістю життя в них була значно нижче: 40,50±1,25 та 41,28±2,12 бала відповідно по групах (p>0,05). Значна частка жінок відповіла на запитання «щось середнє» (61,98% та 65,12%, p>0,05), а інша частина «незадоволена» (38,02% та 34,88%, p>0,05).

Оцінка відповідей опитувача FertiQoL показала подібні відповіді.

ЯЖ в емоціональній сфері склала 50,05±2,07 та 54,17±2,10 бала (p>0,05). Треба відзначити, що найнижчі оцінки в даному розділі були на запитання «Чи роблять вас дратівливою проблеми з фертильністю?». Більшість жінок відповіли, що вони їх дуже сильно дратують.

Фізичне та психологічне здоров'я було оцінено опитаними досить високо, середній бал склав 62,70±2,25 та 58,33±2,07 відповідно по групах (p>0,05). Найнижчі оцінки були на запитання «Чи відчуваєте ви стомлення через проблеми з фертильністю?». Значна частка пацієнток відповіла «в деякій мірі».

Подібні результати були отримані на запитання щодо стосунків у парі (62,50±2,45 та 66,70±2,54 балів, p>0,05). Самий низький бал отримано на запитання: «Чи важко вам говорити з вашим партнером про свої почуття у зв'язку з безпліддям?». Основна маса опитаних вважали, що їм важко обговорювати цю проблему з чоловіком (відповідб на запитання була «дуже сильно»).

Найбільше страждала ЯЖ в жінок з безпліддям у соціальній сфері. Середня оцінка була нижче 50 балів (45,83±3,32 та 37,5±3,65 бала, 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±2,75 та 54,17±3,15 балів відповідно по групах (p>0,05). О.В. Шестакова (2015) при використанні опитувача у жінок з безпліддям SF-36 також відмітила, що всі показники шкал були трохи знижені [170].

Дослідження інших авторів також показали, що безпліддя впливає на соціальні відносини та потреби безплідних жінок, які можуть мати руйнівний вплив на якість їхнього життя [207, 208].

Таким чином, оцінка ЯЖ при використанні опитувачів SF-36 та FertiQoL виявилась подібною, але за другим опитувачем вона була дещо нижче.

Повторне опитування пацієнток з безпліддям проводилось на 5-й день після ЕТ. Треба відзначити, що оцінки опитувача SF-36 за всіма шкалами розділу фізичного здоров'я дещо знизились, але за розділами фізичного функціонування (з 75,43±3,15 до 71,18±2,56 бала, та з 71,18±2,69 до 67,29±3,04 бала відповідно у групі I та II), інтенсивності болю (з 86,37±3,25 до 82,61±2,83 бала, та з 81,49±2,79 до 79,55±2,43 бала) та загального стану здоров'я (з 81,65±2,29 до 79,83±3,46 бала, та з 84,21±1,97 до 70,32±2,46 бала) це зниження було несуттєвим ($p>0,05$). Тоді як показник рольового функціонування у групі порівняння став вірогідно меншим (56,23±1,57 бала), як відносно вихідного стану (65,83±2,15 бала), так і у порівнянні з основною групою (67,45±2,19 бала, $p<0,05$). Хоча в цілому фізичний компонент здоров'я залишився співставимим як динаміці, так і між групами ($p>0,05$).

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 функціювання відбулося майже двократне підвищення оцінок (з 22,56±3,24 до 41,35±2,67 бала, та з 24,39±3,31 до 38,25±2,26 бала відповідно у групі I та II, $p<0,05$). Треба відзначити, що статистично значущої різниці між показниками в основній та групі порівняння не зареєстровано ($p>0,05$). Це дає змогу припустити, що покращення емоційного стану відбулося за рахунок лікування як такого. Як результат вказаних змін відмічено покращення психологічного компоненту якості життя в обох обстежених групах з

33,72±2,34 до 45,86±2,59 бала, та з 37,56±2,03 до 44,61±2,42 бала відповідно ($p<0,05$).

Незважаючи на поліпшення психологічної складової, ЯЖ пацієнток з ТПБ в динаміці КОС в цілому не змінилась, хоча відмічено незначне її підвищення з 58,42±2,18 до 60,31±2,73 бала та з 54,47±1,85 до 57,23±3,17 бала відповідно по групах ($p>0,05$).

Аналіз результатів інтерв'ювання жінок з використанням опитувача FertiQoL в динаміці ССО показав, що хоча в цілому ЯЖ не змінилась, але відбулися вірогідні зміни за деякими шкалами. Так, відбулося покращення якості життя в сфері емоцій в обох групах (з 50,05±2,07 до 58,43±1,65 балів, та з 54,17±2,10 до 57,83±1,38 балів відповідно у групі I та II), але вірогідним воно виявилося лише в основній групі ($p<0,05$), тоді як статистично значущої різниці між обстеженими групами після ССО не зареєстровано ($p>0,05$).

Цікаві результати отримані за розділом психічного та фізичного здоров'я, а саме: в основній групі зареєстровано незначне збільшення оцінки за вказаним розділом (з 62,70±2,25 до 66,81±1,28 балів, $p>0,05$), тоді як в групі порівняння вона не вірогідно зменшилася (з 58,33±2,07 до 54,71±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 ($p<0,05$).

В соціальній сфері та стосунках між партнерами істотних змін не відбулося ($p>0,05$), хоча відмічена тенденція до збільшення оцінок за цими показниками (з 45,83±3,32 до 48,51±3,45 балів в соціальній сфері в групі I, та з 37,50±3,65 до 41,47±3,16 балів – в групі II; з 62,50±2,45 до 65,07±1,79 балів в сфері стосунків в групі I, та з 66,70±2,54 до 67,24±2,43 балів – в групі II).

Таким чином, визначення ЯЖ пацієнток з ТПБ дало змогу дійти до наступних висновків:

- ЯЖ була низькою в першу чергу за рахунок психологічного компоненту здоров'я;

- найнижчі оцінки були за розділом емоційного функціювання, тобто наявність проблеми з фертильністю значно впливала на емоційний стан обстежених жінок;
- отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров'я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну ЯЖ;
- фізичний компонент здоров'я в динаміці лікування залишився співставимим, хоча знизився у порівнянні з основною групою;
- відмічено покращення психологічного компоненту ЯЖ в обох обстежених групах в динаміці;
- в процесі лікування відбулося покращення ЯЖ в сфері емоцій в основній групі.

Отже, аналіз ЯЖ пацієнток з ТПБ показав, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбувається її покращення в емоційній сфері, але у жінок, яким для ССО використовувалися щодобові ін'єкції препаратів відмічається погіршення рольового функціювання. Тобто, хоча в цілому ЯЖ в процесі лікування суттєво не змінилась, при використанні рФСГ тривалої дії для ССО терапія суб'єктивно пацієнтками переноситься краще.

Відсутність уваги до емоційних та фізичних потреб пацієнтів може сприяти підвищенню рівня відмов від подальшого лікування. Недавні дослідження свідчать, що разом з ефективним медичним обслуговуванням пацієнти також шукають репродуктивну допомогу з орієнтацією на пацієнта [209, 210, 211]. Враховуючи вищевикладене, необхідно враховувати думку пацієнта щодо процесу лікування безпліддя. Репродуктивна медицина повинна зосередитися на інших вимірах якості, крім «ефективності» (частота вагітності), зокрема, на задоволеності пацієнта наданою медичною допомогою.

Тому 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±2,69 та 80,03±2,74 бала відповідно в групах I та II) й вірогідної різниці між групами не зареєстровано (p>0,05). Отриманий результат вказує на те, що більшість опитаних були задоволені якістю доступних послуг, покликаних задовольнити їх емоційні потреби; високо оцінювали якість інформації отриманої щодо отриманого лікування та самим лікуванням; були задоволені рівнем взаємодії з персоналом по лікуванню безпліддя; вважали, що медичний персонал розуміє, що вони переживають.

Інші дослідники також виявили високий рівень задоволеності пацієнтів ДРТ кліник медичною допомогою, яку вони отримували [212, 213].

У той же час оцінки щодо переносимості лікування статистично значуще вище у жінок основної групи, тобто у тих, що отримували для ССО рФСГ тривалої дії (73,35±1,78 проти 59,26±2,41 бала в групі жінок, які отримували рФСГ короткої дії, p<0,05). Іншими словами жінки групи порівняння вважали, що лікування більш негативно позначалося на їх настрої, їм важче було переносити режим прийому ліків в процесі ССО; їх більше турбував вплив, який має лікування на їх повсякденну або професійну діяльність, та побічні ефекти при прийомі ліків і проходженні курсу ССО.

Отримані співпадають з результатами інших авторів, які вказували, що застосування рФСГ тривалої дії може додатково зменшити вплив ССО на пацієнтів з ЗІВ, що підвищує їх комплаєнтність [214].

Як результат, загальна оцінка ЯЖ у зв'язку з лікуванням також була вірогідно вище в I-й групі (79,24±1,11бала) у порівнянні з II-ю групою (69,64±1,38 бала, p<0,05).

Враховуючи необхідність самостійного введення препаратів ССО пацієнтками з безпліддям й відсутність спеціального опитувача для цього, нами використано опитувач оцінки страху самоін'єкцій, розроблений для пацієнтів з діабетом. Інтерв'ювання пацієнток з ТПБ щодо відчуттів з приводу необхідності виконання самоін'єкцій препаратів для ССО 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 емоцій та призводила більш вираженого страху з приводу цього. Вони нервували щодо правильності дозування, болючості ін’єкцій, правильності часу введення препарату.

Середні оцінки за вираз «Я стаю неспокійною» були в жінок ІІ-ї групи були в 2,2 раза (0,31±0,01 у порівнянні з 0,69±0,04 бали в І-й групі, $p<0,05$); на вираз «Я відчуваю напруження» – в 3,8 раза (0,46±0,03 та 1,73±0,06 бала відповідно, $p<0,05$); «Я відчуваю страх» – в 5,7 раза (0,25±0,02 та 1,42±0,04 бала, $p<0,05$); «Я починаю турбуватися про це» – в 3,6 раза (0,51±0,04 та 1,85±0,02 бала, $p<0,05$); «Я починаю нервувати» – в 4 рази (0,24±0,01 та 0,97±0,05 бала, $p<0,05$); та «Я роздумую про це» – в 7 разів (0,16±0,03 та 1,12±0,05 бала, $p<0,05$) вище за такі в І-й групі.

