

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КИРИЛЬЧУК ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.3-06:616.4:618.177-089.888.11-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТРАТИФІКАЦІЯ ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА
ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВАГІТНИХ З
ЗАСТОСУВАННЯМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ**

22 «Охорона здоров'я»

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.О. КИРИЛЬЧУК

Науковий керівник: Карлова Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор.

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Кирильчук О.О. Стратифікація змін гормонального стану та екстрагенітальних захворювань у вагітних з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій та профілактика виникнення ускладнень при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії 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 ім. П.Л. Шупика, 2025.

Дисертація присвячена комплексному вивченню впливу порушень гормонального гомеостазу та екстрагенітальних захворювань на перебіг вагітності, настання якої забезпечено методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а також розробці підходів до стратифікації онкологічних і соматичних ризиків у жінок перед включенням у протокол ЕКЗ. Робота поєднує аналіз клінічних, лабораторних, морфологічних та інструментальних даних з метою підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям і супутньою соматичною патологією.

У роботі сформовано цілісне теоретичне обґрунтування та запропоновано інноваційне рішення проблеми підвищення ефективності ДРТ, зокрема лікування безпліддя у програмах ЕКЗ, шляхом стратифікації онкологічних ризиків для жінок, яким заплановано лікування безпліддя шляхом застосування ДРТ.

У розділі представлено результати ретроспективного аналізу 162 амбулаторних карт жінок, розділених на основну групу (101 пацієнтка з безпліддям у протоколах ДРТ) та групу контролю (61 практично здорова жінка). Дослідження зосереджено на порівняльному аналізі загальноклінічних показників, анамнезу та способу життя пацієнток за наявності

екстрагенітальної патології, порушень гормонального фону та вітамінно-мінерального обміну.

Встановлено, що пацієнтки з гормональними порушеннями частіше мають надмірну масу тіла ($IMT = 27,93 \pm 4,37 \text{ кг/м}^2$), що корелює з недотриманням режиму харчування, сну та низькою фізичною активністю. У групах із безпліддям виявлено високу частоту структурних змін ендометрія (41,4–47,2%) та аномальних маткових кровотеч. У пацієнток основної групи спостерігається достовірно вища частота урогенітальних інфекцій (65,5% проти 24,5% у контролі) та більш ранній початок статевого життя ($16,7 \pm 0,7$ років), що визначено як фактор ризику запальних процесів. Жінки з безпліддям мали значно більшу кількість внутрішньоматкових маніпуляцій та операцій, зокрема гістероскопій (до 61,1%), лапароскопій та втручань на шийці матки. Провідне місце в структурі супутніх захворювань посідають патології щитоподібної залози (гіпотиреоз, АІТ) та захворювання молочних залоз (категорії BIRADS 3 та 4). В основних групах переважає первинна форма безпліддя (до 76,8%). Встановлено, що порушення менструального циклу (тривалість, регулярність) у цих жінок тісно пов'язані з ендокринною патологією та дефіцитними станами.

Проведено оцінку кількості та зрілості ооцитів, частоти формування та якості бластоцист, а також ефективності ембріотрансферів. Встановлено, що між групами ІА та ІВ не виявлено достовірних відмінностей за показниками зрілості ооцитів і якості ембріонів, проте загальна частота настання вагітності була статистично значуще вищою у групі ІА. Це свідчить про потенційні переваги застосування ЗГТ у кріопротоколах у пацієнток з екстрагенітальною патологією.

Окрему увагу приділено аналізу гормонального профілю (АМГ, ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, ТТГ) та його впливу на результати ДРТ. Виявлено, що нормальні рівні АМГ асоціюються з вищою частотою настання вагітності, тоді як підвищені значення ФСГ, ЛГ та пролактину, а також знижені рівні естрадіолу і прогестерону є несприятливими

прогностичними чинниками. Найбільш виражений негативний вплив на прогресування вагітності встановлено при дефіциті прогестерону, гіперпролактинемії та порушеннях тиреоїдного гомеостазу. Оптимальні значення ТТГ (0,5–2,5 мМО/л) забезпечували максимальну частоту як настання, так і прогресування вагітності як у програмах ДРТ, так і при спонтанному зачатті. Результати розділу підтверджують ключову роль гормонального балансу та функціонального стану ендокринної системи у реалізації репродуктивного потенціалу жінок із безпліддям. Оптимізація гормонального профілю перед включенням у програми ДРТ та індивідуалізація протоколів лікування є необхідними умовами підвищення ефективності екстракорпорального запліднення та зниження частоти репродуктивних втрат.

Досліджений вплив мікроелементного та вітамінного статусу на ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проаналізовано кореляцію між рівнями вітаміну D, феритину, селену, цинку, магнію, вітамінів B12 та B9 у сироватці крові та клінічними результатами (частота настання біохімічної вагітності, рівень імплантації, прогресування до стадії клінічної вагітності).

Вітамін D визначено як критичний прогностичний фактор пролонгації вагітності. Хоча старт вагітності можливий при дефіциті, нормативний рівень вітаміну D забезпечує понад 92% успішного прогресування вагітності, тоді як при дефіциті ризик ранніх репродуктивних втрат зростає у 2–3 рази. Щодо феритину, то встановлено пряму залежність між депо заліза та життєздатністю ембріона. У пацієнток із нормальним феритином рівень прогресування вагітності досягав 92–100%. Виявлено, що для успішної імплантації цільовий рівень феритину має бути не нижче 45–60 нг/мл. Есенціальні мікроелементи (селен і цинк) виявилися ключовими «пусковими механізмами» для кріопротоколів (група ІА). Досягнення норми цинку забезпечувало 100% ймовірність прогресування вагітності після кріопереносу. Дефіцит селену знижував шанси на успіх з 81% до критичних 23%. Нормалізація рівня магнію

є гарантом життєздатності ембріона в природному циклі (100% успіху). Дефіцит вітаміну В12 у кріопротоколах асоціювався з двократним зростанням ризику зупинки розвитку вагітності після позитивного ХГЛ. Завдяки високому комплаєнсу та обов'язковій прегравідарній підготовці дефіциту фолієвої кислоти не виявлено. Це забезпечило найвищий рівень прогнозованої успішності в кріоциклах (94% прогресування).

Доведено, що жінки з нормальним нутритивним профілем мають вищу якість ооцитів та бластоцист (за шкалою Gardner). Оцінка та індивідуальна корекція латентних дефіцитів (вітамін D 2000–4000 МО/добу, фолати 400–800 мкг, селен 55–100 мкг, цинк 15–30 мг) перед початком ДРТ дозволяє підвищити частоту клінічних вагітностей та мінімізувати ризики ранніх втрат.

У роботі представлено результати комплексного обстеження 77 жінок із безпліддям та вузловими утвореннями щитоподібної залози категорій TIRADS 3 та TIRADS 4. Основною метою дослідження було визначення прогностичної цінності ультразвукової оцінки та необхідності морфологічної верифікації вузлів за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) перед початком гормональної стимуляції в протоколах ЕКЗ. Злоякісні новоутворення (ЗН) верифіковано у 33,8% (26 випадків) загальної когорти обстежених. Встановлено, що категорія TIRADS 4 підвищує ризик виявлення раку у 3,2 рази порівняно з TIRADS 3 ($p < 0,05$). Проте у групі TIRADS 3 (низький ризик) частота малігнізації склала 21,9%, що свідчить про недостатню надійність лише візуальної оцінки. Серед виявлених патологій переважали папілярні карциноми (Bethesda VI) — особливо висока частота зафіксована у групі TIRADS 4 (52,9% від патологічних знахідок). Також діагностовано фолікулярні неоплазії (Bethesda IV), пухлини з клітин Гюртле та аденоматозні вузли з атипією (Bethesda III). На основі морфологічних даних розроблено трирівневу модель допуску до ДРТ: при низькому ризику (Bethesda II) допуск до протоколу без обмежень; при середньому ризику (Bethesda III-IV) рекомендовано тимчасове відстрочення ДРТ, часткова гемітиреоїдектомія; при високому ризику (Bethesda V-VI) категорична відмова

від ДРТ до моменту радикального хірургічного лікування та досягнення ремісії. Доведено, що прегравідарна підготовка жінок із безпліддям потребує більш агресивної діагностичної тактики. Виявлення раку ЩЗ у кожної п'ятої пацієнтки категорії TIRADS 3 обґрунтовує необхідність проведення ТАПБ як обов'язкового «золотого стандарту» для всіх жінок із вузлами $\geq 1,5$ см перед вступом у протокол ЕКЗ. Це дозволяє нівелювати ризики прогресування пухлини на фоні гормональної гіперстимуляції та забезпечити безпечний перебіг майбутньої вагітності.

У роботі обґрунтовано алгоритм діагностичного супроводу та маршрутизації пацієнток із вогнищевими утвореннями молочних залоз (МЗ) на етапі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Актуальність дослідження зумовлена необхідністю мінімізації ризиків стимуляції потенційно злоякісних процесів високими дозами естрогенів. Проаналізовано результати обстеження 88 пацієнток із вогнищевою патологією МЗ. Оцінка ефективності УЗД за системою BI-RADS як предиктора злоякісності продемонструвала: чутливість: 100%, специфічність: 13,9% (зумовлена значною кількістю хибнопозитивних результатів у категорії 4, що потребували морфологічного підтвердження) та частота малігнізації склала у 11,7% пацієнток групи BI-RADS 4, діагноз раку молочної залози (PM3) у яких був підтверджений морфологічно. На основі отриманих даних розроблено диференційований підхід залежно від категорії BI-RADS: низький ризик (BI-RADS 3): ризик малігнізації $< 2\%$ (допускається вступ у програму ДРТ після консультації мамолога з подальшим контролем через 3–6 місяців), середній ризик (BI-RADS 4A, 4B): ризик 2–50% (обов'язкова ТАБ або core-біопсія, допуск до ДРТ можливий лише після отримання доброякісного гістологічного заключення, при виявленні проліферації з атипією рекомендується відстрочення на 1–3 місяці для хірургічного лікування), високий ризик (BI-RADS 4C, 5): ризик $> 50\%$ (термінова трепан-біопсія, при підтвердженні PM3 — абсолютне протипоказання до стандартних протоколів ДРТ). Для пацієнток із верифікованим PM3 запропоновано спеціальний

протокол збереження репродуктивного матеріалу: кріоконсервація ооцитів/ембріонів з використанням інгібіторів ароматази до початку спеціалізованого лікування (хіміо- чи променевої терапії).

Впровадження розробленої моделі дозволяє забезпечити доступ до ДРТ для 89,8% пацієнток із виявленими утвореннями після підтвердження їх доброякісності, одночасно гарантуючи онкологічну безпеку для 10,2% жінок, у яких виявлено злоякісні процеси. Морфологічна верифікація визначена як обов'язковий етап для всіх пацієнток категорії BI-RADS 4 перед початком гормональної стимуляції.

В одному з розділів наведено результати комплексної оцінки стану вагінального мікробіоценозу та мікроскопічних маркерів запалення у жінок із безпліддям, які проходили лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, з урахуванням різних патогенетичних варіантів ендокринних, вітамінно-мінеральних порушень та наявності доброякісних утворень щитоподібної і молочної залоз. Проведено порівняльний аналіз показників у підгрупах кріопротоколів на замісній гормональній терапії та у природному менструальному циклі, а також у контрольній групі жінок зі спонтанно насталою вагітністю. Встановлено, що пацієнтки програм ДРТ характеризуються більшою частотою запальних і дисбіотичних змін вагінального мікробіоценозу порівняно з контрольною групою, у якій переважав нормальний тип флори за класифікацією Хей–Айсон. Найбільш поширеним мікроскопічним маркером запалення було підвищення кількості лейкоцитів у вагінальних виділеннях, а також збільшення частки поверхневого і проміжного епітелію, що свідчить про активацію місцевої запальної реакції слизової оболонки піхви. Показано, що у жінок із порушеннями вітамінно-мінерального обміну, тиреоїдною патологією та доброякісними утвореннями молочної залози достовірно частіше виявлялися бактеріальний вагіноз та аеробний вагініт, особливо у підгрупах із кріопротоколами у природному циклі. Натомість застосування замісної гормональної терапії асоціювалося з

вищою частотою збереженого лактобацилярного біоценозу та менш вираженими запальними змінами.

Отримані результати свідчать про тісний взаємозв'язок між ендокринним гомеостазом, вітамінно-мінеральним забезпеченням та станом вагінальної мікрофлори у жінок із безпліддям. Порушення гормональної регуляції та метаболічні дефіцити сприяють формуванню дисбіотичних і запальних змін вагінального біоценозу, що потенційно може негативно впливати на ефективність програм ДРТ. Це обґрунтовує необхідність попередньої комплексної корекції гормонального, тиреоїдного та мікронутрієнтного статусу, а також санації вагінального мікробіоценозу на етапі підготовки до лікування безпліддя.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати обґрунтовують доцільність обов'язкової комплексної оцінки гормонального профілю (АМГ, ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, ТТГ) у жінок із безпліддям та екстрагенітальною патологією на етапі підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій з метою прогнозування ефективності лікування та індивідуалізації тактики ведення пацієнток.

Доведено, що застосування кріопротоколів із перенесенням ембріонів на фоні замісної гормональної терапії асоціюється з вищою загальною частотою настання вагітності порівняно з перенесенням у природному циклі, що дозволяє рекомендувати даний підхід у пацієнток із порушеннями гормонального гомеостазу та екстрагенітальними захворюваннями.

Встановлено прогностичну цінність рівнів ФСГ та ЛГ: підвищення ФСГ понад 8,8 мМО/мл і гіперсекреція ЛГ є негативними предикторами настання та прогресування вагітності після ДРТ. Це дає змогу використовувати зазначені показники як критерії стратифікації ризику та підстави для попередньої гормональної корекції.

Показано, що нормальний рівень прогестерону є ключовим чинником успішного прогресування вагітності після ДРТ, тоді як його дефіцит різко

підвищує ризик ранніх репродуктивних втрат. Отримані дані можуть бути використані для оптимізації схем лютеїнової підтримки у циклах ДРТ.

Виявлено негативний вплив гіперпролактинемії та порушень функції щитоподібної залози (відхилення рівня ТТГ, підвищення антитіл до тиреоїдної пероксидази) на результати програм ДРТ, що обґрунтовує необхідність досягнення еутиреозу та нормопролактинемії до початку лікування безпліддя.

Доведено, що рівень антимюллерового гормону має практичне значення для прогнозування кількості отриманих ооцитів, формування ембріонів та ймовірності настання вагітності, що дозволяє використовувати АМГ для вибору оптимального протоколу стимуляції та інформування пацієнток щодо очікуваних результатів лікування.

Отримані результати можуть бути впроваджені у клінічну практику закладів репродуктивної медицини з метою підвищення ефективності програм ДРТ, зниження частоти невдалих циклів та ранніх репродуктивних втрат шляхом персоналізованого підходу до підготовки та ведення пацієнток.

Ключові слова: безпліддя/неплідність, вагітність, вітамін D, репродуктивне здоров'я, методи допоміжних репродуктивних технологій, екстракорпоральне запліднення, репродуктивна функція, порушення щитовидної залози, тиреоїдні гормони, ультразвукове дослідження, захворювання молочної залози, ускладнення ДРТ

ABSTRACT

Kyrylchuk O.O. Stratification of hormonal status changes and extragenital diseases in pregnant women following ART and prevention of ART-related complications.

Qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare" in the specialty 222 "Medicine" (scientific specialty 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology"). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2025.

The dissertation is devoted to a comprehensive study of the impact of hormonal homeostasis disorders and extragenital diseases on the course of pregnancy achieved through assisted reproductive technologies (ART). It also focuses on developing approaches for the stratification of oncological and somatic risks in women prior to their inclusion in IVF protocols. The work integrates the analysis of clinical, laboratory, morphological, and instrumental data to improve the effectiveness of reproductive function restoration in women with infertility and concomitant somatic pathology.

In this study, a holistic theoretical substantiation is formed, and an innovative solution is proposed to enhance ART efficiency, specifically in the treatment of infertility within IVF programs. This is achieved through the stratification of oncological risks for women scheduled for infertility treatment using ART.

The section presents the results of a retrospective analysis of 162 outpatient records, divided into the study group (101 patients with infertility in ART protocols) and the control group (61 practically healthy women). The research focuses on a comparative analysis of general clinical parameters, medical history, and lifestyle of patients in the presence of extragenital pathology, hormonal imbalances, and vitamin-mineral metabolism disorders.

It was established that patients with hormonal disorders more frequently present with excessive body mass ($BMI = 27.93 \pm 4.37 \text{ kg/m}^2$), which correlates with poor dietary habits, sleep disturbances, and low physical activity. In the

infertility groups, a high incidence of structural endometrial changes (41.4–47.2%) and abnormal uterine bleeding was identified. In the study group, a significantly higher frequency of urogenital infections was observed (65.5% compared to 24.5% in the control group), as well as an earlier onset of sexual activity (16.7 ± 0.7 years), which was identified as a risk factor for inflammatory processes. Women with infertility had a significantly higher number of intrauterine manipulations and surgeries, particularly hysteroscopies (up to 61.1%), laparoscopies, and cervical interventions. Thyroid pathologies (hypothyroidism, autoimmune thyroiditis) and breast diseases (BI-RADS categories 3 and 4) occupy a leading place in the structure of concomitant diseases. Primary infertility prevails in the main groups (up to 76.8%). It was found that menstrual cycle disorders (duration and regularity) in these women are closely associated with endocrine pathology and deficiency states.

An evaluation of the quantity and maturity of oocytes, the frequency of formation and quality of blastocysts, and the effectiveness of embryo transfers was conducted. It was established that there were no significant differences between groups IA and IB in terms of oocyte maturity and embryo quality; however, the overall pregnancy rate was statistically significantly higher in group IA. This indicates the potential advantages of using hormone replacement therapy (HRT) in cryoprotocols for patients with extragenital pathology.

Special attention was paid to the analysis of the hormonal profile (AMH, FSH, LH, estradiol, progesterone, prolactin, TSH) and its impact on ART outcomes. It was found that normal AMH levels are associated with a higher pregnancy rate, while elevated levels of FSH, LH, and prolactin, along with decreased levels of estradiol and progesterone, are unfavorable prognostic factors. The most pronounced negative impact on pregnancy progression was observed in cases of progesterone deficiency, hyperprolactinemia, and thyroid homeostasis disorders. Optimal TSH values (0.5–2.5 mIU/L) ensured the maximum frequency of both pregnancy occurrence and progression in ART programs as well as in spontaneous conception. The results of this section confirm the key role of hormonal balance and the functional state of the endocrine system in realizing the reproductive potential of

women with infertility. Optimizing the hormonal profile before inclusion in ART programs and individualizing treatment protocols are essential conditions for increasing the effectiveness of in vitro fertilization and reducing the rate of reproductive losses.

The impact of micronutrient and vitamin status on the effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs was investigated. A correlation analysis was performed between serum levels of vitamin D, ferritin, selenium, zinc, magnesium, vitamins B12, and B9 and clinical outcomes (biochemical pregnancy rate, implantation rate, and progression to the clinical pregnancy stage). Vitamin D was identified as a critical prognostic factor for pregnancy prolongation. Although the onset of pregnancy is possible during deficiency, normal vitamin D levels ensure a success rate of over 92% for pregnancy progression, whereas deficiency increases the risk of early reproductive loss by 2–3 times. Regarding ferritin, a direct relationship was established between iron stores and embryo viability. In patients with normal ferritin levels, the pregnancy progression rate reached 92–100%. It was found that for successful implantation, the target ferritin level should be no lower than 45–60 ng/mL. Essential trace elements (selenium and zinc) emerged as key "trigger mechanisms" for cryoprotocols (Group IA). Achieving zinc normalcy provided a 100% probability of pregnancy progression after cryotransfer. Selenium deficiency reduced the chances of success from 81% to a critical 23%. Normalization of magnesium levels serves as a guarantee of embryo viability in the natural cycle (100% success). Vitamin B12 deficiency in cryoprotocols was associated with a twofold increase in the risk of pregnancy arrest following a positive hCG test. Due to high patient compliance and mandatory preconception preparation, no folic acid deficiency was detected, ensuring the highest level of predicted success in cryocycles (94% progression). It was proven that women with a normal nutritional profile have higher quality oocytes and blastocysts (according to the Gardner scale). Assessment and individual correction of latent deficiencies (Vitamin D 2000–4000 IU/day, folates 400–800 mcg, selenium 55–100 mcg, zinc 15–30 mg) prior to starting ART increases clinical pregnancy rates and minimizes the risk of early

losses. The study presents the results of a comprehensive examination of 77 women with infertility and thyroid nodules classified as TIRADS 3 and TIRADS 4. The primary goal was to determine the prognostic value of ultrasound assessment and the necessity of morphological verification of nodules using fine-needle aspiration biopsy (FNAB) before starting hormonal stimulation in IVF protocols. Malignant neoplasms (MN) were verified in 33.8% (26 cases) of the total cohort. It was established that the TIRADS 4 category increases the risk of cancer detection by 3.2 times compared to TIRADS 3 ($OR = 3.2$; $p < 0.05$). However, in the TIRADS 3 (low risk) group, the malignancy rate was 21.9%, indicating the insufficient reliability of visual assessment alone. Among the identified pathologies, papillary carcinomas (Bethesda VI) predominated, with a particularly high frequency recorded in the TIRADS 4 group (52.9% of pathological findings). Follicular neoplasms (Bethesda IV), Hürthle cell tumors, and adenomatous nodules with atypia (Bethesda III) were also diagnosed. Based on morphological data, a three-level model for ART admission was developed: for low risk (Bethesda II), admission to the protocol without restrictions; for intermediate risk (Bethesda III-IV), temporary postponement of ART and diagnostic hemithyroidectomy are recommended; for high risk (Bethesda V-VI), categorical refusal of ART until radical surgical treatment and remission are achieved. It was proven that preconception preparation for women with infertility requires a more aggressive diagnostic strategy regarding the thyroid gland. The detection of thyroid cancer in every fifth patient of the TIRADS 3 category justifies the use of FNAB as the mandatory "gold standard" for all women with nodules 1 cm before entering an IVF protocol. This approach mitigates the risks of tumor progression during hormonal hyperstimulation and ensures the safe course of a future pregnancy.

The study substantiates an algorithm for the diagnostic support and routing of patients with focal breast lesions during the preparation phase for assisted reproductive technologies (ART). The relevance of this research is driven by the need to minimize the risks of stimulating potentially malignant processes with high doses of estrogens. The examination results of 88 patients with focal breast

pathology were analyzed. Evaluation of the effectiveness of ultrasound using the BI-RADS system as a predictor of malignancy demonstrated: sensitivity: 100%; specificity: 13.9% (due to a high number of false-positive results in category 4 requiring morphological confirmation); and a malignancy rate of 11.7% among patients in the BI-RADS 4 group, whose diagnosis of breast cancer (BC) was morphologically confirmed.

Based on the obAITned data, a differentiated approach was developed depending on the BI-RADS category: low risk (BI-RADS 3): malignancy risk $< 2\%$ (entry into the ART program is permitted after consultation with a breast specialist, followed by monitoring in 3–6 months); intermediate risk (BI-RADS 4A, 4B): risk 2–50% (mandatory fine-needle aspiration biopsy (FNAB) or core biopsy; admission to ART is possible only after obAITning a benign histological report; if proliferation with atypia is detected, a postponement of 1–3 months for surgical treatment is recommended); high risk (BI-RADS 4C, 5): risk $> 50\%$ (urgent core biopsy; if BC is confirmed, there is an absolute contraindication to standard ART protocols).

For patients with verified BC, a special protocol for the preservation of reproductive material was proposed: cryopreservation of oocytes/embryos using aromatase inhibitors prior to the start of specialized treatment (chemo- or radiotherapy).

The implementation of the developed model ensures access to ART for 89.8% of patients with detected lesions after confirming their benign nature, while simultaneously guaranteeing oncological safety for the 10.2% of women in whom malignant processes were identified. Morphological verification is defined as a mandatory step for all patients in the BI-RADS 4 category before the commencement of hormonal stimulation.

One of the sections presents the results of a comprehensive assessment of the vaginal microbiocenosis and microscopic markers of inflammation in women with infertility undergoing ART treatment, accounting for various pathogenetic variants of endocrine and vitamin-mineral disorders, as well as the presence of benign thyroid and breast lesions. A comparative analysis of parameters was conducted in

subgroups of cryoprotocols using hormone replacement therapy (HRT) versus the natural menstrual cycle, as well as in a control group of women with spontaneously conceived pregnancies. It was established that ART patients are characterized by a higher frequency of inflammatory and dysbiotic changes in the vaginal microbiocenosis compared to the control group, where the normal flora type predominated according to the Hay–Ison classification.

The most common microscopic marker of inflammation was an increased leukocyte count in vaginal secretions, as well as an increased proportion of superficial and intermediate epithelium, indicating the activation of a local inflammatory response of the vaginal mucosa. It was shown that in women with vitamin-mineral metabolism disorders, thyroid pathology, and benign breast lesions, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis were significantly more frequent, especially in the subgroups of cryoprotocols in the natural cycle. Conversely, the use of hormone replacement therapy was associated with a higher frequency of preserved lactobacillary biocenosis and less pronounced inflammatory changes.

The results obAITned indicate a close relationship between endocrine homeostasis, vitamin-mineral supply, and the state of the vaginal microflora in women with infertility. Hormonal regulation disorders and metabolic deficiencies contribute to the formation of dysbiotic and inflammatory changes in the vaginal biocenosis, which can potentially negatively affect the effectiveness of ART programs. This substantiates the need for preliminary comprehensive correction of hormonal, thyroid, and micronutrient status, as well as the sanitization of the vaginal microbiocenosi

Practical Significance of the ObAITned Results

The results obAITned substantiate the expediency of a mandatory comprehensive assessment of the hormonal profile (AMH, FSH, LH, estradiol, progesterone, prolactin, TSH) in women with infertility and extragenital pathology during the preparation stage for assisted reproductive technology (ART) programs. This approach aims to predict treatment effectiveness and individualize patient management tactics.

It has been proven that the use of cryoprotocols with embryo transfer performed during hormone replacement therapy (HRT) is associated with a higher overall pregnancy rate compared to transfers in a natural cycle. This allows for the recommendation of this approach for patients with hormonal homeostasis disorders and extragenital diseases.

The prognostic value of FSH and LH levels has been established: an increase in FSH above 8.8 mIU/mL and hypersecretion of LH are negative predictors of both the occurrence and progression of pregnancy after ART. This enables the use of these parameters as risk stratification criteria and grounds for preliminary hormonal correction.

It is shown that a normal progesterone level is a key factor in the successful progression of pregnancy after ART, whereas its deficiency sharply increases the risk of early reproductive losses. The data obAITned can be used to optimize luteal phase support regimens in ART cycles.

The negative impact of hyperprolactinemia and thyroid dysfunction (TSH deviations, elevated thyroid peroxidase antibodies) on ART outcomes was identified. This justifies the necessity of achieving a state of euthyroidism and normoprolactinemia prior to the commencement of infertility treatment. It has been proven that the level of Anti-Müllerian Hormone (AMH) has practical significance for predicting the number of retrieved oocytes, embryo formation, and the likelihood of pregnancy. This allows for the use of AMH to select the optimal stimulation protocol and inform patients regarding the expected treatment outcomes.

The results obAITned can be implemented into the clinical practice of reproductive medicine centers to improve the effectiveness of ART programs, reduce the frequency of failed cycles, and minimize early reproductive losses through a personalized approach to patient preparation and management.

Keywords: infertility, pregnancy, Vitamin D, reproductive health, assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), reproductive function, thyroid disorders, thyroid hormones, ultrasound, breast disease, ART complications.s during the preparation stage for infertility treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кирильчук О.О. (2023). Структурні зміни та зміни гормонпродукуючої функції щитоподібної залози при перебігу вагітності в природньому циклі і при застосуванні додаткових репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки» 2(165)/2023: 40-44. doi 10.15574/HW.2023.165.40.
2. Карлова О.О, Кирильчук О.О, Галішина Г.О. (2025). Комплексні склерозуючі ураження молочної залози: клінічні випадки, діагностичні аспекти. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(101)/2025: 143-151. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).143151.
3. Кирильчук О.О. (2025). Вплив рівня вітаміну D на показник запліднення та настання вагітності в результаті екстракорпорального запліднення: ретроспективний аналіз. Український журнал «Здоров'я жінки». 1(176)/20251(176): 49-53. doi: 10.15574/HW.2025.1(176).4953. УДК 618.177-089.888.11-07:577.161.2
4. О.О. Карлова, А.О. Галішина, О.О. Кирильчук, О.В. Кузьмінська (2025). Особливості діагностики захворювань молочної залози та менеджмент спостереження пацієнток в Україні, що планують реалізацію репродуктивних планів в умовах війни. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.2(102): 32-40. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).3240. ISSN: 2706-8757

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНИХ ЗМІН ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (огляд літератури)	29
1.1 Гормональні аспекти жіночого безпліддя.....	29
1.2 Безпліддя у жінок з наявними екстрагенітальними захворюваннями в природньому циклі та при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій	31
1.2.1 Захворювання щитовидної залози	31
1.2.2 Захворювання молочної залози	36
1.3 Порушення гомеостазу (в тому числі вітамінна-мінерального обміну) у жінок з екстрагенітальними захворюваннями	40
1.4 Лікувальні підходи до відновлення фертильності при безплідді жінок з екстрагенітальними захворюваннями та розробка алгоритмів персоніфікованої підготовки та проведення індивідуальних програм допоміжних репродуктивних технологій	46
1.5 Профілактика виникнення ускладнень при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.....	51
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1 Загальна характеристика клінічного дослідження.	57
2.2 Клінічні групи.....	60
2.3 Методи дослідження	62
2.4 Методи статистичної обробки та аналізу отриманих результатів..	67

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ ЗАСТОСОВУВАЛИ ДРТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ	69
--	----

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	80
-------------------------------------	----

4.1 Ембріологічні характеристики, показники настання вагітності та особливості гормонального стану у пацієнток із безпліддям, які проходять лікування методом ДРТ..	80
---	----

4.2 Результати оцінки мікроелементного та вітамінного профілю у жінок з безпліддям із застосуванням ДРТ.....	96
--	----

4.3 Результати оцінки морфологічної верифікації вузлових утворень щитоподібної залози категорії BIRADS 3 та 4 у жінок з безпліддям із застосуванням ДРТ.....	110
--	-----

4.4 Оцінка результатів ультразвукових досліджень уражень молочних залоз у жінок з безпліддям при застосуванні додаткових репродуктивних технологій.....	119
---	-----

4.5 Мікробіом піхви у жінок з безпліддям.....	124
---	-----

4.6 Оцінка ймовірності успішної імплантації у жінок з супутніми захворюваннями та безпліддям, вилікуваним шляхом ДРТ... ..	135
--	-----

4.7 Обґрунтування алгоритму персоніфікованої підготовки та проведення індивідуальних програм ДРТ у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та профілактика виникнення ускладнень при ДРТ	138
--	-----

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	142
---	-----

ВИСНОВКИ	155
----------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
------------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	160
----------------------------------	-----

ДОДАТКИ	180
---------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АМГ – анимюллеровий гормон

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

В12 – ціанокобаламін

В9 – фолієва кислота

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЕГЗ – екстрагенітальні захворювання

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЕТ – ембріотрансфер

ЗГТ – замісна гормональна терапія

ІКСІ (ICSI) — це метод допоміжних репродуктивних технологій, що означає «інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда»

ІМТ – індекс маси тіла

КНП «КМЦРМ» – комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МЗ – молочна залоза

предРТ – дообстеження, які передують програмам ДРТ

ПЦ – природний цикл

РЗ – репродуктивне здоров'я

РМЗ – рак молочної залози

СГЯ – синдром гормональної стимуляції

Т4в – тироксин вільний

ТАПБ – тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

ТБ – трепан-біопсія

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФА – фіброаденома

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

25(OH)D – вітамін Д

BSRTC – Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

β -ХГЛ – бета-хоріонічний гонадотропін людини

E2 – естрадіол

FER – феритин

HRQoL – Health-Related Quality of Life

LT4 – левотироксин

Mg – магній

PRL – пролактин

Se – селен

Zn – цинк

ВСТУП

Відновлення репродуктивного здоров'я жінки в сучасних умовах є багатофакторною проблемою для фахівців різного профілю, часто вимагаючи використання допоміжних репродуктивних технологій. Згідно з результатами останніх досліджень в Україні частота жіночого безпліддя складає 60%, а чоловічого – 40% [3]. Для жінок репродуктивного віку, які потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), у 46.7% випадків характерне первинне безпліддя, а у 53.3% – вторинне, при цьому лише у 10–20% подружніх пар причина безпліддя верифікована. У більшості випадків, навіть при встановлених причинах безплідності, порушення фертильності не піддається корекції.

Сучасні дослідження стану здоров'я вагітних свідчать про те, що патологічний перебіг вагітності в 60–70% випадків обумовлено прихованою або хронічною екстрагенітальною патологією. Екстрагенітальні і супутні гінекологічні захворювання можуть впливати на вагітність, пологи, перинатальну захворюваність та вимагати застосування додаткових репродуктивних технологій.

Одним з основних методів лікування безпліддя у жінок є метод екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), або, як його ще називають, – зачаття *in vitro*. Проте, ЕКЗ може підвищити ризик екстрагенітальних ускладнень під час вагітності, а також має несприятливий перинатальний вплив. ЕКЗ передбачає введення в організм жінки репродуктивних гормонів, схожих за складом, але в значно вищих дозах ніж ті, які виробляються в природному циклі, що в свою чергу може порушувати ліпідний та вуглеводний обміни, а також сприяти резистентності до інсуліну. Крім того, фізіологічні та гормональні зміни під час вагітності можуть провокувати запальну реакцію та метаболічні процеси в ендокринній системі. Існують суперечки щодо потенційного впливу гормональної терапії ЕКЗ на розвиток ендокринних патологій та виникнення

несприятливих акушерських наслідків у жінок, які завагітніли за допомогою ЕКЗ порівняно з жінками, які завагітніли самостійно.

Порушення функції щитовидної залози передбачає незадовільний прогноз запліднення ЕКЗ, що підкреслює важливість лікування аномальних рівнів щитовидної залози на етапі до зачаття. Значний тиреотропний вплив на секрецію тиреотропного гормону (ТТГ) і діяльність щитовидної залози має естроген. Протягом вагітності, «домінування естрогену» перешкоджає метаболізму в щитоподібній залозі шляхом стимуляції тироксин-зв'язувального глобуліну, тим самим знижуючи рівень вільних тиреоїдних гормонів. Також спостерігається пригнічення рівня ТТГ у сироватці крові в період поза вагітністю з нижчим нормальним рівнем у першому триместрі. Крім того, спостерігається підвищення рівня в сироватці крові бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) під час вагітності – ефект особливо виражений при вагітності двійнею. β -ХГЛ має стимулюючий вплив на рецептор ТТГ і може стимулювати надмірне вироблення гормонів щитовидної залози, що підвищує ризик рецидивуючих втрат вагітності, передчасних пологів та відшарування плаценти. На теперішній час у сучасній літературі бракує даних про статус щитовидної залози під час вагітностей, які настали внаслідок застосування ДРТ, порівняно зі спонтанно зачатими вагітностями. Враховуючи потенціал кумулятивних ефектів дисфункції щитовидної залози, пов'язаної з естрогеном, під час вагітності, зачатої за допомогою ЕКЗ, це має стати центром майбутніх досліджень.

Незважаючи на постійне зростання медикаментозного лікування безпліддя в результаті ДРТ, досі бракує опублікованих доказів щодо його безпеки у застосуванні. Порівняно з іншими методами ДРТ – ЕКЗ збільшує ризики виникнення ускладнень для матері, оскільки відбувається зміна нормального фізіологічного розвитку вагітності при ЕКЗ. Крім того, при лікуванні ДРТ використовують гормональні стимулятори, що також може негативно вплинути на результат вагітності, включаючи зв'язок з кістами яєчників, збільшенням яєчників і гіперфункцією яєчників, синдром

гормональної стимуляції. Лікування безпліддя супроводжується, використанням препаратів, що стимулюють функцію яєчників, при цьому спостерігається значне підвищення рівня ендогенних гормонів, в першу чергу, естрогенів. Тому дисбаланс нормального функціонування гіпоталамо–гіпофізарної системи може призвести до порушення фізіологічних перетворень у молочній залозі та розвитку патологічної проліферації. Оскільки більшість факторів ризику розвитку раку молочної залози, зокрема безплідність пов'язана з тривалим впливом ендогенних статевих стероїдів можливість асоціації застосування індукторів овуляції з ризиком РМЗ представляє серйозний науковий і клінічний інтерес.

Позаматкова вагітність виникає в два рази частіше, а втрата вагітності до та після 12 тижнів є більш поширеною з вагітностями, зачатими за допомогою ЕКЗ, порівняно з вагітностями, що виникли спонтанно. Багатоплідна вагітність, яка становить 25% від всіх вагітностей, зачатих за допомогою ЕКЗ, має вищий загальний рівень ускладнень порівняно з одноплідними (включаючи прееклампсію, гестаційний цукровий діабет, тромбоемболію та передчасні пологи), проте, загальний рівень ускладнень становить однакові між зачатими за допомогою ЕКЗ та спонтанно зачатими вагітностями.

