МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

БЕРЕСТОВИЙ ОЛЕГ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 618.177-089.888.11:618.177-058.833-037-08

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ БЕЗПЛІДДІ У ПОДРУЖНІХ ПАР

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Литвак Олена Олегівна**, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС», провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, складає від 10 до 20% (Юзько О.М., 2021; Allouche-Fitoussi D. et al., 2018). Не дивлячись на значне число методів консервативного і оперативного лікування безпліддя, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними (Корнацька А.Г. та співавт., 2021; Alvarez S., 2019). В той же час, зважаючи на всі досягнення ДРТ, частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і складає 25-30% на цикл лікування, причому за останнє десятиліття цей показник значно не змінився (Назаренко Л.Г., 2019). На думку ряду авторів, це пов'язано з великою кількістю всіляких чинників, у тому числі недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), безпліддя нез'ясованого ґенезу (БНГ), що негативно впливають на репродуктивний процес (Починок ТВ. та співавт, 2021; Семенюк Л.М., 2020). При цьому автори, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатись від 40 до 80%. Функціонування репродуктивної системи як чоловіків, так і жінок здійснюється при взаємодії імунної та ендокринної систем (Литвак О.О., 2022; Barnhart K.T., 2018), але єдиного розуміння цих механізмів доки немає. У жінок зміни, що відбуваються під час менструального циклу і вагітності, контролюються гіпоталамо-гіпофізарною системою, яйниками і слизовою матки. Дія гормонів на клітинному рівні реалізується через залучення безлічі пептидних ростових чинників, серед яких особлива роль відводиться цитокінам, які разом з регуляцією оваріальної функції клітини імунної системи виконують важливу роль в підготовці ендометрія до імплантації ембріона, а згодом – у збереженні вагітності (Стрелко Г.В., Ночвіна О.А., 2019). Особлива роль у вивченні етіології і патогенезу порушень функції репродукції належить аналізу генетичних чинників. З врахуванням частоти популяції генетичних варіацій, що збільшується, зростає частота шлюбів, де порушена репродуктивна функція подружжя пов'язана з генетичними чинниками. Приблизно у половині випадків чоловіче безпліддя, пов'язане з порушеннями сперматогенезу, зумовлене мутаціями окремих генів (Суслікова Л.В., 2018; Юзько О.М. та співавт., 2019). З огляду на вищевикладене, представляє значний інтерес вивчення особливостей проведення ДРТ та прогнозування їх ефективності при поєднанні жіночого і чоловічого безпліддя з врахуванням аналізу всіх наявних причин і несприятливих чинників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2025 рр.

Мета і завдання дослідження. Мета наукової роботи – підвищення ефективності лікування безпліддя різного ґенезу у подружніх парах на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні **завдання.**

1. Визначити основні причини та структуру жіночого безпліддя у подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

2. Оцінити психоемоційний стан та якість життя у подружніх пар з безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

3. З'ясувати провідні причини недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок та чоловіків при безплідді у подружній парі.

4. Встановити провідні кореляційні залежності між концентрацією мікроелементів та ступенем виразності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок із безпліддям.

5. Дослідити особливості клінічні особливості та структуру порушень репродуктивної функції у жінок із безпліддям нез'ясованого ґенезу.

6. Визначити провідні синдромальні межові психічні розлади у жінок з безпліддям нез'ясованого ґенезу.

7. Оцінити роль антитіл до щитоподібної залози, до фосфоліпідів клітинних мембран та сумісність по класам системи HLA у жінок із безпліддям нез'ясованого ґенезу.

8. З'ясувати провідні імуногістохімічні зміни ендометрія у жінок з безпліддям нез'ясованого ґенезу.

9. Встановити найбільш інформативні фактори для прогнозування ефективності лікування безпліддя нез'ясованого ґенезу.

10. Дослідити ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів при лікування безпліддя у подружніх пар.

Об'єкт дослідження: порушення репродуктивного здоров'я у подружніх пар.

Предмет дослідження: клінічний перебіг безпліддя, ефективність допоміжних репродуктивних технологій.

Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, які полягають у наявності кореляційної залежності між недиференційованою дисплазією сполучної тканини I ст. тяжкості і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,31$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ст. і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,65$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна. Крім того, має місце кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини I ст. і концентрацією Zn^{2+} ($R=0,13$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку слабка; кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини II ст. і концентрацією Zn^{2+} ($R=-0,525$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотній, сила зв'язку помірна. У фолікулярній рідині встановлена кореляційна залежність між недиференційованою дисплазією сполучної тканини I ступеня тяжкості і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,32$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ступеня і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,27$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – слабка. Має місце кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини I ступеня і концентрацією Zn^{2+} ($R=0,48$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ступеня і концентрацією Zn^{2+} ($R=-0,53$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотній, сила зв'язку – помірна.

Вперше встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя нез'ясованого ґенезу, які полягають у наявності антитіл до щитоподібної залози у жінок з безпліддям неясного ґенезу складає 47,5%; до фосфоліпідів клітинних мембран – 42,5% відповідно. 60% подружніх пар з безпліддям неясного ґенезу мають сумісність по обом класам системи HLA. Загальна кількість подружніх пар, що мають два збіги по двом класам, складає 40%, з них по I класу – 20% та по II – 20%. Частота трьох та більше збігів по двом класам системи HLA складає 60%, з яких у I класі – 10% та у II – 50% відповідно. Крім того, встановлені особливості імуногістохімічного дослідження ендометрія: знижена експресія лейкемія-інгібуючого фактора в епітелії ендометрія і піноподіях (порушення рецептивності тканин і процесів імплантації); прозапального цитокіна інтерлейкіна-1 в епітелії ендметрія, піноподіях та стромі (порушення процесів імплантації); маркера ангіогенезу судинно-ендотеліального фактора зростання в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі й ендотелії судин (судинні порушення) при одночасному збільшенні експресії маркера апоптозу в ендометрії (підсилення апоптозу клітин та порушення імплантації).

На підставі отриманих даних науково обґрунтовано необхідність удосконалення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів при безплідді у подружній парі.

Практична значущість роботи. Для практичної охорони здоров'я важливими є результати комплексного клініко-лабораторного дослідження, що показали негативний вплив недиференційованою дисплазії сполучної тканини на стан репродуктивної функції жінок. Показано, що провідними ознаками даної патології у жінок є дорсопатія, деформація хребта та патологія зору, а у чоловіків – астенічна статура, патологія стопи та деформація хребта. Крім того, причинами жіночого безпліддя у цих подружніх пар є трубно-перитонеальний фактор, ановуляція та ендометріоз. Первинне безпліддя зустрічається частіше у 1,9 рази порівняно з вторинним, а його тривалість – більше 5 років.

З'ясовано, що клінічними особливостями безпліддя нез'ясованого ґенезу є той факт, що у кожному другому випадку не виявлено патологічних змін органів малого таза, а у частині інфекцій, що передаються статевим шляхом, запальні процеси; тривалість більше чотирьох років, первинне зустрічається у 3,4 рази частіше у порівнянні з вторинним. Безпліддя нез'ясованого ґенезу має перебіг на фоні психічних розладів: неврастенічний, фобічний, істеричний та тривожно-депресивний з оцінкою від 2 до 3 балів.

Запропонована прогностична модель має відсоток вірних відношень для навчальної вибірки 75,6%, значення чутливості складало 0,63, специфічності – 0,83. Площа під ROC-кривою складає 0,565. При перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 66,7% (чутливість – 0,67, специфічність – 0,67). Площа під ROC-кривою складає 0,565.

Удосконалений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів при безплідді у подружній парі позволяє підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та своєчасно прогнозувати ефективність лікування безпліддя у подружніх парах.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження використовуються в практичній роботі КНП «Київський міський пологовий будинок №5», у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я Україні імені П. Л. Шупика та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я при безплідді у подружніх парах.

Дослідження було проведено у три етапи: I етап – під спостереженням знаходилося 200 подружніх пар (200 жінок і 200 чоловіків), результати проведених досліджень на даному етапі довели необхідність та можливість удосконалення тактики діагностики і лікування безпліддя в жінок із НДСТ; II етап – для вивчення частоти безпліддя нез'ясованого ґенезу проведено ретроспективний аналіз 900 історій хвороби пацієнток, що звернулися для відновлення репродуктивної функції, отримані результати дозволили визначити частоту цієї форми у структурі причини безплідного шлюбу за даними звернення до спеціалізованого гінекологічного стаціонару; III етап – у дослідження були включені 500 подружніх пар, які звернулись з приводу безпліддя, зумовленого трубно-перитонеальним і чоловічим факторами безпліддя, зовнішнім генітальним ендометріозом та синдромом полікістозу яєчників, матеріали 265 пацієнтів було використано для побудови прогностичних моделей.

Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні та статистичні методи.

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30.10.2018, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; 21.05.2019, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; 12.09.2019, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20.02.2020, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя; 12.03.2020, Київ-Тернопіль-Хмельницький), фаховій школі-семінарі з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24.02.2021, Дніпро-Запоріжжя; 22.04.2021, Київ-Вінниця-Житомир). Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України 23 червня 2023 року.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 28 робіт, з яких 21 стаття в наукових провідних фахових журналах та збірниках, з них 5 – у виданнях, індексованих у базі Scopus, 7 тез доповідей на науково-практичних форумах.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 324 сторінках друкованого тексту, з яких основний текст розташований на 254 сторінках; складається з вступу, аналізу сучасного стану проблем безпліддя у подружніх парах, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 442 джерела, з них 50 кирилицею і 392 латиною. Робота ілюстрована 99 таблицями та 2 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. На ***першому етапі*** було проведене когортне дослідження за період 2019-2022 рр., до якого було включено 200 подружніх пар (200 жінок і 200 чоловіків). 1 група – 150 (75 %) подружніх пар з жіночим чинником безпліддя і наявністю недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у жінок і чоловіків, яка перед програмою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з використанням випадкового конвертного методу дослідження розділена на дві підгрупи: 1.1 підгрупа – 70 пацієнткам з безпліддям в прегравідарний період проводилася корекція обміну магнію і цинку впродовж від 3 до 6 місяців до вступу і під час проведення програми ЕКЗ і перенесення ембріона (ПЕ); 1.2 підгрупа – 80 пацієнткам з безпліддям не проводилася корекція обміну магнію і цинку; підгрупа 1.3 (порівняння) – 30 (15%) подружніх пар з жіночим чинником безпліддя і відсутністю ознак НДСТ у подружжя. Контрольна-1 група – 20 (10%) представлена практично здоровими подружніми парами, що звернулися за прегравідарною підготовкою, в яких не виявлені проблеми із зачаттям і ознаки НДСТ.

Критерії включення в 1 групу та підгрупи: наявність діагностованого безпліддя (трубно-перитонеальний чинник безпліддя; безпліддя, що асоціюється ендометріозом I, II стадії; ендокринний чинник безпліддя, пов'язаний з відсутністю овуляції; відсутність чоловічого чинника безпліддя або легка патологія сперми, що не вимагає інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в яйцеклітину, тобто ІКСІ); вік від 23 до 43 років включно; базальна концентрація ФСГ > 4 МО/мл і < 12 МО/мл; значення АМГ > 1,0 нг/мл і < 12 нг/мл; маса тіла від 44 до 74 кг включно; наявність в анамнезі безуспішних циклів – від одного до трьох; поінформована згода пацієнта на участь в дослідженні; наявність фенотипічних ознак НДСТ і клінічних маркерів НДСТ (Починок Т.В., 2021). Критерії включення в 1.3 підгрупу порівняння: відсутність ознак НДСТ. Критерії включення в контрольну-1 групу: відсутність безпліддя, ектопічної вагітності та ознак НДСТ.

Проводилося поглиблене вивчення анамнезу: збір скарг, розвитку захворювання, репродуктивного анамнезу (вік менархе, характер менструальної функції, стан генеративної функції по числу і результату вагітностей, наявність гінекологічних захворювань і видів їх терапії, способи і методи контрацепції, факт оперативного втручання на органи малого таза), соматичної патології і терапії, що проводиться.

Фізикальні методи обстеження виконувалися по загальноприйнятих стандартах: загальний огляд, дослідження по системах (дихальна, серцево-судинна, травна, видільна), у тому числі антропометрія, огляд і пальпація молочних залоз, гінекологічний огляд, стан слизової оболонки піхви і шийки матки, характер виділень з піхви, розташування і розміри матки і придатків.

При лабораторно-клінічному дослідженні проводилося комплексне дослідження на інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), і стан мікробіоценозу репродуктивного тракту бактеріоскопіями, бактеріологічними, імуноферментними методами і ПЛР-діагностикою; стандартне лабораторне обстеження: повний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові: вміст загального білірубіну, АСТ, АЛТ, протромбіновий індекс, фібриноген, загальний білок, альбумін, глюкоза, повний аналіз сечі (Катеренчук ІП., 2020); електрокардіограма; ультразвукове дослідження органів малого таза на апараті «Voluson E8 Expert GE » (США) із застосуванням абдомінального та інтравагінального датчиків з частотою 7 Мгц, В та М режими. Також використовували

режим доплерівського сканування в кольоровому на енергетичному режимах. Параметри кровоплину визначались на висхідних гілках маткових артерій, периендометріальних судинах та судинах ендометрія. Для діагностики овуляторних процесів сканувались судини мозкового шару яєчників, а також параметри кровоплину в яйникових артеріях (Бабкіна Т.М, 2017). Оцінювали стан гормонального статусу (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), антимюллерова гормону (АМГ), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4) на 2-3-й день менструального циклу, прогестерон (П) за 7 днів до менструації) за загальноприйнятими методиками (Катеренчук І.П., 2020).

Для виключення патології ендометрія (поліп, гіперплазія, гирло ендометріальних ходів) проводили гістероскопію з біопсією ендометрія на 6-12-й день менструального циклу з використанням гістерорезектоскопу діаметром 8,5 мм (Karl Storz, Німеччина).

При підготовці до програми ЕКЗ і ПЕ на етапі надання первинної спеціалізованої медико-санітарної допомоги чоловікам здійснювали обстеження на визначення антитіл до блідої трепонеми в крові, антитіл класу M, G до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), до антигена вірусного гепатиту В і С, антигенів вірусу простого герпесу в крові, мікроскопічне дослідження відокремлюваного статевих органів на аеробні і факультативно-анаеробні мікроорганізми.

Під час обстеження подружньої пари була проведена оцінка показників еякуляту чоловіка до і після лабораторної обробки методом градієнтного центрифугування з використанням комерційного набору SupraSperm (MediCult) відповідно до «Керівництва ВООЗ по лабораторному дослідженню еякуляту людини і взаємодії сперматозоїдів з цервікальним слизом» (Стрелко Г.В., 2019). Якщо результат спермограми відхилявся від норми, то рекомендували повторити аналіз. Морфологічна оцінка проводилася відповідно до загальноприйнятими критеріїв (Задорожна Т.Д. та співавт., 2019).

На етапі обстеження подружньої пари, паралельно з лікарем-терапевтом відділення ДРТ, проводили огляд пацієнтів для уточнення супутніх соматичних захворювань, а також наявність ознак НДСТ. В ході дослідження з метою діагностування НДСТ вивчали фенотипічні ознаки НДСТ: наявність у пацієнтів плоскостопості, розширених вен, гіпермобільності суглобів, готичного піднебіння, патології органів зору, деформації грудної клітини і хребта, збільшеної розтяжності і в’ялості шкіри, довгих тонких пальців і другорядні ознаки сполучнотканинної дисплазії: аномалії вушних раковин і зубів, скороминущий суглобовий біль і підвивихи суглобів тощо (Стрелко Г.В., Ночвіна О.А., 2019; Веселова Т.В., 2017).

В день трансвагінальної пункції фолікулів і забору ооцитів проводилося дослідження визначення концентрації магнію і цинку в сироватці крові (СК) і фолікулярної рідини (ФР). Для дослідження використовували вранішню венозну кров натщесерце, безпосередньо перед проведенням пункції преовуляторных фолікулів, в групі порівняння – в день овуляції, для визначення вмісту магнію і цинку в сироватці крові. Забір крові здійснювався з ліктьової вени в кількості 3 мл. Отримана венозна кров піддавали центрифугуванню не пізніше 60 хвилин з моменту забору крові, оскільки в пізніші терміни можливий вихід магнію з формених елементів крові (еритроцитів, тромбоцитів тощо, що руйнуються, в СК. Рівень магнію та цинку в СК і ФР визначали за загальноприйнятою методикою (Катеренчук І.П., 2020).

Було проведено соціальне дослідження методом активного анкетування всіх подружніх пар по тестах Спілбергера–Ханіна з визначенням рівня особистісної та

ситуативної тривожності, за госпітальною шкалою тривожності та депресії (HADS), за опитувальником САН; якість життя оцінювали за станом фізичного і психологічного здоров'я жінок і чоловіків по анкеті SF-36 (Bhakat B. et al., 2023).

Після збору, перевірки, угрупування отриманих даних була проведена статистична обробка матеріалу з використанням параметричних і непараметричних методів. Обробку отриманих матеріалів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Розрахунок достовірності відмінностей середніх величин проводили за допомогою параметричних методів статистики – критерію Ст'юдента (t) (Мінцер О.П., 2019).

