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

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

БЕРЕСТОВИЙ ОЛЕГ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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



Берестовий О.О.

Київ – 2023

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. Для реалізації поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити основні причини та структуру жіночого безпліддя у подружніх пар з недиференційованою дисплазією сполучної тканини; оцінити психоемоційний стан та якість життя у подружніх пар з безпліддям на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини; з'ясувати провідні недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок та чоловіків при безплідді у подружній парі; встановити провідні кореляційні залежності між концентрацією мікроелементів та ступенем виразності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок із безпліддям; вивчити клінічні особливості та структуру порушень репродуктивної функції у жінок із безпліддям нез'ясованого ґенезу; визначити провідні синдромальні межові психічні розлади у жінок з безпліддям нез'ясованого ґенезу; оцінити роль антитіл до щитоподібної залози, до фосфоліпідів клітинних мембран та сумісність по класам системи HLA у жінок із безпліддям нез'ясованого ґенезу; з'ясувати провідні імуногістохімічні зміни ендометрія у жінок з безпліддям нез'ясованого ґенезу; встановити найбільш інформативні фактори для прогнозування ефективності лікування безпліддя нез'ясованого ґенезу; вивчити ефективність

удосконаленого нами алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і 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.

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 ступеня 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 ступеня 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 ступеня 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 ступеня 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 без-

пліддям 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 ендометрію: знижена експресія лейкемія-інгібуючого фактора в епітелії ендометрія і піноподіях (порушення рецептивності тканин і процесів імплантації); прозапального цитокіна інтерлейкіна-1 в епітелії ендометрія, піноподіях та стромі (порушення процесів імплантації); маркера ангіогенезу судинно-ендотеліального фактора зростання в епітелії ендометрія, піноподіях, стромі і 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. 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 разу 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 другій частині – інфекцій, що передаються статевим шляхом, запальні процеси; тривалість більше чотирьох років, первинне зустрічається у 3,4 разу 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 та своєчасно прогнозувати ефективність лікування безпліддя у подружніх парах. 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 нашим спостереженням знаходилося 200 подружніх пар (200 жінок і 200 чоловіків). 1 група – 150 (75 %) подружніх пар з жіночим чинником безпліддя і наявністю недиференційованої дисплазії сполучної тканини у жінок і чоловіків, яка перед програмою екстракопорального запліднення 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 екстракопорального запліднення і переносу ембріонів. 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 недиференційованої дисплазії сполучної тканини у подружжя. Контрольна-1 група – 20 представлена практично здоровими подружніми парами, що звернулися за прегравідарною підготовкою, в яких не виявлені проблеми із зачаттям і ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. II етап – для вивчення частоти безпліддя неясного ґенезу 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 безпліддям неясного ґенезу. 2 контрольну групу для імунохістохімічного дослідження ендометрія склали 10 здорових фертильних жінок репродуктивного віку, які не мали гінекологічних захворювань, а також не використовували внутрішньоматкові і гормональні методи контрацепції. III етап досліджень – 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 полікістозних яєчників, з них 21 подружня пара не увійшла в дослідження, внаслідок відсутності даних про наслідки лікування число цих пацієнтів і кількість досліджуваних циклів співпадало. Проведено дослідження 479 подружніх пар (3 група) з відомими результатами лікування, для виявлення і опису значимих закономірностей було розподілено на дві підгрупи. 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 дні, було використано для побудови прогностичних моделей.

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 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. 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 без-

пліддям 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 і 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). Прегравідарна 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 даними, що є. На заключному етапі слід

розраховувати за допомогою бінарної логістичної регресії ймовірність настання вагітності залежно від значень декількох змінних. Ефективність удосконаленого нами 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. For realization

of the put purpose the followings tasks were certain: to define principal reasons and structure of female infertility at married couple with undifferentiated connective tissue dysplasia; to estimate the psycho-emotional state and quality of life at married couple with infertility on a background undifferentiated connective tissue dysplasia; to find out lead undifferentiated connective tissue dysplasia for women and men at infertility in a married couple; to set leading cross-correlation dependences between the concentration of microelements and the degree of degree of undifferentiated connective tissue dysplasia in the whey of blood and follicle liquid for women with infertility; to learn clinical features and structure of violations of reproductive function for women with infertility of unexplained genesis; to define leading syndromal borderline mental disorders for women with infertility of unexplained genesis; to estimate the role of antibodies to the thyroid, to the phosphotides of cellular membranes and compatibility for to the classes of the system HLA for women with infertility of unexplained genesis; to find out leading immuno-histochemical changes to endometrium for women with infertility of unexplained genesis; to set the most informing factors for prognostication of efficiency of treatment of infertility of unexplained genesis; to learn efficiency of the algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures improved by us at treatment of infertility at married couple. Research object: married couple have violation of reproductive health. Article of research: clinical motion of infertility, efficiency of assisted reproductive technologies. Research methods: clinical, instrumental, endocrinology, biochemical, functional, morphological and statistical.

The new aspects of pathogeny of infertility are first set for women with undifferentiated connective tissue dysplasia, which consist in the presence of cross-correlation dependence between undifferentiated connective tissue dysplasia of I of degree and concentration of Mg^{2+} ($R=0.31$; $p<0.05$), connection between the investigated signs – direct, force is moderate; between undifferentiated connective tissue dysplasia of the II degree and concentration of Mg^{2+} ($R=0.65$; $p<0.05$), relation between the investigated signs – direct, force is moderate. Correlation of undifferentiated connective tissue dysplasia of I degree and concentration of Zn^{2+}

(R=0.13; p<0.05) takes place in addition, relation between the investigated signs – direct, force of relation is weak; correlatijn of undifferentiated connective tissue dysplasia of the II degree and by the concentration of Zn^{2+} (R=-0.525; p<0.05), relation between the investigated signs – reverse, force of connection is moderate. In a follicle fluid cross-correlation dependence is set between undifferentiated connective tissue dysplasia of I degree and concentration of Mg^{2+} (R=0.32; p<0.05), connection between the investigated signs – direct, force of relation is moderate; between undifferentiated connective tissue dysplasia of the II degree and concentration of Mg^{2+} (R=0.274; p<0.05), relation between the investigated signs – direct, force of relation is weak. Correlation of undifferentiated connective tissue dysplasia of I degree and concentration of Zn^{2+} takes place in (R=0.48; p<0.05), relation between the investigated signs – direct, force of connection is moderate; between undifferentiated connective tissue dysplasia of the II degree and concentration of Zn^{2+} (R=-0.53; p<0.05), relation between the investigated signs – reverse, force of relation is moderate. The new aspects of pathogeny of infertility of unexplained genesis are first set, which consist in the presence of antibodies to the thyroid for women with infertility of a not clear genesis is 47.5%; to the phosphotides of cellular membranes – 42.5% respectively. 60% married couple with infertility of a not clear genesis have compatibility for to both classes of the system HLA. General amount of married couple which have second coincidences for is 40% two classes, from them for I class – 20% and for II – 20%. Frequency third and more coincidences for is 60% two classes of the system HLA, from which in I class – 10% and in II – 50% respectively. In addition, set features of immunohistochemical research to endometrium: mionectic expression of leukemia-inhibiting factor in the epithelium of endometrium and pinopods (violation of receptivity of tissue and processes of implantation); prospasal cytokine interleukin-1 in the epithelium of endometrium, pinopods and stroma (violation of processes of implantation); marker of angiogenesis vascular-endothelial grouth factor of growth in the epithelium of endometrium, pinopods, stroma and endothelia of vessels (vascular violations) at the simultaneous increase of expression of marker of apoptosis in endometrium

(strengthening of apoptosis of cages and violation of implantation). On the basis of findings scientifically grounded necessity of improvement of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures at infertility in a married couple. For a practical health care protection important are results complex clinical-and-laboratory researches which rotined negative influence undifferentiated connective tissue dysplasia on the state of reproductive function of women. It is noticed that women have dorsopathy the leading signs of this pathology, deformation of spine and pathology of sight, and for men is an adynamic build, pathology of foot and deformation of spine. In addition, reasons of female infertility in these married couple is pipe peritoneal factor, anovulation and endometriosis. Primary infertility occurs more frequent at 1.9 time by comparison wiyh the secondary, and its duration – more than 5 years. It is found out, that the clinical features of unexplained infertility is existence of inflammatory processes in every second case it is not discovered pathological changes of organs of small pelvis, but in the second group of infections which are sexualy transmitted disease; duration more than 4 years, the primary occurs at 3.4 time more frequent in comparing to the second. Unexpained infertility course on the basis of mental disorders: neurosthenic, phobic, hysterical and anxiety-depressive disorders with an estimation from 2 to 3 points. Offered prognostic model has a percent of the true taking for an educational selection 75.6%, a value of sensitivity was 0.63, to specificity – 0.83. Area under by a ROC-curve is 0.565. At verification on examination electors the percent of the true taking was evened 66.7% (sensitivity – 0.67, specificity – 0.67). Area under by a ROC-curve is 0.565. Improved algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic measures at infertility in the married couple allows to increase efficiency of assisted reproductive technologies and in good time to forecast efficiency of treatment of infertility in married couple. Findings are an independent job of candidate for a scientific degree. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of reproductive health at infertility in married couple. Research was conducted in three stages: I the stage – under our supervision there were 200 married couple (200 women and 200 men). Women and

men have a 1 group – 150 (75%) married couple with the female factor of infertility and presence of undifferentiated connective tissue dysplasia, which before the program in vitro fertilization with the use of casual envelope method of research parts on two sub-groups: 1.1 sub-group – to 70 patients with infertility in a pregravid period the correction of exchange of magnesium and zinc was cary outed during from 3 to 6 months to the entry and during the leadthrough of the program in vitro fertilization and transfer of embryos. 1.2 sub-group – with infertility the correction of exchange of magnesium and zinc was not carry outed 80 patients. A sub-group is 1.3 (comparison) – 30 (15 %) married couple, with the female factor of infertility and absence of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in the married couples. Control-1 group – 20 demonstratedted practically by healthy married couple which appealed after pregravid treatment, which the not found out problems with conception and signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. II stage – for the study of frequency of unexplained infertility of unexplained genesis a retro-spective analysis is carry out 900 medical history which appealed for proceeding in a reproductive function repair (2 retrospective group). The received results allowed to define frequency of this form in the structure of reason of unfertilite marriage pairfrom data of address to the specialized gynaecological hospital. 2 prospective group in research was made by 40 women with unexplained infertility. 2 control group for immunohistochemical research of endometrium were carry out healthy fertility women of reproductive age, which did not have gynaecological diseases, and also the intrauterine and hormonal methods of contraception did not use. III stage of researches – 500 married couple which answer the criteria of were includet were plugged in research: all appealed concerning infertility, conditioned pipe peritoneal and masculine the factors of infertility, endometriosis and polycystic ovary syndrome. From them a 21 married couple did not comprise in research, as a result of null data about the consequences of treatment the number of these patients and amount of the investigated cycles coincided. Research is carry outed 479 married couple (3 groups) with the known results of treatment, for an exposure and description of meaningful conformities to law it was up-diffused on two sub-groups. In 3.1 sub-

group 346 married couple entered with the negative consequence of treatment, in 3.2 sub-group – 133 married couple with positive investigation of treatment. Materials 265 patients which have complete days were used for the build of prognostic models.

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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ 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):116-120.

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, обробка та 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 26
ВСТУП 28
РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМ БЕЗПЛІДДЯ
У ПОДРУЖНІХ ПАРАХ 35
1.1 Фертильність, безпліддя – визначення, епідеміологія 35
1.2 Етіопатогенетичні чинники безпліддя – сучасний стан проблеми 37
1.2.1 Чинники, які можуть впливати на природну фертильність пар 39
1.2.2 Чинники жіночої безплідності 60
1.3 Хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему,
в ґенезі безпліддя 64
1.4 Подолання безпліддя в сучасних умовах 66
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 81
2.1 Перший етап досліджень 81
2.1.1 Дизайн досліджень та групи пацієнток 81
2.1.2 Методи дослідження 82
2.2 Другий етап досліджень 89
2.2.1 Матеріал дослідження 89
2.2.2 Методи дослідження 90
2.3 Третій етап досліджень 99
2.3.1 Матеріали дослідження 99
2.3.2 Методи обстеження пацієнтів 102
2.3.3 Методи лікування пацієнток 102
2.3.4 Статистичний аналіз отриманих результатів 107
РОЗДІЛ 3
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПОДРУЖНІХ ПАР З БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ
НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ 112

3.1 Клінічна характеристика обстежуваних подружніх пар 112
3.2 Особливості психоемоційного стану і якості життя 128
3.3 Фенотипічні ознаки НДСТ 132
3.4 Особливості розвитку ембріонів у пацієнток із НДСТ 138
3.5 Тактика прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій 150
РОЗДІЛ 4
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ НЕЯСНОГО ҐЕНЕЗУ
У ПОДРУЖНІХ ПАР 161
4.1 Клінічна характеристика жінок 2 проспективної групи 161
4.2 Результати лабораторного обстеження жінок з БНГ 165
4.3 Результати імунологічного обстеження 168
4.4 Морфологічна та імуногістохімічна характеристика ендометрія 175
4.5 Принципи прегравідарної підготовки жінок з БНГ 181
РОЗДІЛ 5
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДРТ У ПОДРУЖНІХ ПАР 185
5.1 Клінічна характеристика подружніх пар 185
5.2 Результати комплексного клініко-лабораторного обстеження і лікування 196
5.3 Особливості протоколу стимуляції 202
5.4 Особливості фолікуло-, оогенезу, раннього ембріогенезу і значення товщини ендометрія 205
5.5 Клініко-лабораторна характеристика чоловіків, що знаходяться у безплідному шлюбі 210
5.6 Розробка вирішальних правил прогнозування результату лікування 212
РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 233
ВИСНОВКИ 271

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 275
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 277
ДОДАТКИ 319

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

аГнРг – агоніст гонадотропін рилізинг-гормону

антГнРг – антагоніст гонадотропін рилізинг-гормону

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну

АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази

АМГ – антимюллерів гормон

БНГ – безпліддя неясного ґенезу

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВШ – відношення шансів

ГНРГ – гонадотропін-рилізинг-гормон

ДГЕА-С – дегідроепіандростерона сульфат

ДЖВШ – дискінезія жовчовивідних шляхів

ІКСІ – інтрацитоплазматична ін’єкція сперматозоїда в яйцеклітину

ІМТ – індекс маси тіла

ІО – індукція овуляції

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІГХ – імуногістохімічне

ІФА – імуноферментний аналіз

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

Е2 – естрадіол

К – кортизол

КСО – контрольована стимуляція овуляції

КІО – контрольована індукція овуляції

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛМГ – людський менопаузальний гонадотропін

НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини

17-ОП – 17-оксипрогестерон

П – прогестерон

ПЕ – перенесення ембріону

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПМК – пролапс мітрального клапану

ПРЛ – пролактин

СТД – сполучнотканинна дисплазія

СГЯ – синдром гіперстимуляції яєчників

СК – сироватка крові

СПКЯ – синдром полікістозу яєчників

СТ – соматотропін

Т- тестостерон

ТТГ – тиреотропний гормон

Т3 – трийодтиронін

fT4 – вільний тироксин

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

рФСГ – рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон

ФР – фолікулярна рідина

ХГЛ – хоріогонічний гонадотропін людини

ЩЗ – щитоподібна залоза

CAS – маркер апоптозу

LIF – лейкемія-інгібуючий фактор

HADS – госпітальна шкала тривоги і депресії

VEGF – судинно-ендотеліальний фактор зростання

ВСТУП

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, складає від 10 до 20% [47, 58]. Не дивлячись на значне число методів консервативного і оперативного лікування безпліддя, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [50, 60]. 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 [35, 62].

На думку ряду авторів [39, 64], 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. 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% [47, 68].

Функціонування репродуктивної системи як чоловіків, так і жінок здійснюється при взаємодії імунної та ендокринної систем [48, 72], 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. Разом з регуляцією оваріальної функції клітини імунної системи продуковані ними цитокіни виконують важливу роль в підготовці ендометрія до імплантації ембріона, а згодом – у збереженні вагітності [28, 73].

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 чинни-

ками. Приблизно у половині випадків чоловіче безпліддя пов’язане з порушеннями сперматогенезу, обумовлене мутаціями окремих генів [43, 80].

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 та 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 нами 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 ступеня 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 – зво-

ротній, 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 2 збіги по двом класам складає 40%, з них по I класу – 20% та по II – 20%. Частота 3 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 ендометрію: 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 і 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 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 конференціях, симпозіумах та семінарах.

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 яких 50 кирилицею і 392 латиною. Робота ілюстрована 99 таблицями та 2 рисунками.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМ БЕЗПЛІДДЯ У ПОДРУЖНІХ ПАРАХ

1.1 Фертильність, безпліддя – визначення, епідеміологія

Фертильність людей в усьому світі зазнає дуже суттєвих змін [41]. Останні десятиліття характеризуються тенденцією до погіршення фертильності в розвинених країнах. Під фертильністю розуміється здатність до клінічно встановленої вагітності [428]. ВООЗ визначає безпліддя як захворювання чоловічої чи жіночої репродуктивної системи, яке визначається відсутністю настання вагітності після 12 і більше місяців регулярних незахищених статевих контактів [414].

З проблемою безпліддя стикаються мільйони людей, воно впливає на демографічні показники країн. За оцінками спеціалістів, приблизно кожна шоста людина репродуктивного віку у всьому світі зіштовхується з безпліддям протягом свого життя [278]. Кожна людина має право на відтворення, як найвищий досяжний показник фізичного та психічного здоров'я. Безпліддя може звести нанівець реалізацію цього права, тому вирішення проблеми безпліддя є важливою частиною захисту прав окремих осіб та пар на створення сім'ї [168, 429].

Згідно з останнім визначенням ВООЗ, безпліддя – це захворювання, що породжує інвалідність внаслідок порушення функції відтворення [428].

Іншою формою порушення репродуктивного потенціалу сімейної пари виступає субфертильність – цей термін можна використовувати як синонім безпліддя [428], або будь-якої форми чи ступеня зниженої фертильності у парах, які безуспішно намагаються завагітніти [213].

Термін «безпліддя» використовується деякими клініцистами як тотожний термін «неплідності». Однак формальні визначення дуже важливі для належного лікування репродуктивних розладів, адже визначення безпліддя ґрунтується на обмеженому періоді часу, а неплідля визначається як постійний стан безпліддя [428]. Регіони світу значно відрізняються за своїми демографічними

тенденціями, загальносвітова тенденція полягає в зниженні народжуваності [44]. Г. В. Стрелко та співавтори (2019) відзначають, що показники середньої кількості дітей на одну жінку у світі складають 2,5, а для Східної Європи та України характерні значно нижчі показники – в межах 1,6-1,7 [40]. Сьогодні 46% населення світу живе в країнах із низьким рівнем народжуваності, де у жінок менше 2,1 дітей у середньому. Країни з низьким рівнем народжуваності нині включають всю Європу та Північну Америку, а також багато країн Азії, Латинської Америки та Карибського басейну. Більше ніж 186 мільйонів людей страждають від безпліддя, будучи резидентами країн, що розвиваються [83, 206]. Швидкі темпи зростання народонаселення та високий рівень народжуваності відзначаються в найбідніших країнах, особливо в деяких країнах Африки на південь від Сахари, в той час як негативний приріст населення, його старіння та дуже низькі показники народжуваності характерні для багатьох розвинутих країн, що не може не викликати занепокоєння [82, 310].

Навіть серед молодих пар відзначається зростання відсотка безпліддя, що швидко стає загальною проблемою [187]. З цієї причини Міжнародна комісія з моніторингу допоміжних репродуктивних технологій і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) спільно випустили переглянуту версію термінології, що визначає безпліддя як системне захворювання в 2009 році [73].

Зміна демографії та соціальних норм призводить до збільшення використання програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для подолання безпліддя [26]. Цьому сприяє поліпшення доступу жінок до можливостей освіти та кар'єри, а також до ефективних протизаплідних засобів, що призвело до затримки народження дітей та загальному зниженню показників народжуваності в усьому світі [27]. У багатьох країнах, і практично у всіх штатах США, коефіцієнт народжуваності нині значно нижчий від рівня відтворення населення, що становить 2100 народжень на 1000 жінок. У все більшій кількості міських агломерацій, а також у всіх високорозвинених країнах, середній вік народження першої дитини у жінок в даний час перевищує 30 років, тобто набагато перевищує пік народжуваності, що припадає на середину 20-річного віку. Зростаюча частка жінок, які свідомо

відкладають дітонародження на пізній репродуктивний вік, сприяють віковому зниженню фертильності та поширенню безпліддя, а отже збільшується попит на методи лікування безпліддя, включаючи екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та кріоконсервацію ооцитів [46]. Ці тенденції, ймовірно, посилюватимуться через соціально-економічні наслідки пандемії COVID-19, яка запобігла створенню нових сімей. Справді, попередні дані з китайських міст показують, що у другій половині 2020 року рівень народжуваності знизився на 9,0–32,6% порівняно з 2019 роком, що відображає наслідки карантину через COVID-19 [207]. Зниження рівня народжуваності в Китаї спонукало його уряд відмовитися від політики однієї дитини, яка проводилася десятиліттями, на користь політики двох дітей у 2016 році та політики трьох дітей у 2021 році.

Замісна народжуваність являє собою рівень, на якому кожне покоління точно замінює попереднє, що призводить до нульової популяції зростання (за відсутності зміни смертності та міграції) [385].

Національні прогнози для країн, які розвиваються, припускають, що загальна сума та коефіцієнт народжуваності зрештою досягне максимуму, а потім трохи знизиться до так званого рівня заміщення, що складає трохи вище двох народжень на жінку в усіх регіонах [187]. Загальні коефіцієнти народжуваності в Азії та Латинській Америці наразі дуже близькі до рівня заміни, але Африка знаходиться на рівні набагато повільнішої траєкторії щодо відновної народжуваності, тому висока плодючість залишається основною причиною майбутнього зростання населення в Африці. Навпаки, і без того низька народжуваність в Європі та Північній Америці, як очікується, залишатиметься нижчою від рівня заміщення, і є основною причиною скорочення населення у цих країнах [385]. Показники народжуваності (середня кількість живонароджених на одну жінку) мають вплив на зростання або зменшення населення [82].

1.2 Етіопатогенетичні чинники безпліддя – сучасний стан проблеми

Безпліддя поділяють на первинне або вторинне. Первинно безплідна жінка – це жінка, у якої ніколи не було діагностовано клінічної вагітності, вторинне жіноче безпліддя стосується нездатності до повторного встанов-

лення клінічної вагітності у жінки, у якої в анамнезі було діагностовано клінічну вагітність. Така ж сама категорія може бути застосована до чоловіка щодо його участі в ініціації клінічної вагітності. В залежності від чинника, що викликає безпліддя, виділяють жіночий, чоловічий чи поєднаний фактори [40]. У чоловічій репродуктивній системі безпліддя найчастіше буває викликано проблемами з сім'явиділенням [414], відсутністю сперми або її недостатньою кількістю чи аномальними формами сперматозоїдів (морфологією) та їх рухом (рухливістю). У жіночій репродуктивній системі безпліддя може бути викликано, крім іншого, цілим рядом патологій яєчників, матки, фаллопієвих труб та ендокринної системи [43].

Таким чином, первинне безпліддя діагностується в тому випадку, якщо у жінки ніколи не наставало вагітності, а вторинне – у тому випадку, якщо у жінки була як мінімум одна вагітність. Поки що найпотужнішим негативним прогностичним фактором фертильності з боку жінки є збільшення її віку при зачатті [40, 190]. Авторами зазначається, що за останні 40 років середній вік жінок, які вступають у шлюб, збільшився в країнах Європи більш ніж на 2,5 року. Для України вікові показники укладання шлюбу мали наступну динаміку: середній вік вступу до шлюбу чоловіків за 1989–2007 рр. підвищився з 26,8 до 29,6 року (до першого шлюбу – з 23,9 до 26,0); жінок – відповідно, з 25,3 до 26,8 (до першого шлюбу – з 21,9 до 23,5). Аналогічні тенденції відзначалися і в розподілі шлюбів за віком наречених. Частка ранніх шлюбів в Україні у їх загальній кількості зменшилася: в 1989 р. у 20,2 % укладених шлюбів (у тому числі у 26,6 % перших шлюбів) наречена була віком до 19 років, то у 2007 р., відповідно, у 8,5 і 10,9 %. Зросла частка шлюбів, укладених після 30 років [25, 40]. Мають значення й інші фактори, включаючи спосіб життя та навколишнє середовище. Вважається, що ці фактори відіграють все більшу роль у порушенні фертильності.

Аналізуючи чоловічий чинник в афертильності пари, автори відзначають, що чоловіки несуть виключну відповідальність за 20-30% випадків безпліддя, але сприяють 50% випадків загалом [278], однак ці цифри різняться

по регіонах світу. Дослідження A. Agarwal та співавторів (2015) показали, що рівень чоловічого безпліддя був найвищим в Африці, Центральній/Східній Європі, тоді як відповідні показники для Північної Америки, Австралії, Центральної та Східної Європи відрізнялися на 4,5-6,0; 9,0 і 8-12%, відповідно [52].

Вторинне безпліддя є найбільш поширеним у регіонах світу з високим рівнем позалікарняних абортів і незадовільним материнським обслуговуванням, що призводить до післяабортних і післяпологових інфекцій [206].

У 30% безплідних пар у всьому світі діагностовано незрозуміле або ідіопатичне безпліддя – ця форма безпліддя діагностується при відсутності очевидної причини/причин безпліддя пари та нездатності жінок завагітніти після щонайменше 12 циклів незахищених статевих актів чи після шести циклів у жінки старше 35 років, для яких усі стандартні оцінки фертильності нормальні [164, 217]. Серед дослідників з проблеми нез'ясованого безпліддя тривають дискусії щодо правомірності визначення самого поняття. Більшість науковців вважають, що це не самостійна форма афертильності, а неспроможність знайти причини безпліддя подружжя в даний час, або з використанням традиційних методів діагностики. Необхідно провести широкі дослідження щодо інших можливих причин невдалого зачаття, таких як дисфункції яєчників і яєчок, якість сперматозоїдів і яйцеклітин, дефекти фаллопієвого транспорту, сприйнятливість ендометрія, аналіз невдач імплантації тощо [1, 33, 61].

1.2.1 Чинники, які можуть впливати на природну фертильність пар. Чинників, які можуть порушувати природну фертильність осіб репродуктивного віку, досить багато. Серед них чільне місце належить способу життя – це звички та способи життя, які можна змінювати, та які можуть значно впливати на загальний стан здоров'я та самопочуття, включаючи фертильність [9, 349]. Багато факторів способу життя, таких як вік створення сім'ї, харчування, вага, фізичні вправи, психологічний стрес, вплив навколишнього середовища та професійний вплив, можуть мати істотний вплив на фертильність [349].

Частота коїтусу – природній чинник фертильності людини. Автори вказують, що регулярні статеві контакти, два-три рази на тиждень, починаючи із

закінчення менструації, є важливою детермінантою для настання вагітності [69, 250]. Зміна частоти послідовності еякуляції може покращувати отримання якісніших сперматозоїдів у пацієнтів з аномальними параметрами сперми [70].

У реалізації успішності вагітності важливим є харчова цінність раціону. Енергетичний дефіцит і надмірні фізичні вправи призводять до зменшення частоти овуляції, ендометріальної дисфункції та аменореї. Зниження плодючості може спостерігатися навіть на рекреаційних рівнях активності, яка індукує аномалії секреції гонадотропіну та порушення овуляції без індукції аменореї [190]. Є докази того, що заняття спортом впливають на якість сперми. Спортсмени-професіонали мають більші шанси безпліддя, оскільки інтенсивні тренування знижують концентрацію сперми, відсоток рухомих сперматозоїдів і морфологічно нормальних сперматозоїдів [219]. Більш того, деякі чоловіки практикують спорт на тлі прийому анаболічних стероїдів, які пригнічують гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь і призводять до гіпогонадотропного гіпогонадизму, що, у свою чергу, призводить до часткового або повного пригнічення сперматогенезу [346].

Авторами повідомляється про вплив стресу на безпліддя. Зокрема, A. J. Gaskins та співавтори (2015) продемонстрували, що у медсестер, які мали більшу тривалість роботи (понад 40 годин на тиждень), відзначалося збільшення часу до зачаття, що свідчить про зв’язок втоми або стресу зі зниженням плодючості [163].

Психічне напруження у чоловіків впливає на якість сперми. Депресія, очевидно, пов’язана зі зниженням рівня тестостерону, що негативно впливає на паракринну взаємодію яєчок і сперматогенез [218].

13% чоловіків і 21% жінок у світі класифікуються як страждаючі ожирінням відповідно до їх індексу маси тіла (ІМТ) [362]. Жінки з надмірною вагою менш схильні до овуляції та спонтанного зачаття навіть після лікування безпліддя. Після зачаття вони також мають підвищений ризик викидня та схильність до викидня та несприятливий результат вагітності [78]. Ожиріння може негативно вплинути на репродукцію чоловіків, порушуючи гомеостаз

ендокринних гормонів, провокуючи активацію прозапальних імунних розладів із активацією генетичних поліморфізмів, що погіршують їх репродуктивну здатність [78, 184].

Куріння також чинить негативний вплив на жіночу й чоловічу фертильність. Кожен етап репродуктивної функції жінок – фолікулогенез, стероїдогенез, транспорт ембріона, сприйнятливість ендометрія, ангіогенез ендометрія, матковий кровоплин – порушуються під впливом диму, який містить важкі метали, поліциклічні вуглеводні, нітрозаміни та ароматичні аміни [130]. У чоловіків куріння негативно впливає на виробництво й рухливість сперми та пов'язане із підвищеним ризиком пошкодження ДНК [350].

Існують дані, що вживання марихуани жінками порушує їх фертильність. У своєму дослідженні H. Wang, та співавтори (2006), аналізуючи плодючість жінок, які звернулися до репродуктивних клінік, визначили, що жінки, які приймали марихуану, частіше мали порушення менструального циклу, у них відзначалася зменшена кількість ооцитів, зібраних під час запліднення in vitro, та підвищений ризик недоношування [403]. У чоловіків вживання канабісу кілька разів на тиждень протягом п'яти років викликає зменшення об'єму еякульованої сім'яної рідини, кількість сперматозоїдів, а також зміни їх морфології і рухливості, зниження здатності до запліднення [60].

Прийом алкоголю також може погіршити фертильність, спричинюючи підвищення естрогенів, що призводить до зниження секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та порушення овуляції [329]. Більшість досліджень, які включали алкоголь як предмет дослідження, не мають доказів істотного впливу на кількість сперми, принаймні серед тих, хто помірно вживає алкоголь. Навпаки, у тих, хто постійно споживає алкоголь, є вагомі докази порушення сперматогенезу та зниження кількості сперматозоїдів і рівня тестостерону [351].

Отже, науковці відзначають три основні фактори, що впливають на спонтанну ймовірність зачаття – це а) час небажаного незапліднення; б) вік партнера та в) безпліддя, пов'язане із захворюванням [169]. Як відзначають

C. Gnoth та співавтори (2005), основним фактором, що впливає на індивідуальну перспективу спонтанної вагітності, є час небажаного незапліднення, який визначає ступінь субфертильності. Більшість вагітностей відбувається в перші шість циклів із статевим актом у фертильній фазі (80%). Після цього слід припускати, що серйозна знижена фертильність у кожної другої пари (10%), хоча – після 12 невдалих циклів – рівень народжуваності без лікування серед них досягне майже 55% протягом наступних 36 місяців, після цього (48 місяців) приблизно 5% пар є остаточно безплідними з майже нульовим шансом спонтанно завагітніти в майбутньому. З віком кумулятивні ймовірності зачаття знижуються, оскільки неоднорідність плодючості зростає через більшу частку безплідних пар [169].

Занепокоєння науковців викликає невисока інформованість суспільства щодо небезпечності відкладення часу першої вагітності на пізній репродуктивний вік [182, 338]. Віковий аспект жіночої фертильності – фактор, що доведено впливає на індивідуальну спонтанну вагітність. Шістдесяті роки нашого столітті дали початок зміщенню часу дітонародження до більш пізнього репродуктивного віку, що зумовлене свідомим вибором жінки відкласти вагітність на більш пізній термін [132, 221, 393], що пояснюється розвитком суспільства – навчання жінок, отримання професії, бажання досягнення більш стабільного економічно-соціального стану [42, 150, 260, 283]. В даний час середній вік матері при народженні первістка наближається до 30 років з тенденцією до зростання віку 35 років і старше [147].

Крім того, багато жінок помилково вважають, що лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій може вирішити проблему зниження фертильності незалежно від віку [67], але проблема, що виникає із затримкою бажання народження дитини, полягає в тому, що природна фертильність знижується вже з 25-30 років. M.J. Eijkemans та співавтори (2014) проаналізували розподіл жінок за віком при останньому народженні в популяції з природною фертильністю, та показали, що вікова втрата фертильності повільно зростає з 4,5% у віці 25 років до 7,0% у віці

30 років, з 12% у віці 35 років до 20% у віці 38 років, після чого цей показник швидко зростає приблизно до 50% у віці 41 рік, майже до 90% – у віці 45 років і наближається до 100% у віці 50 років [147]. Переважна концепція зниження фертильності припускає, що залежна від віку втрата фертильності визначається безперервним виснаженням ооцитів, які зберігаються в обох яєчниках [228]. Крім того, точно встановлено, що якість ооцитів також погіршується з підвищенням репродуктивного віку: відзначається аномальне зростання фолікулів, збільшення частоти овуляторних розладів, зниження частоти повноцінної овуляції та порушення лютеїнової фази, що призводить до зниження частоти зачаття [366]. Автори відзначають, що вікове зменшення кількості фолікулів яєчників супроводжується погіршенням їх якості, включаючи в основному аномалії ядра (дисперсний хроматин, деконденсація хромосом і аномалії, пов'язані з веретеноподібним апаратом). Це призводить до невдалого розмноження через неправильний гаметогенез, процес запліднення, ранній розвиток ембріона та аномальну імплантацію [92].

Іншим широковідомим чинником безпліддя вважаються соматичні та ендокринні захворювання. Безпліддя, пов'язане з хворобою, може вражати обидві статі або бути специфічним до однієї з них [386]. До таких станів у осіб репродуктивного віку належить гіпогонадотропний гіпогонадизм. Гіпогонадотропний гіпогонадизм призводить до недостатньої стимуляції статевих залоз лютеїнізувальним гормоном (ЛГ) і ФСГ, або через недостатню/відсутню секрецію гіпоталамічного гонадотропін-рилізингового гормону (ГнРГ) [74, 171]. Основна причина ГнРГ недостатності – це недостатність міграції секреторних нейронів ГнРГ до переднього мозку. Це може бути пов'язано з аносмією (Kallmann синдром) чи іншими чинниками (нормостичний ідіопатичний гіпоталамічним гіпогонадизм) [190]. Частіше зустрічається генетичний центральний гіпогонадизм у чоловіків, ніж у жінок; зокрема, Kallmann синдром (КС) має поширеність 1/5000 з чітким чоловічим переважанням [166]. КС є гетерогенним розладом, який корелює з мутаціями в генах KAL1, FGFR1/FGF8, FGF17, IL17RD, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1, FLRT3, SPRY4,

DUSP6, SEMA3A, NELF і WDR11, які пов'язані з дефектами міграції нейронів. Ці репродуктивні та нюхові дефіцити включають змінний нерепродуктивний фенотип, включаючи нейросенсорну глухоту, колобому, бімануальну синкінезію, краніофаціальні аномалії та/або агенезію нирок. Цікаво, що дефекти генів PROKR2, FGFR1, FGF8, CHD7, DUSP6 і WDR11 також пов'язані з нормосмічною ІНН, тоді як мутації в KISS1/KISSR, TAC3/TACR3, GNRH1/GNRHR, LEP/LEPR, HESX1, FSHB, і LHB присутні лише у пацієнтів з нормосмічним гіпогонадизмом [171].

Іншим широко відомим чинником безпліддя виступає гіперпролактинемія. Пролактин пригнічує секрецію гонадотропіну, що призводить до ановуляції [222]. У чоловіків гіперпролактинемія викликає низький рівень тестостерону в сироватці крові, безпліддя та сексуальну дисфункцію [119].

У великій кількості досліджень (1607 пацієнтів з гіперпролактинемією, яким проводилося меедикаментозне лікування), розрахована поширеність безпліддя складала приблизно 10 на 100 000 у чоловіків і 30 на 100 000 у жінок віком 25-34 років [226]. A. Fernandez та співавтори (2010) повідомляють, що поширеність симптоматичної пролактиноми у чоловіків коливається від 6 до 10 на 100 000, та від 50 на 100 000 – у жінок [154].

Порушення циліарної функції – це аномальна активність війок фалопієвої труби, яка виконує функцію органа-транспортера статевих клітин, сперматозоїдів та ембріонів. У разі пошкодження війок фаллопієвих труб патогенними мікроорганізмами, запаленням (первинна циліарія) втрачається перистальнична активність маткових труб [257].

Дискінезія сперматозоїдів також погіршує трубний транспорт і спричиняє умови для ектопічної імплантації гестаційного мішка та субфертильності [190].

Більшість чоловіків із дискінезією мають вторинне безпліддя через нерухомість сперматозоїдів в результаті порушення руху джгутиків сперматозоїдів. Дискінезія сперматозоїдів – це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання з приблизною поширеністю від 1 з 10 000 до 1 на 40 000 живонарод-

жених хлопчиків [126]. Причиною цього захворювання можуть бути певні географічні ізольованості громад чи етнічних груп через кровне споріднення, наприклад, населення Волендама в Нідерландах, Британське азіатське населення, аміші та меноніти США [121, 251, 302].

Кістозний фіброз, мутації в трансмембрані CF. Ген регулятора провідності (CFTR) впливає як на чоловічу, так і на жіночу плодючість [339]. Муковісцидоз (МВ) – це стан, що характеризується аномальним виділення слизу. Ця хвороба вражає населення по всій земній кулі, але частіше зустрічається у північно-європейських білих популяціях (приблизно 1 з 2500 осіб) і у євреїв-ашкеназі (приблизно 1 з 2270). CF асоціюється з жіночою нефертильністю через прямий вплив на епітеліальні клітини репродуктивного тракту [197]. Густий цервікальний слиз порушує проникнення сперми. Вплив на порожнину матки і на функції маткової труби менш значні, хоча вплив на метаболізм бікарбонатів може призвести до проблем із дієздатністю сперми в матковій трубі [53]. У чоловіків, які страждають на муковісцидоз, зазвичай відзначається вроджена відсутністю сім'явивідної протоки. Можлива також гіпоплазія або аплазія сім'явивідної протоки (як двостороння, так і одностороння), при цьому розвиток яєчок і сперматогенез, як правило, не порушується [156]. Хоча більшість чоловіків із МВ мають значні анатомічні аномалії репродуктивного тракту, що спричиняє безпліддя, більшість жінок із МВ мають анатомічно нормальні репродуктивні шляхи, 50% їх можуть спонтанно завагітніти. Менш відомо про те, як кістозний фіброз впливає на жіночу фертильність або доступні варіанти лікування.

Інфекційний чинник безпліддя традиційно займає лідируючу позицію у маніфестації безпліддя [271]. Інфекційні агенти мають різні способи порушення фертильності. У чоловіків вони можуть пошкоджувати органи, клітини через медіатори запалення, створюючи обструкцію або знерухомлюючи сперматозоїди [55, 271, 407].

У жінок інфекційні агенти можуть спричинити запальні захворювання органів малого таза призводячи до обструкції фалопієвих труб [273, 331]. Як

свідчать показники успішності екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), імплантаційний потенціал ембріона знижується при наявності гідросальпінгсу [120, 202].

Найпоширенішим інфекційним агентом, що викликає безпліддя, є Chlamydia trachomatis, з найвищою частотою захворювання на хламідіоз у латиноамериканців (33,3%) [268]. Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок перенесеної в минулому інфекції Chlamydia trachomatis і зниження фертильності як у чоловіків, так і у жінок [173, 253]. За оцінками, хламідійний сальпінгіт зустрічається у 15,0% жінок репродуктивного віку, а 2,5% усіх жінок стають безплідними внаслідок сальпінгіту до 35 років [412]. Захворюваність на хламідійну інфекцію серед жінок різко зросла з 79 до 467 на 100 000 у період з 1987 по 2003 роки [347]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [415], щорічно у світі виявляється 101 мільйон хламідійних інфекцій. Інфекція також є основним фактором зниження фертильності у чоловіків, поступаючись лише аномальним параметрам сперми [43]. Закупорка придатка яєчка або протоки, пошкодження яєчка внаслідок орхіту, вироблення антиспермальних антитіл тощо є можливими механізмами, за допомогою яких інфекція може вплинути на чоловічу фертильність [374]. Хламідійна інфекція спричиняє у чоловіків уретрит, у жінок – слизисто-гнійний цервіцит, уретрит, ендометрит. Слизисто-гнійний цервіцит може призвести до принаймні трьох типів ускладнень: висхідне інтралюмінальне поширення організму з шийки матки, що викликає запальне захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ); висхідна інфекція під час вагітності, що призводить до передчасного розриву плодової оболонки, хоріоамніоніту, передчасних пологів та післяпологових і неонатальних інфекцій (кон'юнктивіт і, можливо, кишкова пневмонія); а також підвищений ризик розвитку карциноми шийки матки [183]. Додатковою причиною для занепокоєння є збільшення ризику передачі ВІЛ у 3-4 рази [80]. Клінічні прояви, перебіг, ускладнення та пізні наслідки C. trachomatis дуже нагадують інфекцію Neisseria gonorrhoeae [129].

Neisseria gonorrhea є ще одним збудником, який може вражати фалло-

пієву трубу [282]. У 2008 році Всесвітня організація охорони здоров'я оцінила найвищу захворюваність на гонорею в регіоні Західної частини Тихого океану (42,0 мільйона випадків), регіон Південно-Східної Азії (25,4 мільйона) та Африка (21,1 мільйона), у Європейському регіоні (53 країни) у 2021 році зафіксовано 3,4 млн випадків гонореї [416]. Також гонорея може знижувати чоловічу фертильність, викликаючи стриктури уретри, проблема, яка видається не надто актуальним у європейських країнах [300, 379].

З іншого боку, існуючі соматичні захворювання у людей фертильного віку можуть порушувати їх репродуктивне здоров'я. Чинниками безпліддя можуть бути нестабільний діабет [190], неконтрольована целіакія, тощо [371]. На сьогодні все частіше з'являються повідомлнення про те, що чоловіче безпліддя може бути маркером майбутніх серйозних соматичних захворювань та ранньої смерті у чоловіків [106]. Системні захворювання, такі як сепсис або важка хвороба нирок, – далеко не повний перелік патологічних станів, які виказують негативний вплив на розвиток раннього ембріона та його імплантацію [167]. Хронічна ниркова недостатність також відома згубністю впливаючи на фертильність [142, 204, 390]. Автори при цьому зауважують на тригерну роль нутрієнтного дисбалану, як енергетичного так і складового у порушені репродуктивного здоров'я при соматичній патології.

Все частіше у маніфестації безпліддя відзначається дефіцит/недостатність вітаміну D [45, 77, 175, 259, 359]. Вітамін D вважається стероїдним гормоном з активністю [176], подібною до прогестерону, виробляється шляхом перетворення шкірою його попередника, 7-дегідрохолестеролу (7-DHC), під впливом ультрафіолетового випромінювання. 25-гідроксилаза згодом перетворює це на 25(OH)D [285]. Потім 1α-гідроксилаза метаболізує це в 1,25-дигідроксивітамін D [1,25(OH)2D3] (кальцитріол/VD3), активну форму вітаміну D [107]. Дія вітаміну D здійснюється через рецептори вітаміну D (VDR) [306].

Враховуючи, що небагато продуктів багаті вітаміном D, сонячне світло є основним джерелом. Збільшення сидячого способу життя з тривалим перебуванням у приміщенні, уникнення сонячних променів і застосування сонце-

захисного крему, а також широта, кут нахилу до сонця, пора року, пігментація шкіри та старіння, а також поліморфізм гена VDR можуть впливати на виробництво [208]. Крім того, зростання поширеності ожиріння також може бути пов'язане з недостатністю вітаміну D, потенційно з огляду на жиророзчинну природу вітаміну D [101, 209, 434]. Вітамін D відіграє важливу роль як модулятор вродженої та адаптованої імунної системи. Можливо саме дефіцит вітаміна Д призводить до формування безпліддя неясного ґенезу [54, 215].

Місцевий імунний ефект проявляється через VDR, присутні в макрофагах, Т-клітинах, В-клітинах, природних клітинах-кілерах (NK) і дендритних клітинах (DC) [118, 341]. Повідомляється, що вітамін D має протизапальну дію на запальний профіль моноцитів і знижує регуляцію прозапальних цитокінів, включаючи TNF-α та IL-6 [340]. Крім того, вітамін D пов'язаний зі стимуляцією цитокінів Th2, зниженням цитокінів Th17 і модуляцією регуляторних Т-клітин (Tregs) [66]. Передача сигналів вітаміну D здійснює регулюючий вплив на вроджену імунну систему шляхом стимуляції синтезу антимікробних пептидів, активація 1α-гідроксилази та пов'язана з нею активація Toll-подібних рецепторів (TLR) на макрофагах [341]. Було також показано, що вітамін D зменшує запалення через пригнічення активності NFkB [341]. Цей потенційний імуномодулюючий ефект вітаміну D є актуальним, оскільки запалення низького ступеня, що характеризується підвищеними біомаркерами, включаючи С-реактивний білок (CRP), TNF-α та IL-6, пов'язане з СПКЯ [340, 435].

Незважаючи на те, що останній час науковий інтерес до вітаміну D широко досліджувався у зв'язку з функцією скелета, він зосередився навколо важливості вітаміну D для здоров'я поза скелетом [398]. Багатьма авторами відзначається вплив дефіциту вітаміна D на відсоток онкологічних захворювань. Зокрема зворотний зв'язок між 25(OH)D та захворюваністю на кілька видів раку та смертністю від цих видів раку було показано в дослідженнях типу «випадок-контроль», проспективних і ретроспективних дослідженнях [138, 102, 180], особливо при раку товстої кишки, молочної залози та шлунка [160, 397]. Щодо раку товстої кишки, то когортне дослідження, яке було

виконано M. Javed та співавторам (2020), показує зворотний зв'язок співвідношення шансів колоректального раку з середніми рівнями 25(OH)D у сироватці крові. При 16,2 нг/мл співвідношення шансів становило 1 і 0,53 при 39,9 нг/мл ($p \leq 0,01$) [212]. Іншими дослідниками вказується вплив вітаміна D на захворюваність діабетом та серцево-судинними захворюваннями [128, 131, 174, 252]. Що стосується фертильності, наявність VDR та ферментів, що метаболізують вітамін D, у жіночій репродуктивній тканині означає можливу репродуктивну функцію вітаміну D [109].

Потенційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ановуляторним безпліддям як симптомом СПКЯ було виявлено у великому проспективному обсерваційному дослідженні, де 70,3% безплідних жінок із СПКЯ мали рівень вітаміну D < 20 нг/мл, а 90,6% мали рівні < 30 нг/мл [284]. Нещодавнє ретроспективне когортне дослідження також виявило, що жінки з СПКЯ та дефіцитом вітаміну D мають значно нижчу частоту овуляції ($p=0,008$), вагітності ($p=0,049$) і меншу ймовірність народження живого ($p=0,3$) [91]. Іншими авторами вказується, що ймовірність успішного зачаття знижений на 44% для жінок, які мали рівень 25OHD <30 нг/мл (<75 нмоль/л; співвідношення шансів [OR], 0,58 [0,35-0,92]). Прогресивне покращення шансів спостерігалося при порогових значеннях 25OHD ≥38 нг/мл (≥95 нмоль/л; OR, 1,42 [1,08-1,8]), ≥40 нг/мл (≥100 нмоль/л; OR, 1,51 [1,05-2,17]) і ≥45 нг/мл (≥112,5 нмоль/л; OR, 4,46 [1,27-15,72]). У скоригованих аналізах статус VitD був незалежним предиктором овуляції після її стимуляції у циклах ДРТ [308].

Розглядаючи етіологічні чинники жіночого та чоловічого безпліддя, науківці відзначають роль аутоімунних захворювань у його маніфестації [46, 47, 88, 95, 229]. Зниження фертильного потенціалу відзначається при багатьох ендокринних розладах, які базуються на активації аутоімунних процесів в організмі, зокрема субклінічного гіпотиреозу, який асоціюються зі зниженими шансами на зачаття [254]. Y. Liu та співавтори (2022) повідомляють про кореляцію рівня вітаміну D та фертильністю (дослідження проводилося серед пацієнти, яким проводилося лікування ЕКЗ/ІКСІ). Аналіз лінійної регресії

показав, що аутоімунний тиреоїдит (АІТ) негативно вплинув на дозрівання ембріонів хорошої якості. Експресія VDR у ембріонів позитивно корелювала з рівнями вітаміну D фолікулярної рідини у пацієнтів з АІТ та без АІТ. Беручи до уваги функцію вітаміну D , АІТ може мати шкідливий вплив на лабораторні результати ЕКЗ/ІКСІ [254]. Тому на прегравідарному етапі дослідник для пацієнтів з АІТ рекомендують дотацію віт.Д [396].