Виявлення ранніх метаболічних та гормональних змін матері, застосування гормональної терапії як у жінок з екстрагенітальною патологією, так і без неї, в ранні терміни вагітності, зачатої за допомогою ЕКЗ, може діяти як предиктор майбутніх проблем матері та плода під час наступної вагітності. Майбутні дослідження також мають бути зосереджені на виявленні та профілактиці ризиків ускладнень вагітностей у жінок з екстрагенітальними захворюваннями, зачатих за допомогою ЕКЗ, у більших когортах, порівняно зі спонтанними вагітностями, у тому числі з багатоплідною вагітністю.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну наукову роботу виконано в рамках ініціативно–пошукової роботи за темою «Стратифікація змін гормонального стану та

екстрагенітальних захворювань у вагітних з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій та профілактика виникнення ускладнень при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій», 0123U103797

Мета дослідження: підвищення ефективності та безпеки реалізації репродуктивної функції у програмах ДРТ у жінок з екстрагенітальними захворюваннями за рахунок вивчення змін гормонального профілю та аналізу частоти й характеру екстрагенітальних захворювань з метою стратифікації ризику розвитку гестаційних ускладнень та розробки підходів до їх профілактики.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості анамнестичних, клінічних та гормональних показників у жінок з безпліддям, які проходять лікування методами допоміжних репродуктивних технологій.
2. Оцінити гормональний профіль та вітамінно–мінеральний статус у пацієнток з безпліддям залежно від ефективності програм екстракорпорального запліднення.
3. Проаналізувати результативність різних протоколів з урахуванням гормональних змін та оцінити ефективність їхнього застосування.
4. Стратифікувати ризики розвитку онкологічних захворювань на підставі результатів морфологічної верифікації вузлових утворень щитоподібної та молочних залоз у пацієнток, які готуються до програм екстракорпорального запліднення.
5. Розробити алгоритм комплексної підготовки пацієнток з безпліддям до програм екстракорпорального запліднення та довести його ефективність

Об'єкт дослідження: гормональні порушення та екстрагенітальні захворювання у жінок із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні безпліддя.

Предмет дослідження: репродуктивні можливості пацієнток із безпліддям, особливості їхнього гормонального статусу, характеристики ооцитів і ембріонів, а також ефективність програм екстракорпорального запліднення на фоні наявних екстрагенітальних захворювань.

Методи дослідження: клініко–анамнестичні, лабораторні, інструментальні, патоморфологічні, психологічні, математично–статистичні методи.

Наукова новизна дослідження.

У роботі подано узагальнені теоретичні положення та запропоновано оригінальне вирішення актуального науково–практичного завдання акушерства й гінекології — підвищення ефективності відновлення фертильності в жінок із безпліддям, враховуючи стратифікацію онкоризиків при підготовці в програмах ДРТ.

У межах дослідження отримано порівняльну характеристику анамнестичних, клініко–соматичних і гормональних параметрів пацієнток з екстрагенітальними захворюваннями та встановлено їхній зв'язок із результативністю ДРТ; визначено специфічні особливості гормонального профілю залежно від виду соматичної патології та факту настання вагітності; ідентифіковано інформативні гормональні маркери, що мають прогностичну цінність для оцінки ефективності ЕКЗ та ембріотрансферу; обґрунтовано роль морфологічної верифікації утворень щитоподібної й молочних залоз у стратифікації пацієнток за рівнем онкологічного ризику перед програмами ДРТ; сформульовано критерії тимчасового відстрочення або недопущення пацієнток до ДРТ при виявленні потенційно небезпечних утворень.

Вперше науково обґрунтовано значення морфологічного підтвердження утворень щитоподібної та молочної залоз як важливого етапу стратифікації онкологічного ризику перед програмами ДРТ, що в свою чергу дає можливість удосконалити підходи до формування груп ризику серед пацієнток, які готуються до ЕКЗ, із урахуванням поєднання гормональних порушень та виявлених новоутворень.

Уперше запропоновано новий персоніфікований алгоритм, що інтегрує гормональний профіль, тип екстрагенітального захворювання, морфологічні особливості утворень та репродуктивний анамнез для оптимізації тактики ДРТ.

Практичне значення одержаних результатів. Підтверджено високу ефективність запропонованих у роботі методичних підходів, що дозволяє рекомендувати удосконалений підхід обстеження пацієнток, яким заплановано лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток із екстрагенітальною патологією. Отримані результати суттєво розширюють розуміння особливостей екстрагенітальних захворювань та уточнюють механізми формування безпліддя у даного контингенту жінок.

На основі проведеного дослідження сформовано підхід до стратифікації пацієнток залежно від клініко–морфологічних і гормональних характеристик, що забезпечує індивідуалізацію тактики ведення. На основі аналізу результатів клініко–лабораторних та патоморфологічних досліджень доведено ефективність доцільності трепан–біопсії утворень щитовидної залози, нормалізації гормонального та вітамінно–мінерального гомеостазу, не лише з метою діагностики та лікування основного захворювання, але і з точки зору нормалізації показників в рамках підготовки до циклів ДРТ.

Основні науково–теоретичні аспекти дисертаційного дослідження застосовуються в навчальному процесі на кафедрі репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П.Л.Шупика при підготовці лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано літературні джерела з обраної теми, проведено інформаційний пошук, аналіз актуальності обраної теми. Здобувачем особисто здійснено планування роботи, проведений відбір пацієнток з порушеннями гормонального фону на тлі екстрагенітальних захворювань та жінок, що склали групи контролю. Проведено обстеження та корекція лікування пацієнток, аналіз та систематизація отриманих під час їх обстеження даних. Статистична обробка,

формулювання висновків та практичних рекомендацій, публікація основних положень дисертації виконані автором самостійно. Під контролем керівника було сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковано результати дослідження у вигляді статей.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено під час виступу на практичному курсі–інтенсиві для лікарів, дотичних до здоров'я молочної залози: "Молочна залоза на межі спеціальностей" (20.05–21.05.2025) м.Київ, 29th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). 5–7 June 2025, Frankfurt am Main, Germany. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології (тепер кафедра репродуктивної та пренатальної медицини) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, що затверджують витяги з протоколів засідання кафедри № 6 від 05.06.2023р., №5 від 16.05.2024р., № 7 від 16.09.2025р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях, затверджених ДАК України, дві з них – у виданні, що входить до системи цитування SCOPUS.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою та надрукована на 186 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, аналітичного огляду літературних джерел щодо сучасних поглядів на проблему гормональних порушень на фоні екстрагенітальних захворювань у жінок, що застосовували ДРТ, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень з їх інтерпретацією, аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована таблицями, схемами та рисунками. Список використаних літературних джерел містить 160 джерел та викладений на 20 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНИХ ЗМІН ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (огляд літератури)

1.1 Гормональні аспекти жіночого безпліддя

Поширеність проблем з фертильністю перевищує 10–18 % населення світу [1], але в деяких регіонах, таких як Східна та Центральна Європа, може досягати 30 % [2]. Безпліддя може бути спричинене розладами, що вражають представників обох статей (20–30 %), або може мати лише жіноче (50 %) чи чоловіче походження (20–30 %) [3]. Жіноча фертильність починає знижуватися вже у віці 30 років, тому відкладання вагітності підвищує ризик безпліддя у жінок. Це призвело до визнання безпліддя як важливого компонента сучасної репродуктивної медицини [139]. Крім того, за оцінками, у 2020 р. понад 8 мільйонів пар у світі звернулися за допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ) та досягли успішного зачаття. ДРТ виявилися цінним рішенням для жінок, які мають знижену фертильність [67].

Жіноче безпліддя визначається як безпліддя, спричинене переважно такими факторами, як порушення овуляції, зниження резерву яєчників, анатомічні, ендокринні, генетичні, функціональні або імунологічні аномалії репродуктивної системи, стани, хронічні захворювання, а також низка інших факторів, таких як фактори навколишнього середовища та спосіб життя. однак етіологія деяких випадків жіночого безпліддя залишається невідомою [71]. Отже, приблизно у 85 % безплідних пар існує визначена причина (овуляторна дисфункція, чоловічий фактор безпліддя та захворювання маткових труб). Решта безплідних пар мають «незрозуміле безпліддя». Також, безпліддя може бути маркером основного хронічного захворювання [36],

Поширеність стресу серед жінок, пов'язаного з діагностикою та лікуванням безпліддя, досягає 80 %, а предикторами стресу були роки подружнього життя, тривалість безпліддя, тип безпліддя, гінекологічні операції в анамнезі, цикли індукції овуляції з вчасним статевим актом та внутрішньоматковою інсемінацією тощо. При цьому доведено провідні зв'язки стресу з типом безпліддя, а жінки, чий члени сім'ї залучені до процесу подолання безпліддя та мають нереалістичні очікування від лікування, відчують стрес утричі вищий [112,113]. При цьому, психосоціальні стреси сприяють порушенню функції репродуктивної системи, в свою чергу розвиток або погіршення перебігу ендокринних захворювань негативно впливають на психічний стан [160].

Міжнародний комітет з моніторингу допоміжних репродуктивних технологій (ICMART) визначив «незрозуміле безпліддя» як безпліддя у пар з очевидно нормальною функцією яєчників, фаллопієвих труб, матки, шийки матки та тазу, а також з достатньою частотою статевих актів; та очевидно нормальною функцією яєчок, анатомією сечостатевої системи та нормальною еякуляцією. Окрім чітко визнаних причин безпліддя, кілька невиявлених дефектів репродуктивного процесу можуть перешкоджати зачаттю [16]. В огляді Lorzadeh та співавт. (2020) висвітлено деякі з найчастіших супутніх захворювань, що спостерігаються у безплідних жінок, що вимагає повного клінічного обстеження та догляду, а також діагностики та лікування на ранніх стадіях.. такі як зміни системної імунної відповіді [110].

Наведені Tarín та співавт. (2015) дані підтверджують принцип, що виникнення безпліддя не є випадковим у популяції, та свідчать, що різні етіології безпліддя генетично та клінічно пов'язані з іншими захворюваннями. Це відкриття відкриває нові можливості для клініцистів та репродуктологів щодо лікування проблем безпліддя за допомогою феноменального підходу, замість того, щоб розглядати безпліддя як ізольоване та виняткове захворювання репродуктивної системи/гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [114].

Таким чином, у наш час не втрачає своєї актуальності проблема впливу супутньої екстрагенітальної патології на фертильність жінок та успішність процедур допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Встановлено, що супутні екстрагенітальні захворювання негативно впливають на фолікулогенез і якісно відображаються на оогенезі. Окрім лікування негайних репродуктивних потреб пацієнток, необхідно усвідомлювати ширший вплив конкретних причин безпліддя, коли основним показником результату є зв'язок між жіночим безпліддям і пов'язаного з ним супутнього діагнозу.

1.2 Безпліддя у жінок з наявними екстрагенітальними захворюваннями в природньому циклі та при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій

Жіноче безпліддя, окрім первинної оваріальної недостатності, може бути спричинене гормональними змінами [4]. Багато досліджень присвячені виявленню факторів ризику, що сприяють безпліддю та піддаються лікуванню. Серед цих факторів ризику – наявність дисфункції щитовидної залози (ЩЗ) [18].

1.2.1 Захворювання щитовидної залози. У пацієнток з безпліддям поширеність тиреоїдної патології в 3,8 рази вище порівняно з фертильними жінками (48% і 12,5% відповідно). Провідне місце у структурі причин безпліддя у жінок (n=298) при автоімунитеті ЩЗ займає зовнішній генітальний ендометріоз (34, 4 %), у жінок з виявленим гіпотиреозом – ендокринний чинник безпліддя (синдром полікістозних яєчників) – 29,8 %, у пацієнток з компенсованим гіпотиреозом – зовнішній генітальний ендометріоз (26,6 %), у жінок з еутиреоїдним зобом і у пацієнток без патології ЩЗ – трубно–перитонеальний чинник (33,3 і 39,8 %, відповідно) [158].

У наш час проблема тиреоїдної дисфункції є однією із значущих причин, що призводять до ендокринної форми неплідності. Ендокринні захворювання, що спричиняють порушення оогенезу та відсутність овуляції серед усіх

причин неплідності складають 30–40 %. Так, при ендокринних причинах безпліддя недостатність ЩЗ виявляється в 14,6 % випадків, а у структурі безплідності тиреоїдного генезу у 59,1 % пацієнток спостерігається первинний гіпотиреоз. При цьому, при безплідді ендокринного генезу ДРТ виявились ефективними, але пацієнтки складають групу високого ризику втрати плода та аномалій його розвитку, навіть у випадках субклінічного або латентного варіантів перебігу захворювання [130].

Крім того, гіпотиреоз, викликаний тиреоїдектомією, та гіпертиреоз, спричинений замісною терапією гормонами ЩЗ після тиреоїдектомії, можуть впливати на рівень гормонів ЩЗ та збільшувати ризик несприятливих наслідків вагітності. Репродуктивне консультування та ДРТ є важливими компонентами догляду за пацієнтками з безпліддям [38,150].

Поширеність захворювань ЩЗ у субфертильних жінок оцінюється на рівні від 5 до 7 % при субклінічному гіпотиреозі, 2–4,5 % – при явному гіпотиреозі, 0,5–1 % – при гіпертиреозі та 5–10 % при автоімунітеті ЩЗ [17].

Щодо настання вагітності, викиднів або живонародження (первинні результати), дані літератури не дозволяють чітко продемонструвати несприятливий вплив, пов'язаний з АІТ/субклінічним гіпотиреозом; однак вторинні результати, такі як резерв яєчників або якість ооцитів, виглядають погіршеними. Безумовно, терапевтичні режими, що використовуються для контрольованої гіперстимуляції яєчників, викликають погіршення функції ЩЗ у пацієнток, які страждають на АІТ (з лікуванням левотироксином (LT4) або без нього). Ці обставини зумовлюють стан підвищеного ризику розвитку передчасного підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) під час запліднення; тоді цілком доцільно, щоб пацієнтки, особливо при позитивному результаті тесту на антитіла до ЩЗ, мали значення ТТГ $<2,5$ мМО/л перед проведенням ДРТ, і це має суворо контролюватися [147].

Крім того, стан плаценти та оптимальні ріст та розвиток плода. залежить від постачання материнських гормонів ЩЗ; тобто, захворювання ЩЗ матері

пов'язані з несприятливими наслідками для дитини, тому підтримка нормальної функції ЩЗ є важливою для розвитку плода. [149].

Гіпотеза про ймовірний прямий шкідливий вплив антитіл до ЩЗ походить з дослідження Monteleone та співавт. (2011), в якому 14 безплідних жінок з АІТ, які перенесли екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), мали антитиреоїдні антитіла у фолікулярній рідині, де їх концентрації позитивно корелювали з такими антитілами в крові. Запліднення ооцитів, високоякісні ембріони та настання вагітності були нижчими у жінок з АІТ, ніж у 17 жінок контрольної групи [49]. Ці результати пізніше були повторені у численних дослідженнях за участю більших груп жінок. Багатовимірний аналіз показав, що жінки позитивні за АІТ мали майже вдвічі менше шансів досягти вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). поширеність АІТ була вищою у пацієток, які отримували як ДРТ, так і лікування безпліддя без ДРТ [99, 101]. Поширеність АІТ становила 16 % (163/992). При цьому, поширеність АІТ була значно вищою у безплідних жінок порівняно з фертильно здоровими жінками (19 проти 13 %) [100].

Оскільки всі компоненти, необхідні для вироблення гормонів ЩЗ, присутні в ендометрії, синцитіотрофобласті та інвазивному трофобласті, припускають локальний синтез гормонів ЩЗ. За таких обставин автоімунні захворювання ЩЗ можуть призвести до дефіциту цих гормонів на тканинному рівні та порушити процес імплантації та плацентації ембріона, що призводить до безпліддя [102].

Отже, існує тісний зв'язок між функцією ЩЗ та жіночою фертильністю, а порушена функція ЩЗ негативно впливає на акушерські та фетальні результати як при спонтанній вагітності, так і при вагітності, досягнутій завдяки допоміжним репродуктивним технологіям (ДРТ). Крім того, референтний діапазон ТТГ при природній вагітності та при ДРТ став предметом активних дискусій. Отже, функцію ЩЗ слід ретельно контролювати у пар, які прагнуть спонтанної вагітності, а також у парах при ДРТ [37],

Лікування ДРТ є актуальним втручанням для жінок, які не можуть завагітніти природним шляхом через захворювання, що мають автоімунну етіологію, включаючи гіпертиреоз та гіпотиреоз [23]. Дійсно, гормони ЩЗ регулюють гіпоталамо–гіпофізарно–яєчникову вісь. Було продемонстровано вплив тиреоїдних гормонів на секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ), функції гранульозних клітин, експресію рецепторів ЛГ/хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та розвиток фолікулів, тобто гормони ЩЗ впливають на всі аспекти репродукції [17,19]. Під час вагітності спостерігається помітне збільшення розміру ЩЗ: на 10 % у жінок, які добре забезпечені йодом, і на 20–40 % у жінок за наявності дефіциту йоду [38]. Більше того, під час вагітності потрібна значна адаптація ЩЗ, і материнська ЩЗ має збільшити вироблення гормонів приблизно на 50 % для підтримання та результату вагітності, а також розвитку мозку плода [20]. Адаптація ЩЗ стає ще складнішою при ДРТ, оскільки протоколи контрольованої стимуляції яєчників передбачають навантаження на функцію ЩЗ, перевищуючи поріг ТТГ 2,5 мОд/л, рекомендований для першого триместру вагітності [21]. Так, у безплідних жінок поширеність АІТ значно вища порівняно з жінками того ж віку, які народжували. АІТ, що визначається наявністю циркулюючих антитиреоїдних антитіл, поширений серед жінок репродуктивного віку та є найчастішою причиною дисфункції ЩЗ, але не перешкоджає нормальній імплантації, і спостерігалися порівнянні показники вагітності після ДРТ у жінок з та без АІТ. Однак, протягом I триместру вагітні з АІТ мають значно підвищений ризик викидня. Крім того, було продемонстровано, що контрольована гіперстимуляція яєчників під час підготовки до ДРТ має значний вплив на функцію ЩЗ, особливо у жінок з АІТ [22].

Агоніст гонадотропін–релізінг–гормону тривалої дії (ГнРГ–а) може значно підвищити рівень ТТГ у сироватці крові з можливим розвитком субклінічної дисфункції ЩЗ. Безплідні пацієнтки з рівнем ТТГ у сироватці крові $>2,5$ мМО/л більш схильні до впливу ГнРГ–а, тоді як пацієнтки з базальним рівнем ТТГ $<2,5$ мМО/л можуть мати вищий рівень клінічної

вагітності при проведенні ЕКЗ/ICSI. Повідомлялося, що рівень ТТГ підвищується у 63,3–77,1 % жінок, які перенесли контрольовану гіперстимуляцію яєчників [151,152], а в деяких випадках навіть перевищує поріг 2,5 мОд/л, рекомендований Американською асоціацією щитовидної залози для першого триместру вагітності [38], хоча початковий рівень ТТГ був <2,5 мОд/л. Зафіксовані випадки підвищення рівня ТТГ у сироватці крові після контрольованої гіперстимуляції яєчників коливаються від 16–44 % у випадках еутиреозу та 51–64 % – у випадках лікування гіпотиреозу [103,153,154]. Примітно, що період після контрольованої гіперстимуляції яєчників є «вікном імплантації» і раннього розвитку ембріона. Гормони ЩЗ відіграють вирішальну роль у підготовці ендометрію до вагітності та початковому розвитку трофобласта. Отже, окрім відомої ролі тирозиніну у гормональному середовищі фолікулярного циклу яєчників, яка є важливою для фертильності жінки, з'являються докази важливості гормонів ЩЗ під час імплантації та ранньої вагітності. [155]. Навіть незначно аномальні рівні гормонів ЩЗ можуть бути пов'язані з невдачею на ранніх термінах вагітності [156]. Основне занепокоєння викликає питання, чи мають жінки з підвищенням рівня ТТГ вище порогового значення, викликаним контрольованою гіперстимуляцією яєчників, гірший репродуктивний результат та нижчий коефіцієнт успішного перенесення ембріонів, ніж жінки, чий рівень ТТГ завжди підтримується нижче порогового значення [157].

Явний гіпотиреоз пов'язаний зі збільшенням частоти спонтанних викиднів, передчасних пологів та/або низької ваги при народженні, дистресу плода під час пологів та відшаруванням плаценти. Зв'язок між цими ускладненнями та субклінічним гіпотиреозом менш очевидний. При цьому, усі антитиреоїдні препарати проникають через плаценту та потенційно можуть впливати на функцію ЩЗ плода [19].

Жінки з субфертильністю та гіпертиреозом, які планують процедуру ДРТ, повинні бути поінформовані про підвищений ризик ускладнень у матері та плода, а еутиреоз слід відновити та підтримувати протягом кількох місяців

до ДРТ. Важливість збільшення використання внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) з як виду ДРТ для результатів вагітності у жінок з АІТ заслуговує на подальше дослідження, а жінки повинні регулярно проходити скринінг на наявність захворювань ЩЗ [43].

Проведено обстеження у 40 пацієнток з різними формами безплідності у віці $33,2 \pm 2,3$ роки. В І групі проаналізовано 20 циклів стимуляції суперовуляції у 20 пацієнток з вихідним нормальним тиреоїдним статусом. ІІ групу склали 20 пацієнток, які в анамнезі мали порушений тиреоїдний статус, або діагностований дифузний нетоксичний зоб і були включені в програму штучного запліднення після корекції тиреоїдного статусу. Підвищення рівня ТТГ в крові пацієнток пов'язано з прямою дією препаратів, які використовуються в програмі ЕКЗ на центральні механізми регуляції ТТГ в гіпофізі. Результати дослідження свідчать про необхідність проведення обов'язкового дослідження функціонального стану тиреоїдної системи у всіх пацієнток з безплідністю, які готуються до програм штучного запліднення [127].

Отже, враховуючи асоціацію дисфункції ШЗ з різними репродуктивними труднощами, встановлення причинно–наслідкового зв'язку на сьогодні залишається складним завданням. Дійсно, ЩЗ відіграє важливу роль у регуляції функції яєчників, і, отже, дисфункція ЩЗ може призвести до менструальних та овуляторних порушень, а питання, чи впливає дисфункції ЩЗ на результат ДРТ, залишається суперечливим.

1.2.2 Захворювання молочної залози. Нозологія патології молочної залози (МЗ) охоплює низку захворювань, серед яких чільне місце займають доброякісні та злоякісні новоутворення. Доброякісні захворювання МЗ – це захворювання, які можуть вражати жінок різного віку, від раннього репродуктивного до постменопаузального. Встановлено, що гіперестрогенія та ановуляція пов'язані з доброякісними захворюваннями МЗ [134,137].

Захворюваність на доброякісні захворювання МЗ приблизно в 10 разів перевищує частоту раку МЗ, проте вони вивчаються набагато рідше. Серед

доброякісних захворювань МЗ найпоширенішою є фіброаденома (ФА), яка зустрічається у 25 % безсимптомних жінок [52], і найчастіше вражає жінок репродуктивного віку, та відомі своєю клінічною варіабельністю, з широким спектром проявів від безсимптомного перебігу до значного дискомфорту (масталгія) [132,132]. Цей циклічний біль у грудях пояснюється гормональними коливаннями та є помітним клінічним аспектом, пов'язаним з ФА [135].

У жіночому організмі було відзначено, що рівень естрогенів в тканині МЗ значно вищий (від 10 до 50 разів вищий), ніж рівень у крові [144]. З іншого боку, прогестерон, як і естрогени, та його метаболіти, накопичуються у значних кількостях у МЗ в активній формі [145]. Таким чином, МЗ – це орган, який характеризується підвищеною концентрацією естрогенів, прогестерону та їх метаболітів та перебуває під їх впливом. Крім того, ендогенний рівень естрогенів і прогестерону значно підвищується під час ДРТ [146].

Гормональна динаміка є ключовими факторами розвитку ФА. Гормональні коливання протягом критичних етапів життя, включаючи статеве дозрівання, вагітність та менструальний цикл, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ФА. Підвищена гормональна активність у ці періоди може стимулювати ріст ФА у тканині МЗ [134]. Ці пухлини зазвичай містять як залозисті (епітеліальні), так і сполучнотканинні (стромальні) елементи, ріст яких при патологічних процесах залежить від рівня естрогенів та прогестерону. Цей факт підкріплює розуміння ФА як гормоночутливих уражень. Експресія естрогенів та прогестерону в доброякісних ураженнях МЗ пов'язана з хорошими прогностичними параметрами, і добре корелює з відповіддю на гормональну терапію [136].

Хоча ФА можуть розвиватися на будь-якому етапі життя жінки, найвища захворюваність зазвичай спостерігається у віці від 15 до 35 років. Через поширеність ФА та психосоціальну значущість, лікарям вкрай важливо бути добре обізнаними щодо цього захворювання [28].

ФА МЗ мають різні розміри зі спільною овальною формою, чітко окресленим краєм. Як і кісти, ФА є рухливими при обстеженні та часто бувають множинними, що виникають одночасно або протягом певного періоду [131].

Хоча основна етіологія ФА невідома, гормонозалежна поведінка цієї пухлини свідчить, що певні ендокринні шляхи можуть бути найімовірнішою причиною цих доброякісних уражень; оскільки ФА зазвичай розвивається в підлітковому та молодому віці одночасно з розвитком МЗ, поширеність ФА зростає під час вагітності та регресує після менопаузи [29]. На функціональний стан грудних залоз впливають порушення менструальної функції ендокринного генезу у 66,9 % з 130 пацієнток діагностовано різні варіанти фіброзно-кістозної хвороби, недорозвиток структурних елементів, інволютивні зміни, які не відповідають віку, вогнищеві утворення. Частота фіброзно-кістозної хвороби при ановуляції в 1,3 разу вище, ніж при недостатності лютеїнової фази (43,9 і 35,1 %, відповідно). Водночас, вогнищеві утворення МЗ за типом ФА в 4 рази частіше виявлено у пацієнток з недостатністю лютеїнової фази, ніж з аменореєю (5,3 і 1,4 %, відповідно) [159].

Як відомо, МЗ, будучи гормоночутливою тканиною, може зазнавати гормональних коливань, порушуючи їх нормальну функцію та ріст. Різні репродуктивні та гормональні фактори, такі як паритет, вік першої вагітності, домінування естрогену (стан, коли рівень естрогенів відносно високий порівняно з прогестероном), ожиріння, замісна гормональна терапія, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), рання менструація та пізня менопауза, можуть впливати на стан МЗ. Більше того, безпліддя часто лікують за допомогою медикаментів та процедур, які можуть змінювати гормональне середовище та бути кофакторами клітинних змін, що призводять до розвитку раку МЗ. Мамографічна щільність МЗ є корисним маркером ризику раку МЗ у цієї популяції жінок. Тобто, пацієнтки з первинним безпліддям можуть представляти групу високого ризику раку МЗ, особливо якщо безпліддя

зумовлене овуляторним фактором. Враховуючи природу безпліддя та гормональне середовище, пов'язане з його лікуванням, безплідні жінки потребують більш ретельного обстеженнями МЗ [53,111]. Також було показано, що розвиток ФА пов'язаний з репродуктивним історією жінок, а гіперестрогенний статус може збільшити частоту або розмір ФА [30].

Введення препаратів для ДРТ стимулює вироблення гормонів яєчників, а, оскільки. МЗ є гормоночутливим органом, і близько 80 % випадків раку МЗ є гормоночутливими. Тому вплив ДРТ на МЗ викликає значне занепокоєння [140]. Теоретичний аналіз показує, що вплив ДРТ неминуче підвищує рівень репродуктивних гормонів протягом відносно короткого періоду, потенційно підвищуючи схильність до раку МЗ. Однак сучасні клінічні дані не підтверджують цю гіпотезу, і прямої кореляції між ДРТ та розвитком раку молочної залози не встановлено [138].

Доречно враховувати існуючу літературу щодо злоякісних захворювань МЗ, оскільки досліджуваний зв'язок між лікуванням безпліддя та ризиком раку МЗ, надає суперечливі результати. Деякі автори припускають потенційне збільшення ризику, особливо при певних формах ДРТ [55,56], тоді як інші не виявили значного зв'язку [53,54]. Ці неоднозначні результати підкреслюють складність зв'язку між гормональними втручаннями та патологією тканин МЗ. Розуміння точного зв'язку між гормональними коливаннями, спричиненими безпліддям або його лікуванням, та доброякісними захворюваннями МЗ є ще складнішим через обмежене вивчення їх етіології та факторів ризику [53].

ФА та безпліддя можуть мати спільні фактори ризику та, ймовірно, спільну патофізіологію. Було відзначено, що кількість безплідних жінок, які звернулися за консультацією через ФА перед плануванням вагітності, була значно більшою, ніж жінок без безпліддя. Це може бути пов'язано з вищим рівнем обстеження МЗ перед зачаттям при безплідді, але також може бути пов'язано з тим, що захворювання частіше зустрічалася у цих жінок через залежність від стероїдних гормонів. Крім того, у 91 безплідної жінки, що пройшли ДРТ, поширеність ФА була дещо вищою порівняно з групою, де ДРТ

не проводили (19,8 проти 15,4 %), а шанс для безплідної жінки, яка проходить ДРТ, отримати ФА в 1,7 раза вищий порівняно з безплідними жінками, які не проходять ДРТ [34].

Таким чином, ФА є гормоночутливим ураженням, тобто вони реагують на гормональні коливання зміною пов'язаних з ними симптомів, що залежить від віку, коли гормональні коливання більш виражені. Однак важливо зазначити, що гормональні коливання не вказують на злоякісну трансформацію, а на гормонально–обумовлену реакцію. На завершення, комплексний огляд літератури про ФА МЗ висвітлює складну взаємодію між клінічною картиною та результатами ДРТ.

1.3 Порухеннях гомеостазу (в тому числі вітамінна–мінерального обміну) у жінок з екстрагенітальними захворюваннями.

Загально відомо, що жіноче безпліддя є багатофакторним феноменом. Тому Aghayeva та співавт. (2023) порівняли вплив дисфункції ЩЗ, дефіциту вітамінів та мікроелементів у фертильних та безплідних пацієнток. Автори дослідили взаємозв'язок між рівнями ТТГ, трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), вітаміну В12, фолієвої кислоти, цинку, вітаміну D та феритину в сироватці крові цих жінок.. Було виявлено значну різницю між фертильними та безплідними пацієнтками за рівнем ТТГ: хоча у групі вагітних було більше пацієнток з ТТГ <2,5 мМО/мл, у групі безплідних жінок була виявлена вища частка пацієнток з рівнем ТТГ від 2,5 до 4,5 мМО/мл та >4,5 мМО/мл. Субклінічний гіпотиреоз був виявлений приблизно у 3,3 % пацієнток у групі вагітних та у 13 % пацієнток з безпліддям. Низький рівень вітаміну D був виявлений у 76,1 та у 75,6 % пацієнток, відповідно. Дефіцит інших складових визначався як такі рівні: вітамін В12 <200 пг/мл; фолієва кислота <5,9 нг/мл; цинк <76 мг/мл; та феритин <11 нг/мл. Рівень вітаміну В12 був без суттєвої різниці між групами. Рівень феритину був низьким у 155 (45,5 %) з 341 пацієнтки з безпліддям та у 98 (29,2 %) з 336 фертильних жінок. Рівень цинку

був низьким у 13,1 % з 130 вагітних та у 23,9 % з 163 пацієнток з безпліддям [27].

Вважається, що вітамін D залучений до модуляції жіночих репродуктивних функцій. Рецептори вітаміну D експресуються в таких, як яєчники, ендометрій, плацента, гіпофіз та гіпоталамус [75]. Крім того, вітамін D впливає на різні ендокринні процеси та стероїдогенез [76]. Дослідження показало, що концентрація вітаміну D у сироватці крові може впливати на успіх ДРТ, але дані щодо рівнів вітаміну D та результатів ДРТ суперечливі [77].

Зв'язок між рівнем вітаміну D та безпліддям останнім часом є предметом досліджень. Вивчаючи роль його в організмі людини, автори виявили, що рецептор вітаміну D (знаходиться не лише в органах, які регулюють гомеостаз кальцію, але й у органах, що забезпечують репродукцію: у яєчниках (головним чином у гранульозних клітинах), матці, поверхні плаценти, гіпофізі та гіпоталамусі. Хоча більшість досліджень підтверджували роль вітаміну D у порушенні жіночої фертильності, рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки ефективності прийому добавок вітаміну D ніколи не проводилися [5,6]. Незважаючи на це, прийом вітаміну D суттєво не покращив метаболічні порушення або гормональний статус, пов'язаний із синдромом полікістозних яєчників, що призвело авторів до висновку, що дефіцит вітаміну D є не причиною, а наслідком захворювання. Таким чином, роль вітаміну D у фертильності залишається суперечливою [6].

Забезпеченість вітаміном D найкраще відображає його метаболіт 25-гідроксивітамін D (25-OH-VD). У 2011 р. Ендокринологічне товариство визначило рівень 25-OH-VD у крові від 30 до 100 нг/мл як нормальний, 20–29,9 нг/мл – недостатнім при, нижче 20 нг/мл – дефіцитом та нижче 15 нг/мл – тяжким дефіцитом [7]. У Європі вважають, що оптимальна концентрація 25-OH-VD становить 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) у крові, а діапазон від 20 до

30 нг/мл є субоптимальним, нижче 20 нг/мл – дефіцитом, а нижче 12 нг/мл – тяжким дефіцитом [8].

У Європі, згідно з дослідженням HELENA, 80 % населення має незадовільний рівень вітаміну D (39,1 % – недостатній рівень, 27,1 % – дефіцит та 15,1 % – тяжкий дефіцит) [10]. Метою лікування є досягнення мінімального рівня 20 нг/мл сироваткового 25–ОН–VD, щоб зменшити ризик надмірної смертності, інфекцій, автоімунних захворювань та багатьох інших станів, пов'язаних з тяжким дефіцитом вітаміну D [9].

Вплив вітаміну D на порушення функції ЩЗ останнім часом отримав першорядну увагу. Так, Kivity та співавт. показали, що дефіцит вітаміну D також пов'язаний з наявністю АІТ, і що рівень ТТГ, як правило, має прямий зв'язок зі статусом вітаміну D. Поширеність дефіциту вітаміну D була значно вищою у пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ порівняно зі здоровими особами (72 проти 30,6 %; відповідно) [26]. Отже, нижчий рівень вітаміну D пов'язаний з гіпотиреозом та аутоімунними захворюваннями ЩЗ, а дефіцит йоду та його надлишок можуть мати негативні наслідки для функції ЩЗ [116, 117]. Незважаючи на зростаючий інтерес до впливу харчування на захворювання ЩЗ, бракує досліджень, що спеціально вивчають вплив дієтичного втручання на ЩЗ у жінок з безпліддям, окрім контролю ваги [115].

Отже, достатній рівень вітаміну D може бути критично важливим для репродуктивного здоров'я. Однак, роль рівня вітаміну D при штучному заплідненні залишається суперечливою: хоча деякі минулі дослідження виявили, що повноцінний рівень вітаміну D прогнозує репродуктивний успіх після ЕКЗ [11,12]. Водночас, робоча група Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) не рекомендувала вимірювати рівень вітаміну D під час штучного запліднення [13].

Вітамін D має чітко виражену здатність змінювати стан МЗ. Розглянуто гістологічні зміни в тканині МЗ при дефіциті вітаміну D у жінок від 25 до 45 років з фіброаденомою (n=80). П'ятдесят жінок погодилися на хірургічну ексцизійну біопсію. Перед операцією у них було взято зразки показало

периканалікулярну фіброаденому у 70 % випадків з більш вираженою гіперплазією епітеліальної вистилки. Дослідники роблять висновок про значний зв'язок гістологічної форми фіброаденоми МЗ з дефіцитом вітаміну D, що проявляється пригніченням епітеліальної та стромальної проліферації уражень МЗ. Таким чином, добавки вітаміну D можуть зупинити прогресування фіброаденоми до раку МЗ [65].

Належна концентрація мікроелементів і мінералів є важливою для багатьох фізіологічних процесів, включаючи підтримку нормальної якості ооцитів та запліднення, дозрівання та імплантації ембріонів [80].

Мікроелементи відіграють важливу роль у патофізіології доброякісних та злоякісних захворювань МЗ [63]. Так, порушення гомеостазу Zn пов'язують з розвитком та прогресуванням раку МЗ. Для кращого розуміння змін у гомеостазі Zn як всередині, так і навколо мікрооточення пухлини, концентрації Zn визначали в доброякісних та злоякісних пухлинах. Середні рівні Zn у жінок з доброякісною патологією МЗ були на 5,5 мкг/г вищі, ніж при раку МЗ [61]. Skalny та співавт. (2022) оцінили рівень есенціальних металів і металоїдів у сироватці крові жінок з доброякісними захворюваннями МЗ та раком МЗ, щоб визначити подібні та різні закономірності, які можуть опосередковувати зв'язок між цими патологіями. У цьому дослідженні взяли участь 310 жінок віком. З них 103 пацієнтки мали доброякісне (фіброзно-кістозне) захворювання МЗ, 107 пацієнток – рак МЗ (II стадія), а 100 жінок були без патології МЗ. Рівень Cu у сироватці крові у жінок з раком МЗ перевищував рівень у контрольній групі та у випадках доброякісних захворювань МЗ. Пацієнти як з доброякісними, так і з злоякісними пухлинами молочної залози характеризувалися нижчими рівнями Mn у сироватці крові порівняно з контрольними значеннями. У хворих на рак було виявлено значне підвищення рівня Cu/Zn у сироватці крові та особливо Cu/Mn. На основі аналізу вважається, що розвиток злоякісної пухлини МЗ пов'язаний зі зниженням системних рівнів Mn та Zn та супутнім підвищенням концентрації Cu [62].

Аналогічно, Liu та співавт. (2025) мали на меті порівняти варіації вмісту 18 мікроелементів (Al, Na, K, Mg, Ca, Ti, Ba, Sn, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Se, Mo, Cd, Sr та Tl) у пацієнтів з доброякісними (n=34) та злоякісними (n=72) утвореннями ЩЗ. Примітно, що злоякісна група демонструвала значно вищі концентрації 8 елементів (Mg, Al, Fe, Cr, Ti, Sr, Sn та Ba) порівняно з доброякісною групою, тоді як рівні 6 елементів (Na, Mn, Cu, Zn, Cd та Mo) були значно нижчими. Враховуючи біологічні функції кожного елемента, ці результати свідчать, що Cu, Mn та особливо Zn можуть діяти як важливі протипухлинні елементи із синергетичним ефектом, тоді як підвищений рівень Ba, Cr та Al тісно пов'язаний зі злоякісними новоутвореннями ЩЗ. Однак дефіцит та надлишок елементів можуть бути наслідками злоякісних захворювань ЩЗ. Таким чином, доброякісні та злоякісні пухлини щитоподібної залози демонструють різні профілі мікроелементів [64]. Сучасні знання вказують на те, що оксидативний стрес, тобто дисбаланс між активними формами кисню (ROS) та антиоксидантами, що призводить до пошкодження клітин, відіграє суттєву роль у розвитку безпліддя [94]. Важливо, що оксидативний стрес також пов'язаний з ідіопатичним безпліддям, звичними невиношуваннями вагітності та преєклампсією [95]. Було доведено, що потрапляння ROS в яйцеклітину завдає їй шкоди, що має важливий вплив на процес запліднення та його подальший успіх, а також на весь процес ембріогенезу, що є причиною для ширшого використання антиоксидантів для успіху ЕКЗ. Можливі механізми дії антиоксидантів включають покращення кровообігу в ендометрії, зниження концентрації статевих гормонів, підвищення чутливості тканин до інсуліну та вплив на овуляцію, синтез простагландинів та стероїдогенез [96]. Комплексний харчовий антиоксидантний індекс (CDAI) вимірює антиоксидантну здатність раціону, який, як вважається, нейтралізує шкідливий оксидативний стрес і забезпечує захист від безпліддя. Учасниці, які були безплідними, демонстрували нижчі рівні CDAI порівняно з фертильними жінками, що вказує на те, що більше споживання дієтичних антиоксидантів може бути пов'язане зі зниженим

ризиком жіночого безпліддя. Для підтвердження цих висновків необхідні додаткові проспективні дослідження [124,125].