На ***другому етапі*** дослідження для вивчення частоти безпліддя нез'ясованого ґенезу (БНГ) проведено ретроспективний аналіз 900 історій хвороби пацієнток, що звернулися для відновлення репродуктивної функції (2 ретроспективна група). Отримані результати дозволили визначити частоту цієї форми у структурі причини безплідного шлюбу за даними звернення до спеціалізованого гінекологічного стаціонару. 2 проспективну групу в дослідженні склали 40 жінок з БНГ, які звернулися у відділення збереження і відновлення репродуктивної функції період з 2019 по 2022 рр. 2 контрольну групу для імунохістохімічного дослідження ендометрія склали 10 здорових фертильних жінок репродуктивного віку, які не мали гінекологічних захворювань, а також не використовували внутрішньоматкові та гормональні методи контрацепції.

Критерії включення у дослідження: вік жінок до 35 років; регулярний овуляторний менструальний цикл; відсутність патологічних змін з боку органів малого таза за даними ендоскопічного обстеження у жінок (крім зовнішнього генітального ендометріозу I ст., спайкового процесу в малому тазі I ст. розповсюдження, міоми матки малих розмірів (до 2 см) субсерозної локалізації); фертильна сперма чоловіка.

Клінічне обстеження та оцінку інфекційного статусу проводили за загальноприйнятою методикою (Катеренчук І.П., 2020), репродуктивну та дітородну функцію вивчали на підставі кількості та наслідків попередніх вагітностей, тривалості безпліддя, особливу увагу звертали на наявність в анамнезі оперативних втручань, в тому числі на органах малого таза. При загальному огляді пацієнток звертали увагу на тип статури, зріст та масу тіла. При огляді молочних залоз оцінювали ступінь їх розвитку за загальноприйнятою методикою. При виявленні відокремлюваного з молочних залоз оцінювали його характер. При гінекологічному огляді бімануальне дослідження зовнішніх та внутрішніх статевих органів проводили за загальноприйнятою схемою (Юзько О.М., 2021).

Оцінку клініко-психопатологічних особливостей межових психічних розладів проводив лікар-психотерапевт за допомогою особистісних опитувальників та оціночних шкал. При обробці даних, отриманих за допомогою цієї шкали, підраховували суму балів по всіх семи пунктах, яку потім розділяли на 7 та віднімали 4. У результаті визначали показник психосоціального стресу, який міг коливатись від 0 до 3 балів. Залежно від цього показника досліджувану відносили до групи з високим, середнім або низьким рівнем психосоціального стресу.

Для оцінки початкового гормонального статусу всім пацієнткам на 2-3-й день менструального циклу проводили визначення у плазмі крові концентрацій наступних гормонів: ЛГ, ФСГ, пролактину (ПРЛ), Е2, тестостерону (Т), кортизолу (К), ТТГ, fT4. Концентрацію П визначали на 6-8-й день після констатації овуляції, що відповідало 20-24 дням менструального циклу. Забір крові виконували з ліктьової вени у відповідності

з днем менструального циклу, вранці, натщесерце. Як фізіологічні використовували показники концентрації гормонів у плазмі крові здорових жінок репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом. Визначення спектру антифосфаліпідних антитіл – рівнів антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсеріну, β2-глікопротеїну, протромбіну, аннексину та вовчаковому антикоагулянту виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА). Дослідження імунного статусу проводили всім пацієнткам. Фетотипічну характери клітин імунного системи проводили методом проточної цитофлуометрії із застосуванням моноклональних антитіл до кластерів диференціювання CD3, CD4, CD88, CD4/CD8, CD19, CD19+CD5+, CD56+, CD6+CD56+. Концентрацію імуноглобулінів трьох основних класів (G, M, A) визначали у сироватці венозної крові методом радіальної імунодифузії по Манчіні (Катеренчук І.П., 2020).

Оцінку сперматогенезу проводив лікар-андролог а підставі результатів розширеної спермограми. Оцінювали якісні і кількісні параметри сперми, MAR-тест.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили всім пацієнткам на вищевказаних апаратах з використанням трансвагінального датчика частотою 6,5 МГц і 5,0 МГц відповідно. Виконували продольне і поперечне сканування органів малого таза за загальноприйнятою методикою (Бабкіна Т.М., 2017). УЗД органі малого таза проводили а 5-7-й дні менструального циклу. Особливу увагу при слідження звертали на розміри і структуру яєчників, ураженість фолікулярного апарату, розміри матки, стан міометрія, відповідність товщини і структуру ендометрія дню менструального циклу. При скануванні визначали оваріальний резерв для кожного яєчника: 1) об’єм яєчника обчислювали за формулою $0{,}526 \times L \times Wx_2 \times T$, де L – прокольний, W – передньозадній, T поперечний розмір яєчника; 2) кількість антральних фолікулів діаметром 2-10 мм; 3) середній діаметр найбільшого фолікула як половини суми його двох перпендикулярних розмірів. При УЗД органів малого таза на 20-24-й дні менструального циклу прицільного вивчали структуру М-еха: товщину ендометрія, ехо-морфологію, ехогенність, наявність або відсутність в одному з яєчників жовтого тіла, його розміри.

Біопсію ендометрія у пацієнток основної групи виконували за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier на 20-24-й дні менструального циклу, тобто в період «імплантаційного вікна» – на 6-8-й день після овуляторного піку ЛГ. Овуляцію підтверджували по даними УЗД і визначали концентрацію П у сироватці крові. Біопсію ендометрія у пацієнток 2 контрольної групи також виконували на 20-24-й дні менструального циклу після підтвердження овуляції, за місяць до планованого введення ВМС.

За допомогою вивчення імуноморфологічних особливостей ендометрія проводили імуногістохімічне дослідження у 200 жінок основної групи і у 10 жінок 2 контрольної групи в період «імплантаційного вікна», що відповідало 6-8 дню від овуляції. Дослідженню підлягали біоптати функціонального шару ендометрія, взяті на 6-8-й день від овуляції. Овуляцію підтверджували даними УЗД і визначенням концентрації П у сироватці. Для імуногістохімічних реакцій ставили позитивні і негативні контролі. Як негативний контроль використовували зразки досліджуваних зрізів, що підлягали стандартній процедурі імуногістохімії, але без додавання первинних антитіл. Позитивні контролі для кожного антитіла обирали відповідно і специфікаціями від фірми виробника.

Результати імуногістохімічних реакцій антитілами IL-1, LIF оцінювали за наявністю коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних клітин ендометрія, окремо оцінювали локалізацію продукту реакції в піноподіях поверхневого епітелію і стромальних

клітинах. Для VEGF додатково оцінювали ендотеліцити судин. Для CAS підрахунок результатів реакції проводили тільки в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрія. Проводили напівкількісну і кількісну оцінку результатів реакцій. Результати імуногістохімічної реакції для VEGF, IL-1, LIF оцінювали напівкількісним методом в балах по кількості позитивно пофарбованих клітин по шестибальній системі: 2 бали – до 20% пофарбованих клітин; 4 бали – від 20 до 40% пофарбованих клітин; 6 балів – більше 40% пофарбованих клітин (Задорожна Т.Д. та співавт., 2019).

Діагностичну лапароскопію проводили за допомогою стандартного комплексу апаратури «Karl Storz, Німеччина» за загальноприйнятою методикою (Корнацька А.Г. та співавт., 2016). Гістероскопію виконували за допомогою вищевказаного обладнання за загальноприйнятою методикою. Роздільне діагностичне вишкрібання виконували під контролем гістероскопа.

Статистичну обробку даних виконано на індивідуальному комп'ютері за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica for Windows» v.7.0 StatSoft Inc. США за загальноприйнятими методиками (Мінцер О.П., 2019). Усі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні данні оброблено методом варіаційної статистики. Для юного кількісного параметра були визначені: середнє значення (M), середньоквадратичне відхилення (δ), помилка середнього (m), медіана (Me), 95% довірчий інтервал, для якісних даних – частоти (%). Для непараметричних даних використовували попарне порівняння за допомогою критерію Манна–Уїтні (для двох груп) для незв'язанних сукупностей. Статистично значимими вважали відмінності при $p<0,05$ (95% рівень значимості).

На ***третьому етапі*** у дослідження були включені 500 подружніх пар, що відповідають критеріям включення: всі звернулись з приводу безпліддя, зумовленого трубно-перитонеальним і чоловічим факторами безпліддя, зовнішнім генітальним ендометріозом та синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ). З них 21 подружня пара не увійшла в дослідження, внаслідок відсутності даних про наслідки лікування число цих пацієнтів і кількість досліджуваних циклів співпадало. У відповідності з поставленими завданнями дослідження 479 подружніх пар (3 група) з відомими результатами лікування, для виявлення і опису значимих закономірностей було розподілено на дві групи. У 3.1 підгрупу увійшло 346 подружніх пар з негативним наслідком лікування, у 3.2 підгрупу – 133 подружні пари з позитивним наслідком лікування. Матеріали 265 пацієнтів, що мають повні дані, було використано для побудови моделей.

Показаннями для проведення лікування методами ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ вважали: 1) абсолютне трубне безпліддя, пов'язане з видаленням в анамнезі обох маткових труб з приводу трубних вагітностей, піосальпінксів та сактосальпінксів; 2) стійке трубне та трубно-перитонеальне безпліддя, зумовлене незворотною оклюзією маткових труб (або єдиною трубою, що залишилась) або спайковим процесом, пов'язаним з хронічними запальними захворювання внутрішніх статевих органів, або перенеси операціями на органах черевної порожнини малого таза, при безперспективності подальшого хірургічного лікування, встановленого під час гістеросальпінгограї і лапароскопії; 3) безпліддя тривалістю більше двох років, обумовлене зовнішнім генітальним ендометріозом, виявленим при лапароскопії; 4) безперспективні варіанти СПКЯ при безуспішності осягнення вагітності за допомогою гормонотерапії або інших методів впродовж 6 міс. і більше; 5) безпліддя, зумовлене чоловічим фактором: оліго-, астено-, тератоспермією I-IV ступенем або їх комбінацією; 6) поєднання вказаних форм безпліддя.

Протипоказаннями до проведення лікування методом ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ вважали: 1) тяжкі соматичні захворювання, при яких протипоказані оперативні втручання, вагітність і пологи; 2) соматичні, ендокринні і психічні захворювання в стадії декомпенсації, що запобігають вихованню дітей або утруднюють його; 3) наявність, в тому числі в анамнезі, межових та злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи або злоякісних пухлин іншої локалізації.

Умовами, що забезпечують можливість використання методів ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ вважали: 1) концентрацію сперматозоїдів більше 5 млн/мл, ї рухливість більше ніж у 20, вміст морфологічно нормальних сперміїв більше 30%. Вміст лейкоцитів не більше 10 в полі зору – для ЕКЗ; 2) при тяжких формах патозооспермії (менше 5 морфологічно нормальних фори, менше 500 тис. швидко рухливих сперматозоїдів в 1 мл після обробки сперми в градієнті щільності) – для проведення програми ІКСІ; 3) можливість корекції зростання і розвитку фолікулів в яєчниках; 4) наявність і доступ для пункції хоча б одного яєчника; 5) наявність повноцінної матки (відсутність видимо патології ендометрія за даними УЗД, гіпоплазії матки II-III ст., вад розвитку матки, міом матки більше 3 см в діаметрі, субмукозного розташування вузлів будь-яких розмірів).

Отже, основним завданням при відбої пацієнтів для включення в програми ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ було об’єктивна характеристика форм безпліддя з урахуванням протипоказань та умов для їх лікування даними методами.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір анамнезу, первинний огляд, гінекологічне обстеження. При вивченні даних анамнезу звертали увагу на скарги, час їх появи, наявність хронічних захворювань, перенесені дитячі інфекції, спадкові захворювання у сім’ї. Оцінювали менструальну функцію: він менархе, характер становлення і регулярність менструального циклу впродовж життя, тривалість, рясність і хворобливість менструації. Проводили оцінку репродуктивної функції – первинне або вторинне безпліддя, тривалість безпліддя, детально уточнювали відомості про кількість, перебігу на наслідку попередніх вагітностей, якщо такі мали місце, спосіб їх досягнення (самостійна, індукована), перебіг та наслідки. Аналізували тривалість і характер попередніх методів обстеження та лікування безпліддя, їх ефективності (застосування методів ДРТ). Уточнювали наявність гінекологічних захворювань, перенесені інфекції статевих органів: вид, частота, тривалість захворювань; проведені раніше загальні і гінекологічні операції, їх обсяг і доступ, якщо такі були.

При об’єктивному обстеженні враховували особливості статури, стан шкіряних покривів. Виміряли зріст і вагу тіла пацієнток з наступним обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) по формулі: ІМТ=маса (кг)/зріст ($м^2$). Для оцінки ступня андрогенізації проводили підрахунок гірсутного числа за шкалою Ферримана–Голвея (Di Nisio A. et al., 2019). При гінекологічному огляді звертали увагу на стан зовнішніх статевих органів, ступінь їх оволосіння, складчастість піхви, стан шийки матки, величину, положення. Визначали розмір, форму, консистенцію, положення, рухливість матки, хворобливість при пальпації. При ручному обстеженні придатків матки та крижово-маткових зв’язок звертали увагу на наявність чутливості, хворобливості при пальпації. Оцінювали результати проведених раніше гормональних досліджень функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, надниркової і тире одних систем з визначенням на 2-3-й день менструального циклу: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, соматопропіну (СТГ), АМГ, Т, ДГЕА-С, 17-ОП, К, ТТГ, трийодтироніну (Т3), Т4 віл., антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО).

УЗД органів малого таза проводили всім пацієнткам до початку програми ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ на 4-5-й день спонтанної менструації або індукованої гестагенами/комбінованими пероральними контрацептивами менструально-подібної реакції на вищевказаних апаратах з використанням трансвагінального датчика частотою 6,5 і 5,0 МГц відповідно. Виконували сканування органів малого таза. Особливу увагу при дослідженні звертали на розміри і структуру яєчників, вираженість фолікулярного апарату, розміри матки, відповідність товщини і структури ендометрія дню менструального циклу (Бабкіна Т.М., 2017).

Стимуляцію суперовуляції починали при відсутності ретенційних утворень в яєчниках, при товщині ендомерія не більше 5 мм. УЗ-моніторинг стимуляції суперовуляції здійснювали кожні 2-3 дні до моменту введення овуляторної дози ХГ. Під час обстеження пари було проведено дослідження еякуляту партнера, яке проводили після 3-5-денного статевого утримання. Виконували підрахунок концентрації, рухливості по категоріям, визначали морфологію клітин (Задорожна Т.Д. та співавт., 2019). Рухливість сперматозоїдів оцінювали по 4 категоріям: a – швидкий лінійний прогресивний рух; в – повільний лінійний і нелінійний прогресивний рух; c – прогресивний рух відсутній або рухам c; d – сперматозоїди нерухливі. Стимуляцію фолікулогенезу препаратами рФСГ починали з 2-5-го дня менструально-подібної реакції залежно від досяжності рівня десенсетизації гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Проводили ультразвуковий скринінг яєчників і матки в динаміці, що враховувала особливості схеми стимуляції. Здійснювали контроль за розмірами матки і яєчників, товщиною ендометрія, кількістю і динамікою зростання фолікулів.

Перелік параметрів, що використовуються для прогнозування результативності ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в циклі стимуляції: вибір протоколу стимуляції; число; днів стимуляції; сумарна кількість витрачених препаратів на цикл стимуляції (в МО, мг, ампулах); день введення тригера до дня циклу; день введення тригера до дня стимуляції; овуляторна доза тригера овуляції в МО; товщина ендометрія за даними УЗД в день введення ХГЛ; максимальні, мінімальні розміри пунктованих фолікулів в день трансвагінальної пункції; день трансвагінальної пункції по дню циклу; день трансвагінальної пункції по дню стимуляції: загальна кількість пунктованих фолікулів; сумарна кількість отриманих фолікулів; вибір методу лікування (запліднення ооцитів) ЕКЗ або ЕКЗ/ ІКСІ; день ПЕ від трансвагінальної пункції; день ПЕ по дню циклу при кожній спробі; стадія ділення ембріонів до моменту переносу; загальна кількість перенесених ембріонів; кількість кріоконсервовних ембріонів; препарати, що використовуються при підтримці посттрансферного періоду (препарати прогестерону, ХГЛ, естрогени та їх комбінація).

Статистичний аналіз отриманих результатів. Обробку результатів проведеного дослідження здійснювали в три етапи: 1) збір початкових даних (79 історій хвороби і амбулаторних карт безплідних подружніх пар, для вивчення яких було розроблено формат даних і форми вводу клініко-анамнестичних і клініко-лабораторних ознак); 2) підготовки даних та їх реєстрація (при наборі масиву дані пацієнтів спочатку накопичували у карти обстеження, потім переносили файл табличного редактора Microsoft Excel для ПК); 3) статистичний аналіз (побудова моделей для прогнозування наслідків програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ у безплідних подружніх пар при деяких формах безпліддя з використанням методу бінарної логістичної регресії з використанням відібраних змінних 147 анамнестичних факторів і характеристик циклу стимуляції суперовуляції та розрахунком

ймовірності настання події для деякого випадку за допомогою бінарної логістичної регресії розраховується за формулою $P = 1 / (1 – e^{-z})$, де e – експонента, рівна 2,718; $z = b_1x_1 + b_2x_2 + … + b_nx_n + a_0$; x_1, x_2, x_n – значення факторів, b_1, b_2, b_n – коефіцієнти бінарної логістичної регресії, розрахунок яких є завданням даного дослідження, a_0 – деяка константа).