S. Kivity та співавтори (2017) повідомили про зв'язок між дефіцитом VitD, визначеним як 25(OH)D < 10 нг/мл (~25 нмоль/л), і вищою частотою АІТ та наявністю антитіл до щитовидної залози в цілому [234]. A.D. Unal та співавтори (2014) виявили нижчі рівні 25(OH)D в осіб з AITD, а також зворотну кореляцію між рівнями 25(OH)D і титрами антитиреоїдних антитіл [384]. Інше перехресне дослідження вивчило рівні 25(OH)D у 140 людей з АІТ проти 70 контрольної групи та виявило нижчі рівні в групі дослідження [263]. У метааналізі 2015 року J. Wang та співавтори повідомляють про нижчі рівні 25(OH)D і більшу поширеність дефіциту в осіб з АІТ порівняно з контрольною групою. В аналізі підгруп зв'язок зберігся, коли пацієнти з ГТ і ГЗ аналізувалися окремо [406].

Також була запропонована роль вітаміну D у синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ); ці пацієнти мали високу поширеність АІТ, що робить вірогідним наявність патофізіологічного зв'язку. G. Muscogiuri та співавтори (2016) дослідили 50 жінок із СПКЯ та виявили нижчі рівні 25(OH)D у тих, хто також мав AITD [293].

Однак є також дані, які суперечать наявності асоціації між віт D та АІТ. F. D'Aurizio та співавтори (2015) не виявили статистично значущої різниці в рівнях вітаміну D у пацієнтів з АІТ у порівнянні зі здоровими особами контролю [125]. G. Effraimidis та співавтори (2012) порівняли еутиреоїдних осіб без антитиреоїдних антитіл і з сімейною історією АІТ (використовується як маркер генетичної схильності), з особами без антитиреоїдних антитіл і без сімейної історії АІТ. Автори прийшли висновку, що ранні стадії аутоімунітету щитовидної залози (у дослідженні А генетична сприйнятливість і в дослід-

женні В розвиток TPO-Ab) не пов’язані з низьким рівнем вітаміну D [144]. У лонгітюдному аналізі, проведеному тими ж авторами, осіб, у яких виникли de novo антитіла проти тироперoксидази порівнювали з контрольними суб’єктами, без статистично значущої різниці в рівнях 25(OH)D або 1,25(OH)2D ні на початку, ні під час сероконверсії [79, 104]. Стосовно персистенції тиреоїдних антитіл у жінок з нормальною щитовидною залозою, то на сьогодні вважається наявність антитіл одним із можливих чинників ідіопатичного порушення фертильної функції та невдач імплантації ембріонів, ранніх гравідарних втрат, потенційно через нерозпізнаний дефіцит гормонів щитовидної залози або аутоімунні причини [277, 394].

Іншим системним захворюванням, яке асоціюється із безпліддям, дефіцитом вітаміна D виступає метаболічний синдром. Метаболічний синдром (МС) – це комплексний розлад, що складається з багатьох взаємопов’язаних факторів, включаючи інсулінорезистентність, центральне ожиріння, дисліпідемія, ендотеліальнау дисфункцію, атеросклеротичне захворювання та незначне запалення [64, 123, 427].

За оцінками J.X. Moore (2017), у США загальна поширеність МС досягла понад 30% серед дорослих старше 18 років, причому частота захворюваності є вищою в деяких рас і соціально-демографічного походження [286]. Разом із ожирінням поширеність МС зростає в усьому світі з кожним роком, причому найбільше зростання спостерігається в країнах, що розвиваються, отримавши термінологію глобальної пандемії [333].

МС та ожиріння мають сильний негативний вплив на репродуктивну функцію як у жінок, так і у чоловіків, викликаючи гормональний дисбаланс і дисфункцію гонад. У своїй роботі K. Leisegang (2022) відзначає, що окислювальний стрес є центральним посередником ожиріння, метаболічного синдрому і цукрового діабету 2 типу (T2DM), а також чоловічого безпліддя. В основі цього стоїть зростання рівня активних форм кисню (АФК): коли АФК перевищують рівень антиоксидантів, виникає окислювальний стрес, який шкодить клітинній функції, викликаючи генотоксичний, окислювальний і метаболічний стреси [249].

У формуванні МС на сьогодні відзначається провідна роль так званого протеотоксичного стресу, яка супроводжується порушенням синтезу білка, неправильним згортанням білків, дисліпідеміями тощо [90, 364]. У жінок як МС, так і ожиріння, є одними з причин синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який, у свою чергу, може призвести як до дисовуляції, так і до змін сприйнятливості ендометрія [71, 232, 409]. Аномальна структурна перебудова ендометрія у жінок із СПКЯ та ожирінням сьогодні пояснюється збільшенням ліпідів в ендометрії, що має додатковий запальний ефект через порушення гомеостазу в ендоплазматичному ретикулумі ендометрія [425]. Це призводить до стресової реакції естрогенових рецепторів (ER), що впливає на нормальну фізіологічну секреторну трансформацію останнього [256].

У чоловіків ожиріння пов’язане з гіпогонадизмом та іншими сексуальними та репродуктивними дисфункціями, включаючи зміни у виробництві гамет і функції сперми [195, 325].

Все більше дослідників порушення фертильності у людини, звертають увагу на значення нутрієнтних чинників у формуванні та маніфестації безпліддя [108, 355, 383]. Кілька досліджень, що вивчають вплив різноманітних харчових звичок на фертильність, ґрунтуються на даних розширених досліджень, у тому числі 116 678 жінок у дослідженні Nurses’ Health Study II, які визначили знижений ризик фертильності через порушення овуляції у жінок, чий режим харчування включав низький рівень глікемії та обмежене споживання поживних речовин [200]. Це пояснюється тим, що саме епігенетичні аспекти можуть бути тригерами активації поліморфних генів, які унеможливлять функцію розмноження у репродуктивної пари. Повноцінність харчування, як і його енергетична зваженість важливі з огляду впливу на синтезу ДНК, тому що більшість його складових сполук отримують з їжі. Більше того, деякі ферменти, що беруть участь у синтезі ДНК, залежать від цинку, вітамінів A, D і C, фолієвої кислоти [110, 114, 117, 189].

На сьогодні існує великий інтерес у визначенні того, як наявність поживних речовин у матері під час вагітності може вплинути на епігенетичний

статус нащадків і як такі впливи можуть проявлятися фенотипово [85]. В останні роки було виявлено, що ряд епігенетичних ферментів, активних під час ембріонального розвитку, які потребують вітаміну С як кофактора [155, 245]. Ці ферменти включають десять-одинадцять транслокаційних метил-цитозиндіоксигеназ і гістонлізиндеметилази, що містять домени, які каталізують окислювальне видалення метильних груп на цитозинах і залишках гістону лізину відповідно. Ці ферменти є невід'ємною частиною епігенетичної регуляції та відіграють фундаментальну роль у клітинній диференціації, підтримці плюрипотентності та розвитку. Залежність цих ферментів від вітаміну С для оптимальної каталітичної активності ілюструє потенційно критичний внесок поживної речовини під час розвитку ссавців [140, 199].

Не менш важливим для успішної репродукції є вітамін А. Його важливість у ембріогенезі була досліджена на початку 1900-х років [110]. Краще розуміння великої кількості репродуктивних процесів, повноцінність яких залежить від вітаміну А, виникла спочатку в результаті досліджень дефіциту поживних речовин на ембріонах щурів, а пізніше в результаті генетичних досліджень на мишах [235]. Зараз прийнято вважати, що ретиноєва кислота (РА) є формою вітаміну А, яка підтримує репродукцію чоловіків і жінок, а також ембріональний розвиток [198]. Вітамін А необхідний для підтримки чоловічих статевих шляхів і сперматогенезу. Недавні дослідження показують, що вітамін А бере участь у сигнальному механізмі для ініціації мейозу в жіночих статевих залозах під час ембріогенезу та в чоловічих статевих залозах постнатально [143, 198].

Безперечно важливим і широко досліджуваним чинником порушення фертильності вважається дефіцит фолієвої кислоти. Фолієва кислота необхідна для синтеза ДНК, транспортної РНК, цистеїну та метіоніну. Нутрієнтний фолатний дефіцит у поєднанні із недостатністю цинку призводить до пошкодження епігенетичних механізмів метилювання ДНК [223]. Метилювання є однією з найважливіших епігенетичних функцій, яка включає додавання метильних груп до залишків цитозину динуклеотидів CG (також званих CpG)

ДНК [141, 287]. Ферменти, відомі як ДНК-метилтрансферази (DNMT), каталізують приєднання метильної групи до цитозинового кільця з утворенням метилцитозину, використовуючи S-аденозилметіонін як донор метилу. DNMT1 є переважаючим метилюючим ферментом ДНК ссавців, відповідальним за відновлення геміметильованих ділянок до повного метилювання (підтримуюче метилювання), яке відбувається після реплікації ДНК [136]. Для реалізації своїх функцій фолієва кислота повинна бути переведена в організмі у активну форму – 5-метилтетрагідрофолат. Це перетворення здійснюється MTHFR, одним із ключових ферментів метаболізму фолієвої кислоти. 5,10-метиленте-трагідрофолатредуктаза (MTHFR) є вирішальним ферментом для метаболізму фолієвої кислоти. MTHFR каталізує 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метил-ентетрагідрофолату. Останній є переважною циркулюючою формою фолатів і необхідний для синтезу нуклеотидів, повторного метилювання гомоцистеїну (hcy), метилювання ДНК, білків, нейромедіаторів і фосфоліпідів [381, 421]. Деякі генетичні поліморфізми, пов’язані з дефіцитом метаболічного шляху фолієвої кислоти, вважаються клінічно генетичним фактором сприйнятливості до багатьох захворювань та безпліддя [170, 178, 233, 318]. Серед них суттєву роль відіграє поліморфізм MTHFR. Описано понад 20 поліморфізмів MTHFR [353]. MTHFR C677T (rs1801133) є одним із найбільш досліджених полі-морфізмів MTHFR. Перехід MTHFR 677C>T викликає заміну аланіну на валін (Ala222Val) у каталітичному домені MTHFR. Активність MTHFR 677CT і MTHFR 677TT in vitro знижена приблизно на 70 і 35% відповідно [269]. Знижена активність MTHFR є шкідливою для розвитку ооцитів і ембріонів [177, 237]. Докази показали, що MTHFR 677 C>T пов’язаний із резервом яєчників, дозріванням ооцитів і анеуплоїдією ембріона [149, 279, 437] і пов’я-заний із передчасною недостатністю яєчників [321], повторними викиднями [304, 418] і повторними невдачами імплантації [402, 430, 437].

Накопичення доказів підтверджує, що материнський варіант поліморфізму MTHFR C677T пов’язаний із гіршою якістю ооцитів і нижчою життєздатністю ембріонів [149]. Повідомляється, що батьківська мутація

MTHFR C677T пов’язана з утворенням анеуплоїдних ембріонів [149]. Тому що якість гамети або зиготи має вирішальне значення для результатів вагітності. Мутація MTHFR C677T дуже ймовірно вплине на результати IVF/ICSI-ET. Таким чином, тестування MTHFR може мати велике клінічне значення [298].

Вивчаючи чинники, які сприяють порушенню фертильності, вчені сьогодення одностайні у висновку, що мікроелементи, як складові численних регуляторних ферментів та гормонів, необхідні для поділу та диференціювання клітин плоду та їх подальшого розвитку [344].

Важливим та широковідомим в репродукції людини мікроелементом є цинк. Вплив дефіциту цинку на чоловіче безпліддя доведений багатьма науківцями, то його значення для фертильності жінок залишається недостатньо вивченим [58, 59]. У доступній літературі зустрічаються повідомлення про те, що цинк є критично важливим компонентом у ряді збережених процесів, які регулюють ріст жіночих зародкових клітин, фертильність і вагітність [145, 238]. Цей мікроелемент є незамінним для каталітичної активності сотень ферментів, у тому числі двох основних, які є ключовими для синтезу ДНК: тимідинкінази та ДНК-полімерази [100, 104]. За оцінками, 3000 білків зв’язують цинк для підтримки структурної цілісності та функціонування, таких як основний рибосомальний фермент, що транскрибує РНК, РНК-полімераза I [104, 411]. Епігенетичне перепрограмування за допомогою метилювання гістонів і ДНК, експресія генів, регульована елементами відповіді на метал, та ущільнення хроматину регулюються концентрацією вільного внутрішньоклітинного цинку [65, 337]. Крім того, тимчасові зміни у внутрішньоклітинному вмісті цинку та витік цинку в локальний позаклітинний простір використовуються як внутрішньо- та міжклітинні сигнальні механізми в різних клітинах і тканинах [104, 411]. Наприклад, цинк накопичується та вивільняється разом з інсуліном у бета-клітинах для забезпечення аутокринної та паракринної сигналізації, а змінений гомеостаз цинку в підшлунковій залозі пов’язаний з діабетом [146]. Тому дефіцит цинку може бути причетним до порушення фолікулогенезу при метаболічному синдромі, адже, за даними

багатьох авторів, під час розвитку фолікула достатня внутрішньоклітинна концентрація цинку в ооциті підтримує зупинку мейозу в профазі I, поки зародкова клітина не буде готова до дозрівання [211, 214, 372]. Достатній запас цинку необхідний для ооцитів, щоб сформувати яйцеклітину, здатну до запліднення, оскільки дефіцит цинку в їжі або хелатування цинку порушує дозрівання та знижує якість ооцита [162]. Після злиття сперматозоїдів з яйцеклітиною для ініціювання акросомної реакції швидке вивільнення цинку, відоме як цинкова іскра, індукує активацію яйцеклітини на додаток до сприяння зміцненню оболонкової оболонки та зменшення рухливості сперматозоїдів для запобігання поліспермії [239, 373]. Симетричний поділ, проліферація і диференціація передімплантаційного ембріона залежать від наявності цинку як під час розвитку ооцитів, так і після запліднення [311]. Крім того, у жінок, які страждають від дефіциту цинку під час вагітності, сповільнюється розвиток плаценти, ріст кінцівок плоду та розвиток нервової трубки [404]. Дослідники з проблеми патології настання та перебігу вагітності приходять висновку, що оскільки основна частина цитоплазми ембріона походить з ооциту, то саме ооцит забезпечує необхідні компоненти для підтримки росту плоду, такі як мРНК і білок, щоб активувати геном плода та підтримувати його майбутній ріст. Тому особливого значення надають «цинковому статусу» жінок при подоланні безпліддя шляхом ДРТ [305]. Окрім цинку та фолатів, важливими для реалізації фертильності є різні елементи, такі як кальцій (Ca) та магній (Mg), які входять до складу сперми людини і є важливими елементами для нормальної функції репродуктивної системи людини [281].

Таким чином, можна зробити висновок, що адекватний гомеостаз мікроелементів важливий для репродукції людини, оскільки останні є важливими компонентами багатьох регуляторних ферментів, а також гормонів, які забезпечують або диференціацію, або поділ фетальних клітин під час подальшого розвитку плода [98, 266, 281, 307].

В умовах сьогодення широко обговорюється значення епігенетичних чинників (вплив шкідливих аспектів навколишнього середовища) в клінічній

маніфестації безпліддя у жінок із захворюваннями опорно-рухового апарату [290, 297].

Авторами відзначається важливісмть впливу вітаміно-мінерального дефіциту в період дитинста на формування патології опорно-рухового апарату молодих людей у майбутньому. За даними Т.В. Веселової (2015), такий нутрієндефіцит призводить до порушення кісткової тканини, синтезу та дозрівання колагену. Авторка відзначає, що у дітей із НДСТ недостатність кремнію зустрічається у 100%, селену – у 95,6%, калію – у 83,5%, кальцію – у 64,1%, міді – у 58,7%, марганцю – у 53,8%, магнію – у 47,8% і заліза – у 46,7% [24]. Прояв захворювань сполучної тканини (ЗСТ) зумовлений спадковими мутаціями генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білків і білково-вуглеводних комплексів, ферментів та їх кофакторів [56, 94]. Згідно з наявними дослідженнями, ЗСТ є досить поширеним явищем, досягаючи захворюваності до 85,4% у деяких популяціях [63]. ЗСТ характеризується різноманітністю клінічних проявів – від субклінічних форм до полісистемної патології [97]. Уніфіковано класифікацію зовнішніх і внутрішніх морфологічних ознак ЗТД [97]. Науківці відзначають надзвичайну варіабельність поєднання морфологічних ознак захворювання, що призводить до труднощів із окремих симптомів і правильним діагностуванням ЗСТ [122, 312].

НДСТ можуть бути діагностовані, коли сукупність фенотипових ознак не вписується в жодну з відомих спадкових нозологій [75, 81].

На відміну від моногенних форм, НДСТ проявляються не так гостро і часто залишаються непоміченими. Мутації генів, що кодують синтез та просторової організації колагену, які відповідають за формування компонентів позаклітинного матриксу та ферментів беруть участь у процесах фібрилогенезу, мають провідне етіологічне значення [327]. До основних причини виникнення формування дисплазії сполучної тканини належать аномальна швидкість синтезу або згортання (складання) колагену; синтез аномальних колагену і/або еластину; надмірна деградація (руйнування) колагену та/або еластину; порушення структури колагену та/або еластинових волокон внаслідок

недостатнього зшивання; руйнування тканин через аутоімунні реакції та інші причини [294].

Порушення репродуктивної функції у жінок із патологією сполучної тканини формується на підлітковому етапі. Науковці відзначають негармонійний фізичний розвиток дівчаток з НДСТ: недорозвиненням або слабкий розвиток молочних залоз, затримка лобкового та пахвового оволосіння, недостатність їх маси тіла [438]. Менструальна дисфункція характеризується раннім початком менархе (у віці 12 років), гіпоменструальним синдромом, матковими кровотечами, що пояснюється порушенням первинного тромбоцитарного гемостазу, в період статевого дозрівання. У подальшому провідними симптомами менструальної дисфункції у дівчат із ЗСТ були олігоменорея (59%), маткова кровотеча (22,9%), вторинна аменорея (16,4%) [378]. Формування стійкого гіпоменструального синдрому з плином часу поєднується з метаболічними розладами, кістозною дегенерацією яєчників, безпліддям, які загострюють перебіг системної дисплазії сполучної тканини [225].

Симптомом, який часто супроводжує пацієнтів із НСД, є вегетосудинна дистонія (ВСД). ВСД виявляється у підлітковому та молодому віці, супроводжуючи пацієнтів протягом усього життя, внаслідок чого виникають проблеми у фізичній та соціальній адаптації [31, 181, 231, 436]. Часто виявляється також астенічний синдром, який проявляється зниженою працездатністю, поганою переносимістю фізичних та психоемоційних навантажень, а також підвищеною стомлюваністю. Ряд авторів виділяють психологічні особливості пацієнтів із НДСТ, вказуючи на зниження самооцінки, підвищений рівень тривожності. Важливо, що найчастіше зміна особистості носить вторинний характер в осіб із фізичними дефектами у зв’язку з формуванням «комплексу неповноцінності», які поєднують у групу з підвищеним психологічним ризиком із заниженою самооцінкою своїх можливостей, а також емоційною нестабільністю та зниженням працездатності, одночасно з підвищеним рівнем тривожності, ранимості, депресивності, що призводить до обмеження соціальної адаптивності, погіршення якості життя особливо у підлітковому періоді [37, 38, 39].

Це дуже важливо для підлітків з НДСТ у зв'язку з питаннями професійної підготовки, професійної придатності та прогнозу життя. Тому на сьогодні дуже актуальною є проблема профілактики та лікування пацієнтів з НДСТ, які мають астеноневротичні, тривожно-вегетативні симптоми [31].

Іншою системою, яка безпосередньо пов'язана із мінерально-вітамінним балансом людського організму, є ферментна система, пов'язана з глутатіоном (GSH), яка в кількісному відношенні є однією з найважливіших захисних систем людини. Глутатіон є природним антиоксидантом організму, який присутній як у чоловічих, так і в жіночих гаметах, і його рівень коливається в широких межах [50]. Разом із фолатами, цинком та іншими мікроелементами, тіоли (глутатіон) протидіють активним формам кисню (АФК). Саме глутатіону належить головна роль у підтримці балансу рівнв АФК, що виробляються сперматозоїдами, іякі у свою чергу впливають на ущільнення ДНК, а також на стабільність і рухливість сперматозоїдів [141]. АФК також впливають на дозрівання ооцитів, овуляцію, лютеоліз і атрезію фолікулів [426]. Після запліднення глутатіон важливий для деконденсації ядра сперми і формування пронуклеуса. Фолат, цинк, АФК і тіоли впливають на апоптоз, який важливий для вивільнення сперматозоїдів, регуляції атрезії фолікулів, дегенерації жовтого тіла та відшарування ендометрію. Таким чином, концентрації цих поживних речовин можуть мати істотний вплив на біологічні процеси репродукції чоловіків і жінок [389].

Останнім часом значний інтерес викликає ключова роль способу життя у розвитку безпліддя. Зменшення кількості людей, які страждають на безпліддя, за рахунок впливу на їх спосіб життя стало головним пріоритетом для багатьох організацій охорони здоров'я, включно з Healthy People 2020 [416].

Проблемою, яка погіршує репродуктивну здатність пари до зачаття, виступає ожиріння. Дисметаболічні розлади, дисліпідемія порушують стероїдогенех як у чоловіків, так і у жінок, що сприяють безпліддю [116]. За останні чотири десятиліття ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] > 30 кг/м^2 у західних країнах) перетворилося на глобальну епідемію, яка вразила приблизно 603,7 млн

дорослих, що становить 12% дорослого населення світу. У 1980 році на ожиріння страждали 19% дорослих жінок і 13% чоловіків [159], до 2017-2018 років 42% американських жінок і 43% американських чоловіків страждали на ожиріння, на важке ожиріння (ІМТ > 40 кг/м^2) нині страждають 11,5% дорослих американок [51]. Існують етнічні відмінності у поширеності ожиріння. П'ятдесят сім відсотків неіспаномовних чорношкірих, 44% латиноамериканок, 40% білих неіспаномовних та 17% неіспаномовних американців азіатського походження страждають на ожиріння [51].

У більшості досліджень повідомляється, що поширеність порушень менструального циклу в жінок із ожирінням становить 30-36% [151, 367], а відносний ризик первинного ановуляторного безпліддя – 3,1 (95% довірчий інтервал [ДІ], 2,2-4,4). та 2,4 (95% ДІ, 1,7–3,3) при ІМТ вище 27 кг/м^2 [87].

Таким чином, безпліддя – це комплексне захворювання як чоловіків, так і жінок, яке пов'язує генетичні схильності до порушень репродуктивного здоровя із ферментативно-метаболічно-імунними розадами гомеостазу із порушенням соматичного та ендокринного здоров'я людини і потребує мультидисциплінарного підходу для його подолання.

1.2.2 Чинники жіночої безплідності. Структуруючи чинники неплідддя у жінок, можна їх розподілити на ті, які забезпечують фолікулярний ріст (вплив гіпофізарних гормонів тощо), здатність самої фолікулярної тканини реагувати на ці сигнали, повноцінна робота фалопієвих труб, як транспортера статевих клітин; матково-цервікально- вагінальний комплекс, як з одного боку система рецепторного сприйняття та здатності до гравідарної перебудови, з іншого – чинник відбору найбільш повноцінних сперматозоїдів, імунного та протизапального захисту [96, 205, 275].

Унікальність подолання безпліддя передбачає вплив як на пацієнта, так і на партнера пацієнта як на пару. Незважаючи на те, що чоловіче безпліддя є важливою частиною будь-якого обговорення безпліддя, жіноче безпліддя має домінуючу роль у цій проблемі. Відповідно даних ВООЗ по гендерному розподілі та етіології безпліддя, у 37% безплідних пар причиною було

визначене жіноче безпліддя; у 35% пар були виявлені як чоловічі, так і жіночі причини; у 8% був чоловічий фактор безпліддя [323]. Причинами жіночого безпліддя визано: порушення овуляції – 25%, ендометріоз – 15%, злуковий процес малого таза – 12%, непрохідність маткових труб – від 12 до 33%.

Ановуляція є причиною безпліддя приблизно у третини пар, які відвідують клініки з лікування безпліддя, а 90% таких випадків припадає на синдром полікістозу яєчників [68].

Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) – це гетерогенний стан, найпоширеніший ендокринний розлад у жінок, що вражає 5-10% жіночого населення [313]. СПКЯ класично описується Роттердамськими критеріями [139] як синдром, що складається з двох із наступних трьох критеріїв, тобто оліго-ановуляції (олігоспаніоменорея), морфологічний опис яєчників за допомогою ультразвукової оцінки та гіперандрогенія. Жінки з СПКЯ також демонструють помітне підвищення рівня АМГ як через збільшення кількості малих антральних фолікулів, так і внутрішні характеристики їхніх гранульозних клітин, які можуть сприяти ановуляції [134]. Авторами відзначається зв’язок овуляторної дисфункції при ожирінні із СПКЯ: ожиріння є поширеним симптомом СПКЯ, і, отже, СПКЯ є змішаною ознакою цих асоціацій [247]. При цьому відзначається, що підвищення частоти овуляції та відновлення регулярності менструального відбувається при помірній втраті ваги [291, 388].

Дослідники з вивчення успішності подолання безпліддя у жінок із СПКЯ відзначають, що при контрольованій гіперстимуляції яєчників (КГСЯ), зростання фолікулів часто припиняється та не відбувається суперовуляція, а настання клінічної вагітності досить ускладнюється ранніми гестаційними втратами. Це заставляє репродуктологів працювати над покращенням та оптимізацією протоколів ЕКО у жінок із СПКЯ [57, 369, 380].

Ще одним захворюванням, що непокоїть репродуктологів, виступає зростаюча частка жінок репродуктивного віку із передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ), яка зустрічається приблизно у 1% жінок [115, 265]. Цей стан характеризується припиненням менструального циклу у віці до 40 років за

наявності підвищеного рівня сироваткового ФСГ, виміряного двічі. Віковий поділ ПНЯ у жінок репродуктивного віку виглядає так: 1 випадок на 1000 жінок віком до 20 років, до 35 років захворюваність зростає до 1 з 250 жінок, а до 40 років вона становить 1 з 100 жінок [375]. ПНЯ відзначається приблизно від 10 до 25% жінок з аменореєю [137]. Для тих, хто страждає на безпліддя, ПНЯ разом з іншими типами овуляторної дисфункції, є причиною безпліддя майже у 20% пацієнток [375].

Причини захворювання різні: генетичні, екологічні, інфекційні (наприклад, перенесений паротит), атоімунні чинники, метаболічні розлади (внаслідок галактоземії), ліковані онкологічні захворювання чи хірургічне втручання. Однак у більшості випадків походження ПНЯ залишається невизначеним [395].

Ймовірно, найпоширенішою генетичною причиною ПНЯ є синдром Тернера [258]. Ще одна поширена генетична причина ПНЯ пов’язана із зчепленими з Х хромосомою мутаціями. Під час повної мутації (> 200 повторів CGG) виникає розумова відсталість і аутизм, а при наявності від 55 до 200 триплет повторів формується ПНЯ [190, 303]. Хвороба характеризується зменшенням кількості антральних фолікулів. Про кількість антральних і преантральних фолікулів присутніх у яєчниках свідчить показник циркулюючого антимюллерова гормону (АМГ) [265]. Його концентрація в сироватці пропорційна кількості фолікулів, що розвиваються в яєчниках, тому АМГ розглядався як маркер для оцінки процесу старіння яєчників. Однак міжіндивідуальна варіабельність АМГ вимірювань є високою, головним чином через дуже високу варіабельність кількості антральних фолікулів у групах суб’єктів однакового віку [133]. Крім того, відзначаються етнічні варіації. Так, наприклад, у афроамериканок та латиноамериканських жінок характерний нижчий рівень АМГ у сироватці крові, ніж у жінок європейської раси [345]. Тому автори наголошують на необхідності міжнародного стандарту для АМГ і покращенні валідності аналізу для максимізації клінічної користі цього багатообіцяючого біомаркера функції яєчників у широкому спектрі клінічних ситуацій, як у дитинстві, так і в дорослому віці [86, 377].

Наступне захворювання, якому належить чільне місце у формуванні безпліддя – це ендометріоз. Ендометріоз викликає тривале зниження овaріального резерву як через фізичні механізми, так і через запальні реакції, які призводять до виробництва активних форм кисню та фіброзу тканин [246, 368].

Будучи складним і системним клінічним синдромом, ендометріоз може негативно впливати на репродуктивне здоров'я та якість життя жінок [370]. Хронічне запалення та гормональна залежність є основними патофізіологічними механізмами, що ведуть до розвитку ендометріозу, і асоціація цих двох ключових біологічних особливостей робить природну історію цього захворювання особливою [299]. Сьогодні майже 10% жінок репродуктивного віку страждають від ендометріозу, і близько третини з них проблеми з зачаття, що майже вдвічі більше, ніж серед жінок без цього захворювання [264]. Встановлено, що до 50% безплідних жінок страждають на ендометріоз [148].

Незважаючи на широке використання ДРТ у пацієнток з ендометріозом, репродуктологи відзначають незадовільність їх результатів при запліднені in vitro (IVF/ICSI). Дослідження провідних вчених виявили, що пацієнтки з ендометріозом мають нижчу клінічну частоту вагітності, гіршу реакцію яєчників, нижчу швидкість отримання яйцеклітин і вищу потребу в гонадотропіні, ніж пацієнтки з трубним безпліддям [84, 111]. В умовах сьогодення запорукою успішного ЕКЗ/ІКСІ вважається імплантація ембріона. Однак середня успішність імплантації становить близько 20% у звичайній популяції, і повторна невдача імплантації продовжує залишатися проблемою при застосуванні ДРТ [244].

Серед найбільш розповсюджених доброякісних пухлин репродуктивних органів, які теж негативно впливають на фертильність, є лейоміоми (ЛМ). Серед патологічних процесів репродуктивної системи жінки її частота складає 20-70% [23]. Хоча причина міоми матки в основному невідома, генетичні та епігенетичні фактори впливають на ризик розвитку міоми матки, як то вік, расова та етнічна приналежність, сімейний анамнез, індекс маси тіла, вплив токсинів у ранньому віці або дефіцит вітаміну D [210, 392]. Провідної ролі

у формуванні лейоміоми надають синдрому дезадатації, який створює тло до пухлиноутворення. Це підтверджує факт поєднаня ЛМ із екстрагенітальною та ендокринною патологіями: із захворюванням щитоподібної залози (70%), захворюваннями серцево-судинної системи (100%), травного тракту (60%), сечовидільної системи (40%) [28, 29, 32]. Важливим у формуванні порушень гормонального забезпечення репродуктивної системи при ЛМ є зростання частки екстрагонадних естрогенів у жінок із надлишковою масою тіла при порушеннях у системі гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків, що веде до формування овуляторної дисфункції [34, 36, 158]. Аналізуючи повідомлення про фертильність жінок із ЛМ, слід відзначити, що більшість дослідників вказують на поєднання патологічних чинників у формуванні безпліддя: від гормонально-імунного дисбалансу до деформації порожнини матки фіброматозними вузлами та патологічного стану самого ендометрія, як головної структури в імплантаційному процесі [267, 358].

Отже, успішне настання та реалізація гестаційного процесу у жіночому організмі потребує не лише злагодженого функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, органів детоксикації, а й відсутності патологічних станів безпосередньо репродуктивних органів – від тих, які відповідають за транспорт гамет, до тих, які безпосередньо відповідають за безпечність імплантаційних процесів і ріст та розвиток плода.

1.3 Хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему, в ґенезі безпліддя

У формуванні дизадаптивності організму людини провідної ролі науківці надають різним хімічнм речовинам, які потрапляють в організм із зовнішнього середовища. Сполуки, що порушують роботу ендокринної системи (ЕС), є екзогенними хімічними речовинами або сумішами хімічних речовин, які перешкоджають будь-якому аспекту дії гормонів [172, 354]. S. Sifakis та співавтори (2017), провівши дослідження на тваринах in vitro, підтвердили висновок про те, що хімічні речовини, що порушують роботу

ендокринної системи, впливають на гормонозалежні шляхи відтворення, відповідальні за розвиток чоловічих і жіночих статевих залоз, або через пряму взаємодію з гормональними рецепторами, або через епігенетичні та регуляторні механізми клітинного циклу [354].

Основними руйнаторами ЕС є бісфенол А (широко поширена синтетична хімічна речовина, яка використовуються у виробництві пластмас і смол), фталати та їх складні ефіри (пластифікатори для надання гнучкості матеріалам), пестицид атразин (використовується в комерційному рослинництві), поліхлоровані біфеніли (ПХБ, заборонені в 1979 р.) і ДДТ/ДДЕ (інсектицид) [89, 190, 196].

Хімічні фактори навколишнього середовища, які можуть негативно впливати на гормональну функцію, мають назву ендокринні руйнівники (ЕР). ЕР імітують природні гормони, такі як естрогени та андрогени, які, у свою чергу, можуть впливати на ендокринну систему [419]. ЕР та їх метаболітам, які мають естрогенні властивості або антагоністичні ефекти на активність андрогенів, чи навіть пригнічують їх виробництво. Цим пояснюється їх вплив на важливі фізіологічні процеси, такі як маскулінізація, морфологічний розвиток сечостатевої системи та вторинні статеві ознаки [220, 289]. Дослідження на тваринах та дослідження in vitro підтвердили висновок про те, що хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи, впливають на гормонозалежні шляхи, відповідальні за розвиток чоловічих статевих залоз, або через пряму взаємодію з рецепторами гормонів, або через епігенетичні та регуляторні механізми клітинного циклу [135]. Епідеміологічні дослідження повідомили про загальне зниження чоловічої фертильності та підвищення частоти захворювань або вроджених вад розвитку чоловічої репродуктивної системи під впливом ЕР. Більшість досліджень вказують на зв’язок між впливом ЕД та розладами чоловічої та/або жіночої репродуктивної системи, такими як безпліддя, ендометріоз, рак молочної залози, рак яєчок, погана якість та/або функція сперми [89]. Незважаючи на багатообіцяючі відкриття, причинно-наслідковий зв’язок між репродуктивними розладами та впливом

конкретних токсикантів ще не встановлено через складність клінічних протоколів, що використовуються, ступінь професійного впливу чи впливу навколишнього середовища, визначення вимірюваних змінних та розмір вибірки обстежених суб'єктів.

Таким чином, можна прийти висновку, що безпліддя – полісиндромне захворювання, яке однозначно повинно бути подолане, оскільки воно впливає на головне право людини – право відтворення. Багато екологічних та біохімічних факторів беруть участь у процесі розмноження. Важливість багатьох із цих чинників ще не зовсім зрозуміла і тому традиційні методи лікування не дають бажаного результату подолання безпліддя, та змушують все частіше звертатися до ДР технологій. Залучення багатьох різнофахових спеціалістів необхідне не тільки для встановлення основного чинника безпліддя, а й створення оптимізованого, персоніфікованого підходу задля отримання оптимальних термінів для безпечної реалізаціх права на безпечне материнство.

1.4 Подолання безпліддя в сучасних умовах

Медична допомога при безплідді пари включає профілактику, діагностику та лікування причини захворювання. Допоміжні репродуктивні технології – досить недешеве вирішення проблеми афертильності. Справедливий та рівноправний доступ до цих послуг залишається проблемою у більшості країн, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Послугам щодо подолання безпліддя рідко відводиться належне місце в пакетах медичних послуг, що надаються в рамках загального охоплення послугами охорони здоров'я [46].

З моменту свого клінічного впровадження в 1978 році екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), перевизначено здатність людства до продовження роду. Розроблені для допомоги безплідній парі, клінічні показання до ЕКЗ, по мірі прогресування медичної науки, уточнюються, розширюються і тепер включають медичні та генетичні стани, а також протоколи збереження фертильності.

У деяких країнах майже 5% всіх новонароджених з'являються на світ завдяки ДРТ. Показники ЕКЗ у країнах різні: 4,1% в Австралії та Новій Зеландії, 1,9% у США та 1,7% у Китаї, та відзначається тенденція до його зростання у всіх регіонах світу [66, 127]. Як бачимо, це розвинені країни, де ЕКЗ доступніше та/або покривається страховкою [153]. Безпліддя, від якого страждають приблизно 10% пар, залишається основною причиною використання ЕКЗ. Ці прості статистичні дані припускають, що використання ЕКЗ може значно зрости протягом найближчих десятиліть, якщо буде знижено бар'єри для його використання; навіть без урахування зростаючого числа показань до ЕКЗ, окрім безплідності [153].

Використання ЕКЗ тісно пов'язане з його ціновою доступністю [99]. Вартість лікування ДРТ з погляду пацієнта у всьому світі відрізняється через дорожнечу базових систем охорони здоров'я та рівня субсидування з боку держави та третіх сторін. Ці відносні відмінності у вартості впливають не тільки на те, хто може дозволити собі доступ до ДРТ, а й на те, як ДРТ практикується з погляду практики перенесення ембріонів; що, у свою чергу, значно впливає на результати для здоров'я та витрати на догляд за дітьми, зачатими на ДРТ[99]. Хоча емпіричні дані вказують на те, що лікування ДРТ є «хорошим співвідношенням ціни та якості», з соціальної точки зору та з погляду пацієнта, залишається проблемою фінансування ДРТ на державному рівні, задля зменшення економічного тягара на подружжя, яке бажає подолати безпліддя шляхом ЕКЗ. Поєднання медичних показників із економічної доступності одна із основних складових, які дозволять людині реалізувати право батьківства [227].

Ще однією нещодавньою подією є зростаюча кількість відомих корпорацій, які вважають за краще фінансувати допомогу по народжуваності, як частину своєї соціальної місії та як засіб залучення та утримання співробітників. У сукупності різні підходи до заохочення до народження дітей сприяють зниженню вартості ЕКЗ для пацієнтів та збільшують частоту його використання [348].

Додатковим приводом для використання ЕКЗ є зростання суспільного визнання нетрадиційних сімей, включаючи одиноких і одностатевих батьків. Популярність ЕКЗ, що включає використання донорських ооцитів, сперми або ембріона та гестаційного носія, швидко зростає, і в даний час на його частку припадає понад 20% всіх народжень, зачатих за допомогою ЕКЗ в США [240].

ДРТ – це цілий комплекс програм, які призначені для персоналізованого підходу для подолання безпліддя в залежності від його ґенезу [40].

ЕКЗ – досить складний процес, який складається з кількох етапів, та триває декілька місяців. Деякі учасники відмовляються від його завершення до настання вагітності у зв'язку із фінансовими, фізичними та психологічними труднощами [30, 43, 47, 391].

Багатовекторний характер безпліддя у подружньої пари зумовлює проблеми з його подолання, тому важливо перед проведенням ДРТ включати скринінг пацієнтів на наявність психологічних проблем, а також пропонувати прегравідарні методики корекції психологічних та депресивних розладів у жінок із безпліддям перед проведенням ЕКЗ [30, 47, 190, 388]. Важливість психологічної впевненості подружньої пари в успіху ДРТ при подоланні безпліддя покращує його результати, патогенез чого автори повязують із тим, що існують різні форми дистресу, що включають психосоціальний стрес, тривожні розлади, депресію, які негативно впливають на зачаття і перебіг ранньої гестації, оскільки знижує здатність організму до адаптації [30, 47]. Крім того, опосередковані нейрогормональні реакції на стрес призводять до активації симпатичної нервової системи з послідовною підвищеною секрецією катехоламінів, які провокують формування хибного кола порушень імунного гомеостазу через симпатичну нервову систему з розвитком стрес-індукованого лімфоцитозу та виразними змінами в переміщенні лімфоцитів, кровообігу, проліферації та виробництві цитокінів.

Можливо, найбільш перспективним технологічним досягненням, яке може покращити результати ДРТ є вплив на білки теплового шоку (heat-shock proteins – HSP). Накопичені дані свідчать про те, що клітини ендометрію та

матки мають велику кількість HSP27, HSP60, HSP70 та HSP90, що вказує на їх можливу участь у процесі вагітності. Нещодавні дослідження припускають терапевтичну роль білків HSP у покращенні результату вагітності [47].

Як вказують автори аномальний оваріальний резерв та ендометриальна недостатність – головні базові причини проблемних результатів ДРТ. Головною ланкою впливу на ріст фолікулів при ЕКЗ виступає контрольована гіперстимуляція яєчника (КГЯ). Вона проводиться для збільшення кількості ооцитів, доступних для подальшого запліднення. КГЯ включає багаторазові ін'єкції гонадотропінів та послідовні візити до клініки лікування безплідності для проведення трансвагінального ультразвукового дослідження та вимірювання рівня циркулюючих гормонів. Сьогодення репродуктивної науки спрямоване на пошук стратегій, спрямованих на скорочення кількості ін'єкцій за рахунок використання гонадотропінів тривалої дії або пероральних препаратів, які зменшують необхідність медичного супроводу для їх використання [124, 314].

Методи допоміжної репродукції (ДРТ), такі як екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ІКСІ), можуть допомогти субфертильним парам створити сім'ю. Необхідно індукувати множинні фолікули, що досягається ін'єкціями ФСГ. Поточні схеми лікування включають щоденні ін'єкції препаратів ФСГ та ЛГ або рекомбінантного ФСГ (рФСГ). За допомогою технологій рекомбінантної ДНК була отримана нова рекомбінантна молекула, яка являє собою ФСГ тривалої дії, названу корифолітропін альфа (корифолітропін альфа), або ФСГ-СТР. Одноразова доза ФСГ тривалої дії здатна підтримувати рівень циркулюючого ФСГ вище за пороговий, необхідний для підтримки зростання декількох фолікулів протягом усього тижня [314]. Для полегшення контролю за рівнем естрадіолу (Е2), наразі запропонована методика визначення його рівня у слині [332].

Оскільки, як було сказано, ЕКЗ – процес контрольований, то новітні досягнення у створенні портативних та недорогих ультразвукових пристроїв можуть ще більше спростити моніторинг росту фолікулів та ендометрію за

рахунок зручних мобільних засобів та потенційно навіть для самостійного ендовагінального телемоніторингу [165]. У сукупності ці підходи можуть значно спростити КГЯ, зробивши її менш інвазивною та скоротивши потрібний час. Нарешті, втручання, які можуть зменшити тягар лікування, можуть включати скринінг пацієнтів на наявність психологічних проблем, а також пропонувати консультації та втручання, такі як психотерапія та електронна терапія які стали невід'ємною частиною успішності ЕКЗ [326, 387].

C. de Geyter та співавтори (2020) у роботі, присвяченій аналізу здобутків ДРТ за 1997-2016 рр., відзначають значне збільшення кількості зареєстрованих методів лікування безпліддя (у 5,3 раза в Європі, у 4,6 разу у США, у 3,0 рази в Австралії та Новій Зеландії) [127]. Кількість зареєстрованих методів лікування, за даними EIM, CDC та ANZARD відповідно, зросла з 3 до 7 у Європі, з 4 по 10 у США та з 5 по 8 в Австралії та Новій Зеландії [127]. При цьому, використання нових методів лікування має відмінності у вказаних регістрах. Існує значний ступінь заниження кількості розпочатих циклів лікування у Європі. Різнилися показники ЕКЗ та ІКСІ, а також методики використання циклів із замороженими статевими клітинами та ембріонами. Стратегія «заморозити все» дедалі частіше застосовується у всіх регіонах, але у Європі із великим запізненням. У всіх трьох географічних районах було зареєстровано меншу кількість циклів із перенесенням двох або більше ембріонів. Швидкість пологів на перенесення ембріонів у циклах відтавання перевершила таку у циклах свіжого ембріона у США у 2012 р., в Австралії та Новій Зеландії у 2013 р., але не у Європі. У результаті цих змінних підходів повідомлялося про меншу кількість багатоплідних пологів. З 2012 р. найбільш задокументованим побічним ефектом ДРТ у всіх трьох регістрах були передчасні пологи (<37 тижнів). Деякі несприятливі події, такі як материнська смерть, синдром гіперстимуляції яєчників, кровотечі та інфекції, були зареєстровані лише EIM та ANZARD [127].

Дослідники з проблеми припускають, що найбільш перспективним технологічним досягненням, яке може демократизувати доступ до ЕКЗ

в найближчому майбутньому, є автоматизація та мініатюризація лабораторії ЕКЗ. Будівництво, укомплектування персоналом та ручне управління лабораторією ЕКЗ складають більшу частину високої вартості, нерівномірного доступу до лікування та мінливості результатів.

Основні кроки лабораторії ЕКЗ включають: 1) ідентифікацію та поділ сперматозоїдів та ооцитів; 2) запліднення; 3) культивування ембріонів; 4) відбір ембріонів для перенесення; 5) кріоконсервація надлишків ембріонів та гамет. Вже досягнуто великого прогресу в автоматизації цих окремих етапів за допомогою нових технологій, проте процес ЕКЗ загалом залишається значною мірою ручним. Абсолютно нова концепція ЕКО «лабораторія на чіпі» може революціонізувати ЕКО, дозволяючи автоматизувати практично всі етапи, пов’язані з однією системою [360, 361, 365].

Новим напрямком у допоміжних репродуктивних технологіях є використання мікрофлюїдики. Мікрофлюїдика визначається як міждисциплінарна область дослідження та проектування, в якій поведінка рідини точно контролюється та керується за допомогою невеликих геометричних обмежень, що забезпечує переважання поверхневих сил над об’ємними аналогами. Вона визначається як вивчення поведінки рідини на субмікролітровому рівні та дослідження його застосування у клітинній біології, хімії, генетиці, молекулярній біології та медицині. Є принаймні дві характеристики мікрофлюїдики, механічна та біохімічна, які можуть мати значення в галузі біології гамет ссавців та преімплантаційного ембріона [361]. Ці мікрорідинні характеристики можуть допомогти в основних біологічних дослідженнях структури, функцій та навколишнього середовища сперматозоїдів, ооцитів та преімплантаційних ембріонів. Механічні та біохімічні характеристики мікрофлюїдики можуть також мати практичне та/або технічне застосування для ДРТ у гризунів, домашніх видів, зникаючих видів та людей. У клінічному лабораторному процесі допоміжних репродуктивних технологій існує безліч послідовних кроків, які працюють, але їх можна покращити. Причинно-наслідкові зв’язки процедурної неефективності важко виявити і/або виправити. Попередні про-

цедури в лабораторії ЕКЗ хоч і були успішними, застосовували макромасштабні підходи до мікромасштабних клітинних біологічних подій [361]. Інтеграція мікрофлюїдики в лабораторію ЕКЗ може дати принаймні чотири доступні для огляду переваги: 1) точно контрольовані маніпуляції з гаметами/ ембріонами; 2) забезпечення біоміметичного середовища для культивування; 3) полегшення мікромасштабних генетичних та молекулярних біологічних аналізів; 4) можливість мініатюризації та автоматизації. G.D. Smith та співавтори (2017) продемонстрували корисність та переваги окремих мікрорідинних пристроїв для виділення гамет та преімплантаційних ембріонів, маніпуляцій та оцінки [361]. Поточні зусилля зосереджені на інтеграції існуючих індивідуалізованих мікрорідинних процедурних компонентів у майбутню лабораторію ЕКЗ на чіпі.

Мікрорідинні пристрої для сортування сперми [272, 309, 320] та автоматичні аналізатори сперми [242] вже впроваджуються в рутинну практику ЕКЗ. Дослідники провели оцінку концентрації сперматозоїдів, їх поступальної рухливості та поступальний поступ за допомогою мікроскопічного дослідження [272] шляхом тестування фрагментації ДНК необробленої сперми. Фрагментацію ДНК оцінювали в необроблених та оброблених зразках за допомогою аналізу дисперсії хроматину сперматозоїдів. ДНК розраховували, починаючи з 300 клітин на предметному склі. Основні результати та роль випадковості: Медіана ДНК у необроблених вибірках склала 21% (міжквартильний розмах (IQR): 14-30). При парному аналізі всіх зразків зразки, оброблені мікрофлюїдним чіпом, продемонстрували значне зниження ДНК порівняно зі зразками, обробленими центрифугуванням в градієнті щільності ($p=0,0029$) та необробленими зразками ($p<0,0001$). Медіана ДНК для зразків чіпів склала 0% (IQR: 0-2,4), у той час як для зразків, оброблених центрифугуванням у градієнті щільності, медіана ДНК склала 6% (IQR: 2-11). Необроблені зразки у найвищому квартилі ДНК (діапазон ДНК: 31-40%) мали медіану ДНК 15% (IQR: 11-19%) після центрифугування в градієнті щільності та ДНК 0% (IQR: 0-1,9%) після центрифугування. Результат дослідження: у той час як мікрорідинне сортування необробленої сперми дозволило відібрати

клінічно придатні, високорухливі сперматозоїди з майже невизначеним рівнем фрагментації ДНК, стандартна обробка центрифугуванням в градієнті щільності з плаванням не збільшувала фрагментацію ДНК у безплідних чоловіків. Пропонована мікрофлюїдна технологія пропонує безпоточний підхід до сортування сперми, що не потребує периферійного обладнання або стадії фільтрації, при цьому мінімально зводячи ручний час [272].