Отже, страх, пов’язаний з лікуванням, був нижче у жінок, які на протязі ССО не отримували щодобових ін’єкцій препаратів для ССО.

Нами не знайдено в доступній літературі подібних досліджень щодо страху самоін’єкцій в процесі ССО в програмах ЗІВ. Існують окремі повідомлення щодо переносимості вказаних протоколів. Так, у дослідженні A. Requena et al. (2013) [215], донори ооцитів, які в попередньому циклі отримували щодобові ін’єкції рФСГ, були більш задоволені після переходу на рФСГ тривалої дії і, отже, очікується, що цей протокол також покращить комплаєнтність. Нещодавно було показано, що застосування рФСГ тривалої дії призводить до більш високого рівня зручності та комфорту, ніж рФСГ короткої дії для донора в кількості необхідних днів ін'єкцій (відповідно 3,20 та 8,55 днів; $p <0,005$) [216].

Враховуючи наявність негативних почуттів щодо процесу ССО для виявлення і оцінки тяжкості депресії і тривоги з приводу цього нами також була використана «Госпітальна шкала тревоги та депресії» (HADS). Опитування за «Госпітальною шкалою тривоги та депресії» показало, що

серед обстежених були більш виражені тривожні розлади. Причому симптоми достовірно вираженої тривоги (0-7 балів) були відсутні у 68 жінок (56,0 %) основної групи й лише у 21 (16,27 %) групи порівняння ($p<0,05$). Частота субклінічно вираженої тривоги (СКВТ, 8-10 балів за опитувачем) вірогідно не відрізнялась за групами й складала 33,88 та 50,39 % відповідно по групах ($p>0,05$). Клінічно виражена тривога (КВТ, більше 11 балів) зареєстрована лише у 12 (9,92 %) пацієнток основної групи, тоді як в групі порівняння таких було 43 (33,33 %, $p<0,05$), тобто вона реєструвалась в 3,34 рази частіше.

Якщо казати про виразність депресивних розладів, то у більшості обстежених жінок її виявлено не було (85,12 та 70,54 % відповідно в групі I та II, $p>0,05$). Тоді як у 14,87 та 29,47% зареєстровано клінічно або субклінічно виражену депресію. Іншими словами у пацієнток, яким для стимуляції використовувалися щодобові ін'єкції рФСГ в 1,98 раза частіше відмічалися депресивні розлади.

Лише в однієї 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 ($p<0,05$).

Отримані нами дані різняться з результатами дослідження О.В Шестакової (2015) [170], яка при визначенні рівня тривоги і депресії за тією ж виявила, що у всіх, досліджуваних групах у жінок з безпліддям були відсутні достовірно виражені симптоми тривоги і депресії.

Таким чином, вивчення ЯЖ, переносимості лікування, рівня страху само ін'єкцій та ступеня тривоги й депресії, пов'язаних з лікуванням показало, що при використанні рФСГ тривалої дії вказані показники суттєво краще ніж при необхідності щодобового введення рФСГ короткої дії для ССО.

На III етапі дослідження обстежені жінки методом випадкової вибірки

розподілені на дві групи I (основну, n=121) та II (порівняння, n=129). Пацієнткам основної та групи порівняння була проведена стимуляція суперовуляції та свіжий ЕТ одного ембріону. Інші отримані ембріони було вітрифіковано. 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.

В основній групі на етапі ССО з дослідження вибула одна жінка у зв'язку з розвитком гідросальпінксу, в групі порівняння дві: у однієї розвилась алергічна реакція у вигляді набряку Квінке, а у другої не отримано адекватної відповіді на ССО. Перед свіжим ЕТ ще 5 жінок були виключені зі статистичного аналізу: дві з I-ї групи (одна – з тонким ендометрієм й в однієї не отримано ооцитів) й 3 з II-ї (одна – з тонким ендометрієм й дві – у зв'язку з припиненням розвитку бластоцист). Таким чином, статистичному аналізу підвергнуто 118 пацієнток з основної й 121 – з групи порівняння.

При УЗД до початку ССО на 2-3-й день менструального циклу не зареєстровано патологічних утворень органів малого тазу. КАФ в одному яєчнику у обстежених пацієнток обох груп складала 8-12 й в середньому була 9,86±0,17 в групі I й 9,03±0,25 в групі II ($p>0,05$).

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±0,01 днів, а в в групі порівняння 10,51±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±0,39 й 20,19±0,46 відповідно по групах ($p>0,05$). Тим не менш, кількість отриманих ооцитів була вірогідно вище у групі I, а саме 17,68±0,51,– тоді як в групі II їх середнє число склало

14,58±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±0,24) відносно групи порівняння (10,16±0,19).

При проведенні аналізу якості ооцитів визначено, що в І-й групі отримано 1652 (77,78%) зрілих ооцити, а в ІІ-й групі – 1210 (62,5%, p<0,05). Треба відзначити, що серед зрілих ооцитів (m2) в обох групах лише в двох третинах випадків (1225 або 74,15% та 835 або 69,0 %, p<0,05) вони були високої якості. Тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їх структури (рис.6.1), 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 zona pellucida (44,26% т 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 виявлення наявності гранул у цитоплазмі. У той же час, як інші особливості структури зустрічалися рідше, але вірогідно частіше в групі порівняння. Так зміни форми ооциту відмічено в ній в 3 рази чпстіше (14,13 % у порівнянні з 4,68 %, p<0,05), а ооцити малого розміру – в 2,7 рази (10,13 % у порівнянні з 3,75%, p<0,05).

Значна кількість інших отриманих ооцитів було незрілими. Причому більшість незрілих ооцитів, отриманих від пацієнток основної групи були стадії m1 (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 ІІ-й групі було в 2,8 раза більше (9,37% у порівнянні з 3,39 % в І-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 у пацієнток з ТПБ показало,

що використання рФСГ тривалої дії у цих програмах дозволяє скоротити період стимуляції, отримати більшу кількість ооцитів й за структурою вони кращої якості.

За даними метааналізу, проведеного в 2015 році показано, що використання рФСГ тривалої дії та дейлі-форм рФСГ співставимі за результатами ССО [107]. Нещодавне дослідження також не виявило статистичнох різниці в тривалості ССО, кількості отриманих ембріонів та частоті фертилізації та клінічних вагітностей [217].

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 (16,28±0,27 та 12,47±0,3 відповідно по групах, $p<0,05$) та 72 години (16,04±0,19 та 12,18±0,29, $p<0,05$) суттєво не відрізнялась від кількості запліднених ооцитів (17,14±0,34 та 13,62±0,58, $p<0,05$). Але, виходячі з того, що на етапі стимуляції 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 І-й групі було в середньому на 3 більше такого в ІІ-й групі (13,67±0,43 у порівнянні з 10,29±0,54, $p<0,05$). Крім того бластоцист високої якості (АА) було також статистично значуще більше (9,42±0,75 та 5, 17±0,68 відповідно, $p<0,05$).

Аналіз якості бластоцист 120 годин показав, що в основній групі бластоцист з якістю АА 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 АС (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.

Згідно даних двох великих досліджень ENGAGE та ENSURE, кількість отриманих ембріонів та ембріонів гарної якості були подібними в при

використанні рФСГ тривалої дії та рФСГ короткої дії, тоді як середнє число кріоконсервованих ембріонів склало 4,3 (3,6) проти 3,9 (2,7) і 2,0 (3,0) проти 1,7 (2,6) [219, 220]. Деякі інші дослідники також отримали більшу кількість ембріонів на одну рандомізовану жінку в групі рФСГ тривалої дії [107].

Всі отримані ембріони в нашому дослідженні було вітрифіковано й після кількох місяців відпочинку та підготовки здійснювався ЕТ одного ембріона.

Ефективність лікування оцінювалась за результатами одного кріоЕТ та кумулятивно за частотою настання вагітності. Після першого кріоЕТ вагітність настала у 71 пацієнтки (60,2 %) основної групи, та у 53 (43,8 %) – групи порівняння ($p<0,05$). Після 2-го кріоЕТ вагітність була зареєстрована у 31 жінки (65,95%) групи I та 26 жінок (38,24%) групи II ($p<0,05$). Сумарно після 3-х кріоЕТ вагітність настала у 114 пацієнток (96,61 %) при використанні розробленого підходу, та лише у 90 (74,38%) у групі порівняння.

Дані літератури щодо частоти настання вагітності різняться. Так в одному послідженні різниця у показниках вагітності, що продовжується, була значною (20,3% проти 41,6%; $p=0,04$) й вище в групі з протоколом щодобових ин'єкцій рФСГ короткої дії. Однак, слід також відзначити, що високий показник триваючої вагітності, досягнутий в цій групі, отриманий незважаючи на більш низьку кількість отриманих ооцитів, на думку дослідників, був екстраординарним і міг бути випадковою знахідкою [217]. В дослідженні ENGAGE отримано більш високий рівень настання вагітностей [218]. Хоча частота вагітностей, які продовжуються, на цикл була схожою (38,9% і 38,1% у групах рФСГ тривалої дії і рФСГ короткої дії). Показники вагітності, досягнуті в ході дослідження ENSURE, були нижче, ніж показники, досягнуті в ENGAGE. Тривалість вагітності за цикл становила відповідно 25,4% та 34,4% у групах рФСГ тривалої дії та рФСГ короткої дії (хоча різниця не була статистично значущою, хоча мала граничну

статистичну значущість p=0.06) [219]. Враховуючи подібні характеристики стимуляції в обох групах, дослідники ENSURE вважають, що зареєстрована різниця є випадковою.

Таким чином, наше дослідження показало, що використання рФСГ тривалої дії для ССО та індивідуалізованого підходу до підготовки до кріоЕТ з урахування стану мікробіоценозу статевих органів у пацієнток з ТПБ дозволяє підвищити частоту настання вагітності в перших 3 циклах на 22,23%.

Треба відзначити, що у 4 жінок основної групи так і не вдалося отримати вагітність з використанням отриманих в результаті ССО ооцитів. В групі порівняння вагітність додатково настала у 4 пацієнток в 4-му (12,9%) та 5-му (14,81%) ЕТ. Тобто кумулятивна частота настання вагітностей склала в І-й групі 96,61 %, а в ІІ-й – 80,99%, що 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). На етапі біохімічної вагітності вагітність перервалась у 5 (4,98%) жінок І-ї групи та 8 (8,89%) – в ІІ-й (p>0,05). У першому триместрі відбувся викидень або вагітність завмерла у 11 (10,09%) та 14 (17,87%) пацієнток відповідно (p>0,05). Пізній викидень зареєстровано у 1 (1,02%) обстеженої основної групи и 3 (4,41) – групи порівняння (p>0,05). 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 рази вище в ІІ 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). Треба відзначити, що у 2 (2,06 %) вагітних І-ї групи та 5 (7,58%) – ІІ-ї відбулися передчасні пологи, тобто в 3,68 рази частіше, але різниця виявилася статистично незначущою (p>0,05).