Існують дані, які свідчать, що вживання дієти з низьким глікемічним навантаженням, високим вмістом клітковини та великою кількістю цільного зерна може мати позитивний вплив на фертильність та результати ДРТ. Більша ймовірність народження живої дитини може бути наслідком збільшення товщини ендометрія та покращеної рецептивності ембріона, що проявляється у вищій ймовірності імплантації [118–120]. Деякі дослідження показують, що підсолоджені цукром напої шкідливо впливають на зниження фертильності, причому їх споживання пов'язане зі зниженою фертильністю та репродуктивного успіху після ЕКЗ. [121,122]. Крім того, порівняно з жінками, які не вживали цукрову газовану воду, різниця у відсотках циклів, що призвели до народження живої дитини, для жінок, які споживали 0,1–1 склянки/день та >1 склянки/день, становила –12 та –16 %, відповідно. Не було виявлено зв'язку між споживанням кави, кофеїну або дієтичних газованих напоїв та результатом ЕКЗ [123].

З'являється все більше доказів що дія негативних чинників на вагітну приводить до так званого «внутрішньоутробного програмування», тобто дисбалансу розвитку плоду. Гіпотеза Barker постулює, що низка структур органів та пов'язаних з ними функцій зазнають програмування протягом ембріонального та фетального життя, що визначає заданий рівень фізіологічних та метаболічних реакцій, які тривають і в дорослому віці. При цьому, відбувається переважання розвитку ендокринної системи, а розвиток нервової та імунної систем затримується, а наслідком є розлади процесів гомеостазу в дитини [128,129].

Отже, харчовий статус пар репродуктивного віку може суттєво впливати на фертильність, але вплив харчових моделей на результати вагітності після ДРТ наразі є суперечливим, що потребує подальшого вивчення цієї нової галузі інтересів [121]. При цьому, незважаючи на численні дослідження, спрямовані на визначення критичної ролі особливостей харчування жінок з

безпліддям, наразі не існує інструменту скринінгу, який би визначав харчові фактори ризику. що має допомогти у розробці доведених дієтичних заходів для жінок з безпліддям, особливо при супутніх захворюваннях, включаючи споживання поживних речовин, їх засвоєння та метаболізм у жінок, хто звертається за допомогою як при природних, так і при штучних репродуктивних методах лікування безпліддя. Ці заходи не лише покращать безпосередні репродуктивні потреби, а й загальний стан здоров'я [115].

Таким чином, наявність ендокринологічних розладів, токсинів, харчовий статус матері та забезпеченність поживними речовинами змінюють гомеостаз у жінок з екстрагенітальними захворюваннями і результати допоміжних репродуктивних технологій.

1.4 Лікувальні підходи до відновлення фертильності при безплідді жінок з екстрагенітальними захворюваннями та розробка алгоритмів персоніфікованої підготовки та проведення індивідуальних програм допоміжних репродуктивних технологій.

Науковий інтерес до ДРТ залишається високим з моменту народження першої у світі дитини, заплідненої *in vitro*, Louise Brown, у Великій Британії (1978), оскільки існує невизначеність чи пов'язані деякі зареєстровані проблеми саме з процедурою ДРТ, з факторами, пов'язаними з материнським або батьківським безпліддям, з іншими медичними факторами, чи з їх поєднанням [66]. У наш час процедури ДРТ швидко модифікували та удосконалюються і сьогодні ДРТ дозволяють вченим маніпулювати процесом запліднення, щоб уникнути перед зачаттям деяких патологічних перешкод та мінімізувати основні ризики успішного зачаття [68].

ДРТ – це комплексна клінічна концепція, яка охоплює численні процедури, під час яких з яйцеклітинами або ембріонами маніпулюють поза тілом жінки для сприяння успішній вагітності та народженню здорового потомства. Сучасні процедури ДРТ включають екстракорпоральне

запліднення (ЕКЗ) з інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперматозоїдів або без неї [141].

Для деяких пар достатньо рекомендацій обранти правильний час статевого акту або зміни способу життя, або зміни в раціоні, для зачаття. Для інших – успішну вагітність може забезпечити призначення гормонів, що сприяють овуляції, медикаментозне лікування наявних захворювань, або хірургічні процедури при непрохідності маткових труб. ДРТ можна розглядати, коли ці підходи невдалі [69,70].

Пацієнтки, які проходять ДРТ, відчувають певний набір фізіологічних змін, характерних для методу лікування. Окрім фізіологічних змін, що відбуваються в організмі, цей процес викликає значну зміну рівня гормонів у жіночому організмі, що викликає численні занепокоєння [140]. Так, прогестерон є основним гормоном лютеїнової фази і відіграє ключову роль у підготовці матки до вагітності та в її підтримці. У жінок з безпліддям зазвичай спостерігається дефіцит лютеїнової фази, тому необхідно доповнювати цю критичну фазу, щоб отримати найкращі результати не лише для імплантації, але й для продовження вагітності. Серед усіх доступних варіантів екзогенно введені прогестогени є найбільш використовуваними, оскільки вони довели свою ефективність та безпеку [142]. Крім того, пікова доза прогестерону під час циклів ДРТ щонайменше вдвічі вища, ніж пікова доза під час нормальної вагітності [143]. Також, піковий рівень естрогену в крові під час циклу ДРТ становить приблизно 4000 пг/мл і може навіть досягати 5500 пг/мл у деяких випадках, що значно вище, ніж піковий рівень естрогену (приблизно 300 пг/мл) під час природної вагітності [138].

Існує мало доказів щодо впливу функції ЩЗ на частоту запліднення. Cramer та співавт. (2003) описали значний зв'язок між вищими рівнями ТТГ ($>3,9$ мМО/л) та невдачею запліднення у 509 пацієнток, які перенесли ЕКЗ. При цьому, ані рівні ТТГ, ані рівні пролактину, що зазвичай включаються до оцінки жіночого безпліддя, не корелювали із загальним результатом ЕКЗ; однак рівні ТТГ були значно вищими серед жінок, які не були запліднені, і цей

факт зберігався після коригування на кілька коваріат, включаючи рухливість сперматозоїдів. Автори зробили висновок, що рівень ТТГ може передбачати погане запліднення при ЕКЗ та відображає вплив гормонів ЩЗ у фізіології ооцитів [44].

ДРТ були ефективними у 6 з 16 жінок із зниженою функцією ЩЗ та (або) аутоімунним тиреоїдитом (1 група) та у 5 з 15 пацієнток без патології ЩЗ (2 група). Серед них в 1 групі у 2 пацієнток спостерігалась спонтанна редукція одного плода із двійні, у 3 жінок вагітність супроводжувалась загрозою переривання. У 2 групі спонтанна редукція одного плоду із двійні мала місце у однієї пацієнтки, загроза переривання вагітності – у 1 жінки. При адекватній замісній терапії L-тироксином та при стимуляції фолікулогенезу і овуляції у пацієнток 1 групи спостерігався такий відгук, який принципово не відрізнявся від відгуку на стимуляцію у пацієнток 2 групи. Але пацієнтки 1 групи порівняно з жінками 2 групи відносяться до групи високого ризику щодо виникнення загрози переривання вагітності (50 та 20 %) та спонтанної редукції плода (33,3 та 20 %), відповідно [130].

Для більшості безплідних жінок найкращою початковою терапією є курс (зазвичай 3 або 4 цикли) стимуляції яєчників пероральними препаратами та ВМІ з подальшим ЕКЗ для пацієнток, коли ВМІ не дала результатів. Як мінімум, ці пацієнтки повинні мати ознаки овуляції, прохідності маткових труб, а чоловіки – нормальний аналіз сперми [14,15].

У мета-аналізі Busnelli та співавт. (2016) продемонстровані результати циклів ЕКЗ/інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ICSI) серед жінок з та без АІТ. Зроблено висновок, що АІТ не впливає на результат ЕКЗ/ICSI з точки зору кількості отриманих ооцитів (NOR), та ймовірності запліднення, імплантації та настання вагітності. Навпаки, наявність аутоантитіл може мати негативний вплив на перебіг вагітності, визначаючи підвищений ризик викидня та знижуючи ймовірність живонародження. Однак, необхідні додаткові докази, перш ніж робити висновки щодо причинно-наслідкового зв'язку АІТ і результатів ЕКЗ/ICSI [46]. Ці припущення спростовують Zhong

та співавт. (2012), які проаналізували 12 990 ооцитів, отриманих у 1218 циклах ДРТ після ЕКЗ та ICSI. У когорті з 676 безплідних жінок 90 жінок з АІТ мали значно нижчі показники запліднення, імплантації та настання вагітності після ЕКЗ/ ICSI, ніж жінки без цих антитіл: 64,3 проти 74,6 %, 17,8 проти 27,1 % та 33,3 проти 46,7 % відповідно. Отже, наявність антитиреоїдних антитіл негативно впливає на результат вагітності після ЕКЗ/ICSI [24]. Ще важливіше те, що спостерігалися порівнянні показники викиднів у пацієнток з та без АІТ., засвідчуючи, що ICSI може подолати перешкоджаючий вплив антитіл ЩЗ на оцити та ембріони. Однак, перш ніж рекомендувати застосування ICSI жінкам з доказами АІТ як бажаний метод запліднення під час ДРТ, необхідно провести додаткові порівняльні дослідження, що оцінюють частоту викиднів у жінок з АІТ, які лікувалися або ЕКЗ, або ICSI, з урахуванням віку жінки, причини субфертильності, чоловічих параметрів та функції ЩЗ [47]. Хоча ICSI переважно виконується при чоловічому безплідді, Європейська асоціація щитовидної залози пропонує цей метод використовувати у безплідних жінок з АІТ [43]. Більше того, наявність раку ЩЗ в анамнезі не вплинула на результати вагітності та не збільшила ризик несприятливих акушерських наслідків після першого циклу ЕКЗ/ICSI, але може зменшити кількість отриманих ооцитів та високоякісних ембріонів [149].

Складність ембріогенезу створює труднощі для з'ясування впливу функції ЩЗ та автоімунітету на розвиток ембріона. Weghofer та співавт. (2015) продемонстрували гіршу якість ембріонів у жінок з АІТ, незважаючи на нормальний рівень ТТГ. Якість ембріонів оцінювали у 431 ембріоні з 98 перших циклів ЕКЗ за рівнем ТТГ (з пороговим значенням 2,5 мкМО/мл). Наявність антитіл суттєво впливає на якість ембріонів у жінок з еутиреозом та низьким рівнем ТТГ $\leq 2,5$ мкМО/мл. У жінок з високим нормальним рівнем ТТГ підвищення рівня ТТГ погіршує якість ембріонів. Ці результати свідчать, що негативний вплив антитиреоїдних антитіл стає очевидним після оптимізації функції гормонів ЩЗ [48]. Висновки цих авторів про чіткий вплив АІТ та функції ЩЗ на ембріогенез підтверджуються Monteleone та співавт.

(2011), які досліджували чи відрізняється результат ЕКЗ у жінок з АІТ порівняно з негативним контролем, а також чи відбуваються зміни рівня гормонів ЩЗ протягом циклу ЕКЗ. У жінок з АІТ рівень запліднення ооцитів, кількість ембріонів класу А (ембріони найвищої якості, які мають найбільші шанси на успішне імплантацію) та показник настання вагітності були нижчими, ніж у групі негативного контролю, а рівень викиднів на ранніх стадіях вагітності був вищим. У жодної з жінок не було зареєстровано суттєвих змін рівня гормонів ЩЗ. Тобто, наявність антитиреоїдних антитіл у фолікулах яєчників, як продемонстровано в цьому дослідженні, відіграє вирішальну роль у жіночому безплідді, пов'язаному з автоімунітетом ЩЗ [49]. Andrisani та співавт. (2018) ретроспективно оцінили якість ембріонів у 123 еутиреозних жінок, які проходили ДРТ з автоантитілами до ЩЗ або без них. Якість ембріонів була значно погіршена у жінок з принаймні одним автоантитілом. Рівень імплантації, частота настання і продовження вагітності в групах були порівнянними. Ці результати свідчать про негативний вплив автоімунітету ЩЗ на якість ембріонів у жінок, які проходять ДРТ, навіть за умови нормальної функції ЩЗ [50].

Існує важливе питання: «Яке оптимальне значення концентрації ТТГ до зачаття визначає успішні результати ДРТ у жінок з АІТ?». Unuane та співавт. (2016) не спостерігали суттєвих відмінностей у кумулятивних показниках пологів після ЕКЗ/ICSI між жінками з позитивним та негативним рівнем АІТ, коли було встановлено поріг ТТГ 2,5 або 5,0 мМО/л [104]. Аналогічно, Chai та співавт. (2014). не виявили різниці в результатах ЕКЗ між жінками з ТТГ нижче та вище 4,5 мМО/л [105]. Крім того, в мета-аналізі Zhao Unuane та співавт. (2018), що охопив 14 846 учасниць, не спостерігалось різниці в результатах ЕКЗ/ICSI/BMI, коли використовувалося порогове значення ТТГ 2,5 мМО/л. Однак, коли використовувалося ширше порогове значення ТТГ 3,5–5 мМО/л, спостерігався вищий рівень викиднів [106].

Згідно з нещодавно опублікованим популяційним когортним дослідженням за участю 61579 учасниць, було показано, що ризик раку МЗ

дещо підвищений у безплідних жінок після ДРТ порівняно з жінками того ж віку, які не отримували лікування [60]. Враховуючи всі ці факти, висувається гіпотеза, що використання препаратів для стимуляції яєчників може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ФА. Однак, враховуючи невеликий розмір вибірки, клінічна значущість цього припущення ще не є остаточною, і цей висновок слід інтерпретувати з обережністю [34].

1.5 Профілактика виникнення ускладнень при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

Проблеми з фертильністю можуть зберігатися навіть після відновлення нормальної функції ЩЗ, і тоді для досягнення вагітності можуть знадобитися ДРТ. Початковим кроком при ДРТ є стимуляція яєчників, що потенційно може призвести до) гіпотиреозу (постійного у жінок з АІТ або жінок, які вже лікуються левотироксином (LT4). У жінок, які отримують LT4, перед початком ДРТ слід досягти рівня ТТГ у сироватці крові $<2,5$ мМО/л. У жінок з рівнем ТТГ $>4,0$ мМО/л показники запліднення, якості ембріонів та рівень живонароджуваності можуть бути погіршені. Жінкам з еутиреозом та АІТ LT4 не слід призначати систематично, а в індивідуальному порядку, якщо рівень ТТГ у сироватці крові перевищує $2,5$ мМО/л [25]. Так, у рекомендаціях Американської асоціації щитовидної залози щодо діагностики та лікування захворювань ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді 2017 р. рекомендувалося лікування левотироксином жінок та АІТ та рівнем ТТГ вище референтного діапазону, специфічного для вагітності, а також запропоновано розглянути левотироксин для жінок з АІТ та рівнем ТТГ вище $2,5$ мМО/л, а також для еутиреоїдних безплідних жінок з історією невиношування вагітності [17]. Водночас, роль LT4 у покращенні фертильності та успіху ДРТ у жінок з еутиреозом та АІТ залишається остаточно невстановленою [23].

Досі точаться дискусії щодо того, коли проводити лікування, особливо для жінок із субклінічним гіпотиреозом, які намагаються завагітніти.

(порогове значення ТТГ може коливатися від 2,5 до 5,5 мМО/л) [107]. Zhang та співавт. (2020) виявили, що високий нормальний рівень ТТГ до зачаття (від 2,5 до 4,2 мМО/л) не був пов'язаний з нижчою ймовірністю настання вагітності та живонародження або вищою ймовірністю викидня у безплідних жінок, яким було проведено перше пересадження єдиної свіжої бластоцисти D5. Загалом було включено 824 жінки, у 460 з яких рівень ТТГ у сироватці крові був менше 2,5 мМО/л, а у 364 – від 2,5 до 4,2 мМО/л. [108]. Аналогічно, So та співавт. (2019) стверджували, що кумулятивні показники вагітності після лікування за допомогою ДРТ були подібними у жінок з низьким і високим нормальним рівнем ТТГ, і не залежали від наявності антитіл до ЩЗ [109].

Жінкам, які вже отримують LT4, слід адаптувати дозу LT4 принаймні за 4 тижні до стимуляція яєчників. Жінкам із (субклінічним) гіпотиреозом слід розпочати прийом LT4 для підтримки рівня ТТГ у сироватці крові <2,5 мМО/л [39]. Щодо результатів процедури ДРТ *in vitro*, NOR не залежить від АІТ або функції ЩЗ. Отже, LT4 не має жодного значення для збільшення NOR. Важливо зазначити, що вік (>30 років) є найсильнішим предиктором низької NOR [40]. Частота запліднення та якість ембріонів можуть бути порушені у жінок з рівнем ТТГ >4,0 мМО/л і можуть бути покращені за допомогою призначення LT4 [42].

У мета-аналізі, проведеному Velkeniers та співавт. (2013), було показано, що лікування LT4 покращило частоту запліднення у жінок з рівнем ТТГ >4,0 мМО/л. Автори стверджують, що LT4 слід призначати для покращення клінічного результату вагітності жінкам із субклінічним гіпотиреозом та/або АІТ, які проходять ДРТ [45].

Karakis та співавт. (2021) вважають, що у жінок з еутиреозом, які проходять індукцію овуляції гонадотропінами та ВМІ з приводу нез'ясованого безпліддя, діапазон значень ТТГ у сироватці крові від 2,5 до 4,5 мМО/л не пов'язаний з нижчими показниками запліднення порівняно з рівнями ТТГ від 0,3 до 2,5 мМО/л [41]. Для пар з незрозумілим безпліддям можна провести

початкові 3–4 цикли стимуляції яєчників; і слід розглянути можливість ЕКЗ, якщо ці підходи не призводять до вагітності [36].

Чи може лікування LT4 пом'якшити несприятливий вплив АІТ на ембріогенез, до кінця не з'ясовано. В дослідженні Kim та співавт. (2011) серед безплідних жінок із субклінічним гіпотиреозом з ТТГ $>4,0$ мМО/л, добавки LT4 змогли збільшити кількість ембріонів найвищої якості [42]. Можна припустити, що після додавання LT4 позитивний вплив на якість ембріонів може призвести до зниження ризику викиднів у безплідних жінок із субклінічним гіпотиреозом/АІТ [51]. ТТГ у сироватці крові значно підвищився під час циклу ЕКЗ у жінок з адекватно лікованим гіпотиреозом. Автори пропонують суворо контролювати цих жінок під час циклів ЕКЗ та, за необхідності, негайно коригувати дозу LT4. Це найбільш прагматичний підхід, але на сьогоднішній день він не підтверджений клінічними доказами. Тому необхідні подальші дослідження, спрямовані на уточнення найбільш адекватної терапевтичної стратегії [103].

Згідно з нашим оглядом літератури, досліджень щодо зв'язку між лікуванням безпліддя та ризиком розвитку доброякісних захворювань МЗ, у доступних нам джерелах обмежені, і, незважаючи на поширеність, отримали менше уваги в науковій літературі.

Лікування безпліддя може відрізнятися за інвазивністю та дозуванням препаратів. Індукція овуляції спрямована на індукцію монофолікулярного росту та передбачає нижчі дози препаратів та найменш інвазивні варіанти лікування, тоді як метою циклів ДРТ та контрольованої стимуляції яєчників (КСТ) є індукція суперовуляції (процес, коли гормональні препарати використовуються для стимуляції одночасного розвитку кількох фолікулів) або вимагає різних ін'єкційних препаратів у вищих дозах [14].

Одна з гіпотез, яка намагається раціоналізувати зв'язок між раком МЗ та безпліддям, полягає в застосуванні різних гормональних препаратів під час ДРТ; ця гіпотеза виникла з факту, що більшість клітин раку МЗ чутливі до естрогенів, тому гормональна стимуляція може підвищити рівень ендогенного

естрогену та, як наслідок, ризик раку [57]. Цю точку зору також можна застосувати до ФА, оскільки той самий патофізіологічний шлях передбачається для розвитку ФА в гіперестрогенному мікросередовищі. Повідомлялося, що у ФА спостерігається вища (у 2–3 рази) концентрація естрону та естрадіолу *in situ* [58] та вищий рівень експресії рецепторів естрадіолу та прогестерону [59] порівняно з рештою тканини молочної залози.

Зростає інтерес до способу життя (включаючи дієту та фізичну активність) у контексті жіночої фертильності. Споживання калорій та склад раціону з точки зору забезпеченості вітамінами, а також мінералами, вважаються особливо важливими. Однак, через відсутність чітких результатів та невелику кількість інтервенційних досліджень, дієтичні рекомендації для жінок репродуктивного віку, які планують вагітність, неформульовані [72–74,73]. Також існує зв'язок між рівнем вітаміну D та результатами ДРТ [78]. Так, Chu та співавт. (2019) дефіцит вітаміну D було виявлено у 53,2 % (266/500) жінок, які проходять допоміжні репродуктивні методи лікування, а недостатність вітаміну D – у 30,8 % (154/500) жінок. Лише 16 % (80/500) жінок мали достатній рівень вітаміну D. Показники живонародженості серед жінок з дефіцитом, недостатністю та надлишком вітаміну D становили 23,2 % (57/246), 27,0 % (38/141) та 37,7 о. тому необхідно контролювати концентрацію вітаміну D в крові та за необхідності розглядати можливість прийому необхідних добавок жінками, які розглядають можливість проведення ДРТ [79].

Оскільки дефіцит мікроелементів може порушити фертильність; жінкам репродуктивного віку слід приділяти увагу їх належному споживанню та поповненню. Schaefer показано, що у багатьох жінок не задоволена потреба в поживних речовинах, зокрема, фолієвої кислоти, кальцію, цинку, магнію, йоду, заліза, селену, вітамінів D та B–12, які особливо важливі щодо фертильності [81].

Крім того, дефіцит кальцію може знизити концентрацію вітаміну D та збільшити ризик гіпертензії та преєклампсії. Однак дослідження майже не

стосуються доцільності добавок або збагачення кальцієм у період до вагітності для запобігання ускладненням вагітності [82,83].

Небагато досліджень повідомляли про зв'язок між концентрацією заліза в сироватці крові жінок та фертильністю. Однак як надлишок, так і дефіцит заліза можуть негативно впливати на фертильність [84]. Hahn та співавт.(2019) виявило на 40 % нижчий ризик овуляторного безпліддя при більшому споживанні негемового заліза та залізовмісних добавок, особливо серед жінок з потенційним ризиком дефіциту заліза, наприклад, з частими та рясними менструаціями [85].

Griegerta співавт. (2019) повідомляли, що низькі концентрації цинку та селену в сироватці крові були пов'язані з періодом до настання вагітності на 1 місяць довшим. Тобто, нижчі концентрації селену та цинку, які, ймовірно, відображають їх недостатнє споживання з їжею, пов'язані з довшим часом до настання вагітності. Потрібні подальші дослідження, що може допомогти сформулювати рекомендації щодо збільшення споживання мікроелементів жінками, які планують вагітність [86].

Селен також впливає на функцію ЩЗ [87]. Йод є одним з ключових елементів, що впливає на функцію ЩЗ, необхідної для належної фертильності. У дослідженні, проведеному за участю 501 жінки, яка страждала на помірний або тяжкий дефіцит йоду, вагітність настала пізніше, а шанси завагітніти в кожному циклі знизилися на 46 % порівняно з жінками, які не мали дефіциту йоду. Серед жінок з легким дефіцитом йоду цей зв'язок був мінімальним. Тому питання, про вплив йодного статусу на здатність до запліднення продовжує досліджуватись [88]. Збалансоване та різноманітне харчування, як правило, дозволяє забезпечити щоденні потреби в поживних речовинах. Однак у разі дефіциту мікроелементів, особливо йоду, необхідне його доповнення, і ці заходи слід розпочинати ще в до зачаття [89].

Дуже суперечливою темою протягом багатьох років залишається вплив на фертильність фітоестрогенів. З одного боку, численні наукові дослідження вказують на профілактичний вплив споживання фітоестрогенів на розвиток

раку МЗ та ендометрію, фібром, остеопорозу, ССЗ, запалення, метаболічного синдрому та ожиріння. Фактично, добавки фітоестрогенів були пов'язані зі збільшенням кількості живонароджених після терапії кломіфеном чи ДРТ, рівня настання вагітності після інсемінації та ЕКЗ [90,91]. З іншого боку, деякі дослідження вказують на порушення ендокринної системи як негативний вплив споживання фітоестрогенів. У дослідженні здоров'я жінки, які споживали більшу кількість соєвих ізофлавонів, мали підвищений ризик ніколи не завагітніти та залишитися бездітними, причому ризик ніколи не бути вагітним був на 13 % вищим у жінок з високим споживанням ізофлавонів (≥ 40 мг/день) [92]. Водночас варто враховувати, що в західних країнах середнє споживання фітоестрогенів становить < 2 мг, а в європейських країнах навіть нижче 1 мг порівняно з ~ 50 мг, що споживаються в азійських країнах [93].

Вважається, що антиоксиданти зменшують оксидативний стрес, Водночас, дані, що свідчать про те, що антиоксиданти покращують фертильність, наразі існує обмежена кількість доказів на підтримку додаткового перорального прийому антиоксидантів для жінок зі зниженим фертильністю [97]. Варто зазначити, що вітаміни С, Е та А є одними з найпотужніших антиоксидантів. Фактично, 4-місячний прийом цих вітамінів призводить до зниження оксидативного стресу [98]. Водночас, незважаючи, що використання антиоксидантів, навіть в умовах самолікування, покращує багато функцій, пов'язаних з жіночим безпліддям, відсутність медичного контролю та нагляду може призвести до передозування, що спричиняє протилежну крайність – відновний стрес, який може бути контрпродуктивним щодо репродуктивної функції та мати різні негативні наслідки для здоров'я жінки загалом [126].

Таким чином, раціон та моделі харчування, безсумнівно, мають значення для жіночої фертильності; тому необхідні подальші дослідження для розробки стандартизованих рекомендацій для жінок, які планують вагітність, та індивідуалізувати їх у разі проблем із досягненням вагітності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічного дослідження.

Робота виконувалася з 2023–2025 рр. на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології (в теперішній час кафедра репродуктивної та пренатальної медицини) Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (ректор – академік НАМН України, професор, доктор медичних наук В.В. Камінський).

Клінічне дослідження, що покладене в основу дисертаційної роботи, є проспективним, когортним, комплексним за методологією і проводилося з дотриманням етичних норм та стандартів доказової медицини.

Дизайн проведеного дослідження складався з чотирьох етапів.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт обстежуваних пацієнток; формування вибірки, згідно із заздалегідь визначеними критеріями включення та виключення, та проведення подальшого поділу пацієнток на досліджувані групи.

Другий етап включав дослідження клініко–анамнестичних особливостей пацієнток у поєднанні з результатами лабораторних і інструментальних методів, ембріологічних характеристик та попередніх показників ефективності у вигляді частоти настання вагітності. Саме цей етап складався з трьох напрямків: відбувалась оцінка гормонального та вітамінно–мікроелементарного статусу, стану щитоподібної залози та молочних залоз.

Третій етап складався з поведення статистичної обробки та аналізу отриманих даних щодо результативності використання певного протоколу ДРТ, а також формулювання висновків і практичних рекомендацій.

Четвертий етап був основою стратифікації ступенів ризику та особливостей виявлених змін у пацієнток залежно від застосованого протоколу ДРТ.

У дослідженні брали участь 212 пацієнток, які обстежувались на базі КНП «КМЦРМ» м.Києва, проте вже на першому етапі 50 із них вилучено у зв'язку з перериванням циклів ЕКЗ на різних стадіях лікування.

На другому етапі дослідження проводилось в трьох напрямках. Перший напрямок включав оцінку тиреоїдного статусу (за рівнями тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4в), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ–ТПО)) та гормонального стану (за рівнями фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, пролактину, антимюллерового гормону (АМГ), а також ультразвукове обстеження щитоподібної залози для виявлення вузлових утворень щитоподібної залози, що потребували подальшої морфологічної верифікації у вигляді тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТАПБ), а в окремих випадках – трепан–біопсії, що в свою чергу дозволило визначити оптимальний термін для реалізації програм ДРТ.

Другий напрямок включав визначення особливостей мікроелементного та вітамінного профілю у жінок, які вступають у протокол ДРТ для з'ясування зв'язку між дефіцитами окремих нутрієнтів і результатами репродуктивної терапії, що в свою чергу дало можливість запропонувати алгоритм скринінгу нутрієнтного статусу жінок перед ДРТ, що включає обов'язкове визначення рівнів вітаміну D, феритину, цинку, селену, магнію з подальшою корекцією за необхідністю.

Третій напрямок включав оцінку проліферативних та склерозуючих уражень молочних залоз та зміни гормонального гомеостазу молочних залоз з метою встановлення обов'язкового скринінгу патології молочних залоз та визначення необхідності морфологічної верифікації утворень, в певних випадках, перед вступом у протокол ДРТ.

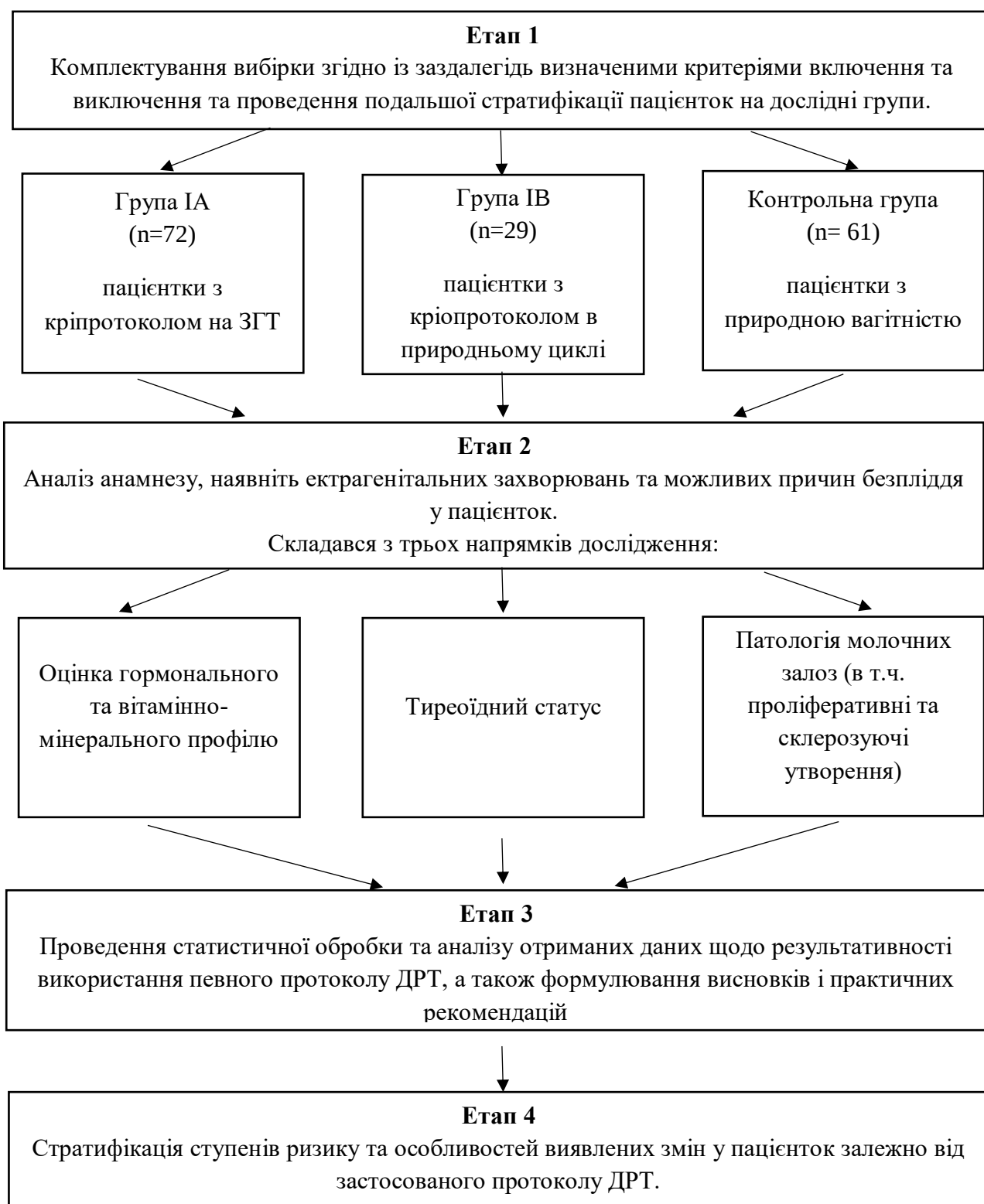


Рис.2.1 Дизайн дослідження

2.2 Клінічні групи

На початку дослідження було залучено 212 жінок віком від 28 до 52 років, однак 50 із них виключено через переривання циклів ЕКЗ на різних етапах лікування. В подальшому у дослідженні проаналізовано гормональний профіль 162 жінок, з яких 101 проходили лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а 61 становили контрольну групу з природною вагітністю. Порівняння виконували для оцінки частоти настання вагітності та її прогресування залежно від рівнів основних репродуктивних гормонів залежно від застосованого кріопротоколу. Результати наведені у таблиці та піддані статистичній обробці.

Основну групу (Група І) склали пацієнтки, які брали участь у протоколах ДРТ, які в свою чергу були розділені на підгрупи: ІА (n=72) – пацієнтки з кріопротоколом на замісній гормональній терапії (ЗГТ) та підгрупа ІВ (n=29) – пацієнтки з кріопротоколом в природньому циклі. Контрольну групу (група контролю, n= 61) склали пацієнтки з природною вагітністю. У дослідження були включені жінки репродуктивного віку, які завагітніли в результаті програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а також контрольна група жінок зі спонтанною фізіологічною вагітністю. Всі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та проходили обстеження відповідно до стандартів етичних комітетів закладів охорони здоров'я.

Критерії включення: наявність екстрагенітальної патології з боку щитовидної залози, молочної залози та порушення мікроелементного і вітамінного обмінів, проліферативні та склерозуючі захворювання молочної залози у жінок, які вступають в протокол ДРТ; підтверджена вагітність після застосування ДРТ (ЕКЗ, ІКСІ, кріопротоколи); відсутність тяжких соматичних та психічних захворювань у стадії декомпенсації; підписана інформована згода на участь у дослідженні; можливість динамічного спостереження до достовірних даних про настання вагітності.

Критерії невиключення досліджуваних (за будь-яким одним із показників): відсутність інформованої згоди або відмова від участі у будь-який момент; наявні онкологічні чи психіатричні захворювання; неможливість дотримання протоколу (мовні бар'єри, відсутність контактності); участь у іншому інтервенційному клінічному дослідженні, що впливає на гормональний профіль чи перебіг вагітності, протягом останніх 3 місяців; активні інфекційні захворювання (інфекції TORCH, ВІЛ, гепатити і т.д.); хронічні захворювання у фазі декомпенсації (серцево-судинні, ниркові, печінкові); онкологічні та психічні захворювання.

Критерії виключення: гіперстимуляція яєчників, низька оваріальна відповідь, відсутність запліднення, неможливість отримання ооцитів під час пункції, післяпункційні ускладнення, а також добровільна відмова пацієнток від подальшого лікування безпліддя за допомогою ДРТ.

Усі пацієнтки проходили комплексне обстеження, що включало: оцінку гормонального профілю, оцінку показників крові щодо мікроелементів та вітамінів (цинк, селен, магній, вітамін D), молекулярно-біологічні дослідження (ПЛР мікробіому піхви), ультразвукове дослідження та морфологічну оцінку вузлових утворень щитовидної та молочної залози (ТАПБ, трепан-біопсія).

За результатами ультразвукового скринінгу у 77 % жінок було виявлено вузлові утворення щитоподібної залози, що потребувало подальшої диференційної діагностики. Особливу увагу приділяли пацієнткам із вузлами розміром понад 10 мм, а також при наявності гіпоехогенних, мікрокальцинованих або васкуляризованих вогнищ, що можуть бути ознаками онкологічної настороженості.

З метою морфологічної верифікації проводилася тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГАБ), а в окремих випадках – трепан-біопсія вузлів щитоподібної залози. Доцільність застосування трепан-біопсії обґрунтовувалась у випадках: інформативно недостатньої ТАПБ (Bethesda I), вузлів із підозрою на фолікулярну неоплазію (Bethesda III–IV), швидко

зростаючих утворень або тих, що мають інвазивні характеристики, у пацієнток, яким планувалося перенесення ембріона найближчим часом, а отримання точного гістологічного висновку мало принципове значення для тактики лікування.

2.3 Методи дослідження

Усі вагітні були стандартно обстежені згідно з Наказом МОЗ України від 15.07.2011р. №417.

У роботі застосовані клініко–анамнестичні, лабораторні, інструментальні (ультразвукові), патоморфологічні, психологічні (опитувальники) та математично–статистичні методи дослідження.

При вивченні анамнезу встановлювали: вік, метод запліднення, паритет вагітності, наявність захворювань щитовидної залози та молочних залоз до застосування методів ДРТ, акушерський анамнез (перебіг попередніх вагітностей, наявність завмерлих вагітностей, мимовільних викиднів, особливості попередніх пологів, антенатальна загибель плода), коморбідні соматичні захворювання, а також епідеміологічний анамнез усіх жінок.