Інші дослідники доходять висновку, що мікрофлюїдика може широко використовуватися для виділення сперматозоїдів зі сперми та біоптатів яєчок [103, 270, 296, 301, 336, 343, 417]. Ці нові мікрорідинні пристрої для виділення сперматозоїдів забезпечують збір високорухливих популяцій сперматозоїдів зі збагаченою нормальною морфологією і, що найбільш важливо, зі зменшеною фрагментацією ДНК у порівнянні зі звичайними методами виділення сперматозоїдів [296, 320, 342, 352].

Репродуктологами-науковцями було продемонстровано мікрорідинну інсемінацію in vitro [364] та зроблено висновок, що в той час як звичайне запліднення підходить для переважної більшості пацієнтів ЕКЗ, мікрофлюїдні системи можуть ще більше знизити потребу ІКСІ. Такі результати можуть бути можливі навіть за олігоспермії, оскільки навіть низької концентрації сперматозоїдів може бути достатньо для досягнення запліднення [364]. Оскільки ІКСІ стала домінуючим методом запліднення в клінічному ЕКЗ людини, було показано, що важливість точного видалення клітин кумулюсного комплексу кумулюс-ооцит-комплекс мікрофлюїдами push/pull забезпечує хорошу візуалізацію цитоплазми/орієнтації ооциту [356]. Етап запліднення за допомогою ІКСІ, можливо, є найбільш технічно складним етапом для досягнення комерційного масштабу, але була продемонстрована можливість здійснення цього процесу за допомогою робототехніки [255]. Майбутня автоматизована ІКСІ, ймовірно, включатиме комбінацію мікрофлюїдики, робототехніки та вдосконаленої оптики [288].

Культивування ембріонів наразі повністю автоматизовано з використанням інкубаторів, що дозволяє безперервно контролювати розвиток ембріона.

Дані, отримані в інкубаторах із сповільненою зйомкою, можна аналізувати за допомогою машинного комп'ютера, що дає змогу вибору ембріонів із найвищим потенціалом вагітності [157, 230, 376]. Як вказують автори [376], використання штучного інтелекту для оцінки якості культивованих ембріонів, покращує шанси настання вагітності з 13,8 до 66,3% у жінок пізнього репродуктивного віку. Такий підхід, заснований на штучному інтелекті, забезпечує відтворюваний спосіб оцінки якості ембріонів і розкриває нові, потенційно персоналізовані стратегії вибору ембріонів.

Додаткову інформацію про життєздатність ембріона можна отримати з інших технологій omics, які можуть прямо або опосередковано брати зразки ембріона через його культуральне середовище. Технології, про які йдеться, включають геномний, транскриптомний, протеомний та метаболомічний аналізи. Хоча використання передімплантаційного генетичного тестування (ПГТ) клітин трофектодерми ембріонів на стадії бластоцисти досить поширене в клінічній практиці, корисність такого тестування для визначення анеуплоїдії залишається суперечливою як з біологічних, так і з технічних причин [315].

Технологія мікрофлюїдики наразі успішно використовується для культивування передімплантаційних ембріонів ссавців від зиготи до стадії бластоцисти як окремо, так і в групах [152, 185, 192, 236, 322, 401]. Ці експерименти виявилися інформативними для подолання перешкод маніпуляцій із мікросередовищем у мікрофлюїдних пристроях, що включають мікроканали [400], мікроворонки [192], мікролунки [236] та мікрокраплі [152], які можуть викликати напруги зсуву та осмотичні зсуви, які можуть бути шкідливими для ембріонального розвитку [192, 193, 194]. Важливість культури окремого ембріона в мікрофлюїдних пристроях можна оцінити, якщо взяти до уваги бажання інтегрувати візуалізацію та морфометрію в реальному часі [161], молекулярні та/або метаболомічні біотести, біомеханіку та неінвазивну діагностику безклітинної ДНК у використаних середовищах [193, 201, 328, 423].

Неінвазивна прегравідарна діагностика, яка використовує безклітинну ДНК, вивільнену у відпрацьоване культуральне середовище ембріона,

ймовірно, стане першою технологією omics, яка використовується клінічно в поєднанні з мікрофлюїдною системою [201]. Використання niPGT-A тесту дозволяє провести передімплантаційну діагностику більш економічно вигідно та неінвазивно при процедурі ЕКЗ.

Нарешті, кріоконсервація сперми, ооцитів і ембріонів стала стандартом ЕКЗ. Вітрифікація є домінуючим методом кріоконсервації ооцитів і ембріонів, яка забезпечує краще виживання ембріонів та результатів вагітності. Однак вітрифікація – це ручна, трудомістка та висококваліфікована процедура, і результати можуть відрізнятися між ембріологами та клініками. Наразі повідомлялося про напівавтоматичні/автоматизовані системи для вітрифікації ооцитів/ембріонів, так звані закриті системи, при яких ембріон не вступає в прямий контакт з рідким азотом. Такі системи зараз знаходяться на ранніх стадіях клінічного впровадження [62, 93, 330].

На сьогодні науківці приходять висновку, що такі системи не обов'язково вимагають мікрофлюїдики. Стосовно інтеграції мікрофлюїдики з автоматичною вітрифікацією то за даними дослідників з проблеми, таке поєднання є перспективним [241, 361, 433]. Така система/пристрій зменшить споживання реагентів і трудомісткість, полегшить використання, запропонує середню та високу пропускну здатність і може сприяти кріоконсервації на місці надання медичної допомоги та/або просувати процедури кріоконсервації в офісі, які вимагають менше технічної/персональної експертизи та потреби в складному лабораторному обладнанні [241, 433].

Дивлячись на майбутнє мікрофлюїдики можна відзначити її надзвичайні можливості для точного контролю впливу кріопротекторів (поступовий чи поетапний вплив) на ооцити/зиготи/ембріони, що дозволяє осмотичне навантаження, зменшуючи сублетальне пошкодження мембрани та покращуючи подальший розвиток ембріона [179, 194, 241, 317, 411].

Отже, дослідження щодо збереження фертильності постійно покращують наше розуміння механізмів, які керують фолікулогенезом, сперматогенезом, заплідненням [424].

Розробка систем культивування фолікулів in vitro дозволила зрозуміти зв'язок між ооцитами та оточуючими їх соматичними клітинами, а також необхідні гормони та фактори росту. Багатоступінчасті системи культивування досягли такого рівня, коли примордіальні фолікули, що знаходяться в кортикальній тканині яєчника, можуть піддаватися активації, зростанню та дозріванню in vitro (IVM) для утворення ооцитів метафази II [276]. Ці досягнення розширюють можливості збереження фертильності за допомогою кріоконсервації тканини яєчників і подальшого шансу на батьківство за допомогою ЕКЗ для дівчат і молодих жінок у віці до статевого дозрівання, які мають ризик розвитку первинної недостатності яєчників через гонадотоксичну хіміотерапію раку або через інші серйозні захворювання. Інтригуючі розширення цієї технології можуть уможливити ізоляцію ооцитів від пацієнтів, із сформованою ПНЯ або які вступили в природну менопаузу, доки деякі сплячі фолікули залишаються в корі їх яєчників [276].

Іншим напрямком дослідження є розробка штучного яєчника, як це було виконано на мишачій моделі з використанням 3D-друкованих каркасів для тканинної інженерії [246, 337].

Мікрофлюїдні культуральні системи також можуть бути використані для підтримки розвитку фолікулів, одночасно імітуючи природний менструальний цикл [423].

Ефективним, безпечним, але досить дискутабельним методом подолання безпліддя залишається сурогатне материнство [321].

Гаметогенез in vitro (IVG), мабуть, є найбільш революційною концепцією сучасної репродуктивної науки. IVG включає різні підходи, включаючи системи культури органів, ембріональні стовбурові клітини (ESC), індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) і сперматогональні стовбурові клітини (SSC) [408]. Деякі з цих підходів призвели до створення функціональних гамет у моделях гризунів [298]. Японським вченими, які були в авангарді досліджень IVG, нещодавно вдалося поширити ці методи на генерацію оогоній людини з iPSC [425]. Тим не менш, інший підхід до IVG перед-

бачає реконструкцію функціональних ооцитів шляхом ядерного перенесення генома першого полярного тільця з ооцита в енуклеовану донорську цитоплазму [265]. Цей останній метод цілком може збільшити кількість ооцитів, доступних для лікування безпліддя у жінок з невеликою кількістю аутологічних ооцитів або за їх низької якості.

Існування оогональних стовбурових клітин людини (ОСК), здатних давати початок новим ооцитам, було предметом суперечок протягом майже десяти років. Повідомлення про те, що клітини, виділені з тканини яєчників людини за допомогою сортування клітин, що активуються флуоресценцією, і антитіла проти білка DDX4, що становлять OSC, кинули виклик давній догмі про обмеженість оваріального резерву [413, 416]. Численні подальші дослідження кількох груп не змогли підтвердити наявність OSC в яєчнику людини. Нещодавно одноклітинний аналіз кори яєчників людини не зміг ідентифікувати OSC [402]. Натомість клітини, захоплені DDX4-спрямованим антитілом, виявилися периваскулярними клітинними елементами [402].

SSC є клітинами-попередниками в процесі сперматогенезу. Як такі, ці клітини є центром сперматогенезу in vitro (IVS) та відновлення чоловічої фертильності in vivo. Хоча IVS було досягнуто на моделях гризунів, виявилося, що це набагато важче реалізувати на аналогах приматів [206]. Один з недавніх підходів до IVS передбачав культуру SSC з іммортализованими клітинами Сертолі. Після цього відбувся мейоз і виробництво сперматоподібних клітин, хоча і в умовах неправильної активації споріднених мейотичних контрольних точок [251]. У ще одному підході перенесення ядра сперматозоїда дозволило виробляти андрогенетичні гаплоїдні ембріональні стовбурові клітини, які були здатні «запліднювати» ооцити та підтримувати ранній ембріональний розвиток, диплоїдні бластоцисти та генерацію ESC [435]. Після повної реалізації IVS призначено запропонувати генетичне батьківство через ЕКЗ безплідним чоловікам з діагнозом азооспермія та хлопчикам у препубертатному віці, які проходять гонадотоксичну терапію.

Репродуктивна генетика – досить нове поняття в репродукції, яка поєднує комплекс медичних заходів та процедур, спрямованих на вирішення проблеми безпліддя. До таких процедур входять екстракорпоральне запліднення (ЕКО), інтрацитоплазна ін'єкція сперматозоїда та інші. Конвергенція ЕКЗ і репродуктивної генетики була в авангарді галузі протягом останніх кількох десятиліть. Розвиток секвенування наступного покоління прискорив впровадження передімплантаційну діагностику ембріонів з метою виявлення наявності хромосомних аномалій. Крім того, збільшення використання скринінгу носіїв безплідних пар збільшило використання ПГТ для моногенних захворювань. Оскільки вартість скринінгу носіїв зменшується, а кількість виявлених мутацій збільшується, зросла нова популяція пацієнтів, ідентифікованих як носії, яка може йти на ЕКЗ з ПГТ, щоб безпечно створити свої сім'ї. Дійсно, популяційний геномний скринінг молодих людей може запропонувати значну економію в охороні здоров'я завдяки профілактиці рідкісних розладів і низки онкологічних захворювань [442]. Майбутнє застосування PGT може розширитися до багатофакторних захворювань і скринінгу цілого екзома, хоча поточні спроби впровадження селекції ембріонів на основі полігенних балів у клінічну практику здаються передчасними та пов'язаними з етичними проблемами [385].

Нещодавні вдосконалення методів мікроманіпуляції та розробка інструментів редагування генів CRISPR-Cas9 [219] підвищують перспективу модифікації геному зародкової лінії (GGM) для важких моногенних розладів. Дійсно, GGM вже впроваджено на людських ембріонах [264]. Індуковані дволанцюгові розриви (DSB) у мутантному батьковому алелі відновлюються з використанням гомологічного материнського гена дикого типу замість синтетичної ДНК-матриці. Модулюючи стадію клітинного циклу, на якій індукується DSB, науківці змогли уникнути мозаїцизму у розщеплених ембріонів і досягти високого виходу гомозиготних ембріонів, які несуть ген MYBPC3 дикого типу, без ознак нецільових мутацій[264].

Мітохондріальна замісна терапія (МЗТ) – це нова форма репродуктивного екстракорпорального запліднення (ЕКО), яка працює за принципом заміни

аномальної мітохондріальної ДНК (мт-ДНК) жінки на здорову донорську. МРТ включає різні методи, такі як перенесення веретена (ST), пронуклеарне перенесення (PNT) або перенесення полярного тіла (PBT). Передача дефектної мітохондріальної ДНК наступному поколінню також може бути попереджена завдяки цим методам. Розвиток здорової дитини без генетичних порушень та припинення летальних мітохондріальних порушень є головним мотивом цієї методики. У людей пізнього репродуктивного віку за допомогою екстракорпорального запліднення МЗТ забезпечує заміну дефектної цитоплазми на здорову, щоб підвищити очікувану частоту настання вагітності. Проте моральні, соціальні та культурні заперечення обмежують дослідження МЗТ. Це більш передовий метод у зрівнянні із GGM, клінічні випробування вже відбуваються у Великобританії [227].

***

Зростаюче використання ЕКЗ змінить спосіб розмноження значної частини людського роду. Цілком ймовірно, що в найближчому майбутньому в багатьох частинах світу 10% усіх дітей будуть зачаті за допомогою ЕКЗ. Враховуючи швидку наукову та технологічну еволюцію IVG та репродуктивної генетики, вкрай важливо, щоб як громадськість, так і регулюючі органи брали участь у створенні основи для етичної оцінки нових технологій [51, 52]. Таке залучення громадськості є критично важливим. Відсутність розуміння необхідності вдосконалення існуючих технологій ЕКЗ та розробка новітніх технологій подолання безпліддя цілком може призвести до реакційної заборони клінічних досліджень, як це було у випадку GGM та МЗТ у США [115]. Крім того, впровадження інноваційних технологій у клінічну практику має мати наукове коріння та підтримуватися добре спланованими клінічними дослідженнями [277]. Передчасна комерціалізація дорогих і неперевірених «доповнень» до ЕКЗ є постійною проблемою в цій галузі [191]. У сукупності рутинне застосування та маркетинг неперевірених доповнень до ЕКЗ може підірвати довіру громадськості до сфери репродуктивної медицини. Редагування геному має потенціал для цілеспрямованої корекції мутацій зародкової

лінії. Ефективність, точність та безпека представленого підходу дозволяють припустити, що його можна використовувати для корекції спадкових мутацій в ембріонів людини шляхом доповнення генетичної преімплантаційної діагностики. Однак багато ще належить розглянути перед клінічним застосуванням, включаючи відтворюваність методу з іншими гетерозиготними мутаціями. Мітохондріальна терапія показана жінкам із захворюваннями, пов'язаними з дефектними мітохондріями, які передаються по материнській лінії, та є серйозною причиною відмови метаболічно активних органів тіла, таких як серце, легені, нирки, мозок, м'язи. Ця терапія рятує потомство від несприятливих наслідків мітохондріальних порушень, надаючи дитині здорову МТ-ДНК.

Отже, для подолання безпліддя вкрай важливо визначити пріоритети підтвердження безпеки та ефективності технологій, перш ніж дозволити їх регулярно пропонувати пацієнтам ЕКЗ.

Репродуктивна медицина, особливо ЕКЗ, швидко трансформує репродукцію людини і, таким чином, залишатиметься фундаментальною для науки та суспільства.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Перший етап досліджень

2.1.1 Дизайн досліджень та групи пацієнток. Відповідно до поставлених завдань проведено когортне дослідження за період 2019- 2022 рр. Відбір здійснювався з використанням випадкової і типологічної вибірки – методом урівноважених груп ідентично за віком, соціальному, освітньому і родинному статусу.

Під нашим спостереженням знаходилося 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 [39]. Критерії включення в 1.3 підгрупу порівняння: відсутність ознак НДСТ.

Критерії виключення в 1 групі і підгрупі 1.3 (порівняння): вік менше 23 і більше 43 років; базальна концентрація ФСГ < 4 МО/мл і > 12 МО/мл; значення АМГ <1,0 нг/мл і >12 нг/мл; маса тіла <44 кг і >74 кг; наявність в анамнезі безуспішних циклів 4 та більше; диференціальні форми дисплазії сполучної тканини; гідросальпінкс і/або тубоовапіальне утворення (з одного чи обох боків) за даними УЗД і/або гістеросальпінгографії; міома матки більше 4 см в діаметрі; набуті деформації порожнини матки, при яких неможлива імплантація ембріонів чи виношування вагітності; вади розвитку внутрішніх статевих органів, включаючи стан після їх хірургічної корекції; патозооспермія III-IV ступеня; соматичні і психічні захворювання, що є протипоказанням до лікування в програмі ДРТ, до виношування вагітності та пологів; хронічні захворювання будь-якої локалізації в стадії загострення; гострі запальні захворювання будь-якої локалізації; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації, в тому числі в анамнезі. Критерії включення в контрольну-1 групу: відсутність безпліддя, ектопічної вагітності та ознак НДСТ.

2.1.2 Методи дослідження. Проводилося поглиблене вивчення анамнезу: збір скарг, розвиток 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, імуноферментпими методами і поміразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) – 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 [36]; електрокардіограма; ультразвукове дослідження органів малого таза на апараті «Voluson E8 Expert GE » (США) із застосуванням абдомінального і інтравагінального датчиків з частотою 7 Мгц, В та М режими. Також використовували режим доплеровського сканування в кольоровому на енергентичному 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 [2].

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 [32].

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) [35].

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 М, G до вірусу імунодефіциту людини – ВІЛ, до антигена вірусного гепатиту В і С, антигенів вірусу простого герпесу в крові, мікроскопічне дослідження відо-

кремлюваного 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» (2019) [36]. Якщо результат спермограми відхилявся від норми, то рекомендували повторити аналіз. Морфологічна оцінка проводилася відповідно до загальноприйнятими критеріїв [29].

Контрольовану стимуляцію овуляції (КСО) починали за відсутності ретенційних утворень в яєчниках, більше 17 мм, при товщині ендометрія не більш 3,5 мм. Стандартна програма ЕКЗ і ПЕ складається з наступних етапів.

1. КСО. Всім пацієнткам з безпліддям для стимуляції зростання фолікулів ми застосовували протокол з антагоністами, із застосуванням ЧМГ (Менопур мультидоза, Ferring) в середній дозі 2000 МО підшкірно до введення тригера овуляції. В процесі стимуляції овуляції проводили індивідуальну корекцію дози, взаємозалежну від відповіді яєчників на КОІС. Для блокування паразитарного піку ЛГ, при діаметрі домінантного пулу 14 мм, вводили антагоніст гонадотропін-рилізинг-гормону(ГНРГ) щоденний до дня введення овуляторної дози хоріогонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) включно. За наявності в яєчниках три і більше фолікулів діаметром 17 мм, з метою остаточного дозрівання ооцитів, застосовували ХГ альфа 250 мкг підшкірно. КОС продовжувалася впродовж 10,1±0,3 днів. Фолікули аспірували трансвагінально через 36 годин після введення тригера овуляції під ультразвуковим контролем.

2. Трансвагінальна пункція фолікулів проводилася під внутрішньовенною анестезією в умовах малої операційної. Для пункції фолікулів використовували ультразвуковий сканер «Logiq 400 GE» (США) та Toshiba Aplio (Японія), з траєкторією пункції, трансвагінальним датчиком з частотою 7 Мгц, забезпеченим адаптером для кріплення голки пункції. Фолікулярну рідину аспірували з фоліку-

ла із застосуванням помпи – вакуум-аспірата під негативним тиском 130-150 мм водного стовпа, що створюється за допомогою спеціального вакуумного відсмоктування в стерильні пробірки, використовуючи однопросвітні голки пункцій діаметром 1,7 мм. Отриману фолікулярну рідину передавали ембріологам. Ембріологічний етап – запліднення in vitro (IVF/ЕКЗ). Запліднення гамет здійснюється через 3 години після трансвагінальної пункції методом інсемінації. У чашку Петрі з яйцеклітиною додається концентрат сперматозоїдів в кількості 100000 на один ооцит з подальшою оцінкою якості ембріонів.

3. Ембріологічне перенесення – селективне перенесення одного ембріона в порожнину матки на 5 добу розвитку in vitro катетером Cook.

4. Лютеїнову фазу підтримували інтравагінально мікронізованим натуральним П в добовій дозі 600 мг, починаючи з наступного дня після пункції і до дослідження сироватки крови на b субодиниці ХГ (12 діб після ПЕ).

5. Вагітність підтверджувалася через 12 днів після переносу одного або двох ембріонів в порожнину матки, шляхом дослідження сироватки крові для визначення рівня ХГЛ. Фактом підтвердження вагітності є серцебиття плода, що проводиться на 21 день після ПЕ методом УЗД.

Ембріони культивувалися в середовищах, які імітують внутрішнє середовище жіночого організму. Після підрахунку кількості отриманих ооцитов і оцінки їх якості за загальноприйнятою бальною шкалою (нормальні ооцити хорошої якості – 4-5 балів; змінені – менше 4 балів). Запліднення чоловічих і жіночих гамет проводили методом інсемінації, яку проводили через 3 години після пункції фолікулів. Ооцити інкубували окремо (1 ооцит на лунку) відповідно до номера зразка фолікулярної рідини, що дозволяло проводити індивідуальну оцінку кожного ооциту і ембріона. Сперму обробляли з використанням спеціальної середовища. Культивування відбувалося в індивідуальних чотирьохлункових планшетах в середовищі IVF (при температурі 37°С у вологій атмосфері, що містить 5% CO_2. Через 3 години після забору ооцитів виконували ЕКЗ за допомогою рутинної інсемінації. В результаті індивідуального культивування ми проводили індивідуальну оцінку кожного ооциту і

ембріона. Про запліднення судили через 20,0±1,0 год., оцінювали якість ембріонів через 28,0±1,0 год. (1-й день), 68,0±1,0 год (3-й день) і 120,0±1,0 год. (5-й день) після інсемінації. Вибір ембріона здійснювався на підставі морфологічної оцінки, що дозволило виробити селективне перенесення одного ембріона на стадії бластоцисти. Порівняльна характеристика розвитку ембріонів була проведена за оцінкою окремих параметрів його якості.

Запліднення статевих гамет з утворенням зиготи було початком розвитку ембріона. Опісля декілька годин починалося дроблення – це перший етап ембріонального розвитку людини. Оцінка якості гамет (зовнішній вигляд кумулюса, зрілість ядра, зовнішній вигляд першого полярного тельця, наявність мейотичного веретена ділення, розмір ооциту, характеристики цитоплазми – грануляція, вакуолі), запліднення і розвитку ембріонів здійснювалася в ЕКЗ-лабораторії [47].

Зрілість ооцитів оцінювали за шкалою: MII ооцит – зріла гаплоїдна яйцеклітина на стадії мейозу метафаза II; має чітке одне полярне тільце; MI ооцит – майже зрілий ооцит на стадії мейозу метафаза I; не видно ні полярного тельця, ні ядра; GV-гермінальний везикул – незріла диплоїдна яйцеклітина, що характеризується наявністю видимого великого ядра, що містить 1-2 нуклеолі.

Запліднення оцінювали через 20-21 годину – наявність двох чітко помітних пронуклеусів (2PN) свідчило про нормальне запліднення ооциту. На третю добу ембріони, що не мали жодних морфологічних аномалій, отримували максимальну оцінку в 3,5 балів. Ембріони відносили до високоякісних, якщо на третю добу вони мали сім або більше бластомерів однакових розмірів, на п’яту добу – 16 і більш за бластомери (бластоциста). Найчастіше високоякісні ембріони розвивалися з яйцеклітин, які при здобутті були оточені більш ніж потрійним шаром гранульозних клітин.

Оцінка ембріонів 5-го дня здійснювалася згідно загальноприйнятої класифікації [50].

Стадії розвитку бластоцисти: 0 – не бластоциста; 1 – рання бластоциста: бластоцель складає менше 50% від об’єму всієї бластоцисти; 2 – рання бласто-

циста (бластоцель складає 50-80% об'єму всієї бластоцисти); 3 – повністю розвинена бластоциста, велика бластоцель; 4 – експандирована бластоциста – повністю розвинена бластоциста, тонка ZP; 5 – бластоциста, початкуюча хетчинг, тобто трофектодерма бластоцисти починає проривати ZP; 6 – бластоциста, хетчинг, що закінчила, тобто що повністю вийшла з ZP.

Внутріклітинна маса: А – щільно упакована велика кількість клітин; В – вільно згрупована невелика кількість клітин; С – дуже мало клітин або практично не визначається.

Трофектодерма: А – багато клітин, регулярна будова; В – трохи клітин, нерегулярна будова; С – дуже мало клітин і пошкоджені клітини.

Ембріонам привласнювали мінімальну якість, при якій ПЕ можливе, якщо на п'яту добу останнє ділення відбувалося протягом передуючих 24 годин і з двадцятипроцентною фрагментацією.

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 ми вивчали фенотипічні ознаки НДСТ. Нами аналізувалися головні: 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, скоромінущий суглобовий біль і підвивихи суглобів тощо [39].

Легкий ступінь НДСТ обумовлений виявленням двох головних ознак, середній – три головних і двох-три другорядних або трьох-чотирьох головних nf однієї-двох другорядних, важкий ступінь – це наявність п'яти головних і трьох другорядних ознак. Під час обстеження жінок і чоловіків враховували ступінь виразності фенотипичних проявів НДСТ [39]: при сумі балів до 9 – легкий, від 10 до 16 балів – середній, від 17 і вище – важкий ступінь; ступінь значущості клінічних маркерів: при сумі балів до 12 – легкий, від 13 до 23 – помірний, від 24 і більш – важкий ступінь.

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 уранішню 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 і так далі), що руйнуються, в СК.

ФР аспірували під негативним тиском, створюваного за допомогою вакуум-аспіратора, сполученого зі стерильною пробіркою через однопросвітну голку пункції діаметром 1,7 мм. Досліджувалася лише ФР, де після огляду ембріологом був виявлений ооцит-кумулюсний комплекс. Після ідентифікації і витягання ооцит-кумулюсного комплексу з ФР, проводилося центрифугування при 6000 об./хв. протягом 10 хвилин з подальшим використанням промивальних буферних розчинів для зниження контамінації клітинами крові.

Рівень магнію та цинку в СК і ФР визначали за загальноприйнятою методикою [36].

Було проведено соціальне дослідження методом активного анкетування всіх подружніх пар по тестах Ч.Д. Спілбергера [82] 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. Тест Ч.Д. Спілбергера дозволяє диференційовано вимірювати тривожність як особистісну властивість і як стан, пов’язаний з поточною ситуацією. Особистісна тривожність – це придбана поведінкова позиція. Дуже висока тривожність (> 46 балів) може бути пов’язана з наявністю емоційних зривів і психосоматичних захворювань. Ситуативна тривожність характеризує людину в даний момент часу й виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію.

Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) розроблена для виявлення і діагностики тяжкості депресії і тривоги в умовах загально-медичної практики [83]. Дана шкала проста у вживанні і обробці і не викликає скрути у пацієнта. Шкала володіє високою чутливістю відносно двох розладів: тривоги і депресії.

Якість життя – це визначення фізичного, психічного і соціального розвитку пацієнта, заснована на його суб'єктивному сприйнятті. Загальний стан здоров'я оцінюється випробовуваним свого стану здоров'я зараз; фізичне функціонування відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень; фізичний стан – впливає на виконання буденною діяльності; емоційний стан – впливає на рольове функціонування, це ступінь вираженості, яка заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності; соціальне функціонування – вираженість фізичного або емоційного стану, яка обмежує соціальну активність – спілкування; вплив інтенсивності болю на повсякденні заняття; життєздатність відчуття повнота сили і енергії; самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій: депресію, тривогу, загальний показник позитивних емоцій.

Після збору, перевірки, угрупування отриманих даних була проведена статистична обробка матеріалу з використанням параметричних і непараметричних методів [35]. 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 Стьюдента (t) [35].

2.2. Другий етап досліджень

2.2.1 Матеріали 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.

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.

2 контрольну групу для імунохістохімічного дослідження ендометрія склали 10 здорових фертильних жінок репродуктивного віку, які не мали гінекологічних захворювань, а також не використовували внутрішньоматкові і гормональні методи контрацепції.

2.2.2 Методи дослідження. Клінічне обстеження проводили за загальноприйнятою методикою [36]. Збір анамнезу даних хворих включав скарги, відомості про перенесені захворювання у дитячому та зрілому віці, дані про спадкові та сімейні хвороби, алергічний статус, шкідливі звички, супутні соматичні захворювання. У пацієнток детально оцінювали менструальний цикл (вік менархе, регулярність, тривалість циклу, характер менструації, дисменорею, наявність мізерних або рясних кров'янистих виділень).

Репродуктивну та дітородну функцію вивчали на підставі кількості та наслідків попередніх вагітностей, тривалості безпліддя. Змістовно з'ясовували можливі причини безпліддя (перенесені запальні захворювання органів малого таза, операції, дисфункцію яєчників, патологію сперми), уточнювали тривалість безпліддя, попередні методи лікування безпліддя, їх ефективність. Особливу увагу звертали на наявність в анамнезі оперативних втручань, в тому числі на органах малого таза; обов'язковим була наявність виписки з описом обсягу виконаної операції і результатом гістологічного дослідження видалених тканин і/або зшкрібка ендометрія і ендоцервікса; запальних захворювань статевих органів; ІПСШ.

При загальному огляді пацієнток звертали увагу на тип статури, зріст та масу тіла. При огляді молочних залоз оцінювали ступінь їх розвитку за загальноприйнятою методикою [48]. При виявленні відокремлюваного з молочних залоз оцінювали його характер.

При гінекологічному огляді бімануальне дослідження зовнішніх та внутрішніх статевих органів проводили за загальноприйнятою схемою. Визначали розташування, розмір, консистенцію та рухливість матки, наявність утворень в області придатків, хворобливість при пальпації. Огляд шийки матки виконували в дзеркалах. Відмічали наявність патологічних процесів у вигляді ерозій, ендоцервіциту, рубцевих деформацій, лейкоплакії, характер та кількість виділень із піхви.

Оцінку клініко-психопатологічних особливостей межових психічних розладів проводив лікар-психотерапевт за допомогою особистісних опитувальників та оціночних шкал. Окремо у пацієнток вивчали вплив стресорних факторів за допомогою оціночної кали психосоціального стресу, представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Шкала психосоціального стрессу

Твердження	Погоджуюсь	Скоріше погоджуюсь	Скоріше не погоджуюсь	Не погоджуюсь
1. Мабуть, я людина нервова	1	2	3	4
2. Я дуже турбуюся про свою роботу	1	2	3	4
3. Я часто відчуваю нервову напругу	1	2	3	4
4. Моя повсякденна діяльність викликає велику напругу	1	2	3	4
5. Спілкуючись з людьми, я часто відчуваю нервову напругу	1	2	3	4
6. До кінця дня я зовсім виснажена фізично та психічно	1	2	3	4
7. В моїй сім'ї часто виникають напружені відношення	1	2	3	4

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. Показники рівнів стресу у жінок відображено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Референсні показники рівнів стресу у жінок

Рівні стресу	Референтні значення
Високий	2,18-3,0
Середній	1,18-2,17
Низький	0,0-1,17

Інфекційний статус оцінювали на підставі виявлення ДНК методом ПЛР. Для дослідження використовували мазки-відбитки клітин циліндричного епітелію цервікального каналу. Виявлення ДНК вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, хладімідій, гентіальних уреаплазм та мікоплазм в досліджуваному матеріалі виконували методом ПЛР з використанням набору реагентів [36].

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 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. Нормативні показники концентрації гормонів плазмі крові представлено таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Референсні показники концентрації гормонів сироватці крові у жінок репродуктивного віку

Гормон (одиниці виміру)	Референсні показники	Гормон (одиниці виміру)	Референсні показники
ЛГ (МО/л)	2,3-15,0	П (нмоль/л)	16-95
ФСГ(МО/л)	2,0-10,0	ДГЕА-С (мкмоль/л)	0,9-1,7
Е2(пкмоль/л)	150-480	17-ОП (нмоль/л)	1,1-,0
Т (нмоль/л)	1,0-2,5	ТТГ (мМ/л)	0,4-4,0
ПРЛ (мМО/л)	100-500	fT4 (нмоль/л)	11,5-23,2
АМГ (нг/мл)	1,0-2,5		

Нормативні показники рівнів антитіл у сироватці крові представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Референсні межі рівнів антитіл у сироватці крові

Показники	Норма
АТ-ТПО (МО/л)	<35
АТ-ТГ (МО/л)	<40

Визначення спектру антифосфаліпідних антитіл – рівнів антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсеріну, β2-глікопротеїну, протромбіну, аннексину та вовчаковому антикоагулянту виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА) [36]. Нормативні значення рівнів антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсеріну, β2-глікопротеїну, протромбіну, аннексину та вовчаковому антикоагулянту у сироватці крові представлені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Показники рівнів антитіл у сироватці крові

Показник	Норма	Підвищений рівень
АТ до кардіоліпіну (Од/мл) IgG IgM	 <10 <7	 ≥10 ≥7

Продовж. табл. 2.5

Показник	Норма	Підвищений рівень
АТ до фосфатидилсеріну (Од/мл) IgG IgM	 <10 <10	 ≥10 ≥10
АТ до β2 – глікопротеїну (Од/мл) IgG IgM	 <5 <5	 ≥5 ≥5
АТ до протромбіну (Од/мл) IgG IgM	 <10 <10	 ≥10 ≥10
АТ до аннексину (Од/мл) IgG IgM	 <5 <5	 ≥5 ≥5
Вовчаковий антикоагулянт (МО/мл)	негативний	позитивний

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+ [36]. Нормативні значення фетотипічної характеристики субпопуляції лімфоцитів у сироватці крові представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Фенотипічна характеристика субпопуляції лімфоцитів периферичної крові (відносні та абсолютні значення)

Кластер диференціювання	Відносне значення (%)	Абсолютне значення ($\times 10^9$/л)
CD3+	56-76	1,6-2,4
CD4+	34-48	1,0-1,6
CD8+	19-30	0,3-0,7
CD4+/CD8+	1,5-2,6	-
CD19+	5-16	0,1-0,4
CD56+	8-29	0,2-0,4
CD16+ CD56+	8-19	-

Концентрацію імуноглобулінів трьох основних класів (G, M, A) визначали у сироватці венозної крові методом радіальної імунодифузії по Манчіні [36]. Нормативні рівні імуноглобулінів у сироватці крові представлені в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Рівні імуноглобулінів у сироватці крові

Класи імуноглобулінів	Норма (г/л)
IgG	8,0-16,0
IM	0,5-2,0
IgA	0,7-3,0

Розподіл антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA) I класу. HLA-типіювання проводили на лімфоцитах периферичної крові шляхом використання стандартного методу «комплементзалежної цитотоксичності» [36]. В роботі були використані панелі антисироваток. HLA A локус типіювали по антигенам: A1, A2, A3, A9 (A23, A24), A1 (A25, A26), A11, A19 (A29, A30, A31, A32, A33), A28; HLA B локус типіювали антигенам: B5 (B51, B52), B7, B8, B12 (B44), B13, B14, B15 (B62), B16 (B3, B39), B17 (B57), B18, B21(B49), B22 (B54), B27, B35, B40 (B60, B61); HLA Cw-локус типіювали по антигеанам: Cw2, Cw3 (Cw9), Cw4, Cw5.

Розподіл антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA) II класу за допомогою методу ПЛР. На першому етапі виділяли ДНК з лімфоцитів периферичної крові. Виділення ДНК виконували по методу Higuchi [36] з деякими модифікаціями. 0,5 мл крові, взятої з EDTA як антикоагулянт, змішували в 1,5 мл мікроцетрифужних пробірках типу Еппендорф з 0,5 мл лізіруючого розчину, що складається з 0,32 Ма сахарози, 10 мМ Трис-HC1 р 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 1% Тритону X-100, центрифугували впродовж одної хвилини при 1000 об/хв., супернатант видаляли, а осадок клітинних ядер два рази промивали вказаним буфером. Наступний протеоліз проводили в 50 мкл буферного розчину, що містить 50 мМ KCl, 10 мМ Трис HCl pH 8,3, 2,5 мМ $MgCl_2$, 045% NP-40, 0,45%

Твина-20 і 250 мкг/мл протеїнази К при 37°С впродовж 20 хвилин. Інактивували протеїназу К нагріванням у твердотільному термостаті при 95°С впродовж 5 хв. Отримані зразки ДНК одразу використовували для типіювання або зберігали при температурі -20°С. Концентрація ДНК, визначена по флуоресценції з Hoechst 33258 на Д-флуориметрі (Hoefer, США), складала, у середньому, 50-100 мкг/мл. Загальний час процедури виділення ДНК складав 30-40 хвилин.

Полімеразна ланцюгова реакція. Ампліфікація виділеної Д. ПЛР проводили в 10 мл реакційної суміші, що містить 1 мкл ДНК та наступні концентрації решти компонентів: 0,2 мМ кожного дНТФ (дАТФ, дЦТФ, дЕЕФ, дГТФ), 67 мМ Трис-HCl р 8,8; 2,5 мМ $MgCl_2$, 50 мМ NaCl, 0,1 мг/мл желатну, 1 мМ 2-меркапетанол, а також 1 одиницю термостабільної ДНК-полімерази. Для запобігання змін концентрацій компонентів реакційної суміші через утворення конденсату реакційну суміш покривали 500 мкл мінерального масла [36].

Типіювання локуса DRBI проводили в два етапи. Під час першого раунда геномна ДНК ампліфікувалась у двох різних пробірках. У першій пробірці використовували пару праймерів, що ампліфікують всі відомі аллелі гена DRBI (праймери DRB_sen і DRBI_as), а у другій пробірці пара праймерів ампліфікувала тільки аллелі, що входять до групи DR3, DR5, DR6, DR8 [36].

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 [2].

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×L×Wx_2×T, де L – прокольний, W – передньо-задній, 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-ехо: товщину ендометрія ехо-морфологію, ехогенність, наявність або відсутність в одному з яєчників жовтого тіла, його розміри.

УЗД щитоподібної залози проводили за допомогою вищевказаного апарату. Виконували вимір розміру двох часток: довжин, ширини, передньо-заднього розміру, товщини перешийку, об'єму залози, дослідження структури тканини і регіонарних лімфовузлів. Об'єм щитоподібної залози (ЩЗ) розраховували по формулі, по якою об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів її часток – L×B×D>0,479, де L – довжина частки (краніально-каудальний розмір), B – ширина частки (справа наліво), D – товщина частки (вентро-дорсальний розмір), 0,479 – коефіцієнт еліпсодості. В нормі об'єм ЩЗ для жінок не перевищує 18 $см^3$.

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, узяті 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 використо-

вували 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 6-ти бальній системі: 2 бали – до 20% пофарбованих клітин; 4 бали – від 20 до 40% пофарбованих клітин; 6 балів – більше 40% пофарбованих клітин [29].

Діагностичну лапароскопію проводили за допомогою стандартного комплексу апаратури «Karl Storz, Німеччина» за загальноприйнятою методикою [35]. При проведенні операції використовували комбінований ендотрахеальний наркоз. Операція складалась з декількох етапів: створення штучного пневмоперитонеума, огляду органів малого таза, проведення оперативних маніпуляцій ля корекції виявлених патологічних змін, хромогідротубації з використанням 0,4 % розчину індигокарміну, промивання черевної порожнини. При огляді органів малого таза відмічали розмір, можливі патологічні зміни матки, правого і лівого яєчників, правої і лівої маткової труб, передньо- і позадиматкових просторів. Особливу увагу приділяли наявності спайок, ендометріозу органів малого таза, ступеня їх розповсюдження.

Гістероскопію виконували за допомогою вищевказаного обладнання за загальноприйнятою методикою [35]. Під час гістероскопії оцінювали розміри і форму порожнину матки, наявність деформацій. Визначали колір, складчастість ендометрія, наявність поліпоподібних утворень, внутрішньоматкових сінехій, ендометріоїдних ходів. 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 [35].

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 критерія Манна-Уїтні (для двох груп) для незв'язанних сукупностей. Статистично значимими вважали відмінності при $p<0,05$ (95% рівень значимості).

2.3 Третій етап досліджень

2.3.1 Матеріали дослідження. 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 дні, 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 сакто-сальпінксів; 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 гістеросальпінгографії і лапароскопії; 3) безпліддя тривалістю більше 2 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, обумовлене 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, і 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.

2.3.2 Методи обстеження пацієнтів. 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 допоміжних репродуктивних технологій). 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 [95].

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 дворучному обстеженні при-

датків 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 менструальноподібної реакції на вищевказаних апаратах з використанням трансвагінального датчика частотою 6,5 МГц і 5,0 МГ відповідно. Виконували прокольне і поперечне 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 [2].

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 [36].

Рухливість сперматозоїдів оцінювали по 4 категоріям: а – швидкий лінійний прогресивний рух; в – повільний лінійний і нелінійний прогресивний рух; с – прогресивний рух відсутній або рухам с; d – сперматозоїди нерухливі.

2.3.3 Методи лікування пацієнток. Для індукції суперовуляції в програмі ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ проводили «стандартні», використовувані я основні в нашій країні більшості розвинених країн, схеми стимуляції овуляції, в яких

застосували звичайні стартові та курсові дози гонадотропінів, без будь-яких спеціальних модифікацій. Це були фармакологічні протоколи з використанням тільки рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (рФСГ і тільки людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ), сумісного використання рФСГ і ЛМГ, «короткого», «довгого» протоколу з агоністом гонадотропін рилізинг-гормону (аГнРг), «сверхдовгого» протоколу з аГнРг, протоколу з антагоністом гонадотропін рилізинг-гормону (антиГнРг). Було використано наступні лікарські засоби: для десенсетизації репродуктивної системи («довга» схема) використовували аГн-Рг, що містить трипторелін ацетат – щоденну форму введення 0,1 мл для одноразових підшкірних ін'єкцій з середини лютеїнової фази попереднього менструального циклу (18-24 день залежно від тривалості менструального циклу) до дня введення «овуляторної» дози ХГ. В процесі індукції овуляції доза вводимого аГнРг могла бути редукована.

Стимуляцію фолікулогенезу препаратами рФСГ починали з 2-5-го дня менструально-подібної реакції залежно від досяжності рівня десенсетизації гіпоталамо-гіпофізарної системи.

При проведенні «супердовгої» схеми стимуляції на 2-й день циклу, що передує стимуляції, вводили одноразово аГнРг у дозі ,75 мг внутрішньом'язово, через 28 днів починали щоденне введенння дейлі-форми 0,1 мл підшкірно, через 14 днів починали стимуляцію гонадотропінами на фоні введення дейлі форми, що продовжується до дня при значення овуляторної дози ХГЛ. Тривалість підготовки коливалась в наших дослідженнях від 1 до 3 місяців залежно від клініко-гормональних особливостей пацієнток, форми безпліддя і віку.

При проведенні протоколу з антагоністами Гн-Рг «короткий протокол з антГР-Рг» стимуляцію суперовуляції починали з 2-3-го дня менструального циклу за допомогою рФСГ. Введення антГн-Рг у щоденній дозі 0,25мг підшкірно в один і той самий час доби починали при досягненні лідируючим фолікулом діаметра 14-15,5 мм або декількома фолікулами 12-13 мм і продовжували до дня введення «овуляторної» дози ХГЛ. Після старту антагоністі дозу вводимого рФСГ залишали незміненою, принаймні, впродовж перших 48 годин.

При проведенні «короткої» схеми стимуляції із застосуванням аГн-Рг, ведення аГнРг починали в ранню фолікулінову фазу з 2-го дня циклу у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій дозі 0,1 мл, водночас або через 1-3 дні вводили гонадотропіни (рФСГ або ЛМГ) з корекцією дози гонадотропіну при необхідності. Введення аГнРг і гонадотропіну тривало до дня вчення овуляторної дози ХГЛ.

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.

Призначення «овуляторної» дози ХГЛ виконували за наявності наступних умов: максимальний діаметр лідируючого фолікула за даними УЗД – не менше 188-200 мм, товщина ендометрія не менше 7 мм. Доза препаратів ХГЛ складала $5\text{-}10\times10^3$ МО, залежала від кількості пікулів, що зростають, і ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Через 35-36 годин після введення овуляторної дози ХГЛ під контролем УЗД яєчників виконували пункцію всіх фолікулів діаметром більше 1 мм і аспірацію їх вмісту. Це здійснювали за допомогою піхвового датчика зі спеціальною насадкою-проводником для голки. На кінці використовуваної голки є ехо-контрастна насічка, видима при проведенні трансвагінального УЗД. Перед пункцією зображення фолікула встановлювали на екрані УЗ монітора таким чином, щоб по центру проходила пунктирна лінія, передбачувана конструкцією УЗ апарату. Цьому випадку голка, вісь якої завжди співпадає з цією лінією, може бути точно введена в преовуляторний фолікул. До голки приєднували систему для аспірації ФР і після пункції виконували відсмоктування вмісту фолікулів в пробірку шляхом створення аспірацій ній системі негативного тиску (100 мм рт. ст.). Аспірат підлягав мікроскопіюванню ембріологом.

Виявлені преовуляторні ооцити культивувались ембріологами у спеціальних термостатах при температурі 37°С при 5% CO_2 у повітрі і вологості 98-100%, у стерильному ізотонічному середовищі. Сперму чоловіка після розрідження,

що займає нормі від 15 до 50 хв., двічі центрифугували у живильному середовищі по 7 хв. при 1800 об./хв. Надосадну рідину зливали і на осад напластовували культуральне середовище (0,5-1,0 мл), потім пробірку поміщали на 30 хв. у термостат при 37°С для проведення флотації – спливання активно рухливих сперматозоїдів. Для запліднення отриманих ооцитів у лунки з ними по краплям додавали надосадну рідину зі сплившими сперматозоїдами для досягнення концентрації не менше 100 тис. активно рухливих сперматозоїдів на один ооцит.

Інсемінацію проводили через 6 годин після пункції фолікулів із розрахунку 50 000-100 000 рухливих сперматозоїдів на один ооцит з наступною подальшою інкубацією для ЕКЗ. При ІКСІ через годин після пре інкубації ооцита виконували інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда в яйцеклітину. Через 24 години після отримання ооцитів за наявністю двох пронуклеусів встановлювали факт запліднення. Через 48 годин після аспірації фолікулів (друга доба культивування) ембріони, як правило, знаходились на стадіх 2-4 бластомери. На третю добу культивування ембріони, що нормально розвиваються, досягали стадії 6-8 бластомерів і більше. На четверту-п'яту добу перебування в культурі при застосуванні стандартних середовищ і методик для культивування бластоцист частина ембріонів досягала стадії морули бластоцисти. Перенос ембріонів (ПЕ) в порожнину матки здійснювали на 2-3 або 4-5 добу після початку культивування in vitro. ПЕ виконували в амбулаторних умовах на гінекологічному кріслі. Ембріони на стадії 2-6-8 бластомер, морули або на стадії бластоцисти (залежно від тривалості культивування) під мікроскопом приміщували в спеціальний одноразовий катетер і через цервікальний канал під ультразвуковим контролем вводили в порожнину матки пацієнтки, не доходячи до дна. По закінченню маніпуляції обидві части катетера витягали і оглядали під мікроскопом з метою виключення можливості залишку в них ембріонів. Кількість перенесених ембріонів обговорювали з пацієнткою залежно від віку і анамнезу захворювання.

Після ПЕ пацієнтка впродовж 30-60 хв. знаходилась в горизонтальному положенні під спостереженням лікаря в умовах денного стаціонару. За наяв-

ності протипоказань проводили госпіталізацію жінки у відділення збереження і відновлення репродуктивної функції. Лікарську підтримку у період після ПЕ в порожнину матки підбирали індивідуально, залежно від параметрів стану репродуктивної системи й ендокринного статусу, а також особливостей проведеної стимуляції і віку пацієнтки. Усі пацієнтки продовжували приймання гестагенів (мікронізований прогестерон в капсулах, у вигляді гелю або дідрогестеррон), призначених через 24 години після проведення трансвагінальної пункції фолікулів в деяких випадках з додатковим введенням масляного розчину прогестерону або ХГЛ після ПЕ. Підтримку періоду раннього ембріогенезу проводили до моменту оцінки рівня р-субодиниці ХГЛ на 12-14-й день після ППЕ з метою діагностики можливої вагітності, після чого визначали подальшу тактику ведення пацієнток. При позитивному результаті біохімічного тесту на вагітність проводили УЗ діагностику клінічної вагітності через 21 день після переносу, коли в товщі ендометрія визначали плідне яйце.

Отже, при проведенні першої частини III етапу роботи виділено дві групи параметрів: група клініко-анамнестичних і параметри, що відстежуються в процесі лікування.