Аналіз перебігу вагітності виявив, що групи майже не різнились за

частотою анемії вагітних (25,77 % та 32,31 %), передчасних пологів (2,06 % та 7,58 %), патології плацентації 4,12 % та 7,69 %), пієлонефриту вагітних (4,12 % та 7,69 %) та преклампсії (3,09 % та 6.15 %,p>0,05).

У той же час в групі порівняння в 1,34 раза частіше реєструвалася загроза переривання вагітності в ранні терміни, в 3,26 раза – БВ, 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).

Даних щодо перебігу вагітності у жінок з ТПБ після використання рФСГ тривалої дії та рФСГ короткої дії нами не знайдено.

Таким чином, аналіз ускладнень перебігу вагітностей у жінок з вилікованим методом ЗІВ ТПБ показав, що при індивідуалізованому підході в процесі підготовки до кріоЕТ з урахуванням стану біоценозу статевих шляхів частота ускладнень вагітності, етіологічним чинником яких може бути запальний процес, знижується в декілько разів, и це позитивно відбивається на результатах вагітності.

Вивчення стану новонароджених показало, що на 1-й хвилині від народження оцінка за шкалою Апгар була вирогідно вище у жінок основної групи (8,25±0,04 проти 7,76±0,02 бала, p<0,05), тоді як на 5-й хвилині вона суттєво не відрізнялась (p>0,05). Маса новонароджених в І-й групі була в середньому на 400 г більше (3279±10,18 й 2860±14,25 відповідно по групах, p<0,05).

Таким чином, проведене дослідження показало, що використання р ФСГ отвалої дії та індивідуалізованого підходу до кріоЕТ у жінок з ТПБ дозволяє підвищити ефективність лікування: підвищити частоту настання вагітності на 15,61% та живонароджень на 12,87%; знизити частоту ускладнень вагітності та покращити стан новонароджених при народженні.

Враховуючи високу ціну на сучасні високотехнологічні лікарські засоби, було вирішено провести фармакоекономічний аналіз. Для реалізації

поставленої мети нами були взяті середні ціни на лікарські препарати, які були застосовані для контрольованої стимуляції овуляції, в місті Києві у 2018 році.

Середня ціна корифолітропіну альфа 150 мкг склала 8011 грн, 300 ОД фолітропіну бета – 2065 грн, 5000 МО хоріонічного гонадотропіну – 388 грн. Прями витрати на лікування в I групі (DC1) склали 10464 грн, в II групі – 10713 грн. Отже показник різниці витрат (CMA) склав 249 грн.

Найбільш звичним і, можливо, найбільш корисним видом клінічних досліджень результатів лікування є аналіз ефективності і витрат [230].

Враховуючи те, що непрямі витрати (особливо на переміщення та проживання хворих) розрахувати досить складно, ми в даному дослідженні враховували лише прямі витрати на препарати для КСЯ.

Як клінічні ефекти оцінювали: загальну кількість отриманих ооцитів (Efo), кількість зрілих ооцитів ($Efom_2$), кількість бластоцист (Efb), кількість бластоцист високої якості (Efb_{AA}), кількість вагітностей (Efp) та кількість живонароджень (Efn).

Таким чином, витрати препаратів КСЯ на отримання одного ооциту склали в основній групі: CEA_I = DC/ Efo = 10464/17,68= 591,86 грн; а в групі порівняння CEA_{II} = DC/ Efo = 10713/14,58=734,77 грн, або на 24,15%. Витрати на отримання одного зрілого ооциту відповідно склали : 729,20 та 1054,43 грн, або на 44,6%; однієї бластоцисти : 771,11 та 1041,11 грн, або на 35,01%; бластоцисти високої якості: 1110,83 та 2072,15 грн, або на 53,61%; однієї вагітності 10831,16 та 14403,03 грн, або на 32,98% менше, й одного живонародження 12729,40 та 19942,66 грн, або на 56,67% менше.

Дані аналізу, проведеного Т.А. Назаренко [220], продемонстрували, що при проведенні фармакоекономічного аналізу з урахуванням всіх сценаріїв вихідних підтверджена фармакоекономічна перевага рФСГ тривалої дії у порівнянні з рФСГ короткої дії. Застосування рФСГ тривалої дії призводило до економії бюджету охорони здоров'я на лікарські препарати в середньому

на одну пацієнтку в кожному сценарії: 1) на 5%; 2) на 7%; 3) на 30%. Автор зробив висновок: застосування рФСГ тривалої дії для індукції суперовуляції є фармакоекономічно кращим, тому що призводить до економії прямих медичних витрат (при всіх розглянутих сценаріях використання) при порівнянній ефективності, меншій кількості підшкірних ін'єкцій, а також можливістю скорочення тривалості циклу стимуляції суперовуляції в порівнянні з рФСГ щоденного введення.

Подібні дані підтверджено й в інших дослідженнях. G. Barrenetxea et al. (2018) показали, що лікування рФСГ тривалої дії призвело до зниження фармакологічної вартості порівняно з рФСГ короткої дії (757,25 євро та 950,30 євро відповідно), що створює економію приблизно на 20% [221]. У той час як результати дослідження C. Calatayud et al. (2017) [216] не виявили істотної різниці в середній вартості лікування (736,18 євро в групі корифолітропіну альфа і 747,81 євро – рФСГ). Аналогічно, P. Devroey et al. (2014) [218] не виявили суттєвої різниці між вартістю лікування (1,394.3 та 1,194.0 євро, відповідно).

У недавньому дослідженні вартість лікування при врахуванні кількості отриманих ооцитів була нижчою для рФСГ тривалої дії, ніж для рФСГ короткої дії як для загальної популяції, так і для різних вікових підгруп [217].

Отже аналіз ефективності і витрат продемонстрував, що навіть якщо не враховувати непрямі витрати та витрати на ССО в жінок, які вибули з протоколу, затрати на отримання в ході ССО на одного новонародженого при використанні розробленого підходу в 1,6 раза або на 7213 грн нижче, хоча прямі затрати на ССО різняться в середньому лише на 249 грн.

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 й короткої дії та 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-рілізинг гормонів потребують більш тривалої стимуляції (11,94±0,03 проти 10,03±0,07 днів, $p<0,05$) з використанням більших сумарних доз рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (2140,13±18,24 проти 1821,54±23,10 МО, $p<0,05$) при однаковій кінцевій ефективності з коротким протоколом з антагоністами гонадотропін-рілізинг 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±0,01 проти 10,51±0,03 днів, p<0,05), а кількість отриманих ооцитів вище (17,68±0,51 проти 14,58±0,25, p<0,05), як і кількість зрілих ооцитів (14,35±0,24 проти 10,16±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 (АА) після введення рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону тривалої дії було більше (13,67±0,43 проти 10,29±0,54, p<0,05; 9,42±0,75 проти 5,17±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±2,07 до 58,43±1,65 бала, $p<0,05$), а при використанні рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону короткої дії відбулося її погіршення за рахунок рольового функціювання (56,23±1,57 проти 67,45±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±1,11 проти 69,64±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 рілізінг 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 й вітрифікації бластоцист необхідно оцінювати стан мікробіоценозу піхви й проводити його індивідуалізовану корекцію перед здійсненням кріоембріотрансферу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Камінський ВВ, редактор. Біотехнологія запліднення ін вітро (одна з методик ДРТ): науковий посібник. 2-ге вид. доповн. та перероб. К.: Світ Успіху, 2014. 312 с.

2. Юзько АМ. Женское бесплодие трубного происхождения: (обзор литературы). Здоровье женщины. 2017;2: 126-131.

3. Юзько ОМ. Трубне безпліддя: практичний погляд на проблему. Жіночий лікар. 2017;2(82):60-65.

4. Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок з ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1: 37-41.

5. Nosenko OM, Seylova AI. Embryological results in married couples with combination of male and female factors. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(1):519-534. eISSN 2391-8306. DOI 10.5281/ zenodo.3612171.

6. Вдовиченко СЮ, Інсарова КС. Родинно-орієнтовані технології у жінок із безпліддям в анамнезі. Репродуктивное здоровье женщины. 2020; 43(3):21-23.

7. Saadati N, Nikbakht R, Sattari A, Amininezhad FS. Spontaneous pregnancies and determinant factors in infertility: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. 2020 Oct 13;18(10):905-910. doi: 10.18502/ijrm.v13i10.7775.

8. Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. Adv Med Sci. 2020; 65: 93–96.

9. Дахно ФВ. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації. Здоров’я України. 2011;12:10.

10. Михайлишин ЛО. Причини і профілактика повторних негативних спроб запліднення in vitro. Репродуктивная ендокринологія. 2013;11(3):51-60.

11. Козуб МІ, Риженко ЮВ, Сокол МП. 30 річний клінічний досвід відновлення репродуктивної функції пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям. Збірник наукових праць Асоціаціїї акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро, 2019; 1(43):52-59.

12. Риженко ЮВ. Оптимізація методики лікування і реабілітації хворих з безпліддям, зумовленим запальними захворюваннями додатків матки [дисертація]. Харків: Харківський національний медичний університет; 2018. 212 с.

13. Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 23;1(1):CD006415. doi: 10.1002/14651858.CD006415.pub3.

14. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 22;10:CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub4.

15. Булавенко ОВ, Коцюбська ІЮ. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі ЕКЗ в жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Репродуктивна ендокринологія. 2016;32(6):64-68.

16. Сорокина ЯН. Прогноз результативности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии [диссертация]. Новокузнецк: Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей ФГБО УДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ; 2019. 120 с.

17. Локшин ВН, Джусубалиева ТМ, редакторы. Клиническая практика в репродуктивной медицине: руководство для врачей. Алматы: MedMedia Казахстан; 2015.464 с.

18. Сыркашева АГ, Ибрагимова ЭО. Применение комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона / лютеинизирующего гормона. Медицинский совет. 2016;12:74-78. doi:10.21518/2079-701X-2016-12-74-78.