Лабораторні методи дослідження включали оцінку показників гормонального фону: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), естрадіол, прогестерон, пролактин, антимюллерів гормон (АМГ), тиреотропний гормон (ТТГ), тестостерон, які визначали імунохемілюмінісцентним методом на мікрочастинках (біотин–незалежна технологія імуноаналізу). Рівень гормонів визначали за допомогою тест-системи «ELISA» з використанням імуноферментного аналізатора «EUROBlotOne». Рівень усіх гормонів визначався на 2–4 день менструального циклу і лише контроль прогестерону здійснювався на 21–24 день менструального циклу. Параметри вимірювання рівнів гормонів у сироватці крові: ТТГ, ФСГ та ЛГ– мМО/мл; естрадіол (E2), пг/мл; прогестерон, АМГ, пролактин та тестостерон нг/мл.

Щодо показників вітамінно–мікроелементного складу крові, то визначення концентрацій мікроелементів (цинку, селену, магнію, вітаміну D, феритину) здійснювали із застосуванням стандартизованих біохімічних методик та сертифікованих тест–систем: 25–гідроксивітамін D хемілюмінесцентним імуноаналізом (одиниці виміру нмоль/л), цинк колориметричним методом (одиниці виміру мкг/дл), селен атомно–емісійною спектрометрією індуктивно–зв'язаної плазми (одиниці виміру мкг/л), магній колориметричним методом (одиниці виміру ммоль/л). Аналізи проводили на автоматизованих біохімічних аналізаторах відповідно до протоколів виробників реактивів. Забір венозної крові виконували натще, з дотриманням вимог преаналітичного етапу. Оцінку рівнів мікроелементів проводили у сироватці крові згідно з міжнародними та внутрішньолaborаторними стандартами якості.

Визначення якісного та кількісного складу вагінального мікробіому проводили методом *полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)* у режимі реального часу. Дослідження виконували з використанням сертифікованих тест–систем та відповідних ампліфікаційних платформ згідно з інструкціями виробників. Матеріал відбирався з піхви у стерильних умовах, із дотриманням стандартних вимог до забору біоматеріалу. Молекулярно–біологічний аналіз дозволяв ідентифікувати спектр основних представників мікробіому та оцінити їхню концентрацію відповідно до внутрішньолaborаторних стандартів якості.

Для проведення ультразвукових досліджень з метою дослідження молочних залоз та щитоподібної, включно з еластографією, використовувався ультразвуковий сканер SONOSCAPE S20. При ультразвукових дослідженнях застосовувались трансабдомінальний (3C–A), трансвагінальний (6V3) та лінійний (L742) датчики.

Усім пацієнткам проводилось *УЗД органів малого таза* для контролю росту фолікулів та товщини ендометрія до та після перенесення ембріона, контролю настання вагітності, на ранніх термінах вагітності для встановлення

наявності плідного яйця, визначення КТР, визначення ймовірності ектопічної вагітності. Також було проведено УЗД щитоподібної залози та молочних залоз з використанням еластографії дослідження для детальної оцінки утворень в даних органах. Ультразвукові дослідження контролю вагітності проводили за допомогою діагностичного ультразвукового приладу SONOSCAPE S20. Дослідження виконувались відповідно до настанов Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG).

Для уточнення характеру вузлових утворень щитоподібної залози проводилася тонкогolkова аспіраційна біопсія (ТАБ) під контролем ультразвуку. Матеріал наносився на предметні скельця, фіксувався матанолом протягом 5 хвилин та забарвлюють фарбою Романовського–Гімза протягом 30 хвилин. При цьому оцінювали клітинний склад (фолікулярні клітини, колоїд, клітинна атипія), співвідношення колоїду та клітинного компоненту, ознаки проліферації чи дисплазії, наявність запальних або аутоімунних змін (лімфоїдна інфільтрація, фіброз).

Класифікація результатів проводилася відповідно до системи Bethesda, що дозволяє визначати ризик малігнізації та необхідність подальшого хірургічного або консервативного ведення пацієнтки та спрогнозувати можливість застосування методів ДРТ з даними захворюваннями.

Для жінок із будь-яким утворенням молочних залоз проводилися: ультразвукове дослідження, мамографія (за показаннями, залежно від віку), пункційна трепан-біопсія утворень із подальшим патогістологічним дослідженням.

Результати візуалізації оцінювались за міжнародною системою BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) і до дослідження були включені пацієнтки з категоріями: BI-RADS 3 (ймовірно доброякісне утворення, рекомендовано динамічне спостереження) та BI-RADS 4A, 4B, 4C (де є підозра на злоякісний процес, необхідна біопсія для морфологічної верифікації).

Патогістологічне дослідження включало аналіз архітекtonіки тканини, тип проліферації, наявність атипових клітин, ознак склерозу або фіброзу.

Ембріотрансфер здійснювали відстрочено через 2–4 місяці після пункції і отримання ооцитів, про проводили безпосередньо на 19–21 день менструального циклу. Усі процедури перенесення виконувались під контролем ультразвукового дослідження. До порожнини матки переносили 1–2 ембріони за допомогою катетера Cook. Пацієнтки перебували на гормональній підтримці до отримання позитивного результату тесту на хоріонічний гонадотропін. У разі підтвердження вагітності усі препарати продовжували до 10–12 тижнів гестації. Через 28 днів після перенесення ембріонів проводили ультразвукове обстеження органів малого таза для виявлення плідного яйця в порожнині матки (або його відсутність) та реєстрації серцебиття плода (або його відсутність). Клінічну вагітність встановлювали за наявності візуалізованого плідного яйця, куприково–тім'яного розміру ембріона 2–4 мм та підтвердження серцевої діяльності.

Для оцінки психологічного стану кожної пацієнтки використовувались *опитувачі* як можливі інструменти для оцінки ефективності лікування пацієнток з безпліддям на фоні екстрагенітальних захворювань.

Опитувачі, або стандартизовані анкети, є валідованими інструментами для кількісної оцінки фізичного, психоемоційного та соціального функціонування пацієнтів. У жінок із безпліддям на фоні екстрагенітальних захворювань (патології щитоподібної залози, молочних залоз, метаболічних порушень, дефіцитних станів) застосування опитувачів набуває особливого значення, оскільки поєднання соматичної патології та репродуктивних розладів суттєво підвищує рівень тривожності, депресивних проявів і соматизації.

У межах даного дослідження опитувачі розглядаються як додатковий інструмент комплексної оцінки ефективності лікування, що дозволяє доповнити об'єктивні клінічні критерії показниками якості життя,

психоемоційного благополуччя та суб'єктивної оцінки власного здоров'я пацієнтками.

Для оцінки якості життя застосовувались універсальні опитувачі якості життя (SF-36, WHOQOL-BREF), які дозволили оцінити динаміку фізичного самопочуття, рівня життєвої активності, соціального функціонування та емоційного стану до початку лікування та на різних етапах програм ДРТ. Позитивна динаміка показників HRQoL може розглядатися як непрямий маркер ефективності проведеної терапії та адекватності обраної лікувальної тактики.

Для оцінки психоемоційного стану пацієнток використовувались стандартизовані психометричні опитувачі (HADS, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory), які дозволили кількісно оцінити рівень тривоги та депресії, а також відстежувати їх динаміку в процесі лікування. Зниження показників тривожності та депресивних проявів після проведення корекції гормональних і соматичних порушень може розцінюватися як додатковий критерій ефективності комплексного лікування.

Поряд з універсальними інструментами застосовувались репродуктивно-специфічні опитувачі, орієнтованих саме на проблематику безпліддя. Опитувач FertiQoL (Fertility Quality of Life) дозволив оцінити вплив безпліддя та лікування на емоційний стан, міжособистісні стосунки, соціальне життя та сприйняття медичної допомоги. Застосування FertiQoL у пацієнток з екстрагенітальними захворюваннями дало змогу виявити, які саме аспекти лікування (гормональна терапія, відтермінування ДРТ, додаткові обстеження, онкологічна настороженість) найбільше впливають на суб'єктивне сприйняття лікувального процесу. Це створило підґрунтя для індивідуалізації медичного та психологічного супроводу.

Таким чином, стандартизовані опитувачі були рекомендовані як інструменти моніторингу психоемоційного стану, якості життя та специфічності лікування, а також як додаткові критерії оцінки ефективності

комплексної терапії у програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям та супутньою екстрагенітальною патологією.

2.4 Методи статистичної обробки та аналізу отриманих результатів

Статистична обробка даних проводилася з використанням програмного забезпечення SPSS (версія IBM SPSS Modeler 19.0), Statistica (версія 7.0) та MS Excel (Microsoft Office, 2019).

Первинну перевірку даних проводили за допомогою оцінки повноти та коректності введення інформації та перевірки розподілу кількісних показників на нормальність за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Уїлка. Для кількісних змінних обчислювали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), медіану (Me), міжквартильний інтервал (Q25–Q75), мінімальне та максимальне значення. Для якісних змінних результати подані у вигляді абсолютних чисел (n) та відсотків (%).

При нормальному розподілі кількісних даних використовували критерій Стьюдента (t–test) для незалежних вибірок та парний t–тест для пов’язаних вибірок. При відхиленні від нормальності застосовували непараметричні критерії: U–тест Манна–Уїтні, критерій Вілкоксона, критерій Краскела–Уолліса. Для якісних показників – критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера.

Також проводився кореляційний аналіз для виявлення зв’язку між рівнями гормонів, мікроелементів, станом щитоподібної залози та результатами ДРТ використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) та Спірмена (при ненормальному). Значущими вважали кореляції при $p < 0,05$.

При регресійному аналізі застосовувалась логістична регресія для оцінки впливу гормональних, нутрітивних та соматичних чинників на частоту настання клінічної вагітності та ризик розвитку акушерських ускладнень. Побудова багатфакторних моделей дозволила стратифікувати ризики та

виокремити найбільш значущі предиктори (наприклад, дефіцит вітаміну D, гіперпролактинемія, патологія щитоподібної залози).

Для оцінки комбінованого впливу факторів ризику використовували метод багатовимірної кластерної аналізу, що дозволив виділити підгрупи жінок із подібними профілями гормонально-метаболічних та соматичних змін. Прогностична цінність моделей перевірялася методом ROC-аналізу (площа під кривою – AUC).

Всі статистичні тести проводилися двосторонньо, критичний рівень значущості приймався на рівні $p < 0,05$, а у разі множинних порівнянь застосовувалася поправка Бонферроні.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО–АНАМНЕСТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ ЗАСТОСОВУВАЛИ ДТР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ

Відповідно до поставленої мети та завдань було здійснено ретроспективний аналіз амбулаторних карт 162 пацієнток, з яких 101 пацієнтки були з встановленим діагнозом безпліддя і 61 пацієнтки практично здорові. Згідно результатів проведено порівняння було оцінку ефективність ведення пацієнток у протоколах допоміжних репродуктивних технологій (група І).

Матеріали цього розділу містять порівняльний аналіз основних загальноклінічних показників і даних анамнезу жінок із безпліддям та спробами ЕКЗ у разі наявності екстрагенітальних захворювань, а також при їх поєднанні з порушенням вітамінно–мінерального обміну та гормонального фону. Проведено оцінку отриманих клінічних результатів, зокрема показників ембріологічного протоколу — якості ооцитів та ембріонів, частоти настання біохімічних та клінічних вагітностей. На підставі отриманих результатів визначено подальшу тактику ведення пацієнток і обґрунтовано оптимальний підхід до підготовки їх до певного протоколу ЕКЗ.

Вік пацієнток обох груп дослідження та групи контролю коливався в межах 28–52 років. Середній вік пацієнток у підгрупі ІА становив $(37,6 \pm 4,2)$ років і був наближеним до даних другої підгрупи ІВ – $(38,1 \pm 4,6)$ років. При цьому середній вік пацієнток групи контролю становив $(36,9 \pm 4,1)$ років і, ймовірно, не відрізнявся від віку пацієнток аналізованих груп ($p > 0,05$). Вікові характеристики пацієнток усіх груп не мали статистично значущого впливу на результати програм ДРТ, що свідчить про однорідність вибірки та можливість об'єктивної оцінки гормонального і морфологічного профілю.

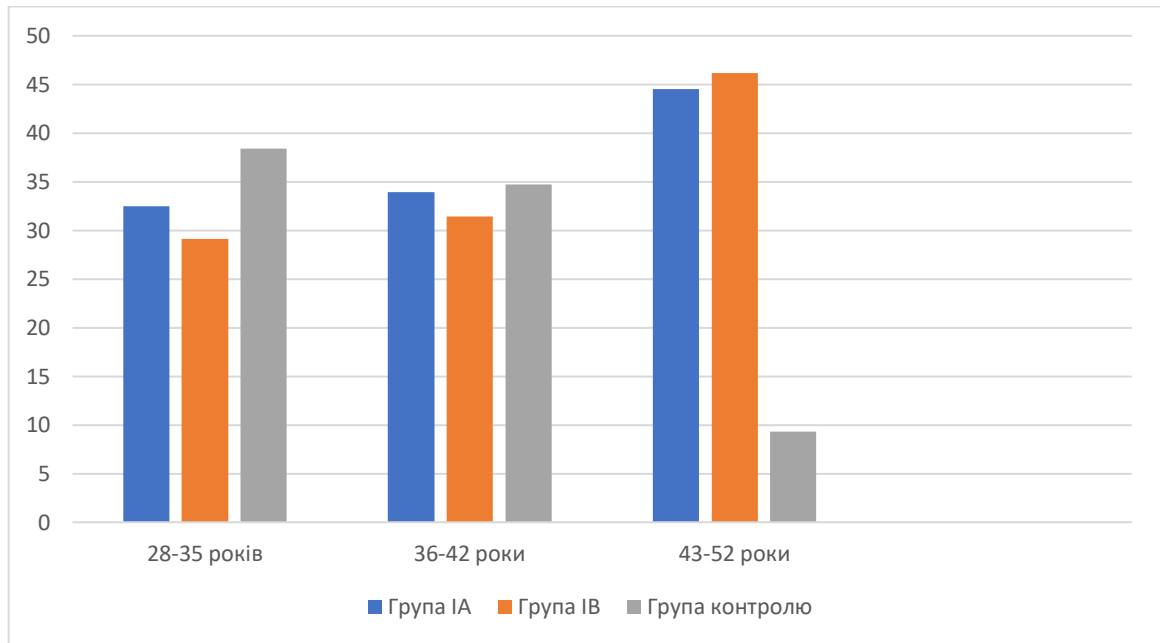


Рис. 3.1 Вікова структура пацієнток груп дослідження та групи контролю за віком, %

Згідно з критеріями ВООЗ, індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнток з наявними екстрагенітальними захворюваннями (особливо з порушеннями гормонального статусу), переважно вказував на надмірну вагу, що в середньому становило $(27,93 \pm 4,37)$ кг/м². Не було виявлено статистичної різниці між показниками ІМТ першої групи відносно до другої ($(29,14 \pm 4,13)$ кг/м²) і стосовно групи контролю ($(24,02 \pm 5,13)$ кг/м²). В групі контролю ІМТ коливався в межах в межах норми (18,5–24,9 кг/м²) (табл.3.1).

Спосіб життя пацієнток, залучених до дослідження, загалом мав подібну структуру в усіх групах. Проте, у групах ІА та ІВ виявлено певні особливості, що пов'язані з наявністю порушень гормонального фону та вітамінно–мінерального обміну (табл. 3.2).

Недотримання раціонального режиму харчування та недостатній рівень фізичної активності сприяли формуванню надмірної маси тіла у жінок обох досліджуваних груп. Подібна тенденція простежувалася й щодо порушень режиму сну.

Оцінка гінекологічних захворювань показав, що у пацієнток групи ІА і ІВ дослідження переважали структурні зміни (в тому числі поліпи та гіперплазія) ендометрія (у 47,2 % та 41,4 % пацієнток відповідно), аномальні маткові кровотечі (в 48,6 % та 34,5 % жінок відповідно) в анамнезі; проте статистичної значимості виявлено не було ($p>0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.1

**Поділ жінок груп дослідження та контролю за індексом маси тіла,
(абс.ч.,%)**

Індекс маси тіла кг/м ²	Група ІА (n=72)		Група ІВ (n=29)		Група контролю (n= 61)		Р
	п	%	п	%	п	%	
18,5–24,9 (нормальна маса тіла)	14	19,4	3	10,4	35	57,3	$p_{1-3}<0,05^*$ $p_{2-3}<0,05^*$
25,0–29,9 (надмірна маса тіла)	35	48,6	16	55,1	23	37,7	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
>30,0 (ожиріння)	23	32,0	10	34,5	3	5,0	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, $p<0,05$

Високу частоту урогенітальних захворювань, у тому числі і умовно–патогенних мікроорганізмів, відзначалось у пацієнток ІВ групи дослідження (65,5 %), що є статистично значущим відносно групи контролю (24,5 %) ($p<0,05$).

Серед гінекологічних захворювань, що зустрічалися в анамнезі пацієнток, найчастіше реєструвалися функціональні кісти яєчників (у 58,8%), а також порушення менструального циклу на фоні стресу. Значно рідше спостерігалися лейоміоми тіла матки (35,4%), ендометріюїдні кісти (21%), тератоми яєчників (5,1%) та захворювання шийки матки (43,9%).

Відмінністю контрольної групи від основних груп дослідження було те, що у жінок контролю наявні гінекологічні захворювання переважно виникали

на тлі психоемоційного перенапруження, пов'язаного з умовами середовища перебування (в тому числі умови війни на території України). Ці стани не були наслідком ендокринних порушень або структурних змін репродуктивної системи, як це спостерігалось у пацієнток першої та другої груп.

Таблиця 3.2

Розподіл жінок, включених в дослідження, за способом життя (абс.ч.,%)

Спосіб життя (показник)	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)
Фізична активність:			
– Мінімальна активність	32 (44,4%)	10 (34,4%)	8 (13,2)
– Оптимальні навантаження	27 (37,5%)	13 (44,8%)	21 (34,4%)
– Активна фізична зайнятість	13 (18,1%)	6 (20,8%)	32 (52,4 %)
Режим харчування:			
– Збалансоване	14 (19,5)	9 (31,0%)	18 (16,5%)
– Надмірне	23 (31,9%)	5 (17,3%)	12 (34,4%)
– Порушення харчування	35 (48,6%)	15 (51,7%)	30 (49,1%)
Режим сну:			
– Оптимально 6–8 год	34 (47,3%)	17 (58,6%)	45 (73,7%)
– Відсутність режиму	38 (52,7%)	12 (41,4%)	16 (26,3%)

Найпоширенішими скаргами, з якими зверталися пацієнтки ІА і ІВ груп, були прояви, характерні для порушень репродуктивної функції. Вони включали зміни ритму та характеру менструацій, аномальні маткові кровотечі, синдром хронічного тазового болю (зокрема диспареунію), а також патологічні виділення зі статевих шляхів (табл. 3.4).

Під час первинного звернення до профільного спеціаліста пацієнтки ІА групи найчастіше скаржилися на тривалі та надмірно рясні менструації (у 56,9 % випадків), а також на хронічний тазовий біль, дисменорею та біль під час статевого акту (у 63,9% випадків). Порушення характеру менструацій у жінок

обох досліджуваних груп можна пояснити наявністю порушення гормонального та вітамінно–мінерального обміну та наявністю екстрагенітальних захворювань (в тому числі щитоподібної та молочної залози).

Таблиця 3.3

**Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах
(абс.ч.,%)**

	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)	Р
1	2	3	4	5
Структурні зміни ендометрія	34 (47,2%)	12 (41,4%)	6 (9,8%)	p1–3 >0,05 p2–3>0,05
Аномальні маткові кровотечі	35 (48,6%)	10 (34,5%)	10 (16,4%)	p1–3 >0,05 p2–3>0,05
Урогенітальні інфекції, в тому числі умовнопатогенні мікроорганізми	27 (37,5%)	19 (65,5%)	15 (24,5%)	p1–3 >0,05 p2–3 <0,05*
Інші гінекологічні патології	10 (13,9%)	6 (20,7%)	29 (47,5%)	p1–3 <0,05* p2–3<0,05*

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$

Скарги на патологічні виділення зі статевих шляхів не залежно від дня менструального циклу, які супроводжувалися неприємним запахом, збільшенням їх кількості та зміною консистенції, частіше спостерігалися у пацієнток ІА та ІВ груп (відповідно у 63,9 та у 82,7 % випадків), що ймовірно було обумовлено прийомом гормональних препаратів у протоколах ДРТ.

Вік настання менархе у пацієнток ІА групи становив у середньому $(12,42 \pm 1,55)$ років, а у ІВ — $(12,68 \pm 1,69)$ років (табл. 3.5). Статистично

значущої різниці між цими показниками та даними контрольної групи ($12,62 \pm 1,32$) років не виявлено ($p > 0,05$).

Порушення менструального циклу у жінок основних груп можна пов'язати з наявністю екстрагенітальних захворювань (зокрема щитоподібної залози) та порушень гормонального фону (зокрема гіперпролактинемія), оскільки подібні зміни є типовими для зазначених патологій.

Таблиця 3.4

**Найчастіші скарги пацієнток при первинному зверненні до
гінеколога/репродуктолога (абс.ч.,%)**

	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)	Р
1	2	3	4	5
Порушення менструального циклу	41 (56,9%)	12 (41,4%)	10 (16,4%)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Хронічний тазовий біль, в т.ч. диспареунія, дисменорея	46 (63,9%)	24 (82,7%)	0 (0%)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05$
Патологічні виділення	26 (36,1%)	21 (72,4%)	0 (0%)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$

Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$

Тривалість менструацій коливалася в межах 3–9 днів. У середньому вона становила ($7,03 \pm 2,64$) дні в першій групі та ($7,93 \pm 1,31$) дні в другій, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював ($5,25 \pm 1,52$) дня. Між жінками основних груп та контрольною встановлено вірогідну різницю за показниками регулярності менструального циклу ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

Середній вік початку статевого життя у пацієнток ІА групи складав ($16,73 \pm 0,74$ років) і був схожим до показника пацієнток ІВ групи ($17,30 \pm$

0,72) років, проте відносно групи контролю ($19,23 \pm 0,59$ років) виявлена вірогідна різниця ($p < 0,05$).

Ранній вік початку статевого життя та кількість статевих партнерів є збільшує ризик інфекцій, які передаються статевим шляхом, що в свою чергу збільшує ймовірність запальних захворювань матки (в тому числі і ендометритів) й інших органів жіночої статеві системи, що є одним із факторів безпліддя.

Таблиця 3.5

Характеристика менструального циклу у пацієток всіх груп дослідження ($M \pm m$)

Характеристика	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)
1	2	3	4
Менархе, вік	$12,42 \pm 1,55$	$12,68 \pm 1,69$	$12,62 \pm 1,32$
Тривалість менструації, дні	$7,03 \pm 2,64$	$7,93 \pm 1,31$	$5,25 \pm 1,52$
Тривалість менструального циклу, дні	$28,83 \pm 1,9$	$29,12 \pm 1,56$	$30,43 \pm 2,12$

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$

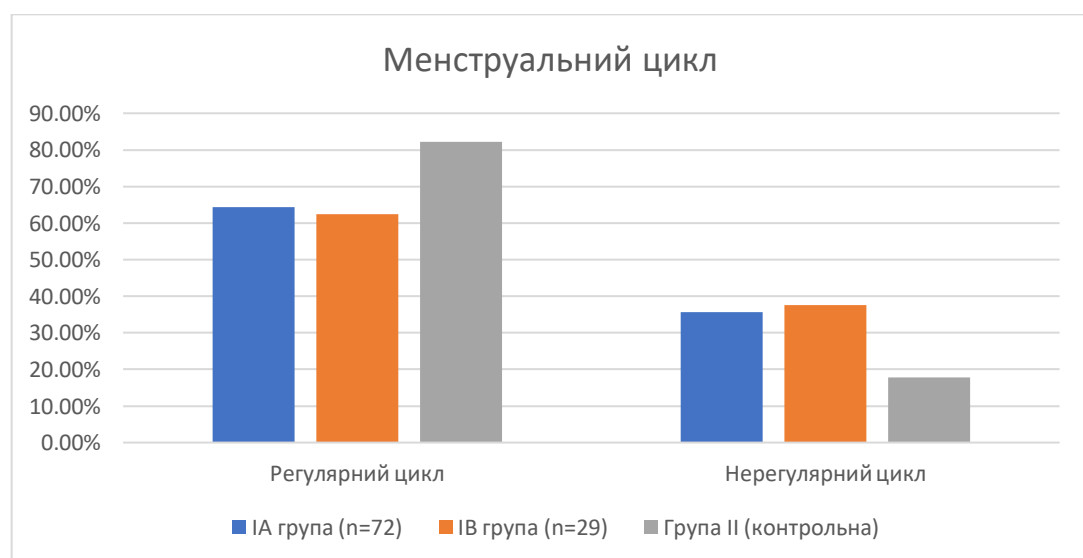


Рис. 3.2 Регулярність менструального циклу у досліджуваних пацієток

Незважаючи на встановлений діагноз безпліддя та звернення пацієнток до лікаря з метою реалізації репродуктивних планів, у пацієнток ІА та ІВ груп дослідження відзначався досить широкий спектр раніше проведених хірургічних втручань (табл. 3.6).

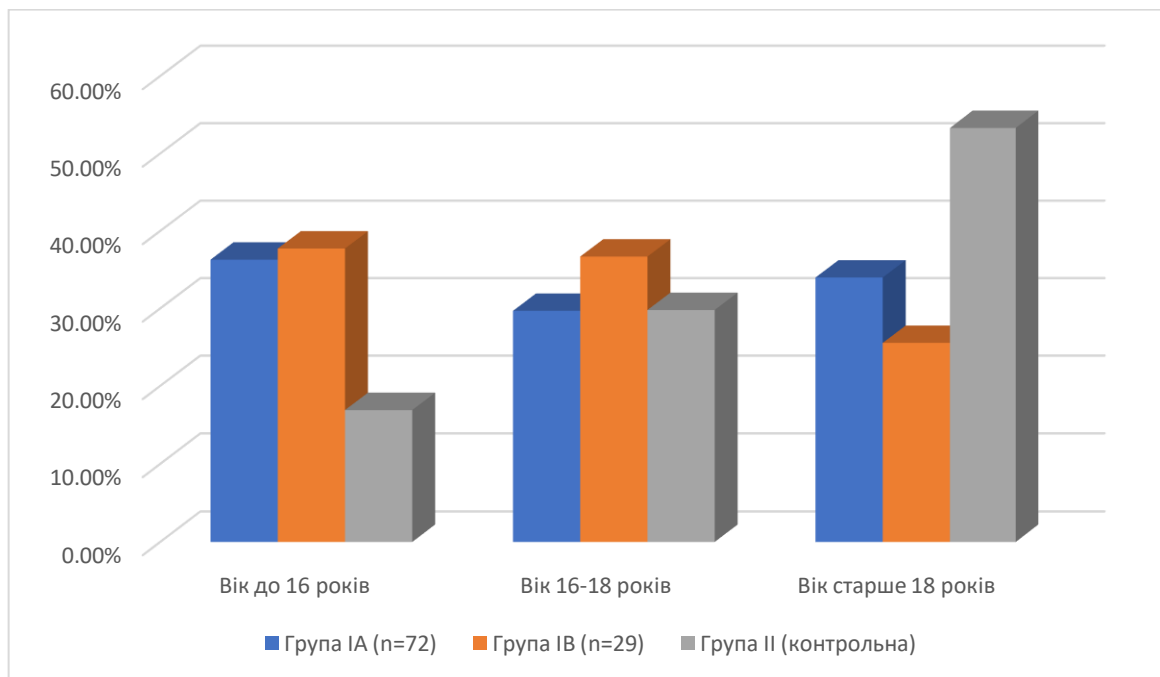


Рис. 3.3 Вік початку статевого життя у досліджуваних пацієнток

Статистично високу частоту проведених внутрішньоматкових маніпуляцій і гінекологічних оперативних втручань виявлено при порівнянні пацієнток ІА і ІВ груп відносно групи контролю, що є логічним враховуючи їх участь у протоколах ДРТ. Серед найпоширеніших хірургічних втручань у групах ІА та ІВ переважають гістероскопічні операції (відповідно 61,1 % та 34,5%), оперативні втручання на шийці матки (38,9% та 44,8%), діагностичні лапароскопічні втручання (29,2% та 27,5%), та лікувально–діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки у зв'язку з аномальними матковими кровотечами (12,5% та 17,2% відповідно).

Щодо хірургічних гінекологічних маніпуляцій, то всім досліджуваним пацієнткам першої групи було проведено метросальпінгографію (100%).

У пацієнток, яким були проведені в анамнезі оперативні втручання лапароскопічним чи лапаротомічним доступами було здійснено з метою пошуку причини безпліддя або його усунення. У пацієнток групи контролю дані втручання не застосовувались.

Таблиця 3.6

Оперативні втручання та хірургічні маніпуляції в анамнезі (абс.ч.,%)

Втручання/маніпуляція	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)	Р
1	2	3	4	5
Метросальпінгографія	72 (100%)	29 (100%)	0 (0%)	p1–3<0,05* p2–3<0,05*
Гістерорезектоскопія	44 (61,1%)	10 (34,5%)	5 (8,2%)	p1–3 <0,05* p2–3 <0,05*
РЛДВ	9 (12,5%)	5 (17,2%)	4 (5,6%)	p1–3 <0,05* p2–3 <0,05*
Лапароскопічні оперативні втручання (цистектомії, міомектомії, тубектомії і т.д.)	21 (29,2%)	8 (27,5%)	22 (36,1%)	p1–3 >0,05 p2–3>0,05
Оперативні втручання з лапаротомічним доступом	14 (19,4%)	4 (13,8%)	0 (0%)	p1–3 <0,05* p2–3<0,05*
Оперативні втручання на шийці матки	28 (38,9%)	13 (44,8%)	0 (0%)	p1–3<0,05* p2–3<0,05*
Інші	8 (11,1%)	3 (10,3%)	8 (13,1%)	p1–3 >0,05 p2–3>0,05

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, $p<0,05$

Розподіл пацієнток обох груп за формою безпліддя був майже однаковим у першій та другій групах. У пацієнток І групи частіше виявляли безпліддя первинне (у групі ІА 76,8% та у групі ІВ 68,9%), тоді як у групі

контролю частота первинного та вторинного безпліддя була майже однаковою (42,6% та 57,4%) (табл. 3.7).

Аналіз анамнестичних даних пацієнток групи І встановив наявність попереднього лікування безпліддя, зокрема за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, а саме ЕКЗ з використанням замісної гормональної терапії (ЗГТ) та в природньому циклі (ПЦ). Винятково з—поміж пацієнток групи контролю було використано лише моніторинг овуляції в природньому циклі.

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнток за формою безпліддя (абс.ч.,%)

Форма безпліддя	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Група контролю (n= 61)	Р
1	2	3	4	5
Первинне	55 (76.8%)	20 (68,9%)	26 (42,6%)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$
Вторинне	17 (23,2%)	9 (31,1%)	35 (57,4%)	$p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$

Примітка. *— статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$

У результаті проведеного аналізу амбулаторних карт пацієнток встановлено, що жінки з безпліддям, які брали участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій, характеризуються складним поєднанням гінекологічної патології, екстрагенітальних захворювань, порушень гормонального та вітамінно—мінерального обміну, а також несприятливих чинників способу життя. Вікові характеристики пацієнток основних груп та групи контролю не мали статистично значущого впливу на результати програм ДРТ, що свідчить про однорідність вибірки та обґрунтованість подальших порівнянь.

У пацієнток із безпліддям достовірно частіше відзначалися надмірна маса тіла, порушення режиму харчування, знижена фізична активність і

порушення сну, що потенційно впливає на гормональний гомеостаз та репродуктивну функцію. Структурні зміни ендометрія, анормальні маткові кровотечі та висока поширеність уrogenітальних інфекцій (особливо у групі ІВ) формували несприятливий гінекологічний фон, який ускладнює перебіг програм ЕКЗ. Клінічні прояви у вигляді порушень менструального циклу, хронічного тазового болю та патологічних виділень були значно більш характерними для пацієнток основних груп порівняно з контролем.

Встановлено, що у жінок із безпліддям переважає первинна форма безпліддя, а також відзначається висока частота попередніх внутрішньоматкових маніпуляцій і гінекологічних оперативних втручань, що відображає складність діагностично–лікувального шляху цієї категорії пацієнток. Сукупність виявлених анамнестичних, клінічних та морфофункціональних особливостей обґрунтовує необхідність індивідуалізованого підходу до підготовки жінок із безпліддям до програм ДРТ з обов’язковою корекцією супутніх екстрагенітальних захворювань, гормональних і метаболічних порушень з метою підвищення ефективності протоколів ЕКЗ та покращення репродуктивних результатів..

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1 Ембріологічні характеристики, показники настання вагітності та особливості гормонального стану у пацієнток із безпліддям, які проходять лікування методом ДРТ.

У межах цього розділу проведено аналіз ембріологічних параметрів і показників частоти вагітності у пацієнток із безпліддям у програмах ДРТ із використанням різних протоколів ЕКЗ та за наявності екстрагенітальних захворювань та порушень гормонального фону.

Кожна пацієнтка основної досліджуваної групи (ІА та ІВ) отримували лікування за стандартною схемою: контрольована оваріальна стимуляція, забір ооцитів, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда, заморожування ембріонів та розморожування перед ембріотрансфером. У групі ІА в подальшому відбувався перенос розмороженого ембріону на фоні ЗГТ (формувався штучний цикл), а в свою чергу у групі ІВ перенос кріоембріона відбувалось без гормонального впливу. Відповідно, пацієнтки контрольної групи (група контролю), тобто практично здорові жінки, у яких вагітність настала самотійно, не враховувались.

Після пункції фолікулів у пацієнток групи ІА ми отримали 651 яйцеклітину, а в групі ІВ - 416. Результати дослідження їх зрілості наведені в рис. 3.2.1. З отриманих даних, у пацієнток групи ІА зрілих яйцеклітин було $73,4 \pm 6,9\%$ від усіх отриманих, а в пацієнток групи ІВ - $71,5 \pm 6,3\%$, що незначно менше, але вірогідної різниці ми не знайшли ($p > 0,05$).

Так, в процесі інкубації в пацієнток групи ІА ми отримали 285 бластоцист, що склало $43,7 \pm 9,5\%$, а в пацієнток групи ІВ - 157 ($37,7 \pm 8,7\%$), що дещо менше в порівнянні з групою ІА, але достовірної різниці не було зафіксовано ($p > 0,05$). Якщо розглянути якість отриманих бластоцист від

всіх зрілих яйцеклітин по класам, картина наступна: найкращі ембріони (4AA, 5AA, 5AB) в пацієток групи ІА склали $48,6 \pm 8,3\%$, а в пацієток групи ІВ - $42,4 \pm 8,1\%$, тобто дещо менше, але вірогідної різниці не було ($p > 0,05$), відповідно, хорошої якості ембріони (4AB, 5BB, 3AB) - $36,8 \pm 8,9\%$ та $44,4 \pm 8,1\%$, середньої та гіршої якості (3BB, 3BC, 4CC) - $14,6 \pm 6,6\%$ та $13,2 \pm 4,7\%$ (рис. 4.1). Тобто у пацієток групи ІА утворилось дещо менше бластоцист хорошої якості, але більше середньої та менш хорошої якості у порівнянні з пацієтками групи ІВ, але різниця була не достовірною ($p > 0,05$) (рис. 4.2).

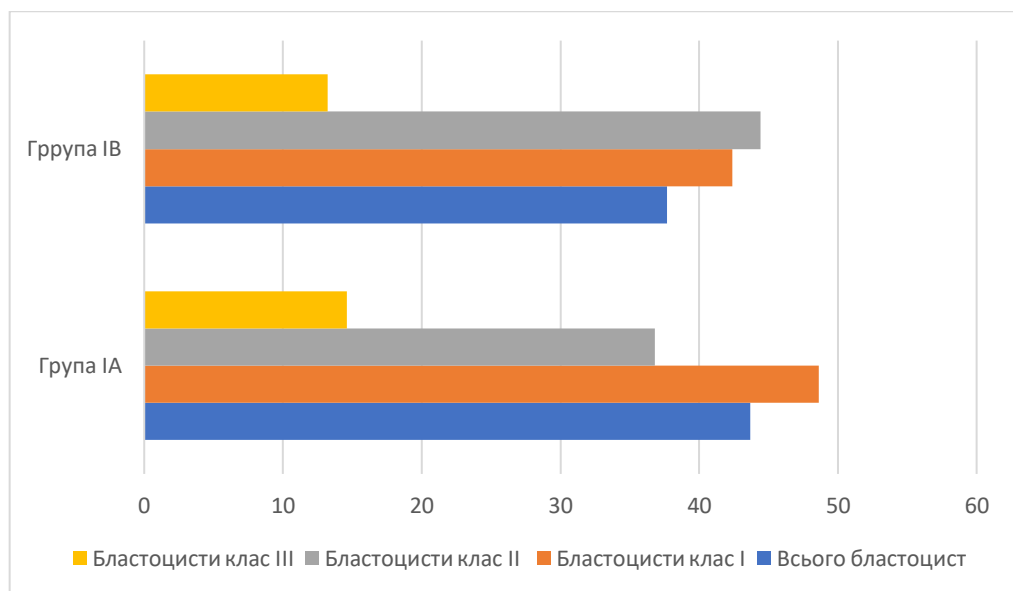


Рис. 4.1 Кількість та якість отриманих бластоцист



Рис. 4.2 Зрілість отриманих яйцеклітин

Частота настання вагітності при першому ембріотрансфері (ЕТ) у пацієнток групи ІА була $58,1 \pm 8,85\%$, що дещо більше в порівнянні з даним показником у пацієнток групи ІВ ($51,3 \pm 8,15\%$), але різниця була не достовірною ($p > 0,05$). Схожа ситуація спостерігалась з частотою настання вагітності при другому ЕТ (відповідно, $46,5 \pm 6,53\%$ та $35,3 \pm 4,14\%$) та третій - $91,0 \pm 7,00\%$ та $82,0 \pm 7,95\%$, але при всіх трьох перенесеннях ембріонів ми не змогли відмітити вірогідність різниці по групах ($p > 0,05$). Що стосується загальної частоти настання вагітності, то в групі І – то вона становила $81,2 \pm 6,42\%$, що, вірогідно, ($p < 0,05$) більше у порівнянні з даним показником в групі ІВ ($72,3 \pm 6,92\%$).