Групи клініко-анамнестичних параметрів, що використовуються для прогнозування результативності програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ: вік подружжя; фактори безпліддя; тривалість безпліддя; первинний/вторинний тип безпліддя; алергоанамнез; перенесені дитячі інфекції; перенесені екстрагенітальні захворювання; ІМТ; особливості оволосіння: показники гірсутного числа; безпліддя в сімейному анамнезі по жіночій лінії; вік настання менархе; характер менструальної функції; сексуальна функція: вік початку статевого життя; перенесені ІПСШ; репродуктивна функція – кількість вагітностей, пологів, штучних абортів, мимовільних аборті, позаматкових вагітностей; перенесені оперативні втручання на органах черевної порожнини та їх доступ; об’єм, доступ перенесених гінекологічних операцій; особливості раніше проведення лікування методом ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ, перенос кріоконсервованих ембріонів: кількість успішних і безуспішних спроб; результати УЗД органів малого таза на предмет (міом матки

і кістом яєчника, патології ендометрія, патології маткових труб, вроджених аномалій тощо) з описом, оцінка овариального резерву; дані функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, надниркової і тиреоїдної систем з визначенням на 2-3-й день менструального циклу: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, СТГ, АМГ, Т, ДГЕА-С, 17-ОП, К, ТТГ, Т3, Т4 віл., АТ-ТПО (по показанням) і АТ-ТГ (по показанням); показники спермограми чоловіка.

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 оовуляції 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).

2.3.4 Статистичний аналіз отриманих результатів. Обробку результатів проведеного дослідження здійснювали в три етапи.

І. Збір початкових даних. Основу результатів дослідження складали 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.

ІІ. Етап підготовки даних та їх реєстрація. При наборі масиву дані пацієнтів спочатку накопичували у карти обстеження, потім переносили файл табличного редактора Microsoft Excel для персональних комп’ютерів.

При внесенні в таблицю всіх даних, які використовували в роботі, визначали тип даних кожного параметру. Це необхідний етап для того, щоб визначити правомочність використання надалі того або іншого способу представлення даних і статистичного методу. Прийнято виділяти як основні типи даних: кількісні і якісні. Кількісні дані, в свою чергу, підрозділяються на безперервні і дискретні: безперервні – це дані, що отримують при вимірі на безперервній шкалі, тобто теоретично вони можуть мати дробову частину, наприклад, концентрацію речовини; дискретні – кількісні дані, що не можуть мати дробову частину, наприклад, кількість пологів. Якісні дані підрозділяються на номінальні і порядкові: номінальні – вид якісних даних, що відображають умовні коди не вимірюваних категорій, наприклад, код діагнозу; порядкові – вид якісних даних, що відображають умовний ступінь вираженості будь-якої ознаки, наприклад, оваріальний резерв, їх основна відмінність від дискретних кількісних даних полягає у відсутності пропорційної шкали для виміру вираженості ознаки. Дихотомічні (бінарні) дані – особливо виділяємий вид якісних даних, ознака такого типу має лише два можливих значення, наприклад, наявність або відсутність захворювання.

На наступному етапі якісні дані (номінальні, порядкові і бінарні), представлені у текстовому форматі, вручну кодували у числовий формат. Потім дані передавали у програмний засіб статистичної оброки даних SPSS 15,0.

III. Етап статистичного аналізу. Для побудови моделей використовували анамнестичні дані і дані, отримані у циклі стимуляції овуляції. Побудова моделей для прогнозування наслідків програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ у безплідних подружніх пар при деяких формах безпліддя здійснювали з використанням методу бінарної логістичної регресії.

При побудові моделей на першому шагу відбору змінних 147 анамнестичних факторів і характеристик циклу стимуляції суперовуляції досліджували повноту характер розподілу і кореляцію/асоціацію між собою і з наслідком програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ.

Було проведено біваріантний і кореляційний аналіз по кожній змінній [35].

Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Присутність значимих відмінностей для кількісних змінних визначали за допомогою критерія Манна-Уїтні. Присутність ззначимих відмінностей ля кількісних факторів визначали точно ним методом Фішера у випадку дихотомічних змінних, методом хі-квадрата (χ^2) у випадку порядкових і номінальних змінних. Для побудови моделей у більшості випадків використовували мінні зі значенням 0,5.

Значимі кореляції між кількісними факторами визначали 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 розраховували як Фі-коефіцієнт.

У роботі шукали вирішальне прогностичне правило методом бінарної логістичної регресії. Даний метод обрано, оскільки за допомогою методу бінарної логістичної регресії можна дослідити залежність дихотомічних змінних від незалежних змінних, що мають будь-який вид шкали. Логістичний регресійний аналіз дозволяє будувати статистичну модель для прогнозування настання події за даними, що є. В нашій роботі ми розраховували за допомогою бінарної логістичної регресії імовірність настання вагітності залежно від значень декількох змінних.

Ймовірність 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. Якщо для p вийде значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане, у протилежному випадку передбачається наступ події.

У процесі побудови моделей на підставі бінарної логістичної регресії ми користались прямим і зворотнім покроковими методами відбору змінних. Через

залучення в аналіз великої кількості змінних слід було вирішувати, які з них будуть відібрані для розрахунку ймовірності, тому було відібрано не метод вкладення, який включає у розрахунок всі змінні, а покрокові методи (метод прямої селекції і метод зворотної селекції). Метод прямої селекції починається з використання одних лише констант a_0 на стартовому етапі, а потім послідовно підключаються змінні, які демонструють сильну кореляцію із залежними змінними. Надалі знов слідує перевірка того, які змінні повинні бути виключені. Метод зворотної селекції спочатку бере розрахунок всі змінні, а потім у зворотному порядку відбувається виключення малозначимих змінних. Побудова моделей в нашій роботі також починалась на підставі однієї найбільш значимої змінної, а потім, додаючи змінні, що залишились, оцінювали плив кожної змінної на модель. При використанні зворотного методу моделі будувались за допомогою всіх значимих змінних, а потім, виключаючи по одній, оцінювали вплив кожної змінної на якість моделі.

Отримані коефіцієнти моделі можна інтерпретувати наступним чином. Якщо для будь-якої коефіцієнту $p>0,05$, то гіпотеза про те, що досліджуваний фактор не асоційований з подією, що вивчається, не відхиляється. У випадку, якщо для будь-якого коефіцієнту $p<0,05$, то приймається гіпотеза про те, що досліджуваний фактор асоційований з подією, що вивчається.

Дані всіх пацієнтів в кожній групі розподіляли випадковим чином на навчаючу і тестову вибірки у співвідношенні 70% – навчаюча і 30% – екзаменаційна. Вибірка, на якій відбувалась побудова моделей, називалась навчаючою. Друга вибірка, на якій оцінювалась працездатність моделей, – екзаменаційною.

При оцінці якості побудованих моделей розраховували відсоток вірних відношень, чутливість і специфічність. Для кожної моделі будувались ROC-криві. Слід відмітити, що поняття ROC (Receiver Operating Characteristic – функціональні характеристики приймача) взято з методології аналізу якості прийому сигналу. Теорія, що стоїть за цим аналізом, застосовується в області медицини для аналізу взаємодії чутливості і специфічності діагностичного методу. Чутливість методу визначається як частка лиць позитивним результатом

тесту в популяції із захворюванням, що вивчається. Специфічність методу – це частка осіб з негативним результатом тесту в популяції без даного захворювання. За допомогою кривої ROC чутливість і компліментарні значення представництва приводяться до одиниці. Значення, що діагностується, з нульовим ступенем прогнозування відображається лінією, нахиленої під кутом 45 ° (діагоналлю). Чим більше вигнута крива ROC, тим більш точним є прогнозування результатів тесту. Індикатором цієї властивості служить площа під кривою ROC, яка для тесту з нульовим прогнозуванням дорівнює 0,5, а для випадку з максимальним ступенем прогнозування – 1. 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 нашому дослідженні ми користувались даною шкалою для оцінки отриманих прогностичних моделей.

IV. Аналіз і публікація результатів статистичного дослідження. Результати статистичного дослідження засобами SPSS 15.0 експортувались у формати Microsoft Word. Аналіз результатів представлено в оригінальних розділах дисертаційної роботи. 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.

РОЗДІЛ 3
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПОДРУЖНІХ ПАР З БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

3.1 Клінічна характеристика обстежуваних подружніх пар

Обстежувані пацієнти були однорідні за віком та соціальним статусом (табл. 3.1), p>0,05. Середній вік в 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). Аналізуючи морфоантропометричні дані виявлено, що середній зріст пацієнток в 1 групі 162,5±6,2 см, не відрізнявся від середнього зросту підгрупи 1.3 – 162,9±6,1 см і контрольної-1 групи –164±5,8 см (p>0,05), як і маса тіла – 63,2±6,0, 66,1±2,8, 60,5±3,2 кг відповідно (p>0,05); середній зріст чоловіків – 171±6,0, 171±5,9 і 173,0±3,6 см, маса тіла –75,5±2,6, 71,6±2,9 і 69,4±3,0 кг (p>0,05).

Таблиця 3.1

Характеристика пацієнток/пацієнтів за віком та соціальним станом (%)

Вік	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жінки						
18-25 років	2	1,3	1	3,3	2	10,0
26-30 років	48	32,0	7	23,3	6	30,0
31-35 років	46	30,6	12	40,0	8	40,0
36-40 років	38	25,4	5	16,3	3	15,0
41 і старше	16	10,7	5	16,3	1	5,0
Всього	150	100,0	30	100,0	20	100,0
Службовець	112	74,7	20	66,7	19	85,0
Робоча	34	22,7	9	30,0	2	10,0
Домогосподарка	4	2,6	1	3,3	1	5,0
Всього	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Продовж. табл. 3.1

Вік	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки						
18-25 років	2	1,3	2	6,7	0	0
26-30 років	40	26,7	6	18,0	3	15,0
31-35 років	40	26,7	9	30,0	6	30,0
36-40 років	36	24,0	5	16,7	7	35,0
41 і старше	32	21,3	8	26,7	4	200,0
Всього	150	100,0	34	100,0	20	100,0
Службовець	18	12,0	2	6,7	4	20,0
Робочий	130	86,7	28	93,3	15	75,0
Домогосподар	2	1,3	0	0	1	5,0
Всього	150	100,0	30	100,0	20	100,0

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 значущість дослідження підкреслює те, що нерідка 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. Високе число пацієнток в пізньому репродуктивному віці заслуговує на увагу з огляду на те, що у них спостерігається зниження можливостей до зачаття. Аналіз вікового складу чоловіків показав, що в основній групі кожен другий 68 (45,3%) чоловіків були пізнього репродуктивного віку після 35 років, в підгрупі 1.3 – 13 (43,4%), така ж 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%).

По соціальному положенню більшість пацієнток працювали. Переважаюче число жінок, що служать: у основній – 112 (74,7%), в підгрупі 1.3 – 20 (67,6%), в контрольній-1 – 19 (85,0%). Більшість 130 (86,7%) чоловіків в 1 групі, в підгрупі 1.3 – 28 (93,3%), в контрольній-1 – 15 (75,0%) були робочими.

Достовірних відмінностей по освітньому рівню в групах та підгрупах жінок не спостерігалося (p>0,05). Аналіз освітнього рівня жінок показав, що лідируюче число жінок мали вищу освіту: у 1 групі – 95 (63,3%), в контрольній-1 групі – 11 (55,0%), а також середнє професійне, відповідно, 50 (33,0%) і 8 (40,0%). За рівнем освіти групи чоловіків були порівняні (p>0,05). Достовірно рівень освіти не відрізнявся в досліджуваних групах, кожен другий чоловік мав вищу освіту.

При аналізі сімейного стану в групах достовірних відмінностей виявлено не було (p>0,05) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика за сімейним станом (%)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зареєстрований шлюб	102	68,0	19	63,3	14	70,0
Цивільний шлюб	48	32,0	11	36,7	6	30,0
Всього	150	100,0	30	100,0	20	100,0

Незалежно від груп та підгрупи переважало число жінок в зареєстрованому шлюбі – кожна друга і кожна третя – в «цивільному шлюбі».

Звертає увагу, що найбільше число подружніх пар проживали в місті, де не виключається несприятлива екологічна обстановка, що негативно впливає на перебіг основного захворювання (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика місця мешкання подружніх пар (%)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Місто	126	84,0	22	73,3	14	70,0
Село	24	16,0	8	26,7	6	30,0
Всього	150	100,0	34	100,0	25	100,0

Аналізуючи стан репродуктивного здоров'я слід вказати, що середній вік менархе у жінок в групах та підгрупі 1.3 не відрізняється (1 – 13,2±1,3, 1.3 – 13,3±1,2 і контрольна-1 група 13,1±1,1 року) (p>0,05), при тривалості менструального циклу відповідно 27,7±0,4, 27,2±1,2 і 28,7±0,4 дня (p>0,05) (табл. 3.3).

Таблиця 3.4

Характеристика менструального циклу пацієнток (M±m)

Параметр	1 група, n=150	1.3 підгрупа, n=30	Контр.-1 група, n=20
Вік настання менархе (роки)	13,2±1,3	13,3±1,2	13,1±1,1
Тривалість циклу (дні)	27,7±0,4	27,2±1,2	28,7±0,4
Тривалість менструальної кровотечі (дні)	5,0±0,5	4,9±0,5	5,1±0,5
Альгодисменорея	30,7±1,2*	30,0±0,9***	12,0±1,1
Поліменорея	13,3±0,8	11,8±1,5	-
Нормальний цикл	56,0±2,8***	58,8±1,8***	96,0±2,1

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 і контрольною-1 групою *** – p<0,001.

Тривалість менструальних виділень, в середньому, склала в 1 групі – 5,0±0,5, в підгрупі 1.3 – 4,9±0,5, в контрольній-1 -5,1±0,5 дня (p>0,05). Альгодисменорея у 46 (30,7%) пацієнток 1 групи і 9 (30,0%) підгрупи 1.3, що достовірно частіше в 2,5 разу контрольної-1 групи 2 (10,0%) (p<0,001). Слід зазначити, що лише у кожної другої жінки з безпліддям нормальний менструальний цикл, в кожної восьмої – рясні менструації, в кожної третьої були хворобливі, такі, що супроводжуються порушенням загального стану.

Вельми важливе значення для прогнозу причин безпліддя має початок сексуального досвіду. Виявлено, що в 1 групі – 98 (65,4%) і в підгрупі 1.3 24 (80,0%) перший сексуальний досвід був в 16,7±0,5 років в контрольній-1 групі в 2 рази рідше – в 8 (40,0%) (табл. 3.5). У пацієнток 1 групи і підгрупи 1.3 виявлена висока сексуальна активність жінок 3,7±0,3 статевих партнерів до зачаття.

Таблиця 3.5

Початок статевого життя жінок (%)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 15 років	4	2,7	1	3,3	1	5,0
16-18 років	94	62,7	23	76,7	7	35,0
Після 18 років	52	34,6	6	20,0	12	60,0

Ранній початок сексуального життя (до 18 років) і декілька статевих партнерів в анамнезі є чинниками ризику трубно-перитонеального і маткового безпліддя в подружній парі.

Результати попередніх вагітностей представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати попередніх вагітностей (%)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пологи	10	6,7	4	13,3	9	45,0
Мимовільний аборт	6	4,0	1	3,3	-	-
Штучний аборт	8	5,3	4	13,3	2	10,0
Вагітність, що не розвивається	4	2,7	2	6,7	-	-
Позаматкова вагітність	14	9,3	2	6,7	-	-
Всього	42	28,0	13	43,3	11	55,0

Слід зазначити, що в 1 групі лише кожна 15 жінка мала в анамнезі Аналіз генеративної функції показав, що кількість вагітностей в 1 групі і підгрупі 1.3 варіювала від 0 до 6 і склало, в середньому, на одну жінку 1,0±0,1; кількість абортів – 1,9±0,2, з них штучних абортів – 0,2±0,01, вагітностей, що не розвиваються, недостатність лютеїнової фази – 0,3±0,01, ектопічної вагітності – 0,1±0,01, кількість пологів – 0,1±0,01 ($p>0,05$).

Важливим моментом з анамнезу є наявність у кожної десятої жінки з безпліддям трубної вагітності (14 (9,3%) 1 група), 2 (6,7%)) підгрупа 1.3) і вагітності що не розвивається, (4 (2,7%) і 2 (6,7%) відповідно), за відсутності їх в контрольній-1 групі.

Штучні і мимовільні аборти частіше зустрічалися у жінок з безпліддям, проте достовірної різниці не виявлено.

Не можна виключити високу частоту інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), як причину трубно-перитонеального безпліддя (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Характеристика ІПСШ у обстежуваних пацієнток (M±m)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		Контр.-1 група, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хламідійна інфекція	58	38,6	11	36,7	3	15,0
Уреаплазменна інфекція	22	14,6	4	13,3	5	25,0
Мікоплазменнна інфекція	24	16,0	4	13,3	1	5,0
Гонококова інфекція	4	2,6	1	3,3	-	-
Кандидоз вульви і вагіни	46	30,6	10	33,3	5	25,0
Сифіліс	2	1,3	1	3,3	-	-
Трихомоніаз	10	6,6	2	6,7	-	-

Кожна третя пацієнтка з безпліддям перенесла хламідійну інфекцію, що в 2,5 разу частіше за контрольну-1 групу – 3 (15,0%). Поважно відзначити, що кожна шоста жінка страждала міко-уреаплазменною інфекцією як в 1 групі, так і в підгрупі 1.3.

У прегравідарному періоді для лікування патології репродуктивної системи необхідно оцінити стан соматичного здоров’я, через що проведений аналіз соматичних захворювань жінок і чоловіків, який дозволив отримати

інформацію про стан здоров'я пацієнтів в досліджуваних групах (табл. 3.8). Для аналізу структури захворюваності по класах хвороб ми використовували Міжнародну статистичну класифікацію хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям десятого перегляду (МКХ-10). За наявності ознак НДСТ у кожної пацієнтки з безпліддям в середньому 4,0 соматичних захворювань, що в 1,4 разу частіше, ніж у пацієнток без ознак НДСТ і в 3,6 разу – практично здорових жінок ($p<0,001$).

Таблиця 3.8

Структура соматичної патології жінок (M±m)

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас III. Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення, що втягують імунний механізм (D50-D89):	38	25,3±2,6***##	4	13,3±1,6	2	10,0±1,1
- анемії, пов'язані з харчуванням (D50-D53)	26	17,3±1,9***###	2	6,7±0,6	2	10,0±1,1
- пурпура та інші геморагічні стани (D69)	12	8,0±0,8	2	6,7±0,6	1	5,0±0,5
Клас IV. Хвороби ендокринної системи (E00-E90):	44	29,3±2,4*	12	40,0±3,1	-	-
- гіпотиреоз (E03)	12	8,0±2,1	4	13,3±1,3	-	-
- ожиріння (E66)	2	21,3±2,7*	9	30,0±1,7	-	-
Клас VI. Хвороби нервової системи (G00-G99) інші захворювання і порушення нервової системи (G90 до G99):	54	36,0±1,1***#	10	33,3±1,4***	1	5,0±0,4
- нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному типу (G90.8)	54	36,0±1,1***#	10	33,3±1,4***	1	5,0±0,4

Продовж. табл. 3.8

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас VII. Хвороби ока та його придаткового апарату (H00-H59)	70	46,6±1,9***###	6	20,0±2,3***	1	5,0±0,4
- міопія (H52.1)	70	46,6±1,9***###	6	20,0±2,3***	1	5,0±0,4
Клас IX. Хвороби системи кровообігу (I 00-I 99)	120	80,0±2,2***###	8	26,7±2,6*	2	10,0±1,1
- артеріальна гіпертензія (ПО-115)	30	20,0±3,1***	6	20,0±2,3***	1	5,0±0,4
- артеріальні гіпотонія	12	8,0±2,1	2	6,7±0,6	1	5,0±0,4
- пролапс мітрального клапану (134.1)	24	16,0±2,9	-	-	-	-
- хвороби вен (180-189), геморой (184)	54	36,0±1,1	-	-	-	-
Клас X. Хвороби органів дихання (J00-J 99)	34	22,6±2,6***###	14	46,7±2,9***	2	10,0±1,1
- хронічний трахеобронхит (J 40)	16	10,6±0,8***###	7	23,3±1,6***	1	5,0±0,4
- хронічний тонзиліт (J 35)	18	12,0±1,1###	7	23,3±1,6***	-	-
Клас XI. Хвороби органів травлення (K00-K93)	76	50,6±2,1***	15	50,0±4,3***	2	10,0±1,1
- ДЖВШ (K 82.8)	8	5,3±1,3	2	6,7±0,6	-	-
- гастрит (K 29)	26	17,3±2,9***#	9	30,0±1,7***	2	10,0±1,1
- виразкова хвороба (K 25, K 26)	2	1,3±0,2	6	2,9±0,7	-	-
- холецистит (K 81)	6	4,0±0,6	-	-	1	5,0±0,4
- панкреатит (K 85)	4	2,6±0,1	1	3,3±0,3	-	-
- апендицит (K 35)	12	8,0±2,1	2	6,7±0,6	-	-
- грижі різної локалізації (K 40-K 46)	18	12,0±1,1	-	-	-	-

Продовж. табл. 3.8

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас XIII. Хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини (M00-M99)	114	76,0±3,3###	4	13,3±1,6	-	-
- дорсопатії (M40-M54)	114	76,0±3,3###	4	13,3±1,6	-	-
Клас XIV. Хвороби сечостатевої системи (N00-N99)	48	32,0±2,1***#	12	40,0±1,4*	2	10,0±1,1
- цистит (N30)	8	5,3±1,3	3	10,0±1,2	-	-
- пієлонефрит (N11)	22	14,6±2,2**###	8	26,7±2,6*	2	10,0±1,1
- аномалії розвитку нирок (Q63)	6	4,0±0,6	1	3,3±0,3	-	-
- нефроптоз (N28.8)	12	8,0±2,1	-	-	-	-
Всього	598	398,6±2,5***###	95	279,4±3,7***	27	108,0±0,9

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1, 1.3 і контрольною-1 групою: ** – p<0,01 *** – p<0,001; між 1 групою і 1.3: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001.

У 1 групі серед соматичних захворювань лідирують хвороби системи кровообігу, складаючи 80,0±2,2 на 100 обстежуваних, тоді як в підгрупі 1.3 – 26,7±2,6, в контрольній-1 групі – 10,0±1,1 на 100 обстежуваних (p<0,001). Слід вказати, що хвороби вен 36,0±1,1 і пролапс мітрального клапана (ПМК) 16,0±2,9 на 100 обстежуваних зареєстровані лише у жінок з НДСТ. За даними літератури [104], при сполучно-тканинній дисплазії (СТД) відбувається зниження м'язової маси як в серцевій, так і окоруховій мускулатурі, формуючи кардіоваскулярні і офтальмологічні порушення [39, 99]. Друге рангове місце займають хвороби кістково-м'язової системи у жінок із СТД, складаючи 76,0±3,3, у пацієнток без НДСТ – 13,3±1,3 на 100 обстежуваних (p<0,001), у практично здорових їх немає. Третє – хвороби системи травлення 50,6±2,1 на 100 обстежуваних, така ж ситуація в підгрупі 1.3 50,0±4,3, тоді як в контрольній-1 групі в чотири рази рідше – 12,0±2,2 (p<0,001). Особливо слід виділити,

що лише в 1 групі виявлені грижі 12,0±1,1. Четверте – хвороби очей, зокрема, міопії 46,6±1,9 на 100 обстежуваних, в підгрупі 1.3 в 2 рази рідше – 20,0±2,3 (p<0,001). П'яте – хвороби нервової системи, нейроциркуляторна дистонія в 1 – 36,0±1,1 і підгрупі 1.3 – 33,3±1,4 на 100 обстежуваних, тоді як в контрольній-1 групі – 5,0±0,4 (p<0,001). Шосте – хвороби сечостатевої системи, складаючи 33,3±2,1, в підгрупі 1.3 – 40,0±4,1 на 100 обстежуваних, тоді як в контрольній-1 групі 10,0±1,1(p<0,001). Слід вказати, що нефроптоз виявлений лише у жінок з НДСТ – 8,0±2,1 на 100 обстежуваних. Сьоме – хвороби ендокринної системи, серед яких у жінок із СТД зустрічається ожиріння в кожної п'ятої (21,3±2,7), тоді як у пацієнток без НДСТ – в кожної третьої (30,0±1,7).

Частота соматичних захворювань у чоловіків в 2 рази рідше, ніж у жінок. На кожного чоловіка в основній групі доводиться по 2,1 соматичному захворюванню, тоді як в підгрупі 1.3 лише поодинці, в контрольній-1 – лише в кожного другого (табл. 3.9). Серед соматичної патології у чоловіків із СТД лідирують, як і у жінок, хвороби системи кровообігу, складаючи 62,2±1,2, в підгрупі 1.3 – 6,7±0,6 на 100 обстежуваних (p<0,001).

Таблиця 3.9

Структура соматичної патології чоловіків (M±m)

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас III. Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення, що втягують імунний механізм (D50-D89)	-	-	-	-	-	-
- анемії, пов'язані з харчуванням (D50-D53)	-	-	-	-	-	-
- пурпура та інші геморагічні стани (D69)	-	-	-	-	-	-
Клас IV. Хвороби ендокринної системи (E00-E90)	26	17,3±2,9*	4	13,3±1,3	-	-
- гіпотиреоз (E03)	6	4,0±0,6	1	3,3±0,3	-	-
- ожиріння (E66)	20	13,3±1,8	4	13,3±1,3	-	-

Продовж. табл. 3.9

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас VI. Хвороби нервової системи (G00-G99), інші захворювання і порушення нервової системи (G90 до G99)	34	22,6±2,6***	6	20,0±2,0***	2	10,0±1,1
- нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному типу (G90.8)	34	22,6±2,6***	6	20,0±2,0***	2	10,0±1,1
Клас VII. Хвороби ока та його придаткового апарату (H00-H59)	28	18,6±1,7***##	3	10,0±0,9	1	5,0±0,5
- міопія (H52.1)	28	18,6±1,7***##	3	10,0±0,9	1	5,0±0,5
Клас IX. Хвороби системи кровообігу (I 00-I 99)	94	62,2±1,2###	2	6,7±0,6	-	-
- артеріальна гіпертензія (ПО-115)	10	6,6±0,9	2	6,7±0,6	-	-
- артеріальні гіпотонія (195)	8	5,3±1,3	-	-	-	-
- пролапс мітрального клапану (134.1)	10	6,6±0,9	-	-	-	-
- хвороби вен (180-189), геморой (184)	66	44,0±1,9	-	-	-	-
Клас X. Хвороби органів дихання (J 00-J 99)	18	12,0±1,1	4	13,3±1,3	2	10,0±1,1
- хронічний трахеобронхит (J 40)	12	8,0±2,1#	1	3,3±0,3	1	5,0±0,4
- хронічний тонзиліт (J 35)	6	4,0±0,6#	3	10,0±0,9	1	5,0±0,4
Клас XI. Хвороби органів травлення (K00-K93)	68	45,3±2,2###	8	26,7±2,1	-	-
- ДЖВШ (K 82.8)	20	13,3±1,8#	3	10,0±0,9	1	5,0±0,4
- гастрит (K 29)	-	-	-	-	-	-
- виразкова хвороба (K 25, K 26)	4	5,3±1,3	1	3,3±0,7	-	-
- холецистит (K 81)	-	-	-	-	-	-
- панкреатит (K 85)	-	-	-	-	-	-
- апендицит (K 35)	18	12,0±1,1	4	13,3±1,3	-	-
- грижі різної локалізації (K 40-K 46)	22	14,6±2,2	-	-	-	-

Продовж. табл. 3.9

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Клас XIII. Хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини (M00-M99)	34	22,6±2,6##	1	3,3±0,3	-	-
- дорсопатії (M40-M54)	34	22,6±2,6##	1	3,3±0,3	-	-
Клас XIV. Хвороби сечо-статевої системи (N00-N99)	14	9,3±0,8	3	10,0±0,9	2	10,0±1,1
- цистит (N30)	-	-	-	-	-	-
- пієлонефрит (N11)	8	5,3±1,3#	3	10,0±0,9	2	10,0±1,1
- аномалії розвитку нирок (Q63)	2	1,3±0,1	-	-	-	-
- нефроптоз (N28.8)	4	2,6±0,1	-	-	-	-
Всього	316	210,6±4,8***###	30	100,0±2,6	9	45,0±0,9

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1, 1.3 і контрольною-1 групою: ** – $p<0,01$ *** – $p<0,001$; між 1 групою і 1.3: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$.

На захворювання вен і геморой (44,0±1,9), артеріальну гіпотонію (5,3±1,3), ПМК (6,6±0,9) страждали лише чоловіки 1 групи. Друге рангове місце посіли хвороби системи травлення – 45,3±2,2 на 100 обстежуваних, достовірно частіше зустрічалися в 1 групі по відношенню до підгрупі 1.3 – 26,4±2,1 ($p<0,001$). Лідируючим захворюванням були дискінезія жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) 13,3±1,8 на 100 обстежуваних чоловіків з НДСТ, тоді як в групі без НДСТ – 10,0±0,9 ($p<0,05$). У пацієнтів із СТД зареєстровані грижі різної локалізації 14,6±2,2 на 100 обстежуваних. Третє місце поділили хвороби нервової системи (нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом) і кістково-м'язової системи 22,6±2,6 на 100 обстежуваних чоловіків із СТД ($p<0,001$). Четверте – хвороби очей 18,6±1,7, в контрольній-1 групі – 10,8±0,9, в підгрупі 1.3 – 3,3±0,3 на 100 обстежуваних ($p<0,001$). П'яте – хвороби ендокринної системи 17,3±2,9 на 100 обстежуваних. Слід вказати, що кожен восьмий чоловік 1 і підгрупи 1.3 страждає ожирінням (13,3±1,8 і 13,3±1,3 відповідно). Слід вказати, що у прак-

тично здорових чоловіків були відсутні хвороби крові і кровообігу, шлунково-кишкового тракту, кістково-м'язової і сечостатевої систем.

Проведений аналіз захворювань жіночої репродуктивної системи (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних жінок (M±m)

Захворювання	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30		контр.-1 група, n=20	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Запальні захворювання шийки матки: цервіцит, ендоцервіцит (N72)	12	8,0±2,7	2	6,7±0,6	1	5,0±0,4
Інші запальні хвороби піхви і вульви (N76)	30	20,0±1,7***	6	20,0±2,3***	2	10,0±1,1
- вагініт (N76.0-76.1)	30	20,0±1,7***	6	20,0±2,3***	2	10,0±1,1
Незапальні хвороби жіночих органів (N80-N98)	132	88,0±4,2***	26	20,0±2,3***	2	10,0±1,1
- ендометріоз (N80)	36	24,0±3,4	6	20,0±2,3	-	-
- випадіння жіночих статевих органів (N81)	14	9,3±0,9	-	-	-	-
- уретроцеле, цистоцеле (N81.1)	14	9,3±0,9	-	-	-	-
- незапальні хвороби яєчника, маткової труби (N83)	24	16,0±2,9***	5	16,7±1,3*	1	5,0±0,4
- кісти яєчника (N83.0)	16	10,6±1,9**	4	13,3±1,3**	1	5,0±0,4
- апоплексія яєчника (N83)	8	5,3±1,8	2	6,7±0,6	-	-
- поліп жіночих статевих органів (N84)	22	14,6±2,8	5	16,7±0,9	-	-
Інші незапальні хвороби матки за винятком шийки матки (85):	36	24,0±3,4	7	23,3±1,6	-	-
- залозиста гіперплазія ендометрія (N85.0)	26	17,3±3,8	5	16,7±1,1	-	-
- внутрішньоматкові	10	6,6±0,8	2	6,7±0,6	-	-
Всього	344	229,3±4,8***###	62	206,7±5,6**	10	50,0±0,9

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1, 1.3 і контрольною-1 групою: ** – p<0,01 *** – p<0,001; між 1 групою і 1.3: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001.

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

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 групи – 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 СТД 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 порушеннями в гінекології, 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 має комплекс гормональних порушень, ведучих до нерегулярної овуляції або її відсутності (синдром полікістозу 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 – поділили незапальні захворювання матки (залозиста гіперплазія, внутрішньоматкові синехії) і генітальний ендометріоз,тим часом, достовірних відмінностей серед досліджуваних груп з інфертильністю не було ($p>0,05$), тоді як в контрольній-1 групі жінки не страждали ендометріозом. П'яте – запальні хвороби піхви у кожної п'ятої пацієнтки в 1 групі 30 (20,0±1,7), в контрольній-1 групі 4 (20,0±2,3), в підгрупі 1.3 – 2 (6,7±0,6) на 100 обстежуваних ($p<0,001$). Шосте належить незапальним захворюванням яєчника (кісти яєчника, апоплексія яєчника). У кожної шостої пацієнтки з безпліддям зустрічалися кісти яєчників ($p>0,05$), порів-

няно з практично здоровими (p<0,001). Сьоме – поліпи жіночих статевих органів у жінок з безпліддям на фоні НДСТ 14,6±2,8 і без неї -13,3±0,9 (p>0,05). Восьме – доброякісні новоутворення – міома матки. У кожної десятої пацієнтки з безпліддям в анамнезі міома матки, проте, достовірних відмінностей серед пацієнток з НДСТ і без ознак НДСТ виявлено не було (p>0,05). Дев'яте – належить неспроможності м'язів тазового дна – 6,4±0,7 на 100 обстежуваних. Слід вказати, що кожна десята пацієнтка з безпліддям і СТД страждає неспроможністю м'язів тазового дна (9,3±0,9 на 100 обстежуваних), тоді як у жінок без патології сполучної тканини даної патології не виявлено.

Нами виявлена висока частота первинного безпліддя при СТД 108 (72%). У 1 групі вторинне безпліддя зустрічається у кожної третьої пацієнтки. Аналізуючи попередні вагітності у пацієнток з вторинним безпліддям слід вказати, що найчастіше у них були позаматкові вагітності. В 64 % пацієнток незалежно від групи дослідження, тривалість безпліддя була більше 5 років (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Структура і тривалість безпліддя в досліджуваних подружніх пар (%)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30	
	абс.	%	абс.	%
Характер безпліддя				
Первинне	108	72,0	17	56,7
Вторинне	42	28,0	13	43,3
Всього	150	100,0	34	100,0
Тривалість безпліддя				
1-5 років	54	36,1	11	36,7
6-10 років	76	50,6	15	50,0
11 років і більше	20	13,3	4	13,3

Кожна друга подружня пара займається 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.

Основними причинами безпліддя були: трубно-перитонеальний чинник, безпліддя, що асоціюється ендометріозом I та II стадії, ендокринний чинник, пов'язаний з відсутністю овуляції (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Розподіл чинників безпліддя (%)

Фактор безпліддя	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30	
	абс.	%	абс.	%
Трубно-перитонеальний	82	54,7	16	53,3
Безпліддя, асоційоване з ендометріозом I та II ст.	20	13,3	4	13,3
Ендокринне безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції	48	32,0	10	33,3
Всього	150	100,0	30	100,0

У досліджуваних групах у кожної другої пацієнтки діагностовано трубно-перитонеальне безпліддя (у 1 – 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 групах немає. Лідируюче місце належить трубно-перитонеальному чиннику.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що розподіл подружніх пар на групи та підгрупи відповідає меті та завданням наукового дослідження.

3.2 Особливості психоемоційного стану та якості життя

Було вивчено психоемоційний стан 180 подружніх пар з безпліддям, що вступають до програми ЕКЗ. Проведено ретельне клініко-лабораторне і інструментальне обстеження, соціальне дослідження методом активного анкетування подружньої пари по тестах Спілбергера–Ханіна з оцінкою рівня особистісної і ситуативної тривожності, за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), по опитувальникові САН, а також оцінювали якість життя за оцінкою фізичного і психологічного компонента здоров'я жінок і чоловіків по анкеті оцінки якості життя SF-36 [111].

По тесту Спілбергера–Ханіна проведено диференційований вимір тривожності як особистістої властивості та як стан, пов'язаний з поточною ситуацією [131]. Особистісна тривожність характеризує індивідуальну міру схильності людини до стресів. Ситуативна тривожність дозволяє визначити інтенсивність дії тривоги. Показники тривожності оцінювали за бальною системою (менше 30 балів – низький рівень тривожності, від 30 до 44 – помірна, 45 і більше – висока) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Характеристика психоемоційного стану обстежуваних пар (тест Спілбергера–Ханіна) (M±m)

Показник тесту	1 група, n=150		Підгрупа 1.3, n=30	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
Особистісна тривожність	47,7±0,9***	40,0±1,1	42,3±1,1	38,2±0,8
Ситуативна тривожність	48,7±1,2***	45,3±0,8***	37,0±0,7	35,2±1,6

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 групою і підгрупою 1.3:: *** – $p<0,001$.

У жінок з безпліддям на фоні СТД відбувається посилювання психовегетативних порушень, що підтверджується нашим дослідженням. Виявлена достовірно висока особистісна тривожність у жінок з НДСТ, в середньому, 47,7±0,9 балу, ніж у пацієнток без неї (42,3±1,1) ($p<0,001$).

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 особистісної 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 (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Характеристика показників за госпітальною шкалою тривожності та депресії (HADS) (M±m)

Показник тесту	1 група, n=150		Підгрупа 1.3, n=30	
	жінки	чоловіки	жінки,	чоловіки
Рівень тривожності	9,3±1,2**	8,7±0,8***	6,0±0,4	5,1±0,5
Рівень депресії	8,8±0,9***	9,4±0,7***	5,6±0,8	4,7±1,1

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 групою і підгрупою 1.3: ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

Високий рівень тривожності зумовлений причиною низької вірогідності настання вагітності, що узгоджується з результатами сучасної літератури [48, 134]. Достовірно вище рівень тривоги і депресії у жінок з НДСТ (9,3±1,2 і 8,8±0,9 балу відповідно) порівняно з жінками без неї (6,0±0,4 і 5,6±0,8 балу відповідно) ($p<0,001$). Рівень тривожності й депресії достовірно вище у чоловіків із СТД і складає 8,7±0,8 і 9,4±0,7 балу відповідно ($p<0,001$). Депресивний компонент, мабуть, є віддзеркаленням особливості реагування пацієнта під час лікування безпліддя і залежить від типа особистості. Встановлена пряма кореляційна залежність помірного зв'язку ($R=0,33$ $p<0,05$) між тривалості безпліддя і рівнем депресії у жінок і у чоловіків ($R=0,28$; $p<0,05$). При оцінці якості життя звертає увагу, що всі показники шкал опитувальника SF-36 дещо знижені (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Характеристика якості життя подружніх пар (M±m)

Показник тесту	1 група, n=150		Підгрупа 1.3, n=30	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
Фізичний компонент здоров'я	55,2±0,5***	56,4±0,6***	66,6±0,6	67,0±0,3
Фізичне функціонування (PF)	82,6±1,6***	84,8±1,4***	93,8±1,8	93,6±1,1
Рольове функціонування, обумов-лене фізичним станом (RP)	87,9±1,3*	89,5±1,7	91,9±1,4	89,7±0,6
Інтенсивність болю (BP)	78,2±1,3***	76,2±1,8***	87,5±1,5	88,6±1,7
Загальний стан здоров'я (GH)	78,2±0,9***	79,8±1,0	100,0±1,2	80,4±1,5
Психологічний компонент здоров'я	50,4±0,9***	52,4±0,7***	62,0±0,9	61,5±0,6
Психічне здоров'я (MH)	60,9±1,5***	65,6±1,7***	78,0±1,7	73,0±1,4
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	76,3±2,3***	68,4±2,3***	92,1±1,4	86,2±2,3

Продовж. табл. 3.15

Показник тесту	1 група, n=150		Підгрупа 1.3, n=30	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
Соціальне функціонування (SF)	63,0±1,7***	64,3±1,4***	84,5±1,7	82,3±1,7
Життєва активність (VT)	67,6±1,4***	72,7±1,6	71,0±0,8	73,6±1,9

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 групою і підгрупою 1.3: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ *** – $p<0,001$.

При дослідженні оцінки якості життя фізичний компонент здоров'я (PH) у жінок 1 групи склав 55,2±0,5, що достовірно нижче, ніж у пацієнток підгрупи 1.3 – 66,6±0,6 балу ($p<0,001$). У чоловіків з НДСТ якість фізичного стану достовірно знижена 56,4±0,6 балу порівняно з чоловіками, що не мають патології сполучної тканини, – 67,0±0,3 ($p<0,001$). Оцінюючи рольове функціонування (RP), тобто вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, виявлено зниження активності у жінок з НДСТ, в середньому, до 87,9±1,3, порівняно з жінками без неї – 91,9±1,4 балу ($p<0,05$). Психологічний компонент здоров'я у пацієнток 1 групи відповідав, в середньому, 50,4±0,9, контрольної-1 групи – 62,0±0,9, у чоловіків відповідно 52,4±0,7 і 61,5±0,6 балу ($p<0,001$). Достовірно нижче якість загального стану здоров'я у пацієнток з НДСТ ($p<0,001$). У чоловіків статистично не значимо ($p>0,05$).

Оцінюючи вплив рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE), виявлено зниження активності в повсякденній діяльності у жінок 1 групи, в середньому, до 76,3±2,3 балу, життєвої активності – до 67,6±1,4, ($p<0,001$). У чоловіків з НДСТ виявлено зниження активності в повсякденній діяльності внаслідок емоційного стану, в середньому, до 68,4±2,3, у пацієнтів без НДСТ – 86,2±2,3 балу ($p<0,001$), у пацієнток з НДСТ зміни з компонентом соціального функціонування – до 63,0±1,7 ($p<0,001$). Слід звернути увагу, що у чоловіків 1 групи також на тлі ситуації в сім'ї достовірно було знижено соціальне функціонування, в середньому, до 64,3±1,4 ($p<0,001$).

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 виявлялися 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 та лікувально-профілактичних заходів.

3.3 Фенотипічні ознаки НДСТ

Спільно з терапевтом було проведено клінічне обстеження родинної пари, уточнення скарг, що включається, збір спадкового і родинного анамнезу, фенотипічне і фізикальне обстеження. У 150 жінок і у 150 чоловіків була оцінена частота зустрічання ознак НДСТ в подружній парі, з яких ті, що найчастіше зустрічаються приведені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Поширеність ознак НДСТ (%)

Показник	1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг
Астенічна статура	68	45,3	IV	90	60,0	I
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	32	21,3	IX	28	18,6	VIII
Нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному типу	54	36,0	V	34	22,6	VII
Геморой	22	14,6	XII	38	25,3	V
Гіпермобільність суглобів	38	25,3	VIII	42	28,0	IV
Грижі у дитинстві	24	16,0	XI	36	24,0	VI
Грижі різної локалізації	18	12,0	XIII	22	14,6	X
Деформація хребта	72	48,0	II	46	30,6	III
Дискінезія жовчовивідних шляхів	8	5,3	XVI	20	13,3	XI
Дорсопатії	114	76,0	I	34	22,6	VII

Продовж. табл. 3.16

Показник	1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг
Порушення прикусу	18	12,0	XIII	18	12,0	XII
Нефроптоз	12	8,0	XIV	4	2,6	XVI
Патологія зубів	10	6,6	XV	12	8,0	XII
Патологія органів зору	70	46,6	III	28	18,6	VIII
Патологія стопи	40	26,6	VII	52	34,6	II
Підвищена розтяжність шкіри	52	34,6	VI	24	16,0	IX
Приходящий суглобовий біль	24	16,0	XI	8	5,3	XV
Пролапас мітрального клапану	24	16,0	XI	10	6,6	XIII
Хронічний гастродуоденіт	26	17,3	X	8	5,3	XIV

На кожну пацієнтку доводилося по 4,9, на кожного чоловіка – 3,7 ознак НДСТ. Слід вказати, що у кожної другої жінки виявлена патологія зору і в кожної третьої проблеми в судинній системі. Серед чоловіків з наявністю НДСТ лідирують також порушення опорно-рухової системи, переважною поразкою стопи 52 (34,6%). В кожного другого патологія судинної системи. У пацієнток найпоширенішою ознакою СТД є дорсопатії 114 (76%), тоді як у чоловіків – астенічна статура 90 (60%). На другому ранговому місці – порушення опорно-рухового апарату переважно з деформацією хребта 72 (48,0%), у пацієнтів на другому ранговому місці патологія стопи 52 (34,6%). На третьому – патологія зору у 70 (46,6%) жінок, деформація хребта у 46 (36,0%) чоловіків. На четвертому – астенічна статура у 68 (45,3%) пацієнток, гіпермобільність суглобів у 42 (28,0%) чоловіків. На п’ятому – у кожної третьої жінки виявлена нейроциркуляторна дистонія, у 38 (25,3%) чоловіків геморой. На шостому – підвищена розтяжність шкіри у 52 (34,6%) жінок, у 36 (24,0%) чоловіків грижі в дитинстві. На сьомому – у 40 (26,6%) пацієнток

патологія стопи, тоді як у 34 (22,6%) пацієнтів нейроциркуляторна дистонія. На восьмому – у 38 (23,5%) жінок – гіпермобільність суглобів і у 28 (18,6%) чоловіків варикозне розширення вен. На дев'ятому – варикозне розширення вен у 32 (21,3%) пацієнток, у 24 (16,0%) пацієнтів підвищена розтяжність шкіри. На десятому – у 26 (17,3%) жінок хронічний гастродуоденіт, в 22 (14,6%) чоловіків – грижі різної локалізації. На одинадцятому – у 24 (16,0%) жінок наявність гриж в дитинстві, суглобові болі, що приходять, і пролапс мітрального клапана, тоді як у 20 (13,3%) чоловіків дискінезія жовчовивідних шляхів. На дванадцятому – проблеми з гемороєм у 22 (14,6%) пацієнток, у 18 (12,0%) чоловіків порушення прикусу. На тринадцятому місці – у 18 (12,0%) жінок грижі різної локалізації, у 10 (6,6%) чоловіків пролапс мітрального клапана.

СТД класифікували за ступенем тяжкості (табл. 3.17). По мірі вираженості фенотипічних ознак СТД [ ] у 89 (59,3%) пацієнток виявлена НДСТ легкого ступеня, в 61 (40,7%) – середнього ступеня, у 68 (45,3%) чоловіків діагностована легка і в 82 (56,7%) середнього ступеня тяжкості. За ступенем тяжкості диспластичного процесу відповідно до шкал значущості клінічних маркерів [33]: 67 (88,0%) пацієнтки мали легкий – 8 (12,0%) та помірнийо ступінь тяжкості, відповідно чоловіки 116 (77,3%) і 34 (22,7%).

Таблиця 3.17

Класифікація НДСТ за ступенем тяжкості (%)

Показник	Ступінь тяжкості – 1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	I	II	III	I	II	III
За ступенем вираженості фенотипічних ознак НДСТ	89 (59,3%)	61 (40,7%)	0	68 (45,3%)	82 (56,7%)	0
За ступенем тяжкості НДСТ по клінічним маркерам	67 (88,0%)	18 (12,0%)	0	116 (77,3%)	34 (27,0%)	0

Отже, при порівнянні клінічної характеристики було виявлені істотні відмінності при аналізі екстрагенітальної патології: так, у пацієнток із СТД

достовірно частіше зустрічалася дорсопатія, хвороби системи кровообігу, у чоловіків -порушення опорно-рухової системи, з переважною поразкою стопи і хвороби системи кровообігу. У подружній парі переважали фенотипічні прояви НДСТ з боку опорно-рухового апарату.

Слід зазначити, що універсальність сполучно-тканинного дефекту при НДСТ передбачає різноманітність вісцелярних змін (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Характеристика вісцелярних фенотипічних ознак НДСТ (%)

Показник	1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг
М’які вуха	84	56,0	I	88	58,6	II
Міопія	70	46,6	II	28	18,6	V
Астенічна статура	74	45,3	III	90	60,0	I
Гіпермобільність суглобів	34	22,6	IV	42	26,5	III
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	32	21,3	V	28	18,6	V
Пролапс мітрального клапану	24	16,0	VI	10	6,6	VII
Геморой	22	14,6	VII	38	26,3	IV
Неспроможність м’язів тазового дна	14	9,3	VIII	-	-	-
Дискінезія жовчовивідних шляхів	8	5,3	IX	20	7,5	VI

Серед вісцелярних фенотипічних ознак НДСТ перше рангове місце займали м’які вуха – у 84 (56,0%) жінок, у 90 (60,0%) чоловіків переважала астенічна статура. Друге – міопія у 70 (46,6%) жінок, тоді як у 88 (58,6%) чоловіків м’які вуха. Третя – астенічна статура у 74 (45,5%) жінок і у 42 (26,5%) чоловіків гіпермобільність суглобів. Четверте – гіпермобільність суглобів – в 34 (22,6%) у пацієнток і у 38 (25,3%) чоловіків геморой.

На п’ятому ранговому місці було варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 28 (18,6%) чоловіків і у 32 (21,3%) жінок. На шостому – порок мітрального клапану (ПМК) у 24 (16,0%) пацієнток і у 20 (7,5%) чоловіків дискінезія жовчовивідних шляхів (ДЖВШ). Чоловіки з НДСТ частіше характеризувалися астенічною статурою (60,0%), ніж жінки (45%). Звертає увагу, що у жінок із СТД в 2,5 разу частіше виявлена патологія зору 70 (46,6%), ніж у чоловіків 28 (17,7%), ПМК у жінок 24 (16,0%) і у чоловіків 10 (6,0%) і нефроптоз відповідно 12 (8,0%) і 4 (2,6%). У три рази частіше 26 (17,3%) жінки страждали хронічним гастродуоденітом в порівнянні з чоловіками 8 (5,3%). Проблеми з гемороєм в два рази частіше були у чоловіків 38 (25,3%), ніж у жінок 22 (14,6%).