19. Kahyaoğlu S, Yılmaz B, Işık AZ. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017 Mar 15;18(1):48-55. doi: 10.4274/jtgga.2016.0107.

20. Mahmoud Youssef MA, van Wely M, Aboulfoutouh I, El-Khyat W, van der Veen F, Al-Inany H. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012;97:876–85. 10.1016/j.fertnstert.2012.01.092.

21. Domar A, Gordon K, Garcia-Velasco J, La Marca A, et al. Understanding the perceptions of and emotional barriers to infertility treatment: a survey in four European countries. Hum Reprod. 2012;27:1073-1079.

22. Huppelschoten AG, van Dongen AJ, Verhaak CM, Smeenk JM, Kremer JA, Nelen WL. Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. Hum Reprod. 2013 Aug;28(8):2168-76. doi: 10.1093/humrep/det239.

23. Quant HS, Zapantis A, Nihsen M, Bevilacqua K, Jindal S, Pal L. Reproductive implications of psychological distress for couples undergoing IVF. J Assist Reprod Genet. 2013 Nov;30(11):1451-8. doi: 10.1007/s10815-013-0098-7.

24. Luk BH, Loke AY. The Impact of Infertility on the Psychological Well-Being, Marital Relationships, Sexual Relationships, and Quality of Life of Couples: A Systematic Review. J Sex Marital Ther. 2015;41(6):610-25. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789. 320

25. Karabulut A, Özkan S, Oğuz N. Predictors of fertility quality of life (FertiQoL) in infertile women: analysis of confounding factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):193-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.029.

26. Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani Samani R. Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. Psychol Health Med. 2017 Feb;22(2):145-151. doi: 10.1080/13548506.2016.1153681.

27. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2018.03.012.

28. Ruggeri M, Cannas S, Cubeddu M, Molicotti P, Piras GL, Dessole S, et al. Bacterial agents as a cause of infertility in humans. New Microbiol. 2016;39:206–209.

29. Chayachinda C, Rekhawasin T. Reproductive outcomes of patients being hospitalised with pelvic inflammatory disease. J Obstet Gynaecol. 2017;37:228–232. doi: 10.1080/01443615.2016.1234439.

30. Krauss-Silva L, Almada-Horta A, Alves MB, Camacho KG, Moreira ME, Braga A. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: Prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14(107). doi: 10.1186/1471-2393-14-107.

31. Ona S, Molina RL, Diouf K. Mycoplasma genitalium: An overlooked sexually transmitted pathogen in women? Infect Dis Obstet Gynecol. 2016;2016 (4513089). doi: 10.1155/2016/4513089.

32. Радзинский ВЕ, редактор. Бесплодный брак: версии и контраверсии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 404 с.

33. Сергиеня ОВ. Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике морфо-функциональных изменений органов малого таза у женщин при бесплодии [диссертация]. Санкт-Петербург: ФГБУ «Национальный медицинский цент имени ВА Алмазова» МЗ РФ; 2020. 152 с.

34. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jan;216(1):1-9. doi:

10.1016/j.ajog.2016.08.008.

35. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. Am Fam Physician. 2015;91:308–314.

36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2015;103:e37-43.

37. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.

38. Shen H, Cai M, Chen T, Zheng D, Huang S, Zhou M, et al. Factors affecting the success of fallopian tube recanalization in treatment of tubal obstructive infertility. J Int Med Res. 2020 Dec;48(12):300060520979218. doi: 10.1177/0300060520979218. 71

39. Sharma JB. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. J Obstet Gynaecol India. 2015 Dec;65(6):362-71. doi: 10.1007/s13224-015-0780-z.

40. Khanum S, Ahmed J, Rahim M, Sultana N, Begum R. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. BIRDEM Med J. 2014;4(1):33–7. doi: 10.3329/birdem.v4i1.18551.

41. Huai P, Li F, Chu T, Liu D, Liu J, Zhang F. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2020 Aug 8;20(1):589. doi: 10.1186/s12879-020-05307-w.

42. Sukatendel K, Mayniar TE, Aboet A, Adela CA, Lumbanraja S, Ichsan TM, et al. Relationship between Chlamydia Trachomatis Infection with Patency Tubal and Non-Patency Tubal Occurrence in Infertile Women. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Oct 14;7(20):3437-3442. doi: 10.3889/oamjms.2019.440. 36

43. World Health Organization. WHO Guidelines for The Treatment of Chlamydia Trachomatis. Geneva: Switzerland; 2016. p.6.

44. Kiguen AX, Marrama M, Ruiz S, Estofan P, Venezuela RF, Mosmann JP, et al. Prevalence, risk factors and molecular characterization of chlamydia trachomatis in pregnant women from Cordoba, Argentina: a prospective study. PLoS One. 2019;14(5):e217245.

45. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?sequence = 5&isAllowed=y.

46. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae—2014. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control. 2014;63:1.

47. Steiner AZ, Diamond MP, Legro RS, Schlaff WD, Barnhart KT, Casson PR, et al. Chlamydia trachomatis immunoglobulin G3 seropositivity is a predictor of reproductive outcomes in infertile women with patent fallopian tubes. Fertil Steril. 2015 Dec;104(6):1522-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.022.

48. Collins AM, Jackson KJ. A Temporal Model of Human IgE and IgG Antibody Function. Front Immunol. 2013 Aug 9;4:235. doi: 10.3389/fimmu.2013.00235.

49. Coppus SF, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJ, Hompes PG, et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3061-7. doi: 10.1093/humrep/der307.

50. Hill SA, Masters TL, Wachter J. Gonorrhea - an evolving disease of the new millennium. Microb Cell. 2016 Sep 5;3(9):371-389. doi: 10.15698/mic2016.09.524.

51. Shaughnessy J, Ram S, Rice PA. Biology of the Gonococcus: Disease and Pathogenesis. Methods Mol Biol. 2019;1997:1-27. doi: 10.1007/978-1-4939-9496-0_1.

52. Moore MS, Golden MR, Scholes D, Kerani RP. Assessing Trends in Chlamydia Positivity and Gonorrhea Incidence and Their Associations With the Incidence of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregancy in Washington State, 1988-2010. Sex Transm Dis. 2016;43(1):2–8.

53. Idahl AJM, Olofsson JI, Fredlund H. Mycoplasma genitalium serum antibodies in infertile couples and fertile women. Sex Transm Infect. 2015 Dec;91(8):589-91. doi: 10.1136/sextrans-2015-052011.

54. Wiesenfeld HC, Manhart LE. Mycoplasma genitalium in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen. J Infect Dis. 2017 Jul 15;216(suppl_2):S389-S395. doi: 10.1093/infdis/jix198.

55. Baczynska A, Funch P, Fedder J, Knudsen HJ, Birkelund S, Christiansen G. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis – in vitro organ culture study. Hum Reprod. 2007 Apr;22(4):968-79. doi: 10.1093/humrep/del455.

56. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019 Aug 1;97(8):548-562P. doi: 10.2471/BLT.18.228486.

57. Mielczarek E, Blaszkowska J. Trichomonas vaginalis: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. Infection. 2016 Aug;44(4):447-58. doi: 10.1007/s15010-015-0860-0.

58. Coleman JS, Gaydos CA, Witter F. Trichomonas vaginalis vaginitis in obstetrics and gynecology practice: new concepts and controversies. Obstet Gynecol Surv. 2013 Jan;68(1):43-50. doi: 10.1097/OGX.0b013e318279fb7d.

59. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2014 Jun;41(6):369-76. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000134.

60. Liu L, Tong X, Jiang L, Li TC, Zhou F, Zhang S. A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome

undergoing IVF treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 May;176:178-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.041.

61. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W, Wei L, Chen Y, et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 Nov 9;17(1):714. doi: 10.1186/s12879-017-2812-z.

62. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins WP. Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jan;51(1):87-93. doi: 10.1002/uog.17550.

63. Xiong YQ, Mo Y, Luo QM, Huo ST, He WQ, Chen Q. The risk of human papillomavirus infection for spontaneous abortion, spontaneous preterm birth, and pregnancy rate of assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Obstet Investig. 2018;83:417–427. doi: 10.1159/000482008.

64. Yuan S, Qiu Y, Xu Y, Wang H. Human papillomavirus infection and female infertility: A systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020;40:229–237. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.10.019.

65. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, Gajer P, Ma B, Humphrys MS, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. Mucosal Immunol. 2017;10:1310–1319. doi: 10.1038/mi.2016.129.

66. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy. Viruses. 2017;9:254. doi: 10.3390/v9090254.

67. Van Oostrum N, de Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013;28:1809–1815. doi: 10.1093/humrep/det096.

68. Depuydt CE, Donders GGG, Verstraete L, Broeck DV, Beert JFA, Salembier G, et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce

clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril. 2019;111:1135–1144. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.002.

69. Mancini F, Vescio F, Mochi S, Accardi L, di Bonito P, Ciervo A. HPV and Chlamydia trachomatis coinfection in women with Pap smear abnormality: baseline data of the HPV Pathogen ISS study. Infez Med. 2018 Jun 1;26(2):139-144.

70. Heidarpour M, Derakhshan M, Derakhshan-Horeh M, Kheirollahi M, Dashti S. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2017;43:135–139. doi: 10.1111/jog.13188.

71. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. Indian J Med Res. 2017 Apr;145(4):425-436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.

72. Moragianni D, Dryllis G, Andromidas P, Kapeta-Korkouli R, Kouskouni E, Pessach I, et al. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization. Biomed Rep. 2019 Apr; 10(4):231-237. doi: 10.3892/br.2019.1194.

73. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. Semin Reprod Med. 2014 Jan;32(1):35-42. doi: 10.1055/s-0033-1361821.

74. Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, et al. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Jul 14;10:350. doi: 10.3389/fcimb.2020.00350.

75. Durugbo II, Nyengidiki TK, Bassey G, Wariso KT. Bacterial vaginosis among women with tubal factor infertility in Nigeria. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Nov;131(2):133-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.031.

76. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause

pelvic inflammatory disease? Sex Transm Dis. 2013 Feb;40(2):117-22. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.

77. Karaca A, Unsal G. Psychosocial problems and coping strategies among Turkish women with infertility. Asian Nurs Res. 2015;9:243–250. 10.1016/j.anr.2015.04.007.