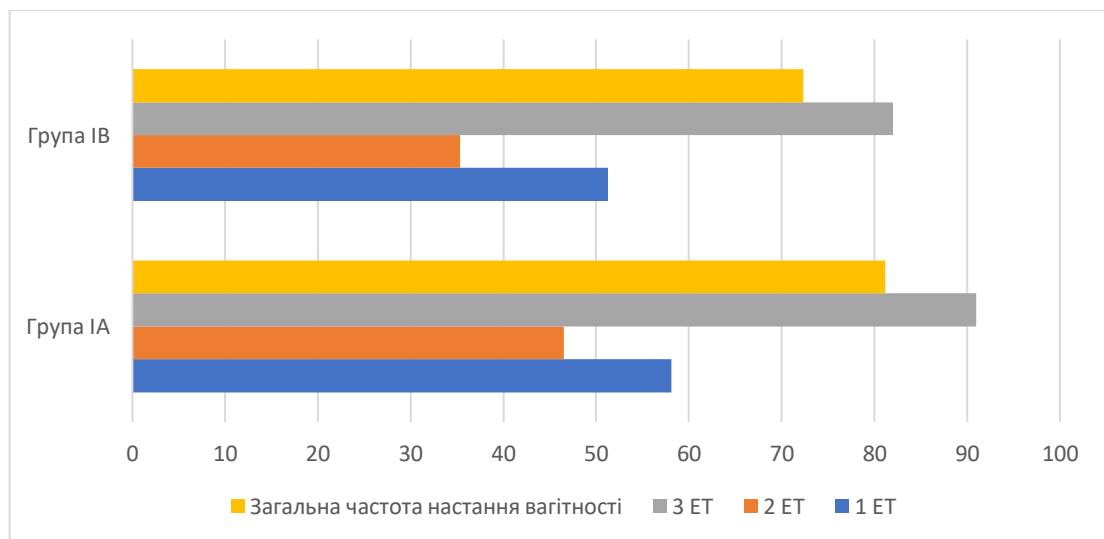


Рис. 4.3 Результати дослідження по частоті настання вагітності відповідно до ЕТ (примітка: * - вірогідна різниця, $p < 0,05$)

Отже, на підставі аналізу кількості зрілих ооцитів і якісних бластоцист, отриманих у ході дослідження, можна зробити висновок, що частота вагітності у ІА групі, яка приймала ЗГТ, стастично вища, ніж у групі ІВ, де вагітність наставала у природньому циклі (рис. 4.3).

Для визначення базового рівня репродуктивних можливостей і специфіки реакції на стимуляцію у пацієнток із екстрагенітальними

захворюваннями, що лікувалися від безпліддя із застосуванням ДРТ, було проведено всебічне дослідження гормонального профілю.

Аналіз рівнів гормонів репродуктивної системи у жінок усіх груп виявив достовірні відмінності між показниками пацієнток досліджуваних груп та контрольною групою щодо концентрацій АМГ, ФСГ, естрадіолу на 2–3-й день менструального циклу, а також прогестерону на 21-й день циклу (табл. 4.1).

Порівняльний аналіз показників досліджуваних груп і групи контролю дав змогу визначити ключові особливості, характерні для жінок із безпліддям із застосуванням різних протоколів ЕТ.

Найвища концентрація ФСГ ($(10,18 \pm 1,19)$ МО/л) зафіксована у ІВ групі, що є статистично достовірним відносно групи ІА і групи контролю ($p < 0,05$). Вірогідне зниження співвідношення гонадотропінів, а саме ЛГ до ФСГ, було пов'язане із попередньо виявленими відхиленнями рівнів цих гормонів у досліджуваних групах відносно групи контролю ($p < 0,05$).

У підгрупі ІА ($n = 72$) настання вагітності при нормальному рівні ФСГ спостерігалось у 54 з 64 пацієнток (84,4 %), а прогресування вагітності — у 45 пацієнток (70,3 %). При підвищеному ФСГ вагітність настала лише у 4 з 8 жінок (50,0 %), причому жоден з випадків не завершився прогресуванням (0 %), що вказує на ймовірність настання вагітності у жінок з нормальним рівнем ФСГ є в 4 рази вищою. У підгрупі ІВ ($n = 29$) серед пацієнток з нормальним рівнем ФСГ вагітність зафіксована у 21 з 29 (72,4 %), а прогресування — у лише 15 (51,4 %). Серед жінок з підвищеним ФСГ ($> 8,8$ мМО/мл) настання вагітності не спостерігалось (0 %).

У контрольній групі, яку склали 61 жінка зі спонтанною вагітністю, рівень ФСГ у межах норми (3,85–8,78 мМО/мл) відмічався у всіх пацієнток (100%). Настання вагітності було зафіксоване у 59 жінок, що становило 96,7 % (рис. 4.4). Прогресування вагітності відмічалось у 58 випадків — 98,3 %, що свідчить про високий рівень сприятливих репродуктивних результатів при нормальному ФСГ у пацієнток без безпліддя. Відсутність пацієнток із підвищеним ФСГ не дозволяє провести внутрішньогрупове порівняння, проте

отримані показники можуть бути використані як референтні значення для оцінки ефективності протоколів ДРТ.

Табл. 4.1

**Базальні рівні гонадотропних та статевих гормонів на 2–3 день
менструального циклу (Mean $\pm$ SD)**

Гормон	Група IA (n=72)	Група IB (n=29)	Контрольна група (n= 61)	Референтні значення	P
1	2	3	4	5	6
ФСГ, мМО/мл	7,14 $\pm$ 1,20	9,31 $\pm$ 1,02*	6,12 $\pm$ 1,05	3.85–8.78	p1–3<0,05* p1–2<0,05* p2–3<0,05*
ЛГ, мМО/мл	6,33 $\pm$ 0,98	6,59 $\pm$ 1,15	7,02 $\pm$ 1,08	2.12–10.89	p1–3<0,05* p1–2>0,05 p2–3<0,05*
Естрадіол (E2), пг/мл	82,1 $\pm$ 7,6	86,9 $\pm$ 6,9	91,4 $\pm$ 8,2	22.4–115.0	p1–3<0,05* p1–2>0,05 p2–3<0,05*
Прогестерон, нг/мл	10,54 $\pm$ 0,58*	11,12 $\pm$ 0,37*	21,1 $\pm$ 4,1	5.16 – 8.56	p1–3<0,05* p1–2>0,05 p2–3<0,05*
АМГ, нг/мл	1,95 $\pm$ 0,98	2,02 $\pm$ 0,46	2,54 $\pm$ 0,52	0.17 – 7.37	p1–3>0,05 p1–2>0,05 p2–3<0,05*
Пролактин, нг/мл	20,1 $\pm$ 4,4	22,0 $\pm$ 4,0*	18,7 $\pm$ 3,9	3.34–26.72	p1–3>0,05 p1–2<0,05* p2–3<0,05
ТТГ, мМО/л	1,78 $\pm$ 0,59	1,67 $\pm$ 0,65	1,81 $\pm$ 0,63	0.4 – 4.85	p1–3<0,05* p1–2>0,05 p2–3<0,05*

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, p<0,05

Отримані результати показують, що підвищення рівня ФСГ понад 8,8 мМО/мл є негативним прогностичним фактором щодо настання та

прогресування вагітності після ДРТ. Жінки з нормальними показниками ФСГ мають у 4 рази вищі шанси на настання вагітності та у понад 25 разів вищі шанси на її успішне прогресування.

Отже, навіть за умов нормального рівня ФСГ, репродуктивні результати у жінок, які застосовували ДРТ, поступаються жінкам зі спонтанною вагітністю, що підтверджує необхідність врахування рівня гонадотропінів на етапі планування лікування та додаткової корекції протоколів.

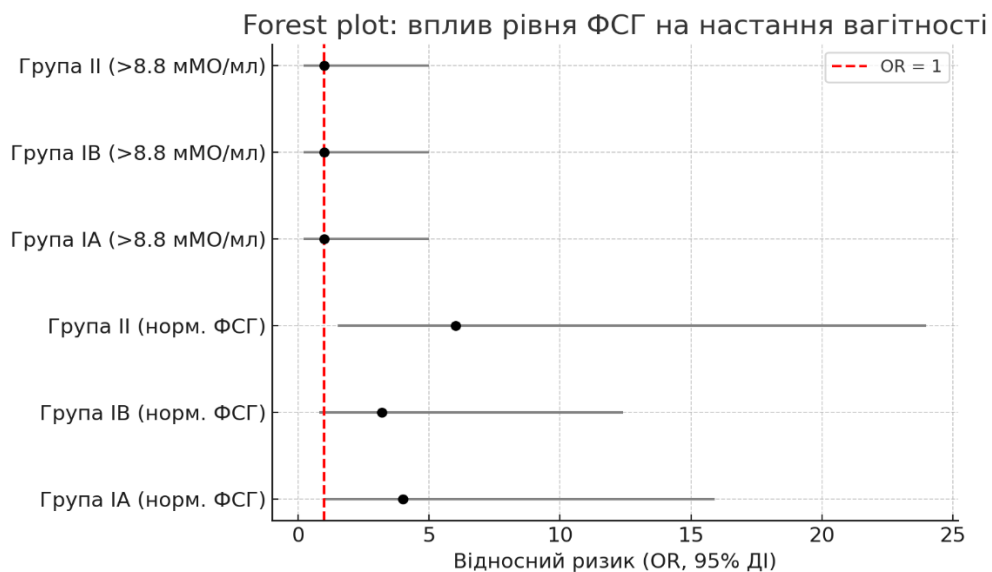


Рис. 4.4 Графік Forest plot відображає вплив рівня ФСГ на настання вагітності у жінок груп I та II. Групи з нормальним рівнем ФСГ демонструють $OR > 1$, що вказує на вищу ймовірність настання вагітності, тоді як групи з підвищеним ФСГ мають $OR \approx 1$ або нижче — тобто знижені шанси на успішне запліднення.

Показник АМГ у жінок усіх досліджуваних груп, так само як і в групі контролю, перебував у межах вікової та фізіологічної норми (1,5–3,5 нг/мл). Водночас у пацієток у IA та IB групах його показники були нижчими відповідно у 1,2 рази ($p < 0,05$), що можна пояснити віковим аспектом та функціональним станом яєчників. Незважаючи на це, рівень АМГ як ключового маркера оваріального резерву в усіх групах загалом свідчить про очікувану адекватну реакцію на стимуляцію.

Частота настання вагітності у пацієток підгрупи ІА з нормальним рівнем АМГ становила 73,8%, що було статистично значуще нижче порівняно з відповідним показником у підгрупі ІВ з нормальним рівнем АМГ — 95,0% ($p < 0,05$). У підгрупі ІА з низьким рівнем АМГ частота настання вагітності складала 18,2% (2/11), тоді як у підгрупі ІВ з низьким рівнем АМГ — 88,0% (8/9), різниця була статистично значущою ($p < 0,001$). У контрольній групі з нормальним рівнем АМГ настання вагітності спостерігалось у 100% випадків, що було статистично значуще вище порівняно з усіма досліджуваними підгрупами ($p < 0,05$) (рис. 4.5).

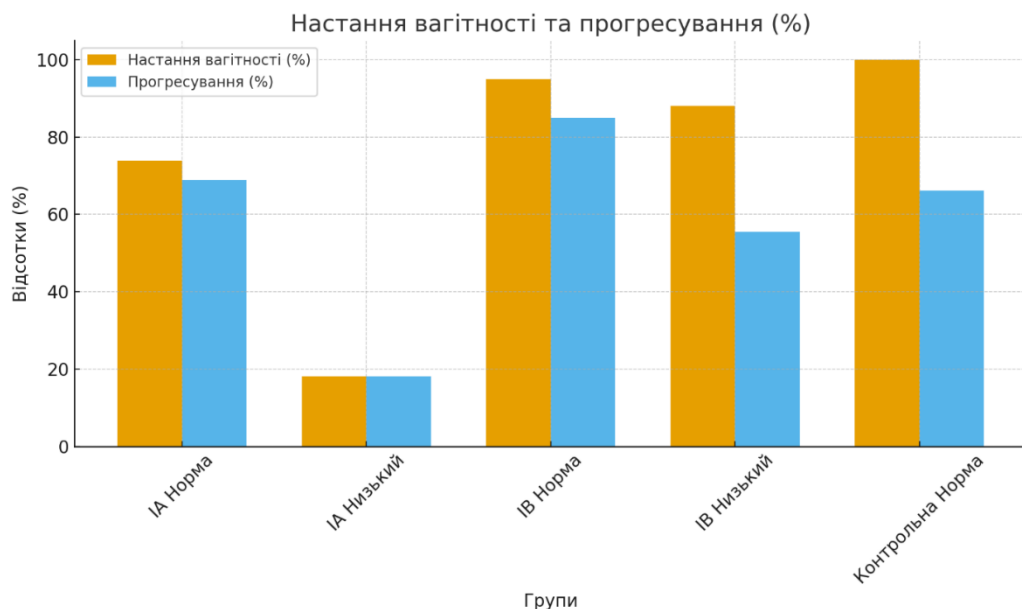


Рис. 4.5 Результати дослідження по частоті настання вагітності залежно від рівня АМГ

Частота прогресування вагітності у підгрупі ІА з нормальним рівнем АМГ становила 68,8%, тоді як у підгрупі ІВ з нормальним рівнем АМГ — 85,0%; різниця між групами була статистично значущою ($p < 0,05$). У підгрупі ІА з низьким рівнем АМГ прогресування вагітності відзначалося у 18,2% випадків, тоді як у підгрупі ІВ з низьким рівнем АМГ — у 55,5%, що також було статистично значущо ($p < 0,01$). У контрольній групі з нормальним рівнем АМГ частота прогресування вагітності становила 66,1% та не мала

статистично значущих відмінностей порівняно з підгрупою ІА з нормальним рівнем АМГ ($p > 0,05$), однак була нижчою за показник підгрупи ІВ з нормальним рівнем АМГ ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що група ІВ характеризується статистично значуще вищими показниками як настання, так і прогресування вагітності порівняно з групою ІА, тоді як у контрольній групі зафіксовано максимальний рівень настання вагітності. З урахуванням біологічної ролі АМГ — це маркер оваріального резерву, який визначає очікувану кількість ооцитів при стимуляції і, відповідно, кількість ембріонів, — отримані результати вказують на нормальний/вищий АМГ у ДРТ асоціюється з істотно вищою частотою настання вагітності (більший пул ооцитів → більше ембріонів → вища ймовірність імплантації), тоді як сам факт прогресування після настання вагітності залежить від інших чинників і в цій вибірці не показав незалежного зв'язку з АМГ (обмеження — дуже малі підгрупи при низькому АМГ і «критичні» частки 0%/100%).

Групу ІА характеризувало найбільш виражене зниження показників ЛГ — $(6,02 \pm 1,13)$ МО/л, що статистично нижче від контрольних значень — $(9,98 \pm 1,50)$ МО/л. Хоча між ІА і ІВ групами різниця не була вірогідною ($p > 0,05$), у порівнянні з контрольною встановлено достовірне зниження рівня ЛГ. У підгрупі ІА з нормальним рівнем ЛГ зареєстровано високі показники ефективності лікування: настання вагітності відбулося у 85,9 % (61/71) жінок, а прогресування вагітності — у 83,0 % (59/71). Ці результати є одними з найкращих серед усіх груп. У підгрупі ІА з високим рівнем ЛГ вагітність не була зафіксована — 0 % (0/1) як щодо настання, так і щодо прогресування.

У групі ІВ із нормальним ЛГ частота настання вагітності становила 46,2 % (6/13), а прогресування — 38,5 % (5/13), що свідчить про знижену успішність у порівнянні з підгрупою ІА. Натомість у підгрупі ІВ з високим ЛГ вагітність настала у 62,5 % (10/16) жінок, однак прогресувала лише у 12,5 % (2/16), що відображає підвищений ризик ранніх репродуктивних втрат за умов гіперсекреції ЛГ (рис. 4.6).

У контрольній групі з нормальним рівнем ЛГ показники були стабільними та високими: вагітність настала у 91,6 % (55/60) пацієнток, а прогресувала у 80,0 % (48/60). У контрольній групі з підвищеним рівнем ЛГ вагітність також не була зареєстрована — 0 % (0/1).

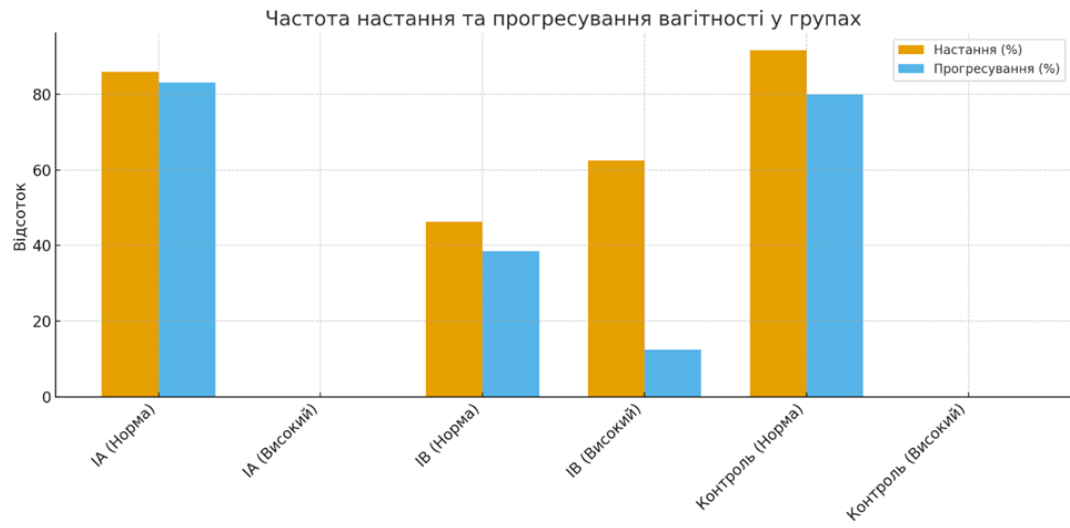


Рис. 4.6 Результати дослідження по частоті настання вагітності залежно від рівня ЛГ

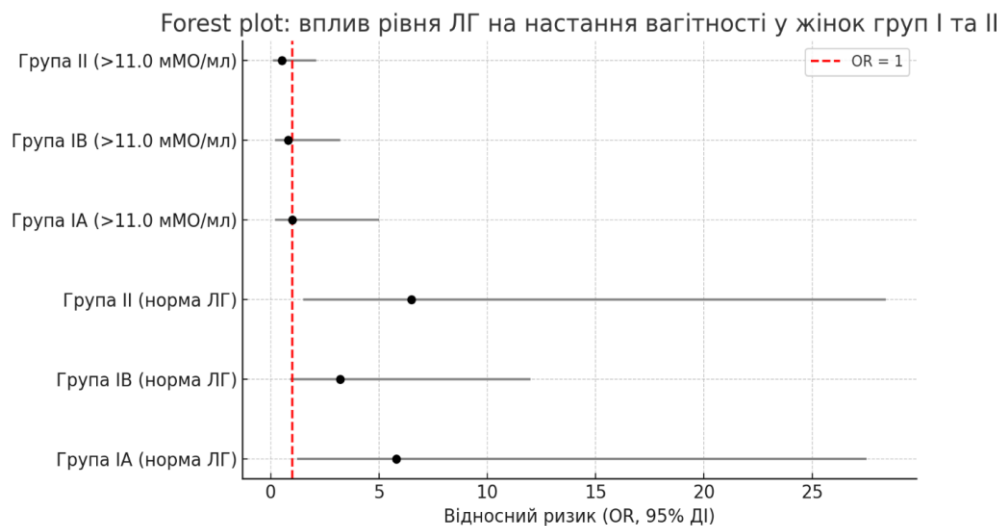


Рис. 4.7 Графік Forest plot показує, що усі підгрупи з нормальним рівнем ЛГ (2,12–10,89 мМО/мл) розташовані праворуч від лінії OR=1, що свідчить про підвищені шанси на успішне настання вагітності. У підгрупах з підвищеним ЛГ (>11 мМО/мл) OR менше або близьке до 1, що свідчить про зниження шансів на зачаття та прогресування вагітності.

Отримані дані свідчать, що фізіологічно нормальні концентрації ЛГ асоційовані з максимальною ефективністю програм ДРТ, тоді як підвищений рівень ЛГ може призводити до невдалих спроб імплантації або високої частоти ранніх втрат вагітності. Це підтверджує важливість гормонального балансу, зокрема рівня ЛГ, у жінок, які проходять лікування безпліддя (рис. 4.7)

Згідно результатів дослідження рівня естрадіолу, було встановлено тенденцію до зниження рівня естрадіолу у обох досліджуваних групах на початку менструального циклу, що виявилось статистично значущим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (рис. 4.8).

У підгрупі ІА вагітність настала у 53 із 72 (73,6 %) жінок із нормальним рівнем Е2, при цьому прогресувала у 65 із 72 (89,0 %) випадках. У пацієток із відхиленнями рівня Е2 вагітність наступала рідше (2 із 7; 28,6 %), а прогресування не спостерігалось ($p < 0,05$).

У контрольній групі нормальний рівень естрадіолу виявлено у всіх пацієток, у яких вагітність наступала і розвивалась в 95,1 % випадках.

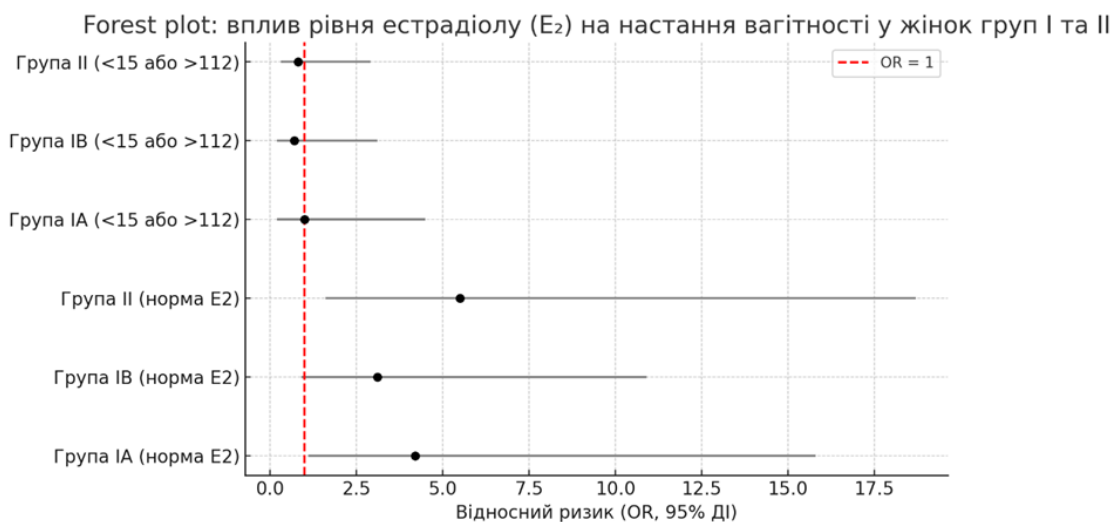


Рис. 4.8 Графік (Forest plot), який показує, що нормальні рівні естрадіолу (Е2) асоціюються з вищими шансами настання вагітності у жінок груп ІА та ІВ, тоді як відхилення Е2 від норми (<15 або >112) не демонструють статистично значущого позитивного впливу та в більшості випадків наближаються до нейтрального ризику ($OR \approx 1$).

Нормальний рівень естрадіолу (15–112 пг/мл) асоціюється з високою частотою настання та прогресування вагітності. Пацієнтки з нормальним рівнем E_2 мають у 2,5 раза вищі шанси на настання вагітності та у понад 25 разів вищі шанси на її прогресування ($p < 0,05$).

Щодо показників прогестерону, то було встановлено, що серед пацієнток групи I ($n = 101$) нормальний рівень прогестерону (2,12–26,44 нг/мл) виявлено у 84 із 101 жінки ($83,2 \pm 3,7 \%$). У підгрупі IA ($n = 72$) при нормальному рівні прогестерону настання вагітності (позитивний ХГЛ) спостерігалось у 59 із 60 ($98,3 \pm 2,3 \%$) пацієнток, при цьому прогресування вагітності відбулося у 57 із 59 ($96,6 \pm 3,2 \%$) випадків. За зниженого рівня прогестерону вагітність настала у 10 із 12 ($83,3 \pm 10,8 \%$) жінок, однак її прогресування відмічено лише у 1 із 12 ($8,3 \pm 7,8 \%$) випадків.

У підгрупі IB ($n = 29$) при нормальному рівні прогестерону вагітність настала у 20 із 24 ($83,3 \pm 7,6 \%$) пацієнток і в усіх цих випадках прогресувала у 20 із 24 ($83,3 \pm 7,6 \%$). За зниженого рівня прогестерону ($n = 5$) настання вагітності та її прогресування не спостерігались.

У контрольній групі (група контролю, $n=61$) нормальний рівень прогестерону визначався у 48 жінок. У цій підгрупі вагітність настала у 46 із 48 (95,8%) і в усіх випадках прогресувала у 46 із 46 (100 %). При зниженому рівні прогестерону ($n = 13$) вагітність настала лише у 8 із 13 (61,5 %) пацієнток, при цьому жодна з вагітностей не прогресувала (0 із 8).

Узагальнений аналіз показав, що при нормальному рівні прогестерону вагітність настала $94,0 \pm 2,6 \%$ пацієнток, тоді як при його зниженні — лише у $58,8 \pm 11,9 \%$. Різниця є статистично значущою ($p < 0,001$), що свідчить про істотно вищі шанси на настання вагітності за умови нормального рівня прогестерону.

Таким чином, нормальний рівень прогестерону (2,12–26,44 нг/мл) є ключовим предиктором як настання, так і успішного прогресування вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій (рис. 4.9).

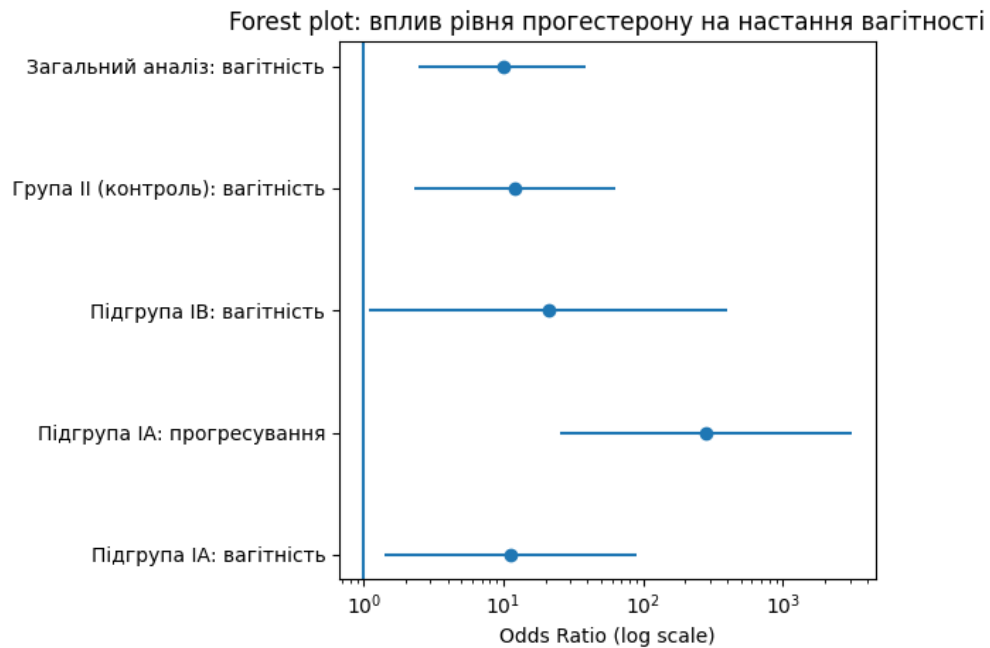


Рис. 4.9 Графік Forest plot, який показує вплив рівня прогестерону на частоту настання вагітності

Щодо *пролактину*, то було встановлено, що у жінок із нормальним рівнем пролактину настання вагітності відзначалося у 100,0% випадків (65/65), тоді як при підвищеному рівні пролактину — у 71,4% (5/7). Порівняльний аналіз показав статистично значуще зниження частоти настання вагітності при гіперпролактинемії ($p = 0,008$). Прогресування вагітності у підгрупі з нормальним рівнем пролактину становило 100,0% (65/65), тоді як при підвищеному рівні пролактину не зафіксовано жодного випадку (0,0%; 0/5), що також було статистично значущим ($p < 0,001$).

У групі IB ($n=29$) серед жінок із нормальним рівнем пролактину вагітність настала у 47,4% випадків (9/19), тоді як у підгрупі з підвищеним рівнем пролактину вагітність не настала в жодному випадку (0,0%; 0/10). Виявлені відмінності були статистично значущими ($p = 0,011$). Усі вагітності, що настали за умов нормального рівня пролактину, мали подальше прогресування (100,0%; 9/9), тоді як у підгрупі з гіперпролактинемією прогресування не відзначалося через відсутність імплантації (рис. 4.10).

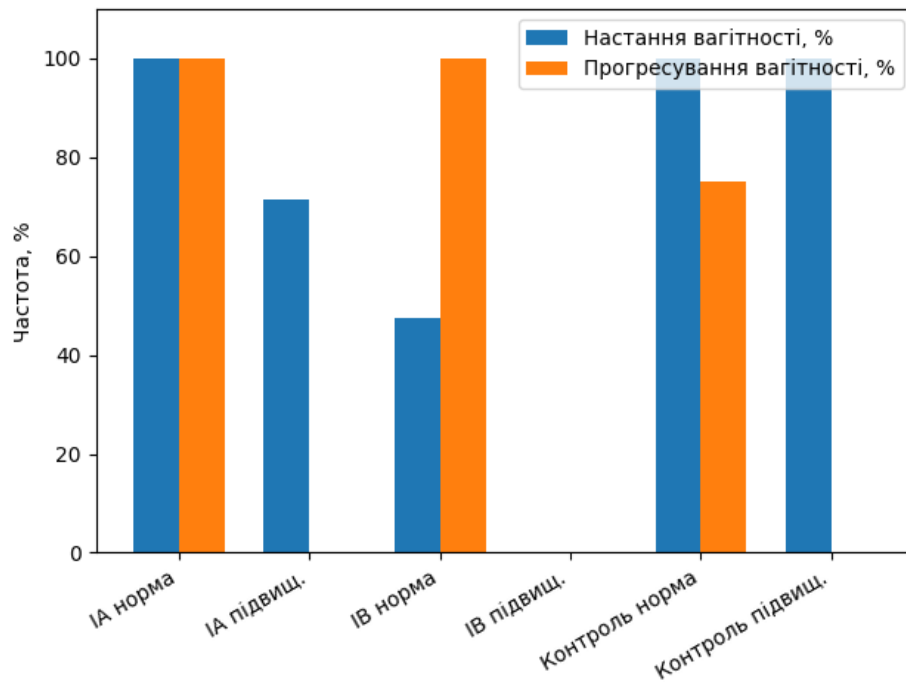


Рис. 4.10 Частота настання вагітності у пацієток з різним рівнем пролактину

Таким чином, підвищений рівень пролактину асоціюється зі статистично значущим зниженням частоти настання вагітності та порушенням її раннього прогресування, особливо у групах IA та IB ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують негативний вплив гіперпролактинемії на ефективність реалізації репродуктивного потенціалу та обґрунтовують доцільність її корекції перед застосуванням ДРТ.

Дослідження *тиреотропного гормону* показало, що у групі IA ($n=72$) при нормальному рівні ТТГ настання вагітності (ХГЛ–позитивний результат) спостерігалось у 62 із 62 жінок (100,0 %), і в усіх випадках відзначалося подальше прогресування вагітності з візуалізацією плідного яйця в порожнині матки (100,0 %). За наявності відхилень рівня ТТГ від норми у групі IA настання вагітності зафіксовано лише у 5 із 9 пацієток (55,6 %), при цьому прогресування вагітності не відбулося в жодному випадку (0 %).

У групі IB ($n=29$) серед жінок із нормальним ТТГ вагітність настала у 20 із 20 пацієток (100,0 %), а її прогресування відзначалося у 18 із 20 випадків

(90,0 %). При відхиленнях ТТГ настання вагітності спостерігалось у 5 із 9 жінок (55,6 %), тоді як прогресування вагітності — лише у 1 із 5 випадків (20,0 %). У контрольній групі (n=61) всі пацієнтки мали нормальний рівень ТТГ (рис. 4.12). Настання вагітності відзначалося у 59 із 61 жінки (96,7 %), а прогресування вагітності — у 50 із 58 випадків (86,2 %).

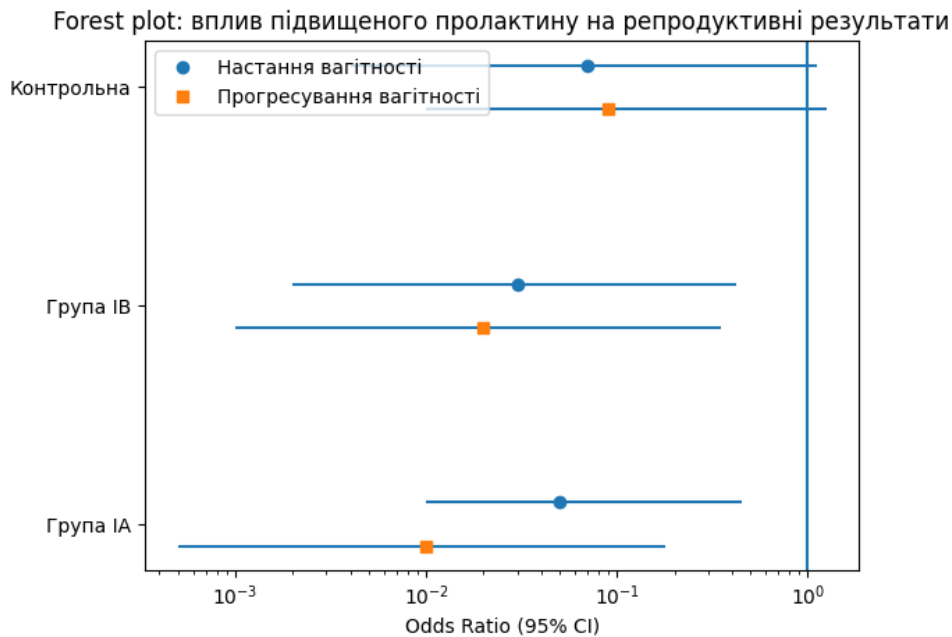


Рис. 4.11 Графік (Forest plot) демонструє, що підвищений рівень пролактину асоціюється зі зниженням шансів як настання, так і прогресування вагітності у всіх досліджуваних групах. Найбільш виражений негативний вплив спостерігається щодо прогресування вагітності, де значення OR є нижчими порівняно з настанням вагітності.

Отримані дані свідчать про суттєве зниження частоти як настання, так і прогресування вагітності при відхиленнях рівня ТТГ, що підкреслює важливу роль тиреоїдного гомеостазу у репродуктивних результатах.

Проведений аналіз дозволив виявити чіткі взаємозв'язки між рівнем окремих гормонів та результатами програм допоміжних репродуктивних технологій. Установлено, що одним із ключових маркерів успішності настання та прогресування вагітності є рівень фолікулоstimулюючого гормону. При

нормальних значеннях ФСГ ймовірність імплантації була у сім разів вищою, а збереження вагітності – у понад п’ятдесят разів вищою, ніж у пацієнток з його підвищенням. Слід підкреслити, що у контрольній групі спонтанних вагітностей частота настання вагітності при нормі ФСГ була ще вищою, що свідчить про певні обмеження навіть оптимальних протоколів ДРТ.

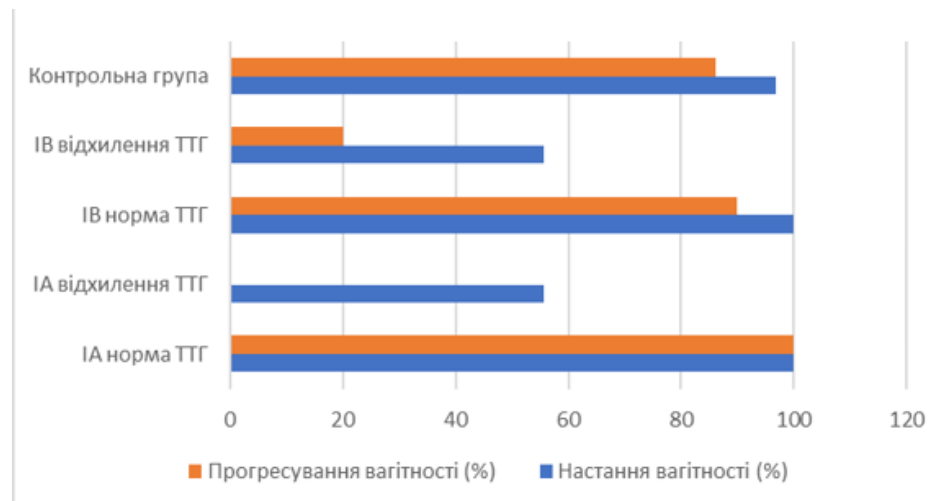


Рис. 4.12 Вплив ТТГ на частоту настання та прогресування вагітності

Подібні тенденції виявлені і щодо лютеїнізуючого гормону. За нормальних його рівнів успішність настання вагітності у програмах ДРТ сягала 85 %, тоді як при гіперсекреції ЛГ знижувалася майже удвічі. Шанси на вагітність у цій групі були у п’ять з половиною разів нижчими. У контрольній когорті жінок із нормальним рівнем ЛГ результати були ще кращими, ніж у групі ДРТ, що підтверджує важливість фізіологічного гормонального балансу.

Особливу увагу заслуговує концентрація естрадіолу. У пацієнток із нормальними його показниками частота прогресування вагітності становила 89 %, тоді як у разі відхилень — лише 11 %. Таким чином, ймовірність благополучного перебігу вагітності у програмі ДРТ зростала майже у сорок разів за умови адекватного рівня естрадіолу. Подібна, хоча й менш виражена, тенденція простежувалася і у контрольній групі.