Частота локомоторних фенотипічних ознак по статі в подружній парі не відрізняється (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Характеристика локомоторних фенотипічних ознак НДСТ у жінок і чоловіків (%)

Показник	1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг
Сколіоз	70	46,7	I	40	26,6	II
Деформації грудної клітини	2	1,3	V	6	4,0	V
Плоскостопість	40	26,6	II	52	34,6	I
Порушення прикусу	18	12,0	III	18	12,0	III
Патологія зубів	10	6,6	IV	12	8,0	IV

Нами виявлено, що проблема з опорно-руховою системою частіше у жінок – 120 (80,0%), ніж у чоловіків 98 (65,3%). Кожна третя жінка з НДСТ (62 (41,3%)) цей стан пов’язувала з фізичною активністю. При тому в перших

переважала поразка хребта 62 (41,3%), в других – стопи 52 (34,6%). Проблема із зубами залишалася актуальною для обох подружжя.

Шкірна фенотипічна ознака НДСТ частіше виявлена у жінок (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Характеристика шкірних фенотипічних ознак НДСТ у жінок і чоловіків (%)

Показник	1 група, n=150					
	жінки			чоловіки		
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг
Підвищене розтягнення шкіри	48	32,0	I	24	15,1	II
Тонка ранима шкіра	32	23,1	II	20	13,3	IV
Грижі різної локалізації:	18	12,0	V	22	14,6	III
- в тому числі після операцій	10	6,6	VI	12	8,0	VI
- грижі у дитинстві	24	16,0	III	36	24,0	I
- атрофічні рубці	20	13,3	IV	16	10,6	V

Серед шкірних фенотипічних ознак НДСТ переважала у жінок (48 (32,0%)) підвищена розтяжність шкіри, яка зустрічалася в два рази частіше, ніж у чоловіків (24 (15,1%)). У чоловіків лідируючою ознакою шкірних проявів СТД були грижі в дитинстві (36 (24,0%).

Отже, в подружній парі переважала I ступінь тяжкості НДСТ. З вісцелярних фенотипічних ознак у жінок переважали м’які вуха (56,0%), міопія (46,6%), астенічна статура (45,3%), у чоловіків – астенічна статура (60,0%), м’які вуха (58,6%), гіпермобільність суглобів (26,5%); з локомоторних – у жінок переважав сколіоз (46,7%) і плоскостопість (26,6%), у чоловіків плоскостопість (34,6%), сколіоз (26,6%); провідними шкірними ознаками – у жінок була підвищена розтяжність шкіри (32,0%), у чоловіків грижі в дитинстві (24,0%). Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

3.4 Особливості розвитку ембріонів у пацієнток із НДСТ

Враховуючи вплив цинку і магнію на якість соматичного і репродуктивного здоров'я у жінок із СТД і безпліддям, 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 вираженості, 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 в 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.

За результатами дослідження концентрації магнію в СК у пацієнток з безпліддям незалежно від патології сполучної тканини достовірно в підгрупах не відрізнялася (p>0,05) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Концентрація іонів магнію і цинку в СК в овуляторну фазу (M±m)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30	Контр.-1 група, n=20
	1.1 підгр., n=75	1.2 підгр., n=75		
Рівень магнію ,ммоль/л	0,83±0,02	0,82±0,06	0,83±0,02	0,84±0,02
Рівень цинку, мкмоль/л	12,9±0,8###***	9,6±0,2***	11,8±0,2	12,0±0,6

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 і іншими підгрупами: *** – p<0,001; між підгрупами до і після лікування: ### – p<0,001.

Концентрація магнію в досліджуваних групах, в середньому, була від 0,82 ммоль/л до 0,84 ммоль/л. Достовірних відмінностей в концентрації іонів магнію в СК в підгрупах не отримано (p>0,05).

Концентрація цинку в досліджуваних підгрупах в СК, в середньому, була від 9,6 мкмоль/л до 12,9 мкмоль/л. Концентрація цинку в СК у пацієнток основної групи 9,6±0,2 мкмоль/л була достовірно нижче по відношенню до пацієнток підгрупи 1.3 – 11,8±0,2 і контрольній групі 12,0±0,6 мкмоль/л ($p<0,001$). Рівень цинку в 1.1 підгрупі (12,9±0,8 мкмоль/л) достовірно зростав ($p<0,001$).

Достовірно вище концентрація магнію у ФР у пацієнток 1.1 підгруп 0,96±0,03, порівняно з 1.2 підгрупою 0,83±0,02 ммоль/л ($p<0,001$) (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Концентрація іонів магнію і цинку у фолікулярній рідині в овуляторну фазу (M±m)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30
	1.1 підгр., n=75	1.2 підгр., n=75	
Рівень магнію. ммоль/л	0,96±0,03###	0,83±0,02**	0,91±0,03
Рівень цинку. мкмоль/л	11,8±0,5###	7,2±0,2**	12,0±0,6

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 і іншими підгрупами: ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; між підгрупами до і після лікування: ### – $p<0,001$.

У пацієнток 1.1 підгруп достовірно вище концентрація іонів цинку у ФР 11,8±0,2 по відношенню до 1.2 – 7,2±0,2 мкмоль/л ($p<0,001$). З огляду на те, що цинк є учасником біохімічних реакцій, відіграючи одну з головних ролей в синтезі ДНК і діленні клітин, що призводить до стабілізації структури РНК, ДНК, рибосом, дефіцит цинку порушує не лише ремоделювання колагену в сполучній і кістковій тканині, але і впливає на якість ооцитів, запліднення і розвиток ембріона [43, 139]. Ефект впливу іонів магнію на сполучну тканину полягає в стабілізації тих, що не кодують РНК. При недостатності магнію збільшується число дисфункціональних молекул тРНК, в результаті сповільнюється загальна швидкість білкового синтезу. На даному етапі, грунтуючись на літературних даних, ми вже можемо передбачити відмінності у розвитку ембріонів у пацієнток із СТД і без неї [39, 151].

Всім пацієнткам з безпліддям (n=180) проводилася контрольована овріальна стимуляція з врахуванням овріального резерву (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Характеристика овріального резерву (M±m)

Показник	1 група, n=150	1.3 підгрупа, n=30	Контр.-1 група, n=20
базальний рівень ФСГ, мМО/л	10,2±1,1*	9,9±1,2	7,3±0,9
базальний рівень ЛГ, мМО/л	6,3±0,8	7,1±0,7	5,3±0,6
естрадіол, пг/мл	33,0±1,2***	38,3±1,1	42,0±0,9
концентрація АМГ, нг/мл	2,2±0,2*	3,0±0,3	4,2±0,4
кількість антральних фолікулів	10,0±1,0*	12,0±1,4	16,0±1,8

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 і іншими підгрупами:
* – p <0,05; ** – p <0,01. *** – p < 0,001

Аналіз овріального 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 ганадтропіну в СК.

Якість отриманих ооцитів, запліднення і розвиток ембріонів оцінювали в ембріологічній лабораторії. Загальна характеристика яйцеклітин і ембріонів грунтувалася на оцінці окремих параметрів (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Характеристика раннього дроблення і якості ембріонів (M±m)

Показник	1 група, n=150	1.3 підгрупа, n=30	Контр.-1 група, n=20
Кількість ооцитів	5,0±0,5	3,5±0,0	6,4±0,6
Кількість зрілих ооцитів (M II ооцит)	4,8±0,4#	2,6±0,3**	5,4±0,5
Кількість незрілих ооцитів (M I ооцит)	0,6±0,1#	1,1±0,1	0,8±0,1
Кількість GV – незрілий диплоїдний ооцит	0,4±0,05	0,5±0,04	0,5±0,06
Раннє дроблення	5,2±0,3###	3,3±0,3	4,8±0,5
Кількість аномальних запліднень	0,6±0,02	0,7±0,01	0,3±0,01
Число ембріонів на третю добу	5,3±0,2###	1,7±0,2	5,0±0,6
Високоякісні ембріони на п’яту добу	4,0±0,2###	0,5±0,02**	3,8±0,3
Ембріони мінімальної якості на п’яту добу	0,2±0,08**	0,3±0,01	0,9±0,03

Примітка. Достовірність відмінностей показників між підгрупами 1.3 та 1.1: ** – $p<0,01$; між підгрупами лікування: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$

Під час пункції фолікулів від кожної пацієнтки 1.1 підгруп отримано 5,0±0,5, 1.2 – 3,5±0,3 ооцитів ($p>0,05$). Достовірно частіше були отримані зрілі яйцеклітини у пацієнток 1.1 підгруп (4,8±0,5) порівняно з пацієнтками 1.2 підгруп (2,9±0,3) ($p<0,05$). У пацієнток 1.1 підгруп в два рази менше отримано незрілих ооцитів (0,6±0,02) порівняно з пацієнтками 1.2 підгруп (1,1±0,03) ($p<0,05$). Раннє дроблення ембріона служить хорошою прогностичною ознакою, оскільки частота імплантації таких ембріонів вища, ніж при пізньому дробленні. Раннє дроблення зафіксоване в трьох досліджуваних підгрупах, проте достовірно частіше у пацієнток 1.1 підгруп (5,2±0,3) і підгрупи 1.3 (4,8±0,5), ніж в 1.2 підгрупі (3,3±0,3) ($p<0,001$).

Достовірної різниці в розвитку ембріонів у пацієнток 1.1 підгруп не спостерігалося по відношенню до підгрупі 1.3 (p>0,05). Слід зазначити, що кількість аномальних запліднень у всіх підгрупах була приблизно однаковою (p>0,05). Загальне число ембріонів на третю добу в 1.2 підгрупі лікування склало 1,7±0,2, що було достовірне менше, ніж в 1.1 підгрупі (5,3±0,2) (p<0,001). Слід зазначити, що у пацієнток 1.1 підгруп, в період від раннього дроблення до третьої доби, розвивалися всі ембріони (100%), тоді як в 1.2 підгрупі – 50%. Загальне число високоякісних ембріонів на п'яту добу в 1.1 підгрупі – 4,0±0,2, що достовірне більше 1.2 підгрупи – 0,5±0,02 (p<0,001).

Отже, іони магнію і цинку беруть участь в більш ефективному дозріванні ооцитів, що об'єктивно позитивно впливає на подальший розвиток ембріонів, що підтверджується результатами досліджень.

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 підгрупою і 1.3 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 підгруп (n=75) достовірно частіше були перенесені високоякісні ембріони (p<0,001). Тоді як жінкам 1.2 підгруп можливості вибору ембріона не було: 8 (10%) пацієнткам перенесені високоякісні ембріони, в 56 (70%) – ембріони низькоїої Повільне дроблення негативно впливає на розвиток ембріонів до стадії бластоцисти, а також на її імплантацію. Ми бачимо, що у пацієнток 1.2 підгруп якості, у 16 (20 %) пацієнток перенесення було скасоване, унаслідок 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 внутрішньоматкового ембріону – ембріонів ультрасонографічним методом.

Результати перенесення ембріонів приведені в таблиці 3.25. Достовірно частіше клінічна вагітність зафіксована у пацієнток 1.1 підгруп 42,8±2,8 на 100 обстежуваних ($p<0,001$). Слід відзначити, що кожна друга з них мала клінічну вагітність.

Таблиця 3.25

Клінічні результати програми ЕКЗ і ПЕ на перенесення ембріонів* у пацієнток з НДСТ

Показник	1 група, n=139	
	I підгрупа, n=75	II підгрупа, n=64
Негативний результат	37,2±2,6###	56,3±2,2
Біохімічна вагітність	20,0±0,9##	15,6±1,2
Частота настання вагітності за даними УЗД (клінічна вагітність)	42,8±2,8###	28,1±0,9

Примітки:
1. * – проаналізовані лише результати з перенесенням ембріонів;
2. Достовірність відмінностей показників між підгрупами спостереження: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$.

Достовірно частіше преклінічні втрати (біохімічна вагітність) відбувалися у пацієнток 1.2 підгруп (15,6±1,2) порівняно з 1.1 підгрупою (20,0±0,9) ($p<0,01$).

Клінічні результати програми ЕКЗ на пункцію у спостережуваних пацієнток представлені в таблиці 3.26. 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 відповідають загальноприйнятим показникам [40]. 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) ($p<0,001$).

Таблиця 3.26

Клінічні результати програми ЕКЗ і ПЕ (на пункцію) (100 обстежуваних)

Показник	1 група, n=150						1.3 підгрупа, n=30	
	всього, n=150		1.1 підгрупа, n=75		1.2 підгрупа, n=75			
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Негативний результат	78	52,0±3,1	26	37,2±2,6**	52	65,0±2,3**	18	52,9±2,8
Біохімічна вагітність	24	16,0±1,3	14	20,0±0,9*###	10	12,5±1,1	5	14,7±1,6
Клінічна вагітність	48	32,0±2,6	30	42,8±2,8*###	18	22,5±2,3*	11	32.4±2,5

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 групою підгрупами:
* – p<0,05; ** – p<0,01 *** – p<0,001; між підгрупами: ### – 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 нижче (p<0,01).

Встановлено, що настання вагітності у спостережуваних пацієнток залежало від концентрації цинку і магнію в СК і фолікулярній рідини в овуляторну фазу менструального циклу (табл.3.27).

Таблиця 3.27

Концентрація магнію і цинку в СК і ФР в овуляторну фазу (M±m)

Показник	1 група, n=150			
	СК		ФР	
	рівень магнію, ммоль/л	рівень цинку, мкмоль/л	рівень магнію, ммоль/л	рівень цинку, мкмоль/л
Негативний результат (n=78)	0,89±0,03	9,6±0,2	0,83±0,02###	7,2±0,2###
Біохімічна вагітність (n=24)	0,84±0,02	12,0±0,1***	0,92±0,03*#	10,6±0,3***###
Клінічна вагітність (n=48)	0,83±0,02	12,7±0,8***	0,96±0,03*** ###	11,8±0,2**

Примітки. Показник порівняння концентрації Mg^{2+} і Zn^{2+} в СК і ФР статистично значимі * p<0,05 ** p <0,01 *** p < 0,001 і між підгрупами # p<0,05, ### p<0,001.

Нами встановлено, що у жінок 1.1 підгруп при нормальному від 0,80 до 0,87 ммоль/л рівні магнію і при нормальному від 12,5 до 13,4 мкмоль/л рівні цинку в СК, а також в 1.3 підгрупі настала вагітність, підтверджена ультразвуковим дослідженням.

В овуляторну фазу менструального циклу рівень магнію в СК варіює від 0,83±0,02 до 0,89±0,03 ммоль/л, у ФР – від 0,83±0,02 до 0,96±0,03 ммоль/л, концентрація цинку відповідно від 9,6±0,2 до 12,7±0,8 мкмоль/л і від 7,2±0,2 до 11,8±0,2 мкмоль/л.

У пацієнток із СТД концентрація магнію в СК в середньому 0,89±0,03 ммоль/л і ФР 0,83±0,03 ммоль/л, а також відповідно цинку 9,6±0,2 мкмоль/л і 7,2±0,2 мкмоль/л для зачаття і настання вагітності недостатня. Достовірно вище при концентрації магнію в СК 0,84±0,02 ммоль/л і у ФР 0,92±0,03 ммоль/л ($p<0,05$) настає преклінічний спонтанний викидень. При збільшенні рівня цинку в СК, в середньому, до 12,0±0,1 мкмоль/л і ФР – 10,6±0,3 мкмоль/л ($p<0,001$) настає біохімічна вагітність. Концентрація магнію у ФР достовірно зростає до 0,96±0,03 ммоль/л ($p<0,001$), у СК – 0,83±0,02 ммоль/л при пролонгованій вагітності, діагностованій на УЗД. Клінічна вагітність настає при підвищенні середньої концентрації цинку в СК 12,8±0,3 мкмоль/л ($p<0,001$) і у ФР -11,8±0,2 мкмоль/л ($p<0,01$).

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 іонів 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.

Вплив концентрації магнію і цинку на результативність циклів ЕКЗ і ПЕ у пацієнток із СТД представлені в таблиці 3.28.

Таблиця 3.28

Концентрація магнію і цинку в СК і ФР в овуляторну фазу (пункція фолікулів) у жінок з НДСТ в програмі ЕКЗ і ПЕ (M±m)

Показник	1 група, n=150						контр.-1 група, n=20
	1.1 підгрупа, n=75			1.2 підгрупа, n=75			
	негативний результат	біохім. вагітність	клінічна вагітність	негативний результат	біохім. вагітність	клінічна вагітність	
Рівень магнію у СК, ммоль/л	0,93± 0,01*	0,84± 0,02	0,85± 002	0,86± ,03	0,81± 0,02	0,83± 0,0	0,84± 0,02
Рівень цинку у СК, мкмоль/л	11,6± 0,2*	12,0± 0,2*	13,2± 0,5	7,2± 0,3**#	11,8± 0,9	12,0± 0,3	12,0± 0,6
Рівень магнію у ФР, ммоль/л	0,85± 0,02*	0,93± 0,03*	0,97± 0,0	0,78± 0,02	0,89± 0,04##	0,96± 0,03**	-
Рівень цинку у ФР, мкмоль/л	7,4± 0,3	11,0± 0,4*	12,8± 0,7**	6,8± 0,5	10,3± 0,3**	11,0± 0,2**	-

Примітка. Достовірність відмінностей показників між підгрупами: *– p<0,05; ** – p<0,01 *** – p<0,001; достовірність відмінностей показників 1.2 підгруп і контр.-1 групи: # – p<0,05; ## – p<0,01, ### – p<0,001.

При пониженій концентрації магнію (0,78±0,02) і цинку (6,8±0,5) у ФР, нормальному рівні магнію (0,86±0,03) і пониженій концентрації цинку (7,2±0,3) в СК сповільнюється дроблення, відбувається відставання в розвитку ембріонів, що дає негативний результат програми ЕКЗ (p<0,01). Нормальна концентрація магнію 0,84±0,02 ммоль/л і цинку 12,0±0,2 мкмоль/л в СК і відповідно 0,93±0,03 ммоль/л і 11,0±0,4 мкмоль/л у ФР дає біохімічну вагітність.

Рівень магнію 0,85±0,02 ммоль/л і цинку 13,2±0,5 мкмоль/л в СК і відповідно 0,97±0,05 ммоль/л і цинку 12,8±0,7 мкмоль/л у ФР дає клінічну вагітність.

Взаємовідношення концентрацій магнію і цинку в СК і ФР і їх вплив на результат програми ЕКЗ і ПЕ показано в таблицях 3.29.

Таблиця 3.29

Кореляція рівнів магнію і цинку в СК і ФР

Показник	Різниця середніх величин	T	p
Магній			
Негативний результат (n=78)	0,08	2,22	p<0,01
Біохімічна вагітність (n=24)	0,08	2,22	p<0,01
Клінічна вагітність (n=48)	0,13	3,61	p<0,001
Цинк			
Негативний результат (n=78)	2,4	8,6	p<0,001
Біохімічна вагітність (n=24)	1,4	4,52	p<0,001
Клінічна вагітність (n=48)	1,0	2,78	p<0,001

Нами виявлено:

- при концентрації магнію від 0,70 до 1,1ммоль/л в СК по відношенню до такої у ФР від 0,70 до 0,96 ммоль/л (p<0,001) ми отримали 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 ми отримали біохімічну вагітність: зростання (-ХГЛ і 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 вагітність прогресує лише при відношенні концентрації магнію в СК до такої у ФР 1:1,2;

- 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, ми отримали 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 ми отримали 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.

Ми провели аналіз концентрації іонів магнію і цинку в СК і ФР залежно від ступеня вираженості НДСТ (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

Концентрація магнію і цинку в СК і ФР в овуляторну фазу залежно від ступеня вираженості НДСТ (M±m)

Показник	1 група, n=150		1.3 підгрупа, n=30	Контр.-1 група, n=20
	I ступінь, n=89	II ступінь, n=61		
Магній у СК, ммоль/л	0,85±0,02	0,82±0,03	0,83±0,02	0,84±0,02
Цинк у СК, мкмоль/л	10,5±0,6***	9,4±0,4***	11,8±0,2	12,0±0,6
Магній у ФР, ммоль/л	0,83±0,02	0,81±0,03	0,84±0,03	-
Цинк у ФР, мкмоль/л	9,8±0,5	9,0±0,4	12,2±0,8	-

Примітка. Достовірність відмінностей показників між 1 групою і контрольною: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ *** – $p<0,001$; між 1 групою і 1.3 підгрупою: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### –$p<0,001$.

При дослідженні концентрації іонів магнію в СК у жінок з безпліддям достовірних відмінностей концентрації Mg^{2+} СК у пацієнток з НДСТ I і II ступенем тяжкості і без НДСТ не спостерігалося ($p>0,05$). Концентрація Zn^{2+} СК у жінок з безпліддям на фоні НДСТ достовірно нижче порівняно з такими без ознак НДСТ ($p<0,05$) і особливо це виражено при II ступені тяжкості НДСТ ($p<0,001$). Особливо різко понижена Zn^{2+} ФР порівняно з I ступенем ($p<0,001$).

Отже, пацієнтки з безпліддям і НДСТ мають дефіцит іонів магнію і цинку як в СК, так і у ФР.

При вивченні репродуктивного анамнезу виявлена кореляційна залежність між НДСТ I ступеня тяжкості і концентрацією Mg^{2+} в СК ($R=0,31$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – пряма, сила – помірна; між НДСТ II ст. і концентрацією Mg^{2+} в СК ($R=0,65$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – пряма, сила – помірна. Є кореляція НДСТ I ст. і концентрацією Zn^{2+} в СК ($R=0,13$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – пряма, сила зв'язку слабка; кореляція НДСТ II ст. і концентрацією Zn^{2+} в СК ($R=-0,525$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотна, сила зв'язку помірна.

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 – пряма, сила зв'язку – помірна; між НДСТ II ступеня і концентрацією Mg^{2+} ФР ($R=0,27$; $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – пряма, 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 – пряма, сила зв'язку – помірна; між НДСТ II ступеня і концентрацією Zn^{2+} ФР ($R=-0,53$ $p<0,05$), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотна, 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.

3.5 Тактика прогнозування ефективності допоміжних репродуктивних технологій

Ми провели дослідження частоти фенотипічних ознак СТД серед соматичної патології у наших пацієнтів по виявленню чинників ризику розвитку безпліддя в подружній парі. У пацієнтів групи спостереження порівняно з практично здоровими, моделі поширення відношення шансів оцінювали вплив ознак соматичної патології на виникнення безпліддя. Для оцінки чинників ризику розвитку безпліддя у жінок досліджуваних груп проведений розрахунок відношення шансів (ВШ) з розрахунком довірчих інтервалів.

Аналіз впливу несприятливих показників соматичного здоров'я, як чинників ризику при оцінці шансу розвитку жіночого чинника безпліддя у жінок із СТД, показаний в таблиці 3.31.

Таблиця 3.31

Розподіл оцінки шансів соматичної патології

Захворювання	1 група, n=150			n=30			ВШ	95% ДІ (CI)	Станд. похибка
	абс.	M±m	ранг	абс.	M±m	ранг			
Дорсопатії (M40-M54)	114	76,0±3,3	I	4	11,7±,6	III	23,75	7,83-71,96	0,56
Міопія (H52.1)	70	46,6±1,9	II	7	20,5±2,3	II	3,37	1,38-8,22	0,45
Артеріальна гіпотонія (I95)	12	8,0±0,8	IV	2	5,8±0,5	IV	1,39	0,29-6,52	0,78
Пурпура та інші геморагічні стани (D69)	12	8,0±0,8	IV	2	5,8±0,5	IV	1,39	0,29-6,52	0,78
Аномалії розвитку нирок (Q63)	6	4,0±0,4	V	1	2,9±0,3	V	1,37	0,16-11,81	1,10
Нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному типу (G90.8)	54	36,0±1,1	III	11	32,3±1,4	I	1,17	0,53-2,59	0,40

У жінок із СТД перше рангове місце займають дорсопатії 76,0±3,3; друге – міопія 46,6±1,9; третє – нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом 36,0±1,1; четверте – артеріальна гіпотонія і пурпуру, інші геморагічні стани 8,0±2,1; п'яте – аномалії розвитку нирок 4,0±0,6.

У пацієнток 1.3 підгрупи на першому місці – нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом 32,3±1,4, частота якої не відрізняється від 1 групи; на другому – міопія 20,5±2,3, але по відношенню до 1 групи в 2,3 разу виявлена рідше; на третьому – дорсопатії 11,7±1,6, які зустрічаються в 7 разів менше, ніж у пацієнток з НДСТ; на четвертому – артеріальна гіпотонія і пурпура, інші геморагічні стани 5,8±0,5, частота яких в 1,3 разу рідше обстежуваних 1 групи; п'яте – аномалії розвитку нирок 2,9±0,7, що в 1,3 разу менше, ніж у жінок з НДСТ.

Найсильніший вплив на виникнення безпліддя у пацієнток з НДСТ надають: дорсопатії (ВШ=23,750, ДІ 95% 7,83 – 71,96, S=0,56), міопія (ВШ=3,37, ДІ 95% 1,38 – 8,22, S=0,45), артеріальна гіпотонія і пурпура (ВШ=1,39, ДІ 95% 0,29 – 6,52, S=0,78), аномалії розвитку нирок (ВШ=1,37, ДІ 95% 0,16 – 11,81, S=1,10), нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом (ВШ=1,17, ДІ 95% 0,53 – 2,59, S=0,40).

Отже, встановлено п'ять значимих чинників ризику розвитку безпліддя у жінок із НДСТ.

Проведений порівняльний аналіз соматичного здоров'я чоловіків із СТД і без неї (табл. 3.32). У пацієнтів 1 групи перше рангове місце займають хвороби травлення: виразкова хвороба, ДЖВШ, апендицит 60,0±2,2; друге – в рівній пропорції дорсопатії і нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом 22,6±2,6; третє – міопія 18,6±1,7; четверте –хвороби дихання – 12,0±1,1. У чоловіків 1.3 підгрупи на першому місці теж захворювання органів травлення 32,3±1,4, але по відношенню до 1 групи зустрічається в 1,9 разів рідше; на другому – нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним типом 20,5±2,0 частота якої така ж, як в 1 групі; на третьому – хвороби дихання 11,7±1,1, частота захворювань не відрізняється від пацієнтів з НДСТ, на

четвертому – міопія 8,8±0,9, але по відношенню до основної групи зустрічається в 2,2 разу рідше; на п'ятому – дорсопатії 2,9±0,2, частота яких в 7,1 разу рідше.

Таблиця 3.32

Розподіл оцінки шансів соматичної патології в чоловіків із НДСТ і без НДСТ

Захворювання	1 група, n=150			n=30			ВШ	95% ДІ (CI)	Станд. похибка
	абс.	M±m	ранг	абс.	M±m	ранг			
Дорсопатії (M40-M54)	34	22,6±2,6	II	1	2,9±0,2	V	9,67	1,27-73,34	1,03
Хвороби органів травлення (K00-K93): виразкова хвороба (K25), ДЖВШ (K82.8), апендицит (K35)	90	60,0±2,2	I	11	32,3±1,4	I	3,13	1,42-6,90	0,40
Міопія (H52.1)	28	18,6±,7	III	3	8,8±0,9	IV	2,37	0,67-8,31	0,64
Нейроциркуляторна дистонія по гіпотонічному типу (G90.8)	34	22,6±2,6	II	7	20,5±2,0	II	1,13	0,45-2,82	0,46
Хвороби органів дихання (J00-J99): хр. трахеобронхіт (J40), хр. тонзиліт (J35)	18	12,0±1,1	IV	4	11,7±1,1	III	1,02	0,32-3,24	0,58

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).

Хвороби органів дихання (хронічний трахеобронхіт, хронічний тонзиліт) не надають жодної дії на вірогідність результату.

Отже, встановлено, що у чоловіків із НДСТ характеризуються високим рівнем соматичної патології.

Проведений аналіз негативного впливу показників репродуктивного здоров'я, як чинників ризику при оцінці шансу розвитку безпліддя у жінок із СТД (табл. 3.33).

Таблиця 3.33

Розподіл оцінки шансів гінекологічної патології

Захворювання	1 група, n=150			n=30			ВШ	95% ДІ (CI)	Станд. похибка
	абс.	M±m	ранг	абс.	M±m	ранг			
Хр. сальпінгіт і оофорит (N70.1)	62	41,3±4,2	I	9	26,4±2,1	II	1,95	0,85-4,48	0,42
Запальна хвороба матки, крім шийки матки (N71)	46	30,6±3,1	III	8	23,5±1,6	III	1,43	0,60-3,41	0,44
Ендометріоз (N80)	36	24,0±2,4	IV	7	20,5±2,3	IV	1,21	0,48-3,03	0,46
Внутрішньоматкові синехії (N85.6)	1	6,6±0,6	VIII	2	5,8±0,6	VII	1,14	0,23-5,47	0,79
Міома матки (D25)	14	9,3±0,9	VII	3	8,8±0,9	VII	1,06	0,28-3,92	0,66
Дисфункція яєчників (E28)	48	32,0±3,1	II	11	32,3±1,4	I	0,98	0,44-2,18	0,40
Залозиста гіперплазія ендометрія (N85.0)	26	17,3±1,8	V	6	17,6±1,7	V	0,97	0,36-2,60	0,49
Кісти яєчника (N83.0-N83.2)	16	10,6±1,0	VI	4	11,7±1,1	VI	0,89	0,25-3,20	0,65

У пацієнток з безпліддям на фоні СТД перше рангове місце серед гінекологічної патології займає хронічний сальпінгіт і оофорит 41,3±4,2; друге – нейроендокринні дисфункції яєчників 32,0±3,1; третє – хронічний ендометрит 30,6±3,1; четверте – ендометріоз 24,0±2,4; п'яте – залозиста гіперплазія ендо-

метрія 17,3±1,8; шосте – кісти яєчників 10,6±1,0; сьоме – міома матки 9,3±0,9; восьме – внутрішньоматкові синехії 6,6±0,6.

У жінок 1.3 підгрупи перше рангове місце займають дисфункції яєчників 32,3±1,4, частота яких не відрізняється від 1 групи; друге – хронічний сальпінгоофорит 26,4±4,1, зустрічається в 1,5 разу рідше по відношенню до 1 групи; третє – хронічний ендометрит 23,5±1,6, частота якого в 1,3 разу рідше; четверте – ендометріоз 20,5±2,3, частота якого однакова з 1 групою; п'яте – залозиста гіперплазія ендометрія 17,6±1,7; шосте – кісти яєчників 11,7±1,7; сьоме – міома матки 8,8±0,9; восьме – внутрішньоматкові синехії 5,8±0,6.

Аналізуючи 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 і підгрупах не відрізняються.

Отже встановлено, що в подружніх парах 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 у жінок з безпліддям лідирують запальні хвороби жіночих статевих органів.

Прогнозування результату лікування безпліддя методом ЕКЗ є складним завданням для акушера-гінеколога. В даний час математичне прогнозування в медицині для вирішення поставлених завдань залишається актуальним. Завданням для побудови математичної моделі є створення простого способу, що дозволяє дати рекомендації по лікуванню жіночого безпліддя для настання вагітності в програмі ЕКЗ і ПЕ.

У пацієнток з НДСТ, які пройшли курс лікування макро- і мікроелементами, частота настання клінічної вагітності в програмі ЕКЗ і ПЕ складає 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 обстежуваних) ($p<0,001$), 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 в діапазоні 33,2-39,4% [43]. 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.

Проведений аналіз результатів із застосуванням канонічної лінійної функції дискримінанта на підставі результатів дослідження у пацієнток з НДСТ залежно від результату програми ЕКЗ і ПЕ. Клінічна вагітність або несприятливе завершення, були отримані і проаналізовані результати із застосуванням аналізу дискримінанта, вибрана лінійна функція, що дозволяє прогнозувати настання вагітності для кожної подружньої пари.

Проведено прогнозування результату лікування безпліддя методом ЕКЗ із застосуванням лінійної функції аналізу дискримінанта у пацієнток з наявністю НДСТ (n=150). Залежно від результатів програми ЕКЗ і ПЕ всіх пацієнток було розподілені на три підгрупи: А підгрупа (n=78) – негативний результат; Б підгрупа (n=24) – біохімічна вагітність – «преклінічні втрати»; В підгрупа (n=48) – позитивний результат – клінічна вагітність.

Кожна одиниця спостереження характеризується декількома змінними: концентрація іонів магнію в сироватці крові (Mg^{2+} СК), концентрація іонів цинку в сироватці крові (Zn^{2+} СК), концентрація іонів магнію у фолікулярній рідині (Mg^{2+} ФР), концентрація іонів цинку у фолікулярній рідині (Zn^{2+} ФР).

Будуємо відповідну лінійну комбінацію змінних X1, X2 і X3 – дискримінантну функцію: Fkm=A1*X1 + A2*X2 + A3*X3

для m-го об’єкту в групі k (m=1, .., n; к=1, .., g);

Xpkm – значення змінної дискримінанта Xi для m-го об’єкту в групі k. Тоді для першої множини M1 середнє значення функції буде рівне:

F1km=A1*X11 + A2*X12 + A3*X13

для другої множини M2: F2km=A2*x21 + A2*x22 + A3*x23

для третьої множини M3: F3km=A1*x31 + A2*x32 + A3*x33

Число множників в підгрупах відповідає матриці кожній з цих підгруп, розрахували середнє значення кожної змінної в кожній підгрупі: негативна вагітність, загальне число обстежуваних (m1):

Mg^{2+} СК=X1	0,89
Zn^{2+} СК=X2	9,68
Mg^{2+}ФР=X3	0,84
Zn^{2+}ФР=X4	7,29

біохімічна вагітність, загальне число обстежуваних (m2):

Mg^{2+} СК=X1	0,85
Zn^{2+} СК=X2	12,04
Mg^{2+} ФР=X3	0,92
Zn^{2+} ФР=X4	10,61

клінічна вагітність, загальне число обстежуваних (m3):

Mg^{2+} СК=X1	0,83
Zn^{2+} СК=X2	12,81
Mg^{2+} ФР=X3	0,96
Zn^{2+} ФР=X4	11,86

Склали коваріаційну матрицю, утворену з попарних коваріацій декількох випадкових величин; точніше, для k-мірного випадкового вектора X=(X1. ., Xk) для кожної підгрупи:

$$S^{(k)} = \left(\frac{1}{n_k} \sum_{k=1}^{n_1} \left(X_{ik}^{(k)} - \overline{X}_i^{(k)} \right) \left(X_{jk}^{(k)} - \overline{X}_j^{(k)} \right) \right)_{p \times p}.$$

де V – вектор арифметичного середнього X (i),.., X (п)

Коваріаційна матриця (Si) для підгрупи з негативним результатом:

0,0288	0,0565	0,0133	0,0373
0,0565	1,7699	0,0426	0,2803
0,0133	0,0426	0,0164	0,0476
0,0373	0,2803	0,0476	1,5798

Коваріаційна матриця (S2) для підгрупи з біохімічною вагітністю:

0,0042	-0,0169	0,0012	-0,0159
-0,0169	0,3258	0,0184	0,1205
0,0012	0,0184	0,0100	-0,0389
-0,0159	0,1205	-0,0389	1,4824

Коваріаційна матриця (S3) для підгрупи з клінічною вагітністю:

0,0073	0,1307	0,0025	-0,0494
-0,1307	6,2468	-0,3334	4,4218
0,0025	-0,3334	0,0673	-0,3186
-0,0494	4,4218	-0,3186	4,1334

Об'єднана коварійна матриця в загальному вигляді визначається з виразу:

$$\hat{S}=\frac{1}{n_1+n_2+n_3-2}\left(n_1\times S^{(1)}+n_2\times S^{(2)}+n_3\times S^{(3)}\right).$$

де: S_1, S_2, S_3 – коваріаційні матриці центрованих значень спостережень трьох підгруп; n1, n2, n3 – кількість спостережень в кожній підгрупі.

Підсумовували коваріаційні матриці досліджуваних підгруп:

сума коваріаційних матриць =

0,0403	-0,0910	0,0170	-0,0280
-0,0910	8,3424	-0,2724	4,8226
0,0170	-0,2724	0,0937	-0,3100
-0,0280	4,8226	-0,3100	7,1956

обчислили об'єднану коварматрицю (S^A):

S^A =1/(39+12+24-2)*

0,0403	-0,0910	0,0170	-0,0280
-0,0910	8,3424	-0,2724	4,8226
0,0170	-0,2724	0,0937	-0,3100
-0,0280	4,8226	-0,3100	7,1956

S сумісна=

0,01848	-0,01554	0,00810	0,00106
-0,01554	3,05283	-0,08385	1,62330
0,00810	-0,08385	0,03253	-0,08574
0,00106	1,62330	-0,08574	2,44661

Зворотна матриця (S^{-1}) =

61,76	0,28	-16,77	-0,80
0,28	0,51	0,39	-0,33
-16,77	0,39	38,85	1,11
-0,80	-0,33	1,11	0,67

Звідси визначили вектор коефіцієнтів функції дискримінанта по змінних для кожної підгрупи:

$A=\hat{S}^{-1}\left(\overline{X}^{(1)}-\overline{X}^{(2)}-\overline{X}^{(3)}\right)$, де: А – вектор коефіцієнтів функції дискримінанта;

$\hat{S}^{-1}$ – зворотна коваріаційна матриця спостережень;

X1, X2, X3, X4 – центроїди першої, другої, третьої і четвертої множини.

Спочатку знайшли різницю середніх векторів значень по змінних в кожній вибірці:

$X1_{Mg\ СК\ (x1)}$=(0,89-0,85-0,83)=– 0,79

$X2_{Zn\ СК\ (x2)}$=(9,68-12,04-12,81)=– 15,17

$X3_{Mg\ ФР\ (x3)}$=(0,84-0,92-0,96)=– 1,04

$X4_{Zn\ ФР\ (x4)}$=(7,29-10,61-11,86)=– 15,18

Коефіцієнти функції (А) дискримінанта по кожній підгрупі:

A_{x1}=61,76*(0,79)+0,28*(-15,17)+(-16,77)*(-1,04)+(-0,8)*(-15,18)=-23,44

A_{x2} =0,28*(0,79)+0,51*(-15,17)+0,39*(-1,04)+(-0,33)*(-15,18)=– 3,45=3,45

A_{x3}=(-16,77)*(0,79)+0,39*(-15,17)+(38,85)*(-1,04)+(1,11)*(-15,18)=-49,94=49,94

A_{x4}=(-0,8)*(0,79)+(-0,33)*(-15,17)+(1,11)*(-1,04)+(0,67)*(-15,18)=-5,65=5,65

Канонічна лінійна функція дискримінанта (КЛДФ):

Fki =23,44 * Mg^{2+}СК + 3,45 * Zn^{2+}СК + 49,94 * Mg^{2+}ФЖ + 5,65 * Zn^{2+}ФЖ, где

Fki (КЛДФ) – значення канонічної лінійної функції дискримінанта

Mg^{2+} СК – концентрація іонів магнію в сироватці крові, ммоль/л

Zn^{2+} СК – концентрація іонів цинку в сироватці крові, мкмоль/л

Mg^{2+} ФР – концентрація іонів магнію у фолікулярній рідині, ммоль/л

Zn^{2+} ФР – концентрація іонів цинку у фолікулярній рідині, мкмоль/л

Функція дискримінанта:

$$F_i^{(k)} = A_1 x_{i,1}^{(k)} + A_2 x_{i,2}^{(k)} + \ldots + A_p x_{i,p}^{(k)}.$$

У підгрупі з негативним результатом F1k=117,46

У підгрупі з біохімічною вагітністю F 2km=146,81

У підгрупі з клінічною вагітністю F 3km=158,51, тоді константа дискримінації (С)=140,93.

За допомогою графіка ми геометрично інтерпретували функцію дискримінанта і змінні дискримінантів. У нашому випадку кожен об’єкт характеризується двома змінними X1 і X2, розглядаючи проекції об’єктів на кожну вісь,

ця безкінечність може перетинатися, по кожній змінній окремо, деякі об’єкти обох безлічі мають однакові характеристики. Аби щонайкраще розділити дві даних безкінечності, потрібно побудувати відповідну лінійну комбінацію змінних X1 і X2. Так, щоб безліч виявилася по різні сторони від цієї прямої. При цьому вірогідність помилки класифікації має бути мінімальною.

Тобто, значення КЛДФ ≥ 140,94 дозволяє зробити висновок про сприятливий прогноз настання вагітності. З функції видно, що на позитивний результат програми ЕКЗ і ПЕ має вплив змінна Mg^{2+} ФР і Zn^{2+} ФР. У той же час найбільший вплив має змінна Mg^{2+} ФР. Удосконалена тактика прогнозування ефективності ДРТ в жінок із НДСТ може бути використана в практичній охороні здоров’я.

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.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях.

1. Берестовий ОО. Наукове обгрунтування необхідності використання психологічної платформи допоміжних репродуктивних технологій. Здоров’я жінки. 2018;7:36-9.

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

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

4. 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.

5. Берестовий ОО. Психологічні аспекти безпліддя у подружніх парах при допоміжних репродуктивних технологіях. Перинатологія та репродукто-

логія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;2:10-3.

6. 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

7. 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.

8. Берестовий ОО. Тактика допоміжних репродуктивних технологій в залежності від психологічного статуса. 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.

9. 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.

10. 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.

РОЗДІЛ 4
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ НЕЗ'ЯСОВАНОГО ҐЕНЕЗУ У ПОДРУЖНІХ ПАР

У відповідності до мети і завдань дослідження для визначення безпліддя нез'ясованого ґенезу (БНГ) у першій частині II етапу проведено 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.

4.1 Клінічна характеристика жінок 2 проспективної групи

Вік пацієнток коливався від 24 до 35 років і складав, у середньому, 29,7±2,9 років.

*Перенесені захворювання і оперативні втручання.*Дитячі інфекційні захворювання раніше перенесли 37 жінок (92,5%) з 40 обстежених, соматичні захворювання 32 пацієнтки (80%). Аналіз перенесених дитячих інфекцій показав, що найчастішими інфекціями були: вітряна віспа – у 22 жінок (55%), кір – у 20% (50%), краснуха – у 19 (47%) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Перенесені дитячі інфекційні і соматичні захворювання (n=40)

Захворювання	абс.	%
Вітряна віспа	22	55,0
Кір	20	0,0
Краснуха	19	47,5
Скарлатина	18	45,0
Хронічний гастрит	15	37,5
Хронічний холецистит	11	27,5
Вегетосудинна дистонія	5	12,5
Хронічний бронхіт	4	10,0
Хронічний пієлонефрит	4	10,0
Сечокам'яна хвороба	2	5,0

У структурі хронічних соматичних захворювань переважали хвороби шлунково-кишкового тракту і сечовидільної системи: хронічний гастрит відмічено у 15 пацієнток (37%), хронічний холецистит – у 11 (27,5%), хронічний пієлонефрит – у 4 (10%), сечокам'яна хвороба – у 2 (5%). Вегето-судинну дистонію відмічено у 5 жінок (12,5%), хронічний бронхіт – у 4 (10,0%).

На раніше перенесені травми голови різного ступеня тяжкості вказали 8 жінок (20%), на прийом наркотичних препаратів у підлітковому віці – 6 (15%).

На різні види алергічних реакцій в анамнезі вказали 9 пацієнток (22,5%) із 40 обстежених.

Оперативні втручання в анамнезі у вигляді апендектомії відмічено у 8 із 40 обстежених жінок (20%).

*Перенесені гінекологічні захворювання.*В анамнезі у 32 із 40 обстежених жінок (80%) було виявлено ІПСШ та хронічні запальні гінекологічні захворювання. Дані щодо частоти і спектру перенесених захворювань представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Перенесені гінекологічні захворювання (n=40)

Захворювання	Абс.	%
Хламідіоз	20	50,0
Генітальний герпес	9	22,5
Трихомоніаз	7	17,5
Папіломавірусна інфекція	5	12,5
Цитомегаловірусна інфекція	3	7,5
Мікоплазмоз	16	40,0
Уреаплазмоз	19	47,5
Бактеріальний вагіноз	9	22,5
Кандидозний вульвовагініт	16	40,0
Хронічний сальпінгоофорит	18	45,0
Ектопія шийки матки	13	32,5
Лейкоплакія шийки матки	3	7,5
Міома матки	4	10,0
Зовнішній генітальний ендометріоз I ст.	9	22,5

Найчастіше перенесеними ІПСШ видався хламідіоз – у 200 із 40 жінок (50%), включених у дослідження, що перевищувало популяційні значення. Рецидивуючий генітальний герпес виявлений у 9 жінок ((22,5%), трихомоніаз – у 7 (17,5%). Папіломавірусна інфекція і цитомегаловірусна інфекція були раніше діагностовано у 5 (12,5%) і 3 (7,5%) пацієнток відповідно. Уреаплазмоз і мікоплазмоз перенесли 19 (47,5%) і 16 (40%) жінок із числа обстежених. Кандидозний вульвовагініт відмічений 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 I 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.

При оцінці становлення і характеру менструального циклу у жінок з БНГ було встановлено, що перша менструація настала у віці від 11 до 16 років (в середньому, 13,2±1,2 року). Тривалість менструального циклу коливалась від 25 до 30 днів, складаючи, в середньому, 28,2±1,5 дня при середній тривалості кровотечі 4,9±0,5 дня.

Вік початку статевого життя у групі обстежених складав, в середньому, 18,9±1,8 років.

Тривалість безпліддя коливалась від 1 до 10 років і складала, в середньому, 4,1±0,4 років. 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 I 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 патоморфологічним дослідженням ендометрія. Результати лапароскопії представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Результати лапароскопії (n=40)

Лапароскопічне заключення	Абс.	%
Патологічних змін органів малого таза не виявлено	22	55,0
Зовнішній генітальний ендометріоз I ст.	9	22,5
Міома матки малих розмірів	4	10,0
Спайковий процес органів малого таза I ст.	5	12,5
Всього	40	100,0

Згідно представленим даним у 22 (55%) із 40 жінок 2 проспективної групи патологічних змін органів малого таза не виявлено. В той же час у 9 пацієнток діагностований зовнішній генітальний 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%).

Фізикальне обстеження проведено всім 40 пацієнткам 2 проспективної групи. При об'єктивному огляді у всіх жінок встановлений правильний тип статури. Значення ІМТ відповідало нормальним показникам і складало, в середньому, 22,3±0,8.

При огляді молочних залоз виявлено їх помірний розвиток, що відповідало 4-5 ступеню по Tanner [151]. При пальпації молочних залоз патологічних змін, галактореї не виявлено ні в жодному випадку.

Гінекологічний огляд проведений всім 40 жінкам з БНГ. При кольпоскопії у 13 пацієнток (32,5%) виявлена ектопія цилідричного епітелію шийки матки, доброякісна зона трансформації та ознаки нормальної метаплазії цилідричного епітелію в багатошаровий плаский. При бімануальному гінекологічному обстеженні патологічних змін внутрішніх статевих органів не виявлено ні у однієї з числа обстежених жінок.

Оцінка клініко-психопатологічних особливостей у обстежуваних пацієнток проведена сумісно з лікарем-психотерапевтом за допомогою особових опитувальників та оціночних шкал. У жінок із БНГ було виділено 4 синдромальних типів 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%). Показник психосоціального стресу був вивчений на підставі оціночної шкали Л. Ридера [161]. 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).

4.2 Результати лабораторного обстеження жінок з БНГ

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. Результати відображені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Концентрація гомонів у сироватці крові (n=40)

Параметр	Значення
ПРЛ (мМО/л)	256,9±24,3
ЛГ (МО/л)	6,3±0,6
ФСГ (МО/л)	6,5±0,9
Е2 (пкмоль/л)	189,9±12,3
АМГ (нг/мл)	3,2±0,3
Т (нмоль/л)	1,7±0,2
К (нмоль/л)	299,9±30,1
П (нмоль/л)	43,8±4,4
ТТГ (мМО/л)	1,6±0,1
Т4 зв. (пмоль/л)	16,7±1,7
ТА-ТПО МО/мл	107,7±10,7
АТ-ТГ МО/мл	125,7±12,6

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; Т4 зв. – 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 еутиреоїдного 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 (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Дані УЗД ЩЗ у жінок з носійством АТ (n=19)

УЗ заключення	Абс.	%
Патологічних змін не виявлено	11	57,9
Ознаки АІТ	8	41,2
Всього	9	100,0

Об’єм ЩЗ у всіх пацієнток з носієством АТ складав, в середньому, 8,3±1,1 $см^3$, і не перевищував нормативних значень. Номальну 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 овaріальний резерв, проведена на підставі вивчення концентрації у сироватці крові ФСГ, Е2, АМГ в ранню фолікулярну фазу менструального циклу (табл. 4.4). гормональні показники, що оцінюються, свідчили про збереження овaріального резерву. Оцінка ультразвукових показників, що визначають овaріальний 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, водному зрізі при УЗД. Отже, гормональні і ультразвукові показники, що характеризують овaріальний резерв, вказували на достатній репродуктивний потенціал яєчників жінок з БНГ.