78. Hsu LC, Tsui KH, Wei JC, Yip HT, Hung YM, Chang R. Female Human Papillomavirus Infection Associated with Increased Risk of Infertility: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 7;17(18):6505. doi: 10.3390/ijerph17186505.

79. Al-Omari MH, Obeidat N, Elheis M, Khasawneh RA, Gharaibeh MM. Factors Affecting Pregnancy Rate Following Fallopian Tube Recanalization in Women with Proximal Fallopian Tube Obstruction. J Clin Med. 2018 May 10;7(5):110. doi: 10.3390/jcm7050110.

80. Саєнко АІ. Клінічна характеристика безплідних жінок з невдалими імплантаціями, які мають гарну відповідь в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014:19(2): 99-104.

81. Чайка ВК, Чайка АВ, Носенко ЕН, Сусликова ЛВ, Гюльмамедова ИД, Дорошенко ВЭ и др. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография. Донецк: Ноулидж, 2011. 243 с.

82. Саєнко АІ. Відновлення функціональної активності ендометрія у безплідних жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Одеса: Одеський національний медичний університет, 2015. 209 с.

83. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Apr 24;12(4):e0175985. doi: 10.1371/journal.pone.0175985.

84. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, Anvar Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. Iran J Med Sci. 2018 May;43(3):248-260.

85. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility. 2011;95(1):164–169. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.068.

86. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2006;12(6):651–671. doi: 10.1093/humupd/dml038.

87. Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. Fertility and sterility. 2005;83(2):321–330. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.076.

88. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. The Cochrane database of systematic reviews. 2006;3:Cd001750. doi: 10.1002/14651858. CD001750.pub2.

89. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews. 2011;5:Cd001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3.

90. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted

reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;4:Cd001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.

91. Bergandi L, Canosa S, Carosso AR, Paschero C, Gennarelli G, Silvagno F, et al. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Jun 27;13(7):136. doi: 10.3390/ph13070136.

92. Beydoun HA, Stadtmauer L, Zhao Y. Impact of polycystic ovary syndrome on selected indicators of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment success. J Womens Health. 2015;18:717-723.

93. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Aug 15;6(9):1903-10.

94. Petanovski Z, Dimitrov G, Aydin B, Hadzi-Lega M, Sotirovska V, Suslevski D, et al. Recombinant FSH versus HP-HMG for controled ovarian stimulation in intracitoplasmic sperm injection cycles. Med Arh. 2011;65(3):153-6. doi: 10.5455/medarh.2011.65.153-156.

95. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;(7):CD009577. doi: 10.1002/14651858.CD009577.

96. European Medicines Agency Elonva: Corifollitropin Alfa. (2015). Available online at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/PAR/elonva (accessed March 10, 2019).

97. Barrenetxea G, García-Velasco JA, Aragón B, Osset J, Brosa M, López-Martínez N, et al. Comparative economic study of the use of corifollitropin alfa and daily rFSH for controlled ovarian stimulation in older patients: Cost-minimization analysis based on the PURSUE study. Reprod Biomed Soc Online. 2018 Feb 21;5:46-59. doi: 10.1016/j.rbms.2018.01.001.

98. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jul 3;10:429. doi: 10.3389/fendo.2019.00429.

99. Boostanfar R, Shapiro B, Levy M, Rosenwaksm Z, Witjes H, Stegmann BJ, et al. Large, comparative, randomized double-blind trial confirming noninferiority of pregnancy rates for corifollitropin alfa compared with recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist controlled controlled ovarian stimulation protocol in older patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015 Jul;104(1):94-103.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.018.

100. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2014;9(9):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0106854.

101. Мартазанова БА, Мишиева НГ, Абубакиров АН. Замена триггера овуляции как метод профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников. Акушерство и гинекология. 2014;5:15-18.

102. Stimpfel M, Vrtacnik-Bokal E, Pozlep B, Virant-Klun I. Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients. Int J Endocrinol. 2015;2015:385049. doi: 10.1155/2015/385049.

103. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.

104. Lee JE, Kim SD, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation. Clin Exp Reprod Med. 2011 Dec;38(4):234-7. doi:

10.5653/cerm.2011.38.4.234.

105. Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. Reprod Biol Endocrinol. 2012 Apr 27;10:33. doi: 10.1186/1477-7827-10-33.

106. Горшкова АГ, Долгушина НВ, Макарова НП, и др. Факторы риска развития дисморфизмов ооцитов в программах вспомогательных репродуктивних технологий. Акушерство и гинекология. 2015;5:66-73.

107. Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. J Ovarian Res. 2015 Jun 3;8:33. doi: 10.1186/s13048-015-0160-4.

108. Agostini F, Monti F, Andrei F, Paterlini M, Palomba S, La Sala GB. Assisted reproductive technology treatments and quality of life: a longitudinal study among subfertile women and men. J Assist Reprod Genet. 2017 Oct;34(10):1307-1315. doi: 10.1007/s10815-017-1000-9.

109. Kitchen H, Aldhouse N, Trigg A, Palencia R, Mitchell S. A review of patient-reported outcome measures to assess female infertility-related quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2017 Apr 27;15(1):86. doi: 10.1186/s12955-017-0666-0.

110. Li Y, Zhang X, Shi M, Guo S, Wang L. Resilience acts as a moderator in the relationship between infertility-related stress and fertility quality of life among women with infertility: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2019 Feb 15;17(1):38. doi: 10.1186/s12955-019-1099-8.

111. Qiao J, Feng HL. Assisted reproductive technology in China: compliance and non-compliance. Transl Pediatr. 2014;3:91. 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.06.

112. Zarif Golbar Yazdi H, Aghamohammadian Sharbaf H, Kareshki H, Amirian M. Psychosocial Consequences of Female Infertility in Iran: A Meta-

Analysis. Front Psychiatry. 2020 Nov 5;11:518961. doi: 10.3389/fpsyt.2020.518961.

113. Karaca N, Karabulut A, Ozkan S, Aktun H, Orengul F, Yilmaz R, et al. Effect of IVF failure on quality of life and emotional status in infertile couples. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:158–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.017.

114. Domar AD, Gross J, Rooney K, Boivin J. Exploratory randomized trial on the effect of a brief psychological intervention on emotions, quality of life, discontinuation, and pregnancy rates in in vitro fertilization patients. Fert Steril. 2015;104:440–451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.009.

115. Schweiger U, Schweiger JU, Schweiger JI. Mental disorders and female infertility. Arch Psychol. 2018;2:1–4. doi: 10.31296/aop.v2i6.73.

116. Biringer E, Kessler U, Howard LM, Pasupathy D, Mykletun A. Anxiety, depression and probability of live birth in a cohort of women with self-reported infertility in the HUNT 2 Study and Medical Birth Registry of Norway. J Psychosom Res. 2018;113:1–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.001.

117. Luk BH-K, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. J Sex Marital Therapy. 2015;41:610–25. doi:10.1080/0092623X.2014.958789.

118. Winkelman WD, Katz PP, Smith JF, Rowen TS, Group IOPP. The sexual impact of infertility among women seeking fertility care. Sex Med. 2016;4:e190–e7. doi: 10.1016/j.esxm.2016.04.001.

119. Ozan YD, Okumuş H. Effects of nursing care based on Watson's theory of human caring on anxiety, distress, and coping, when infertility treatment fails: a randomized controlled trial. J Caring Sci. 2017;6:95 doi: 10.15171/jcs.2017.010.

120. Moeenizadeh M, Zarif H. The efficacy of well-being therapy for depression in infertile women. Int J Fertil Steril. 2017;10:363–70. doi:

10.22074/ijfs.2016.5087.

121. Toftager M, Sylvest R, Schmidt L, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, et al. Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1,023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols. Fertil Steri. 2018;109:154–64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.020.

122. Ma F, Cao H, Song L, Liao X, Liu X. Effects of comprehensive care on mood and quality of life in infertile patients. Int J Clin Exp Med. 2018;11:4072–9.

123. Корниенко СМ. Личностный аспект качества жизни бесплодных и фертильных женщин позднего репродуктивного возраста с патологией эндометрия. Охрана материнства и детства. 2017;1(29):40-46.

124. Наконечна АВ. Стан емоційної сфери жінок із безпліддям при повторному застосуванні протоколу екстракорпорального запліднення. Український медичний часопис. 2018;6(2):134-187.

125. Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani SR. Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. Psychol Health Med. 2017;22:145–151. doi: 10.1080/13548506.2016.1153681.

126. Bhamani SS, Zahid N, Zahid W, Farooq S, Sachwani S, Chapman M, et al. Association of depression and resilience with fertility quality of life among patients presenting to the infertility centre for treatment in Karachi, Pakistan. BMC Public Health. 2020 Oct 23;20(1):1607. doi: 10.1186/s12889-020-09706-1.

127. Mohebbi SF, Ali Mohammadzadeh K. Systematic review of the etiology of the infertility on Iranian domestic published articles between 1999 and 2013. Med Sci J. 2016;26:1–15.

128. Корниенко СМ. Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период. Здоровье женщины. 2017;2(118):118-121.

129. Jahromi BN, Mansouri M, Forouhari S, Poordast T, Salehi A. Quality of Life and Its Influencing Factors of Couples Referred to An Infertility Center in Shiraz, Iran. International Journal of Fertility and Sterility. 2018 Jan;11(4):293-297. doi: 10.22074/ijfs.2018.5123.

130. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – a guide for fertility staff. Hum Reprod. 2015;30:1–11. doi: 10.1093/humrep/dev177.

131. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann T, Fauser BC, Verhaak CM. Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. Hum Reprod. 2012;27:941–950. doi: 10.1093/humrep/der467.

132. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, Fleck MP, Knauth D, Passos EP. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2010;31:101–110. doi: 10.3109/0167482X.2010.481337.

133. Martins MV, Basto-Pereira M, Pedro J, Peterson B, Almeida V, Schmidt L, et al. Male psychological adaptation to unsuccessful medically assisted reproduction treatments: a systematic review. Hum Reprod Update. 2016;22(4):466–78.

134. Smith NK, Madeira J, Millard HR. Sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. J Sex Med. 2015;12:985–993. doi: 10.1111/jsm.12824.

135. Karaca N, Karabulut A, Ozkan S, Aktun H, Orengul F, Yilmaz R, et al. Effect of IVF failure on quality of life and emotional status in infertile couples. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:158–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.017.

136. Verhaak CM, Smeenk JMJ, Evers AWM, Kremer JAM, Kraaimaat FW, Braat DDM. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of

25 years of research. Hum Reprod Update. 2007;13:27–36. doi: 10.1093/humupd/dml040.