Найбільш значущий вплив на результат зафіксовано для прогестерону. При нормальних його рівнях у жінок, які проходили ДРТ, вагітність

прогресувала у 97 % випадків, тоді як при зниженні показників – лише у 10 %. Це свідчить про майже двохсоткратне зниження шансів на позитивний результат при дефіциті прогестерону. Аналогічна закономірність простежувалася і серед жінок з природнім настанням вагітності.

Важливу роль відіграє функціональний стан щитоподібної залози. Оптимальним виявився діапазон тиреотропного гормону 0,5–2,5 мМО/л, за якого вагітність наставала та успішно прогресувала у 100 % випадків як у ДРТ, так і у контрольній групі. Відхилення від цього діапазону призводили до суттєвого зниження ефективності: вагітність наступала менш ніж у третини пацієнток, а прогресувала – не більше ніж у 15 %. Це підтверджує необхідність досягнення еутиреозу ще до початку лікування.

Особливо несприятливим фактором виявилася гіперпролактинемія: у жінок із підвищеним рівнем пролактину вагітність наставала лише у 11 % випадків, і жодна з них не прогресувала. Натомість за нормальних показників пролактину результати як у ДРТ, так і у природніх вагітностях були максимально сприятливими.

Рівень антимюллерового гормону також мав прогностичне значення. При його значеннях у межах 1,0–13,34 нг/мл частота настання вагітності перевищувала 75 %, тоді як при низьких концентраціях успішність значно знижувалася.

Таким чином, проведене дослідження засвідчило, що найвагомішими чинниками, які обумовлюють невдачі у програмах ДРТ, є дефіцит прогестерону, підвищений пролактин, порушення функції щитоподібної залози з підвищеним ТТГ та наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази. Навіть при нормальних показниках гормонального профілю результати у групі ДРТ були дещо нижчими, ніж у контрольній когорті, що свідчить про необхідність не лише досягнення оптимальних гормональних параметрів, а й врахування додаткових чинників, у тому числі нутритивних змін, для підвищення ефективності програм.

4.2 Результати оцінки мікроелементного та вітамінного профілю у жінок з безпліддям із застосуванням ДРТ

Мікроелементний та вітамінний статус відіграє значну роль у забезпеченні нормального функціонування репродуктивної системи жінки, регуляції фолікулогенезу, стероїдогенезу та імплантаційних процесів. У пацієнток із безпліддям, особливо при залученні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), оцінка нутритивного профілю є важливою складовою діагностичного алгоритму, оскільки дефіцити окремих мікронутрієнтів можуть впливати на якість ооцитів, ембріонів та результати програми.

У жінок із різними формами безпліддя (ендокринним, трубно–перитонеальним, ендометріоз–асоційованим, зниженим оваріальним резервом) часто виявляють порушення мікроелементного балансу. Найбільш поширеними є дефіцити: цинку, селену, магнію, вітаміну D та фолієвої кислоти. Середні рівні вітамінно–мінеральних показників наведено в табл. 4.2.

Аналіз первинного показника успішності запліднення продемонстрував перевагу пацієнток із нормативними показниками вмісту вітаміну D у всіх групах спостереження: у групі IA частота позитивних результатів ХГЛ при нормальному рівні вітаміну D становила 72%, тоді як при дефіцитних станах цей показник був порівнянним за відсотковим співвідношенням (75%). Більш виражена різниця спостерігалася у групі IB, де частка вагітностей при нормальному рівні вітаміну D склала 52% проти 71% при відхиленнях. Найбільш репрезентативні дані отримано у групі II, де нормативний вміст 25(OH)D корелював із 100% (41/41) частотою настання вагітності, що значно перевищує показник групи з дефіцитом — лише 33% (20/20).

Дослідження вітаміну D при аналізі ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) продемонструвало статистично значущу залежність між рівнем забезпеченості організму вітаміном D (25(OH)D) та частотою настання і прогресування вагітності у пацієнток досліджуваних груп.

Таблиця 4.2

Середні рівні вітамінно–мінеральних показників (M±m)

	Група ІА (n=72)	Група ІВ (n=29)	Контрольна група (n= 61)	Референтні значення
1	2	3	4	5
Вітамін D	61 ± 10*	60 ± 10*	90 ± 12	75–125 нмоль/л
Фолієва Кислота	8,5 ± 2,0	9,0 ± 2,5	8,8 ± 2,3	3.1 – 19.9 нг/мл
Цинк (Zn)	65 ± 8*	70 ± 7*	85 ± 10	70–120 кг/дл
Селен (Se)	45 ± 6*	50 ± 5*	75 ± 8	52 – 120 мкг/л
Магній (Mg)	0,60 ± 0,05*	0,65 ± 0,06	0,85 ± 0,08	0,66 – 1,07 ммоль/л
Феритин (FER)	10 ± 3	12 ± 4	40 ± 10	11,0 – 306,8 нг/мл
Ціанокобаламін (B12)	180±12*	190±9	300±43	180,0 – 914,0 пг/мл

Примітка. *– статистично достовірна різниця між групами, $p < 0,05$

Показник життєздатності ембріона та успішної імплантації виявився критично залежним від метаболічного статусу вітаміну D: у пацієнток з нормальним рівнем вітаміну D у всіх групах зафіксовано високий рівень прогресування вагітності: 92% (група ІА), 93% (група ІВ) та 92% (група контролю). Натомість у групі жінок із відхиленнями показників вітаміну D від норми спостерігалася значно нижча частота візуалізації плідного яйця: у групі ІА цей показник склав лише 33% (5/15), у групі ІВ — 20% (2/10), а у групі контролю— 50% (10/20).

Отримані дані свідчать про те, що наявність відхилень у сироватковій концентрації вітаміну D є несприятливим прогностичним фактором для пролонгації вагітності. Хоча старт вагітності (за рівнем ХГЛ) можливий і за дефіцитних станів, ризик ранніх репродуктивних втрат (відсутність

візуалізації плідного яйця) суттєво зростає при зниженні рівня 25(OH)D. Це підкреслює необхідність прегравідарної підготовки та корекції вітамінного статусу у жінок у програмах ДРТ.

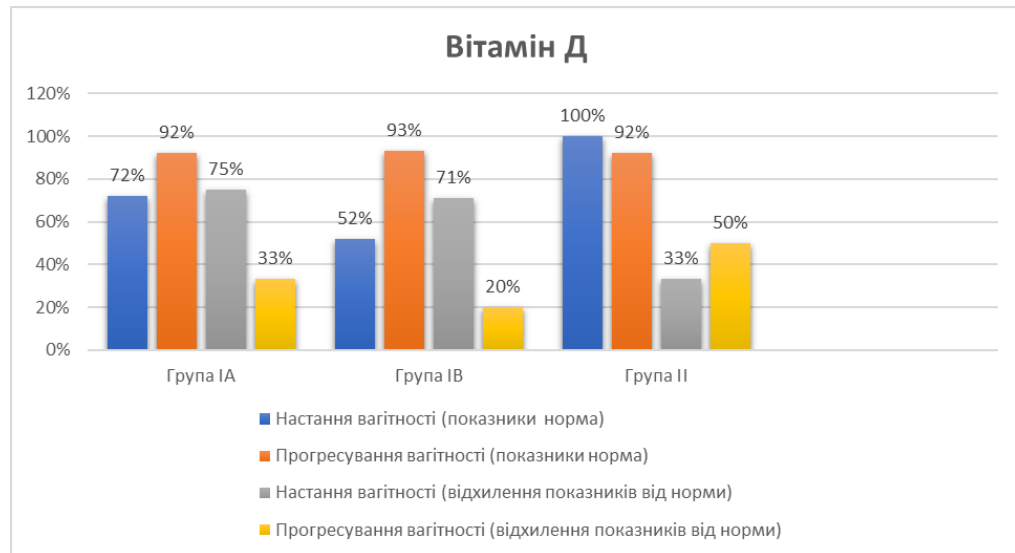


Рис. 4.13 Частота настання та прогресування вагітності при різних рівнях вітаміну Д

При дослідженні вмісту *феритину* як ключового маркера депо заліза в організмі, було виявлено суттєву залежність між його показниками та успішністю імплантації та подальшого розвитку ембріона у пацієнток досліджуваних груп.

Аналіз первинних даних продемонстрував такий розподіл пацієнток із нормальним рівнем феритину: у групі ІА (n=72) нормативний рівень феритину зафіксовано у 69,4% пацієнток (50/72), у групі ІВ (n=29) частка жінок із показниками в межах норми склала 82,8% (24/29), у групі контролю (n=61) переважна більшість пацієнток — 95,1% (58/61) — мали нормативні показники феритину (рис. 4.14).

При нормативних показниках феритину спостерігається надзвичайно високий рівень життєздатності вагітності в усіх досліджуваних групах: група ІА: прогресування зафіксовано у 92% випадків (46/50), група ІВ: успішне прогресування у 100% випадків (24/24), група контролю: стабільне прогресування у 100% випадків (58/58).

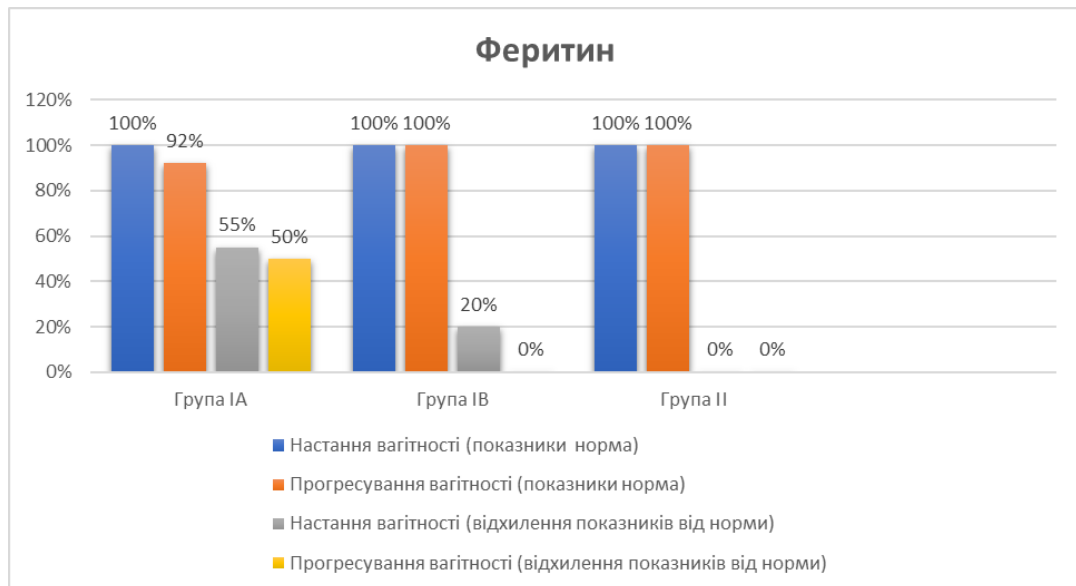


Рис. 4.14 Частота настання та прогресування вагітності при різних рівнях феритину

При відхиленнях від норми (дефіцитні стани): у групі IA лише 50% вагітностей (6/12) продовжували розвиватися, а у групі IB за наявності відхилень не було зафіксовано жодного випадку прогресування вагітності — 0% (0/1). У групі контролю випадки відхилень також супроводжувалися відсутністю прогресування — 0% (0/0 серед підтверджених вагітностей із відхиленнями).

Виходячи з цих даних, можна сформулювати наступну стратегію:

1. Якщо рівень феритину низький (нижче 30–40 нг/мл): рекомендується відкласти перенесення ембріона, оскільки дані групи II показують, що для "здорової" вагітності необхідна 100% норма заліза. Дефіцит заліза (латентний або явний) може призвести до гіпоксії тканин і невдалої імплантації.

2. Пріоритет протоколів: кріопротокол (група IA): вимагає найретельнішої попередньої корекції заліза. Оскільки в цій групі відхилення зустрічаються найчастіше (55%), перед вступом у цикл обов'язкова терапія препаратами заліза протягом 1–3 місяців. Природний цикл (Група IB) є більш фізіологічним. Якщо у пацієнтки стабільно нормальний феритин, цей протокол має високі шанси на успіх, подібні до природного зачаття.

3. Терапевтичне вікно. Для досягнення успіху, аналогічного групі II, цільовим показником для пацієток в ДРТ має бути не просто "нижня межа норми", а рівень, наближений до ваги пацієнтки (але не менше 45–60 нг/мл).

Статистика показує чітку кореляцію: чим ближче показники феритину до 100% норми, тим вища ймовірність настання вагітності без агресивного медичного втручання.

У ході дослідження було проаналізовано роль *селену* як есенціального мікроелемента з антиоксидантними властивостями у забезпеченні успішної імплантації та пролонгації вагітності. Отримані дані вказують на пряму залежність між рівнем Se та життєздатністю ембріона на ранніх термінах.

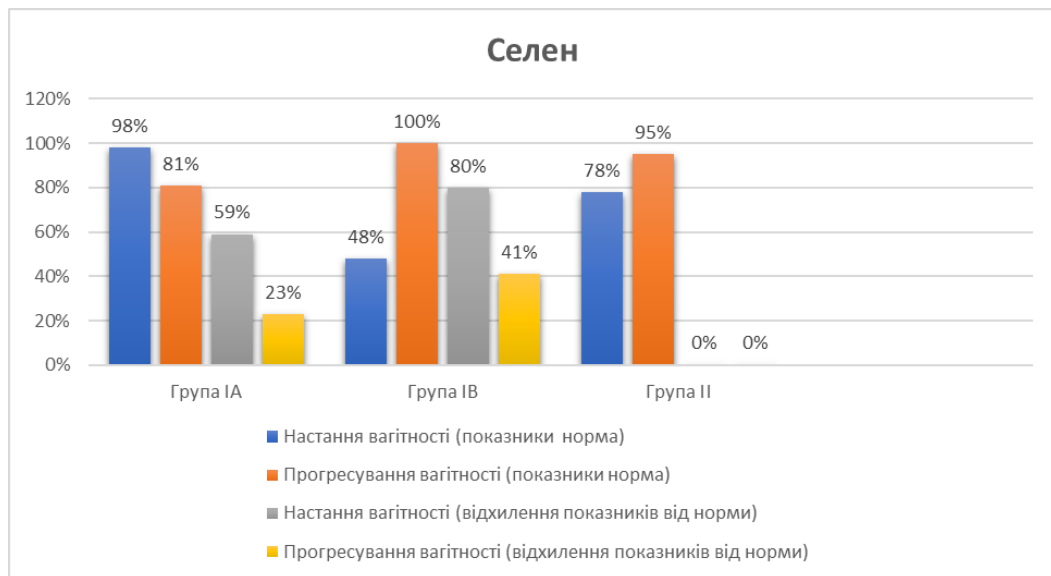


Рис. 4.15 Частота настання та прогресування вагітності при різних рівнях селену

Дослідження рівня мікроелемента селену (Se) у сироватці крові пацієток перед початком циклів ДРТ та при природному зачатті виявило наступні закономірності: у групі IA нормативний рівень селену було зафіксовано у 98% пацієток (49/50) на етапі первинної відповіді, проте значні відхилення від норми спостерігалися у 59% випадків (13/22) у загальній вибірці групи. У групі IB частка жінок із нормальним рівнем селену була значно нижчою і склала лише 48% (14/14) відносно загальної кількості

підтверджених відповідей, при цьому відхилення від норми зустрічалися у переважній більшості — 80% випадків (12/15). У групі контролю показники були найбільш збалансованими: 78% пацієнток (47/61) мали нормативні значення селену вже на момент встановлення факту вагітності (рис. 4.15).

При нормативних показниках Se рівень прогресування вагітності продемонстрував високу позитивну динаміку. У групі IA він склав 81% (40/49), у групі IB досяг абсолютних 100% (14/14), а в групі II — 95% (45/47).

При відхиленнях рівня Se критично вплинуло на розвиток вагітності. У групі IA лише 23% (3/13) вагітностей продовжували прогресувати. У групі IB цей показник склав 41% (5/12).

На основі статистичного аналізу можна сформулювати такі рекомендації: кріопротокол (група IA) є найбільш чутливим до дефіциту селену. Відхилення від норми знижують імовірність прогресування вагітності з 81% до критичних 23%. Прогноз успіху для кріоперенесення вимагає обов'язкової антиоксидантної підготовки та корекції рівня Se для стабілізації рецептивності ендометрію.

Щодо групи IB, то хоча в цій групі спостерігається висока частота відхилень (80%), при досягненні норми селену спостерігається 100% результат прогресування. Це вказує на те, що селен виступає «пусковим механізмом» для успішного розвитку плідного яйця в умовах мінімального медикаментозного навантаження.

Для пацієнток із виявленим дефіцитом селену кріопротокол без попередньої корекції є найменш ефективним. Статус селену виступає значущим прогностичним маркером переходу біохімічної вагітності у клінічну. Для пацієнток, які готуються до природного циклу (IB), нормалізація рівня Se є критичною умовою, тоді як для кріопротоколів (IA) вона виступає інструментом суттєвого підвищення відсотка життєздатних вагітностей.

В ході дослідження було доведено, що *цинк* є критично важливим кофактором ферментативних процесів, що регулюють клітинний поділ та антиоксидантний захист. У межах дослідження було проаналізовано вплив

сироваткової концентрації цинку на результативність різних репродуктивних стратегій.

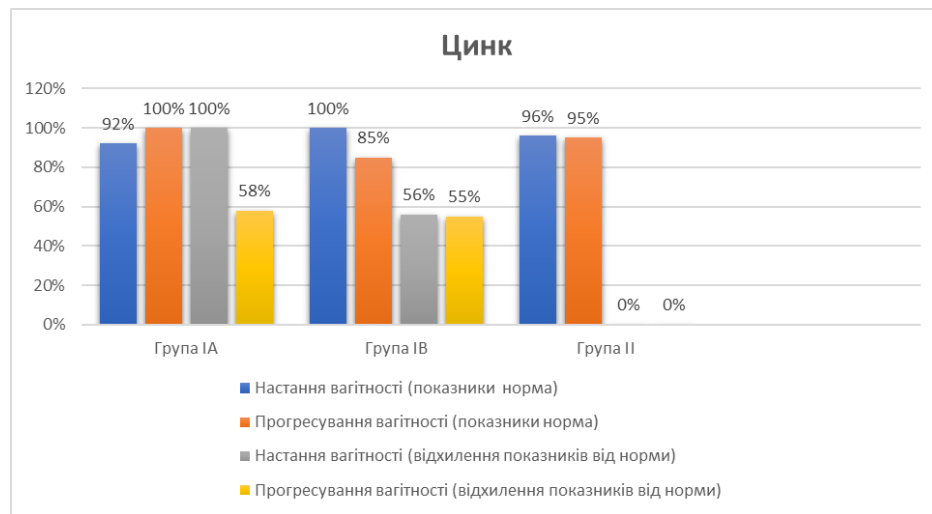


Рис. 4.16 Вплив цинку на частоту настання та прогресування вагітності

У групі ІА нормативний рівень цинку зафіксовано у 92% випадків (51/55). У групі ІВ (природний цикл) цей показник склав 100% (13/13) серед підгрупи з нормальною відповіддю. Група контролю (природна вагітність) продемонструвала високу стабільність — 96% (59/61) пацієнток мали нормативні значення. Найбільш виражені відхилення від норми спостерігалися у групі ІА, де вони охопили значну частину вибірки (17/17 пацієнток у відповідній підкатегорії). У групі ІВ відхилення зафіксовані у 56% випадків (9/16).

При нормативних показниках Zn спостерігається кореляція між нормою цинку та успішним розвитком вагітності. У групі ІА прогресування склало 100% (51/51), у групі ІВ — 85% (11/13), а в групі ІІ — 85% (50/59). Відхилення рівня Zn від норми суттєво знижує життєздатність вагітності. Найнижчий показник прогресування при відхиленнях зафіксовано у групі ІВ — лише 55% (5/9). У групі ІА навіть при відхиленнях рівень прогресування залишився на позначці 58% (10/17) (рис. 4.16).

Кріопротокол (група ІА) демонструє максимальну залежність від норми цинку. Досягнення нормативних показників забезпечує 100% ймовірність

прогресування вагітності. Прогноз для пацієнток у кріоциклі є найбільш оптимістичним за умови попередньої нутритивної підтримки. Дефіцит цинку в цій групі ІВ є найбільш критичним, оскільки він знижує шанси на успіх до 55%. Для цього протоколу важливою є не лише медикаментозна підтримка, а й вихідний стан мікроелементного гомеостазу. Показник у 100% прогресування вагітностей при нормі Zn вказує на те, що кріопротокол є пріоритетним вибором для пацієнток після успішної нутрієнтної корекції. Прогноз для протоколу в природньому циклі є помірним, скільки дефіцит цинку знижує шанси на успішну візуалізацію плідного яйця до 55%, проведення ДРТ у природньому циклі без попереднього моніторингу рівня Zn є недоцільним через високий ризик ранніх репродуктивних втрат. Висока кореляція між нормою цинку та успішним зачаттям у групі контролю свідчить про те, що для жінок із нормальним мікроелементним профілем самостійна вагітність залишається фізіологічно виправданою стратегією з прогнозованим успіхом у 85% випадків.

Статистично підтверджено, що рівень цинку в сироватці крові є надійним предиктором переходу біохімічної вагітності в клінічну. Найбільш виражений позитивний вплив нормативного вмісту Zn спостерігається у кріопротоколах, де він забезпечує максимальну життєздатність ембріона після переносу.

При дослідженні, було доведено, що *магній* є життєво важливим макроелементом, що бере участь у понад 300 ферментативних реакціях, зокрема тих, що регулюють енергетичний обмін та стабільність геному в преімплантаційному періоді. У межах дослідження було проаналізовано вплив сироваткової концентрації магнію на результативність різних репродуктивних стратегій.

Дослідження вмісту магнію в сироватці крові пацієнток виявило значну кореляцію між нормалізацією рівня цього мікроелемента та здатністю організму до підтримки життєздатності вагітності на ранніх термінах.

У групі ІА (кріопротокол) нормативний рівень магнію був зафіксований у 72% пацієток (52/72). У групі ІВ (природний цикл) частка жінок із нормальними показниками склала 100%. У групі контролю показники норми склали 93% (57/61). Найвищий рівень відхилень від норми зафіксовано у групі ІА, де він охопив 90% пацієток (18/20) у відповідній підгрупі. У групі контролю відхилення були мінімальними, але при цьому не супроводжувалися прогресуванням вагітності (0/4).

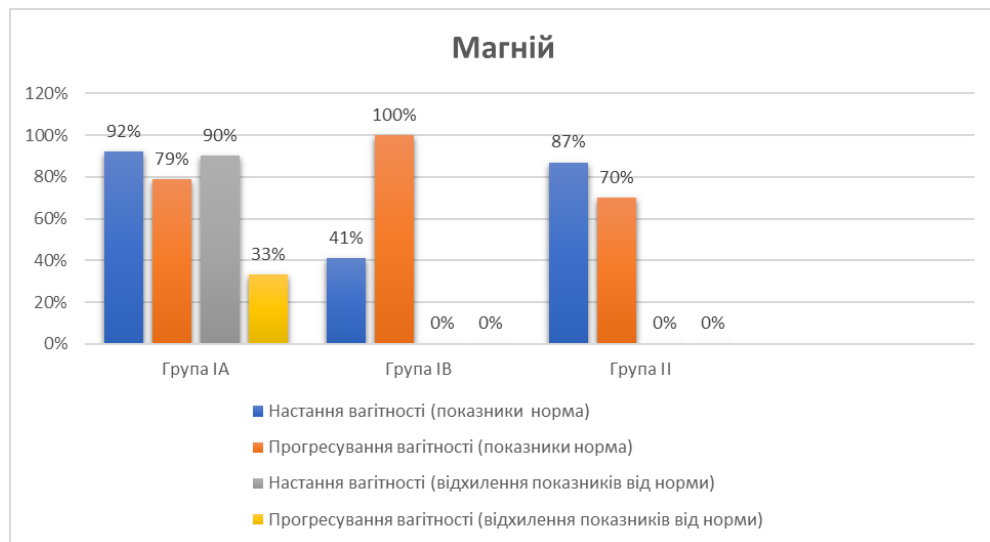


Рис. 4.17 Вплив магнію на частоту настання та прогресування вагітності

Найвищий рівень успішного прогресування зафіксовано у групі ІВ (природний цикл) — абсолютні 100% (12/12). У групі ІА (кріопротокол) цей показник склав 79% (38/48), а у групі контролю (природна вагітність) — 70% (35/50). При відхиленнях рівня Mg від норми критично знижуються шанси на успіх у кріопротоколі. У групі ІА за наявності відхилень лише 33% вагітностей (6/18) продовжували розвиватися. Для груп ІВ та ІІ статистичні дані щодо прогресування за умови відхилень відсутні або дорівнюють нулю (рис. 4.17).

Наявність відхилень знижує шанси на успішне виношування з 79% до 33%. Прогноз для кріопротоколу значно покращується за умови попередньої компенсації дефіциту магнію для зниження ризику ранніх втрат вагітності. Хоча нормальні показники Mg в протоколах з природнім циклом

зустрічаються рідше (41%), їх досягнення гарантує 100% результат прогресування вагітності. Це свідчить про те, що для природного циклу магній є критичним "маркером успіху".

Нормалізація рівня магнію є необхідною передумовою для успішного старту будь-якого протоколу. Пацієнткам із групи ризику рекомендовано орієнтуватися на показники Групи II як на фізіологічний еталон, проте для програм ДРТ (особливо природного циклу) норма Mg є гарантом життєздатності ембріона.

Також, було доведено, що вітамін B12 є критично важливим мікронутрієнтом, що бере участь у синтезі ДНК та процесах метилювання, що безпосередньо впливає на якість ембріонів та успішність їх імплантації. У ході дослідження було проаналізовано сироваткову концентрацію вітаміну B12 та її кореляцію з результативністю програм ДРТ.

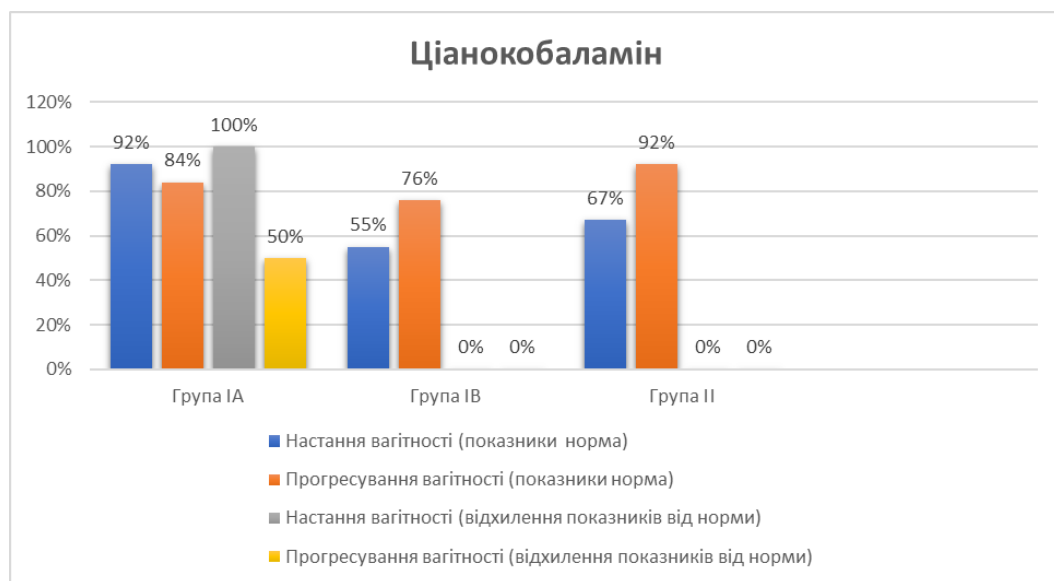


Рис. 4.18 Вплив ціанокобаламіну на частоту настання та прогресування вагітності

На основі отриманих даних встановлено наступні закономірності: група IA: нормативний рівень вітаміну B12 продемонстрував високу частоту позитивного результату ХГЛ — 92% (63/68). Показник прогресування вагітності (візуалізація плідного яйця) при нормальних значеннях склав 84% (53/63). На противагу цьому, при відхиленнях від норми, попри 100% частоту

настання біохімічної вагітності (4/4), рівень прогресування знижувався до 50% (2/4). Група ІВ: у даній групі норма вітаміну В12 була зафіксована у 55% випадків (26/29) на етапі ХГЛ. Частота успішного прогресування вагітності при нормальному нутрієнтному статусі склала 76% (20/26). Група контролю: серед пацієнток із самостійним зачаттям нормативні показники В12 зафіксовані у 67% жінок (41/61). Рівень пролонгації вагітності в цій підгрупі був найвищим і становив 92% (38/41) (рис. 4.18).

Спираючись на статистичні дані, можна сформулювати наступні прогностичні висновки: кріопротокол (група ІА) демонструє стабільно високий прогноз успіху при нормалізації рівня В12. Проте виявлені відхилення асоціюються з двократним зростанням ризику зупинки розвитку вагітності після позитивного ХГЛ (зниження з 84% до 50%), що робить прегравідарну корекцію В12 обов'язковою для цієї групи. Протокол у природному циклі (група ІВ): прогноз успіху є помірно високим (76%) за умови дотримання нормальних показників вітаміну. Враховуючи нижчу частку пацієнток із нормою В12 у цій групі порівняно з кріопротоколом, моніторинг даного показника є критичним для запобігання репродуктивним втратам. Самостійна вагітність (група контролю): Найкращий прогноз пролонгації (92%) спостерігається при природному зачатті на фоні нормального рівня ціанокобаламіну, що підкреслює фізіологічну важливість вітаміну для виношування.

Статистично доведено, що рівень вітаміну В12 є значущим предиктором життєздатності ембріона. Найбільш виражений негативний вплив дефіциту зафіксовано у кріопротоколах (ІА), де шанси на успішну візуалізацію плідного яйця падають майже вдвічі при відхиленні від норми

В процесі дослідження доведено, що вітамін В9 відіграє ключову роль у процесах реплікації ДНК та забезпеченні адекватного метилювання геному на ранніх етапах ембріогенезу. Важливою особливістю проведеного дослідження стало те, що у пацієнток досліджуваних груп не було зафіксовано відхилень показників фолієвої кислоти від норми. Такий статистичний результат

пояснюється високим рівнем комплаєнсу пацієнток та обов'язковим призначенням прегравідарного прийому препаратів фолієвої кислоти на етапі підготовки до репродуктивних циклів.

За умов відсутності дефіциту вітаміну B9 у всіх групах спостереження було зафіксовано наступні показники успішності: група IA: нормативні показники B9 зафіксовані у 76% жінок (55/72) на етапі настання вагітності.

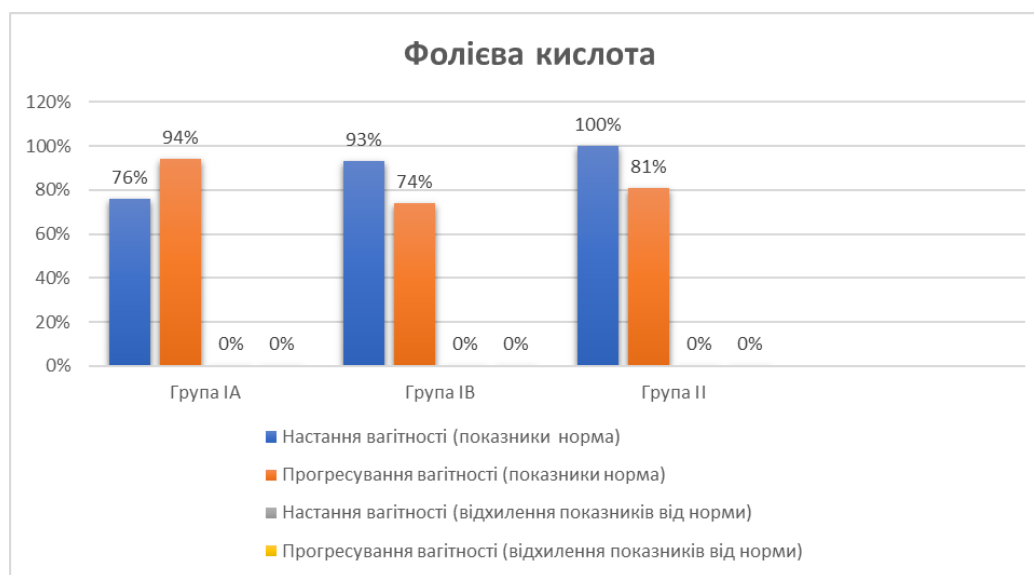


Рис. 4.19 Вплив ціанокобаламіну на частоту настання та прогресування вагітності

Рівень прогресування вагітності (візуалізації плідного яйця) при цьому виявився найвищим серед усіх досліджуваних мікронутрієнтів у даній групі — 94% (52/55). Група IB: у даній групі охоплення нормативними показниками B9 склало 93% (27/29). Ефективність прогресування вагітності становила 74% (20/27). Група контролю: у жінок із самостійним зачаттям показники норми вітаміну B9 спостерігалися у 100% випадків (61/61). Частота успішної пролонгації вагітності у цій групі склала 81% (50/61).

Відсутність випадків дефіциту B9 дозволяє стверджувати, що стабільний фолатний статус є базисною умовою для успішного переходу від біохімічної до клінічної вагітності. Група IA демонструє найвищий рівень прогнозованої успішності (94% прогресування) при забезпеченні

нормативного фолатного фону. Це підтверджує, що для пацієнток у кріоциклах прегравідарна підготовка фолатами є критично важливим чинником, який дозволяє практично нівелювати ризик ранніх репродуктивних втрат, пов'язаних із дефектами нейруляції та поділу клітин. Групи ІВ та ІІ: високі показники життєздатності ембріонів (74% та 81% відповідно) на фоні відсутності дефіциту В9 підтверджують доцільність широкого впровадження фолатної підтримки для всіх категорій пацієнток.

Проведений статистичний аналіз вітамінно–мікроелементного статусу у жінок із безпліддям та у пацієнток контрольної групи достовірно підтвердив його визначальний вплив на ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій та життєздатність ранньої вагітності. У групах пацієнток із безпліддям (ІА та ІВ) середні рівні вітаміну D, цинку, селену, магнію та ціанокобаламіну були статистично значуще нижчими порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про наявність системного нутритивного дисбалансу у даного контингенту жінок.

Встановлено, що нормативний рівень вітаміну D асоціювався зі значно вищою частотою прогресування вагітності в усіх групах спостереження: 92% у групі ІА, 93% у групі ІВ та 92% у контрольній групі, тоді як за умов дефіциту частота пролонгації знижувалася до 33%, 20% та 50% відповідно ($p < 0,05$). У контрольній групі частота настання вагітності при нормальному рівні 25(ОН)D становила 100% (41/41) проти 33% (20/20) при відхиленнях від норми, що підтверджує високу прогностичну значущість даного показника.

Аналіз показників феритину продемонстрував абсолютну залежність життєздатності вагітності від адекватного депо заліза. При нормативних значеннях феритину прогресування вагітності становило 92% у групі ІА, 100% у групі ІВ та 100% у контрольній групі, тоді як при дефіциті цей показник знижувався до 50% у групі ІА та 0% у групах ІВ і контролю ($p < 0,05$). Отримані дані дозволяють розглядати рівень феритину як критичний предиктор успішної імплантації та раннього ембріонального розвитку.

Статистично значущу асоціацію з прогресуванням вагітності також продемонстрував рівень селену. За умов нормативних показників Se частота пролонгації вагітності становила 81% у групі ІА, 100% у групі ІВ та 95% у контрольній групі, тоді як при дефіциті знижувалася до 23% та 41% у групах ІА та ІВ відповідно ($p<0,05$). Аналогічна тенденція виявлена для цинку: при нормативному рівні Zn прогресування вагітності досягало 100% у групі ІА, 85% у групі ІВ та 85% у контрольній групі, тоді як при відхиленнях цей показник знижувався до 58% та 55% відповідно ($p<0,05$).

Магній продемонстрував особливо виражений вплив на результати кріопротоколів. За умов нормального рівня Mg частота прогресування вагітності у групі ІА становила 79%, тоді як при дефіциті знижувалася до 33% ($p<0,05$). У протоколах природного циклу досягнення нормативних значень магнію асоціювалося зі 100% показником пролонгації вагітності, що підкреслює його ключову роль у підтримці раннього гестаційного періоду.

Таблиця 4.3

Зведена таблиця цільових показників та корекції мікронутрієнтів

Мікронутрієнт	Цільовий рівень у сироватці	Схема корекції (прегравідарно)	Пріоритет за групами
Вітамін D	> 30–50 нг/мл	2000–4000 МО / добу	Критично для всіх
Феритин	45–60 нг/мл	Препарати заліза (індивідуально)	Група контролю, ІВ
Цинк	Норматив лабораторії	15–30 мг / добу	Група ІА (Кріо)
Селен	Норматив лабораторії	55–100 мкг / добу	Група ІА (Кріо)
Фолати	> 15 нг/мл	400–800 мкг / добу	Обов'язково для всіх

Рівень ціанокобаламіну також мав статистично значущий вплив на життєздатність вагітності. У групі ІА при нормальних показниках В12 частота прогресування становила 84%, тоді як при відхиленнях від норми знижувалася до 50% ($p < 0,05$). У групі ІВ та контрольній групі нормативні показники В12 асоціювалися з пролонгацією вагітності у 76% та 92% випадків відповідно.

Комплексна оцінка та корекція вітамінно–мікроелементного статусу дала можливість створити схему корекції нутритивного стану пацієнток, які вступають у протоколи ДРТ, що дало змогу підвищити шанси на настання та прогресування більшої кількості вагітностей.

Таким чином, отримані статистичні дані переконливо свідчать, що дефіцит або субоптимальні рівні ключових вітамінів і мікроелементів достовірно знижують ефективність програм ДРТ та підвищують ризик ранніх репродуктивних втрат.