При оцінці якості побудованих моделей розраховували відсоток вірних відношень, чутливість і специфічність. Для кожної моделі будувались ROC-криві. В літературі наведена наступна експертна шкала для значень площі під кривою, за якою можна судити щодо якості моделі: відмінна – від 0,9 до 1,0; дуже хороша – від 0,8 до 0,9; хороша – від 0,7 до 0,8; середня – від 0,6 до 0,7; незадовільна – від 0,5 до 0,6. У дослідженні використано дану шкалу для оцінки отриманих прогностичних моделей (Мінцер О.П., 2019). Представлення даних: для кількісних (відмінних від нормального розподілу) і порядкових величин вказувалась медіана, мінімальне і максимальне значення, 25 і 75 процентілі, Me (25; 75‰); для дихотомічних номінальних даних оцінювалась частота зустрічання. Автор виражає подяку доктору медичних наук професору Мінцеру Озару Петровичу, завідувачу кафедри медичної інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання за допомогу при виконанні статистичних методів дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення

І етап досліджень – тактика ведення подружніх пар з безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Обстежувані пацієнти були однорідні за віком, соціальним статусом (p>0,05). Середній вік у 1 групі у жінок – 33,1±2,8, у чоловіків – 35,3±3,1; у 1.3 підгрупі: у жінок – 34,2±3,3, у чоловіків – 36,9±3,2 року; у контрольній-1 групі: у жінок – 33,7±3,2, у чоловіків – 34,0±2,8 року (p>0,05). Звертає увагу, що в 1 групі 94 (62,6%) пацієнток знаходилися в активному репродуктивному віці до 35 років, в підгрупі 1.3 – 19 (63,3%), в контрольній-1 групі 16 (80,0%).

Медико-соціальну значимість дослідження підкреслює те, що на ЕКЗ йдуть пацієнтки в пізньому репродуктивному віці після 35 років – 54 (36,1%) в 1 групі і 10 (32,6%) в підгрупі 1.3, кожна восьма 16 (10,7%) пацієнтка у віці 41 рік і старше. Пацієнтки в пізньому репродуктивному віці заслуговують на особливу увагу через те, що у них спостерігається зниження можливостей до натурального зачаття (Юзько О.М., 2021).

Аналіз вікового складу чоловіків показав, що в основній групі кожен другий із 68 (45,3%) чоловіків були пізнього репродуктивного віку – після 35 років, в підгрупі 1.3 – 13 (43,4%), така ж сама ситуація в контрольній-1 групі – 11 (55,0%). Звертає увагу, що в 1 групі кожен п’ятий чоловік 32 (21,3%) у віці 41 рік і старше, така ж ситуація в підгрупі 1.3 – 8 (26,7%) і в контрольній-1 – 4 (20%).

Аналіз генеративної функції показав, що кількість вагітностей в 1 групі і підгрупі 1.3 варіювала від 0 до 6 і склала, в середньому, на одну жінку 1,0±0,1; кількість абортів – 1,9±0,2, з них штучних абортів – 0,2±0,01; недостатність лютеїнової фази – 0,3±0,01, ектопічна вагітність – 0,1±0,01, кількість пологів – 0,1±0,01 (p>0,05). Слід зазначити, що в 1 групі лише кожна 15 жінка мала в анамнезі пологи, в групі порівняння – кожна 8, тоді як в контрольній-1 групі кожна друга мала дитину.

За результатами комплексної оцінки захворювань репродуктивної системи встановлено, що на одну жінку з безпліддям на фоні НДСТ припадає 2,3 гінекологічних захворювань, тоді як в контрольній-1 групі лише кожна друга мала гінекологічні

проблеми. Незалежно від групи перше рангове місце займають запальні захворювання придатків (1 група – 41,3±4,2, підгрупа 1.3 – 26,7±2,1 на 100 обстежуваних), частота їх достовірно вище (втричі) в 1 групі по відношенню до контрольної-1 групі – 10,0±1,2 на 100 обстежуваних жінок (p<0,001). Особливо у жінок з безпліддям на фоні НДСТ (100,0±3,6) по відношенню до пацієнток без неї (76,7±2,4) (p<0,001). Достовірно частіше у пацієнток (41,3±4,2) із НДСТ виявлені хронічний сальпінгіт і оофорит з формуванням гідросальпінксу, порівняно з жінками (26,7±2,1) без ознак НДСТ (p<0,05). Друге – хвороби, пов'язані з ендокринними гінекологічними порушеннями, зокрема дисфункція яєчників – незалежно від групи 32,0±2,1 на 100 обстежуваних, в контрольній-1 – запальні захворювання піхви (вагініт) – 10,0±1,1 на 100 обстежуваних. Кожна третя пацієнтка з безпліддям мала комплекс гормональних порушень, а саме, нерегулярних овуляторних циклів або хронічної ановуляції (синдром полікістозних яєчників, первинна яєчникова недостатність), проте, достовірних відмінностей у пацієнток з безпліддям виявлено не було (p>0,05). Третє – хронічні захворювання матки. Достовірно частіше хронічний ендометрит формувався у пацієнток 1 групи (30,6±3,1), в підгрупі 1.3 – (23,3±1,6) (p<0,05). Четверте місце поділили незапальні захворювання матки (залозиста гіперплазія, внутрішньоматкові синехії) і генітальний ендометріоз.

При оцінці структури безпліддя виявлена висока частота первинного безпліддя при НДСТ 108 (72%). Крім того, в 64 % пацієнток, незалежно від групи дослідження, тривалість безпліддя була більше 5 років. Кожна друга подружня пара займалася питаннями безпліддя впродовж 6-10 років, кожна третя – 1-5 років, кожна сьома – 11 і більше років. Отже, кожна друга подружня пара інфертильна впродовж 6-10 років, лідирує первинне безпліддя у подружжя з проблемами сполучної тканини, що також відмічено у сучасній літературі (Веселова Т.В., 2017; Janati S. et al., 2021).

Основними причинами безпліддя були трубно-перитонеальний чинник, безпліддя, що асоціюється з ендометріозом I та II стадії, ендокринний чинник, пов'язаний з відсутністю овуляції, що співпадає з даними світової літератури (Камінський В.В. та співавт., 2017; Kahn L.G. et al., 2021). У досліджуваних групах у кожної другої пацієнтки діагностовано трубно-перитонеальне безпліддя (у 1 групі – 82 (54,7%), підгрупі 1.3 – 16 (53,3%) пацієнток), в кожної третьої – ендокринне безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції (у 1 – 48 (32,0%), в підгрупі 1.3 – 10 (33,3%) пацієнток), в кожної сьомої – безпліддя асоційоване ендометріозом I, II стадії (у 1 – 20 (13,3%), в підгрупі 1.3 – 4 (13,3%) пацієнток). Статистично значимої різниці між чинниками безпліддя в досліджуваних підгрупах немає. Отже, результати проведених досліджень свідчать, що розподіл подружніх пар на групи та підгрупи відповідає меті та завданням наукового дослідження.

Відповідно до завдань дослідження перед програмами ЕКЗ було вивчено психоемоційний стан 180 подружніх пар з безпліддям. У жінок з безпліддям на фоні НДСТ відбувалося посилення психо-вегетативних порушень, що підтверджується нашим дослідженням. Виявлена достовірно висока особистісна тривожність у жінок з НДСТ – в середньому, 47,7±0,9 балу проти 42,3±1,1 у пацієнток без неї (p<0,001). Особистісна тривожність у жінок з НДСТ виявлялася тривогою за своє майбутнє (30%), страхом перед негативним результатом лікування (62%), зниженим настроєм і плаксивістю (8%). Психологічний тест у чоловіків з НДСТ і без НДСТ виявив високий рівень особистісної тривожності у кожного сьомого чоловіка. У підгрупі з тривалістю безпліддя більше 11 років у кожного другого чоловіка діагностований високий рівень осо-

бистісної і ситуативної тривожності. У чоловіків з НДСТ діагностована помірна особистісна тривожність – 40,0±1,1, чоловіки без НДСТ спокійніші – 38,2±0,8 (p>0,05). За даними тесту Спілбергера–Ханіна виявлена помірна особистісна тривожність у жінок і чоловіків без НДСТ, показники статистично не відрізнялися і склали 42,3±1,1 і 38,2±0,8 балу відповідно (p>0,05). Ситуативна тривожність виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію. Пусковим механізмом високого рівня прояву ситуативної тривожності у подружжя з НДСТ були цикли ДРТ. Ситуативна тривожність у жінок з НДСТ 48,7±1,2 балу достовірно відрізнялася від такої без НДСТ (37,0±0,7) (p<0,001); у чоловіків – відповідно 45,3±0,8 і 35,2±1,6 балу (p<0,001). Найчастіше прояв тривожно-депресивних станів у жінок з безпліддям характеризувався зниженим настроєм, а також появою страхів і невпевненості в настанні вагітності (Bhakat B. et al., 2023).

Отже, тривожно-депресивні стани частіше зустрічаються у жінок з НДСТ. Особистісна і ситуативна тривожності жінок виявлялася тривогою за своє майбутнє, страхом перед негативним результатом лікування. У чоловіків психоемоційні порушення виявляються реакцією на ситуацію. Особливо слід приділити увагу тому, що у подружжя з НДСТ серйозно страждає якість життя. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи вплив цинку і магнію на якість соматичного і репродуктивного здоров'я у жінок із НДСТ і безпліддям (Веселова Т.В., 2017; Kiani Z. et al., 2022), ми вивчали концентрацію магнію і цинку у фолікулярній рідині (ФР) і сироватці крові (СК) в день овуляції (пункція фолікулів) у пацієнток з безпліддям. 1 група – 150 пацієнток з безпліддям на тлі НДСТ з різним ступенем виразності, перед програмою ЕКЗ з використанням випадкового конвертного методу дослідження, розділена на дві підгрупи спостереження: 1.1 підгрупа – 75 пацієнток, яким проведена вдосконалена прегравідарна підготовка органічною сіллю магнію в дозі 500 міліграм 3 рази на добу і препаратом цинку по 10 міліграм 2 рази на день натщесерце щодня впродовж від трьох до шести місяців до програми і протягом програми ЕКЗ і ПЕ. 1.2 підгрупа – 75 пацієнток, яким проведена базова програма ЕКЗ і ПЕ. Всім пацієнткам з безпліддям (n=180) проводилася контрольована оваріальна стимуляція з врахуванням оваріального резерву (Юзько О.М., 2021).

Аналіз оваріального резерву досліджуваних груп та підгруп показав, що достовірно вище базальний рівень ФСГ в 1 групі (10,2±1,1), ніж в контрольній-1 групі (7,3±0,9) (p<0,05). Необхідно вказати, що у пацієнток з НДСТ достовірно нижче рівень АМГ (2,2±0,2) і кількість антральних фолікулів (10,0±1,0) (p<0,05). У жінок основної групи характерне зниження рівня естрадіолу в СК – 33,0±1,2, зіставляючи з групами порівняння – 38,3±1,1 (p>0,05) і контрольною – 42,0±0,9 (p<0,001). Основним критерієм ефективності програми ЕКЗ і ПЕ є ознаки клінічної вагітності, підтвердженої ультразвуковим дослідженням через 10-12 днів після позитивного тесту на концентрацію загального хоріонічного гонадотропіну в СК (Стрелко Г.В., 2019).

Якість отриманих ооцитів, запліднення і розвиток ембріонів оцінювали в ембріологічній лабораторії. Загальна характеристика яйцеклітин і ембріонів ґрунтувалася на оцінці окремих параметрів (Юзько О.М., 2021). Найбільша кількість високоякісних ембріонів і зростання частоти ознак раннього дроблення встановлені у пацієнток з НДСТ після вдосконаленої прегравідарної підготовки. При аналізі ембріологічних показників між пацієнтками 1.1 і 1.3 підгруп не було отримано достовірної різниці між

кількістю зрілих ооцитів, кількістю нормальних запліднень, відсотком запліднень, числом гарних для переносу ембріонів, якістю ембріонів для переносу. Всім пацієнткам 1.1 підгрупи (n=75) достовірно частіше були перенесені високоякісні ембріони (p<0,001), тоді як жінкам 1.2 підгрупи можливості вибору ембріона не було: 8 (10%) пацієнткам перенесені високоякісні ембріони, в 56 (70 %) – ембріони низької якості, у 16 (20 %) пацієнток перенесення було скасоване внаслідок зупинки розвитку ембріонів.

Результати програми ЕКЗ і ПЕ ми оцінювали згідно «словнику термінів ДРТ», складеному ВООЗ (2019): негативний – відсутність імплантації; біохімічна вагітність (преклінічний спонтанний викидень) – це вагітність, підтверджена лише позитивними результатами визначення ХГЛ в СК або сечі і що не розвинулася в клінічну вагітність; клінічна вагітність – вагітність, діагностована на підставі реєстрації плідного яйця, жовчного міхура та/або серцевої діяльності внутрішньоматковго ембріону – ембріонів ультрасонографічним методом (Адамов М.М., 2019). Результати перенесення ембріонів свідчать, що достовірно частіше клінічна вагітність зафіксована у пацієнток 1.1 підгрупи 42,8±2,8 на 100 обстежуваних (p<0,001). Слід відзначити, що кожна друга з них мала клінічну вагітність. Крім того, преклінічні втрати (біохімічна вагітність) частіше відбувалися у пацієнток 1.2 підгруп (15,6±1,2) порівняно з 1.1 підгрупою (20,0±0,9) (p<0,01). Достовірної різниці в основній групі 32,0±2,6 і підгрупі 1.3 32,4±2,5 в настанні клінічної вагітності, біохімічної вагітності (16,0±1,3 і 14,7±1,6 відповідно), а також в негативному результаті програми ЕКЗ (52,0±3,1 і 52,9±2,8 відповідно) немає (p>0,05). Дана ефективність відповідає загальноприйнятим показникам (Суслікова Л.В., 2019; Luan Y.Y. et al., 2022), тоді як негативний результат програми ЕКЗ і ПЕ достовірно нижче в 1.1 підгрупі (37,2±2,6), порівняно з 1.2 підгрупою (65,0±2,3) і 1.3 підгрупою (52,9±2,8) (p<0,001).

Розвиток клінічної вагітності в 1.1 підгрупі 42,8±2,8 в два рази вище, порівняно з 1.2 підгрупою 22,5±2,3 і достовірно вище, ніж у пацієнток 1.3 підгрупи (32,4±2,5) (p<0,01), в той час, як в 1.2 підгрупі по відношенню до 1.3 підгрупи цей показник достовірно нижчий (p<0,01).

Встановлено, що настання вагітності у спостережуваних пацієнток залежало від концентрації цинку і магнію в СК і ФР в овуляторну фазу менструального циклу. На підставі отриманих результатів у пацієнток 1 групи виявили залежність між концентрацією магнію і цинку у ФР і СК і результатом програми ЕКЗ і ПЕ: клінічна вагітність або несприятливе завершення, прогнозуючи імплантацію ембріона і сприятливий перебіг вагітності. Отже, у жінок з безпліддям на фоні СТД в програмі ЕКЗ і ПЕ виявлено, що при дефіциті йонів цинку і магнію у ФР по відношенню до таких в СК, мабуть, відбувається порушення стабілізації структури РНК, її транспорту і синтезу білкових молекул, що призводить до порушення ділення клітини, швидкості розвитку ембріона і його загибелі. Результати оцінки впливу концентрації магнію і цинку на результативність циклів ЕКЗ і ПЕ у пацієнток із НДСТ свідчать: при концентрації магнію від 0,70 до 1,1 ммоль/л в СК по відношенню до такої у ФР від 0,70 до 0,96 ммоль/л (p<0,001) отримано негативний результат програми ЕКЗ і ПЕ; при рівні магнію від 0,80 до 0,87 ммоль/л в СК, але достовірно нижче, ніж його концентрація у ФР – від 0,79 до 1,1 ммоль/л отримано біохімічну вагітність – зростання ХГЛ, а потім різке зниження; при рівні магнію від 0,80 до 0,87 ммоль/л в СК і достовірно високому рівні магнію у ФР від 0,94 до 0,98 ммоль/л вагітність прогресувала; у жінок з безпліддям в програмі ЕКЗ вагіт-

ність прогресує лише при відношенні концентрації магнію в СК до такої у ФР 1,0:1,2; при достовірно низькому від 9,1 до 9,8 мкмоль/л рівні цинку в СК і у ФР від 7,1 до 7,5 мкмоль/л, отримано негативний результат програми ЕКЗ і ПЕ; при рівні цинку від 11,2 до 13,0 мкмоль/л в СК і достовірно низькому його концентрації у ФР від 9,8 до 10,8 мкмоль/л отримано біохімічну вагітність – зростання ХГЛ і різке зниження; при рівні цинку від 12,5 до 13,4 мкмоль/л в СК і достовірно високому його рівні у ФР від 11,1 до 12,0 мкмоль/л вагітність прогресувала; у жінок з безпліддям в програмі ЕКЗ і ПЕ вагітність прогресує лише при відношенні концентрації цинку в СК до такої у ФР 1:1.

Отже, при недостатності концентрації магнію в ФР і підвищенні концентрації цинку в ФР по відношенню до таких в СК у жінок з безпліддям в програмах ЕКЗ і ПЕ, можливі порушення стабілізації структури РНК, її транспорту і синтезу білкових молекул, що призводить до порушення ділення клітини, швидкості розвитку ембріона і його загибелі та співпадає з результатами досліджень Г.В. Стрелко і О.А. Ночвіної (2019) і Y.Y. Luan та співавторів (2022).