4.3 Результати імунологічного обстеження

Для поглибленого аналізу стану імунної системи жінок з БНГ проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові, кількісне визначення імуноглобулінів класу IgM, IgG, IgA. Фенотипічна характеристика субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові пацієнток представлена в таблиці 4.6. Згідно отриманим результатам при оцінці фетотипічної характеристики субпопуляцій лімфоцитів не виявлено змін в стані імунної системи жінок 2 проспективної групи.

Таблиця 4.6

Фетотипічна характеристика субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові (n=40)

Кластер диференціювання	Відносне значення (%)	Абсолютне значення ($\times 10^9$/л)
CD3+	69,8±6,7	1,8±0,2
CD4+	41,1±4,7	1,2±0,01
CD8+	26,7±2,6	0,4±0,05
CD4++//CD8+	1,5±0,2	1,8±0,07
CD19+	8,4±0,9	0,4±0,004
CD56+	188,3±10,8	0,3±0,166
CD16+CD56+	16,4±1,6	0,2±0,07

Данні, що характеризують гуморальний ланцюг імунітету у жінок з БНГ, представлені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Рівні імуноглобулінів у сироватці крові у жінок з БНГ (n=40)

Класи імуноглобулінів	Рівень г/л
IgG	15,2±1,5
IgM	2,0±1,4
IgA	1,5±0,6

Згідно з отриманими результатами відхилень у сироваткових рівнях IgM, IgG і IgA в групі жінок з БНГ не виявлено.

Отже, результати проведеного обстеження свідчили про відсутність патологічних зрушень в імунній системі жінок з БНГ.

Дослідження антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран проведено у всіх 40 жінок групи, що вивчається. Дані представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Наявність АТ до фосфоліпідів клітинних мембран (n=40)

Показник	Підвищений рівень	
	абс.	%
АТ до фосфоліпідів	17	42,5
АТ до кардіоліпіну: IgG IgM	 10 7	 25,0 17,5
АТ до фосфатиділсерину: IgG IgM	 3 7	 7,5 17,5
АТ до β2-глікопротеїну: IgG IgM	 4 5	 10,0 12,5
АТ до протромбіну: IgG IgM	 3 0	 7,5 0
АТ до аннексину: IgG IgM	 2 1	 5,0 2,5
Вовчаковий антикоагулянт	негативний	негативний

Згідно представленим в таблиці даним, 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 ні 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%. Будь-які негативні особливості фенотипічної характеристики субпопуляцій лімфоцитів, а також вміст імуноглобулінів класу IgM, IgG і IgA у жінок з БНГ були відсутні.

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 і II класів було проведено у 40 подружніх пар. Частота алелей системи HLA I класу представлена в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Частота антигенів системи HLA II класу у подружніх пар з БНГ (n=40)

Алель	Жінки				Чоловіки			
	абс., n=40	%	частота гена	частота гена у популяції	абс., n=40	%	частота гена	частота гена у популяції
A1	4	10,0	0,05	0,088	16	40,0	0,2	0,086
A2	34	85,0	0,425	0,308	20	50,0	0,25	0,354
A3	4	100,0	0,05	0,111	12	300,0	0,15	0,085

Продовж. табл. 4.9

Алель	Жінки				Чоловіки			
	абс., n=40	%	частота гена	частота гена у популяції	абс., n=40	%	частота гена	частота гена у популяції
A10	3	7,5	0,0375	0,096	-			
A23	-			-	2	5,0	0,025	-
A24	3	7,5	0,0375	0,028	-			
A25	3	7,5	0,0375		-			
A26	5	12,5	0,0625	0,007	3	7,5	0,0375	-
A29	1	2,5	0,0125		4	10,0	0,05	-
A30	4	10,0	0,05	0,007	-			
A32	4	10,0	0,05	0,007	-			
A36	-			-	2	5,0	0,025	-
B7	8	20,0	0,1	0,136	7	17,5	0,0875	0,071
B8	10	25,0	0,125	0,058	8	20,0	0,1	0,057
B13	4	10,0	0,05	0,058	7	17,5	0,0875	0,035
B15	3	7,5	0,0375	-	2	5,0	0,025	-
B16	3	7,5	0,0375	0,021	4	10,0	0,05	0,021
B18	15	37,5	0,187	0,096	3	7,5	0,0375	0,086
B27	-			-	1	2,5	0,0125	-
B388	-			-	3	7,5	0,0375	-
B40	-			0,043	4	10,0	0,05	0,057
B44	3	7,5	0,0375	-	2	5,0	0,025	-
B49	3	7,5	0,0375	-	-			-
B50	-			-	2	5,0	0,025	-
B52	-			-	1	2,5	0,0125	-
B56	2	5,0	0,025	-	-			-
B57	3	12,5	0,0375	-	-			-
B60	-			0,014	1	2,5	0,0125	0,007
B62	2	5,0	0,025	-	-			-
B64	4	10,0	0,05	-	-			-

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 аллель 0602-8, а також 0201 у жінок. Частота алелей системи HLA II класу представлена в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Частота антигенів системи HLA II класу у подружніх пар з БНГ (n=40)

Алелі HLA II класу	Жінки			Чоловіки			Частота алелі в популяції для жінок і чоловіків
	абс., n=40	%	частота зустріч. алелі	абс., n=40	%	частота зустріч. алелі	
DRB1							
01	16	40,00	0,2	-	-	-	0,095
04	16	40,0	0,2	8	20,0	0,1	0,155
07	8	20,0	0,1	-	-	-	0,143
08	-			4	10,0	0,05	0,018
11	9	2,5	0,1125	-			0,07
12	-			4	10,0	0,05	0,0288
13	7	17,5	0,0875	1	2,5	0,0125	0,142
15	12	30,0	0,15	7	17,5	0,0875	0,132
16	4	10,0	0,05	8	20,0	0,1	0,067
17	3	7,5	0,0375	1	2,5	0,0125	-

Продовж. табл. 4.10

Алелі HLA II класу	Жінки			Чоловіки			Частота алелі в популяції для жінок і чоловіків
	абс., n=40	%	частота зустріч. алелі	абс., n=40	%	частота зустріч. алелі	
DQA1							
0101	11	27,5	0,1375	1	2,5	0,0125	0,12
0102	4	10,0	0,05	2	5,0	0,025	0,0188
0103	10	25,0	0,125	12	30,0	0,15	0,107
0201	6	15,0	0,075	7	7,5	0,0875	0,144
0301	8	20,0	0,1	8	20,0	0,1	0,121
0501		12,5	0,0625	1	2,5	0,0125	0,288
0601	4	10,0	0,05	-			-
DQB1							
0201	3	7,5	0,0375	20	50,0	0,25	0,196
0301	5	12,5	0,0625	1	2,5	0,0125	0,238
0302	4	100,0	0,05	8	200,0	0,1	0,083
0303	2	5,0	0,025	-			0,032
0501	16	400,0	0,2	1	2,5	0,0125	0,108
0502	-			4	10,0	0,05	0,068
0502-4	1	2,5	0,0125	1	2,5	0,0125	-
0601	2	5,0	0,025	-			-
0602-8	25	62,5	0,3125	20	50,0	0,25	0,21

При вивченні частоти збігу по локусам антигенів HLA I і 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.

Дані частоти збігу по локусам антигенів системи HLA I і II класів представлені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Частота збігу антигенів у подружніх пар з БНГ по локусам антигенів HLA I та II класів (n=40)

Локуси антигенів	Кількість збігу	Кількість пар			
		абс.	%	всього	
				абс.	%
I клас					
A	1	15	37,5	5,0	7,5
	2	0	0		
B	1	16	40,0	20,0	50,0
	2	4	10,0		
II клас					
DRB1	1	8	20,0	8,0	20,0
	2	0	0		
DQA1	1	16	40,0	16,0	40,0
	2	0	0		
DQB1	1	20	50,0	24,0	60,0
	2	4	10,0		

Характер сумісності подружжя з БНГ по HLA –антигенам II і II класу представлений в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Сумісність подружжя по HLA-антигенам I та II класів (n=40)

Параметр	Абс. число пар	%
Сумісність по системі HLA I і II класу	24	60,00
2 збіги по I і II класам:	16	40,0
- у I класі	8	20,0
- у II класі	8	20,0
3 і більше збігів по I і II класам:	24	60,0
- у I класі	4	10,0
- у II класі	12	30,0

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 (200%), 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 (100%), в II класі -- 12 (30%).

4.4 Морфологічна та імуногістохімічна характеристика ендометрія

З метою поглибленого аналізу стану ендометрія всім пацієнткам основної групи булло виконано морфологічне дослідження ендометрія після проведення лапаро-гістероскопії, 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 імплантаціїї», що відповідало 6-8 дню від овуляціїї. Групу контролю-2 складали 10 фертильних жінок.

Морфологічні 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.

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 пінноподіл і виявлявся у вигляді коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних клітин, в піноподіях поверхневого епітелію і в стромальних клітинах(табл. 4.13). 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.

Таблиця 4.13

Експресія маркера рецептивності LIF в ендометрії

Структури	2 проспективна група, n=20	Група контролю-2, n=10
Епітелій, бали	2,5±0,3*	3,5±0,4
Піноподії, бали	2,0±0,2*	5,2±0,5
Строма, бали	3,1±0,3	3,8±0,4

Примітка. * – p<0,05 статистичнно значимі відмінності порівняно з групою контролю-2.

Отримані результати дозволили відмітити, що у пацієнток з БНГ знижена експресія LIF в епітелії ендометрію і піноподіях, що свідчить про порушення рецептивності тканини і я важливим прогностичним маркером порушень процесів імплантації.

Експресія маркерів запалення оцінена на підставі вивчення експресії прозапального цитокіну IL-1 (інтерлейкін-1). Маркер експресувався в клітинах епітелія, строми ендометрія і піноподій і був виявлений за наявністю коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних клітин ендометрія, у піноподіях поверхневого епітелію і в стромальних клітинах. Дані представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Експресія маркера запалення IL-1 в ендометрії

Структури	2 проспективна група, n=20	Група контролю-2,n=10
Епітелій, бали	1,6±0,2*	4,9±0,5
Піноподії, бали	1,2±0,1*	5,7±0,6
Строма, бали	2,4±0,2	3,7±0,4

Примітка. * – p<0,05 статистичнно значимі відмінності порівняно з групою контролю-2.

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 (судинно-ендотеліальний фактор зростання). Маркер експресувався в епітелії, піноподіях, стромі ендометрія і в ендотелії судин і виявлявся у вигляді коричневого окрасу цитоплазми епітеліальних клітин ендометрія, у пінноподіях поверхневого епітелію, в стромальних клітинах і ендотеліоцитах судин. Отримані дані представлені в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

Експресія маркера ангіогенезу VEGF в ендометрії

Структури	2 проспективна група, n=20	Група контролю-2, n=10
Епітелій, бали	0,14±0,1*	0,56±0,04
Піноподії, бали	0,18±0,2*	0,88±0,08
Строма, бали	0,32±0,3	0,56±0,06
Ендотелій судин, бали	0,59±0,05*	0,94±0,09

Примітка. * – p<0,05 статистичнно значимі відмінності порівняно з групою контролю-2.

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 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. Дані представлені в таблиці 4.16.

Таблиця 4.16

Експресія маркера апоптозу в ендометрії

Структури	2 проспективна група, n=20	Група контролю-2, n=10
Епітелій, % пофарбованих клітин в 5 полях зору	178,7±18,0	138,7±14,1
Строма, % пофарбованих клітин в 5 полях зору	115,8±11,6	80,6±8,1*

Примітка. * – p<0,05 статистичнно значимі відмінності порівняно з групою контролю-2.

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 ii 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%). Кожна четверта (20%) пацієнтка з числа обстежених перенесла раніше травму голови різного ступеня тяжкості. Наркотичні препарати у підлітковому періоді вживали 15% жінок.

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±2,4 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 таза не було виявлено. «Малі форми» зовнішнього генітального ендометріозу діагностовано у 22,5% обстежених (mild endometriosis), спайковий процес в малому таза

І 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 настла 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 відмічений 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 мали 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 ІПСШ були відсутні, показники гормонального статусу відповідали овуляторному менструальному циклу, оваріальний резерв був збережений, тиреоїднна функція не змінена.

Підвищений рівень АТ мали 47,5% пацієнток. АТ до фосфоліпідів клітинних мембран виявлено у 42,5% жінок.

Імунологічний статус жінок з БНГ, оцінений на підставі фенотипічної характеристики субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові і кількісного визначення імуноглобулінів не виявив будь-яких особливостей.

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

З метою поглибленого аналізу стану ендометрія 20 пацієнткам з БНГ виконано морфологічні і ІГХ дослідження тканини і період «вікна імплантації», що відповідало 6-8 дню від овуляції. Групу контролю-2 складали 10 фертильних жінок. 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 прротизапального 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.

4.5 Принципи прегравідарної підготовки жінок з БНГ

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.

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 калія йодиду у дозуванні 2500 мкг/добу.

Призначаючи препарати йоду всім обстежуваним пацієнткам, в тому числі і з підвищеним рівнем АТ ми брали до уваги дані літератури, що наявність АТ без порушення функції ЩЗ не є протипоказанням для йодної профілактики. Слід ще раз відмітити, що у всіх пацієнток з числа обстежуваних, функція ЩЗ була збережена.

У цьому дослідженні діагноз АФС не було встановлено ні у жодної жінки, в той час як АТ до фосфоліпідів клітинних мембран виявлені у 42,5% з них. Тим не менше, аналізуючи цей феномен, ми вважали можливим утриматись від будь-якого лікувального впливу в цьому напрямку, так як не зустріли в доступній літературі доказових даних, що демонструють ефективність застосування імуносупресивних препаратів або інших можливих методів лікування.

Третім елементом явилась підготовка морфологічно незміненого ендометрія, спрямована на поліпшення умов імплантації бластоцисти в ході ЗІВ (запліднення in vitro та переносу ембріону). Широкий спектр питань, що стосуються оцінки параметрів імплантаційного ендометрія в наш час вивчається [29, 163]. Ведуться дискусії щодо діагностичної значимості тих або інших маркерів, обговорюється роль експресії різних генів в регуляції процесів імплантації. Однак, незважаючи на велику кількість і різноманітність фундаментальних досліджень з цієї проблеми лікувальні аспекти в даному напрямку дуже одноманітні. 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 перфузійнного ефекту матки з подальшим призначенням циклічної гормональної терапії впродовж двох місяців.

У програму ЕКЗ після завершення прегравідарної підготовки вступили 38 з 400 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 та лікувально-профілактичних заходів у подружніх пар з безпліддям нез′ясованого ґенезу.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях.

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

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

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

4. 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.

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

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

РОЗДІЛ 5
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, представлені на рис. 5.1: у 3.1 підгрупу увійшли 346 (72,2%) безплідних пар з негативними результатами лікування, у 3.2 підгрупу – 133 (27,8%) пар із позитивними результатами лікування.

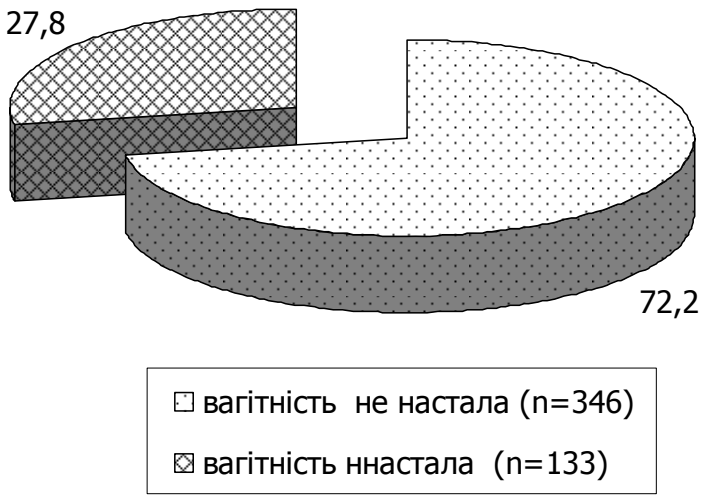


Рис. 5.1. Частота результатівів лікування безпліддя у досліджуваному масиві (n=479).

5.1 Клінічна характеристика подружніх пар

Вік обстежених пацієнток коливався від 22 до 47 років в 3.1 підгрупі і від 20 до 43 у 3.2 підгрупі. Згідно даним таблиці 5.1 медіана віку складала 33 (30,1; 36 року) і 32 (229,5; 35 років) відповідно ($p<0,05$ – між групами).

Таблиця 5.1

Вік пацієнток

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Вік пацієнток	немає	33	30,1	36	23	47
	є	32	29,5	35	20	43

При аналізі даних, представлених в таблиці 5.2, було відмічено достовірну різницю віку пацієнток: так, в 3.2 підгрупі число жінок у віці до 35 років складало 89 (66,9%) пацієнток, а в 3.1 – 212 (61,3%) жінки ($p<0,05$).

Після 35 років передбачали реалізувати репродуктивну функцію 134 пацієнтки (38,7%) 3.1 підгрупи, що булло достовірно вище, ніж у 3.2 підгрупі – 44 (33,1%) ($p<0,05$).

При вивченні алергологічного анамнезу відмічено, що різні види алергічних реакцій мали 54 пацієнтки (15,6%) 3.1 підгрупи і 15,0% (20 пацієнток) у 3.2 підгрупі ($p<0,05$).

Аналіз перенесених захворювань і оперативних втручань. Дитячі інфекційні захворювання раніше перенесли 227 (65,0%) з 346 пацієнток 3.1 підгрупи і 86 (64,4%) із 133 жінок 3.2 підгрупи ($p>0,05$), соматичні захворювання – 194 (56,1%) і 60 (45,1%) відповідно ($p>0,05$).

Таблиця 5.2

Частота звернення пацієнток за медичною допомогою з приводу безпліддя у віці <35 і > 35 років

Вік	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
< 35 років	212	61,3	89	66,9*
> 35 років	134	38,7*	44	33,1

Примітка. * $p<0,05$– статистично достовірно відносно підгрупи 3.1 і 3.2.

Найчастішими дитячими інфекціями в обох підгрупах були вітряна віспа, відмічена в анамнезі у 130 жінок (37,6%) 3.1 підгрупи і 56 (42,1%) з 3.2

підгрупи, червоничка – 109 (31,5%) і 47 (35,3%), епідемічний паротит – у 41 (11,8%) і 10 (7,5%), кір (28 (8,1%) і 12 (9%) відповідно.

Найбільш розповсюдженими хронічними екстрагенітальними захворюваннями були хвороби шлунково-кишкового тракту, виявлені у 107 (33,5%) із 320 пацієнток 3.1 підгрупи і у 34 (35,8%) із 95 жінок 3.2 підгрупи (p>0,05). Захворювання сечовидільної системи діагностовані у 73 жінок (22,8%) 3.1 підгрупи, що було достовірно вище, ніж у 3.2 підгрупі – 16 пацієнток (16,8%) (p<0,05). Захворювання ЩЗ виявлені у 68 жінок (21,2%) 3.1 підгрупи і 18 (21,1%) пацієнток 3.2 підгрупи, дихальної системи – у 51 (15,9%) і 16 (16,8%), серцево-судинної системи – у 21 (6,6%) і 11 (9,5%) (p>0,05) відповідно. Дані про хронічні екстрагенітальні захворювання у пацієнток досліджуваних груп представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Хронічні екстрагенітальні захворювання (n=415)

Захворювання	3.1 підгрупа (n=320)		3.2 підгрупа (n=95)	
	абс.	%	абс.	%
Органів шлунково-кишкового тракту	107	33,5	34	35,8
Органів сечовидільної системи	73	22,8*	16	16,8
ЩЗ	68	21,2	18	21,1
Органів дихальної системи	51	15,9	16	16,8
Органів серцево-судинної системи	21	6,6	11	9,5

Примітка. * p<0,05– статистично достовірно відносно підгрупи 3.2.

Отже, кожна п’ята хвора з негативним результатом лікування страждала на захворювання сечовидільної системи, які могли б негативно впливати на стан репродуктивної системи.

Оперативні втручання в анамнезі відмічено у 87 (25,1%) із 346 пацієнток 3.1 підгрупи і у 39 (29,3%) із 133 жінок 3.2 підгрупи (p>0,05). Найчастішою з перенесених операцій були апендектомія, виконана у 73 пацієнток (21,0%) 3.1 підгрупи і 32 (24,1%) із 3.2 підгрупи (p>0,05).

Отже, кожна п’ята пацієнтка в обох підгрупах була прооперована з приводу гострого апендициту.

На гінекологічні операції в анамнезі вказали 292 пацієнтки (84,4%) 3.1 підгрупи 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 груп 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).

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). Дані про перенесені оперативні втручання представлені в таблиці 5.4 (p>0,05). Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати позитивну тенденцію 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 булло виявлено достовірних різниць між отриманими результатами з позитивними і негативними наслідками лікування безпліддя методом ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ.

Таблиця 5.4

Характер і доступ перенесених операцій

Операція	3.1 підгрупа (n=320)		3.2 підгрупа (n=95)	
	абс.	%	абс.	%
Лапароскопія	222	4,2	86	64,7
Лапаротомія	124	35,8	47	35,3
Реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах	199	57,5	71	53,4
Операції на матці	157	45,4	62	46,6
Операції на яєчниках	23	5,5	5	3,8
Коагуляція вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу	50	14,5	21	15,8
Всього оперовано пацієнток	292	84,4	115	86,5

Дані щодо періоду становлення менструальної функції у пацієнток досліджуваних підгруп, що перебувають у безплідному шлюбі, представлені в таблиці 5.5. Вік настання менархе не відрізнялась в обох підгрупах і складала 13 (12; 14 років).

Таблиця 5.5

Вік становлення менструальної функції

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Вік менархе (роки)	немає	13	12	14	10	19
	є	13	12	14	9	17

Згідно даних таблиці 5.6, аналіз характеру менструальної функції у 479 хворих із безпліддям показав, що переважна більшість жінок (262 пацієнтки (75,7%) 3.1 підгрупи і 102 пацієнтки (76,7%) 3.2 підгрупи) мали регулярний ритм менструацій ($p>0,05$).

Таблиця 5.6

Характеристика менструальної функції

Менструальний цикл	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Регулярний менструальний цикл	262	75,7	102	76,7
Нерегулярний менструальний цикл	84	24,3	31	23,3
Порушення по типу олігоменореї	46	13,3	18	13,5
Дисменорея	10	2,9	5	3,8

У 46 (13,3%) із 343 пацієнток 3.1 підгрупи і у 188 (13,5%) із 133 жінок 3.2 підгрупи було відмічено порушення менструального циклу по типу олігоменореї (p>0,05).

На наявність дисменореї різного ступеня вираженості вказали 10 пацієнток (2,9%) 3.1 підгрупи і 5 (3,8%) 3.2 підгрупи (p>0,05).

Отже, аналіз особливостей менструальної функції у пацієнток з безпліддям показав, що переважна більшість жінок у підгрупах, що вивчаються, 76,2% мали регулярний менструальний цикл, своєчасне їх становлення – 13 (12; 14 років). Порушення менструального циклу по типу олігоменореї відмічено в 13,4% випадків. Достовірної різниці між цими показниками в досліджуваних підгрупах не виявлено (p>0,05).

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). Дані представлені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Тривалість безпліддя

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. Значення	Максим. значення
Тривалість безпліддя (роки)	немає	7	4	10	1	25
	є	6	3	10	1	22

Структура факторів безпліддя у пацієнток досліджуваних підгруп представлена в таблиці 5.8 і рис. 5.2. Згідно представленим в таблиці даним, провідне місце у структурі причини безплідного шлюбу 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).

Таблиця 5.8

Розподіл подружніх пар залежно від фактора безпліддя

Діагноз	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Трубно-перитонеальний фактор	260	75,1	101	75,9
Чоловічий фактор	150	43,4	53	39,8
Зовнішній генітальний ендометріоз	57	16,5	21	15,8
СПКЯ	43	12,4	18	13,5

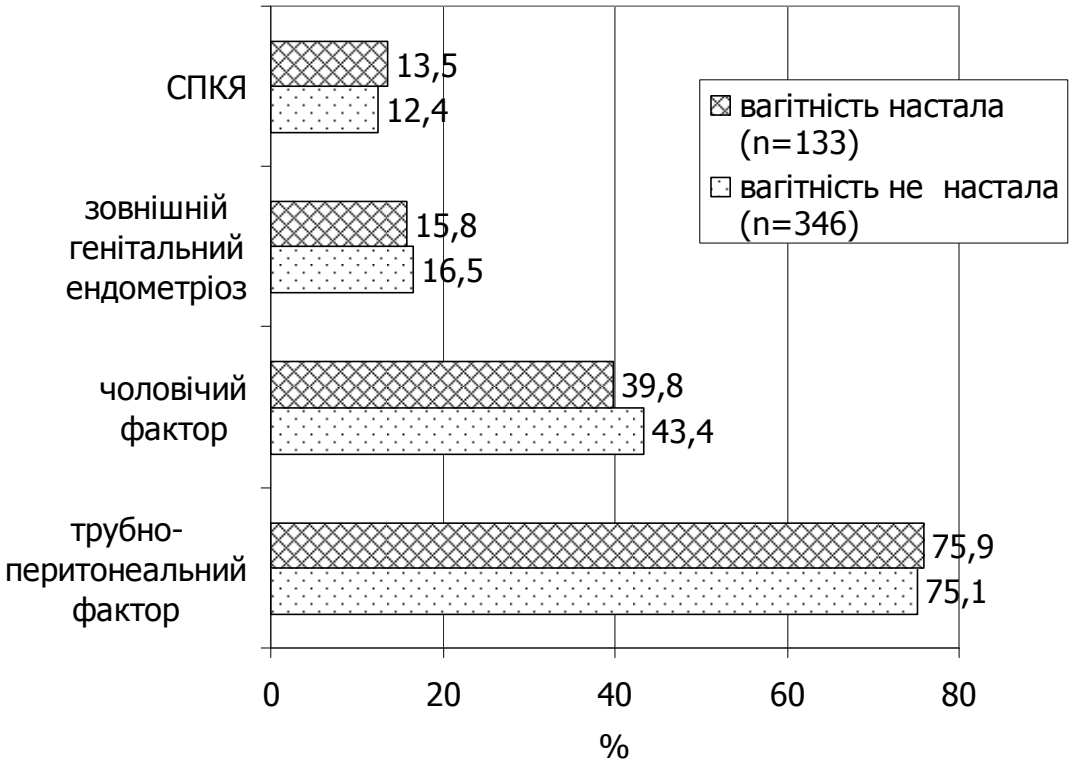


Рис. 5.2. Частота різних форм безпліддя (%).

При вивченні отриманих даних ми відмітили, що у підсумку частота різних форм безпліддя значно перевищила 100%. Аналіз ізольованих і поєднаних форм безпліддя у 3.1 підгрупі показав, що 202 подружні пари (58,4%) із 346 мали одну (ізольовану) форму порушення репродуктивної функції, решта 144 (41,6%) від 2 до 4 факторів. У 3.2 підгрупі ізольовану форму безпліддя мали 79 пацієнток (59,4%), у решти 54 подружніх пар (40,6%) діагностовано від 2 до 4 факторів (p>0,05).

Найчастішою ізольованою формою порушення репродуктивної функції булло безпліддя трубно-перитонеального походження, виявлене у 139 (68,9%) із 202 подружніх пар 3.1 підгрупи і у 57 (72,1%) 3.2 підгрупи чоловічий фактор складав 16,8% (34 хворих) і 13,9% (11 хворих), зовнішній генітальний ендометріоз 8,4% (17 хворих) і 5,1 (4 хворих), СПКЯ – 5,9% (12 хворих) і 8,9% (7 хворих) відповідно. Дані представлені в таблиці 5.9 (p>0,05).

Таблиця 5.9

Розподіл подружніх пар залежно від фактора безпліддя (ізольована форма)

Діагноз	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Трубно-перитонеальний фактор	139	68,9	57	72,1
Чоловічий фактор	34	16,8	11	13,9
Зовнішній генітальний ендометріоз	17	8,4	4	5,1
СПКЯ	12	5,9	7	8,9

Порівняльний аналіз порядку розподілу ізольованих форм безпліддя показав відсутність статистично достовірних відмінностей між підгрупами по частоті причин порушення репродуктивної функції та їх рангових місць.

При аналізі спадкової схильності до порушення репродуктивної функції було виявлено, що у найближчих родичів пацієнток 3.1 підгрупи достовірно частіше зустрічалось безпліддя – у 46 жінок (13,3%), ніж у 3.2 підгрупі – 100 (7,5%) (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 ($p<0,05$).

Таблиця 5.10

Частота первинного і вторинного безпліддя

Характер безпліддя	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Первинне	133	38,4	64	48,1*
Вторинне	213	61,6*	69	51,9

Примітка. * $p<0,05$ – статистично достовірно відносно підгрупи 3.1 і 3.2.

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 – 00 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 трубна 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 – 2 відповідно.

Медіани для всіх значень, що аналізуються, дорівнювала 0, всі середні значення були <1. Дані представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Наслідки вагітностей

Наслідки вагітності	3.1 підгрупа (n=318)		3.2 підгрупа (n=101)	
	абс.	%	абс.	%
Мимовільний викидень	77	24,2	20	19,8
Медичний аборт	84	26,4	25	24,8
Трубна вагітність	120	37,8	37	36,6
Пологи	37	11,6	19	18,8*
Всього вагітностей	318		101	

Примітка. * p<0,05 – статистично достовірно відносно підгрупи 3.1.

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.

В 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 явився 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).

Сифіліс зареєстрований в минулому в 21 (10,0%) випадках у 3.1 підгрупі, що було достовірно вище, ніж в 3.2 підгрупі – 3 (3,6%) (p<0,05).

Дані представлені в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Перенесені ІПСШ і умовно патогенні інфекції

Інфекції	3.1 підгрупа (n=318)		3.2 підгрупа (n=101)	
	абс.	%	абс.	%
Хламідіоз	57	27,1	20	24,4
Сифіліс	21	10,0*	3	3,6
Трихомоніаз	6	2,9	3	3,7
Гонорея	4	1,9	1	1,3
Уреаплазмоз	100	47,6	43	52,4
Мікоплазмоз	22	110,5	12	14,6
Всього випадків	210		82	

Примітка. * $p<0,05$ – статистично достовірно відносно підгрупи 3.2.

Отже, пацієнтки підгрупи із безуспішними результатами лікування характеризувались більш високою частотою захворюваності сифілісом відносно пацієнток 3.2 підгрупи, що надалі, імовірно, призвело до розвитку хронічних запальних захворювань репродуктивної системи. Поряд з тим, по частоті інших інфекційних захворювань відмінностей між підгрупами не виявлено.

Сексуальна функція. Згідно даних таблиця 5.13, медіана для віку початку статевого життя складала у пацієнток 3.1 підгрупи 18 (17; 20 років) і 19 (17; 20 років) у пацієнток 3.2 підгрупи. Мінімальний вік початку статевого життя відповідав 13 рокам, максимальний – 42 рокам у підгрупі пацієнток із безуспішними результатами лікування.

Таблиця 5.13

Вік початку статевого життя

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Вік початку статевого життя (роки)	немає	18	17	20	13	42
	є	19	17	20	13	25

У підгрупі пацієнток з позитивними результатами лікування мінімальний вік початку статевого життя складав 13 років, максимальний – 25 років.

5.2 Результати комплексного клініко-лабораторного обстеження і лікування

Особливості маси тіла були вивчені у всіх пацієнток в аналізованих підгрупах. Показники ІМТ представлені в таблиці 5.14. Медіана ІМТ у пацієнток обох груп складала 23 кг/м^2.

Таблиця 5.14

Особливості ІМТ

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
ІМТ, кг/м^2	немає	23,1	20,9	25,8	17	39
	є	23,4	20,6	26,5	16	40

Нормальна маса тіла Me=23,1 (20,9; 25,8 кг/м^2) була відмічена при об'єктивному огляді у 222 (64,2%) пацієнток 3.1 підгрупи і 79 жінок (59,4%) 3.2 підгрупи Me=23,4 (20,6; 26,58 кг/м^2) (p>0,05). Зайва маса тіла виявлена у 117 ((33,8%) пацієнток 3.1 підгрупи і 488 пацієнток 3.2 підгрупи (36,1%), дефіцит маси тіла – у 7 (2,0%) і у 66 (4,5%) пацієнток відповідно (p>0,05). Дані представлені в таблиці 5.15 (p>0,05).

Таблиця 5.15

Параметри маси тіла

Параметри	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальна маса тіла	222	64,2	79	59,4
Зайва маса тіла	117	33,8	48	36,1
Дефіцит маси тіла	7	2,0	6	44,5

Отже, більшість пацієнток в обох підгрупах дослідження мали нормальну масу тіла, достовірної відмінності в ІМТ між підгрупами не виявлено.

Особливості оволосіння. Ми не виявили відмінностей між показниками гірсутного числа у пацієнток 3.1 і 3.2 підгруп.

У 215 пацієнток (62,1%) 3.1 підгрупи і 81 жінки (60,9%) 3 2 підгрупи Межове гірсутного числа складала 7 (6,0; 8,5 балу). Значення були у межах норми і коливались від 3 до 7 балів; підвищене гірсутне число від 13 до 18 балів було відмічено у 99 пацієнток (2,6%) 3.1 підгрупи і у 5 жінок (3,8%) 3.2 підгрупи. Межове гірсутне число, що відповідало 8-12 балам у 122 (35,2%) і 47 (35,3%) відповідно. Дані представлені в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Значення гірсутного числа

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Гірсутне число	немає	7	6	8	4	16
	є	7	6	8,5	5	14

Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи проведена всім хворим підгруп, що вивчаються, по даним гормонального аналізу. Результати гормонального обстеження пацієнток представлені в таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Особливості гормонального статусу

Фактор	Вагітність	%	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Макс. значення
ФСГ (МО/л)	немає	100	6,8	5,5	8,9	3,2	27,4
	є	100	6,7	5,5	8,3	4,0	14,2
ЛГ (МО/л)	немає	100	4,8	3,5	6,6	3,3	17,8
	є	100	4,8	3,7	6,7	3,5	13,7
ПРЛ (мМО/л)	немає	100	280	199,2	370,6	54	665
	є	100	285	191	395	86,6	654
Е2 (пмоль/л)	немає	100	127	96,9	188	20	250
	є	100	140	101	213,5	36	356
Т (нмоль/л)	немає	100	1,3	0,7	2,1	0,1	6,1
	є	100	1,5	0,76	2,35	0,2	4,6

Продовж. табл. 5.17

Фактор	Вагітність	%	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Макс. значення
АМТ (нг/мл)	немає	45,7	0,93	0,55	2,1	0,12	10,6
	є	80,4	1,8	1,10	2,4	0,10	8,9
ДГЕА-С (нмолль/л)	немає	300,6	2,9	2,2	4,5	0,5	9,2
	є	36,1	3,7	2,0	5,9	0,2	12,8
17-ОП (нмолль/л)	немає	15,0	1,5	0,92	2,67	0,2	13,9
	є	18,0	1,3	0,80	1,97	0,48	4,4
К (нмоль/л)	немає	100	318	228,7	389,2	56	645
	є	100	298	229	387	100	621
ТТГ (мМО/л)	немає	100	1,5	1,02	2,1	0,06	6,5
	є	100	1,5	1,0	2,0	0,10	4,6
Т3 (нмоль/л)	немає	53,7	1,9	1,4	4,0	0,39	15,4
	є	61,7	1,9	1,4	3,1	0,23	10,2
Т4 віл. (пмоль/л)	немає	100	16,6	13,2	18,6	7,6	30,3
	є	100	16,1	13,9	18,2	2,4	28,9
АТ-ТПО (МО/мл)	немає	18,5	10,1	9,0	31,5	0,58	13,1
	є	18,8	19,0	8,7	19,5	0,3	78,0
АТ-ТГ (МО/мл)	немає	14,4	18,6	9,3	19,7	2	646
	є	13,5	19,0	8,7	19,5	0,3	78
СТГ (мМО/л)	немає	3,4	0,7	0,3	1,7	0,1	5,3
	є	3,2	0,7	0,3	1,5	0,1	4,2

Медіана (Ме) концентрацій гонадотропінів в першу фазу менструального циклу не відрізнялась від нормативних показників і складала для ЛГ – 4,8 (3,5; 6,6) (3,7; 6,7 МО/л) в обох підгрупах, для ФСГ – 6,8 (5,5; 88,9 МО/л) і 6,7 (5,5; 88,3 МО/л) відповідно ($p>0,05$). Ме базального рівня ПРЛ і плазмі крові відповідала нормативним показникам в обох підгрупах дослідження і складала 280 (199,2; 370,6 мМО/л) і 2885 (191; 395 мМО/л) ($p>0,05$). Оцінку андрогенного статусу проводили по вивченню концентрації Т, Ме якого складала 1,3 (0,7; 2,1 нмоль/л) в 3.1 підгрупі і 1,5 (0,76; 2,35 ннмоль/л) в 3.2 підгрупі, 17-ОП –

1,5 (0,92; 2,67 нмоль/л) і 1,3 (0,80; 1,97 нмоль/л) і ДГЕА-С – 2,9 (2,2; 4,5 нмоль/л) і 3,7 (20; 5,9 нмоль/л) (p>0,05). Ме К складала 3188 (288,7; 389,2 нмоль/л) в 3.1 підгрупі і 298 (229; 387 нмоль/л) в 3.2 підгрупі, СТГ – 0,7 (0,3; 17 мМО/л) і 0,7 (0,3; 1,5 мМО/л) також відповідали нормі в обох підгрупах дослідження (p>0,05). Ме рівня ТТГ в обох підгрупах складала 1,5 (1,0; 2,1 (1,0; 2,0 мМО/л), Т4 віл. – 16,6 (13,2; 18,6 пмоль/л) і 16,1 (13,9; 18,2 пмоль/л), Т3 – 1,9 (1,4; 4,0) (1,4; 3,1 нмоль/л) у обох підгрупах, АТ-ТПО 10,1 (9,0; 31,5 МО/мл) і 19,0 (8,7; 19,5 МО/мл) (p>0,05).

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 ММе Е2 складала 140 (101; 213,5 пмоль/л), АМГ – 1,8 (1,10; 2,4 нг/мл), що не перевищувало нормативи, 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 з 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 представлені в таблицях 5.18 і 5.19 (p>0,05). У пацієнток обох підгруп дослідження при УЗД не було виявлено патології ендометрія і зміни маткових труб запального характеру. 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 Me=36 (33; 41 мм), що було достовірно менше, ніж в 3.2 підгрупі пацієнток Me=37 (34; 43 мм) (p<0,05).

Таблиця 5.18

Дані УЗД органів малого таза при первинному огляді

Фактор	Вагітність	Медіана	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Довжина матки, мм	немає	48	45	53	34	71
	є	48	45	53	37	67
Ширина матки, мм	немає	50	45	54	23	77
	є	50	45	54	33	63
Передньо-задній розмір матки, мм	немає	36	33	41	21	60
	є	37	34	43	24	64
Середній об'єм яєчників, $см^3$	немає	6,9	5,5	8,1	1,6	15,2
	є	7,3	6,2	8,2	2,5	19

Таблиця 5.19

Частота патологічних змін органів малого таза при УЗД

Патологічні зміни	3.1 підгрупа (n=54)		3.2 підгрупа (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
Міома матки	47	87,0	16	84,2
Аденоміоз	5	9,3	2	10,5
Ендометріоїдні кісти яєчників	2	3,7	1	5,3
Частота зустрічання	54		19	

Згідно аналізу раніше проведеного лікування, контрольована індукція овуляції (КІО) була проведена у 81 пацієнтки (30,1%) 3.1 підгрупи, вагітність не наступила ні 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%) із 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. Дані раніше застосованих методів лікування безпліддя приведенні в таблиці 5.20.

Таблиця 5.20

Особливості раніше проведеного лікування безпліддя

Методи лікування	3.1 підгрупа (n=269)		3.2 підгрупа (n=93)	
	абс.	%	абс.	%
КІО	81	30,1	31	33,3
Безуспішні спроби КІО	81	30,1	30	96,8
Загальна кількість спроб ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ	152	56,5	50	53,8
Безуспішні спроби ЕКЗ і ЕКЗ/ІКССІ	144	94,7*	45	90,0
Загальна кількість спроб кріопереносу	36	13,4	12	12,9
Безуспішні спроби кріопереносу	30	883,3	10	83,3
Загальна кількість спроб	269		93	

Примітка. * $p<0,05$ – статистично достовірно відносно 3.2 підгрупи.

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.

5.3 Особливості протоколу стимуляції

Згідно даним таблиці 5.21 індукція овуляції по короткому протоколу з антГнРГ виконана у 144 пацієнток (41,6%) 3.1 підгрупи і у 52 жінок (39,1%) 3.2 підгрупи (p>0,05). 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.

Таблиця 5.21

Протоколи стимуляції суперовуляції

Назва протоколу	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Короткий протокол антГнРГГ	144	41,6	52	39,1
Короткий протокол з аГнРГ	13	3,8	3	2,3
Довгий протокол	182	52,6	75	56,4
Супердовгий протокол	7	2,0	3	2,3

При попарному аналізі підгруп із застосуванням тестів Манна-Уітні ми не виявили достовірних відмінностей у виборі того чи іншого протоколу і ттривалості стимуляції суперовуляції (p>0,05).

Згідно даним таблиці 5.22 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).

Таблиця 5.22

Характеристика препаратів використовуваних при стимуляції суперовуляції

Препарати	3.1 підгрупа (n=269)		3.2 підгрупа (n=93)	
	абс.	%	абс.	%
Використання аГнРГ	203	58,7	81	60,9
Ме сумарної дози трипторелін-дейлі	2,1 мг		2,1 мг	
Використання антГнРГ	143	41,3	52	39,1
Ме сумарної дози цетрорелікса	1,1 мг		1,0 мг	
Ізольоване введення рФСГ	159	46,0	76	57,1*
Ме сумарної дози а-фолітропіна	2175 МО (29 амп)		1875 МО (25 амп)	
Ізольоване введення а-фолітропіна	90	26,0	46	34,6
Ме сумарної дози р-фолітропіна	2100 МО (42/21 амп)		1900 МО (38/19 амп)	
Ізольоване введення р-фолітропіна	69	19,9	30	22,6
Використання рФСГ+ЧМГ	35	100,1	8	6,0
Ме сумарної дози ЧМГ	2025 МО (27 амп)*		1950 МО/(26 амп)	
Ізольоване введення ЧМГ	151	43,6	48	36,1
Використання тригера овуляції	346	100	133	100
Ме сумарної дози тригера овуляції	10000 МО		10000 МО	
Ме сумарної під-тримуючої дози ХГЛ	4500 МО		4500 МО	

Примітка. * $p<0,05$ – статистично достовірно відносно 3.1 і 3.2 підгрупи.

Нині не досягнуто консенсусу у питаннях підтримки посттрансферного періоду [178]. За нашими даними 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 геля-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 під-

групі – 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). Дані представлені у таблиці 5.23.

Таблиця 5.23

Характеристика препаратів, що використовуються для підтримки посттрансферного періоду

Препарати	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Мікронізований прогестерон в капсулах	293	84,7	116	87,2
Дідрогестерон	18	5,2	6	4,5
Мікронізований прогестерон гель	35	10,1	11	8,3
Масляний розчин прогестерону поєднано з іншими гестагенами	30	8,7	5	3,7
ХГЛ поєднано з гестагенами	96	27,7	37	10,7
Естрогени поєднано з гестагенами	49	14,2	12	9,0

Примітка. * p<0,05 – статистично достовірно відносно 3.2 підгрупи.

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.

5.4 Особливості фолікуло-, оогенезу, раннього ембріогенезу і значення товщини ендометрія

В літературі широко обговорюється вплив процесів зростання і дозрівання фолікулів, а також процесу запліднення і дроблення ембріонів внаслідок програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ [50, 184].

Про ефективність фолікуло- оогенезу ми судили по суммарній кількості пунктованих фолікулів і отриманих з них ооцитів. Параметри якості ооцитів і раннього ембріогенезу у аналізованих підгруп пацієнток не були досліджені з огляду на відсутність доступу до даних для статистичного аналізу (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Параметри фолікуло-, оогенезу, ембріогенезу та значення товщини ендометрія

Фактор	Вагітність	Me	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Сумарна кількість пунктованих фолікулів	немає	10	5	15	1	30
	є	1	7	16	2	7
Сумарна кількість отриманих оооцитів	немає	7,5	4	12	1	27
	є	8,0	5	12	1	24
Товщина ендометрія в день введення ХГЛ при УЗД (мм)	немає	9,5	9	10,1	7	14
	є	10,0	9	11	8	15

Згідно представленим в таблиці 5.24 даним, Me сумарної кількості отриманих ооцитів при трансвагінальній пункції достовірно не відрізнялась у пацієнток підгруп дослідження, в той час як Me сумарної кількості пунктованих фолікулів була достовірно нижче у 3.1 підгрупі – 10 (5% 15 фолікулів), ніж у 3.2 підгрупі – 11 фолікулів (7; 16) ($p<0,05$).

При міжгруповому порівнянні Ме товщини ендометрія в день введення тригірної дози менопаузального ХГЛ або рекомбінантного, було отримано достовірно більшу товщинну ендометрія у пацієнток 3.2 підгрупи 10,0 (9; 11) порівняно з показником товщини ендометрія пацієнток 3.1 підгрупи 9,5 (9; 10,1 мм) ($p<0,05$).

Поява середовищ для тривалого культивування ембріонів дало можливість багатьом центрам змінити тактику проведення переносів. Ефективність програм з використанням методики подвійного переносу ембріонів дотепер залишається суперечливою [33, 184]. За нашими даними, представленими в таблиці 5.25, ми не виявили статистично достовірних відмінностей в досліджуваних групах з одно- (73,4% у 3.1 підгрупі і 26,6% – у 3.2 підгрупі) і дворазовому (71,3% в 3.1 підгрупі і 28,7% – у 3.2 відповідно) переносом ембріонів в порожнину матки.

Згідно даних, представлених в таблиці 5.25, частота переносу одного ембріону в 3.1 підгрупі склала 13,3%, що було достовірно вище, ніж в 3.2 підгрупі (4,5%) ($p<0,05$). Частота переносу двох ембріонів склала 72,5% в 3.1 підгрупі, що було достовірно нижче, ніж в 3.2 підгрупі – 82,0% ($p<0,05$). Частота переносу трьох і чотирьох ембріонів у досліджуваних підгрупах статистично не відрізнялась.

Таблиця 5.25

Аналіз числа перенесених ембріонів

Число перенесених ембріонів	3.1 підгрупа (n=346)	3.2 підгрупа (n=133)	p
1 ембріон	46 (13,3%)*	6 (4,5%)	p<0,05
2 ембріона	251 (72,5%)	109 (82,0%)*	p<0,05
3 ембріона	46 (13,3%)	188 (13,5%)	p>0,05
4 ембріона	3 (0,9%)	0%	p>0,05

Примітка. * $p<0,05$ статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

Отже, наші результати корелюють з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, що свідчать про зниження частоти настання

вагітності при селективному переносі одного ембріона в порожнину матки порівняно з переносом двох ембріонів.

Згідно даних таблиці 5.26 розподіл по стадії ембріогенезу свідчить, що при переносі ембріонів на стадії дроблення вагітність наступила в 22,1% випадків, на стадії дроблення і бластоцисти в 28,7%, на стадії бластоцисти в 37,3%.

Таблиця 5.26

Аналіз стадії ембріогенезу і виду переносу

Параметри	Вагітність не настала	Вагітність настала	p
Ембріони на стадії дроблення при переносі в один етап (n=222)	173 (77,9%)	49 (22,1%)	p>0,05
Ембріони на стадії дроблення + бластоциста при переносі в два етапи (n=174)	124 (71,3%)	50 (28,7%)	p>0,05
Ембріони на стадії бластоцисти при переносі в один етап (n=83)	52 (62,7%)	31 (377,3%)	p<0,05

Примітка. * p<0,05 статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

Розподіл по числу переносимих ембріонів свідчить: при переносі одного ембріона на стадії ділення вагітність наступила в 6,8% випадків, двох ембріонів – 25,5% і трьох ембріонів – у 16,7% випадків.

При комбінованому переносі двох ембріонів вагітність наступила в 29,9%, трьох ембріонів – 29,6% випадків.

При переносі однієї і трьох бластоцист вагітність наступила в 33,3%, двох бластоцист – в 388,0% випадків. Дані представлені в таблиці 5.27.

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.