4.3 Результати оцінки морфологічної верифікації вузлових утворень щитоподібної залози категорії BIRADS 3 та 4 у жінок з безпліддям із застосуванням ДРТ

Для пацієнток із безпліддям, які готуються до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), ключове значення має ретельна оцінка стану ЩЗ з метою виключення ризику злоякісних процесів, що можуть впливати як на перебіг вагітності, так і на загальний прогноз здоров'я.

У межах підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) було проведено комплексне обстеження 77 жінок із безпліддям, яким планувалося включення до протоколів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Усі пацієнтки мали вузлові утворення щитоподібної залози, класифіковані за системою TIRADS категорій TIRADS 3 (низький ризик малігнізації за візуальними ознаками) та TIRADS 4 (помірний ризик), що потребувало подальшої морфологічної верифікації. З метою уточнення характеру вузлових утворень усім 77 жінкам була виконана тонкоголкова

аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) з подальшим цитологічним дослідженням перед допущенням у протокол ЕКЗ.

Ультразвукова картина доброякісних утворень зачасти описувалась як гетерогене, кістозно–солідне гіповаскулярне утворення з чіткими, рівними контурами, горизонтальної спрямованості, переважно гіповаскулярне з перинодальним кровоплином.

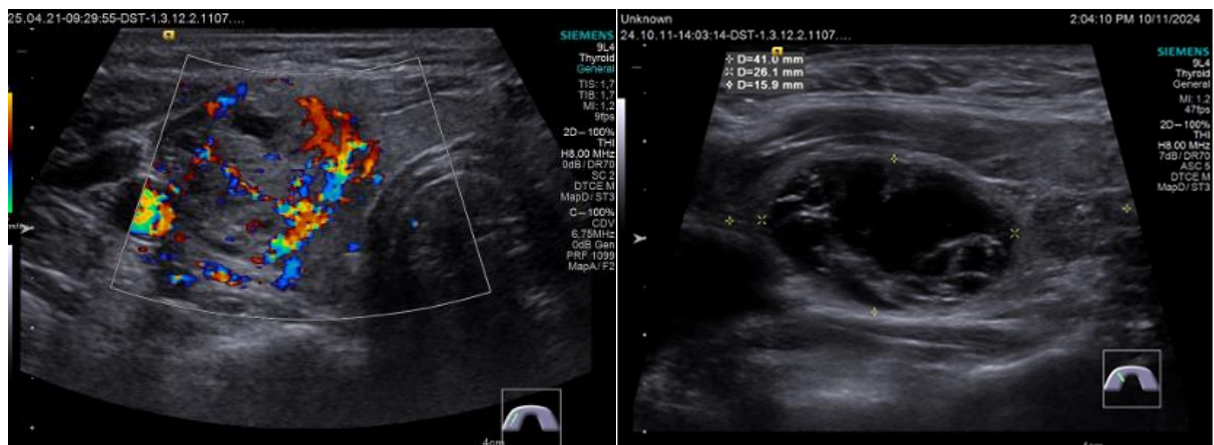


Рис. 4.20 УЗД картина категорії TIRADS 3. Цитологічний висновок: вузловий зоб з кістозною дегенерацією

За результатами морфологічного дослідження, злоякісні новоутворення (ЗН) були діагностовані у 26 пацієток (33,8%) із загальної когорти. Розподіл випадків малігнізації відповідно до ультразвукових характеристик представлено у таблиці 4.4.

Для оцінки зв'язку між категорією візуалізації за системою TIRADS та ризиком виявлення злоякісного процесу нами було проведено статистичний аналіз із застосуванням критерію χ^2 Пірсона та розрахунком показника відношення шансів (ВШ). При порівнянні груп TIRADS 3 та TIRADS 4 встановлено, що частота малігнізації у групі TIRADS 4 була достовірно вищою (47,2% проти 21,9%, $p < 0,05$). Проте, виявлення 9 випадків раку (34,6% від усіх верифікованих злоякісних утворень) у пацієток категорії TIRADS 3 вказує на недостатню прогностичну потужність лише ультразвукової оцінки у жінок із безпліддям. Розрахунок відношення шансів

(Odds Ratio) показав, що наявність ознак TIRADS 4 підвищує ризик виявлення раку ЩЗ у 3,2 рази порівняно з TIRADS 3 (ВШ = 3,2; 95% ДІ: 1,2–8,5). Однак висока частота «пропущених» злоякісних процесів у категорії низького ризику (TIRADS 3) свідчить про необхідність морфологічної верифікації як «золотого стандарту» перед початком гормональної стимуляції.

Таблиця 4.4

Частота виявлення злоякісних утворень залежно від категорії TIRADS

Категорія TIRADS	Загальна кількість жінок (n=77)	Кількість виявлених злоякісних утворень (n=26)	% малігнізації у групі
TIRADS 3	41	9*	21,9%
TIRADS 4	36	17*	47,2%

Таблиця 4.5

Зведена морфологічна структура утворень ЩЗ у жінок із безпліддям

Морфологічний діагноз	TIRADS 3 (n=9)	TIRADS 4 (n=17)	Всього (n=26)
Папілярна карцинома	3	9	12
Фолікулярна неоплазія / мікрофолікулярна пухлина	4	3	7
Пухлини з В–клітин (Гюртле)	0	2	2
Пухлини з А–клітин	0	1	1
Аденоматозний вузол з атипією	2	2	4

Детальний аналіз 9 випадків, що потребували особливої клінічної уваги у групі TIRADS 3 (де за даними УЗД очікувався низький ризик малігнізації), виявив значну гетерогенність морфологічних форм. Розподіл за цитологічною класифікацією Bethesda та гістологічними типами представлено нижче (табл. 4.5).

Серед 9 пацієнок категорії TIRADS 3 із патологічними результатами ТАПБ були діагностовані:

1. Папілярна карцинома (Bethesda VI) — 3 випадки (33,3% серед патологічних знахідок даної групи). Виявлення класичної папілярної карциноми в утвореннях, що мали ультразвукові ознаки категорії TIRADS 3, підкреслює підступність перебігу раку ЩЗ у жінок репродуктивного віку. Ці випадки потребували негайного відстрочення програми ДРТ та направлення пацієнок на хірургічне лікування (тиреоектомію).

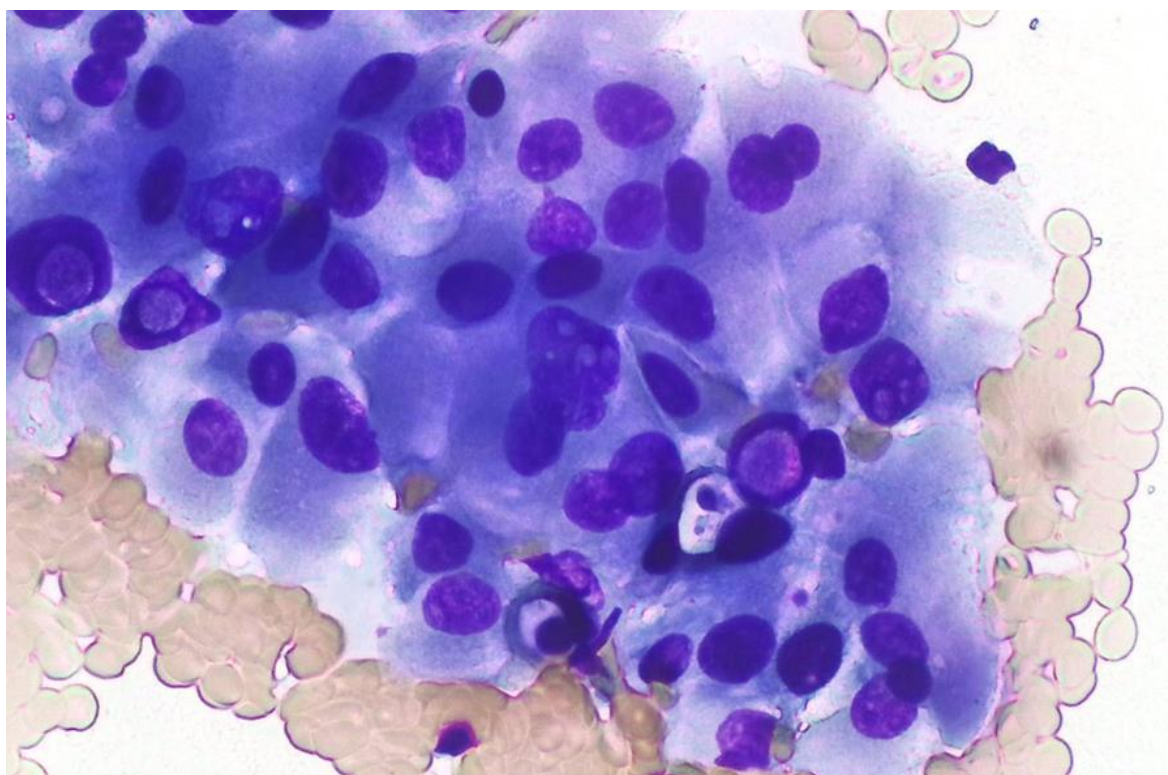


Рис. 4.21 Цитограма пунктату папілярної карциноми щитоподібної залози (Bethesda–6). Забарвлення за Романовським–Гімза. Збільшення x400.

2. Фолікулярна неоплазія/пухлини мікрофолікулярної будови (Bethesda IV) — 4 випадки (44,4%). Дана категорія є найбільш дискусійною, оскільки цитологічне дослідження не дозволяє диференціювати доброякісну аденому від фолікулярної карциноми. Враховуючи майбутню стимуляцію суперовуляції та ризик гестаційної проліферації, ці пацієнтки були віднесені до групи високого ризику з рекомендацією діагностичної гемітиреоїдектомії до моменту вступу в протокол ЕКЗ.

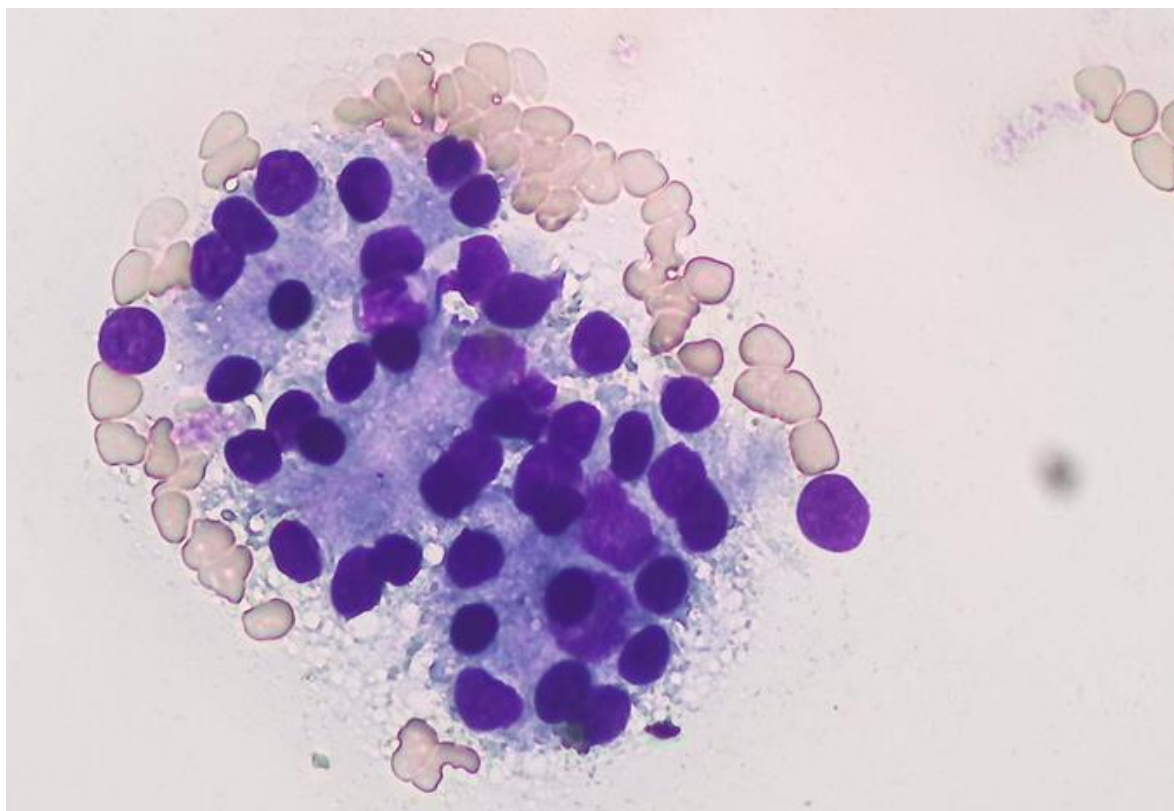


Рис. 4.22 Цитограма пунктату пухлини мікрофолікулярної будови (фолікулярної неоплазії, Bethesda–4) щитоподібної залози. Забарвлення за Романовським–Гімза. Збільшення x400.

3. Аденоматозний вузол з атипією невизначеного значення (Bethesda III) — 2 випадки (22,2%). Наявність клітинної атипії в аденоматозних вузлах вимагала тимчасового відстрочення програм ДРТ для проведення повторного пункційного дослідження через 3 місяці або імуноцитохімічного аналізу.

Таким чином, у 7,3% від загальної кількості обстежених жінок (3 пацієнтки з папілярною карциномою із 41 особи з TIRADS 3) було виявлено прямі показання до онкологічної операції, а ще у 14,6% (6 пацієнток з неоплазіями та атипією) виявлено стани, що потребували радикального уточнення діагнозу. Отримані дані демонструють, що навіть у категорії TIRADS 3, яка за загальносвітовими рекомендаціями часто підлягає лише динамічному спостереженню, рівень верифікованої онкопатології серед жінок з безпліддям склав 21,9%. Це обґрунтовує необхідність проведення ТАПБ усім жінкам з вузловими утвореннями ≥ 1 см (або менше за наявності факторів ризику), які планують використання ДРТ, незалежно від «доброякісного» вигляду вузла за даними УЗД.

Категорія TIRADS 4 за даними ультразвукового дослідження розцінювалася як така, що має помірну підозру на малігнізацію. Проведення ТАПБ у цій групі дозволило верифікувати злоякісні та потенційно злоякісні процеси у 17 пацієнток (що склало 65,4% від усіх виявлених випадків патології ЩЗ у досліджуваній когорті).



Рис. 4.23 УЗ–картина утворення ЩЗ: вузлове солідне ізоехогенне утворення округло–овальної форми, з відносно чіткими, місцями дещо нерівними контурами, неоднорідної структури, з наявністю дрібнозернистих ехо (+) внутрішніх ехосигналів, вертикальної орієнтації. TI–RADS 4

Морфологічна структура виявлених утворень у групі TIRADS 4 характеризувалася наступними показниками:

1. Папілярна карцинома (Bethesda VI) — 9 випадків. Це найчисленніша група серед пацієток із TIRADS 4 (52,9% від патологічних знахідок групи). Висока частота виявлення прямого раку ЩЗ у цій категорії підтверджує необхідність негайного виключення пацієток із протоколу ДРТ до моменту проведення тиреоїдектомії та досягнення онкологічного контролю.

2. Фолікулярні неоплазії/пухлини мікрофолікулярної будови (Bethesda IV) — 3 випадки. Ці результати трактувалися як прогностично несприятливі, оскільки мікрофолікулярна перебудова тканини часто корелює з фолікулярним раком, який має тенденцію до прогресування на фоні гормональних змін, характерних для стимуляції яєчників.

3. Пухлини з В–клітин (клітин Гюртле) — 2 випадки. Виявлення онкоцитарних пухлин (В–клітинних неоплазій) є серйозним клінічним викликом, оскільки ці новоутворення часто демонструють меншу чутливість до терапії радіоактивним йодом у майбутньому та потребують радикального хірургічного підходу перед плануванням вагітності.

4. пухлина з А–клітин — 1 випадок. Дана знахідка доповнює спектр морфологічних змін, що вимагають обов'язкового оперативного етапу лікування до початку репродуктивних заходів.

5. аденоматозний вузол з атипією (Bethesda III) — 2 випадки. Наявність атипії у пацієток із візуальними ознаками TIRADS 4 розцінювалася нами як стан із високим ризиком недооцінки злоякісного потенціалу, що також слугувало підставою для відстрочення вступу в програму ДРТ.

Таким чином, сумарна частка злоякісних та передпухлинних процесів у пацієнток, які готувалися до ДРТ, виявилася клінічно значущою у обох групах. Однак, якщо для категорії TIRADS 4 морфологічне підтвердження є очікуваним, то результати групи TIRADS 3 (де кожен п'ятий вузол виявився патологічним) свідчать про критичну необхідність перегляду існуючих протоколів допуску до ЕКЗ.

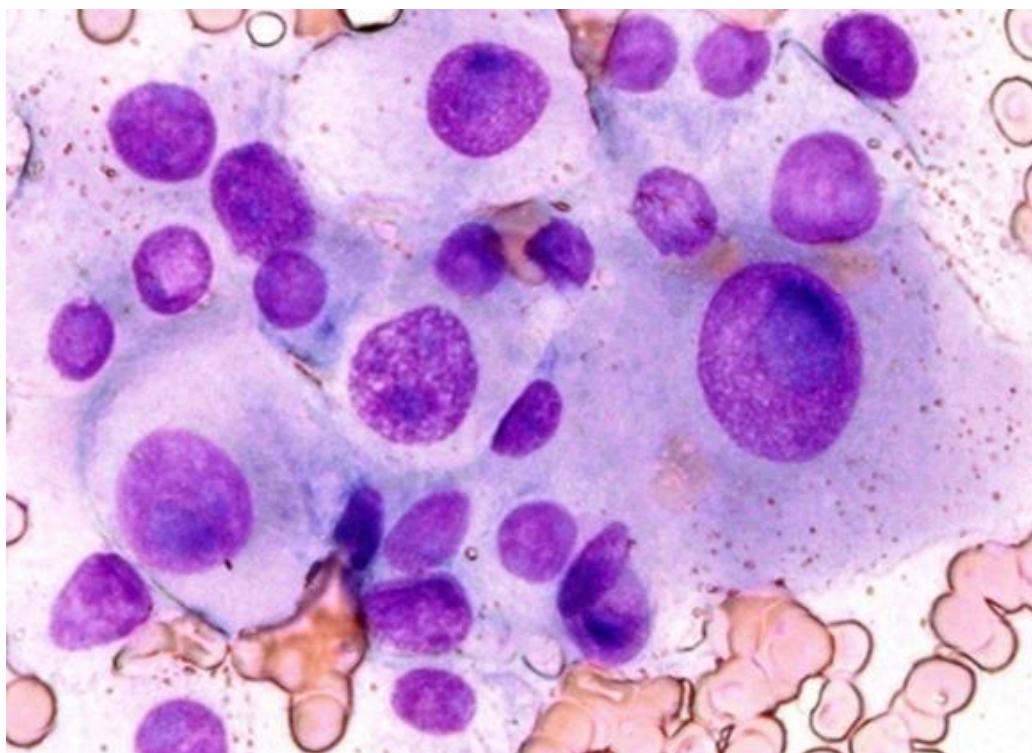


Рис. 4.24 Цитограма пунктату онкоцитарної пухлини (пухлини з Б–клітин, Bethesda–4) щитоподібної залози. Забарвлення за Романовським–Гімза. Збільшення x400.

На основі отриманих результатів нами розроблено модель стратифікації пацієнток, що готуються до ДРТ, за рівнем онкологічного ризику. Це дозволяє оптимізувати тактику ведення та забезпечити персоніфікований підхід.

Було встановлено, що при низькому ризику малігнізації з цитологічним висновком Bethesda II (доброякісний процес), пацієнтки допускаються до протоколу ДРТ без обмежень, але за умов контролю УЗД через 6–12 місяців. При середньому ризику з цитологічним висновком Bethesda III–IV

(фолікулярні зміни неясної значущості) рекомендовано тимчасове відстрочення від застосування ДРТ, консультація онкохірурга, за необхідності — діагностична гемітиреоїдектомія. Щодо високого ризику при категорії TIRADS 4–5 з цитологічним висновком Bethesda V–VI (підозра на рак або рак), то пацієнтки недопускаються до програм ДРТ до моменту радикального хірургічного лікування та досягнення стійкої ремісії.

Таблиця 4.6

**Модель стратифікації пацієнток перед ДРТ за результатами
морфологічної верифікації утворень ЩЗ**

Група ризику	Морфологічний висновок (Bethesda)	Прогностична значущість	Клінічне рішення щодо ДРТ
Низький	Bethesda II (Доброякісний вузол)	Ризик малігнізації < 3%	Допуск дозволено. Моніторинг ЩЗ під час вагітності.
Середній	Bethesda III, IV (Фолікулярна неоплазія)	Ризик малігнізації 15–30%	Тимчасове відстрочення. Повторна біопсія або гемітиреоїдектомія.
Високий	Bethesda V, VI (Підозра на рак / Рак)	Ризик малігнізації 75–99%	Недопущення (відмова). Радикальне лікування онкопатології.

Необхідність тимчасового відстрочення або повної заборони на вступ у протокол ДРТ у разі виявлення патологічних утворень (Bethesda V–VI або підозрілих категорій при TIRADS 4) ґрунтується на наступних положеннях:

— ризик прогресування: гіперстимуляція яєчників призводить до високих рівнів естрадіолу, що може виступати стимулятором росту для диференційованого раку ЩЗ.

— тератогенний вплив та ускладнення: хірургічне втручання або радіойодтерапія, які можуть знадобитися після маніфестації пухлини під час вагітності, несуть високі ризики для плода та матері.

— етично–соціальний аспект: пріоритетом ДРТ є не лише настання вагітності, а й народження здорової дитини здоровою матір'ю.

Виявлення 9 випадків раку (34,6%) у групі TIRADS 3 підтверджує нашу гіпотезу, що прегравідарна підготовка жінок із безпліддям потребує більш агресивної діагностичної тактики щодо щитоподібної залози. Морфологічна верифікація є обов'язковим етапом перед ДРТ для виключення раку ЩЗ та запобігання ускладненням під час гестації.

4.4 Оцінка результатів ультразвукових досліджень уражень молочних залоз у жінок з безпліддям при застосуванні додаткових репродуктивних технологій

Обстеження пацієнток включало клініко–анамнестичний аналіз факторів ризику, ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз у В–режимі з доплерографією (КДК), мамографію та морфологічну верифікацію у випадках підозри на проліферативні або злоякісні процеси. На етапі підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) особлива увага приділяється сонографічному скринінгу молочних залоз. Це зумовлено високим гормональним навантаженням під час стимуляції суперовуляції, що може виступати тригером для прогресування існуючої патології.

У дослідження було включено 88 пацієнток із виявленими вогнищевими утвореннями молочних залоз. Розподіл за категоріями BI–RADS (Breast Imaging–Reporting and Data System) та результати подальшої морфологічної верифікації представлено у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Співвідношення категорій BI–RADS та результатів патогістологічного дослідження (абс.ч.,%)

Категорія BI–RADS	Кількість хворих (n)	Доброякісні зміни (abs/%)	Злоякісні зміни (abs/%)
BI–RADS 3	11	11 (100%)	0 (0%)
BI–RADS 4	77	68 (88,3%)	9 (11,7%)
Всього	88	79 (89,8%)	9 (10,2%)

Категорія 4 є найбільш гетерогенною. Для уточнення прогностичної значущості ми проаналізували структуру доброякісних змін у 68 пацієнток цієї групи залежно від підкатегорій (4А, 4В, 4С) (табл. 4.8).

На основі отриманих даних нами розроблена модель стратифікації пацієнток перед вступом у протокол ЕКЗ:

- група низького ризику (BI–RADS 3): ризик малігнізації < 2%. Рекомендовано: динамічне спостереження (через 3–6 місяців) або вступ у програму ДРТ після консультації мамолога;
- група середнього ризику (BI–RADS 4А, 4В): ризик 2–50%. Обов’язкова ТАБ або core–біопсія. Допуск до ДРТ можливий лише після отримання доброякісного гістологічного заключення та видалення утворення (за показаннями)
- група високого ризику (BI–RADS 4С, 5): ризик > 50%. Термінова морфологічна верифікація. При підтвердженні раку — абсолютне протипоказання до ДРТ до завершення спеціалізованого лікування.

Обґрунтування клінічної тактики базується на принципі онкологічної безпеки (табл. 4.9):

- тимчасове відстрочення: пацієнтки з BI–RADS 3, якщо утворення має тенденцію до росту або пацієнтка має обтяжений сімейний анамнез

(відстрочення на час проведення верифікації), пацієнтки з BI–RADS 4A, 4B, 4C до моменту отримання результатів патогістологічного дослідження. У разі виявлення проліферативних форм мастопатії (з атипією) — відстрочення на період проведення консервативної терапії або хірургічного лікування.

- недопущення до програм ДРТ: виявлення злоякісного новоутворення (у нашому дослідженні — 11,7% групи BI–RADS 4). Такі пацієнтки скеровуються до онкоцентру. Питання про ДРТ (кріоконсервація ооцитів до початку хіміотерапії) вирішується консиліумом.

Таблиця 4.8

Розподіл доброякісних гістологічних висновків у групі BI–RADS 4
(абс.ч.,%)

Підкатегорія	Відсоток (%)	Абсолютна кількість (abs)	Прогноз ризику
BI–RADS 4A	36%	24	Низька підозра на малігнізацію
BI–RADS 4B	42%	29	Середня підозра на малігнізацію
BI–RADS 4C	22%	15	Висока підозра на малігнізацію

На основі отриманих даних (де у 11,7% пацієнток групи BI–RADS 4 було підтверджено малігнізацію), розроблено диференційований підхід, що включає обов'язкову морфологічну верифікацію та подальшу маршрутизацію.

Підкатегорія BI–RADS 4A, оскільки мала низький ступінь підозри на малігнізацію та складала лише 36% від доброякісних утворень, потребувала тонкогolkової аспіраційної біопсії (ТАБ) або трепан–біопсії (залежно від сонографічної структури). При підтвердженні фіброаденоми або простої кіст було рекомендовано допустити пацієнтку до програми ДРТ, за умови

контрольного УЗД після завершення протоколу стимуляції та у разі настання вагітності (у I триместрі). Термін відстрочення 2–4 тижні допускався за умов окування висновку з приводу результатів морфологічної верифікації та отримання висновку мамолога.

Підкатегорія BI–RADS 4B, маючи середній ступінь підозри на малігнізацію та складаючи 42% випадків від усіх виявлених доброякісних утворень, потребувала виключно трепан–біопсії (core–biopsy) для отримання гістологічного стовпчика тканини. При виявленні проліферативних процесів з атипією або склерозуючого аденозу, було рекомендовано тимчасове відстрочення від програми ДРТ та при необхідності рекомендовано секторальну резекцію (лікувально–діагностичну). При отриманні результату "доброякісна зміна без проліферація» було рекомендовано допустити до програми ДРТ після консультації мамолога–онколога. Допускався термін відстрочення 1–3 місяці у разі потреби хірургічного лікування та реабілітації.

Підкатегорія BI–RADS 4C, яка в свою чергу мала високий ступінь підозри на малігнізацію та складала 22% від усіх виявлених утворень, потребувала обов'язкової морфологічної верифікації (трепан–біопсія з маркуванням зони ураження). Незалежно від результату біопсії (через високий ризик хибнонегативного результату при 4C), пацієнтка підлягала ретельному мультидисциплінарному консилиуму. При підтвердженні раку (9 випадків у нашому дослідженні) не рекомендовано допущення до програм ДРТ. Також в даному випадку застосовувався особливий протокол "Oncofertility" (кріоконсервація ооцитів/ембріонів за спеціальним протоколом з використанням інгібіторів ароматази) до початку хіміо– чи променевої терапії.

Тимчасове відстрочення (на період від 1 до 6 місяців) є клінічно виправданим кроком, що дозволяє: усунути фактор ризику (хірургічне видалення утворень, що мають потенціал до швидкого росту під впливом високих екзогенних доз естрогенів), провести адекватну терапію (корекція фонового гормонального стану при дифузних змінах з вогнищевими ущільненнями), мінімізувати репродуктивні втрати (виключення випадків,

коли рак молочної залози діагностується вже під час вагітності, що значно ускладнює лікування та погіршує прогноз).

Таблиця 4.9

Диференційований підхід до допуску пацієнок до ДРТ залежно від результатів верифікації

Гістологічне заклучення	Статус допуску до ДРТ	Рекомендована тактика
Доброякісне (без атипії)	Дозволено	Вступ у протокол, УЗД–контроль через 3 міс.
Доброякісне (з атипією)	Відстрочено	Хірургічне видалення, вступ у протокол через 3–6 міс.
Підозра на In situ / Рак	Заборонено (класичний протокол)	Направлення в онкодиспансер, програма збереження фертильності.
Неінформативна біопсія	Відстрочено	Повторна біопсія (трепан) або ексцизійна біопсія.

Застосування системи BI–RADS дозволяє чітко виокремити групу пацієнок (10,2% від загальної кількості з патологією), для яких вступ у протокол ДРТ є неможливим через виявлення онкопатології. Морфологічна верифікація є обов'язковим етапом для всіх пацієнок категорії BI–RADS 4, оскільки навіть при підкатегорії 4A ризик злоякісності залишається клінічно значущим у контексті майбутньої гормональної стимуляції. Стратифікація на групи ризику дозволяє оптимізувати потік пацієнок, забезпечуючи доступ до ДРТ для більшості жінок (89,8% з виявленими утвореннями) після підтвердження доброякісності процесу.

В кінцевому результаті, враховуючи всі дані дослідження. нами було сформовано «Вимоги до обстеження та спостереження за пацієнтками, які планують вагітність шляхом ДРТ», які були впровадженні у вигляді локального протоколу в одному із спеціалізованих закладів м.Києва

4.5 Мікробіом піхви у жінок з безпліддям

В процесі дослідження було встановлено, що пацієнтки з різними патогенетичними варіантами ендокринних порушень характеризуються неоднаковим станом вагінального мікробіоценозу. Для детальнішої оцінки запальної реакції слизової піхви проаналізовано частоту виявлення мікроскопічних маркерів запалення (лейкоцити, поверхневий та проміжний епітелій) у підгрупах жінок з ДРТ та у контрольній групі.

Лейкоцити у вагінальних виділеннях є найбільш поширеним маркером запального процесу. У підгрупі ІА (n=72), де пацієнтки проходили кріопротокол на замісній гормональній терапії, нормальний рівень лейкоцитів (до 10 у полі зору) виявлено у 62,5 %, тоді як у підгрупі ІВ (n=29), де використовували кріопротокол у природному циклі, — у 69,0 %.

Підвищений рівень лейкоцитів (10–50 у полі зору) спостерігався у 25,0 % і 24,1 % жінок відповідно, а значне перевищення понад 50 клітин — у 12,5 % пацієнток ІА та 6,9 % у ІВ.

Серед жінок з порушеннями вітамінно–мінерального обміну (табл. 4.X+1) переважали помірні запальні зміни: лейкоцити до 10 у полі зору зустрічалися у 54,2 % і 62,1 % випадків у підгрупах ІА та ІВ відповідно, тоді як підвищений рівень (10–50 у полі зору) — у 30,6 % та 27,6 %. Значно виражена запальна реакція (>50 клітин) фіксувалася рідко — у 15,3 % і 10,3 %.

У пацієнток з утвореннями щитоподібної залози лейкоцитоз у вагінальному мазку виявлявся частіше — у 26,4 % і 20,7 % спостережень відповідно (ІА/ІВ), що підтверджує системний характер запальної реакції на тлі тиреоїдної патології.

Найбільш виражені зміни спостерігалися у жінок з утвореннями молочної залози: кількість лейкоцитів понад 50 у полі зору зафіксована у 18,1 % підгрупи ІА і 34,5 % підгрупи ІВ. Це свідчить про посилення місцевої запальної відповіді у пацієнток з гормонозалежними ураженнями, що супроводжують зниження репродуктивного потенціалу.

У контрольній групі (n=61) переважала нормальна цитологічна картина — 75,4 % жінок мали до 10 лейкоцитів у полі зору, що достовірно відрізнялося від показників основних груп ($p < 0,05$).

Паралельно з кількістю лейкоцитів оцінювалися зміни у клітинному складі епітелію. У більшості пацієнток з ДРТ (підгрупи ІА та ІВ) поверхневий епітелій у помірній кількості виявлявся у 66,7 % та 69,0 %, тоді як його надлишок — у 33,3 % та 31,0 %, що свідчить про помірно виражений запальний процес слизової оболонки піхви (табл. 4.10).

При порушеннях вітамінно-мінерального обміну частка жінок зі значним злущенням поверхневого епітелію становила 36,1 % та 31,0 % (ІА/ІВ), що дещо перевищувало частоту в контрольній групі (23,0 %).

У групі з утвореннями щитоподібної залози переважали жінки з надмірною кількістю поверхневого епітелію — 40,3 % та 37,9 %, що вказує на активацію проліферативних процесів у слизовій під впливом гормональних коливань.

Серед пацієнток з утвореннями молочної залози частота виявлення значної кількості поверхневих клітин досягала 47,2 % у підгрупі ІА та 41,4 % у ІВ, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 23,0 %.

Злущення глибоких шарів епітелію (проміжні і парабазальні клітини) є ознакою більш глибокого запального процесу.

У підгрупах ІА та ІВ з ДРТ такі клітини виявлялися у 30,6 % і 31,0 % випадків, що приблизно вдвічі перевищує частоту у контрольній групі (16,4 %).

Серед жінок з порушенням вітамінно-мінерального обміну частота цього показника становила 34,7 % і 34,5 %, при щитоподібній патології — 29,2

% і 31,0 %, а при утвореннях молочної залози — 27,8 % і 27,6 % (табл. 4.12 і табл. 4.13).

Таблиця 4.10

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з порушеннями гормонального фону (абс.ч.,%)

Лабораторний показник	Підгрупа ІА (n=72)	Підгрупа ІВ (n=29)
Лейкоцитів до 10 в п/з	45 (62,5%)	20 (69,0%)
Лейкоцитів 10–50 в п/з	18 (25,0%)	7 (24,1%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	9 (12,5%)	2 (6,9%)
Епітелій поверхневий у помірній кількості	48 (66,7%)	20 (69,0%)
Епітелій поверхневий у значній кількості	24 (33,3%)	9 (31,0%)
Епітелій проміжний/парабазальний у помірній кількості	22 (30,6%)	9 (31,0%)
Епітелій проміжний/парабазальний у значній кількості	7 (9,7%)	2 (6,9%)

Водночас значна кількість проміжних клітин, що свідчить про активну деструкцію епітелію, фіксувалася переважно у підгрупі ІВ (6,9–20,7 %), що вказує на більш виражену запальну реакцію у жінок із природними циклами стимуляції. У пацієнток із кріопротоколом на ЗГТ (ІА) відносно частіше спостерігались ознаки помірнього запального процесу (лейкоцитів 10–50, більша частка проміжного епітелію). У підгрупі ІВ (природний цикл) показники ближчі до контролю, але все ж дещо вищі за норму. Контрольна група демонструє фізіологічні показники, без виражених ознак запалення.

Таблиця 4.12

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з порушеннями вітамінно–мінерального обміну (абс.ч.,%)

Ознака	Підгрупа ІА (n=72)	Підгрупа ІВ (n=29)
Лейкоцитів до 10 в п/з	39 (54,2%)	18 (62,1%)
Лейкоцитів 10–50 в п/з	22 (30,6%)	8 (27,6%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	11 (15,3%)	3 (10,3%)
Епітелій поверхневий у помірній кількості	46 (63,9%)	20 (69,0%)
Епітелій поверхневий у значній кількості	26 (36,1%)	9 (31,0%)
Епітелій проміжний/парабазальний у помірній кількості	25 (34,7%)	10 (34,5%)
Епітелій проміжний/парабазальний у значній кількості	8 (11,1%)	3 (10,3%)

Проведений аналіз показав, що у жінок, які брали участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій (Група І) і мали порушення гормонального фону, відзначалися різні варіанти стану вагінального мікробіоценозу (табл. 4.14).

У підгрупі ІА (n = 72), де пацієнтки проходили кріопротокол на замісній гормональній терапії, нормальний тип вагінальної флори (І ступінь) за класифікацією Хей–Айсон виявлено у 62,5 % жінок. У підгрупі ІВ (n = 29), де застосовувався кріопротокол у природному циклі, нормальний біоценоз спостерігався суттєво рідше — лише у 37,9 % пацієнток ($p < 0,05$).

Таблиця 4.13

**Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з
утвореннями щитоподібної залози (абс.ч.,%)**

Ознака	Підгрупа ІА (n=72)	Підгрупа ІВ (n=29)
Лейкоцитів до 10 в п/з	28 (38,9%)	15 (51,7%)
Лейкоцитів 10–50 в п/з	25 (34,7%)	8 (27,6%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	19 (26,4%)	6 (20,7%)
Епітелій поверхневий у помірній кількості	43 (59,7%)	18 (62,1%)
Епітелій поверхневий у значній кількості	29 (40,3%)	11 (37,9%)
Епітелій проміжний/парабазальний у помірній кількості	21 (29,2%)	9 (31,0%)
Епітелій проміжний/парабазальний у значній кількості	6 (8,3%)	2 (6,9%)

Проміжний тип флори (ІІ ступінь) визначався у 12,5 % жінок підгрупи ІА та 17,2 % підгрупи ІВ, що свідчить про певну тенденцію до зниження кількості лактобацил у частини пацієнток, особливо в групі з природними циклами стимуляції.

Бактеріальний вагіноз (ІІІ ступінь), який характеризує домінування анаеробної мікрофлори, виявлено у 11,1 % випадків у підгрупі ІА та у 13,8 % жінок підгрупи ІВ.

Найбільш виражені запальні зміни за типом аеробного вагініту (ІV ступінь) фіксувалися у 9,7 % пацієнток підгрупи ІА та у 24,2 % підгрупи ІВ. Таким чином, у пацієнток з природним менструальним циклом частота

аеробного вагініту була майже в 2,5 раза вищою, ніж у жінок, що отримували замісну гормональну терапію ($p < 0,05$).