Виявлена кореляційна залежність між НДСТ I ступеня тяжкості і концентрацією Mg^{2+} у ФР (R=0,32; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – помірна; між НДСТ II ступеня і концентрацією Mg^{2+} ФР (R=0,27; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – слабка. Є кореляція НДСТ I ступеня і концентрацією Zn^{2+} у ФР (R=0,48; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками прямий, сила зв'язку помірна; між НДСТ II ступеня і концентрацією Zn^{2+} ФР (R=-0,53; p<0,05) зв'язок між досліджуваними ознаками зворотній, сила зв'язку помірна. Отже, виявлена кореляційна залежність концентрації магнію і цинку в СК і ФР від ступеня тяжкості НДСТ, що необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Аналізуючи вплив несприятливих показників соматичного здоров'я, як чинників ризику виникнення НДСТ, при оцінці шансу у чоловіків, дозволив встановити, що найсильніше впливають дорсопатії (ВШ=9,67, ДІ 95% 1,27-6,90; S=1,03), хвороби органів травлення (виразкова хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів (ДЖВШ), апендицит) (ВШ=3,13 ДІ 95% 1,42-6,90; S=0,40), міопія (ВШ=2,37, ДІ 95% 0,67-8,31; S=0,64), нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом (ВШ=1,13, ДІ 95% 0,45-2,82; S=0,46). Аналіз негативний вплив показників гінекологічного здоров'я, як чинників ризику при оцінці шансу розвитку безпліддя у жінок із НДСТ, дозволив встановити, що найсильніше впливають запальні хвороби тазових органів: хронічний сальпінгоофорит (ВШ 1,95, ДІ 95%, 0,85-4,48; S=0,42), запальна хвороба матки (ВШ 1,43, ДІ 95%, 0,60-3,41; S=0,44); другим за значимістю чинником ризику є ендометріоз (ВШ 1,21, ДІ 95%, 0,48-3,03; S=0,46); третім – внутрішньоматкові синехії (ВШ 1,14, ДІ 95%, 0,23-5,47; S=0,79). Встановлено, що шанси виявити міому матки (ВШ 1,06, ДІ 95%, 0,28-3,92; S=0,66) в порівнюваних групах ті підгрупах не відрізняються. Отже встановлено, що подружні пари з безпліддям характеризуються високим рівнем соматичної, як жіночої, так і чоловічої, і гінекологічної захворюваності. У структурі соматичної патології лідируючими чинниками в подружній парі є хвороби кровообігу, травної системи, міопія, нейроциркуляторна дистонія, у структурі гінекологічної патології – запальні хвороби жіночих статевих органів.

У пацієнток з НДСТ, які пройшли курс лікування макро- і мікроелементами, частота настання клінічної вагітності в програмі ЕКЗ і ПЕ становила 42,8±2,8 на 100 обстежуваних, що в два рази вище, ніж у пацієнток з НДСТ без лікування (22,5±2,3 на 100 об-

стежуваних) (p<0,001), і в 1,5 разу вище, ніж у пацієнток без ознак НДСТ (32,4±2,5 на 100 обстежуваних) (p<0,01). За даними сучасної літератури частота настання клінічної вагітності з розрахунку на один цикл програми ЕКЗ і ПЕ коливається в Європі – 33,2-39,4% (Камінський В.В., 2022; Musiime M. et al., 2021). Тобто, частота настання клінічної вагітності в програмі ЕКЗ і ПЕ у пацієнток з НДСТ, які пройшли лікування макро- і мікроелементами вище, ніж ефективність в Європі.

Отже, результати проведених досліджень на даному етапі свідчать про необхідність та можливість удосконалення тактики діагностики та лікування безпліддя в жінок із НДСТ, що дозволяє нам зробити відповідні позитивні висновки про досягнення поставленої мети на І етапі нашої наукової роботи.

ІІ етап досліджень – тактика лікування безпліддя нез′ясованого ґенезу у подружніх пар. У відповідності з поставленою метою і завданнями дослідження для визначення безпліддя нез′ясованого ґенезу (БНГ) в першій частині ІІ етапу ми провели ретроспективний аналіз історій хвороб 900 жінок з безпліддям. Діагноз «безпліддя нез’ясованого ґенезу» був встановлений у 127 жінок. Таким чином, частота даної форми безпліддя за даними звернення до спеціалізованого гінекологічного стаціонару склала 14,1%. 2 проспективну групу складали 40 жінок із БНЯ. Вік пацієнток коливався від 24 до 35 років і складав, у середньому, 29,7±2,9 років.

На особливу увагу заслуговує гінекологічний анамнез. Нами встановлено, що найчастіше перенесеними ІПСШ видався хламідіоз – у 200 із 40 жінок (50%), включених у дослідження, що перевищувало популяційні значення. Рецидивуючий генітальний герпес виявлено у 9 жінок ((22,5%), трихомоніаз – у 7 (17,5%). Папіломавірусна і цитомегаловірусна інфекція були раніше діагностовані у 5 (12,5%) і 3 (7,5%) пацієнток відповідно, уреаплазмоз і мікоплазмоз – у 19 (47,5%) і 16 (40%) жінок, кандидозний вульвовагініт відмічено в анамнезі у 16 пацієнток (40%), бактеріальний вагіноз – у 9 (22,5%). Хронічний сальпінгоофорит діагностований у 18 жінок (45%), при цьому в 1/3 випадків відмічено часті загострення захворювання. Хвороби шийки матки виявлено у 16 пацієнток (40%). Міома матки малих розмірів виявлена у 4 пацієнток (10%), зовнішній генітальний ендометріоз І ст. – у 9 (22,5%). Отже, характерними особливостями анамнестичних даних жінок з БНГ були часті ІПСШ і запальні захворювання статевих органів. Частота перенесених ІПСШ у обстежуваних жінок перевищувала популяційні значення, що могло сприяти розвитку і хронізації запального процесу в матці і придатках.

Тривалість безпліддя коливалась від 1 до 10 років і складала, в середньому, 4,1±0,4 року. Первинне безпліддя діагностовано у 31 пацієнтки (77,5%), вторинне – у 9 (22,5%). Вивчення особливостей репродуктивної функції у жінок із БНГ показало, що вагітність в анамнезі мали 9 (22,5%) із 40 обстежених. З їх числа: у 5 пацієнток (12,5%) вагітність завершилась своєчасними пологами. Медичний аборт в І триместрі вагітності було раніше виконано 9 жінкам (22,5%). Анамнестичних даних, що стосуються вказівок на будь-які ускладнення після абортів, а також на мимовільні викидні і позаматкову вагітність, у жінок 2 проспективної групи не виявлено. Отже, особливостями репродуктивного анамнезі у пацієнток з БНГ виявилася більша частоти первинного безпліддя (77,5%), тоді як вторинне безпліддя було визначено у 22,5%.

При аналізі особливостей раніше проведеного лікування безпліддя встановлено, що з метою оцінки стану органів малого таза всім 40 пацієнткам 2 проспективної групи раніше було виконано діагностичну лапароскопію і гістероскопію з патоморфоло-

гічним дослідженням ендометрія (Задорожна Т.Д. та співавт., 2019). Згідно отриманим даним у 22 (55%) із 40 жінок 2 проспективної групи патологічних змін органів малого таза не виявлено. В той же час у 9 пацієнток діагностовано зовнішній гентіальний ендометріоз I ст. розповсюдження, у 5 (12,5%) спайковий процес органів малого таза I ст.. розповсюдження зі збереженою прохідністю маткових труб, у 4 (10,0%) – субсерозна міома матки з діаметром міоматозного вузла до 1,5 см. При проведенні гістероскопії патологічних змін у порожнині матки не було виявлено в жодному випадку. За даними патоморфологічного дослідження, ендометрій відповідав фазі менструального циклу, в якій проводили дане дослідження.

Тривалість попереднього безуспішного лікування з приводу безпліддя у жінок 2 проспективної групи складала, в середньому, 3,2±0,3 роки. Контрольована індукція овуляції (КІО) раніше була проведена 16 пацієнткам (40%), КІО+ІКСІ – 7 (17,5%), програма ЕКЗ – 16 (40%).

Оцінка клініко-психопатологічних особливостей у обстежуваних пацієнток проведена сумісно з лікарем-психотерапевтом за допомогою опитувальників та оціночних шкал (Ribas-Maynou J. et al., 2021). У жінок із БНГ було виділено 4 синдромальних типи межових психічних розладів: тривожно-депресивний, виявлений у 7 пацієнток (17,5%), фобічний – у 10 (25%), істеричний – у 8 (20%) і неврастенічний – у 15 (37,5%). Після обробки отриманих даних було виявлено, що 22 жінки (62,5%) із 40 з БНГ мали високий рівень психосоціального стресу (від 2,18 до 3 балів).

За даними УЗД органів малого таза, проведеного всім 40 пацієнткам 2 проспективної групи, патологічних змін статевих органів не виявлено у жодної. Середні розміри довжини матки склали 49,4±2,3 мм, товщини – 34,6±2,4 мм, ширини тіла матки – 49,6±5,0 мм і відповідали нормативним показникам. У 4 пацієнток (10%) із 40 в міометрії візуалізувалось по одному субсерозному міоматозному вузлу діаметром до 1,5 см. Біометрій решти жінок був представлений звичайною ехо-структурою. Об’єм правого яєчника складав 9,2±0,9 см^3, лівого яєчника – 8,3±0,8 см^3, що також не відрізнялось від нормативних показників. Структура і товщина ендометрія відповідали дню менструального циклу. Всі жінки мали овуляторний менструальний цикл, що підтверджувалось наявністю жовтого тіла в яєчнику на 18-23-й дні менструального циклу і вільної рідини в малому таза.

Інфекційний скринінг проведений всім 40 пацієнткам. За результатами обстеження ІПСШ не виявлено. Мікроскопія піхвового мазка у всіх жінок з БНГ відповідала I-II ступеню чистоти.

Для оцінки функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і тиреоїдної систем всім пацієнткам 2 проспективної групи було проведено гормональне дослідження за рекомендаціями сучасної літератури (Катеренчук І.П., 2020).

Результати гормонального скринінгу продемонстрували, що концентрація ПРЛ, гонадотропних і стероїдних гормонів у плазмі крові у жінок із БНГ відповідала нормативним показникам. Середні значення рівня П у середині лютеїнової фази складали 43,8±4,4 нмоль/л і вказували на збереження процесу овуляції у всіх обстежених жінок. Концентрація ТТГ складала, в середньому, 1,6±0,1 МО/л; Т4зв. – 16,7±1,7 пмоль/л, що також не перевищувало нормативних показників. Рівень АТ-ТПО коливався від 8,2 МО/мл до 542 МО/мл і складав, в середньому, 107,7±10,7 МО/мл. Рівень АТ-ТГ коливався від 12,6 до 1000 МО/мл, складаючи, в середньому, 125,7±12,6

МО/мл. Отже, результати оцінки тиреоїдного статусу вказали на збереження функції ЩЗ у всіх пацієнток 2 проспективної групи. Однак на фоні еутиреоїного стану у 19 (47,5%) із 40 жінок виявлений підвищений рівень антитіл. Ізольоване носійство АТ-ТПО мали 12 пацієнток (30%), АТ-ТГ – 7 жінок (17,5%). УЗД ЩЗ було виконано у 19 жінок з носійством АТ. Об'єм ЩЗ у всіх пацієнток з носіством АТ складав, в середньому, 8,3±1,1 $см^3$ і не перевищував нормативних значень. Нормальну ультразвукову характеристику ЩЗ мали 11 (57,9%) із 19 жінок. УЗ-ознаки аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) у вигляді зниження ехогенності тканини, дифузної неоднорідності структури ЩЗ були виявлені у 8 жінок (42,1%). Отже, у структурі тиреоїдної патології переважали пацієнтки (57,9%) з ізольованим носійством АТ-ТПО і/або ТА-ТГ. Ознаки АІТ у поєднанні з носійством АТ-ТПО і/або АТ-ТГ мали 42,1% жінок з БНГ.

Оцінка гормональних показників, що визначають оваріальний резерв, проведена на підставі вивчення концентрації у сироватці крові ФСГ, Е2, АМГ в ранню фолікулярну фазу менструального циклу. Гормональні показники, що оцінюються, свідчили про збереження оваріального резерву. Оцінка ультразвукових показників, що визначають оваріальний резерв показала, що об'єм правого яєчника складав 9,2±0,9 $см^3$, об'єм лівого яєчника складав 8,3±0,8 $см^3$ і не відрізнявся від нормативних показників. Число антральних фолікулів в правому і лівому яєчниках складало 8,8±0,8 і 8,4±0,5 відповідно, в одному зрізі при УЗД. Отже, гормональні і ультразвукові показники, що характеризують оваріальний резерв, вказували на достатній репродуктивний потенціал яєчників жінок з БНГ.

Дослідження антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран проведено у всіх 40 жінок 2 проспективної групи. Так, наявність АТ до фосфоліпідів клітинних мембран відмічено у 177 жінок (42,5%), що перевищувало популяційні значення в декілька разів (2-4% випадки в популяції). У 10 пацієнток (25%) виявлений підвищений рівень АТ до кардіоліпіну IgG, у 7 (17,5%) – АТ до кардіоліпіну IgM. АТ до фосфадитілсеріну IgG і IgM були збільшені у 3 жінок (7,5%) і 7 (17,5%) відповідно, до β2-глікопротеїну IgG і IgM – у 4 пацієнток (10%) і 5 (12,5%) відповідно. У 3 обстежуваних жінок (7,5%) виявлено підвищений рівень АТ до протромбіну IgG. АТ до протромбіну IgM не було відмічено у жодної жінки. Рівень А до аннексинну IgG і IgM, що перевищують нормативні значення відмічений у 2 жінок (5%) і 1 (2,5%) відповідно. Вовчаковий антикоагулянт не було виявлено ні у жодної з пацієнток. Отже, у проведеному дослідженні ми виявили наявність АТ до ЩЗ у 47,5% жінок, АТ до фосфоліпідів клітинних мембран – у 42,5%.

Приймаючи до уваги, що в ряді випадків БНГ може бути пов'язано з системою генів головного комплексу тканинної сумісності (HLA), проведено HLA-типіювання обох подружжя по I і II класам. Дослідження антигенів HLA I та II класів було проведено у 40 подружніх пар. Аналіз антигенів системи HLA I класу показав, що найчастіше як у жінок, так і у чоловіків зустрічався антиген А2. Носіями цього антигену були 34 жінки (85%) і 20 чоловіків (50%). При аналізі частоти антигенів системи HLA II класу по локусу DRB1 найчастішими алелями явились алель 01 у 166 жінок (40%) і алель 04, що зустрічався у такої ж кількості жінок. При вивченні антигенів локусу DQA1 найчастіше був алель 0103, виявлений у 12 чоловіків (30%). Із антигенів локусу DQB1 самим частим був алель 00602-8, виявлений у 25 жінок (62,5%) і 20 чоловіків (500%). Алель 0201 виявлений у 20 жінок (50%). Отже, самим частими алелями HLA II класу по локусу DRB1 виявилися 001 і 004 у жінок. По локусу DQA1 – 0103 у чоловіків. По

локусу DQB1 як у жінок, так і у чоловіків був алель 0602-8, а також 0201 у жінок. При вивченні частоти збігу по локусам антигенів HLA I та II класу було виявлено переважання по одному збігу в кожному локусі антигенів HLA I класу і по одному збігу в кожному локусі HLA III класу. Згідно представленим даним у 244 подружніх пар (60%) виявлено сумісність по обом класам системи HLA. Загальна кількість подружніх пар, що мають 2 збіги по двом класам – 16 (40%). З них в I класі системи HLA 2 збіги мали 8 подружніх пар (20%), стільки ж пар мало 2 збіги і в II класі. Загальна кількість пар, що мають 3 і більше збігів по двом класам системи HLA, складало 24 (60%). З них в I класі 3 і більше збігів мали 4 подружніх пари (10%), в II класі – 20 (50%).

З метою поглибленого аналізу стану ендометрія всім пацієнткам основної групи булло виконано морфологічне дослідження ендометрія після проведення лапарогістероскопії, а 200 пацієнткам з БНГ і відсутністю патологічних змін органів малого таза по даним ендоскопічних методів обстеження виконано морфологічне й імуногістохімічне (ІГХ) дослідження тканини в період «вікна імплантації», що відповідало 6-8 дню від овуляціїї. Групу контролю-2 складали 10 фертильних жінок. Морфологічна характеристика ендометрія проведена за даними світлової мікроскопії зрізів, пофарбованих гематоксиліном і еозином. Ознак хронічного ендометриту не виявлено ні в жодному зі зразків, що вивчаються. ІГХ дослідження ендометрія проведено з використанням маркера рецептивності, запалення, апоптозу клітин, маркера ангіогенезу (Задорожна Т.Д. та співавт., 2019; Sanusi K.O. et al., 2021). З метою оцінки рецептивності ендометрія проведено ІГХ дослідження тканини секреторного ендометрія. В дослідженні застосували маркер рецептивності – LIF (лейкемія-інгібуючий фактор), що експресувався в цитоплазмі клітин залозистого епітелію, строми і піноподій і виявлявся у вигляді коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних клітин, в піноподіях поверхневого епітелію і в стромальних клітинах. В 2 проспективній групі експресія LIF в епітелії була знижена і складала 2,5±0,3 балу, що достовірно відрізнялось від показників в групі контролю-2 – 3,5±0,4 балу ($p<0,05$). У піноподіях експресія маркера також достовірно відрізнялась від показників контрольної-2 групи і складала 2,0±0,2 і 5,2±0,5 балу відповідно ($p<0,05$). У стромі ендометрія експресія LIF достовірно між групами не відрізнялась, але в 2 проспективній групі була нижче контрольних показників і складала 3,1±0,3 і 3,8±0,4 балу відповідно. Отримані результати дозволили відмітити, що у пацієнток з БНГ знижена експресія LIF в епітелії ендометрію і піноподіях, що свідчить про порушення рецептивності тканини і є важливим прогностичним маркером порушень процесів імплантації.