Таблиця 5.27

Аналіз числа перенесених ембріонів, стадії ембріогенезу і виду переносу

Параметри	Вагітність не настала	Вагітність наступила	p
Кількість перенесених ембріонів на стадії дроблення (n=222)			
1 ембріон, n=44	41 (93,2%)	3 (6,8%)	p>0,05
2 ембріони, n=166	122 (73,5%)	44 (26,5%)	p>0,05
3 ембріони, n=12	10 (83,3%)	2 (16,7%)	p>0,05
Кількість перенесених ембріонів на стадії дроблення і бластоцисти (n=174)			
2 ембріона, n=107	75 (70,1%)	32 (29,9%)	p>0,05
3 ембріона, n=64	46 (75,4%)	15 (29,6%)	p>0,05
4 ембріона, n=3	3 (100%)	-	-
Кількість перенесених ембріонів на стадії бластоцисти (n=83)			
1 бластоциста, n=6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	p>0,05
2 бластоцисти, n=71	44 (62,0%)	27 (38,0%)	p<0,05
3 бластоцисти, n=6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	p>0,05

Примітка. * p<0,05 статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

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 (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Результати лікування залежно від стадії ділення ембріонів при однократному переносі (n=222)

Стадія ділення ембріонів	Вагітність не настала	Вагітність настала
Перенос одного ембріона (n=44) на стадії		
2 бластомера, n=1	1 (100%)	0%
4 бластомера, n=5	4 (80,0%)	1 (20,0%)

Продовж. табл. 5.28

Стадія ділення ембріонів	Вагітність не настала	Вагітність настала
5 бластомер, n=4	4 (100%)	0%
6 бластомер, n=5	5 (100%)	0%
7 бластомер, n=6	6 (100%)	0%
8 бластомер, n=18	16 (88,9%)	2 (11,1%)
морула (n=5)	5 (100%)	0%
Перенос двох ембріонів (n=166) на стадії		
від 2 до 8 бластомерів, n=7	6 (85,7%)	1 (14,3%)
від 3 до 7 бластомерів, n=5	4 (80,0%)	1 (20,0%)
від 4 до 8 бластомерів, n=10	8 (80,0%)	2 (20,0%)
від 5 до 8 бластомерів, n=16	13 (81,2%)	3 (18,8%)
від 6 бластомерів до морули, n=31	21 (74,2%)	8 (25,8%)
від 7 бластомерів до морули, n=13	8 (69,2%)	4 (30,8%)
від 8 бластомерів до морули, n=75	53 (70,7%)	22 (29,3%)
морули (n=9)	8 (88,9%)	1 (11,1%)
Перенос трьох ембріонів (n=12) на стадії		
від 2 до 4 бластомерів, n=2	2 (100%)	0%
від 4 до 5 бластомерів, n=1	1 (100%)	0%
від 6 бластомерів до морули, n=3	2 (66,7%)	1 (33,3%)
8 бластомерів, n=6	2 (33,3%)	4 (66,7%)*

Примітка. * $p<0,05$ статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

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 і однієї бластоцисти при другому (69,8%). Дані представлені в таблиці 5.29.

Таблиця 5.29

Результати лікування залежно від стадії ділення ембріонів при подвійному переносі (n=257)

Стадія ділення ембріонів	Вагітність не настала	Вагітність настала
перенос двох ембріонів (n=174) на стадії ділення і бластоцисти		
2 бластомера+бластоциста, n=1	100%	0%
4 бластомера+бластоциста, n=6	5 (83,3%)	1 (16,7%)
5 бластомерів+бластоциста, n=6	5 (83,3%)	1 (16,7%)
6 бластомерів + бластоциста, n=15	13 (86,7%)	2 (13,3%)
7 бластомерів+бластоциста, n=7	3 (42,9%)	4 (57,1%)
8 бластомерів + бластоциста, n=139	42 (30,2%)	97 (69,8%)*

Примітка. * $p<0,05$ статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

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.

5.5 Клініко-лабораторна характеристика чоловіків, що знаходяться у безплідному шлюбі

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. Данні представлені в таблицях 5.30 і 5.31.

Таблиця 5.30

Особливості сперматогенезу

Фактор	Вагітність	Me	25 процентиль	75 процентиль	Мінім. значення	Максим. значення
Вік чоловіка, роки	немає	35	31	39	23	64
	є	34	30	37	24	51
К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякуляту	немає	70	40	98	1	263
	є	78	54	104,5	0,6	307
Рухливість сперматозоїдів, %	немає	56	38,9	65	1	95
	є	58	44	67,8	5	97
Категорії a,%	немає	25,5	15	36,9	0	71
	є	30	15	36,7	1	68
Категорії b, %	немає	18,9	12	23,3	0	54
	є	20	12,1	27,1	2	50
Нерухливі сперматозоїди, %	немає	44	34,8	61	5	100
	є	42	32,2	56	3	97
Сперматозоїди з норм. морфологією, %	немає	46	22	67	1	96
	є	42	22	67,2	2	97
Патологічні форми сперма-	немає	54	33	78	4	99
	є	58	32,9	78	3	98

тозоідів, %						

Таблиця 5.31

Результат спермограм

Діагноз	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
Нормозооспермія	183	52,9	76	57,1
Патозооспермія	163	47,1	57	42,9
з них:				
Олігозооспермія	5	1,4*	1	0,8
Астенозооспермія	31	9,0	13	9,8
Тератозооспермія	24	6,9	10	7,5
Поєднане порушення	103	29,8	33	24,8

Примітка. * $p<0,05$ статистично достовірно відносно підгрупи 3.1 і 3.2.

Згідно даним таблиці 5.32 було виявлено достовірно часте проведення класичного ЕКЗ у 3.2 підгрупі пацієнтів (66,9%) порівняно з 3.1 підгрупою (54,3%).

Таблиця 5.32

Методи лікування

Метод лікування	3.1 підгрупа (n=346)		3.2 підгрупа (n=133)	
	абс.	%	абс.	%
ЕКЗ	188	54,3	89	66,9*
ЕКЗ/ІКСІ	158	45,7*	44	33,1

Примітка. * $p<0,05$ статистично достовірно відносно підгруп 3.1 і 3.2.

ЕКЗ за участю ІКСІ було застосовано достовірно частіше в 3.1 підгрупі пацієнтів (45,7%), ніж у 3.2 підгрупі (33,1%) ($p<0,05$).

5.6 Розробка вирішальних правил прогнозування результату лікування

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 біварі-антний 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 (табл. 5.33), було отримано всього більше ста моделей, в дослідження був залучений 121 фактор.

Таблиця 5.33

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,74	0,146
2	ІМТ	ІМТ	0,031	0,520
3	Епідемічний паротит в анамнезі	ЕП	-1,044	0,109
4	Вік настання менархе	ВМ	0,137	0,301
5	Оваріальний резерв	ОР	0,844	0,004
6	Безпліддя в сімейному анамнезі	БВА	-0,914	0,148
7	Кількість вагітностей в анамнезі	NJB	0,371	0,014

Продовж. табл. 5.33

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
8	Пологи в анамнезі	PBA	1,602	0,009
9	Загальна к-сть проведених КІО в анамнезі	ЗККІО	-0,154	0,186
10	Передньо-задній розмір матки по УЗД (мм)	ПЗРМ	0,024	0,390
11	Наявність оперативних втручань на матці в анамнезі	ОНМ	00,133	0,705
12	вік чоловіка	ВС	-0,031	00,384
13	К-сть патол. форм сперматозоїдів в 1 мл еякулятта	ПФЕ	0,006	0,401
14	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякулятта	NCBЗ	0,010	0,002
15	Константа		-2,152	0,477

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 розраховується по формулі бінарної логістичної регресії:

$P = 1 / (1 – e^{-z})$, де e – експонента, рівна 2,718;

z=-0,074*ВП+0,031*ІМТ-1,044*ЕП+00,137*ВМ+0,844*ОР-0,914*БВА+0,371*NJB+11,602*РВА-0,154*ЗККІО+0,024*ПЗРМ+0,133*ОНМ

Межовим значенням для віднесення пацієнта до групи з безуспішним лікуванням є 0,5, інакше передбачається позитивний результат лікування.

Згідно даним таблиць 5.34 і 5.35, ця модель, ымовірно. визначала ймовірність настання вагітності в 71,4% випадків, чутливість склала 0,55; специ-

фічність – 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.

Таблиця 5.34

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (185 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (80 випадків)
Відсоток вірних відношень	71,4	68,8
Чутливість	54,7	62,5
Специфічність	82,7	72,9

Таблиця 5.35

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,658	0,040	0,001	0,579	0,736
Екзаменаційна вибірка	0,604	0,063	0,118	0,480	0,727

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, представлена в таблиці 5.36, 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 $p<0,1$ відповідали наявність плогів в анамнезі, оваріальний резерв пацієнтки.

Таблиця 5.36

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,106	0,244
2	Оваріальний резерв	ОР	1,039	0,095
3	Передньо-задній розмір матки по ЗД (мм)	ПЗРМ	0,046	0,2199
4	Кількість вагітностей в анамнезі	NJB	-0,704	00,010
5	Пологи в анамнезі	РВА	1,312	0,114
6	Наявність гінекологічних операцій анамнезі	НГОА	2,237	0,005
7	Наявність оперативних втручань на яєчниках в анамнезі	ОНЯ	-0,611	0,261
8	Наявність оперативних втручань на матці в анамнезі	ОНМ	-0,629	0,213
9	Концентрація АМГ (нг/мл)	АМГ	-0,167	0,557
10	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякулятта	NCВЗ	0,012	0,004
11	Константа		-4,334	0,187

z=-0,106*ВП+1,039*ОР+0,046*ПЗРМ-0,704*NJB+1,312*РВА +2,237*НГОА-0,611*ОНЯ-0,629*ОНМ-0,167*АМГ+00,012* NCВЗ-4,334

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. Дані представлені в таблицях 5.37 і 5.38.

Таблиця 5.37

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (106 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (45 випадків)
Відсоток вірних відношень	70,8	73,3
Чутливість	66,7	68,8
Специфічність	74,5	75,9

Таблиця 5.38

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимптотична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,769	0,045	0,001	0,680	0,858
екзаменаційна вибірка	0,681	0,092	0,046	0,501	0,861

Після завершення процедури прямого і зворотного відбору змінних на останньому етапі із 10 факторів в моделі для пацієнток у віці від 35 років (табл. 5.39) використано 6 факторів. 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.

Таблиця 5.39

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,324	0,010
2	Тривалість безпліддя	ТБ	0,156	0,012
3	Оваріальний резерв	ОР	2,734	0,022
4	Середній об'єм яєчників по УЗД ($см^3$) при первинному огляді	VЯ	-0,290	0,129
5	Концентрація ФСГ (МО/л)	ФСГ	-0,319	0,031
6	Концентрація АМГ (нг/мл)	АМГ	-0,754	0,111
7	Константа		11,411	0,019

z=-0,324*ВП+0,156*ТБ+2,734*ОР-0,290*VЯ-0,319ФСГ-0,754*АМГ+11,411

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 (табл. 5.40 і 5.41).

Таблиця 5.40

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (80 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (34 випадки)
Параметр 1	77,5	73,5
Параметр 2	69,0	81,8
Параметр 3	82,4	69,6

Таблиця 5.41

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,857	0,041	0,001	0,777	0,936
Екзаменаційна вибірка	0,696	0,094	0,068	0,512	0,879

При перевірці на екзаменаційній виборці 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 (табл. 5.42) 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.

Таблиця 5.42

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,129	0,026
2	Перенесені захворювання сечовидільної системи в анамнезі	ЗСВС	-1,128	0,122
3	Тривалість безпліддя	ТБ	0,071	0,190
4	Оваріальний резерв	ОР	1,732	0,006
5	Наявність гінекологічних цій в анамнезі	НГОА	1,790	0,020
6	Загальна к-сть проведених ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі	N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ	-0,344	0,098
7	Концентрація АМГ нг/мл	АМГ	-0,493	0,035
8	К-сть патол. форм в 1 мл еякуляту	NПФЕ	0,034	00,021
9	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякуляту (концентрація сперматозоїдів)	NCBE	0,005	0,220
10	Константа		-2,264	0,386

z=-0,129*ВП-1,128*ЗСВС+0,071*ТБ-1,732*ОР+1,790*НОГА-0,344*N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ-0,493*АМГ+0,034* NПФЕ+0,005* NCBE-2,264

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) (табл. 5.43 і 5.44). Площа під ROC-кривою складала 0,679.

Таблиця 5.43

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (108 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (46 випадків)
Відсоток вірних відношень	74,1	71,7
Чутливість	68,8	70,0
Специфічність	78,3	73,1

Таблиця 5.44

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандар-тна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,795	0,043	0,001	0,710	0,880
Екзаменаційна вибірка	0,679	0,084	0,039	0,515	0,843

Модель на підгрупі пацієнтів, пролікованих методом ЕКЗ/ІКСІ (табл. 5.45) 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.

Таблиця 5.45

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,156	0,071
2	Тривалість безпліддя	ТБ	0,052	0,415
3	Наявність гінекологічних інфекцій в анамнезі	НГОА	00,256	0,720

Продовж. табл. 5.45

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
4	Загальна к-сть проведених ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі	N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ	-0,216	0,343
5	Концентрація АМГ нг/мл	АМГ	0,248	0,230
6	Вік чоловіка	ВЧ	-0,036	0,460
7	К-сть патол. форм в 1 мл якулята	NПФЕ	0,015	0,203
8	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякуляту (концентрація сперматозоїдів)	NCBE	0,016	0,022
9	Константа		-1,583	0,625

z=-0,156*ВП+0,052*ТБ+0,256*НОГА-0,216*NЕКЗ&ЕКЗ/ІКСІ + 0,248АМГ-0,036*ВЧ+0,015* NПФЕ+0,016* NCBE-1,583

Отримана модель мала відсоток вірних відношень для навчальної вибори 74,4%, значення чутливості склало 0,50, специфічності – 0,90 (таблиці 5.46 і 5.47). Площа під ROC-кривою складала 0,644.

Таблиця 5.46

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (78 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (33 випадки)
Відсоток вірних відношень	74,4	72,7
Чутливість	50,0	66,7
Специфічність	89,6	75,0

Таблиця 5.47

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стан-дартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,753	0,058	0,001	0,638	0,867
Екзаменаційна вибірка	0,644	0,097	0,210	0,454	0,833

В ході пошуку моделі, побудованої на анамнестичних даних і параметрах стимуляції суперовуляції (табл. 5.48) 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 $p<0,1$ 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.

Таблиця 5.48

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,143	0,005
2	Тривалість безпліддя	ТБ	0,057	0,222
3	Безпліддя первинне/вторинне	БП/БВ	0,550	0,286
4	Наявність безпліддя у сімейному анамнезі	БВА	-0,547	0411
5	К-сть вагітностей в анамнезі	NB	-0,309	0,128
6	наявність пологів в анамнезі	ПВА	1,976	0,002
7	Загальна к-сть проведених КІО в анамнезі	NJCHO	-0,224	0,086
8	Товщина ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ в циклі стимуляції (мм)	ТЕ	0,571	0,001
9	Стимуляція з використанням рФСГ	РФСГ	0,825	0,036
10	стимуляція з вико рис-танням рФСГ+ЧМГ	РФСГ ЧМГ	-1,508	0,033
11	К-сть пунктованих фолікулів в обох яєчниках	КПФ	-0,023	0512
12	День циклу при першому переносі ембріонів	ЦПП	0,139	0,121
13	Стадія ділення ембріонів при першому переносі по інтенсивності ділення	СДЕПП	0,172	0,108

Продовж. табл. 5.48

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
14	К-сть перенесених ембріонів при першому переносі	NПЕПП	0,301	0,465
15	Стадія ділення ембрі-онів при вторинному переносі	СДЕВП	0,074	0,126
16	Константа		-7,587	0,009

z=-0,143*ВП+0,057*ДБ+0,550БП/БВ-0,547*БВА-0,309* NB+1,976*ПВА-0,024* NJCHO+0,571*ТЕ+0,825*РФСГ-1,508*РФСГ ЧМГ-0,023*КПФ+0,139* ДЦПП+0,172*СДЕПП+0,301*NПЕПП + 0,074*СДВП-7,587

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 (таблиці 5.49 і 5.50). Площа під ROC-кривою складала 0,661.

Таблиця 5.49

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (185 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (80 випадків)
Відсоток вірних відношень	75,1	70,0
Чутливість	68,0	59,4
Специфічність	80,0	77,1

Таблиця 5.50

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стан-дартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,809	0,032	0,001	0,747	0,871
Екзаменаційна вибірка	0,661	0,602	0,015	0,540	0,783

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 (табл. 5.51).

Таблиця 5.51

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,195	0,050
2	К-сть вагітностей в анамнезі	NE	-0,275	0,188
3	Передньо-задній розмі матки по УЗД (мм) при первинному огляді	ПЗРМ	0,076	0,042
4	Товщина ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ в циклі стимуляції (мм)	ТЕ	0,05	0,267
5	К-сть перенесених ембріонів при першому переносі	NПЕПП	0,633	0,274
6	Стадія ділення ембріонів при першому переносі по інтенсивності ділення	СДЕПП	0,270	0,015
7	Стадія ділення ембріонів при вторинному переносі	СДЕВП	0,118	0,046
8	Вік чоловіка	ВЧ	0,043	0,362
9	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякуляту (концентрація сперматозоїдів)	NCBE	0,010	0,009
10	Константа		-4,571	0,186

z=-0,195*П-0,275*NE+,076*ПЗРМ+0,205*ТЕ+0,633* NПЕПП + 0,270* СДЕПП+0,118* СДЕВП+0,043*ВЧ+0,010* NCBE-4,571

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) (таблиці 5.52 і 5.53). Площа під ROC-кривою складала 0,687.

Таблиця 5.52

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (98 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (45 випадків)
Відсоток вірних відношень	70,8	71,1
Чутливість	75,0	73,3
Специфічність	66,7	70,0

Таблиця 5.53

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимптотична значимість	асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,764	0,046	0,001	0,673	0,854
Екзаменаційна вибірка	0,687	0,089	0,043	0,512	0,861

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 (табл. 5.54) 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 $p<0,1$ відповідали: концентрація АМГ в плазмі крові пацієнтки, овуляторна доза тригера овуляції.

Таблиця 5.54

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,169	0,182
2	К-сть вагітностей в анамнезі	NE	0,082	0,240
3	Загальна к-сть прове-дених ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі	N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ	-1,167	0,005
4	Концентрація АМГ нг/мл	АМГ	0,615	0,09
5	Товщина ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ в циклі стимуляції (мм)	ТЕ	0,926	0,003
6	Овуляторна доза тригерпа овуляції (МО)	ОДТ	-0,402	0,110
7	Стадія ділення ембріонів при першому переносі по інтенсивності ділення	СДЕПП	0,286	0,210
8	Стадія ділення ембріонів при вторинному переносі	СДЕВП	0,086	0,282
9	Константа		-3,135	0,625

z=-0,169*ВП+0,082*ТБ-1,167* N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ+0,615*АМГ +0,926* ТЕ-0,402*ОДТ+0,286*СДЕПП+0,086*СДЕВТ-3,135

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) (табл. 5.55 і 5.56). Площа під ROC-кривою складала 0,737.

Таблиця 5.55

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (80 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (34 випадки)
Відсоток вірних відношень	82,5	79,4
Чутливість	64,0	66,7
Специфічність	90,9	89,5

Таблиця 5.56

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимптотична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,908	0,034	0,001	0,840	0,975
Екзаменаційна вибірка	0,737	0,093	0,019	0,555	0,919

Для створення моделі по анамнестичним даним і даним циклу стимуляції пацієнток, які отримували лікування методом ЕКЗ (табл. 5.57) були покроково відібрані 10 з 20 факторів, з них зі значенням $p<0,05$ були представлені: сумарна доза використаного 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/ІІКСІ в анамнезі, сумарна доза використовуваних гонадотропінів (а-фолітропін і р-фолітропін), стадія ділення ембріонів по інтенсивності ділення при першому переносі.

Таблиця 5.57

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. В	Р
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,093	0,064
2	Загальна к-сть проведених ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі	N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ	-0,400	0,104
3	Стимуляція з використанням рФСГ	РФСГ	1,940	0,010
4	Сумарна доза використовуваного рФСГ (МО) (а-фолітропін)	а-СД	-0,001	0,100
5	Сумарна доза використовуваного рФСГ (МО) (Р-фолітропін)	р-СД	-0,001	0,133
6	Товщина ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ в циклі стимуляції (мм)	ТЕ	00,546	0,017
7	Діаметр мінімального пунктованого фолікула	МДФ	0,150	0,163

Продовж. табл. 5.57

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
8	Стадія ділення ембріонів при першому переносі по інтенсивності ділення	СДЕПП	0,230	0,074
9	День циклу при другому переносі ембріонів	ДЦДП	0,075	0,009
10	К-сть патол. форм сперматозоїдів в 1 мл еякуляту	NПФЕ	0,020	0,176
11	Константа		-9,605	0007

z=-0,093*ВП-0,400*NЕКЗ&ЕКЗ/ІКСІ+1,940*Рфсг-0,001*а-СД-0,001*р-СД+0,546*ТЕ+0,150*МДФ+0,230*СДЕПП+0,075*ДЦДП+0,020* NПФЕ-9,605

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) (табл. 5.58 і 5.59). Площа під ROC-кривою складала 0,727.

Таблиця 5.58

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (108 випадків)	Екзаменаційна вибірка 30% (46 випадків)
Відсоток вірних відношень	82,4	73,9
Чутливість	81,6	68,4
Специфічність	83,1	77,8

Таблиця 5.59

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,820	00,941	0,001	0,740	0,901
Екзаменаційна вибірка	0,727	0,077	0,009	0,577	0,877

Для створення моделі для групи пацієнтів з урахуванням анамнестичних даних і характеристик циклу стимуляції, лікованих методом ЕКЗ/ІКСІ (табл. 5.60) після процедури прямого і зворотного відбору факторів на останньому етапі із 12 факторів використали 9. З них зі значенням p<0,05 були представлені. Значенню p<0,1 відповідали: 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.

Таблиця 5.60

Особливості вибірки

N	Параметр	Позначення	Коефіц. B	P
1	Вік пацієнтки	ВП	-0,221	0,008
2	Загальна к-сть ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ в анамнезі	N ЕКЗ & ЕКЗ/ІКСІ	-0,354	0,216
3	Сумарна доза викори-стовуваного рФСГ (МО) (а-фолітропін)	а-СД	0,001	0,014
4	К-сть отриманих ооцитів при TVP	NJIO	0,111	0,057
5	Товщина ендометрія по УЗД в день введення ХГЛ в циклі стимуляції (мм)	ТЕ	0,525	0,013
6	Стадія ділення ембрі-онів при другому переносі	СДЕДП	0,543	0,158
7	День менструального циклу при другому переносі ембріонів	ДЦДП	-0,320	0,129
8	К-сть патол. форм сперматозоїдів в 1 мл еякуляту	NПФЕ	0,012	0,343
9	К-сть сперматозоїдів в 1 мл еякуляту	NCBE	0,020	0,018
10	Константа		-1,583	0,625

z=-0,221*ВП-0,354*NЕКЗ&ЕКЗ/ІКСІ+0,001*а-СД+0,111NJIO+ 0,525*ТЕ+0,543*СДЕДП-0,320*ДЦДП+0,012*NПФЕ+0,020NCBE- 1,583

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) (табл. 5.61 і 5.62). Площа під ROC-кривою складала 0,565.

Таблиця 5.61

Особливості вибірки

Параметр	Навчальна вибірка 70% (78 випадків)	Екзаменаційна вибірки 30% (33 випадки)
Відсоток вірних відношень	75,6	66,7
Чутливість	63,3	66,7
Специфічність	83,3	66,7

Таблиця 5.62

Значення площі під ROC-кривою

Параметр	Площа під ROC-кривою	Стандартна похибка	Асимпто-тична значимість	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
				нижня межа	верхня межа
Навчальна вибірка	0,817	0,048	0,001	0,722	0,911
Екзаменаційна вибірка	0,565	0,109	0,571	0,352	0,778

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.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях.

1. Берестовий ОО. Сучасні аспекти прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):116-120.

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

3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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.

8. 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.

9. Берестовий ОО. Безпліддя у подружніх парах при допоміжних репродуктивних технологіях із урахуванням психологічного статусу. Перина-

тологія 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.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

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. Високе число пацієнток в пізньому репродуктивному віці заслуговує на увагу з огляду на те, що у них спостерігається зниження можливостей до натурального зачаття [28, 198].

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 нами 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 [39, 213].

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 [33, 218].

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 психовегетативних 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 особистісної 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 [218]. 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 [218].

Високий рівень тривожності зумовлений причиною низької вірогідності настання вагітності, що узгоджується з результатами сучасної літератури [35, 223]. Достовірно вище рівень тривожності та депресії у жінок з НДСТ (9,3±1,2 і 8,8±0,9 балу відповідно) порівняно з жінками без неї (6,0±0,4 і 5,6±0,8 балу відповідно) ($p<0,001$). Рівень тривожності та депресії достовірно вище у чоловіків із НДСТ і складає 8,7±0,8 і 9,4±0,7 балу відповідно ($p<0,001$).

Депресивний компонент, мабуть, є віддзеркаленням особливості реагування пацієнта під час лікування безпліддя і залежить від типу особистості [38, 230]. Встановлена пряма кореляційна залежність помірного зв'язку ($R=0,33$; $p<0,05$) між тривалості безпліддя і рівнем депресії у жінок і у чоловіків ($R=0,28$; $p<0,05$).

При дослідженні оцінки якості життя фізичний компонент здоров'я (PH) у жінок 1 групи склав 55,2±0,5, що достовірно нижче, ніж у пацієнток підгрупи 1.3 – 66,6±0,6 балу ($p<0,001$). У чоловіків з НДСТ якість фізичного стану достовірно знижена – 56,4±0,6 балу порівняно з чоловіками, що не мають патології сполучної тканини, – 67,0±0,3 ($p<0,001$). Оцінюючи рольове функціонування (RP), тобто вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, виявлено зниження активності у жінок з НДСТ, в середньому, до 87,9±1,3, порівняно з жінками без неї – 91,9±1,4 балу ($p<0,05$). Психологічний компонент здоров'я у пацієнток 1 групи відповідав, в середньому, 50,4±0,9, контрольної-1 групи – 62,0±0,9, у чоловіків – відповідно 52,4±0,7 і 61,5±0,6 балу ($p<0,001$). Достовірно нижче якість загального стану здоров'я у пацієнток з НДСТ ($p<0,001$), у чоловіків статистично не значимо ($p>0,05$).

Оцінюючи вплив рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), виявлено зниження активності в повсякденній діяльності у жінок 1 групи, в середньому, до 76,3±2,3 балу, і життєвої активності - до 67,6±1,4 ($p<0,001$). У чоловіків з НДСТ виявлено зниження активності в повсякденній діяльності внаслідок емоційного стану, в середньому, до 68,4±2,3, у пацієнтів без НДСТ – 86,2±2,3 балу ($p<0,001$). У пацієнток з НДСТ зареєстровано зміни і компоненти соціального функціонування до 63,0±1,7 ($p<0,001$). Слід звернути увагу, що у чоловіків 1 групи також на тлі ситуації в сім'ї достовірно було знижено соціальне функціонування – в середньому 64,3±1,4 ($p<0,001$).

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.

Спільно з терапевтом було проведено клінічне обстеження родинної пари, уточнення скарг, що включає збір спадкового і родинного анамнезу, фенотипічне і фізикальне обстеження. У 150 жінок і у 150 чоловіків була оцінена частота ознак НДСТ в подружній парі, з яких ті, що найчастіше зустрічаються.

На кожну пацієнтку доводилося по 4,9, на кожного чоловіка – 3,7 ознак НДСТ. Слід вказати, що у кожної другої жінки виявлена патологія зору і в кожної третьої – проблеми в судинній системі. Серед чоловіків з наявністю НДСТ лідирували також порушення опорно-рухової системи, переважною з ураженням стопи 52 (34,6%), в кожного другого – патологія судинної системи. У пацієнток найпоширенішою ознакою НДСТ були дорсопатії 114 (76%), тоді як у чоловіків – астенічна статура 90 (60%), на другому ранговому місці порушення опорно-рухового апарату, переважно з деформацією хребта 72 (48,0%), у пацієнтів на другому ранговому місці – патологія стопи 52 (34,6%). На

третьому – патологія зору у 70 (46,6%) жінок, деформація хребта у 46 (36,0%) чоловіків. На четвертому – астенічна статура у 68 (45,3%) пацієнток, гіпермобільність суглобів у 42 (28,0%) чоловіків. На п'ятому – у кожної третьої жінки виявлена нейроциркуляторна дистонія, у 38 (25,3%) чоловіків геморой. На шостому – підвищена розтяжність шкіри у 52 (34,6%) жінок, у 36 (24,0%) чоловіків грижі в дитинстві. На сьомому – у 40 (26,6%) пацієнток патологія стопи, тоді як у 34 (22,6%) пацієнтів – нейроциркуляторна дистонія. На восьмому – у 38 (23,5%) жінок гіпермобільність суглобів і у 28 (18,6%) чоловіків варикозне розширення вен. На дев'ятому – варикозне розширення вен у 32 (21,3%) пацієнток, у 24 (16,0%) пацієнтів підвищена розтяжність шкіри. На десятому – у 26 (17,3%) жінок хронічний гастродуоденіт, в 22 (14,6%) чоловіків – грижі різної локалізації. На одинадцятому – у 24 (16,0%) жінок наявність гриж в дитинстві, суглобові болі і пролапс мітрального клапана, тоді як у 20 (13,3%) чоловіків дискінезія жовчовивідних шляхів. На дванадцятому – проблеми з гемороєм у 22 (14,6%) пацієнток, у 18 (12,0%) чоловіків порушення прикусу. На тринадцятому місці – у 18 (12,0%) жінок грижі різної локалізації, у 10 (6,6%) чоловіків пролапс мітрального клапана.

По мірі виразності фенотипічних ознак НДСТ [39] у 89 (59,3%) пацієнток виявлений легкий ступінь, в 61 (40,7%) – середній, у 68 (43,3%) чоловіків діагностована легкий і в 82 (56,7%) середній ступінь тяжкості. За ступенем тяжкості диспластичного процесу відповідно до шкал значущості клінічних маркерів: 67 (88,0%) пацієнток мали легкий, 18 (12,0%) – помірний ступінь тяжкості, відповідно чоловіків 116 (77,3%) – легкий, 34 (22,7%) – середній ступінь тяжкості.

Отже, при порівнянні клінічної характеристики було виявлені істотні відмінності при аналізі екстрагенітальної патології: у пацієнток із НДСТ достовірно частіше зустрічалася дорсопатія, хвороби системи кровообігу, у чоловіків – порушення опорно-рухової системи з переважним ураженням стопи і хвороби системи кровообігу. У подружній парі переважали фенотипічні прояви НДСТ з боку опорно-рухового апарату.

Слід зазначити, що універсальність сполучно-тканинного дефекту при НДСТ передбачає різноманітність вісцелярних змін [39, 230].

Серед вісцелярних фенотипічних ознак НДСТ перше рангове місце займали м'які вуха у 84 (56,0%) жінок, у 90 (60,0%) чоловіків переважала астенічна статура. Друге – міопія у 70 (46,6%) жінок, тоді як у 88 (58,6%) чоловіків м'які вуха. Третя – астенічна статура у 74 (45,5%) жінок і у 42 (26,5%) чоловіків гіпермобільність суглобів. Четверте – гіпермобільність суглобів – в 34 (22,6%) у пацієнток і у 38 (25,3%) чоловіків геморой. На п'ятому ранговому місці було варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 28 (18,6%) чоловіків і у 32 (21,3%) жінок. На шостому – порок мітрального клапану (ПМК) у 24 (16,0%) пацієнток і у 20 (7,5%) чоловіків дискінезія жовчовивідних шляхів (ДЖВШ).

Отже, в подружній парі переважала I ступінь тяжкості НДСТ. З вісцелярних фенотипічних ознак у жінок переважали м'які вуха (56,0%), міопія (46,6%), астенічна статура (45,3%), у чоловіків – астенічна статура (60,0%), м'які вуха (58,6%), гіпермобільність суглобів (26,5%); з локомоторних – у жінок переважав сколіоз (46,7%) і плоскостопість (26,6%), у чоловіків плоскостопість (34,6%), сколіоз (26,6%); провідними шкірними ознаками – у жінок була підвищена розтяжність шкіри (32,0%), у чоловіків грижі в дитинстві (24,0%). Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи вплив цинку і магнію на якість соматичного і репродуктивного здоров'я у жінок із НДСТ і безпліддям [39, 234], 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 в 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 овариальна стимуляція з врахуванням овариального резерву [49].

Аналіз овариального 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 [47].

Якість отриманих ооцитів, запліднення і розвиток ембріонів оцінювали в ембріологічній лабораторії. Загальна характеристика яйцеклітин і ембріонів грунтувалася на оцінці окремих параметрів [50].

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 внутрішньоматкового ембріону – ембріонів ультрасонографічним методом [1].

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 відповідають загальноприйнятим показникам [47, 256]. 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 ($p<0,001$) ми отримали 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 ми отримали 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 вагітність 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, ми отримали 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 ми отримали 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 [43, 256].

При вивченні репродуктивного анамнезу виявлена кореляційна залежність між НДСТ I ступеня тяжкості і концентрацією Mg^{2+} в СК (R=0,31; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна; між НДСТ II ст. і концентрацією Mg^{2+} в СК (R=0,65; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила – помірна. Є кореляція НДСТ I ст. і концентрацією Zn^{2+} в СК (R=0,13; p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – прямий, сила зв'язку слабка; кореляція НДСТ II ст. і концентрацією Zn^{2+} в СК (R=-0,525 p<0,05), зв'язок між досліджуваними ознаками – зворотній, сила зв'язку помірна.

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).

Аналізуючи 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 в подружніх парах 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 у жінок з безпліддям лідирують 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 складає 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 обстежуваних) ($p<0,001$), 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% [33, 297]. 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) у 1 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 [28]. Нами встановлено, що найчастіше перенесеними ІПСШ видався хламідіоз – у 200 із 40 жінок (50%), включених у дослідження, що перевищувало популяційні значення. Рецидивуючий генітальний герпес виявлений у 9 жінок ((22,5%), трихомоніаз – у 7 (17,5%). Папіломавірусна інфекція і цитомегаловірусна інфекція були раніше діагностовані у 5 (12,5%) і 3 (7,5%) пацієнток відповідно. Уреаплазмоз і мікоплазмоз перенесли 19 (47,5%) і 16 (40%) жінок із числа обстежених. Кандидозний вульвовагініт відмічений 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 I 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 патоморфологічним дослідженням ендометрія [29].

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 діагностований зовнішній генітальний 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 опитувальни-

ків та оціночних шкал [328]. 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%). Показник психосоціального стресу був вивчений на підставі оціночної шкали Л. Ридера [328]. 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, яке рекомендовано у сучасній літературі [36].

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 овариальний 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 овариального резерву.

Оцінка ультразвукових показників, що визначають овариальний 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 овариальний 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 ні 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 і 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 аллель 0602-8, а також 0201 у жінок.

При вивченні частоти збігу по локусам антигенів HLA I і 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 лапаро-гістероскопії, 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» [29], 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 [29, 340].

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 [29].

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 (інтерлейкін-1) [29].

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 (судинно-ендотеліальний фактор зростання) [29].

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 і ендотелії судин.

Інтенсивність процесу апоптозу клітин при ІГХ реакції оцінювали по експресії маркера CAS [29].

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 ii 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 відмічений 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 [50, 340].

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 калія йодиду у дозуванні 2500 мкг/добу. Призначаючи препарати йоду всім обстежуваним пацієнткам, в тому числі і з підвищеним рівнем АТ, ми брали до уваги дані літератури, що наявність АТ без порушення функції ЩЗ не є протипоказанням для йодної профілактики. Слід ще раз відмітити, що у всіх пацієнток з числа обстежуваних, функція ЩЗ була збережена.

У цьому дослідженні діагноз АФС не було встановлено у жодної жінки, в той час як АТ до фосфоліпідів клітинних мембран виявлені у 42,5% з них. Тим не менше, аналізуючи цей феномен, ми вважали можливим утриматись від будь-якого лікувального впливу в цьому напрямку, оскільки не зустріли в доступній літературі доказових даних [373], що демонструють ефективність застосування імуносупресивних препаратів або інших можливих методів лікування.

Третім елементом явилась підготовка морфологічно незміненого ендометрія, спрямована на поліпшення умов імплантації бластоцисти в ході ЗІВ (запліднення in vitro та переносу ембріону). Широкий спектр питань, що стосуються оцінки параметрів імплантаційного ендометрія в наш час вивчається [29]. Ведуться дискусії щодо діагностичної значимості тих або інших маркерів, обговорюється роль експресії різних генів в регуляції процесів імплантації. Однак, незважаючи на велику кількість і різноманітність фундаментальних досліджень з цієї проблеми лікувальні аспекти в даному напрямку дуже одноманітні. З методів лікувального впливу були запропоновані в пев-

ному 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 перфузійнного 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 ,0поставленими 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 року) і 32 (29,5; 35,0 років) відповідно ($p<0,05$ – між групами).

Згідно даних сучасної літератури [28, 428], 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 тенденцію 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 вивченні отриманих даних ми відмітили, що у підсумку частота різних форм безпліддя значно перевищила 110%. Аналіз ізольованих і поєднаних форм безпліддя у 3.1 підгрупі показав, що 202 подружні пари (58,4%) із 346 мали одну (ізольовану) форму порушення репродуктивної функції, решта 144 (41,6%) від 2 до 4 факторів. У 3.2 підгрупі ізольовану форму безпліддя мали 79 пацієнток (59,4%), у решти 54 подружніх пар (40,6%) діагностовано від 2 до 4 факторів (p>0,05).

Найчастішою ізольованою формою порушення репродуктивної функції було безпліддя трубно-перитонеального походження, виявлене у 139 (68,9%) із 202 подружніх пар 3.1 підгрупи і у 57 (72,1%) 3.2 підгрупи чоловічий фактор складав 16,8% (34 хворих) і 13,9% (11 хворих), зовнішній генітальний ендометріоз 8,4% (17 хворих) і 5,1 (4 хворих), СПКЯ – 5,9% (12 хворих) і 8,9% (7 хворих) відповідно, що відповідає даним світової літератури [33, 438].

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 явився 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 [36].

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%) із 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 ми не виявили 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 [50, 58]. За нашими даними 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 геля-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. В літературі широко обговорюється вплив процесів зростання і дозрівання фолікулів, а також процесу запліднення і дроблення ембріонів на наслідок програм ЕКЗ і ЕКЗ/ІКСІ [43, 60].

Про ефективність фолікулогенезу ми судили по сумарній кількості пунктованих фолікулів і отриманих з них ооцитів. Параметри якості ооцитів і раннього ембріогенезу у аналізованих підгруп пацієнток не були досліджені з огляду на відсутність доступу до даних для статистичного аналізу [38].

Отримані результати корелюють з результатами рандомізованих контрольованих досліджень [47, 62], 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 [48, 68].

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: овариальний 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 розраховується по формулі бінарної логістичної регресії:

$P = 1 / (1 – e^{-z})$, де e – експонента, рівна 2,718;

z=-0,074*ВП+0,031*ІМТ-1,044*ЕП+00,137*ВМ+0,844*ОР-0,914*БВА+0,371*NJB+11,602*РВА-0,154*ЗККІО+0,024*ПЗРМ+0,133*ОНМ

Межовим значенням для віднесення пацієнта до групи з безуспішним лікуванням є 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 факторів. 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, овариальний 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, передньозадній 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, овуля-

торна 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/ІІКСІ 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, лікованих 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, пролі-

кованих 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 дихото-

мічних 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1.Адамов ММ. Роль віку пацієнток в оцінці ефективності допоміжних репродуктивних технологій при поєднаних формах безпліддя. Здоров'я жінки. 2019;7:166-8.

2.Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56-62.

3.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

4. Берестовий ОО. Безпліддя у подружній парі: сучасні медико-соціальні аспекти. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя. 2020;37:135.

5.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 наук.-практ. фахової школи-семінару з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 22.04.2021, Київ-Вінниця-Житомир. 2021;2:72.

6.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.

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

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

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

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

11. 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.

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

13. 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 імені П.Л. Шупика]. 2022;4:5-13. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-04-1

14. 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.

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

16. 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 матер. наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12.03.2020, Київ-Хмельницький. 2020;38:104.

17. Берестовий ОО. Сучасні аспекти прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(3):116-120.

18. 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.

19. 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.

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

21. 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 наук.-практ. фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 24.02.2021, Дніпро-Запоріжжя. 2021;1:83.

22. 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.

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

24. Берестовий ОО. Сучасні аспекти допоміжних репродуктивних технологій при чоловічому безплідді. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12.09.2019, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон. 2019;36:109.

25. Берестовий ОО. Тактика допоміжних репродуктивних технологій в залежності від психологічного статусу. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару в форматі

телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21.05.2019, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів. 2019;35:160.

26. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Лейоміома матки: етіопатогенез, діагностика, профілактика, лікування. Здоров'я жінки. 2012;3:52-61.

27. Веселова ТВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – проблема та шляхи вирішення. Дитячий лікар. 2017;3(54):26-32.

28. Данкович НА, Воробей-Виховська ВН. Причини та форми безпліддя. Сучасні можливості діагностики і лікування. Здоров'я жінки. 2019;3:192-7.

29. Задорожна ТД, Подольський ВВ, Єщенко ОІ, Арчакова ТН, Килихевич СМ, Парницька ОІ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості онкомаркерів у плацентарному бар'єрі. Патологія. 2019;1:38-41.

30. Заліська ОМ, Стасів Х, Максимович НМ. Оцінка доступності допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. Фармацевтичний журнал. 2020;75(4):49-59.

31. Запорожан ВМ, Непорада СМ. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку. Одеський медичний журнал. 2014;2:37-40.

32. Запорожченко МБ. Характеристика анамнестичних даних з позицій епігенетики у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Одеський медичний журнал. 2014;5:73-7.

33. Камінський ВВ, Шалько МН, Малишева ІВ, Мудра ЮС. Застосування пероральних естрогенів у жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя в циклах ДРТ. Репродуктивна ендокринологія. 2019;4:90–4.

34. Кононова НЮ, Чернышова ТЕ. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2015;5(3):23-6.

35. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Чубей ГВ. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки на тлі запальних захворювань органів малого таза. В: Збірник наукових праць. 2016. с. 3-6.

36. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці: навчальний посібник. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Вид. дім Медкнига; 2020. 227 с.

37. Литвак ЕО. Репродуктивные аспекты у женщин с лейомиомой матки и экстрагенитальной патологией. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2011;20(4, ч. 4):195-202.

38. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

39. Назаренко ЛГ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини: погляд акушера (оглядова стаття). Здоров'я жінки. 2019;1:12-9.

40. Починок ТВ, Веселова ВВ, Мельничук ВВ, Чернишова ОВ. Ефективність корекції ліпідного обміну у дітей з дисплазією сполучної тканини. Сімейна медицина. 2014;2 (52):143-7.

41. Починок ТВ, Веселова ВВ, Мельничук ВВ, Чернишова ОВ. Синдром вегетативної дисфункції у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2013;76(4):10-5.

42. Починок ТВ, Веселова ВВ. Корекція ліпідного обміну у дітей з дисплазією сполучної тканини. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави». Одеса. 2021;13-7.

43. Стрелко ГВ, Ночвіна ОА. Ретроспективний аналіз ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок із різними формами безпліддя. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:71-7.

44. Стрелко ГВ, Уланова ВВ, Фесай ОА. Донація ооцитів як метод лікування безплідності у поганих відповідачів у клініці допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;8:111-6.

45. Стрелко ГВ. Особливості перебігу вагітності та перинатальні результати у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;10:96-100.

46. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Аналіз випадків невдалих спроб лікування трубно-перитонеальної безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій. Сімейна медицина. 2018;2:16-21.

47. Суслікова ЛВ. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні. Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. 2017;4:13-5.

48. Татарчук ТФ, Булавенко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну D в ґенезі порушень репродуктивного здоров'я. Український медичний часопис. 2015;5(109):56-61.

49. Юзько ОМ, Юзько ТА, Руденко НГ. Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. Здоров'я жінки. 2019;8:26-30.

50. Юзько ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. Практична медицина. 2121;2:46-52.

51. Adashi E, Cohen IG. Heritable genome editing-edited eggs and sperm to the rescue? JAMA. 2019;322(18):1754-5.

52. Adashi EY, Cohen IG, Hanna JH, Surani AM, Hayashi K. Stem cell-derived human gametes: the public engagement imperative. Trends Mol Med. 2019;25(3):165-7.

53. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. JBRA Assist Reprod. 2018;22(1):61-6.

54. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. GBD 2015 Obesity Collaborators. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):13-27.

55. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13:37.

56. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25(3):167-72.

57. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm Metab Res. 2018;50(4):271-9.

58. Akhigbe RE, Dutta S, Hamed MA, Ajayi AF, Sengupta P, Ahmad G. Viral Infections and Male Infertility: A Comprehensive Review of the Role of Oxidative Stress. Front Reprod Health. 2022;4:782915. doi: 10.3389/frph.2022.782915.

59. Alazami AM, Al-Qattan SM, Faqeih E, Alhashem A, Alshammari M, Al-Dosari MS , et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary

disorders of connective tissue. Hum Genet. 2016;135(5):525-40.

60. Alhilali MJ, Parham A, Attaranzadeh A, Amirian M, Azizzadeh M. Polycystic Ovary Syndrome Develops the Complications of Assisted Reproductive Technologies. Arch Razi Inst. 2022;77(4):1459-64. doi: 10.22092/ARI.2022.358889.2329.

61. Allouche-Fitoussi D, Bakhshi D, Breitbart H. Signaling pathways involved in human sperm hyperactivated motility stimulated by Zn2. Mol Reprod Dev. 2018;85(6):543-56.

62. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The Role of Zinc in Male Fertility. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7796.

63. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? Fertil Steril. 2019;103(1):22-6.

64. Arab W. Diagnostic laparoscopy for unexplained subfertility: a comprehensive review. JBRA Assist Reprod. 2022;26(1):145-52. doi: 10.5935/1518-0557.20210084.

65. Arav A, Natan Y, Kalo D, Komsky-Elbaz A, Roth Z, Levi-Setti PE,et al. A new, simple, automatic vitrification device: preliminary results with murine and bovine oocytes and embryos. J Assist Reprod Genet. 2018;35(7):1161-8.

66. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1407.

67. Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmaillzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. Clin Nutr. 2015;34(4):586-92.

68. Azimi Z, Isa MR, Khan J, Wang SM, Ismail Z. Association of zinc level with DNA methylation and its consequences: A systematic review. Heliyon. 2022;8(10):e10815. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10815.

69. Bai F, Wang DY, Fan YJ, Qiu J, Wang L, Dai Y, Song L. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China. Hum Reprod. 2020;35(2):446-52.

70. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. Fetal Diagn Ther. 2011;29(4):263-7.

71. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. BMJ. 2007;335(7621):663-6.

72. Barbagallo F, Cannarella R, Crafa A, La Vignera S, Condorelli R, Manna C, Calogero A. The Impact of a Very Short Abstinence Period on Assisted Reproductive Technique Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antioxidants (Basel). 2023;12(3):752. https://doi.org/10.3390/antiox12030752

73. Barbagallo F, Cannarella R, Crafa A, Manna C, Vignera S, Condorelli R, Calogero A. The Impact of a Very Short Abstinence Period on Conventional Sperm Parameters and Sperm DNA Fragmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Med. 2022;11(24):7303. doi: 10.3390/jcm11247303

74. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. Clin Med Insights Reprod Health. 2019;13:1179558119874042

75. Barnhart KT. Introduction: Fertility as a window to health. Fertil Steril. 2018;110(5):781-2.

76. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Martini FO, McLachlanet R, et al. The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod. Update. 2017;23(6):660-80.

77. Barut MU, Çoksüer H, Sak S, Bozkurt M, Ağaçayak E, Hamurcu U, Kurban D, Eserdağ S. Evaluation of Sexual Function in Women with Hypogonadotropic Hypogonadism Using the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Beck Depression Inventory (BDI). Med Sci Monit. 2018;24:5610-8.

78. Bascom R, Schubart JR, Mills S, Smith T, Zukley LM, Francomano CA, McDonnell N. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. Am J Med Genet. 2019;179(4):552-60.

79. 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.

80. 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 Endocrin. 2021;62:14-21.

81. Berry S, Seidler K, Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. Reprod Immunol. 2022;151:10363. doi: 10.1016/j.jri.2022.103633

82. Bhakat B, Pal J, Das S, Charaborty SK, Sircar NR, Kolkata RG. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. J Assoc Physicians India. 2023;71(1):1. PMID: 37116030

83. Bhuvanendran P, Wong M, Abidin D, Nor F, Fathulzhafran M, Ghani R, Aminuddin A, Safian N. Chlamydia Infection as a Risk Factor for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health. 2022;51(3):508-17. doi: 10.18502/ijph.v51i3.8926.

84. Bodolay E, Szegedi G. Nem differenciált collagenosis 2009-ben [Undifferentiated connective tissue disease]. Orv Hetil. 2009;150(19):867-72.

85. Bongaarts J. Global fertility and population trends. Semin Reprod Med. 2015;33 (1):5-10.

86. Bornstein M, Gipson JD, Failin G, Banda V, Norris A. Individual and community-level impact of infertility-related stigma in Malawi. Soc Sci Med. 2020; 251:112910.

87. Boucret L, Bouet P-E, Riou J, Legendre G, Delbos L, Hachem HE, et al. . Endometriosis Lowers the Cumulative Live Birth Rates in IVF by Decreasing the Number of Embryos But Not Their Quality. Clin Med. 2020;9(8):2478.