137. Domar AD, Gross J, Rooney K, Boivin J. Exploratory randomized trial on the effect of a brief psychological intervention on emotions, quality of life, discontinuation, and pregnancy rates in in vitro fertilization patients. Fert Steril. 2015;104:440–451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.009.

138. Chan CHY, Lau HPB, Tam MYJ, Ng EHY. A longitudinal study investigating the role of decisional conflicts and regret and short-term psychological adjustment after IVF treatment failure. Hum Reprod. 2016;31:2772–2780. doi: 10.1093/humrep/dew233.

139. Moura-Ramos M, Gameiro S, Canavarro MC, Soares I. Assessing infertility stress: re-examining the factor structure of the Fertility Problem Inventory. Hum Reprod. 2011;27:496–505. doi: 10.1093/humrep/der388.

140. Monti F, Agostini F, Paterlini M, Andrei F, De Pascalis L, Palomba S, et al. Effects of assisted reproductive technology and of women's quality of life on depressive symptoms in the early postpartum period: a prospective case-control study. Gynecol Endocrinol. 2015;31:374–378. doi: 10.3109/09513590. 2014.1000850. 137

141. Heredia M, Tenías JM, Rocio R, Amparo F, Calleja MA, Valenzuela JC. Quality of life and predictive factors in patients undergoing assisted reproduction techniques. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;167:176–180. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.011.

142. Rashidi B, Montazeri A, Ramezanzadeh F, Shariat M, Abedinia N, Ashrafi M. Health-related quality of life in infertile couples receiving IVF or ICSI treatment. BMC Health Serv Res. 2008;8:186. doi: 10.1186/1472-6963-8-186.

143. Mousavi SA, Masoumi SZ, Keramat A, Pooralajal J, Shobeiri F. Assessment of questionnaires measuring quality of life in infertile couples: a systematic review. J Reprod Infertil. 2013;14(3):110-119.

144. Bakhtiyar K, Beiranvand R, Ardalan A, Changaee F, Almasian M, Badrizadeh A, et al. An investigation of the effects of infertility on Women's quality of life: a case-control study. BMC Womens Health. 2019 Sep 4;19(1):114. doi: 10.1186/s12905-019-0805-3.

145. Coward RM, Stetter C, Kunselman A, Trussell JC, Lindgren MC, Alvero RR, et al. Reproductive Medicine Network. Fertility Related Quality of Life, Gonadal Function and Erectile Dysfunction in Male Partners of Couples with Unexplained Infertility. J Urol. 2019 Aug;202(2):379-384. doi: 10.1097/JU.0000000000000205.

146. Sexty RE, Griesinger G, Kayser J, Lallinger M, Rösner S, Strowitzki T, et al. Psychometric characteristics of the FertiQoL questionnaire in a German sample of infertile individuals and couples. Health Qual Life Outcomes. 2018 Dec 17;16(1):233. doi: 10.1186/s12955-018-1058-9.

147. Donarelli Z, Lo Coco G, Gullo S, Salerno L, Marino A, Sammartano F, et al. The Fertility Quality of Life Questionnaire (FertiQoL) Relational subscale: psychometric properties and discriminant validity across gender. Hum Reprod. 2016 Sep;31(9):2061-71. doi: 10.1093/humrep/dew168.

148. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Dec 2;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y.

149. Morgan A, Kettle R, Ainsworth N, Peploe K, Huntley J. NICE public health guidance update. Journal of Public Health. 2013;35(4):628-629.

150. Чайка АВ, Носенко ОМ, Остапенко ОІ, Суслікова ЛВ, Подольський ВВ, Рутинська ГВ. Метод діагностики бактеріального вагінозу за допомогою комплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу: Методичні рекомендації. Київ; 2010. 24 с.

151. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort

study. BMC Womens Health. 2016 Sep 5;16(1):60. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3.

152. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. 2016 Oct 4;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.

153. Туремуратова МА, Игисинов НС, Нугманова ГФ. Оценка качества жизни пациентов в акушерско-гинекологической практике. Молодой ученый. 2011; 4:2:145-148.

154. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2084-91. doi: 10.1093/humrep/der171.

155. Brod M, Verhaak CM, Wiebinga CJ, Gerris J, Hoomans EH. Improving clinical understanding of the effect of ovarian stimulation on women's lives. Reprod Biomed Online. 2009 Mar;18(3):391-400. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60098-3.

156. Snoek FJ, Mollema ED, Heine RJ, Bouter LM, van der Ploeg HM. Development and validation of the diabetes fear of injecting and self-testing questionnaire (D-FISQ): first findings. Diabet Med. 1997 Oct;14(10):871-6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199710)14:10<871:AID-DIA457>3.0.CO;2-Y.

157. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

158. Купраш ЛП, Гріненко ЮО. Фармакоекономічний аналіз медикаментозної терапії в умовах стаціонару. Рациональная фармакотерапия. 2014;3(32):17-20.

159. Mennini FS, Marcellusi A, Viti R, Bini C, Carosso A, Revelli A, Benedetto C. Probabilistic cost-effectiveness analysis of controlled ovarian stimulation with recombinant FSH plus recombinant LH vs. human menopausal

gonadotropin for women undergoing IVF. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Jul 18;16(1):68. doi: 10.1186/s12958-018-0386-2.

160. van Eekelen R, Eijkemans MJ, Mochtar M, Mol F, Mol BW, Groen H, et al. Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment? Hum Reprod. 2020 Sep 2;35(9):2037–2046. doi: 10.1093/humrep/deaa158.

161. Darvishi A, Goudarzi R, Zadeh VH, Barouni M. Cost-benefit Analysis of IUI and IVF based on willingness to pay approach; case study: Iran. PLoS One. 2020 Jul 14;15(7):e0231584. doi: 10.1371/journal.pone.0231584.

162. Johansson M, Hardarson T, Lundin K. There is a cutoff limit in diameter between a blastomere and a small anucleate fragment. J Assist Reprod Genet. 2003 Aug;20(8):309-13. doi: 10.1023/a:1024805407058.

163. Gardner DK. On the reduction of high-order multiple pregnancies. J Assist Reprod Genet. 1999 Jan;16(1):6-7. doi: 10.1023/a:1022533310058.

164. Багатько ОВ. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;4(78):5-11.

165. Anyalechi GE, Hong J, Kreisel K, Torrone E, Boulet S, Gorwitz R, et al. Self-Reported Infertility and Associated Pelvic Inflammatory Disease Among Women of Reproductive Age-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2013-2016. Sex Transm Dis. 2019 Jul;46(7):446-451. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000996.

166. Ingerslev K, Hogdall E, Schnack TH, Skovrider-Ruminski W, Hogdall C, Blaakaer J. The potential role of infectious agents and pelvic inflammatory disease in ovarian carcinogenesis. Infect Agent Cancer. 2017 May 18;12:25. doi: 10.1186/s13027-017-0134-9.

167. Tao X, Ge SQ, Chen L, Cai LS, Hwang MF, Wang CL. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory

disease: a population-based nested controlled study. Clinics (Sao Paulo). 2018 Aug 9;73:e364. doi: 10.6061/clinics/2018/e364.

168. Лызикова ЮА. Клинические особенности трубно-перитонеального бесплодия. Проблемы здоровья и экологии. 2006;11:30-34.

169. Al-Husban N, Elayyan Y, El-Qudah M, Aloran B, Batayneh R. Surgical adhesions among women undergoing laparoscopic gynecological surgery with or without adhesiolysis - prevalence, severity, and implications: retrospective cohort study at a University Hospital. Ther Adv Reprod Health. 2020 May 11;14:2633494120906010. doi: 10.1177/2633494120906010.

170. Шестакова ОВ, Тетелютина ФК. Качество жизни и особенности психоэмоционального состояния в супружеской паре при бесплодном браке. Современные проблемы науки и образования. 2015;6. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23337.

171. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2018 Dec;110(7):1328-1337. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.022.

172. Jin XY, Li C, Xu W, Liu L, Wei ML, Fei HY, et al. Factors associated with the incidence of ectopic pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatment. Chin Med J (Engl). 2020 Sep 5;133(17):2054-2060. doi: 10.1097/CM9.0000000000001058.

173. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. J Assist Reprod Genet. 2008 Aug;25(8):365-74. doi: 10.1007/s10815-008-9249-7.

174. Mokhtar S, Sadeghi MR, Akhondi MM, Zafardoust S, Badenush B, Fatemi F, et al. ART Outcomes in GnRH Antagonist Protocol (Flexible) and Long GnRH Agonist Protocol during Early Follicular Phase in Patients with Polycystic

Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. J Reprod Infertil. 2015 Jul-Sep;16(3):148-54.

175. Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, Paraskevaidis E. A prospective randomized study comparing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. Fertil Steril. 2005 May;83(5):1354-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.060.

176. Кулаков ВИ, Леонов БВ, редакторы. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. М., Медицинское информационное агентство; 2000. 782 с.

177. Chappel SC. Heterogeneity of follicle stimulating hormone: control and physiological function. Hum Reprod Update. 1995 Sep;1(5):479-87. doi: 10.1093/humupd/1.5.479.

178. Gardner DG, Shoback DM, editors. Greenspan's Basic And Clinical Endocrinology. 10th ed. Lange; 2017. 944 p.

179. Rabe T, Diedrich K, Strowitzki T. Manual on Assisted Reproduction. 2nd update Edition. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 665 p.

180. Kim CH, You RM, Kang HJ, Ahn JW, Jeon I, Lee JW, et al. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. Clin Exp Reprod Med. 2011 Dec;38(4):228-33. doi: 10.5653/cerm.2011.38.4.228.

181. Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B. Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. Hum Reprod. 2011 Dec;26(12):3413-23. doi: 10.1093/humrep/der318.

182. Out HJ, Rutherford A, Fleming R, Tay CC, Trew G, Ledger W, et al. A randomized, double-blind, multicentre clinical trial comparing starting doses of

150 and 200 IU of recombinant FSH in women treated with the GnRH antagonist ganirelix for assisted reproduction. Hum Reprod. 2004 Jan;19(1):90-5. doi: 10.1093/humrep/deh044.

183. Bodri D, Vernaeve V, Guillén JJ, Vidal R, Figueras F, Coll O. Comparison between a GnRH antagonist and a GnRH agonist flare-up protocol in oocyte donors: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2006 Sep;21(9):2246-51. doi: 10.1093/humrep/del152.

184. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Aug 15;6(9):1903-10.

185. Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama T, Goto T, Oka C. GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH agonist protocol. J Assist Reprod Genet. 2004 Sep;21(9):317-22. doi: 10.1023/b:jarg.0000045470.68525.a4.

186. Зайнетдинова ЛФ. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями. Вестник ЮУрГУ. 2010;6:33-36.

187. Багатько ОВ. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався. Здоровье женщины. 2019;9(125):114-116.

188. Багатько ОВ, Данкович НА. Эффективность лечения трубно-перитонеальной формы бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции. Здоровье женщины. 2017;9(125):114-116.

189. Дикке ГБ, Василенко ГИ. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. Возможности повышения эффективности лечения. Акушерство и гинекология. 2016;9:118-124.

190. Керменбаева АЖ. Клинические проявления и факторный анализ трубно-перитонеального бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Вестник КРСУ. 2015;15(7):85-88.

191. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG, Ferris MJ, Norori J, et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. Sex Transm Infect. 2016 Sep;92(6):441-6. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285. 191

192. Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддям».

193. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

194. Багатько ОВ. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Репродуктивная медицина (Казахстан). 2018;4(37):20-27.

195. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Aug 11;10:354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.

196. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Sep 1;112(35):11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112.

197. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev. 2016 Apr;29(2):223-38. doi: 10.1128/CMR.00075-15.

198. Носенко ЕН, Каминский АВ, Сейлова АИ, Гриценко АС. Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с

бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий. Репродуктивное здоровье Восточная Европа (Белоруссия). 2018;1:47-54.

199. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. J Assist Reprod Genet. 2012 Feb;29(2):105-15. doi: 10.1007/s10815-011-9694-6.

200. Квашенко ВП, Вустенко ВВ. Міжнародна анкета FertiQoL як засіб оцінкия кості життя у жінок з безпліддям на тлі аутоімунного тиреоідиту. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: «Поліграф плюс»; 2013. 424 с.

201. Багатько ОВ. Якість життя пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям. Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. 2019;1:55-59.

202. Cheng CY, Stevenson EL, Yang CT, Liou SR. Stress and Quality of Life for Taiwanese Women Who Underwent Infertility Treatment. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2018 Jul;47(4):498-508. doi: 10.1016/j.jogn.2018.03.005.

203. Ragni G, Mosconi P, Baldini MP, Somigliana E, Vegetti W, Caliari I, Nicolosi AE. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples. Hum Reprod. 2005 May;20(5):1286-91. doi: 10.1093/humrep/deh788.

204. Bakhshayesh AR, Kazeraninejad M, Dehghan Mongabadi M, Raghebian M. A comparison of general health and coping strategies in fertile and infertile women in Yazd. Iran J Reprod Med. 2012 Nov;10(6):601-6.

205. Luk BH, Loke AY. The Impact of Infertility on the Psychological Well-Being, Marital Relationships, Sexual Relationships, and Quality of Life of Couples: A Systematic Review. J Sex Marital Ther. 2015;41(6):610-25. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789.

206. Keramat A, Masoomi SZ, Mousavi SA, Poorolajal J, Shobeiri F, Hazavhei SM. Quality of life and its related factors in infertile couples. J Res Health Sci. 2014 Winter;14(1):57-63.

207. Fadaee M, Rahimi KF, Damghanian M, Shahrokhnezad TA, Mehran A, et al. Effect of continuous care model on emotional health and social connection aspects of quality of life of infertile women. J Clin Nurs Midwifery. 2016;5:52-63.

208. Hasanpoor-Azghdy SB, Simbar M, Vedadhir A. The Social Consequences of Infertility among Iranian Women: A Qualitative Study. Int J Fertil Steril. 2015 Jan-Mar;8(4):409-20. doi: 10.22074/ijfs.2015.4181.

209. an Empel IW, Aarts JW, Cohlen BJ, Huppelschoten DA, Laven JS, Nelen WL, et al. Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. Hum Reprod. 2010 Oct;25(10):2516-26. doi: 10.1093/humrep/deq219.

210. van Empel IW, Nelen WL, Tepe ET, van Laarhoven EA, Verhaak CM, Kremer JA. Weaknesses, strengths and needs in fertility care according to patients. Hum Reprod. 2010 Jan;25(1):142-9. doi: 10.1093/humrep/dep362.

211. Dancet EA, Nelen WL, Sermeus W, De Leeuw L, Kremer JA, D'Hooghe TM. The patients' perspective on fertility care: a systematic review. Hum Reprod Update. 2010 Sep-Oct;16(5):467-87. doi: 10.1093/humupd/dmq004.

212. Borghi L, Leone D, Poli S, Becattini C, Chelo E, Costa M, et al. Patient-centered communication, patient satisfaction, and retention in care in assisted reproductive technology visits. J Assist Reprod Genet. 2019 Jun;36(6):1135-1142. doi: 10.1007/s10815-019-01466-1.

213. Gonen LD. Satisfaction with in vitro fertilization treatment: patients' experiences and professionals' perceptions. Fertil Res Pract. 2016 Apr 2;2:6. doi: 10.1186/s40738-016-0019-4.

214. Revelli A, Pittatore G, Casano S, Canosa S, Evangelista F, Benedetto C. Efficacy and safety of late-start Corifollitropin-alfa administration for controlled

ovarian hyperstimulation in IVF: a cohort, case-control study. J Assist Reprod Genet. 2015 Mar;32(3):429-34. doi: 10.1007/s10815-014-0426-6.

215. Requena A, Cruz M, Collado D, Izquierdo A, Ballesteros A, Muñoz M, et al. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α. Reprod BioMed Online. 2013;26(3):.253-259. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.015.

216. Calatayud C, Ferrer P, Muñoz M, Díaz M, Blanes J. El uso de la corifolitropina alfa en donantes de óvulos obtiene la misma eficiencia reproductiva y efectividad que la FSH recombinante, con una mayor comodidad para la donante. Med Reprod Embriol Clín. 2017;4(1):17-21. doi: 10.1016/j.medre.2017.01.003.

217. Souza PMG, Carvalho BR, Nakagawa HM, Rassi TRE, Barbosa ACP, Silva AA. Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction. JBRA Assist Reprod. 2017 Jun 1;21(2):67-69. doi: 10.5935/1518-0557.20170017.

218. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC. ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2014 May;29(5):1116-20. doi: 10.1093/humrep/dep291.

219. Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. Reprod Biomed Online. 2014 Sep;29(3):395. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019.

220. Barrenetxea G, García-Velasco JA, Aragón B, Osset J, Brosa M, López-Martínez N, et al. Comparative economic study of the use of corifollitropin alfa and daily rFSH for controlled ovarian stimulation in older patients: Cost-minimization analysis based on the PURSUE study. Reprod Biomed Soc Online. 2018 Feb 21;5:46-59. doi: 10.1016/j.rbms.2018.01.001.

221. Назаренко ТА. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. Гинекология. 2017;19(3):4-11.

ДОДАТКИ

Додаток А

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. Здоровье женщины. 2017. № 9 (125). С. 114-116.

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. Здоровье женщины. 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.

Додаток Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації були представлені на:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки”, м. Вінниця, 11-12 травня 2017 р. – публікація тез;
- науково-практичній конференції “Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні” та Міждисциплінарному семінарі “Нирки і жіноче здоров’я”, м. Дніпро, 22-23 березня 2018 р. – постерна доповідь;
- об’єднаному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П. Л. Шупика (2020) – усна доповідь.

ДОДАТОК В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ТОВ «Неомед 2007»
МЦ «Мати та дитина»
к.м.н. Максимова В.В.
«15» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro з використанням коріфолітропіну альфа в короткому протоколі з антагоністами гонадотропін рілізінг гормону
2. **Ким запропоновано (адреса, виконавець):** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна 04112, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
3. **Джерело інформації.**

Матеріали статей: Багатько О. В. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми бзпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від протокола стимуляції суперовуляції/О.В. Багатько, Н.О. Данкович // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 114-116.

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

Багатько О.В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя/О.В. Багатько// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4(78). – С. 5-11.

Багатько О.В. /О.В. Багатько//Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2019. – №1. – С.54-58.

Багатько О.В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався/О.В. Багатько// Здоровье женщины. – 2019. – №2 (138). – С. 49-52.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** філія м. Київ, вул. Макіївська, 8 ТОВ «Неомед 2007» МЦ «Мати та дитина»
5. **Строки впровадження:** березень 2017 року – квітень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостереження:** 250 пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям
7. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** підвищена ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
8. **Показники розробника організації, що впроваджує:** розроблений підхід до лікування жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя дозволяє отримати більшу кількість морфологічно якісних зрілих ооцитів та бластоцист, збільшити частоту настання вагітності та частоту живонароджень, покращити психологічний комфорт пацієнток, зменшити фінансову затратність.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Впроваджена методика удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з

трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro має високу лікувальну ефективність та може бути рекомендована для використання у широкій клінічній практиці

« 15 » 2 2020 р. Відповідальний за впровадження к.м.н. Радько В.Ю.

ДОДАТОК В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ТОВ «Неомед 2007»
МЦ «Мати та дитина»
к.м.н. Максимова В.В.
«15» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro з використанням коріфолітропіну альфа в короткому протоколі з антагоністами гонадотропін рілізінг гормону
2. **Ким запропоновано (адреса, виконавець):** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна 04112, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
3. **Джерело інформації.**

Матеріали статей: 1. Багатько О. В. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми бзпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від протокола стимуляції суперовуляції/О.В. Багатько, Н.О. Данкович // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 114-116.

2. Багатько О.В. Осбенности микробиоценоза влагалища у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / О.В. Багатько // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 4 (37). – С.20-27.

3. Багатько О.В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя/О.В. Багатько// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4(78). – С. 5-11.

4. Багатько О.В. /О.В. Багатько//Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2019. – №1. – С.54-58.

5. Багатько О.В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався/О.В. Багатько// Здоровье женщины. – 2019. – №2 (138). – С. 49-52.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** філія м. Київ, вул. Ю. Литвинського 54/15 ТОВ «Неомед 2007» МЦ «Мати та дитина»
5. **Строки впровадження:** березень 2017 року – квітень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостереження:** 250 пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям
7. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** підвищена ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
8. **Показники розробника організації, що впроваджує:** розроблений підхід до лікування жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя дозволяє отримати більшу кількість морфологічно якісних зрілих ооцитів та бластоцист,

збільшити частоту настання вагітності та частоту живонароджень, покращити психологічний комфорт пацієнток, зменшити фінансову затратність.

9. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Впроваджена методика удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro має високу лікувальну ефективність та може бути рекомендована для використання у широкій клінічній практиці_

_____

«_15_» _грудня_ 20_20_р. відповідальний за впровадження Холодян І.Я.

_____

ДОДАТОК В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ТОВ «Неомед 2007»
МЦ «Мати та дитина»
к.м.н. Максимова В.В.
«15» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro з використанням коріфолітропіну альфа в короткому протоколі з антагоністами гонадотропін рілізінг гормону
2. **Ким запропоновано (адреса, виконавець):** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна 04112, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
3. **Джерело інформації.**

Матеріали статей: Багатько О. В. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми бзпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від протокола стимуляції суперовуляції/О.В. Багатько, Н.О. Данкович // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 114-116.

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

Багатько О.В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя/О.В. Багатько// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4(78). – С. 5-11.

Багатько О.В. /О.В. Багатько//Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2019. – №1. – С.54-58.

Багатько О.В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався/О.В. Багатько// Здоровье женщины. – 2019. – №2 (138). – С. 49-52.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** Львівська філія ТОВ «Неомед 2007» МЦ «Мати та дитина»
5. **Строки впровадження:** березень 2017 року – квітень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостереження:** 250 пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям
7. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** підвищена ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
8. **Показники розробника організації, що впроваджує:** розроблений підхід до лікування жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя дозволяє отримати більшу кількість морфологічно якісних зрілих ооцитів та бластоцист, збільшити частоту настання вагітності та частоту живонароджень, покращити психологічний комфорт пацієнток, зменшити фінансову затратність.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Впроваджена методика удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro має

високу лікувальну ефективність та може бути рекомендована для використання у широкій клінічній практиці

«_15_» грудня 2020 р. _Відповідальний за впровадження Грицько М.І.

ДОДАТОК 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ТОВ «Неомед 2007»
МЦ «Мати та дитина»
к.м.н. Максимова В.В.
«15» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro з використанням коріфолітропіну альфа в короткому протоколі з антагоністами гонадотропін рілізінг гормону
2. **Ким запропоновано (адреса, виконавець):** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна 04112, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
3. **Джерело інформації.**

   Матеріали статей: Багатько О. В. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми бзпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від протокола стимуляції суперовуляції/О.В. Багатько, Н.О. Данкович // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 114-116.

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

   Багатько О.В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя/О.В. Багатько// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4(78). – С. 5-11.

   Багатько О.В. /О.В. Багатько//Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. – 2019. – №1. – С.54-58.

   Багатько О.В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався/О.В. Багатько// Здоровье женщины. – 2019. – №2 (138). – С. 49-52.
4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** Житомирська філія ТОВ «Неомед 2007» МЦ «Мати та дитина»
5. **Строки впровадження:** березень 2017 року – квітень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостереження:** 250 пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям
7. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** підвищена ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
8. **Показники розробника організації, що впроваджує:** розроблений підхід до лікування жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя дозволяє отримати більшу кількість морфологічно якісних зрілих ооцитів та бластоцист, збільшити частоту настання вагітності та частоту живонароджень, покращити психологічний комфорт пацієнток, зменшити фінансову затратність.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Впроваджена методика удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro має

високу лікувальну ефективність та може бути рекомендована для використання у широкій клінічній практиці_

«_15_» _грудня_ 20_22_ р. _Відповідальний за впровадження Нікітіна А.С.

Додаток В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ТОВ Медичний центр
«Надія-Одеса»
к.мед.н. Захаренко І.Л.
«12» березня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro з використанням коріфолітропіну альфа в короткому протоколі з антагоністами гонадотропін рілізінг гормону
2. **Ким запропоновано (адреса, виконавець):** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна 04112, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
3. **Джерело інформації.** Матеріали статей:

Багатько О. В. Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми бзпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологій в залежності від протокола стимуляції суперовуляції / О.В. Багатько, Н.О. Данкович // Здоров'я жінки. – 2017. – №9 (125). – С. 114-116.

Багатько О.В. Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від препарату, що використовувався/О.В. Багатько // Здоровье женщины. – 2019. – №2 (138). – С. 49-52.

4. **Де впроваджено (найменування лікувально-профілактичного закладу):** ТОВ Медичний центр «Надія-Одеса»
5. **Строки впровадження:** березень 2017 року – вересень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостереження:** 360 пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям
7. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** підвищена ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя
8. **Показники розробника організації, що впроваджує:** розроблений підхід до лікування жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя дозволяє отримати більшу кількість морфологічно якісних зрілих ооцитів та бластоцист, збільшити частоту настання вагітності та частоту живонароджень, покращити психологічний комфорт пацієнток, зменшити фінансову затратність.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Впроваджена методика удосконалення протоколу контрольованої овариальної стимуляції у жінок з трубно-перитоніальним фактором безпліддя в програмах запліднення in vitro має високу лікувальну ефективність та може бути рекомендована для використання у широкій клінічній практиці

Відповідальний за впровадження к.мед.н. Кощик Д.А.
«_____» _____20____р.

Додаток Г

FertiQoL International

Додатковий модуль для тих, хто проходить курс лікування

Ви вже приступили до лікування порушень репродуктивної функції (що включає будь-яку медичну консультацію або втручання)? Якщо так, тоді дайте відповідь, будь ласка, на наступні питання. Відповідаючи на питання, будь ласка, ставте галочку навпроти тих відповідей, які найбільш точно відображають ваші думки і почуття. Ваші відповіді повинні відповідати тому, що ви думаєте і відчуваєте в даний момент. Деякі питання можуть здатися вам занадто особистими, проте вони необхідні для того, щоб адекватно оцінити всі аспекти вашого життя.

	Для кожного питання відзначте той варіант відповіді, який найбільш точно відповідає вашим думкам і почуттям в даний час	Завжди	Дуже часто	Досить часто	Рідко	Ніколи
T1	Чи позначається лікування безпліддя негативним чином на вашому настрої?	□	□	□	□	□
T2	Чи доступні вам ті медичні послуги для лікування безпліддя, які ви хотіли б отримати?	□	□	□	□	□

	Для кожного питання відзначте той варіант відповіді, який найбільш точно відповідає вашим думкам і почуттям в даний час	Надзвичайно	Дуже сильно	В деякій мірі	Трохи	Зовсім ні
T3	Чи важко вам переносити процедури і/або режим прийому ліків в рамках курсу (-ів) лікування порушень репродуктивної функції?	□	□	□	□	□
T4	Чи турбує вас вплив, який має лікування на вашу повсякденну або професійну діяльність?	□	□	□	□	□
T5	Чи вважаєте ви, що медичний персонал розуміє, що ви переживаєте?	□	□	□	□	□
T6	Чи турбують вас побічні ефекти при прийомі ліків і проходженні курсу лікування від безпліддя?	□	□	□	□	□

	Для кожного питання відзначте той варіант відповіді, який найбільш точно відповідає вашим думкам і почуттям в даний час	Дуже незадоволена	Незадоволена	Щось середнє	Задоволена	Дуже задоволена
T7	Чи задовольняє вас якість доступних вам послуг, покликаних забезпечити ваші емоційні потреби?	□	□	□	□	□
T8	Дайте оцінку хірургічному та/або медикаментозному лікуванню, яке ви отримали.	□	□	□	□	□
T9	Дайте оцінку якості інформації, яку ви отримали щодо ліків, хірургічного та/або медикаментозного лікування.	□	□	□	□	□
T10	Чи задоволені ви рівнем взаємодії з медперсоналом по лікуванню безпліддя?	□	□	□	□	□

© European Society of Human Reproduction & Embryology and American Society of Reproductive Medicine

Додаток Д

Diabetes Fear of Injecting Questionnaire

Коли я повинна зробити собі ін’єкцію					
		майже ніколи	іноді	часто	майже завжди
1	Я стаю неспокійною				
2	Я відчуваю напруження				
3	Я відчуваю страх				
4	Я починаю турбуватися про це				
5	Я починаю нервувати				
6	Я роздумую про це				

Додаток Е

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию на прошлой неделе.
Не раздумывайте долго над ответом, ваша первая реакция будет лучшей.

Д	Т		Д	Т	
		Я напряжен, мне не по себе:			**Мне кажется, что все делаю очень медленно:**
	3	Большую часть времени	3		Почти все время
	2	Много времени	2		Очень часто
	1	Время от времени	1		Иногда
	0	Совсем нет	0		Совсем нет
		То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:			**Я испытываю внутреннее напряжение:**
0		Определённо это так		0	Совсем нет
1		Наверное, это так		1	Иногда
2		Лишь в очень малой степени это так		2	Часто
3		Это совсем не так		3	Очень часто
		Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:			**Я не слежу за своей внешностью:**
	3	Определённо так и страх очень сильный	3		Определенно это так
	2	Это так, но страх не очень сильный	2		Я не уделяю столько времени, сколько нужно
	1	Иногда, но это меня не беспокоит	1		Возможно, стал меньше уделять времени
	0	Совсем нет	0		Я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и видеть смешное:			**Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:**
0		Определённо это так		3	Определённо это так
1		Наверное, это так		2	Наверное, это так
2		Лишь в очень малой степени это так		1	Лишь в некоторой степени это так
3		Совсем нет		0	Совсем нет
		Беспокойные мысли крутятся в голове:			**Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:**
	3	Постоянно	0		Точно так же, как и обычно
	2	Большую часть времени	1		Но не в такой степени, как раньше
	1	Время от времени и не так часто	2		Определенно меньше, чем обычно
	0	Только иногда	3		Совсем так не считаю
		Я испытываю бодрость:			**У меня бывает внезапное чувство паники:**
3		Совсем не испытываю		3	Очень часто
2		Очень редко		2	Довольно часто
1		Иногда		1	Не так уж часто
0		Большую часть времени		0	Совсем нет
		Я легко могу сесть и расслабиться:			**Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:**
	0	Определённо это так	0		Часто
	1	Наверное, это так	1		Иногда
	2	Не часто	2		Редко
	3	Совсем нет	3		Очень редко

Депрессия (Д) __ Тревога (Т) __

0-7 = Норма
8-10 = Пограничный случай
11-21 = Аномалия