Експресія маркерів запалення оцінена на підставі вивчення експресії прозапального цитокіну IL-1 (Задорожна Т.Д. та співавт, 2019). Аналіз отриманих даних виявив статистично значимі міжгрупові відмінності. Так, експресія IL-1 в епітелії була суттєво нижче, ніж в групі контролю-2 і складала 1,6±0,2 балу і 4,9±0,5 балу відповідно ($p<0,05$). У піноподіях експресія IL-1 в 2 проспективній групі і складала 1,2±0,1 балу і 5,7±0,6 балу відповідно ($p<0,05$). У стромі ендометрія відмічено статистично значиме зниження експресії маркера IL-1 – 2,4±0,2 балу відносно групи контролю-2 – 3,7±0,4 балу ($p<0,05$). Отже, експресія прозапального цитокіна IL-1, що опосередкує зв’язок між ембріоном і ендометрієм виявилась значно зниженою і епітелії ендометрія, піноподіях і стромі у жінок з БНГ, що імовірно може негативно вплинути на процес імплантації.

Процес ангіогенезу в ендометрії оцінювали по експресії маркера VEGF (Задорожна Т.Д. та співавт, 2019). Результати оцінки процесу ангіогенезу на підставі маркера VEGF свідчать про його знижену експресію в 2 проспективній групі відносно групи контролю. В епітелії ендометрія 2 проспективної групи відмічались статистично значимі відмінності порівняно з групою контролю-2 – 0,14±0,1 балу і 0,56±0,04 балу відповідно ($p<0,05$). У піноподіях 2 проспективної групи експресія VEGF була достовірно знижена і складала 0,18±0,2 балу порівняно з групою контролю-2 – 0,88±0,08 балу відповідно ($p<0,05$). У стромі ендометрія статистично значимих відмінностей в експресії маркера не виявлено, але слід відмітити, що в 2 проспективній групі експресія VEGF значно нижче групи контролю-2 і складала 0,32±0,3 балу і 0,56±0,06 балу відповідно. Звертала на себе увагу достовірно знижена експресія VEGF в ендотелії судин 2 проспективної групи порівняно з групою контролю -2 – 0,59±0,05 балу і 0,94±0,09 балу відповідно ($p<0,05$). Отримані результати демонстрували порушення процесів ангіогенезу в ендометрії у жінок 2 проспективної групи, про що свідчило виражене зниження експресії маркера ангіогенезу – VEGF в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі й ендотелії судин.

Інтенсивність процесу апоптозу клітин при ІГХ реакції оцінювали по експресії маркера CAS (Задорожна Т.Д. та співавт, 2019). Маркер експресувався як в епітелії, так і в стромі ендометрія і був виявлений по наявності коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних і стромальних клітин. Результати оцінки маркера CAS в стромі ендометрія свідчили про підвищену його експресію в 2 проспективній групі відносно групи контролю-2 – 115,8±11,6 пофарбованих клітин в 5 полях зору порівняно з 80,6±8,1 пофарбованих клітин в 5 полях зору зі статистично значимою різницею ($p<0,05$). Достовірних відмінностей в експресії маркера CAS в епітелії ендометрія між групами виявлено не булло, але спостерігалась тенденція його збільшення в 2 проспективній групі відносно групи контролю-2 (178,7±18,0 і 138,7±14,1 пофарбованих клітин в 5 полях зору відповідно). Отримані дані демонстрували збільшення експресії маркера CAS в ендометрії жінок з БНГ, що вказувало на інтенсивність процесу апоптозу клітин іі свідчило про порушення ранніх етапів імплантації.

Отже, результати клініко-лабораторного обстеження 40 жінок з БНГ у віці 29,7±2,9 років дозволили встановити, що переважна більшість (80%) з них мали хронічні соматичні захворювання, у структурі яких переважали хвороби шлунково-кишкового тракту (65%) і сечовидільної системи (15%). ІПСШ і хронічні запальні гінекологічні захворювання раніше перенесли 88% пацієнток групи, що вивчається. У структурі ІПСШ переважав хламідіоз (50%), майже в 2 рази рідше зустрічався рецидивуючий генітальний герпес (22,5%), в 3 рази рідше – трихомоніаз (17,5%). Дисбіоз піхви був притаманний майже кожній жінці з числа обстежених.

Всі пацієнтки мали своєчасне менархе і регулярний менструальний цикл з нормальною тривалістю менструації кровотечі. Тривалість безпліддя складала, в середньому, 4,1±0,4 роки. Особливостями репродуктивного анамнезу у пацієнток з БНГ була більша частота первинного безпліддя (77,5%) ніж вторинного (22,5%) і наявність у кожної пацієнтки, що мала вагітність в анамнезі – медичних абортів.

При лапароскопії у 55% жінок патологічних змін в малому тазі не було виявлено. «Малі форми» зовнішнього генітального ендометріозу діагностовано у 22,5% обстежених (mild endometriosis), спайковий процес в малому таза I стадії розповсюдження – у 12,5%, субсерозна міома малих розмірів – у 10%. Патологія порожнини матки і ендометрія відсутня.

З огляду на відсутність патології з боку органів малого таза і фертильною спермою подружжя з приводу безпліддя включало проведення КІО і програми ЕКЗ у кожної другої жінки. Однак, вагітність не наступила в жодному випадку.

Клініко-психопатологічні особливості цих жінок характеризувались чотирма синдромальними типами межових психічних розладів: тривожно-депресивним, фобічним, істеричним і неврастенічним. Високий рівень психосоціального стресу відмічено більш ніж в половини (62,5%) з них.

Жінки 2 проспективної групи мали правильний тип статури і нормальні показники ІМТ. Ультразвукова картина внутрішніх статевих органів не мала будь-яких особливостей за винятком 4 жінок (10%), у яких було виявлено по одному субсерозному міоматозному вузлу розміром до 1,5 см.

На момент обстеження у всіх жінок групи, що вивчається, ІПСШ були відсутні, показники гормонального статусу відповідали овуляторному менструальному циклу, оваріальний резерв був збережений, тиреоїдна функція не змінена. Підвищений рівень АТ мали 47,5% пацієнток. АТ до фосфоліпідів клітинних мембран виявлено у 42,5% жінок.

Загальна кількість подружніх пар, що мають 3 і більше збігів за двома класами системи HLA, складала 60%.

Аналіз морфологічного стану ендометрія дозволив виключити наявність хронічного ендометриту у всіх обстежених пацієнток. Результати ІГХ дослідження ендометрія у жінок з БНГ свідчили про порушення процесу імплантації. Так, зміни рецептивності тканини проявлялись зниженням LIF в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі. Експресія прозапального цитокіна IL-1 також виявлялась значно зниженою в епітелії ендометрія, піноподіях і стромі. Виражене зниження експресії VEGF в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі і ендотелії судин відображало порушення процесів ангіогенезу в ендометрії, а збільшення експресії маркера CAS вказувало на інтенсивність процесу апоптозу клітин.

В умовах сьогодення вважається загальновизнаним, що найбільш ефективним методом лікування БНГ є ЕКЗ, хоча всіма клініцистами визначається очевидним факт найменшої ефективності цієї програми у даного контингенту безплідним подружніх пар (Юзько О.М., 2021; Sanusi K.O. et al., 2021). Готуючи наших жінок до лікування методом ЕКЗ, ми вважали за доцільне скоректувати виявлені порушення. Тому тактику підготовки жінок з БНГ до настання вагітності та її виношування ми розроблювали на підставі виявлених в процесі поглибленого обстеження особливостей репродуктивної системи. При виборі лікувального впливу ми керувались загальновизнаними уявленнями щодо передбачуваної ефективності рекомендованого методу або препарату, оптимальної тривалості лікування, критеріях підготовленості жінки до настання вагітності.

На підставі отриманих психодіагностичних даних були розробленні основні напрямки психотерапевтивних заходів: корекція емоційного стану – психологічні тренінги; підвищення мотивації до лікування у пацієнток зі сприятливим прогнозом лікування; адаптація до безпліддя у пацієнток із несприятливим прогнозом лікування.

Як другий елемент підготовки всім жінкам була запропонована йодопрофілактика у вигляді препарату калію йодиду у дозуванні 2500 мкг/добу. Третім елементом явилась підготовка морфологічно незміненого ендометрія, спрямована на поліпшення умов імплантації бластоцисти в ході ЗІВ (запліднення in vitro та переносу ембріону).

З методів лікувального впливу були запропоновані в певному аспекті фізіотерапевтичні з подальшим поступовим призначенням гормональних препаратів, а також препаратів, що поліпшують васкуляризацію і метаболічні процеси в ендометрії. У спробі позитивного впливу на імплантаційний ендометрій ми використали фізіотерапію впродовж одного циклу для поліпшення перфузійного ефекту матки з подальшим призначенням циклічної гормональної терапії впродовж двох місяців.

У програму ЕКЗ після завершення прегравідарної підготовки вступили 38 з 40 жінок 2 проспективної групи, так як у 2 пацієнток настала самостійна вагітність на фоні лікування, що проводилось. З 38 жінок, що вступили в програму, вагітність в першому циклі ЕКЗ настала у 11 (28,9%). Своєчасними пологами завершились 10 вагітностей, мимовільним викиднем в І триместрі – 1.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у подружніх пар з безпліддям нез'ясованого ґенезу.

ІІІ етап досліджень – прогнозування ефективності ДРТ у подружніх пар. На ІІІ етапі досліджень для 3 групи із 479 пацієнток з відомими ефективними і безуспішними результатами лікування було проведено одномірний, біваріантний і кореляційний аналіз з метою виявлення і опису значимих закономірностей.

У відповідності з поставленими завданнями дослідження дані 479 подружніх пар з відомими результатами лікування з метою виявлення і опису значимих закономірностей було розподілено на дві підгрупи: у 3.1 увійшли 346 (72,2%) безплідних пар з негативними результатами лікування, у 3.2 – 133 (27,8%) пар із позитивними результатами лікування. Вік обстежених пацієнток коливався від 22 до 47 років в 3.1 підгрупі і від 20 до 43 у 3.2 підгрупі. Згідно отриманих даних медіана віку складала 33 (30,1; 36,0 року) і 32 (29,5; 35,0 років) відповідно ($p<0,05$ – між групами).

Згідно даних сучасної літератури (Данкович Н.А. та співавт., 2019; Yang X. et al., 2021), для оцінки репродуктивного анамнезу важливе значення мають перенесені гінекологічні операції. Так, серед усіх обстежених жінок у підгрупі 3.1 292 (84,4%) мали в анамнезі хірургічні втручання з приводу патології репродуктивної системи пацієнтки (84,4%) і 115 (86,5%) із 133 жінок 3.2 підгрупи ($p>0,05$). Показаннями для оперативного лікування найчастіше були безпліддя, позаматкова вагітність, міома матки, зовнішній генітальний ендометріоз. Вивчення обсягів оперативних втручань показало, що у пацієнток обох підгруп найчастіше виконувались реконструктивно-пластичнні операції на маткових трубах, частка яких складала 199 (57,5%) в 3.1 підгрупі і 71 (53,4%) в 3.2 підгрупі ($p>0,05$), операції на матці (гістероскопія, міомектомія, кесарів розтин тощо) складали 45,4% і 46,6% відповідно ($p>0,05$). Хірургічні втручання на яєчниках раніше було виконано в 35,5% в 3.1 підгрупі і в 33,8% в 3.2 підгрупі пацієнток ($p>0,05$). Частота коагуляції вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу складала 14,5% (50 пацієнток) в 3.1 підгрупі і 15,8% у 21 жінки 3.2 підгрупи ($p>0,05$), при цьому частота лапароскопічних втручань в досліджуваних підгрупах складала 64,3%, лапаротомій – 39,2%, гістероскопій – 37,6%. Більшість оперативних втручань на органах малого таза виконано лапароскопічним доступом – у 222 пацієнток (64,2%) 3.1 підгрупи і 86 пацієнток (64,7%) 3.2 підгрупи ($p>0,05$). Лапаротомичні оперативні доступи з тих чи інших показань було виконано в минулому у 124 (35,8%) пацієнток 3.1 підгрупи і у 47 (35,3%) 3.2 підгрупи ($p>0,05$). Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати позитивну тен-

денцію переважного застосування у повсякденній практиці малоінвазивних втручань у пацієнток з безпліддям для уточнення стану органів малого таза і корекції виявлених патологічних змін. Тим не менше, по частоті, характеру оперативного втручання і оперативного доступу не було виявлено достовірних різниць між отриманими результатами з позитивними і негативними наслідками лікування безпліддя методом ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ.

Тривалість безпліддя пацієнток 3.1 підгрупи коливалась від 1 до 25 років, медіана складала 7 (4; 10 років), в 3.2 підгрупі медіана дорівнювала 6 (3; 10 років) при коливанні тривалості безпліддя від 1 до 22 років (p>0,05). Структура факторів безпліддя у пацієнток досліджуваних підгруп провідне місце у структурі посідає трубно-перитонеальна форма, діагностована у 260 (75,1%) із 346 пацієнток 3.1 підгрупи і 101 (75,9%) із 133 жінок 3.2 підгрупи (p>0,05), чоловічий фактор – у 150 подружніх пар (43,4%) і 53 (39,8%), зовнішній генітальний ендометріоз – у 57 (16,5%) і 21 (15,8%), СПКЯ – у 43 (12,4%) і 18 (13,5%) відповідно (p>0,05).

При аналізі особливостей репродуктивної функції відмічено переважання вторинного безпліддя в обох підгрупах – 61,6 і 51,9% відповідно, тоді як первинне безпліддя мало місце у 38,4% жінок 3.1 підгрупи і 48,1% пацієнток 3.2 підгрупи. У 3.1 підгрупі достовірно частіше зустрічалось вторинне безпліддя, а у 3.2 підгрупі – первинне (p<0,05). У 3.1 підгрупі було зареєстровано 318 вагітностей, у 3.2 підгрупі – 101. кількість вагітностей коливалась від 1 до 9 у 3.1 підгрупі, і від 1 до 5 у 3.2 підгрупі (p>0,05). Медичними абортами завершились 84 (26,4%) із 318 вагітностей у 3.1 підгрупі і 25 (24,8%) із 101 вагітності у 3..2 підгрупі (p>0,05). Мінімальна кількість абортів складала 0, максимальна – 6 в 3.1 підгрупі, а у 3.2 підгрупі – 0 і 3 відповідно. Самовільними викиднями завершились 77 вагітностей (24,2%) у 3.1 підгрупі і 20 (19,8%) у 3.2. Мінімальна кількість викиднів дорівнювала 0, максимальна – 4 у 3.1 підгрупі, а у 3.2 – 0 і 3 відповідно, з них трубну вагітність діагностовано в 120 випадках (37,8%) у 3.1 підгрупі і 37 (36,6%) у 3.2 підгрупі. Мінімальна кількість ектопічних вагітностей складала 0, максимальна – 5 в 3.1 підгрупі, а у 3.2 підгрупі – 0 і 3 відповідно.

Пологи в анамнезі відмічено в 199 випадках (18,8%) у 3.2 підгрупі, що достовірно вище, ніж в 3.1 підгрупі – 37 випадків (11,6%) (p<0,05). Мінімальна кількість пологів в 3.1 підгрупі складала 0, максимальна – 5, у 3.2 підгрупі 0 і 2 відповідно. Медіани для всіх значень, що аналізуються, дорівнювала 0, всі середні значення були <1.

Отже, порівнювані підгрупи не мали відмінностей за показниками числа абортів, мимовільних викиднів, позаматкових вагітностей в анамнезі. Єдиною достовірною відмінністю було число пологів, яке в 3.1 підгрупі з позитивним наслідком лікування було більше, ніж у пацієнток з неефективними спробами ЕКЗ.

У 3.1 підгрупі ІПСШ і умовно-патогенні інфекції зустрічались в 210 (60,7%) випадках, в 3.2 підгрупі – в 882 випадках (61,7%). Найчастішою ІПСШ був хламідіоз. Це захворювання раніше було перенесено в 57 (77,1%) випадках у 3.1 підгрупі і 20 (24,4%) у 3.2 підгрупі (p>0,05). Трихомоніаз раніше відмічений у 6 ((2,9%) і 3 (3,7%) випадках відповідно, гонорея – в 4 (1,9%) і 1 (1,3%) (p>0,05).

Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проведена всім хворим підгруп, що вивчаються, за даними гормонального аналізу (Катеринчук І.П., 2020). Порівняльний аналіз функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і тиреоїдної систем на підставі дослідження концентрацій гормонів в плазмі

крові показав відсутність достовірної відмінності в медіанах значень ЛГ, ФСГ, К, Т, СТГ, ПРЛ, 17-ОП, ДГЕА-С, ТТГ, Т4 віл., ТТ3, АТ-ТТПО, АТ-ТГ між досліджуваними підгрупами (p>0,05). Отже, у всіх пацієнток була збережена гонадотропна, тиреоїдна, соматотропна і пролактин-секретуюча функція гіпофіза.

На особливу увагу заслуговують данні медіан рівнів Е2 і АМГ. У 3.2 підгрупі дослідження Ме Е2 складала 140 (101; 213,5 пмоль/л), АМГ – 1,8 (1,10; 2,4 нг/мл), що не перевищувало нормативних показників, але було достовірно вище, ніж у підгрупі 3.1 – 127 (96,9; 188 пмоль/л) і 0,93 (0,55; 2,1 нг/мл) відповідно (p<0,05 і p<0,01).