88. Brender JD, Werler MM, Kelley KE, Vuong AM. Nitrosatable Drug Exposure during Early Pregnancy and Neural Tube Defects in Offspring: National Birth Defects Prevention Study. Am J Epidemiol. 2011;174:1286-95.

89. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update. 2014;20(5):688-701.

90. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017;107(4):840-7.

91. Brubaker WD, Li S, Baker LC, Eisenberg ML. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. Andrology. 2018;6(1):94-8.

92. Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview. Reproduction. 2014;147(4):R97-R100.

93. Butler AE, Abouseif A, Dargham SR, Sathyapalan T, Atkin SL. Metabolic comparison of polycystic ovarian syndrome and control women in Middle Eastern and UK Caucasian populations. Sci Reprod. 2020;10:18895.

94. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):369-73.

95. Camaioni A, Ucci MA, Campagnolo L, De Felici M, Klinger FG. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. Assist Reprod Genet. 2022;39(4):783-92. doi: 10.1007/s10815-022-02478-0

96. Canto MD, Moutier C, Brambillasca F, Guglielmo MC. Automated vitrification for embryo cryopreservation: preliminary comparative results and first live birth in Europe. Fertil Steril. 2019;112(3):e116-7.

97. Capuano A, Bucciotti F, Farwell KD, Tippin Davis B. Diagnostic exome sequencing identifies a novel gene, EMILIN1, associated with autosomal-dominant hereditary connective tissue disease. Hum Mutat. 2016;37(1):84-97.

98. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. Autoimmun. 2012;38(2-3):J266-74.

99. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021;326(1):65-76.

100. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. Semin Med Genet. 2015;169(1):84-96.

101. Ceko MJ, O'Leary S, Harris HH, Hummitzsch K, Rodgers RJ. Trace Elements in Ovaries: Measurement and Physiology. Biol Reprod. 2016;94(4):1-14.

102. Chambers GM, Adamson GD, Eijkemans MJC. Acceptable cost for the patient and society. Fertil Steril. 2013;100(2):319-27.

103. Chanfreau GF. Zinc'ing down RNA polymerase I. Transcription. 2013;4(5):217-20.

104. Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. Metabolites. 2021;11(12):869.

105. Cheney CP, Thorand B, Huth C, Berger K, Peters A. The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: Results from the Prospective KORA F4 Study. Oncol Res Treat. 2018;41(3):117-21.

106. Cho BS, Schuster TG, Zhu X, Chang D, Smith GD, Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. Anal Chem. 2003;75(7):1671-5.

107. Choi S, Bird AJ. Zinc'ing sensibly: controlling zinc homeostasis at the transcriptional level. Metallomics. 2014 Jul;6(7):1198-215.

108. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. Thyroid. 2014;24(4):655-61.

109. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. Fertil Steril. 2018;110(5):810-4.

110. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408.

111. Chudzicka-Strugała I, Gołębiewska I, Banaszewska B, Brudecki G, Zwoździak B. The Role of Individually Selected Diets in Obese Women with PCOS-A Review. Nutrients. 2022;14(21):4555.

112. Ciepiela P, Dulęba AJ, Kowaleczko E, Chełstowski K, Kurzawa R. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome. Assist Reprod Genet. 2018 Jul;35(7):1265-76.

113. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. Nutrients. 2011;3(4):385-428.

114. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of Endometriosis on In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Cycles in Young Women: A Stage-Dependent Interference. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(11):1232-8.

115. Cohen IG, Adashi EY. SCIENCE AND REGULATION. The FDA is prohibited from going germline. Science. 2016;353(6299):545-6.

116. Cohen IG, Daley GQ, Adashi EY. Disruptive reproductive technologies. Sci Transl Med. 2017;9(372):1-3.

117. Coker SJ, Smith-Díaz CC, Dyson RM, Vissers MCM, Berry MJ. The Epigenetic Role of Vitamin C in Neurodevelopment. Int J Mol Sci. 2022 21;23(3):1208. doi: 10.3390/ijms23031208

118. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2014;124(1):193-7.

119. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. Fertil Steril. 2017;107(4):848-59.

120. Crha I, Hrubá D, Ventruba P, Fiala J, Totusek J, Visnová H. Ascorbic acid and infertility treatment. Cent Eur J Public Health. 2003;11(2):63-7.

121. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. Front Immunol. 2019;10:2739.

122. Dabbous Z, Atkin SL. Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. Arab J Urol. 2017 ;16(1):44-52.

123. Dalal R. Infection and Infertility. Ch. 1. Intech Open, Genital Infections and Infertility. 2016 Jun;1:19. http://dx. doi. org/10. 5772/64168.

124. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:67-74.

125. Dangin A, Tardy N, Wettstein M, May O, Bonin N. Microinstability of the hip: A review. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102(8S):S301-9.

126. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin

and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):94

127. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor responders: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020;41(2):225-38.

128. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? Autoimmun Rev. 2015;14(5):363-9.

129. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:316-24.

130. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, Nyboe Andersen A, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. Hum Reprod. 2020;35(12):2832-49.

131. De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. Clin Nutr. 2021;40(5):2946-57.

132. De Seta F, Banco R, Turrisi A, Airoud M, De Leo R, Stabile G, Ceccarello M, et al. Pelvic inflammatory disease (PID) from Chlamydia trachomatis versus PID from Neisseria gonorrhea: from clinical suspicion to therapy. Ital Dermat Venereol. 2012;147(5):423-30.

133. Dechanet C, Anahory T, Mathieu D, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. Hum Reprod Update. 2011;17(1):76-95.

134. De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Lavie CJ, Castillo MJ, Gutiérrez Á, Amaro-Gahete FJ. 1,25-dihydroxyvitamin D and cardiometabolic risk in healthy sedentary adults: The FIT-AGEING study. Int J Cardiol. 2021 Dec 1;344:192-8.

135. Delbaere I, Verbiest S, Tydén T. Knowledge about the impact of age on fertility: a brief review. Ups J Med Sci. 2020;125(2):167-74.

136. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370-85.

137. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;37:5-11.

138. Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, Dall'Acqua S, et al. Endocrine Disruption of Androgenic Activity by Perfluoroalkyl Substances: Clinical and Experimental Evidence. Clin Endocrinol Metab. 2019;104(4):1259-71.

139. Dionisio-García, DM,Genis-Mendoza AD;González-CastroTB, et al. DNA Methylation of Genes Involved in the HPA Axis in Presence of Suicide Behavior: A Systematic Review. Brain Sci. 2023;13:584.

140. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med. 2017 Oct 26;377(17):1657-66.

141. Drake MT, Maurer M, Link BK, Habermann TM. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Oncol. 2010;28:4191-8.

142. Dunaif A. Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome: From Hair to Eternity. Clin Endocr Metab. 2016;101(3):759-68.

143. Ebata KT, Mesh K, Liu S, Bilenky M, Fekete A, et. al. Vitamin C induces specific demethylation of H3K9me2 in mouse embryonic stem cells via Kdm3a/b. Epigenetics Chromatin. 2017;10:36.

144. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. Hum Reprod Update. 2007 ;13(2):163-74.

145. Edey MM. Male Sexual Dysfunction and Chronic Kidney Disease. Front Med (Lausanne). 2017;4:32.

146. Edmond K, Hurt L, Fenty J, Etego S, Zandoh C, Hurt C, Danso S, et al. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on cause-specific early and late infant mortality in rural Ghana: ObaapaVitA double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled trial. BMJ Open. 2012;4;2(1):e000658.

147. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. Eur J Endocrinol. 2012;167(1):43-8.

148. Ehrensberger KM, Corkins ME, Choi S, Bird AJ. The double zinc finger domain and adjacent accessory domain from the transcription factor loss of zinc sensing 1 (loz1) are necessary for DNA binding and zinc sensing. Biol Chem. 2014;289(26):18087-96.

149. Eide DJ. Transcription factors and transporters in zinc homeostasis: lessons learned from fungi. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2020;55(1):88-110.

150. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. Hum Reprod. 2014;29(6):1304-12.

151. Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of endometriosis: Infertility, comorbidities, and healthcare resource utilization. Clin Med. 2022;11:1133. doi: 10.3390/jcm11041133

152. Enciso M, Sarasa J, Xanthopoulou L, et al. Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy. Hum Genet. 2016;135(5):555-68.

153. Eriksson C, Larsson M, Skoog Svanberg A, Tydén T. Reflections on fertility and postponed parenthood – interviews with highly educated women and men without children in Sweden. Ups J Med Sci. 2013;118:122-9.

154. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction'in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2017;23(4):390-408.

155. Esteves TC, van Rossem F, Nordhoff V, Schlatt S, Boiani M, Le Gac S. A microfluidic system supports single mouse embryo culture leading to full-term development. RSC Adv. 2013;3(48):26451.

156. European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European society of human reproduction and embryology (ESHRE), Wyns C, Bergh C, et al. ART in

Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open. 2020;2020(3):hoaa032.

157. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(3):377-82.

158. Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. Front Physiol. 2014;5:164.

159. Field PD, Martin NJ. CFTR mutation screening in an assisted reproductive clinic. Obstet Gynaecol. 2011;51(6):536-9.

160. Fishel S, Campbell A, Montgomery S, et al. Time-lapse imaging algorithms rank human preimplantation embryos according to the probability of live birth. Reprod Biomed Online. 2018;37(3):304-13.

161. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. Diagnostics (Basel). 2021;11(8):1455.

162. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960-1962 through 2013-2014. National Center for Health Statistics Data, Health E-Stats. 2016;2016(2): hoaa022.

163. Ganji V, Sukik L, Hoque B, Boutefnouchet L, Shi Z. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration with Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women in the US. Pers Med. 2022;12(6):944. doi: 10.3390/jpm12060944

164. Gardner DK, Balaban B. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and “OMICS”: is looking good still important? Mol Hum Reprod. 2016;22(10):704-18.

165. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. Biol Reprod. 2021;104(5):976-94.

166. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Lawson CC, Schernhammer ES. Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses. Occup Environ Med. 2015;72(11):777-83.

167. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. Obstet Gynecol Surv. 2014;69(2):109-15.

168. Gerris J, Delvigne A, Dhont N, Vandekerckhove F, Madoc B, Buyle M, et al. Self-operated endovaginal telemonitoring versus traditional monitoring of ovarian stimulation in assisted reproduction: an RCT. Hum Reprod. 2014;29(9):1941-8.

169. Ghervan C, Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et syndrome de Kallmann chez l'homme [Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome in males]. Presse Med. 2014;43(2):152-61.

170. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116-33.

171. Gipson JD, Bornstein M, Hindin MJ. Infertility: A Continually Neglected Component of Sexual and Reproductive Health and Rights. Bulletin of the World Health Organization. 2020;7:98.

172. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod. 2015;20(5):1144-7.

173. Gomez-Gomez Y, Organista-Nava J, Villanueva-Flores F. Association between the 5,10-MTHFR 677C>T and RFC1 80G>a polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia. Arch Med Res. 2019;50(4):175-80.

174. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413.

175. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 2015;36(6):E1-E150.

176. Goulart ACX, Farnezi HCM, França JPBM, Santos AD, Ramos MG, Penna MLF. HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility. JBRA Assist Reprod. 2020;24(4):492-7.

177. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? Rev Endocr Metab Disord. 2017;18(2):227-41.

178. Grzeczka A, Graczyk S, Skowronska A, Skowronski MT, Kordowitzki P. Relevance of Vitamin D and Its Deficiency for the Ovarian Follicle and the Oocyte: An Update. Nutrients. 2022;14(18):371. https://doi.org/10.3390/nu14183712

179. Grzesiak M, Waszkiewicz E, Wojtas M, Kowalik K, Franczak A. Expression of vitamin D receptor in the porcine uterus and effect of 1,25(OH)2D3 on progesterone and estradiol-17β secretion by uterine tissues in vitro. Theriogenology. 2019;125:102-8.

180. Gueant JL, Namour F, Gueant-Rodriguez RM, et al. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? Trends Endocrinol Metab. 2013;24(6):279-89.

181. Guo XP, Wang Y, Zhao H, et al. Association of MTHFR C677T polymorphisms and colorectal cancer risk in Asians: evidence of 12,255 subjects. Clin Transl Oncol. 2014;16(7):623-9.

182. Guo Y, Yang Y, Yi X, Zhou X. Microfluidic method reduces osmotic stress injury to oocytes during cryoprotectant addition and removal processes in porcine oocytes. Cryobiology. 2019;90:63-70.

183. Gupta D, Vashi PG, Trukova K, Lis CG, Lammersfeld CA. Prevalence of serum vitamin D deficiency and insufficiency in cancer: Review of the epidemiological literature. Exp Ther Med. 2011;2(2):181-93.

184. Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2022;52(5):101186. doi:10.1016/j.cppeds. 2022.101186

185. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? Hum Reprod. 2015;30(9):2215-21.

186. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis. 2010;201(2):S134-55.

187. Hammoud A, Carrell DT, Meikle AW, Xin Y, Hunt SC, Adams TD, Gibson M. An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. Fertil Steril. 2010;94(5):1734-8.

188. Han C, Zhang Q, Ma R. Integration of single oocyte trapping, in vitro fertilization and embryo culture in a microwell-structured microfluidic device. Lab Chip. 2010;10(21):2848–54,

189. Hansanpoor-Azghady S B, Simbar M, Vedadhir A. The Social Consequences of Infertility among Iranian Women: Qualitative Study. Fertil Steril. 2015;8:409-20.

190. Hansen KR, He AL, Styer AK, et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. Fertil Steril. 2016;105(6):1575-83.

191. Harper J, Jackson E, Sermon K, Aitken R. Adjuncts in the IVF laboratory: where is the evidence for "add-on" interventions? Hum Reprod. 2017;32(3):485-91.

192. Harrison FE, Dawes SM, Meredith ME, Babaev VR, Li L, May JM. Low vitamin C and increased oxidative stress and cell death in mice that lack the sodium-dependent vitamin C transporter SVCT2. Free Radic Biol Med. 2010;49(5):821-9.

193. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics, Physiol. Rev. 2016;96 (3):873-909.

194. Hatasaka H. New perspectives for unexplained infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(4):727-33.

195. Heo YS, Cabrera LM, Bormann CL, Shah CT, Takayama S, Smith GD. Dynamic microfunnel culture enhances mouse embryo development and pregnancy rates. Hum Reprod. 2010;25(3):613-22.

196. Heo YS, Cabrera LM, Bormann CL, Smith GD, Takayama S. Real time culture and analysis of embryo metabolism using a microfluidic device with deformation based actuation. Lab Chip. 2012;12(12):2240-6.

197. Heo YS, Cabrera LM, Song JW. Characterization and resolution of evaporation-mediated osmolality shifts that constrain microfluidic cell culture in poly(dimethylsiloxane) devices. Anal Chem. 2007;79(3):1126-34.

198. Hernáez Á, Rogne T, Skåra KH, et al. Body mass index and subfertility: multivariable regression and mendelian randomization analyses in the norwegian mother, father and child cohort study. Hum Reprod. 2021;36:3141-51.

199. Hipwell AE, Kahn LG, Factor-Litvak P, Porucznik CA, Siegel EL, Fichorova RN, Hamman RF, Klein-Fedyshin M, Harley KG; program collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. Exposure to non-persistent chemicals in consumer products and fecundability: a systematic review. Hum Reprod Update. 2019;25(1):51-71.

200. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. Endocrinology. 2008 Jun;149(6):2790-7.

201. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. Clin Invest. 2010;120(4):956-62.

202. Hore TA. Modulating epigenetic memory through vitamins and TET: implications for regenerative medicine and cancer treatment. Epigenomics. 2017;9(6):863-71.

203. Hu FB, Satija A, Rimm EB, Spiegelman D, Sampson L. Diet Assessment Methods in the Nurses' Health Studies and Contribution to Evidence-Based Nutritional Policies and Guidelines. Am J Public Health. 2016 Sep;106(9):1567-72.

204. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(28):14105-12.

205. Hufnagel K, Lueong S, Willhauck-Fleckenstein M, Hotz-Wagenblatt A, Miao B, Bauer A, Michel A, et al. Immunoprofiling of Chlamydia trachomatis using whole-proteome microarrays generated by on-chip in situ expression. Sci Rep. 2018;8(1):750.

206. Ibtisham F, Honaramooz A. Spermatogonial stem cells for in vitro spermatogenesis and in vivo restoration of fertility. Cells. 2020;9(3):15-9.

207. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. Nephrology. 2012;25(1):31-42.

208. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion. Obstet Gynecol. 2019;133(6):e377-84.

209. Inhorn MC, PatrizioP, Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411-26.

210. Instead of a desperately needed baby boom, China gets a COVID-19 baby bust – SupChina. https://supchina. com/2021/02/09/instead-of-a-desperately-needed-baby-boom-china-gets-a-covid-19-baby-bust

211. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. Fertil Steril. 2014;102(2):460-8.

212. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):E886-90.

213. Islam MS, Akhtar MM, Segars JH. Vitamin D deficiency and uterine fibroids: an opportunity for treatment or prevention? Fertil Steril. 2021;115(5):1175-6.

214. Janati S, Behmanesh MA, Najafzadehvarzi H, Akhundzade Z, Poormoosavi SM. Follicular Fluid Zinc Level and Oocyte Maturity and Embryo Quality in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Fertil Steril. 2021;15(3):197-201.

215. Javed M, Althwanay A, Ahsan F, Oliveri F, Goud HK,et al. Role of Vitamin D in Colorectal Cancer: A Holistic Approach and Review of the Clinical Utility. Cureus. 2020;12(9):e10734.

216. Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, et al. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. Hum Reprod. 2004 Dec;19(12):2687-8.

217. Jeon Y, Yoon JD, Cai L, Hwang SU, Kim E, Zheng Z, et al. Zinc deficiency during in vitro maturation of porcine oocytes causes meiotic block and developmental failure. Mol Med Rep. 2015;12(4):5973-82.

218. Jeremic A, Mikovic Z, Soldatovic I, Sudar-Milovanovic E, Isenovic ER, Perovic M. Follicular and serum levels of vitamin D in women with unexplained infertility and their relationship with in vitro fertilization outcome: an observational pilot study. Arch Med Sci. 2021;17(5):1418-22.

219. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337(6096):816-21.

220. Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2013;100(3):704-11.

221. Jozkow P, Medras M. Psychological stress and the function of male gonads. Endokrynol Pol. 2012;63(1):44-9.

222. Jozkow P, Rossato M. The impact of intense exercise on semen quality, Am J Mens Health. 2017;11 (3):654-62.

223. Kahn LG, Harley KG, Siegel EL, Zhu Y, Factor-Litvak P, Porucznik CA, et al. Program collaborators for Environmental Influences on Child Health Outcomes Program. Persistent organic pollutants and couple fecundability: a systematic review. Hum Reprod Update. 2021;27(2):339-66.

224. Kainz K. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. Womens Health Issues 2017;11: 481-5.

225. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. Clin Invest. 2012;122(10):3467-8.

226. Kaltcheva MM, Anderson MJ, Harfe BD, Lewandoski M. BMPs are direct triggers of interdigital programmed cell death. Dev Biol. 2016;411:266-76.

227. Kang E, Wu J, Gutierrez NM. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. Nature. 2016;540(7632):270-5.

228. Karachentsova IV, Goryainova AV, Sibirskaya EV. Peculiarities of Menstrual and Reproductive Function Formation in Girls with Connective Tissue Dysplasia (Literature Review). EC Paediatrics. 2023;12(4):47-53.

229. Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, Dekkers OM. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2729-34.

230. Kawwass JF, Penzias AS, Adashi EY. Fertility-a human right worthy of mandated insurance coverage: the evolution, limitations, and future of access to care. Fertil Steril. 2021;115(1):29-42.

231. Kesharwani DK, Mohammad S, Acharya N, Joshi KS. Fertility With Early Reduction of Ovarian Reserve. Cureus. 2022;14(10):e30326. doi: 10.7759/cureus

232. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojacono A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101369.

233. Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, Toschi M. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. Digital Med. 2019;2(1):21.

234. Kiani Z, Simbar M, Hajian S, Zayeri F, RashidiFakari F, Chimeh FJ. Investigating different dimensions of infertile women's quality of life: a descriptive cross-sectional study. BMC Public Health. 2022;22(1):2436.

235. Kim KW. Unravelling Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities. J Obes Metab Syndr. 2021;30(3):209-21.

236. Kim SY, Park SY, Choi JW, et al. Association between MTHFR 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. Am J Reprod Immunol. 2011;66(4):252-8.

237. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy E. ,et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. Cell Mol Immunol. 2011;8:243-7.

238. Koubova J, Menke DB, Zhou Q, Capel B, Griswold MD, Page DC. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(8):2474-9.

239. Krisher RL, Wheeler MB. Towards the use of microfluidics for individual embryo culture. Reprod Fertil Dev. 2010;22(1):32-9.

240. Kumar KA, Lalitha A, Pavithra D, et al. Maternal dietary folate and/or vitamin B12 restrictions alter body composition (adiposity) and lipid metabolism in Wistar rat offspring. Nutr Biochem. 2013;24(1):25-31.

241. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Gor M, Perumal S, Joshi P, et al. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. Indian Med Res. 2018;148(1):S125-33.

242. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. Hum Exp Toxicol. 2012;31(5):452-4.

243. Kushnir VA, Darmon SK, Shapiro AJ, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Utilization of third-party in vitro fertilization in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(3):266.

244. Lai D, Ding J, Smith GW, Smith GD, Takayama S. Slow and steady cell shrinkage reduces osmotic stress in bovine and murine oocyte and zygote vitrification. Hum Reprod. 2015;30(1):37-45.

245. Lammers J, Chtourou S, Reignier A, Loubersac S, Barrière P, Fréour T. Comparison of two automated sperm analyzers using 2 different detection methods versus manual semen assessment. Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(8):102084.

246. Laronda MM, Rutz AL, Xiao S, Even K. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. Nat Commun. 2017;8:15261.

247. Ledee N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. Am J Reprod Immunol. 2016;75(3):388-401.

248. Lee Chong T, Ahearn EL, Cimmino L. Reprogramming the Epigenome With Vitamin C. Front Cell Dev Biol. 2019;7:128.

249. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. Clin Exp Reprod Med. 2020;47(1):1-11.

250. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. Semin Reprod Med. 2012;30(6):496-506.

251. Lei Q, Lai X, Eliveld J, Chuva de Sousa Lopes SM, van Pelt AMM, Hamer G. In vitro meiosis of male germline stem cells. Stem Cell Rep. 2020;15(5):1140-53.

252. Leisegang K. Oxidative Stress in Men with Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management of Reproductive Dysfunction. Adv Exp Med Biol. 2022;1358:237-56.

253. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, Potashnik G. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. Fertil Steril. 2005;83(6):1680-6.

254. Lie H, Zariwala MA, Helms C, Bowcock AM. Primary ciliary dyskinesia in Amish communities. Pediatr. 2010;156:1023-5.

255. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:280-5.

256. Liu L, Li C, Sun X, Liu J, Zheng H, Yang B, Tang W, Wang C. Chlamydia infection, PID, and infertility: further evidence from a case-control study in China. BMC Womens Health. 2022;22(1):294.

257. Liu Y, He Z, Huang N, Zeng L, Meng F, Li R, Chi H. Thyroid autoimmunity and vitamin D: Effects on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection laboratory outcomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1079643. doi: 10.3389/fendo.2022.1079643

258. Lu Z, Zhang X, Leung C, Esfandiari N, Casper RF, Sun Y. Robotic ICSI (intracytoplasmic sperm injection). IEEE Trans Biomed Eng. 2011;58(7):2102-8.

259. Luan YY, Zhang L, Peng YQ, Li YY, Liu RX, Yin CH. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. Clin Chim Acta. 2022;531:265-72.

260. Lucas JS, Barbato A, Collins SA. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir. 2017;49:1601090**.**

261. Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. Endocrinol Invest. 2015;38(6):597-603.

262. Luk J, Torrealday S, Neal Perry G, Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. Hum Reprod. 2012;27:3015-27.

263. Lutz W, O'Neill BC, Scherbov S. Demographics. Europe's population at a turning point. Science. 2003;299(5615):1991-2.

264. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. Nature. 2017;548(7668):413-9.

265. Ma H, O'Neil RC, Marti Gutierrez N. Functional human oocytes generated by transfer of polar body genomes. Cell Stem Cell. 2017;20(1):112-9.

266. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, Li Y, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. Medicine (Baltimore). 2015;94(39):e1639.

267. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39:535-49.

268. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. Womens Health (Lond). 2015;11(2):169-82.

269. Makhlouf A, Titaouine M, Mohamdi H, Yakoub F. Effect of different altitudes on reproductive performances andmineral assessment in ouled djellal ewes during the mating period. Tropical Animal Health and Production. 2020;52: 3275-83.

270. Makker A, Goel MM. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. Reprod Sci. 2013;20(6):631-8.

271. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, Muralidhar S, Bala M. Genital Chlamydia trachomatis: An update. Indian J Med Res. 2013;138:303-16.

272. Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature. Mol Genet Metab. 2014;113(4):243-52.

273. Mangum CL, Patel DP, Jafek AR, Raheel S, Jenkins TG, Aston K, et al. Towards a better testicular sperm extraction: novel sperm sorting technologies for non-motile sperm extracted by microdissection ESE. Transl Androl Urol. 2020;9(2):S206-14.

274. Manju Ohri Pai, S Venkatesh, Pratima Gupta. The role of infections in infertility: A review. IJAM. 2020:6(3);189-96.

275. Marzano G, Chiriacò MS, Primiceri E, Dell'aquila ME. Sperm selection in assisted reproduction: a review of established methods and cutting-edge possibilities. Biotechnol Adv. 2020;40:107498.

276. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med 2012;9:e1001356.

277. Mastenbroek S, de Wert G, Adashi EY. The imperative of responsible innovation in reproductive medicine. N Engl J Med. 2021;385(22):2096-100.

278. McLaren JF. Infertility evaluation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39(4):453-63.

279. McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. Mol Hum Reprod. 2018;24(3):135-42.

280. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(6):977-8.

281. Mehra BL, Skandhan KP, Prasad BS, Pawankumar G, Singh G, Jaya V. Male infertility rate: A retrospective study. Urologia. 2018;85(1):22-4.

282. Mfady DS, Sadiq MF, Khabour OF, Fararjeh A. Associations of variants in MTHFR and MTRR genes with male infertility in the Jordanian population. Gene. 2014;536(1):40-4.

283. Michailov Y, Ickowicz D, Breitbart H. Zn^{2+}-stimulation of sperm capacitation and of the acrosome reaction is mediated by EGFR activation. Dev Biol. 2014;396(2):246-55.

284. Mirnamniha M, Faroughi F, Tahmasbpour E, Ebrahimi P, Beigi Harchegani A. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. Rev Environ Health. 2019;34(4):339-48.

285. Mitchell C, PrabhuM. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin N Am. 2013;27 (4):793-809.

286. Mogilevkina I, Stern J, Melnik D, Getsko E, Tydén T. Ukrainian medical students' attitudes to parenthood and knowledge of fertility. Eur J Contracept Reprod Heal Care. 2016;21:189-94.

287. Mogili KD, Karuppusami R, Thomas S, Chandy A, Kamath MS, Tk A. Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic syndrome – A prospective observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;229:15-9.

288. Monastra G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(8):2502-12.

289. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. Prev Chronic Dis. 2017;14:160287.

290. Moore LD, Le T and Fan G: DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013;38:23-38.

291. Mor A, Zhang M, Esencan E, Burcin S, Nichols-Burns S, Yifei L, et al. A step towards the automation of intracytoplasmic sperm injection: real time confirmation of mouse and human oocyte penetration and viability by electrical resistance measurement. Fertil Steril. 2020;113(1):234-6.

292. Moriceau MA, Cano-Sancho G, Kim M, Coumoul X, Emond C, Arrebola JP, et al. Partitioning of Persistent Organic Pollutants between Adipose Tissue and Serum in Human Studies. Toxics. 2022;11(1):41. doi: 10.3390/toxics11010041

293. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Bombardieri S. The diagnosis and classi-fication of undifferentiated connective tissue diseases. Autoimmun. 2014;48-49:50-2.

294. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. Curr Pharm Des. 2012;18(17):2482-9.

295. Murshidi MM, Choy JT, Eisenberg ML. Male Infertility and Somatic Health. Urol Clin North Am. 2020 May;47(2):211-217.

296. Muscogiuri G, Palomba S, Caggiano M, Tafuri D, Colao A, Orio F. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome. Endocrine. 2016;53(2):538-42.

297. Musiime M, Chang J, Hansen U, Kadler KE, Zeltz C, Gullberg D. Collagen Assembly at the Cell Surface: Dogmas Revisited. Cells. 2021;10(3):662.

298. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. Reproduction. 2017;154(6):F79-91.

299. Nagata MPB, Endo K, Ogata K. Live births from artificial insemination of microfluidic-sorted bovine spermatozoa characterized by trajectories correlated with fertility. Proc Natl Acad Sci USA. 2018;115(14):E3087-96.

300. Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H, et al. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. Obstet Gynaecol Res. 2011;37(7):683-95.

301. Nefic H, Mackic-Djurovic M, Eminovic I. The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. Med Arch. 2018;72(3):164-9.

302. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: Ancient disease, ancient treatments. Fertil Steril. 2012; 98:6S.

303. Niederberger C. Male Infertility as a Window to Health. Urology. 2019;202(1):15.

304. Nosrati R, Vollmer M, Eamer L. Rapid selection of sperm with high DNA integrity. Lab Chip. 2014;14(6):1142-50.

305. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Arch Dis Child. 2010;95:51-2.

306. Orlandini C, Regini C, Vellucci FL, Petraglia F, Luisi S. Genes involved in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency. Min Ginecol. 2015;67(5):421-30.

307. Ota K, Takahashi T, Han A, Damvaeba S, Mizunuma H, Kwak-Kim J. Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses. Hum Reprod. 2020;35(6):1276-87.

308. Özkaya MO, Nazıroğlu M, Barak C, Berkkanoglu M. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). Biol Trace Elem Res. 2011;139(1):1-9.

309. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles.

Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):E2372-6.

310. Pagrut N, Ganguly S. Importance of trace elements in animal reproduction: a review. Pharm Res Biosci. 2018;7(3):11-7.

311. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Reproductive Medicine Network. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3027-35/

312. Parrella A, Keating D, Cheung S. A treatment approach for couples with disrupted sperm DNA integrity and recurrent ART failure. J Assist Reprod Genet. 2019;36(10):2057-66.

313. Polis CB, Cox CM, Tuncalp O, McLain AC, Thoma ME. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. Human Reproduction . 2017;32:1064-74.

314. Poormoosavi SM, Behmanesh MA, Janati S, Najafzadehvarzi H. Level of bisphenol a in follicular fluid and serum and oocyte morphology in patients undergoing IVF treatment. Fam Reprod Health. 2019;13(3):154-9.

315. Pope JE. Connective tissue disease: Reflections on the EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2017 Mar;13(3):134-6.

316. Pourhoseini SA, Babazadeh R, Mazlom SR. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Iranian Adolescent Girls Based on Adults and Adolescents' Diagnostic Criteria in Mashhad City. Reprod Infertil. 2022;23(4):288-95. doi: 10.18502/jri.v23i4.10815

317. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JAM. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD009577

318. Practice committees of the American society for reproductive medicine and the society for assisted reproductive technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. Fertil Steril. 2018;109(3):429-36.

319. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief, no 360. National Center for Health Statistics. 2020. 360 p.

320. Pyne DG, Liu J, Abdelgawad M, Sun Y. Digital microfluidic processing of mammalian embryos for vitrification. PLoS One. 2014;9(9):e108128.

321. Qin X, Li Y, Yuan H, et al. Relationship of MTHFR gene 677C –> T polymorphism, homocysteine, and estimated glomerular filtration rate levels with the risk of new-onset diabetes. Med (Baltimore). 2015;94(7):e563.

322. Qin X, Spence JD, Li J, et al. Interaction of serum vitamin B12 and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke. Neurology. 2020;94(11):e1126-36.

323. Quinn MM, Jalalian L, Ribeiro S, et al. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. Hum Reprod. 2018;33(8):1388-93.

324. Rah H, Jeon YJ, Choi Y, Shim SH, Yoon TK, Choi DH, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T) and thymidylate synthase (TSER and TS 1494del6) polymorphisms with premature ovarian failure in Korean women. Menopause. 2012;19(11):1260-6.

325. Raty S, Walters EM, Davis J. Embryonic development in the mouse is enhanced via microchannel culture. Lab Chip. 2004;4(3):186-90.

326. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1992;820:1-111.

327. Rehman S, Usman Z, Rehman S, AlDraihem M, Rehman N, Rehman I, Ahmad G. Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. Transl Androl Urol. 2018;7(3):490-503.

328. Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomás N, Aston KI, James ER, Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. Biol Rev Camb Philos Soc. 2021;96:1284-1300.

329. Rich CW, Domar AD. Addressing the emotional barriers to access to reproductive care. Fertil Steril. 2016;105(5):1124-7.

330. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. Genes (Basel). 2020;11(5):547.

331. Rosàs-Canyelles E, Modzelewski AJ, Geldert A, He L, Herr AE. Assessing heterogeneity among single embryos and single blastomeres using open microfluidic design. Sci Adv. 2020;6(17):1751.

332. Rossi BV, Abusief M, Missmer SA. Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections? Am J Lifestyle Med. 2014;10(4):220-31.

333. Roy TK, Brandi S, Tappe NM, Bradle C, Vom E, Henderson C, et al. Embryo vitrification using a novel semi-automated closed system yields in vitro outcomes equivalent to the manual Cryotop method. Hum Reprod. 2014;29(11):2431-8.

334. Ruggeri M, Cannas S, Cubeddu M, Molicotti P, Piras GL, Dessole S, et al. Bacterial agents as a cause of infertility in humans. New Microbiol 2016;39:206-9.

335. Sakkas D, Howles CM, Atkinson L, Borini A, et al. A multi-centre international study of salivary hormone oestradiol and progesterone measurements in ART monitoring. Reprod Biomed Online. 2021;42(2):421-8.

336. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018;20(2):12.

337. Salama M, Woodruff TK. From bench to bedside: current developments and future possibilities of artificial human ovary to restore fertility. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(5):659-64.

338. 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

339. 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

340. Sanusi KO, Ibrahim KG, Abubakar B, Malami I, Bello MB, Imam MU,

Abubakar MB. Effect of maternal zinc deficiency on offspring health: The epigenetic impact. J Trace Elem Med Biol. 2021;65:126731.

341. Schmidt L, Should men and women be encouraged to start childbearing at a younger age? Expert Rev. Obstet. Gynecol. 2010;5:145-7.

342. Schrijver I. Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity. Clin Chem. 2011;57(6):799-801.

343. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. Nutrients. 2020;12(5):1432.

344. Schröder-Heurich B, von Versen-Höynck F. Vitamin D Deficiency and Fertility: An Overview. In: Preedy, V. , Patel, V. (eds) Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Springer, Cham. 2019. https://doi. org/10. 1007/978-3-319-55387-0_44

345. Schulte RT, Chung YK, Ohl DA, Takayama S, Smith GD. Microfluidic sperm sorting device provides a novel method for selecting motile sperm with higher DNA integrity. Fertil Steril. 2007;88:S76.

346. Schuster TG, Cho B, Keller LM, Takayama S, Smith GD. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. Reprod Biomed Online. 2003;7(1):75-81.

347. Seelan RS, Mukhopadhyay P, Philipose J, Greene RM, Pisano MM. Gestational folate deficiency alters embryonic gene expression and cell function. Differentiation. 2021;117:1-15.

348. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, et all. RM. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. Fertil Steril. 2009;92(5):1674-8.

349. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology. 2017;5(4):640-63.

350. Sexually transmitted disease surveillance 2003 supplement. Division of STD Prevention 2004, Deapartment of Health and Human Services, CDC, Atlanta

351. Shapiro AJ, Darmon SK, Barad DH, Albertini DF, Gleicher N, Kushnir VA. Effect of race and ethnicity on utilization and outcomes of assisted reproductive technology in the USA. Reprod Biol Endocrinol. 2017;15(1):44.

352. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:66.

353. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol. 2016 Oct;70(4):635-45.

354. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010;365(1546):1697-712.

355. Shirota K, Yotsumoto F, Itoh H, et al. Separation efficiency of a microfluidic sperm sorter to minimize sperm DNA damage. Fertil Steril. 2016;105(2):315-21.

356. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. Hum Mutat. 2000;15(3):280-8.

357. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. Environ Toxicol Pharmacol. 2017;51:56-70.

358. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jun 7;10:346.

359. Singh K, Dewani D. Recent Advancements in In Vitro Fertilisation. Cureus. 2022;14(10):e30116. doi: 10.7759/cureus.30116

360. Singh P, Singh M, Cugati G, Singh AK. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. Hum Reprod Sci. 2011;4(2):102-3.

361. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. Minerva Ginecol. 2016;68(3):283-96.

362. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczoł M. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. Ann Agric Environ Med. 2016;23(4):671-6.

363. Smith GD, Takayama S. Application of microfluidic technologies to human assisted reproduction. Mol Hum Reprod. 2017;23(4):257-68.

364. Smith GD, Takayama S. Cryopreservation and microfluidics: a focus on the oocyte. Reprod Fertil Dev. 2018;31(1):93-104.

365. Smurthwaite K, Bagheri N. Using Geographical Convergence of Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes at the Neighborhood Level to Inform Policy and Practice. Prev Chronic Dis. 2017;14:E91.

366. Su KH, Dai C. Metabolic control of the proteotoxic stress response: Implications in diabetes mellitus and neurodegenerative disorders. Cell Mol. Life Sci. 2016;73:4231-48.

367. Suh RS, Zhu X, Phadke N, Ohl DA, Takayama S, Smith GD. IVF within microfluidic channels requires lower total numbers and lower concentrations of sperm. Hum Reprod. 2006;21(2):477-83.

368. Swain JE, Lai D, Takayama S, Smith GD. Thinking big by thinking small: application of microfluidic technology to improve ART. Lab Chip. 2013;13(7):1213-24.

369. Szafarowska M, Jerzak M. Procesy starzenia sie komórki jajowej a niepłodność [Ovarian aging and infertility]. Ginekol Pol. 2013;84(4):298-304.

370. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(4):498-506.

371. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):659-66.

372. Tandulwadkar SR, Lodha PA, Mangeshikar NT. Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. Hum

Reprod Sci. 2014;7(1):13-8.

373. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. Lancet. 2021;397:839-52.

374. TersigniC, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod Update. 2014;20(4):582-93.

375. Tian X, Diaz FJ. Acute dietary zinc deficiency before conception compromises oocyte epigenetic programming and disrupts embryonic development. Dev Biol. 2013;376(1):51-61.

376. Tolunay HE, Şükür YE, Ozkavukcu S, Seval MM, Ateş C, Türksoy VA, et al. Heavy metal and trace element concentrations in blood and follicular fluid affect ART outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;198:73-7.

377. Tomasini R, Secq V, Pouyet L, Thakur AK, Wilhelm M, Nigri J, et al. TAp73 is required for macrophage-mediated innate immunity and the resolution of inflammatory responses. Cell Death Differ. 2013;20(2):293-301.

378. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. F1000Res. 2017;6:2069.

379. Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. Hum Reprod. 2019;34(6):1011-8.

380. Tremellen K, Zander-Fox D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. Aust Obstet Gynaecol. 2015;55(4):384-9.

381. Trushina OV. Physical development and somatic background of adolescent girls suffering from dysmenorrhea combined with connective tissue dysplasia. In: Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2018;41(1):36-45.

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

383. Tulic L, Tulic I, Bila J, Nikolic L, Dotlic J, Lazarevic-Suntov M, Kalezic I. Correlation of progesterone levels on the day of oocyte retrieval with basal hormonal status and the outcome of ART. Sci Rep. 2020;10(1):22291.

384. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pregnancy outcome. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(9):871–8.

385. Turley P, Meyer MN, Wang N, et al. Problems with using polygenic scores to select embryos. Engl J Med. 2021;385(1):78-86.

386. Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, Nybacka Å, Byström B, Hirschberg AL. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2014;29(7):1526-35.

387. Unal AD, Tarcin O, Parildar H. Cigerli O. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. Cent. Eur. J. Immunol. 2014;39:493-7.

388. United Nations, Population Division, World Population Prospects: The 2012 Revision. 2013; ESA/P/WP. 228

389. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:109.

390. van Dongen AJCM, Nelen WLDM, IntHout J, Kremer JAM, Verhaak CM. E-therapy to reduce emotional distress in women undergoing assisted reproductive technology (ART): a feasibility randomized controlled trial. Hum Reprod. 2016;31(5):1046-57.

391. van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, et all. LIFEstyle study group. Cost-effectiveness analysis of lifestyle intervention in obese infertile women. Hum Reprod. 2017;32(7):1418-26.

392. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzík P, Štofilová J, et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. Antioxidants (Basel). 2023;12(4):907.

393. Vecchio M, Palmer SC, Tonelli M, Johnson DW, Strippoli GF. Depression and sexual dysfunction in chronic kidney disease: a narrative review of the evidence in areas of significant unmet need. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(9):3420-23.

394. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study Hum Reprod. 2008;23(9):2050-5.

395. Vergara D, Catherino WH, Trojano G, Tinelli A. Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids. Nutrients. 2021;13(2):597.

396. Virtala A, Vilska S, Huttunen T, Kunttu K. Childbearing, the desire to have children, and awareness about the impact of age on female fertility among Finnish university students. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011;16:108-15.

397. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum Reprod Update. 2015;21(3):378-87.

398. Vogt EC, Russell HNB, Øksnes M, Lund A. Prematur ovarialinsuffisiens [Premature ovarian insufficiency]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2022;142(11):11-7, doi: 10.4045/tidsskr.21.0675

399. Vondra K, Bílek R, Matucha P, Salátová M, Vosátková M, Stárka L, Hampl R. Vitamin D Supplementation Changed Relationships, Not Levels of Metabolic-Hormonal Parameters in Autoimmune Thyroiditis. Physiol Res. 2017;26:S409-17.

400. Vyas N, Companioni RC, Tiba M, Alkhawam H, Catalano C, Sogomonian R, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(9):688-94.

401. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111-48.

402. Wagner M, Yoshihara M, Douagi I, Damdimopoulo A. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. Nat Commun. 2020;11(1):1147.

403. Walters EM, Clark SG, Beebe DJ, Wheeler MB. Mammalian embryo culture in a microfluidic device. Methods Mol Biol. 2004;254:375-82.

404. Walters EM, Clark SG, Beebe DJ, Wheeler MB. Mammalian embryo culture in a microfluidic device. Methods Mol Biol. 2004;254:375-82.

405. Wang G, Lin Z, Wang X, Sun Q, Xun Z, Xing B, Li Z. The association between 5, 10- methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(17):e25487.

406. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. Endocr Rev. 2006;27(5):427-48.

407. Wang H, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, Wang Y, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. Sci Rep. 2015;5:11262.

408. Wang J, Liu C, Fujino M, Tong G, Zhang Q, Li XK, Yan H. Stem Cells as a Resource for Treatment of Infertility-related Diseases. Curr Mol Med. 2019;19(8):539-46.

409. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, Xu Y. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. Nutrients. 2015;7:2485-98.

410. Wang S, Zhang K, Yao Y, Li J, Deng S. Bacterial Infections Affect Male Fertility: A Focus on the Oxidative Stress-Autophagy Axis. Front Cell Dev Biol. 2021;9:727812.

411. Weng L. IVF-on-a-chip: recent advances in microfluidics technology for in vitro fertilization. SLAS Technol. 2019;24(4):373-85.

412. Westerman R, Kuhnt A-K. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. Reprod Biomed Soc. 2022;14:66-74. doi: 10.1016/j.rbms.2021.09.002

413. White YAR, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. Nat Med. 2012;18(3):413-21.

414. Wilson S, Bird AJ. Zinc sensing and regulation in yeast model systems. Arch Biochem Biophys. 2016;611:30-6.

415. Wong WCW, Zhao Y, Wong NS, Parish WL, Miu HYH. Correction: Prevalence and risk factors of chlamydia infection in Hong Kong: A population-based geospatial household survey and testing. PLOS ONE 2018;13(7):e0199767.

416. Woods DC, Tilly JL. Isolation, characterization and propagation of mitotically active germ cells from adult mouse and human ovaries. Nat Protoc. 2013;8(5):966-88.

417. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO 2018

418. World Health Organization. (2001). Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections : overview and estimates. World Health Organization. https://apps. who. int/iris/handle/10665/66818

419. World Health Organization. (2012). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. World Health Organization. https://apps. who. int/iris/handle/10665/75181

420. Wu J-K, Chen P-C, Lin Y-N, Wang C-W, Pan L-C, Tseng F-G. High-throughput flowing upstream sperm sorting in a retarding flow field for human semen analysis. Analyst. 2017;142(6):938-44.

421. Wu X, Zhao L, Zhu H, He D, Tang W, Luo Y. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2012;16(7):806-11.

422. Wu Z, He C, Han W, Song J, Li H, Zhang Y, Jing X, Wu W. Exposure pathways, levels and toxicity of polybrominated diphenyl ethers in humans: A review. Environ Res. 2020;187:109531.

423. Xiao S, Coppeta JR, Rogers HB, Isenberg BC, Zhu J, Olalekan SA, et al. A microfluidic culture model of the human reproductive tract and 28-day menstrual cycle. Nat Commun. 2017;8:14584.

424. Xu F, Mao C, Ding Y, Rui C, Wu L, Shi A, Zhang H, Zhang L, Xu Z: Molecular and enzymatic profiles of mammalian DNA methyltransferases: Structures and targets for drugs. Curr Med Chem. 2010;17(33):4052-71.

425. Yamashiro C, Sasaki K, Yabuta Y, Kojima Y, Nakamura T, Okamoto I, et al. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. Science. 2018;362(6412):356-60.

426. Yanez LZ, Camarillo DB. Microfluidic analysis of oocyte and embryo biomechanical properties to improve outcomes in assisted reproductive technologies. Mol Hum Reprod. 2017;23(4):235-47.

427. Yang Q, Zhu L, Jin L. Human follicle in vitro culture including activation, growth, and maturation: a review of research progress. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:548.

428. Yang X, Guo Y, Zhang X, Liang X. Endometrial endoplasmic reticulum stress in obesity PCOS patients. Fertil Steril. 2021;116:E313.

429. Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, Block G, Wyrobek AJ. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. Hum Reprod. 2008;23(5):1014-22.

430. Zadeh Modarres S, Heidar Z, Foroozanfard F, Rahmati Z, Aghadavod E, Asemi Z. The Effects of Selenium Supplementation on Gene Expression Related to Insulin and Lipid in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Women Candidate for In Vitro Fertilization: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2018;183(2):218-25.

431. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017;108(3):393-406.

432. Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. Human rights to in vitro fertilization. Gynecol Obstet. 2013;123(1):86-9.

433. Zeng H, He D, Zhao Y, Liu NG, Xie H. Association between MTHFR polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C) and recurrent implantation failure: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(4):1089-98.

434. Zhang HL, Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. Neurosci Bull. 2010;26(6):445-54.

435. Zhang XM, Wu K, Zheng Y, Zhao H, Gao J, Hou Z, de Mouzon J, Sokol R, et al. In vitro expansion of human sperm through nuclear transfer. Cell Res. 2020;30(4):356-9.

436. Zhao G, Fu J. Microfluidics for cryopreservation. Biotechnol Adv. 2017;35(2):323-36.

437. Zhao J, Liu S, Wang Y, Wang P, Qu D, Liu M, Ma W, Li Y. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. Minerva Med. 2019;110(3):199-208.

438. Zhao JF, Li BX, Zhang Q. Vitamin D improves levels of hormonal, oxidative stress and inflammatory parameters in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis study. Ann Palliat Med. 2021;10(1):169-83.

439. Zhou HG, Yang ZW. Prevalence of dysmenorrhea in female students in a Chinese university: a prospective study. Health. 2010;2(4):311-4.

440. Zhu Y, Wu T, Ye L, Li Guangui, Zeng Y, Zhang' Y. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. Assist Reprod Genet. 2018;35(8):1437-42.

441. Zoloto EV. Predictors of reproductive health disorders in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia. Arch Clin Exp Med. 2019;28(2):160-7.

442. Zhang L, Bao Y, Riaz M, et al. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. Genet Med. 2019;21(9):1958-68.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ 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.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг), тема «Порівняльні аспекти прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів), тема «Тактика допоміжних репродуктивних технологій в залежності від психологічного статусу» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон), тема «Сучасні аспекти допоміжних репродуктивних технологій при чоловічому безплідді» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя), тема «Безпліддя у подружній парі: сучасні медико-соціальні аспекти» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Роль ендокринологічних та мікробіологічних порушень у подружній парі у тактиці допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя), тема «Особливості стимуляції овуляції у жінок із патологією грудних залоз» (доповідь, тези);

- науково-практичній фаховій школі-семінарі з онлайн-трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (22 квітня 2021 року, Київ-Вінниця-Житомир), тема «Безпліддя у подружніх парах при допоміжних репродуктивних технологіях із урахуванням психологічного статусу» (доповідь, тези).