Отже, у пацієнток із безуспішними результатами лікування виявлено статистично достовірно низький потенціал репродуктивної функції.

УЗД органів малого таза було проведено як всім пацієнткам 3.1 підгрупи, так і 3.2 підгрупи. Результати УЗД органів малого таза свідчать, що серед патологічних процесів міометрія – внутрішній ендометріоз I-II ступеня виявлений у 5 пацієнток 3.1 підгрупи (9.3%), у 3.2 підгрупі – у 2 (10,5%) (p>0,05); міома матки розміром до 3 см з інтрамуральним, субсерозним і субсерозно-інтрамуральним розташуванням вузла – у 47 (87,0%) пацієнток 3.1 підгрупи, у 3.2 підгрупі – у 16 (84,2%) пацієнток (p>0,05). Ендометріоїдні кісти яєчників до 2 см в діаметрі виявлено у 2 жінок (3,7%) 3.1 підгрупи і у 1 (5,3%) у 3.2 підгрупі (p>0,05). Досліджуванні підгрупи достовірно відрізнялись медіаною передньо-заднього розміру матки в 3.1 підгрупі Ме=36 (33; 41 мм), що було достовірно менше, ніж в 3.2 підгрупі пацієнток Ме=37 (34; 43 мм) (p<0,05).

Згідно аналізу раніше проведеного лікування, контрольована індукція овуляції (КІО) була проведена у 81 пацієнтки (30,1%) 3.1 підгрупи, вагітність не настала в жодної. Медіана кількості спроб КІО на пацієнтку склала 3 (1,5; 4,0), при цьому мінімальна кількість спроб дорівнювала 1, максимальна – 8. більше 2 безуспішних спроб КІО в анамнезі відмічено у 41 пацієнтки (50,6%) із 81.

У 3.2 підгрупі КІО проведена у 31 (33,3%) із 133 пацієнток, у 30 (96,8%), з них спроби булли безуспішними і коливались від 1 до 6. медіана кількості спроб складала 2 (1; 3). Більше двох безуспішних спроб КІО в анамнезі відмічено у 16 пацієнток (53,3%) із 30.

Методи ЕКЗ/ІКСІ для відновлення репродуктивної функції використовувались у 152 пацієнток (56,5%) 3.1 підгрупи, з яких 144 спроби (94,7%) були безуспішними. Медіана кількості спроб ЕКЗ на пацієнтку в цій підгрупі складала 2 (1; 3). Кількість безуспішних спроб коливалась від 1 до 8. У 32 жінок (22,2%) із 144 в анамнезі було відмічено більше двох безуспішних спроб. У 3.2 підгрупі даний вид лікування отримали 50 пацієнток (53,8%), з яких у 45 (90%) спроби були безуспішними. Медіана кількості ЕКЗ і ЕКЗ/ ІКСІ складала 1 (1; 2). Мінімальна кількість спроб складала 1, максимальна – 9. більше двох безуспішних спроб ЕКЗ і анамнезі відмічено у 7 жінок (15,5%) із 45.

У 3.2 підгрупі 12 пацієнткам (12,9%) булло проведено кріоперенос, у 10 (83,3%) з них спроби були неефективними. Ме кількості спроб кріопереносу на пацієнтку склала 1 (1; 2). В даній підгрупі пацієнток спроби кріопереносу були проведенні не більше одного разу.

Отже, пацієнтки 3.1 підгрупи дослідження характеризувались достовірно більшою кількістю невдалих спроб досягнення вагітності за допомогою програми ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ відносно до 3.2 підгрупи.

Згідно отриманим даним індукція овуляції по короткому протоколу з аГнРГ виконана у 144 пацієнток (41,6%) 3.1 підгрупи і у 52 жінок (39,1%) 3.2 підгрупи. Довгий протокол був призначений 1882 жінкам (52,6%) 3.1 підгрупи і 75 пацієнткам (56,4%) 3.2 підгрупи. Короткий протокол аГнРГ використовувалась у 13 жінок (3,8%) 3.1 підгрупи і у 3 пацієнток (2,3%) 3.2 підгрупи. По довгому протоколу отримували лікування 7 пацієнток (2,0%) 3.1 підгрупи і 3 пацієнтки (2,3%) 3.2 підгрупи.

При попарному аналізі підгруп із застосуванням тестів Манна–Уітні не виявлено достовірних відмінностей у виборі того чи іншого протоколу і тривалості стимуляції суперовуляції ($p>0,05$).

Міжпідгруповий порівняльний аналіз використовуваних в циклах стимуляції препаратів показав відсутність достовірної відмінності у виборі лікування аГнРГ, антГнРГ та їх сумарного дозування ($p>0,05$). Індукція овуляції препаратами тільки рФСГ була призначена 159 пацієнткам (46,0%) 3.1 підгрупи, що достовірно виявилось нижче, ніж у 76 жінок (57,1%) 3.2 підгрупи ($p<0,05$).

Нині не досягнуто консенсусу у питаннях підтримки посттрансферного періоду (Юзько О.М., 2021; Akhigbe R.E. et al., 2022). У нашому дослідженні підтримка проводилась мікронізованим прогестероном в капсулах у 293 жінок (84,7%) у 3.1 підгрупі і 116 пацієнток (87,2%) 3.2 підгрупи ($p>0,05$). Дідрогестерон отримували 18 жінок (5,2%) 3.1 підгрупи і 6 (4,5%) 3.2 підгрупи ($p>0,05$). Мікронізований прогестерон у вигляді гелю-аплікатора отримали 35 (10,1%) і 11 (88,3%) відповідно ($p>0,05$). Прогестерон у ін'єкціях поєднано з іншими гестагенами було введено 30 хворим (8,7%) 3.1 підгрупи, що було достовірно частіше, ніж у 3.2 підгрупі – 5 (3,7%) ($p<0,05$). Естрогени у циклі стимуляції з продовженням у посттрансферному періоді були достовірно частіше призначені 49 пацієнткам (14,2%) 3.1 підгрупи, ніж 12 (9,0%) 3.2 підгрупи ($p<0,05$). Частота призначення підтримуючої дози ХГЛ 96 пацієнткам (27,7%) 3.1 підгрупи виявилась достовірно вище, ніж у 37 пацієнток (10,7%) 3.2 підгрупи ($p<0,05$), хоча Me сумарної підтримуючої дози 4,5 (4,5; 6,0 МО) і 4,5 (3,0; 4,75 МО) не відрізнялась між підгрупами ($p>0,05$). Отже, проведений аналіз продемонстрував відсутність єдиноподібного підходу до ведення посттрансферного періоду. Як правило, мікронізований прогестерон у капсулах був присутній у більшості пацієнток, але у третини з них цей препарат поєднували з цілим рядом інших засобів, іноді однонаправленої дії.

Отримані результати корелюють з результатами рандомізованих контрольованих досліджень (Суслікова Л.В., 2017; Allouche-Fitoussi D. et al., 2020), що свідчать про зниження частоти настання вагітності при селективному переносі одного ембріона в порожнину матки порівняно з переносом двох ембріонів. Отже, вищезазначене свідчить про більш високу імовірність настання вагітності після переносу у порожнинну матки пацієнтки двох ембріонів на стадії бластоцисти порівняно з ембріонами в стадії дроблення при одноразовому переносі і з переносом ембріонів на стадії ділення в перший перенос і бластоцисти у другому переносі. Цікавим представляються результати наслідку програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ залежно від числа бластомерів в ембріонах з урахуванням кількості перенесених ембріонів при одноразовому переносі. Було виявлено достовірно ($p<0,05$) більш високу частоту настання вагітності при переносі трьох ембріонів з максимальним числом бластомерів 88 (66,7%). Можна припустити, що у таких випадках різниця у «віці» ембріонів та ендометрія до початку імплантації менш суттєва, ніж при переносі ембріонів на стадії від 2-7 бластомерів і морули незалежно

від кількості переносимих ембріонів. Що стосується наслідку програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ залежно від числа бластомерів в ембріонах з урахуванням кількості перенесених ембріонів при подвійному переносі, було виявлено достовірно ($p<0,05$) більш високу частоту настання вагітності при переносі одного ембріона на стадії 8 бластомерів при першому переносі та однієї бластоцисти при другому (69,8%).

Отже, за нашими даними, найбільш оптимальними варіантами для настання вагітності виявились: при одноразовому переносі – перенос трьох ембріонів на стадії 8 бластомерів або 2 бластоцист; при подвійному переносі – перенос ембріонів на стадії 8 бластомерів в перший перенос і бластоцисти в другому переносі. Частіше всього негативний наслідок лікування був зареєстрований при одноразовому переносі – перенос ембріонів на стадії 2-7 бластомерів або морули незалежно від кількості переносимо ембріонів; при подвійному переносі – перенос ембріонів на стадії 2-7 бластомерів в перший перенос і бластоцисти в другому переносі.

Обстежено 479 чоловіків, що знаходяться у безплідному шлюбі, вік яких коливався від 23 до 64 років, Me складала 35 (31; 39 років) у 3.1 підгрупі; у 3.2 підгрупі вік чоловіка коливався від 24 року, Me складала 34 (30; 37 років). При оцінці репродуктивної функції у чоловіка, передусім враховували дослідження еякуляту – спермограму. Показники визначали в камері Маклера. Було відмічено, що 163 чоловіка (47,1%) із 346 пацієнтів 3.1 підгрупи і 57 чоловіків (42,9%) із 133 пацієнтів 3.2 підгрупи мали відхилення в показниках спермограми. Серед пацієнтів з патозооспермією найчастіше виявлялись наступні стани: астенозооспермія (9,0% в 3.1 підгрупі і 9,8% у 3.2 підгрупі), тератозооспермія (6,9% і 7,5%), олігозооспермія достовірно частіше зустрічалась в 3.1 підгрупі пацієнтів (1,4%), ніж у 3.2 підгрупі (0,8%). Поєднані порушення у вигляді оліго-, астено-, тератозооспермії мали 103 (29,8%) із 346 пацієнтів 3.1 підгрупи і 33 (24,8%) 3.2 підгрупи, що співпадає з даними сучасної літератури (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2015; Azimi Z. et al. , 2022).

Згідно отриманим даним було виявлено достовірно часте проведення класичного ЕКЗ у 3.2 підгрупі пацієнтів (66,9%) порівняно з 3.1 підгрупою (54,3%). ЕКЗ за участю ІКСІ було застосовано достовірно частіше в 3.1 підгрупі пацієнтів (45,7%), ніж у 3.2 підгрупі (33,1%) ($p<0,05$).

В процесі побудови вирішального правила на підставі бінарної логістичної регресії використовувались прямий і покроковий методи відбору даних. На першому етапі пошук починався з включення в аналіз всіх факторів, для яких були виявленні значимі кореляції/асоціації різної сили з результатом лікування, а також значимі відмінності медіан ($p<0,05$). У програмному засобі аналізу даних метод прямого відбору починався з використання одних лише констант на стартовому етапі, а потім послідовно підключались фактори, які демонстрували сильну кореляцію/асоціацію з результатом лікування (залежною змінною). Надалі знову слідувала перевірка того, які фактори повинні бути виключені. Метод зворотної селекції спочатку брав у розрахунок всі фактори, а потім у зворотному порядку виключались малозначимі фактори. Моделі, отримані на першому етапі, вийшли недостатньо гарними, тому на другому етапі в регресійний аналіз булли включені фактори, для яких були виявлені кореляції/асоціації з рівнем значимості $p<0,1$. Моделі, отримані методами прямої і зворотної селекції на даному етапі, також потребували поліпшення якості прогнозування. На третьому етапі в аналіз включались фактори (кореляційний і біваріантний аналіз не виявив значимих

результатів), видалення яких завжди призводило до значного зниження продуктивності моделі, знижуючи відсоток правильних відношень на 10% і більше.

У ході пошуку моделі, побудованої на анамнестичних даних, було отримано всього більше ста моделей, в дослідження був залучений 121 фактор. І на останньому етапі було отримано найбільш якісну модель, для якої після завершення процедури прямого і зворотного відбору змінних із 18 факторів модель використовувала 14, з яких зі значенням $p<0,05$ явились: оваріальний резерв, наявність пологів в анамнезі, кількість вагітностей в анамнезі, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту чоловіка; значенню $p<0,1$ відповідали: вік пацієнтки, наявність перенесеного епідемічного паротиту в анамнезі, наявність безпліддя у сімейному анамнезі пацієнтки.

Імовірність настання вагітності розраховувалася по формулі бінарної логістичної регресії: $P = 1/(1 - e^{-z})$, де е – експонента, рівна 2,718; z=-0,074*ВП+0,031*ІМТ-1,044*ЕП+ 0,137*ВМ+0,844*ОР-0,914*БВА+0,371*NJB+11,602*РВА-0,154*ЗККІО+0,024*ПЗРМ+0,133*ОНМ.

Межове значення для віднесення пацієнта до групи з безуспішним лікуванням – 0,5, інакше передбачається позитивний результат лікування.

Згідно отриманим даним, ця модель, імовірно визначала імовірність настання вагітності в 71,4% випадків, чутливість склала 0,55; специфічність – 0,83. Площа під ROC-кривою для моделі складала 0,658. При оцінці моделі за допомогою екзаменаційної вибірки вірно були розпізнані 68,8% випадків при чутливості 0,63 і специфічності 0,73. Площа під ROC-кривою складала 0,604. Отже, результати перевірки на екзаменаційній вибірці виявились нижче, ніж у навчальній вибірці, що стало причиною для розподілу пацієнтів по віковим категоріям і методам лікування. Було вирішено побудувати окремі моделі для пацієнток у віці до 35 років і від 35 років, тому що з літератури відомо, що найважливішим медико-соціальним фактором, що впливає на частоту безпліддя у шлюбі, є вік жінки, що зумовлено зниженням функціональної активності яєчників та здатності до запліднення після 35 років.

Крім того, ми також зробили спробу побудувати окремі моделі для пацієнток, яким по клініко-анамнестичним даним було обрано лікування ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ, так як при аналізі методів обраного лікування з позитивним ЕКЗ – 66,9%, ІКСІ – 33,1% і негативним наслідком ЕКЗ – 5544,3%, ІКСІ – 45,7% нами була виявлена достовірна різниця між 3.1 і 3.2 підгрупами ($p<0,05$). Пошук вирішального правила для цієї і наступних моделей проводився аналогічні процедурі, описаної вище. Модель на підгрупі пацієнток у віці до 35 років: після прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі, із 14 факторів використала 10, з них зі значенням $p<0,05$: кількість вагітностей і наявність гінекологічних операцій в анамнезі, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту; значенню $p<0,01$ відповідали наявність пологів в анамнезі, оваріальний резерв пацієнтки. Ця модель правильно визначала імовірність настання вагітності для 70,8% пацієнтів із навчальної вибірки (чутливість=0,67, специфічність – 0,75). Площа під ROC-кривою 0,769. При перевірці на екзаменаційній вибірці відсоток вірних відношень дорівнював 773,3% (чутливість – 0,69, специфічність – 0,76). Площа під ROC-кривою складала 0,681.

Після завершення процедури прямого і зворотного відбору змінних на останньому етапі із 10 факторів в моделі для пацієнток у віці від 35 років використано 6, з них зі значенням $p<0,05$ були представлені: вік пацієнтки, тривалість безпліддя, оваріальний резерв, концентрація ФСГ в плазмі крові пацієнтки; значенню $p<0,1$ відповідали середній об’єм яєчників по даним УЗД при первинному огляді, концентрація АМГ в

плазмі крові пацієнтки. Ця модель мала відсоток вірних відношень для навчальної вибірки 77,5%, значення чутливості складало 0,69, специфічності 0,82. Площа під ROC-кривою для моделі склало 0,857. При перевірці на екзаменаційній вибірці відсоток вірних відношень дорівнював 73,5% (чутливість – 0,82, специфічність – 0,70). Площа під ROC-кривою складала 0,696.

Для створення моделі по даним анамнезу та лікування методом ЕКЗ були покроково відібрані 9 факторів з 16. З них зі значенням $p<0,05$ були представлені: вік пацієнтки, оваріальний резерв, наявність гінекологічних операцій в анамнезі, концентрація АМГ в плазмі крові пацієнтки, кількість патологічних форм сперматозоїдів в 1 мл еякуляту; значенню $p<0,1$ відповідали: наявність захворювань сечовидільної системи і загальна кількість проведених циклів ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі пацієнтки.

Модель правильно розпізнала 74,1% випадки (чутливість склала 0,69, специфічність – 0,78). При перевірці на екзаменаційній вибірці відсоток вірних відношень дорівнював 71,7% (чутливість склала 0,70, специфічність – 0,73). Площа під ROC-кривою складала 0,679.

Модель на підгрупі пацієнтів, пролікованих методом ЕКЗ/ІКСІ після процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі із 14 факторів побудована при використанні 8 факторів. З яких зі значенням $p<0,05$ були представлені: кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту; значенню $p<0,1$ відповідали: вік пацієнтки. Отримана модель мала відсоток вірних відношень для навчальної вибори 74,4%, значення чутливості склало 0,50, специфічності – 0,90. Площа під ROC-кривою складала 0,644.

В ході пошуку моделі, побудованої на анамнестичних даних і параметрах стимуляції суперовуляції була отримана модель, у побудові якої було задіяно 147 факторів. На останньому етапі була отримана найбільш якісна модель, для якої після завершення процедури прямого і зворотного відбору були представлені: вік пацієнтки, наявність пологів в анамнезі, використання при стимуляції препаратів рФСГ і рФСГ+ЧМГ, товщинна ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ. Значенню $p<0,01$ відповідали: загальна кількість вагітностей в проведених КІО в анамнезі, день менструального циклу при першому переносі ембріонів, стадія ділення ембріонів по інтенсивності ділення при першому переносі, стадія ділення ембріонів при другому переносі порожнину матки. Ця модель вірно визначала імовірність настання вагітності в 75,1% випадків, чутливість складала 0,68, специфічність – 0,80. Площа під ROC-кривою складала 0,809. При оцінці моделі за допомогою екзаменаційної вибірки вірно було розпізнано 70,0% випадків при чутливості 0,59 і специфічності 0,77. Площа під ROC-кривою складала 0,661.

При побудові моделі для підгрупи пацієнток у віці до 35 років з урахуванням анамнестичних даних і характеристик циклу стимуляції після прямого і зворотного відбору акторів, на останньому етапі із 15 параметрів використано 9, з них зі значенням $p<0,05$ були представлені: вік пацієнтки, передньо-задній розмір матки по УЗД при первинному огляді, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, стадія ділення ембріонів при первинному переносі, стадія ділення ембріонів при вторинному переносі в порожнину матки. Модель не включала параметри зі значенням $p<0,1$. Ця модель правильно визначала імовірність настання вагітності для 70,8% пацієнтів з навчальної вибірки (чутливість 0,75, специфічність 0,67). Площа під ROC-кривою складала 0,764. При

перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 71,1% (чутливість 0,73, специфічність 0,70). Площа під ROC-кривою складала 0,687.

Після завершення процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі з 13 факторів для моделі у пацієнток у віці від 35 років з урахуванням параметрів циклу стимуляції використано 8 факторів, з яких зі значенням $p<0,05$ були представлені: загальна кількість ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі, товщина ендометрія по даним УЗД в день введення ХГЛ. Значенню $p<0,01$ відповідали: концентрація АМГ в плазмі крові пацієнтки, овуляторна доза тригера овуляції. Ця модель мала відсоток вірних відношень для навчальної вибірки 82,5%, значення чутливості складало 0,64, специфічності – 0,91. Площа під ROC-кривою складала 0,908. При перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 79,4% (чутливість – 0,67, специфічність – 0,90). Площа під ROC-кривою складала 0,737.

Для створення моделі по анамнестичним даним і даним циклу стимуляції пацієнток, які отримували лікування методом ЕКЗ були покроково відібрані 10 із 20 факторів. З них зі значенням $p<0,05$ були представлені: сумарна доза використовуваного рФСГ, товщина ендометрія по даним УЗД в день введення, день циклу при другому переносі ембріонів в порожнину матки. Значенню $p<0,1$ відповідали: загальна кількість проведених ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі, сумарна доза використовуваних гонадотропінів (а-фолітропін и р-фолітропін), стадія ділення ембріонів по інтенсивності ділення при першому переносі. Модель правильно розпізнала 82,4% випади (чутливість склала 0,82 специфічність – 0,83). Площа під ROC-кривою складала 0,727. При перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 73,9% (чутливість – 0,68, специфічність – 0,78). Площа під ROC-кривою складала 0,727.

Для створення моделі для групи пацієнтів з урахуванням анамнестичних даних і характеристик циклу стимуляції, пролікованих методом ЕКЗ/ІКСІ після процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі із 12 факторів використали 9. З них зі значенням $p<0,05$ були представлені: вік пацієнтки, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, сумарна доза по даним УЗД в день ведення ХГЛ. Значенню $p<0,1$ відповідали: загань кількість отриманих ооцитів при пункції, день циклу при другому переносі ембріонів. Отримана модель мала відсоток вірних відношень для навчальної вибірки 75,6%, значення чутливості складало 0,63, специфічності – 0,83. Площа під ROC-кривою складала 0,565. При перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 66,7% (чутливість – 0,67, специфічність – 0,67). Площа під ROC-кривою складала 0,565.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що прогнозування ефективності лікування безпліддя у подружніх пар є достатньо складним процесом, але використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє покращити результати відновлення репродуктивної функції у групах високого ризику – в подружній парі з безпліддям.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані і нове вирішення наукової проблеми сучасної гінекології та репродуктології щодо підвищення ефективності лікування безпліддя різного ґенезу у подружніх парах на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

1. Результати аналізу сучасної літератури свідчать, що частота безпліддя різного ґенезу у подружніх парах постійно зростає, а ефективність відновлення репродуктивної функції у цих жінок є недостатньою.

2. У подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини основними причинами жіночого безпліддя є трубно-перитонеальний фактор (54,7%), ановуляція (32,0%) та ендометріоз (13,3%). При оцінці структури безпліддя переважає первинне (72%) у порівнянні із вторинним (38%), а у 64% його тривалість складає більше п'яти років.

3. При оцінці психоемоційного стану у подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини встановлено, що пусковим механізмом високого рівня порушень є лікування безпліддя, а основними проявами – страх перед негативним результатом (62%); ситуативна тривожність (більше 50 балів); високий рівень тривожності та депресії (більше 10 балів). При цьому встановлена пряма кореляційна залежність помірного зв'язку ($R=0,33$; $p<0,05$) між тривалістю безпліддя і рівнем депресії у жінок і чоловіків ($R=0,28$; $p<0,05$). При дослідженні якості життя встановлено її зниження більше ніж на 10 балів відносно подружніх пар без недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

4. На кожну пацієнтку з безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини доводиться 4,9 її ознак, а на кожного чоловіка – 3,7 ознак відповідно. У 50% жінок виявлена патологія зору, у 33,3% – захворювання серцево-судинної системи; серед чоловіків – у 50% патологія судин, а у 34,6% – порушення опорно-рухової системи. Найпоширенішими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок із безпліддям є дорсопатія (76%), деформація хребта (48%) та патологія зору (46,6%); серед чоловіків – астенічна статура (60%), патологія стопи (34,6%) та деформація хребта (36,0%). По мірі вираженості у 59,3% пацієнток мав місце легкий ступінь, а у 40,7% – середній; серед чоловіків – 43,3 та 56,7% відповідно.

5. При вивченні репродуктивного анамнезу у сироватці крові виявлена кореляційна залежність між недиференційованою дисплазією сполучної тканини I ст. тяжкості і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,31$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ст. і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,65$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна. Крім того, має місце кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини I ст. і концентрацією Zn^{2+} ($R=0,13$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку слабка; кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини II ст. і концентрацією Zn^{2+} ($R=-0,525$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотній, сила зв'язку помірна. У фолікулярній рідині виявлена кореляційна залежність між недиференційованою дисплазією сполучної тканини I ст. тяжкості і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,32$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ст. і концентрацією Mg^{2+} ($R=0,27$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – слабка. Є кореляція недиференційованої дисплазії сполучної тканини I ст. і концентрацією Zn^{2+} у ($R=0,48$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку – помірна; між недиференційованою дисплазією сполучної тканини II ст. і концентрацією Zn^{2+} ($R=-0,53$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотній, сила зв'язку – помірна.

6. Характерними особливостями анамнестичних даних у жінок із безпліддям неясного ґенезу були часті (50%) інфекції, що передаються статевим шляхом, і запальні захворювання статевих органів (45%). Середня тривалість становила 4,1±0,4 років, при цьому первинне безпліддя переважало (77,5%) над вторинним (22,5%). У 55% пацієнток не виявлено патологічних змін органів малого таза, тривалість лікування становила 3,2±0,3 років.

7. У жінок з безпліддям неясного ґенезу виділено 4 синдромальних межових психічних розлади: неврастенічний (37,5%), фобічний (25%), істеричний (20%) та тривожно-депресивний (17,5%). 62,5% жінок мали високий рівень психосоціального стресу (від 2 до 3 балів).

8. Частота наявності антитіл до щитоподібної залози у жінок з безпліддям неясного ґенезу становила 47,5%; до фосфоліпідів клітинних мембран – 42,5% відповідно. 60% подружніх пар з безпліддям неясного ґенезу мали сумісність по обом класам системи HLA. Загальна кількість подружніх пар, що мали два збіги по двом класам, склала 40%, з них по I класу – 20% та по II – 20%. Частота трьох та більше збігів по двом класам системи HLA склала 60%, з яких у I класі – 10% та у II – 50% відповідно.

9. Результати імуногістохімічного дослідження ендометрія у жінок з безпліддям неясного ґенезу свідчать про наступні зміни: знижена експресія лейкемія-інгібуючого фактора в епітелії ендометрія і піноподіях (порушення рецептивності тканин і процесів імплантації); знижена експресія прозапального цитокіна інтерлейкіна-1 в епітелії ендометрія, піноподіях та стромі (порушення процесів імпантації); зниження експресії маркера ангіогенезу судинно-ендотеліального фактора зростання в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі й ендотелії судин (судинні порушення); збільшення експресії маркера апоптозу в ендометрії (підсилення апоптозу клітин та порушення імплантації).

10. Для пошуку прогностичної моделі, побудованої на анамнестичних даних, в дослідження був залучений 121 фактор, з яких отримано найбільш якісну модель, для якої після завершення процедури прямого і зворотного відбору змінних із 18 факторів модель використовувала 14, з яких зі значенням $p<0,05$ відібрано: оваріальний резерв, наявність пологів в анамнезі, кількість вагітностей в анамнезі, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту чоловіка; значенню $p<0,1$ відповідали: вік пацієнтки, наявність перенесеного епідемічного паротиту в анамнезі, наявність безпліддя у сімейному анамнезі пацієнтки.

11. При створенні прогностичної моделі для подружніх пар безпліддям з урахуванням анамнестичних даних і характеристик циклу стимуляції, пролікованих методом ЕКЗ/ІКСІ, після процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі із 12 факторів використали 9. З них зі значенням $p<0,05$ були представлені наступні: вік пацієнтів, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, сумарна доза по даним УЗД в день ведення ХГЛ. Значенню $p<0,1$ відповідали загальна кількість отриманих ооцитів при пункції, день циклу при другому переносі ембріонів. Дана прогностична модель має відсоток вірних відношень для навчальної вибірки 75,6%, значення чутливості складало 0,63, специфічності – 0,83; площа під ROC-кривою – 0,565. При перевірці на екзаменаційній виборці відсоток вірних відношень дорівнював 66,7% (чутливість – 0,67, специфічність – 0,67), площа під ROC-кривою – 0,565.

12. Ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів складає: у пацієнток з недиференційованою

дисплазією сполучної тканини частота настання клінічної вагітності в програмі ЕКЗ і ПЕ становила 42,8±2,8 на 100 обстежуваних, що в два рази вище, ніж у пацієнток з недиференційованою дисплазією сполучної тканини без лікування (22,5±2,3 на 100 обстежуваних) ($p<0,001$), і в 1,5 разу вище, ніж у пацієнток без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (32,4±2,5 на 100 обстежуваних) ($p<0,01$); у пацієнток з безпліддям неясного ґенезу сумарна ефективність становила 32,5% (27,5% – після одної спроби екстракорпорального запліднення та 5% – самостійно), з яких 30% – термінові пологи та 2,5% – репродуктивні втрати. Прогнозування ефективності лікування безпліддя у подружніх пар повинно включати індивідуальний підхід зі створення моделі найбільш значущих клініко-лабораторних, ехографічних та імуногістохімічних факторів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. До комплексу обстеження подружніх пар з безпліддям необхідно включати діагностику недиференційованої дисплазії сполучної тканини із визначенням провідних фетотипичних ознак (плоскостопість, розширення вен, гіпермобільність суглобів, готичне піднебіння, патологія органів зору, деформація грудної клітини і хребта, розтяжність і в’ялість шкіри та довгі тонкі пальці) та рівень магнію, цинку в сироватці крові та фолікулярній рідині.

2. Додаткова прегравідарна підготовка жінок із безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини має включати (1-2 місяця) органічну сіль магнію у дозі 500 мг 3 рази на добу, препарати цинку по 10 мг 2 рази на добу та індивідуально направлену психотерапію.

3. У жінок із безпліддям нез’ясованого ґенезу необхідно додатково визначати спектр антифосфоліпідних антитіл (до кардіоліпіну, фосфатдилсеріну, β2-глікопротеїну, протромбіну, анексину та вовчакового антикоагулянту) та імуногістохімічне обстеження ендометрія (інтерлейкін-1; лейкемія-інгібуючий фактор; судинно-ендотеліальний фактор зростання та маркер апоптозу).

4. Преградіварна підготовка жінок із безпліддям нез’ясованого ґенезу повинна включати наступні моменти: корекція емоційного стану – психологічні тренінги; підготовка ендометрія, спрямована на поліпшення умов імплантації бластоцити (фізіотерапія, гормональна корекція, поліпшення васкуляризації та метаболічні процеси в ендометрії).

5. Для побудови моделей для прогнозування наслідків програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ у безплідних подружніх пар необхідно використовувати метод бінарної логістичної регресії. Крім того, слід проводити біваріантний і кореляційний аналіз по кожному зміненому параметру. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних можна використовувати критерій Колмогорова–Смирнова. Присутність значимих відмінностей для кількісних змінних визначати за допомогою критерію Манна–Уїтні. Присутність значимих відмінностей для кількісних факторів визначати методом Фішера у випадку дихотомічних змінних, методом хі-квадрату (χ^2) у випадку порядкових і номінальних змінних. Значимі кореляції між кількісними факторами визначати методом Спірмена. При цьому слід зауважити, що кожну дихотомічні змінну, тобто змінну, що належить до номінальної шкали і має дві категорії, розглядати як порядкову. Ступінь асоціації

бінарних ознак розраховувати як Фі-коефіцієнт. Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування настання події за наявними даними. На заключному етапі слід розраховувати за допомогою бінарної логістичної регресії ймовірність настання вагітності залежно від значень декількох змінних.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Берестовий ОО. Сучасні аспекти прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):116-20.

2. Берестовий ОО. Наукове обґрунтування необхідності використання психологічної платформи допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;7:36-9.

3. Берестовий ОО. Допоміжне (сурогатне) материнство як медико-соціальна проблема. Здоров'я жінки. 2018;9:21-5.

4. Берестовий ОО. Особливості формування тривожних розладів у жінок при допоміжних репродуктивних технологіях. Здоров'я жінки. 2019;1:125-7.

5. Берестовий ОО. Медико-соціальні особливості подружніх пар з безпліддям. Сімейна медицина. 2019;5-6;149-52.

6. Берестовий ОО. Кореляційний аналіз факторів розвитку безпліддя. Здоров'я жінки. 2019;7:104-6.

7. Берестовий ОО. Психологічні аспекти допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35: 140-6.

8. Берестовий ОО. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій при чоловічому безплідді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:114-7.

9. Берестовий ОО. Вплив медико-соціальних факторів на розвиток безпліддя у подружній парі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:111-8.

10. Берестовий ОО. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій із урахуванням ендокринологічних та мікробіологічних порушень у подружній парі. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:95-9.

11. Берестовий ОО. Стимуляція овуляції у жінок із патологією молочних залоз та порушеннями менструальної функції ендокринного ґенезу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;4:31-6.

12. Берестовий ОО. Вплив порушень менструальної функції ендокринного ґенезу на тактику стимуляції овуляції у жінок із патологією грудних залоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:7-15.

13. Берестовий ОО. Психологічні аспекти безпліддя у подружніх парах при допоміжних репродуктивних технологіях. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;2:10-3.

14. Берестовий ОО. Вікові аспекти ефективності допоміжних репродуктивних технологій при поєднаних формах безпліддя. Перинатологія та репродуктологія: від

наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П.Л. Шупика]. 2021;4:66-72.

15. Berestoviy VO, Mahmood AA, Berestoviy OO, Ginzburg VG, Govsieiev DO. An overview of autobmmunity in implantation failure. Wiad Lek. 2021;74(3 p.II):777-83. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, узагальнення даних)*

16. Berestoviy VO, Mahmood AA, Berestoviy OO, Venckivka IB, Ginzburg VG, Sokol BV, Govseesv DO. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies. Med Pers. 2021;6(1):54-62. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

17. Berestovyi VO, Mahmood AA, Berestovyi OO, Martych AM, Prylutska AB, Govseev DO. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. Reprod Endocrinol. 2021;62:14-21. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

18. Salmanov AG, Artyomenko V, Berestovoy OO. Cerevicitis as a cause of preterm birth in women. Wiad Lek. 2022;75(11 p.2):2715-21. DOI: 10.36740/ WLek202211201 *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

19. Берестовий ОО. Безпліддя подружніх пар: медичні та вікові аспекти. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П.Л. Шупика]. 2022;3:44-51. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-03-7

20. Берестовий ОО. Порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із поєднаними формами безпліддя. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П.Л. Шупика]. 2022;4:5-13. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-1

21. Salmanov AG, Korniyenko SM, Berestovoy OA. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. Wiad Lek. 2023;76(4):695-702. DOI: 10.36740/WLek202304101 *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка та узагальнення даних)*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

22. Берестовий ОО. Порівняльні аспекти прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018;31(3):148.

23. Берестовий ОО. Тактика допоміжних репродуктивних технологій в залежності від психологічного статусу. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів. 2019;35:160.

24. Берестовий ОО. Сучасні аспекти допоміжних репродуктивних технологій при чоловічому безплідді. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон. 2019;36:109.

25. Берестовий ОО. Безпліддя у подружній парі: сучасні медико-соціальні аспекти. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези

матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя. 2020;37:135.

26. Берестовий ОО. Роль ендокринологічних та мікробіологічних порушень у подружній парі у тактиці допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький. 2020;38:104.

27. Берестовий ОО. Особливості стимуляції овуляції у жінок із патологією грудних залоз. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П.Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя. 2021;1:83.

28. Берестовий ОО. Безпліддя у подружніх парах при допоміжних репродуктивних технологіях із урахуванням психологічного статусу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П.Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир. 2021;2:72.

АНОТАЦІЯ

Берестовий О.О. Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій та прогнозування ефективності лікування при поєднаному безплідді у подружніх пар. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищення ефективності лікування безпліддя різного ґенезу у подружніх парах на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів.

Результати проведених досліджень свідчать, що у подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини основними причинами жіночого безпліддя є: трубно-перитонеальний фактор (54,7%); ановуляція (32,0%) та ендометріоз (13,3%). При оцінці структури безпліддя переважало первинне (72%) у порівнянні із вторинним (38%), а у 64% його тривалість складає більше п’яти років. При оцінці психоемоційного стану у подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини встановлено, що пусковим механізмом високого рівня порушень є лікування безпліддя, а основними проявами: страх перед негативним результатом (62%); ситуативна тривожність (більше 50 балів); високий рівень тривоги і депресії (більше 10 балів). При цьому встановлена пряма кореляційна залежність помірного зв’язку ($R=0,33$; $p<0,05$) між тривалістю безпліддя і рівнем депресії у жінок і чоловіків ($R=0,28$; $p<0,05$). При дослідженні якості життя встановлено її зниження більше, як на 10 балів відносно

подружніх пар без недиференційованою дисплазією сполучної тканини. На кожну пацієнтку з безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини припадає 4,9 її ознак, а на кожного чоловіка – 3,7 ознак відповідно. У 50% жінок виявлена патологія зору, у 33,3% – захворювання серцево-судинної системи; серед чоловіків – у 50% патологія судин, а у 34,6% – порушення опорно-рухової системи. Найпоширенішими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок із безпліддям є: дорсопатія (76%); деформація хребта (48%) та патологія зору (46,6%); серед чоловіків – астенічна статура (60%); патологія стопи (34,6%) та деформація хребта (36,0%). По мірі вираженості у 59,3% пацієнток мав місце легкий ступінь, а у 40,7% – середній; серед чоловіків – 43,3% та 56,7% відповідно. Характерними особливостями анамнестичних даних у жінок із безпліддям неясного ґенезу є часті (50%) інфекції, що передаються статевим шляхом і запальні захворювання статевих органів (45%). Середня тривалість складає 4,1±0,4 років; при цьому первинне безпліддя переважає (77,5%) над вторинним (22,5%). У 55% пацієнток не виявлено патологічних змін органів малого таза, тривалість лікування складає 3,2±0,3 років. У жінок з безпліддям неясного ґенезу виділено 4 синдромальних межових психічних розладів: неврастенічний (37,5%); фобічний (25%); істеричний (20%) та тривожно-депресивний (17,5%). 62,5% жінок мають високий рівень психосоціального стресу (від 2 до 3 балів). Частота наявності антитіл до щитоподібної залози у жінок з безпліддям неясного ґенезу складає 47,5%; до фосфоліпідів клітинних мембран – 42,5% відповідно. 60% подружніх пар з безпліддям неясного ґенезу мають сумісність по обом класам системи HLA. Загальна кількість подружніх пар, що мають 2 збіги по двом класам складає 40%, з них по I класу – 20% та по II – 20%. Частота трьох та більше збігів по двом класам системи HLA складає 60%, з яких у I класі – 10% та у II – 50% відповідно.

Результати імуногістохімічного дослідження ендометрія у жінок з безпліддям неясного ґенезу свідчать про наступні зміни: знижена експресія лейкемія-інгібуючого фактора в епітелії ендометрія і піноподіях (порушення рецептивності тканин і процесів імплантації); знижена експресія прозапального цитокіна інтерлейкіна-1 в епітелії ендометрія, піноподіях та стромі (порушення процесів імплантації); зниження експресії маркера ангіогенезу судинно-ендотеліального фактора зростання в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі й ендотелії судин (судинні порушення); збільшення експресії маркера апоптозу в ендометрії (підсилення апоптозу клітин та порушення імплантації). До комплексу обстеження подружніх пар з безпліддям необхідно включати діагностику недиференційованої дисплазії сполучної тканини із визначенням провідних фенотипичних ознак (плоскостопість, розширення вен, гіпермобільність суглобів, готичне піднебіння, патологія органів зору, деформація грудної клітини і хребта, розтяжність і в’ялість шкіри та довгі тонкі пальці) та рівень магнію, цинку в сироватці крові та фолікулярній рідині. Додаткова прегравідарна підготовка жінок із безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини необхідно включати (1-2 місяця) органічну сіль магнію у дозі 500 мг 3 рази на добу, препарати цинку по 10 мг 2 рази на добу та індивідуально направлену психотерапію. У жінок із безпліддям нез’ясованого ґенезу необхідно додатково визначати спектр антифосфоліпідних антитіл (до кардіоліпіну, фосфатдилсеріну, β2-глікопротеїну, протромбіну, анексину та вовчаковому антикоагулянту) та імуногістохімічне обстеження ендометрія (інтерлейкін-1; лейкемія-інгібуючий фактор; судинно-ендотеліальний фактор зростання та маркер апоптозу).

Преградіварна підготовка жінок із безпліддям нез'ясованого ґенезу повинна включати наступні моменти: корекція емоційного стану – психологічні тренінги; підготовка ендометрія, спрямована на поліпшення умов імплантації бластоцити (фізіотерапія, гормональна корекція, поліпшення васкуляризації та метаболічні процеси в ендометрії). Для пошуку прогностичної моделі, побудованої на анамнестичних даних, в дослідження був залучений 121 фактор, з яких отримано найбільш якісну модель, для якої після завершення процедури прямого і зворотного відбору змінних із 18 факторів модель використовувала 14, з яких зі значенням $p<0,05$ явились: оваріальний резерв, наявність пологів в анамнезі, кількість вагітностей в анамнезі, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту чоловіка; значенню $p<0,1$ відповідали: вік пацієнтки, наявність перенесеного епідемічного паротиту в анамнезі, наявність безпліддя у сімейному анамнезі пацієнтки. При створенні прогностичної моделі для подружніх пар безпліддям з урахуванням анамнестичних даних і характеристик циклу стимуляції, пролікованих методом екстракорпоральне запліднення/інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда в яйцеклітину після процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі із 12 факторів використали 9, з них зі значенням $p<0,05$ були представлені наступні: вік пацієнтів, кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту, сумарна доза по даним УЗД в день введення хоріогонічного гонадотропіну людини. Значенню $p<0,1$ відповідали: загальна кількість отриманих ооцитів при пункції, день циклу при другому переносі ембріонів. Для побудови моделей для прогнозування наслідків програм екстракорпорального запліднення і екстракорпоральне запліднення/інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда в яйцеклітину у безплідних подружніх пар необхідно використовувати метод бінарної логістичної регресії. Крім того, слід проводити біваріантний і кореляційний аналіз по кожному зміненому параметру. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних можна використовувати критерій Колмогорова–Смирнова. Присутність значимих відмінностей для кількісних змінних визначати за допомогою критерію Манна–Уїтні. Присутність значимих відмінностей для кількісних факторів визначати точно ним методом Фішера у випадку дихотомічних змінних, методом хі-квадрата (χ^2) у випадку порядкових і номінальних змінних. Значимі кореляції між кількісними факторами визначати методом Спірмена. При цьому слід зауважити, що кожну дихотомічні зміну, тобто змінну, що належить до номінальної шкали і має дві категорії, ми розглядали як порядкову. Ступінь асоціації бінарних ознак розраховувати як Фі-коефіцієнт. Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування настання події за наявними даними. На заключному етапі слід розраховувати за допомогою бінарної логістичної регресії ймовірність настання вагітності залежно від значень декількох змінних.

Ефективність удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та прогностичних заходів складає: у пацієнток з недиференційованою дисплазією сполучної тканини частота настання клінічної вагітності в програмі екстракорпорального запліднення і перенесення ембріону складає 42,8±2,8 на 100 обстежуваних, що в два рази вище, ніж у пацієнток з недиференційованою дисплазією сполучної тканини без лікування (22,5±2,3 на 100 обстежуваних) ($p<0,001$), і в 1,5 разу вище, ніж у пацієнток без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (32,4±2,5 на 100 обстежуваних) ($p<0,01$); у пацієнток з безпліддям неясного ґенезу сумарна ефективність складає 32,5% (27,5% – після одної спроби екстракорпорального

запліднення та 5% – самостійно), з яких 30% – термінові пологи та 2,5% – репродуктивні втрати; прогнозування ефективності лікування безпліддя у подружніх пар повинно включати індивідуальний підхід зі створення моделі найбільш значущих клініко-лабораторних, ехографічних та імуногістохімічних факторів.

Ключові слова: безпліддя, подружня пара, лікування, допоміжні репродуктивні технології, прогнозування.

ANNOTATION

Berestoviy O.O. Optimization of tactic of assisted reproductive technologies and prognosic of efficiency of treatment at the combined infertility at married couple. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023.

Dissertation work is devoted increase of efficiency of treatment of infertility of different genesis in married couple on the basis of study of new aspects of pathogeny of female infertility, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures.

The results of the conducted researches testify that at married couple with undifferentiated connective tissue dysplasia principal reasons of female infertility is: pipe peritoneal factor (54.7%); anovulation (32.0%) and endometriosis (13.3%). At the estimation of structure infertility prevails primary (72%) in comparing to the second (38%), and in 64% his duration makes more than 5 years. At the estimation of the psycho-emotional state at married couple it is set with undifferentiated connective tissue dysplasia, that the starting mechanism of high level of violations is treatment of infertility, and by basic displays: fear is before a negative result (62%); situation anxiety (more than 50 points); high level of alarm and depression (more than 10 points). Direct cross-correlation dependence of moderate relation ($R=0.33$; $p<0.05$) is thus set between duration of infertility and level of depression for women and men ($R=0.28$; $p<0.05$). At research of quality of life is set its decline anymore, as on 10 points in relation to married couple without undifferentiated connective tissue dysplasia. On every patient with infertility on a basis undifferentiated connective tissue dysplasia it will be 4,9 its signs, and on every man – 3,7 signs respectively. In 50% women found out pathology of sight, in 33,3% is a disease of the cardiovascular system; among men – in a 50% pathology of vessels, and in 34.6% is violation of the musculoskeletal system. The most widespread signs of undifferentiated connective tissue dysplasia for women with infertility is: dorsopathy (76%); deformation of spine (48%) and pathology of sight (46.6%); among men is an asthenic physique(60%); pathology of foot (34.6%) and deformation of spine (36.0%). On the measure of expressed an easy degree took place in 59.3% patients, and in 40.7% – middle; among men – 43.3 and 56.7% respectively. Women with unexplained infertility have frequent (50%) sexually transmitted diseases and inflammatory diseases of privy parts the characteristic features of anamnestic information (45%). Average duration is 4.1±0.4 years; thus primary infertility prevails (77.5%) above the second (22.5%). In 55% patients it is not discovered pathological changes of organs of small pelvis, duration of treatment is 3.2±0.3 years. For women with unexplained infertility it is selected 4 syndromal of borderline mental disorders: neurosthenic (37.5%); phobic (25%); hysterical (20%) and

anxiety-depressive (17.5%). 62.5% women have a high level of psycho-social stress (from 2 to 3 points). Frequency of presence of antibodies to the thyroid for women with unexplained infertility is 47.5%; to the phosphotides of cellular membranes – 42.5% respectively. 60% married couple with unexplained infertility have compatibility for to both classes of the system HLA. General amount of married couple which have 2 coincidences for is 40% two classes, from them for I the class – 20% and for II – 20%. Frequency 3 and more coincidences for is 60% two classes of the system HLA, from which in I class – 10% and in II – 50% respectively.

Results of immunohistochemical research to endometrium for women with unexplained infertility evidence about the followings changes: mionectic expression of leukemia-inhibiting factor in the epithelium of endometrium and pinopods (violation of receptivity of tissue and processes of implantation); mionectic expression of prospasal cytokine interleukin-1 in the epithelium of endometrium, pinopods and stroma (violation of processes of implantation); decline of expression of marker of angiogenesis vascular-endothelial grouth in the epithelium of endometrium, pinopods, stroma and endothelia of cells (vascular violations); an increase of expression of marker of apoptosis is in endometrium (strengthening of apoptosis of cages and violation of implantation). To the complex of examination of married couple with infertility it is necessary to include diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia with determination of leading phenotypic signs (fat feet, expansion of veins, hypermobility of joints, gothic sky, pathology of organs of sight, deformation of thorax and spine, tensility and languor of skin and long thin fingers) and level of magnesium, zinc in the whey of blood and follicle liquid. Additional pregravid treatment of women with unexplained infertility on a background undifferentiated connective tissue dysplasia it is necessary to include (1-2 months) organic salt of magnesium in the dose of 500 mg 3 times on days, preparations of zinc for 10 mg 2 times on days and individually directed psychotherapy. For women with infertility of unexplained genesis it is necessary additionally to determine the spectrum of antiphospholipid antibodies (to cardiolipin, β2-glycoprotein-1, phosphatidylserine, prothrombin, annexin and lupus anticoagulant) and immunohistochemical inspection of endometrium (interleukin-1; leukemia-inhibiting factor; vascular-endothelial factor growth and marker of apoptosis). Pregravid treatment of women with unexplained infertility have to include the followings strategies: a correction of the emotional condition is the psychological trainings; preparation to endometrium, directed on the improvement of terms of implantation of blastocysts (physiotherapy, hormonal correction, improvement of vascularization and metabolic processes in endometrium). For the search of prognostic model, built on anamnestic information, in research was attracted a 121 factor, which the most high-quality model for which after completion of procedure of direct and reverse selection of variables from 18 factors a model used 14 is got from, from which with the value of $p<0.05$ appeared: ovarian reserve, birth data, amount of pregnancies in anamnesis, amount of spermatozoa in 1 ml of ejaculate man; the value of $p<0,1$ were appropriated: age of ovum pick up, presence of the carried epidemic parotitis in anamnesis, presence of infertility in domestic anamnesis of patient. At creation of prognostic model for married couple by infertility taking into account anamnestic information and descriptions of cycle of stimulation, treated a method in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection in an ovule after procedure of direct and reverse selection of factors on the last of peat-time from 12 factors used 9, from them with the value of $p<0.05$ were presented followings: age of patients,

amount of spermatozoa in 1 ml of ejaculate, total dose for to information of ultrasound in the day of conduct of human chorionic gonadotropin. The value of $p<0.1$ was answered: total number of the got oocytes at puncture, day of cycle at the second transfer of embryos. For the construction of models for prognostication of consequences of the programs of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection in an ovule at sterile married couple it is necessary to use the method of binary logistic regression. In addition, it follows to conduct a bivariant and cross-correlation analysis on every changed parameter. For verification of hypothesis about normality of distributing of variables it is possible to the Kolmogorov–Smirnov criterion. The presence of meaningful differences for quantitative variables to determine of Manna–Uitni criterion. The presence of meaningful differences for quantitative factors to determine exactly by the Fisher method in the cases them in the case of dichotomy variables, by the method of chi-square (χ^2) in the case of index and nominal variables. Meaningful correlations between quantitative factors to determine the Spirmen method. Thus it is necessary to notice that each the dichotomy change, that a variable that belongs to the nominal scale and has two categories we examined as index. To expect the degree of association of binary signs as a Phi-coefficient. A logistic regressive analysis allows to build a statistical model for prognosis of outcome of offensive of event from data which are. On the final stage it follows to expect by binary logistic regression probability of outcome of pregnancy depending on values a few factors.

Efficiency of the algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures improved by us makes: for patients with undifferentiated connective tissue dysplasia frequency of offensive of clinical pregnancy in the program in vitro fertilization and embryo transference to the embryo is 42.8±2.8 on 100 inspected, that in two times higher than for patients with undifferentiated connective tissue dysplasia without treatment (22.5±2.3 on 100 inspected) ($p<0.001$), and at 1.5 time higher than for patients without the data of undifferentiated connective tissue dysplasia (32.4±2.5 on 100 inspected) ($p<0.01$); for patients with unexplained infertility total efficiency is 32.5% (27.5% – after a 1 attempt in vitro fertilization and 5% – independently), from which – 30% are urgent births and 2.5% are reproductive losses; prognostication of efficiency of treatment of infertility at married couple must include individual approach from creation of model of the most meaningful clinical-and-laboratory, echographic and immunohistochemical factors.

Keywords: infertility, married couple, treatment, assisted reproductive technologies, prognostications.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

17-ОП – 17-оксипрогестерон
АІТ – аутоімунний тиреоїдит
АМГ – антимюллерів гормон
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиреопороксидази
АЯ – апоплексія яєчника
ВР – відносний ризик
ДІ – довірчий інтервал
Е2 – естрадіол
ІМТ – індекс маси тіла

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА – імуноферментний аналіз
К – кортизол
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ОР – оваріальний резерв
П – прогестерон
ПІ – протромбінів індекс
Т – тестостерон
Т4 – тироксин
Т4віл. – вільний тироксин
Тзаг. – тестостерон загальний
ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД – ультразвукове дослідження
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
OR – відношення шансів