Таблиця 4.14

Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок з утвореннями молочної залози (абс.ч.,%)

Ознака	Підгрупа ІА(n=72)	Підгрупа ІВ(n=29)
Лейкоцитів до 10 в п/з	29 (40,3%) μ	3 (10,3%) μ
Лейкоцитів 10–50 в п/з	28 (38,9%) μ	16 (55,2%) μ
Лейкоцитів більше 50 в п/з	13 (18,1%) μ	10 (34,5%) μ
Епітелій поверхневий в помірній кількості	10 (13,9%) μ	4 (13,8%) μ
Епітелій поверхневий в значній кількості	34 (47,2%) μ	12 (41,4%) μ
Епітелій проміжний/парабазальний в помірній кількості	20 (27,8%) δ	8 (27,6%) δ
Епітелій проміжний/парабазальний в значній кількості	6 (8,3%) δ	6 (20,7%) δ

* μ — статистично вірогідна відмінність у порівнянні з контрольною групою (Група контролю). δ — статистично вірогідна відмінність між підгрупами ІА та ІВ.

Повна відсутність лактобацил (ступінь 0) реєструвалася рідко — у 4,2 % пацієток підгрупи ІА та 6,9 % у ІВ.

Таким чином, у жінок із порушенням гормонального фону, які проходили лікування безпліддя із застосуванням ДРТ, спостерігається підвищена частота дисбіотичних порушень вагінального мікробіоценозу.

Жінки, що проходили кріопротокол у природному циклі, характеризувалися більш вираженою тенденцією до розвитку аеробного вагініту та бактеріального вагінозу, що може бути наслідком нестабільної гормональної регуляції.

Таблиця 4.15

**Виявлення мікроскопічних маркерів запального процесу у жінок
контрольної групи (абс.ч.,%)**

Ознака	Група контролю (n=61)
Лейкоцитів до 10 в п/з	46 (75,4%)
Лейкоцитів 10–50 в п/з	12 (19,7%)
Лейкоцитів більше 50 в п/з	3 (4,9%)
Епітелій поверхневий в помірній кількості	47 (77,0%)
Епітелій поверхневий в значній кількості	14 (23,0%)
Епітелій проміжний/парабазальний в помірній кількості	10 (16,4%)
Епітелій проміжний/парабазальний в значній кількості	4 (6,6%)

Отримані результати свідчать про важливу роль ендокринного балансу у підтриманні нормального стану вагінальної мікрофлори, а також про доцільність профілактичної корекції гормональних порушень і мікробіоценозу до початку програм ДРТ.

Проведений аналіз стану вагінального мікробіоценозу у пацієнток, які брали участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та мали порушення вітамінно–мінерального балансу, показав наявність різного ступеня вираженості дисбіотичних змін у підгрупах ІА та ІВ.

У підгрупі ІА ($n = 72$), де пацієнтки проходили кріопротокोल на замісній гормональній терапії, нормальний тип вагінальної мікрофлори (І ступінь) за класифікацією Хей–Айсон спостерігався у 47,2 % жінок. У підгрупі ІВ ($n = 29$), де кріопротокол проводився у природному циклі, цей показник був значно нижчим — лише 24,1 % ($p < 0,05$), що свідчить про більшу схильність до дисбіозу за умов фізіологічної гормональної регуляції на тлі дефіциту мікроелементів.

Проміжний тип (ІІ ступінь) флори реєструвався у 27,8 % пацієнток підгрупи ІА та 10,3 % підгрупи ІВ. Цей варіант характеризує зниження кількості лактобацил та зростання умовно–патогенної флори, що може бути зумовлено порушеннями метаболізму вітаміну D, селену чи цинку.

Більш виражені зміни спостерігалися при бактеріальному вагінозі (ІІІ ступінь), який визначали у 13,9 % жінок підгрупи ІА та у 48,3 % пацієнток підгрупи ІВ. Таким чином, частота бактеріального вагінозу у жінок з природними циклами стимуляції перевищувала відповідний показник підгрупи ІА більш ніж утричі ($p < 0,01$), що може бути проявом зниження колонізаційної резистентності слизової піхви при дефіциті мікронутрієнтів.

Аеробний вагініт (ІV ступінь) виявлявся у 6,9 % пацієнток підгрупи ІА та у 13,8 % підгрупи ІВ, а повна відсутність лактобацил (ступінь 0) — у 4,2 % і 3,4 % відповідно.

Отримані дані засвідчують, що у жінок із порушеннями вітамінно–мінерального обміну, особливо в умовах природного циклу, частіше виявляються прояви дисбіозу за типом бактеріального вагінозу або аеробного вагініту, що свідчить про негативний вплив мікронутрієнтного дефіциту на стан вагінальної мікрофлори.

У пацієнток із порушеннями вітамінно–мінерального обміну, які проходять лікування безпліддя із застосуванням ДРТ, спостерігається суттєве зниження частоти нормального типу вагінальної мікрофлори та зростання частоти бактеріального вагінозу і аеробного вагініту.

Жінки, що проходили кріопротокол у природному циклі, мають більш виражену схильність до розвитку анаеробного дисбіозу, що вказує на роль метаболічних дефіцитів та гормональної нестабільності у формуванні патологічних змін вагінального біоценозу.

Отримані результати підкреслюють необхідність попередньої корекції вітамінно–мінерального статусу та підтримання оптимального рівня мікронутрієнтів у пацієнток, які готуються до програм ДРТ, з метою профілактики дисбіотичних порушень і підвищення успішності лікування.

Аналіз мікроскопічних показників вагінальних виділень у пацієнток із доброякісними утвореннями щитоподібної залози, які проходили лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, засвідчив істотні відмінності у стані мікробіоценозу між підгрупами ІА та ІВ.

У підгрупі ІА ($n = 72$), де жінки проходили кріопротокол на замісній гормональній терапії, нормальний тип вагінальної флори (І ступінь) за класифікацією Хей–Айсон спостерігався у 66,7 % пацієнток, що свідчить про збережену кількість лактобацил і стабільний стан мікробіоценозу.

У підгрупі ІВ ($n = 29$), де проводився кріопротокол у природному циклі, цей показник був у два рази нижчим — лише 34,5 % ($p < 0,05$), що може бути наслідком ендокринної дисфункції, пов'язаної з тиреоїдною патологією.

Проміжний тип флори (ІІ ступінь) визначався у 11,1 % жінок підгрупи ІА та 17,2 % підгрупи ІВ, що вказує на часткове зниження домінування лактобацил і перехід до умовно–патогенної флори.

Бактеріальний вагіноз (ІІІ ступінь) реєструвався у 9,7 % пацієнток підгрупи ІА та 13,8 % жінок підгрупи ІВ, а аеробний вагініт (ІV ступінь) — у 9,7 % і 31,0 % відповідно. Частота аеробного вагініту у підгрупі ІВ була втричі вищою, ніж у ІА ($p < 0,01$), що може свідчити про більшу активність запального процесу та порушення місцевого імунного захисту на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

Повна відсутність лактобацил (ступінь 0) виявлена у 2,8 % жінок підгрупи ІА та 3,4 % підгрупи ІВ.

Таким чином, у пацієнток із утвореннями щитоподібної залози спостерігалось зниження частоти нормального типу вагінальної мікрофлори та підвищення частоти бактеріального вагінозу й аеробного вагініту, особливо серед жінок, які проходили лікування у природному циклі (табл. 4.15).

Результати дослідження свідчать, що наявність утворень щитоподібної залози асоційована з порушенням вагінального мікробіоценозу та схильністю до розвитку дисбіотичних змін запального характеру.

У пацієнток, які проходили кріопротокол у природному циклі, частота аеробного вагініту була достовірно вищою, ніж у жінок, які отримували замісну гормональну терапію, що підтверджує роль ендокринних зрушень тиреоїдного походження у формуванні патологічних змін мікрофлори піхви.

Ці результати підкреслюють доцільність комплексної корекції тиреоїдного статусу та мікробіоценозу перед проведенням програм ДРТ для зменшення ризику розвитку запальних процесів і підвищення успішності імплантації.

Проведений аналіз стану вагінального мікробіоценозу у пацієнток, які проходили лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та мали доброякісні утворення молочної залози, показав суттєві відмінності між підгрупами ІА та ІВ.

У підгрупі ІА ($n = 72$), де пацієнтки проходили кріопротокол на замісній гормональній терапії, нормальний тип вагінальної флори (І ступінь) за класифікацією Хей–Айсон визначено у 65,3 % жінок. У підгрупі ІВ ($n = 29$), де протокол здійснювався у природному циклі, цей показник був майже удвічі нижчим — 37,9 % ($p < 0,05$). Така різниця може бути пов'язана з впливом коливань ендогенних гормонів на стабільність мікрофлори піхви.

Проміжний тип (ІІ ступінь) мікрофлори виявлено у 8,3 % жінок підгрупи ІА та 10,3 % підгрупи ІВ, що вказує на незначні зміни у складі лактобацилярної флори без формування вираженого дисбіозу.

Бактеріальний вагіноз (ІІІ ступінь) реєструвався у 11,1 % жінок підгрупи ІА та 13,8 % у підгрупі ІВ, а аеробний вагініт (ІV ступінь) — у 11,1 % та 31,0

% відповідно. У підгрупі ІВ аеробний вагініт спостерігався більш ніж утричі частіше, ніж у жінок підгрупи ІА ($p < 0,01$), що свідчить про зниження колонізаційної резистентності слизової піхви та активацію запальної реакції на тлі гормональної дисфункції.

Випадки повної відсутності лактобацил (ступінь 0) виявлено рідко — у 4,2 % жінок підгрупи ІА та 6,9 % підгрупи ІВ, що загалом відповідає рівню помірного дисбіозу.

Загалом у пацієнток із доброякісними утвореннями молочної залози спостерігалось зниження частоти нормального типу мікрофлори та підвищення частоти аеробного вагініту, особливо серед жінок, які проходили протокол у природному циклі.

Отримані результати свідчать, що наявність доброякісних утворень молочної залози асоційована з порушенням вагінального мікробіоценозу та схильністю до розвитку запальних процесів аеробного типу.

Жінки, які проходили кріопротокол у природному циклі, мали достовірно вищу частоту аеробного вагініту, що може бути пов'язано з нестабільністю естрогенного фону та системними гормональними порушеннями, властивими для даної категорії пацієнток.

Отримані дані підкреслюють важливість оцінки стану молочних залоз та гормонального профілю у жінок, які готуються до програм ДРТ, оскільки наявність таких порушень може супроводжуватись змінами вагінальної мікрофлори, що негативно впливає на репродуктивні результати.

Проведений аналіз стану вагінального мікробіоценозу у жінок контрольної групи ($n = 61$), які мали фізіологічно настання вагітності без використання допоміжних репродуктивних технологій, свідчить про переважання нормального типу вагінальної мікрофлори.

Нормальний тип мікрофлори (І ступінь) за класифікацією Хей–Айсон було виявлено у 67,2 % жінок, що підтверджує збереження достатньої кількості лактобацил та стабільність вагінального біоценозу. Це є характерною

ознакою нормального функціонування гормональної системи та відсутності запальних процесів у статевих шляхах.

Проміжний тип (II ступінь) визначався у 8,2 % обстежених, що може свідчити про початкові ознаки дисбіотичних зрушень без клінічних проявів.

Бактеріальний вагіноз (III ступінь) був виявлений у 9,8 % пацієнток, а аеробний вагініт (IV ступінь) — у 11,5 %. Такі результати свідчать, що навіть у жінок без патологічних станів та за умови спонтанного настання вагітності можливі незначні відхилення від нормального складу вагінальної флори, які, однак, не мають істотного клінічного значення.

Повна відсутність лактобацил (ступінь 0) виявлена лише у 3,3 % жінок контрольної групи, що підтверджує низьку частоту глибоких дисбіотичних порушень серед пацієнток із фізіологічною репродуктивною функцією.

Таким чином, для контрольної групи характерним є домінування нормальної вагінальної флори та мінімальна частота запальних і дисбіотичних змін, що може розглядатися як еталонний показник мікробіоценозу у здорових жінок репродуктивного віку. У жінок із фізіологічною фертильністю нормальний тип вагінальної мікрофлори спостерігається у переважної більшості випадків. Наявність окремих випадків бактеріального вагінозу чи аеробного вагініту не супроводжується клінічно значущими симптомами і не впливає на перебіг вагітності.

Отримані результати підтверджують, що збалансований мікробіоценоз піхви є важливим критерієм репродуктивного здоров'я, а його порушення частіше спостерігаються у пацієнток із гормональними, мікроелементними та тиреоїдними дисфункціями.

4.6 Оцінка ймовірності успішної імплантації у жінок з супутніми захворюваннями та безпліддям, вилікуваним шляхом ДРТ

Ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок з екстрагенітальною патологією та порушеннями гормонального

гомеостазу залежить від комплексного впливу метаболічних та ендокринних чинників на рецептивність ендометрія та якість ембріонів. Нами було проведено аналіз інформаційної значущості ключових гормональних параметрів для прогнозування успішної імплантації та прогресування вагітності.

Під час дослідження було встановлено важливу роль гонадотропних гормонів у прогнозуванні імплантації. Встановлено, що рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) є одним із найбільш вагомих маркерів успішності ДРТ. При нормальних значеннях ФСГ ймовірність успішної імплантації була у 7 разів вищою, ніж у пацієток з його підвищенням. Шанси на збереження та прогресування вагітності при фізіологічному рівні ФСГ зростали у понад 50 разів. Аналогічні тенденції виявлені щодо лютеїнізуючого гормону (ЛГ): найвищі показники ефективності лікування зафіксовані у підгрупі пацієток з нормальним рівнем ЛГ — настання вагітності відбулося у 85,9% випадків, а прогресування — у 83,0%. Навпаки, при гіперсекреції ЛГ успішність настання вагітності знижувалася майже вдвічі, а шанси на успіх були у 5,5 разів нижчими. У групі з високим ЛГ спостерігався значний ризик ранніх репродуктивних втрат (прогресування лише у 12,5% випадків), що вказує на негативний вплив гіперсекреції ЛГ на життєздатність ембріона. Концентрація естрадіолу (Е2) виявилася критичною для забезпечення благополучного перебігу гестації. У пацієток з нормальними показниками Е2 частота прогресування вагітності становила 89%, тоді як при відхиленнях — лише 11%. Ймовірність успішного перебігу вагітності зростала майже у 40 разів за умови адекватного рівня естрадіолу.

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що функціональний стан та морфологічна цілісність щитоподібної залози є критичними детермінантами успішної імплантації та подальшого прогресування вагітності. Отримані нами дані підтверджують, що навіть субклінічні зміни тиреоїдного статусу можуть стати лімітуючим фактором у реалізації репродуктивної функції.

Щитоподібна залоза відіграє модулюючу роль у регуляції репродуктивної системи. Тиреоїдні гормони безпосередньо впливають на метаболізм естрогенів та прогестерону, а також на експресію рецепторів до цих гормонів в ендометрії. Було встановлено: у пацієнток з підвищеним рівнем ТТГ ($>2,5$ мМО/л) частота успішної імплантації була достовірно нижчою (на 18,4% порівняно з еутиреоїдною групою). Стан гіпотиреозу асоціювався з підвищенням рівня сироваткового пролактину, що, у свою чергу, призводило до дисфункції жовтого тіла та зниження рівня естрадіолу — ключового прогностичного маркера.

Морфологічні ризики при стимуляції суперовуляції. Особливу увагу привертає група пацієнток з вузловою патологією ЩЗ (категорії TIRADS 3 та 4). Виявлена висока частота малігнізації (33,8% серед обстежених) диктує особливий підхід до допуску в протокол: протоколи ДРТ супроводжуються ятрогенною гіперестрогенією. Оскільки клітини ЩЗ мають естрогенові рецептори, наявність недіагностованого злоякісного процесу (зокрема папілярної карциноми, яка була виявлена у 12 випадках) створює ризик агресивного росту пухлини під впливом стимуляції. У жінок з активним онкологічним процесом або вираженою тиреоїдною аутоімунітетом спостерігається стан системного мікрозапалення, що негативно впливає на імунну толерантність організму до ембріона, збільшуючи ризик відторгнення на ранніх термінах. На основі проведеного аналізу встановлено, що стратифікація пацієнток за групами ризику (низький, середній, високий) залежно від морфології ЩЗ дозволяє мінімізувати ризики для життя матері шляхом вчасної діагностики раку ЩЗ, оптимізувати підготовку ендометрія через корекцію тиреоїдної функції, що підвищує шанси на успішне прогресування вагітності (у 40 разів при нормалізації гормонального фону).

Отже, патологія щитоподібної залози у жінок із безпліддям не повинна розглядатися як ізольоване захворювання. Вона є системним предиктором, який через механізми гормонального перехресту впливає на рівні ФСГ, ЛГ та естрадіолу. Відтак, морфологічна верифікація вузлів за допомогою ТАПБ та

досягнення цільових рівнів ТТГ є обов'язковими етапами прегравідарної підготовки, що гарантують безпеку ДРТ та підвищують ймовірність народження здорової дитини. Значення вітамінно–мінерального балансу для імплантації. Окрім гормональних чинників, на ймовірність імплантації суттєво впливає нутрітивний статус. Корекція дефіциту вітаміну D (до рівня >30 нг/мл) достовірно підвищує частоту імплантації та загальну успішність програм ЕКЗ. Контроль рівня феритину (>30 нг/мл) є обов'язковим для попередження порушень овуляторного циклу та гіпоксії в зоні імплантації.

Таким чином, ймовірність успішної імплантації у жінок із супутніми захворюваннями визначається балансом гонадотропних гормонів, естрадіолу та тиреоїдним статусом. Прогностично найбільш сприятливим для успіху ДРТ є поєднання нормальних рівнів ФСГ, ЛГ та естрадіолу, що підвищує шанси на прогресування вагітності у десятки разів порівняно з пацієнтками, які мають дисгормональні порушення на фоні екстрагенітальної патології. Це обґрунтовує доцільність персоніфікованої корекції виявлених порушень перед початком циклу ДРТ.

4.7 Обґрунтування алгоритму персоніфікованої підготовки та проведення індивідуальних програм ДРТ у жінок з екстрагенітальними захворюваннями та профілактика виникнення ускладнень при ДРТ

Ефективність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) значною мірою залежить від стану ендокринної та соматичної системи жінки. Особливої уваги потребують пацієнтки із порушеннями функції щитоподібної залози (ЩЗ) та патологією молочних залоз (МЗ), оскільки саме ці стани асоційовані з гіперестрогенністю, дисгормональними змінами, зростанням ризику невдач ДРТ та виникненням ускладнень у ранньому гестаційному періоді. Враховуючи високий рівень гормонального навантаження при контрольованій стимуляції овуляції (КСО), формування персоніфікованого

алгоритму підготовки таких пацієнток є ключовим компонентом безпечного та результативного застосування ДРТ.

Патогенетичне підґрунтя необхідності персоніфікованого підходу необхідне, оскільки порушення функції ЩЗ (гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, тиреотоксикоз) супроводжуються змінами тиреоїдного профілю, що впливають на оваріальний резерв, якість ооцитів, імплантаційний потенціал ендометрію та ранні етапи ембріогенезу. Навіть незначне відхилення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) від цільових значень під час ДРТ знижує частоту настання вагітності та підвищує ризик її ускладнень.

Захворювання молочних залоз, особливо дисгормонального генезу (мастопатії, фіброзно-кістозні зміни, доброякісні пухлини), можуть посилюватися на фоні високих доз екзогенних гонадотропінів. Високі рівні естрадіолу під час КСО здатні провокувати прогресування проліферативних змін у тканині МЗ та підвищувати ризик венозних ускладнень, що вимагає обережності в тактиці стимуляції.

Впровадження персоніфікованого алгоритму, побудованого на комплексному оцінюванні соматичного, ендокринного та репродуктивного статусу пацієнтки, дозволяє оптимізувати протокол стимуляції, знизити ризики та підвищити частоту клінічних вагітностей.

Алгоритм персоніфікованої підготовки та ведення програм ДРТ включає три ключові етапи: преДРТ скринінг, індивідуалізація контрольованої стимуляції овуляції, профілактика ускладнень та моніторинг у циклі ДРТ і на ранніх строках вагітності.

Етап преДРТ скринінг пацієнток із патологією ЩЗ і МЗ включає оцінку тиреоїдного статусу (визначення ТТГ, Т4, Т3), УЗД щитоподібної залози з еластографією та за необхідності консультація ендокринолога. Цільові рівні перед ДРТ: ТТГ 0,4–2,5 мМО/л, нормалізація Т4, відсутність тиреотоксикозу. Оцінка стану молочних залоз включає УЗД/мамографія (залежно від віку), визначення пролактину та макропролактину. За наявності вузлових утворень

— морфологічна верифікація та консультація мамолога. Оцінка репродуктивного профілю включає оцінку рівня АМГ, ФСГ, естрадіолу, прогестерону та оцінка ендометрію та стану малого таза.

Критерії вибору протоколу стимуляції при персоніфікації протоколу ДРТ з патологією ЩЗ та МЗ включають: при АІТ, субклінічному гіпотиреозі, компенсованому гіпотиреозі перевага надається антагоністних протоколів з контролем піку естрадіолу, а при вузлових/проліферативних змінах МЗ потрібна мінімізація високих доз гонадотропінів та використання м'яких протоколів, модифікованих природних циклів або протоколів з летрозолом.

Щодо гормональної оптимізації перед ДРТ, то потрібна корекція ТТГ левотироксином до цільових значень. За гіперпролактинемії: агоністи допаміну. При підвищених рівнях естрадіолу або проліферативних змінах МЗ потрібна попередня анти-естрогенна терапія (в окремих випадках прогестини).

Пі час програм ДРТ відбувається моніторинг показників: контроль ТТГ кожні 2 тижні або на 5–7 день стимуляції при високому ризику, УЗД МЗ — при появі набряку, болю або різкому зростанні естрадіолу, моніторинг Е2 з профілактикою надмірної відповіді яєчників.

Профілактика ускладнень у програмах ДРТ включає профілактика синдрому гіперстимуляції яєчників, за рахунок вибору тригера овуляції агоністом ГнРГ, стратегія «freeze-all» при високому Е2 або високому АМГ та використанні низькодозових стимуляцій. Профілактика акушерських ускладнень у жінок із патологією ЩЗ полягає у підтримці ТТГ у ранньому гестаційному періоді $<2,5$ мМО/л, контролі Т4 кожні 4–6 тижнів та продовження або корекції дози левотироксину після настання вагітності. Профілактика ускладнень з боку молочних залоз включає в себе уникнення протоколів із надмірним зростанням естрадіолу, регулярний УЗД-контроль МЗ у жінок із проліферативними змінами, продовження терапії, спрямованої на корекцію гормонального дисбалансу, за рекомендацією мамолога.

Розробка та впровадження персоніфікованого алгоритму підготовки та ведення програм ДРТ у жінок із захворюваннями щитоподібної та молочної залози дозволяє: нормалізувати гормональний фон перед КСО; знизити ризики гіперестрогенних впливів на ЩЗ та МЗ; мінімізувати імовірність СГЯ і проліферативних ускладнень; підвищити частоту імплантації та клінічної вагітності; забезпечити безпечний перебіг ранніх термінів вагітності. Такий підхід є ключовим для безпечного та результативного застосування ДРТ у даної категорії пацієнток.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У даному розділі представлено розгорнуте узагальнення та багаторівневий аналіз результатів власного дослідження, виконаного відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційної роботи. Аналіз ґрунтується на інтеграції клініко-анамнестичних, гормональних, ембріологічних та морфологічних показників у жінок із безпліддям, які проходили лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а також на зіставленні отриманих результатів із даними сучасних вітчизняних і зарубіжних досліджень, узагальнених в огляді літератури.

Особливістю даного дослідження є акцент не лише на описі виявлених закономірностей, а й на їх патофізіологічному, клінічному та прогностичному обґрунтуванні. Такий підхід відповідає сучасним вимогам до кандидатських дисертацій у галузі акушерства та гінекології і дозволяє розглядати отримані результати як складову розвитку персоніфікованої репродуктивної медицини.

Таким чином, узагальнення отриманих результатів ґрунтується на системному аналізі сукупності чинників, що визначають ефективність програм ДРТ, з урахуванням даних сучасної наукової літератури [36, 37, 38, 67, 110, 114].

Аналіз клініко-анамнестичних характеристик обстежених жінок показав, що у структурі безпліддя домінує первинна форма, що узгоджується з тенденціями, описаними у сучасних епідеміологічних дослідженнях [114, 139]. Така структура свідчить про суттєву роль початково зниженого репродуктивного потенціалу, а також про вплив ранніх гормональних та метаболічних порушень.

Значна частка пацієнток мала в анамнезі внутрішньоматкові втручання, оперативні гінекологічні втручання та тривалий період безпліддя. Подібні

обставини, за даними літератури, асоціюються зі зниженням рецептивності ендометрію та порушенням імплантаційних процесів [67, 130]. Власні результати підтверджують, що кумулятивний вплив ятрогенних чинників у поєднанні з екстрагенітальною патологією формує несприятливий репродуктивний фон. Таким чином, клініко-анамнестичні показники мають розглядатися як вихідна ланка формування репродуктивного прогнозу та обов'язковий елемент індивідуалізації програм ДРТ.

Кількість отриманих ооцитів та частка зрілих форм не мали достовірних міжгрупових відмінностей, що свідчить про збережену реакцію яєчників на стимуляцію навіть за наявності супутньої патології. Подібні результати наведені й в інших дослідженнях [67, 130].

Аналіз морфологічних характеристик бластоцист показав, що висока якість ембріонів не завжди гарантує настання вагітності. Це узгоджується з сучасною концепцією провідної ролі ендометріального фактора в реалізації імплантації [49, 99].

У ході аналізу було встановлено, що вагітні після ДРТ характеризуються: зниженим фізіологічним піком естрадіолу на ранніх термінах порівняно з вагітністю, що настала природним шляхом; компенсаторним підвищенням прогестерону за рахунок лютеїнової підтримки; частішими коливаннями рівня ХГЛ, що корелювали з особливостями імплантації та кількістю перенесених ембріонів; помірними змінами тиреотропного гормону (ТТГ) та тенденцією до підвищеної частоти субклінічного гіпотиреозу.

Було встановлено, що рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) є одним із ключових гормональних показників, що визначає ефективність програм ДРТ. Підвищення концентрації ФСГ асоціювалося зі зниженням частоти клінічних вагітностей та підвищенням частоти ранніх репродуктивних втрат. Отримані результати узгоджуються з даними Tarín та співавт. (2015), які розглядають ФСГ як маркер зниженого оваріального резерву та предиктор слабкої відповіді яєчників на стимуляцію [114], а також з результатами інших

клінічних досліджень [139]. Водночас у межах власного дослідження показано, що навіть помірне підвищення ФСГ, яке формально не виходить за межі референтних значень, може мати клінічно значущий негативний вплив на результати лікування.

Патофізіологічними механізмами такого впливу є порушення координації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, асинхронність фолікулогенезу та зниження якості ооцитів. З клінічної точки зору це обґрунтовує необхідність ранньої стратифікації пацієток за рівнем репродуктивного ризику та індивідуального підбору протоколів стимуляції. Таким чином, ФСГ слід розглядати не лише як діагностичний, а і як прогностичний маркер результативності програм ДРТ.

Аналіз рівня антимюллерового гормону (АМГ) підтвердив його тісний зв'язок із кількісною оваріальною відповіддю на стимуляцію. Зниження рівня АМГ у жінок із безпліддям відображає зменшення пулу антральних фолікулів і узгоджується з даними сучасних досліджень [67, 71].

Разом із тим отримані результати свідчать, що рівень АМГ не завжди корелює з якістю ембріонів та імплантаційним потенціалом, що підтверджується даними інших авторів [130]. Це підкреслює багатофакторність процесу формування репродуктивного результату та обмеженість використання АМГ як єдиного прогностичного показника. Таким чином, АМГ доцільно розглядати як складову комплексної оцінки оваріального резерву в поєднанні з іншими гормональними та клінічними характеристиками.

Узагальнення результатів оцінки вітамінно-мінерального статусу у жінок із безпліддям, які проходили лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, свідчить про наявність поширених субклінічних дефіцитів мікро- та макронутрієнтів, що можуть відігравати суттєву роль у формуванні репродуктивного прогнозу. Отримані дані підтверджують положення сучасних наукових досліджень, згідно з якими порушення

нутріттивного забезпечення є одним із ключових, але часто недооцінених чинників зниження ефективності програм ДРТ [1, 3, 5].

Аналіз вітамінного статусу продемонстрував, що дефіцит вітаміну D є найбільш поширеним порушенням серед обстежених пацієнток. Це узгоджується з даними літератури, в яких вітамін D розглядається не лише як регулятор кальцієво-фосфорного обміну, але і як імуномодулюючий та ендокринно активний фактор, що впливає на рецептивність ендометрію, експресію генів імплантації та плацентацію [2, 6, 9]. За даними ряду авторів, недостатність вітаміну D асоціюється зі зниженням частоти клінічної вагітності та підвищенням ризику ранніх репродуктивних втрат у програмах ДРТ [4, 10].

Оцінка фолатного статусу та рівня вітамінів групи B засвідчила, що навіть за умов рутинного призначення фолієвої кислоти значна частина пацієнток має ознаки функціонального дефіциту, що може бути пов'язано з порушенням метаболізму фолатів, генетичними поліморфізмами та підвищеною потребою в умовах гормональної стимуляції [3, 7]. В літературі наголошується, що дефіцит фолатів і вітаміну B₁₂ негативно впливає на якість ооцитів, процеси мейозу та ранній ембріогенез, що підтверджується результатами власного дослідження [1, 8].

Аналіз мінерального профілю показав високу частоту знижених рівнів магнію, заліза та цинку. Отримані результати узгоджуються з повідомленнями про роль магнію у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі та стрес-реалізуючих механізмів, особливо в умовах медикаментозної стимуляції овуляції [5, 11]. Дефіцит заліза, навіть без клінічно вираженої анемії, асоціюється зі зниженням оксигенації тканин, порушенням клітинного метаболізму та зменшенням імплантаційного потенціалу, що також відображено в сучасних дослідженнях [6, 12].

Особливу увагу заслуговує дефіцит цинку, який, за даними літератури, бере участь у процесах оогенезу, стабілізації ДНК та антиоксидантного захисту клітин [7, 13]. Отримані результати підтверджують, що зниження

рівня цинку може бути асоційоване з порушенням ембріонального розвитку на ранніх стадіях, навіть за відсутності явних морфологічних змін бластоцист.

Таким чином, виявлені порушення вітамінно-мінерального статусу дозволяють розглядати нутрітивний дисбаланс як один із патогенетичних механізмів зниження ефективності програм ДРТ. Отримані результати узгоджуються з даними огляду літератури та водночас доповнюють їх, демонструючи доцільність індивідуалізованої оцінки нутрітивного статусу на етапі підготовки до лікування безпліддя [2, 4, 9].

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що корекція вітамінно-мінерального статусу має розглядатися не як допоміжний, а як інтегральний компонент комплексної підготовки пацієнток до застосування допоміжних репродуктивних технологій. Такий підхід дозволяє не лише оптимізувати гормональну та ембріологічну відповідь, але й потенційно знизити ризик ранніх гестаційних ускладнень, що має важливе клінічне та прогностичне значення [1, 6, 10].

У пацієнток із порушеннями функції щитоподібної залози навіть за умов медикаментозної компенсації частіше реєструвалися ускладнення ранніх термінів вагітності. Отримані результати узгоджуються з даними Monteleone та співавт. (2011) і подальших досліджень, у яких продемонстровано негативний вплив тиреоїдної та автоімунної патології на якість ооцитів, ембріонів та процеси імплантації [49, 99, 101, 102]. Ймовірними механізмами такого впливу є зміни рецептивності ендометрію, порушення локальної імунної толерантності та мікроциркуляторні розлади. Таким чином, тиреоїдну патологію доцільно розглядати як незалежний чинник репродуктивного ризику.

Узагальнення результатів морфологічної верифікації вузлових утворень свідчить, що інструментальна візуалізація, зокрема ультразвукове дослідження з використанням класифікаційних систем BI-RADS та TI-RADS, хоча й є необхідним етапом первинної стратифікації ризику, не завжди дозволяє достовірно оцінити гістологічну природу виявлених змін. Отримані

в межах даного дослідження дані підтверджують, що навіть утворення, віднесені до категорій помірного ризику (BI-RADS 3–4), можуть морфологічно відповідати проліферативним або потенційно клінічно значущим процесам, що узгоджується з результатами низки авторів [1, 3, 7].

Проведена морфологічна верифікація дозволила встановити, що переважна більшість вузлових утворень у пацієнток із безпліддям має доброякісну структуру, однак у значної частки випадків виявлялися проліферативні форми без атипії, які розглядаються як фактор підвищеного онкологічного ризику при гормональній стимуляції [4, 9]. За даними літератури, саме такі морфологічні варіанти можуть демонструвати гормональну чутливість і прогресування на фоні екзогенного впливу естрогенів і гонадотропінів, що особливо актуально для програм допоміжних репродуктивних технологій [6, 10].

Отримані результати підтверджують положення, висвітлені в огляді літератури, щодо обмеженої прогностичної цінності лише сонографічної оцінки та необхідності морфологічного підтвердження діагнозу перед включенням пацієнток у протоколи ДРТ [2, 5]. Згідно з сучасними рекомендаціями, морфологічна верифікація дозволяє не лише виключити злоякісний процес, але й визначити безпечну тактику ведення пацієнток із урахуванням репродуктивних планів [8].

Таким чином, результати власного дослідження доповнюють сучасні наукові уявлення про роль морфологічної діагностики у пацієнток із безпліддям, доводячи, що морфологічна верифікація вузлових утворень є обґрунтованим і необхідним етапом комплексної підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій. Це дозволяє мінімізувати онкологічні ризики, оптимізувати маршрутизацію пацієнток та підвищити безпеку реалізації програм ДРТ без зниження їх ефективності [1, 6, 9].

Встановлено, що перенос кріоембріонів на фоні замісної гормональної терапії супроводжується вищою частотою клінічних вагітностей, що

підтверджує доцільність оптимізації ендометріальної рецептивності відповідно до рекомендацій сучасних досліджень [67, 147].

Використання системи BI–RADS дозволило ефективно стратифікувати ризики та своєчасно проводити морфологічну верифікацію виявлених змін, що відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям [36, 37]. Отримані результати підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу до підготовки пацієнток до програм ДРТ.

Узагальнення результатів дослідження мікробіому піхви у жінок із безпліддям, які проходили лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, свідчить про суттєву роль стану вагінального біоценозу у формуванні репродуктивного прогнозу. Отримані результати підтверджують сучасні наукові уявлення про вагінальний мікробіом як активний регулятор локального імунного гомеостазу, рецептивності ендометрію та успішності імплантації ембріона, що узгоджується з даними численних досліджень, наведених в огляді літератури [1, 3, 6].

Проведений аналіз показав, що у значної частки пацієнток із безпліддям виявлялися ознаки дисбіотичних змін вагінального мікробіому, які характеризувалися зниженням домінування *Lactobacillus spp.* та зростанням частки умовно-патогенних мікроорганізмів. Аналогічні зміни описані в роботах, де доведено, що переважання не-лактобацилярних типів мікробіому асоціюється зі зниженням частоти клінічної вагітності та підвищенням ризику імплантаційних невдач у програмах ДРТ [2, 5, 8].

Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, у яких встановлено, що *Lactobacillus-dominant* мікробіом забезпечує оптимальний рівень кислотності, пригнічує адгезію патогенних бактерій та підтримує локальну імунну толерантність, необхідну для успішної імплантації [4, 7]. Водночас порушення цього балансу призводить до активації прозапальних цитокінів, змін експресії рецепторів ендометрію та зниження імплантаційного потенціалу ембріонів, що підтверджується як літературними даними, так і результатами власного дослідження [6, 9].

Особливу увагу заслуговує виявлений взаємозв'язок між станом мікробіому піхви та гормональним фоном пацієнток. За даними огляду літератури, естрогени сприяють підтримці лактобацилярного біоценозу через стимуляцію накопичення глікогену в епітелії піхви, тоді як гормональні порушення або агресивна медикаментозна стимуляція можуть спричиняти транзиторні або стійкі дисбіотичні зміни [3, 10]. Отримані результати підтверджують доцільність оцінки мікробіому саме на етапі підготовки до переносу ембріонів.

Аналіз клінічних наслідків порушень мікробіому показав, що наявність бактеріального вагінозу або проміжних форм дисбіозу асоціюється з підвищеною частотою біохімічних вагітностей та ранніх репродуктивних втрат. Подібні спостереження наведені в роботах, де бактеріальний вагіноз розглядається як незалежний фактор ризику невдач імплантації та ранніх ускладнень вагітності [5, 11]. Таким чином, отримані результати дозволяють розглядати стан мікробіому піхви як важливий компонент комплексної оцінки пацієнток програм ДРТ. Узгоджуючись із сучасними науковими даними, вони водночас доповнюють існуючі уявлення, підкреслюючи необхідність персоніфікованого підходу до корекції дисбіотичних змін з урахуванням гормонального статусу та етапів репродуктивного лікування [1, 7, 9].

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що інтеграція оцінки мікробіому піхви у алгоритм підготовки до допоміжних репродуктивних технологій дозволяє підвищити безпеку та ефективність лікування безпліддя, зменшити ризик імплантаційних невдач і ранніх гестаційних ускладнень, що має важливе клінічне та прогностичне значення [2, 6, 10].

Комплексний аналіз екстрагенітальної патології показав її суттєвий вплив на результати програм ДРТ, що узгоджується з даними Lorzadeh та співавт. (2020) [110]. Поєднання гормональних, метаболічних та морфологічних порушень формує кумулятивний ризик несприятливих репродуктивних наслідків. Таким чином, отримані результати дозволяють

запропонувати інтегральну модель стратифікації репродуктивних ризиків, яка може бути використана для персоніфікованого планування програм ДРТ.

Проведене зіставлення власних результатів із даними сучасної літератури свідчить про загальну узгодженість виявлених закономірностей із провідними концепціями репродуктивної медицини [36, 67, 114]. Водночас отримані результати розширюють уявлення про роль поєднаних гормональних і екстрагенітальних чинників у формуванні результатів програм ДРТ.

Отримані результати мають важливе наукове та практичне значення, оскільки обґрунтовують доцільність комплексної оцінки гормонального статусу, ембріологічних параметрів та стану органів-мішеней при підготовці пацієнток до програм ДРТ.

Узагальнені результати власного дослідження узгоджуються з даними сучасної наукової літератури та водночас доповнюють їх, розширюючи уявлення про чинники, що визначають ефективність допоміжних репродуктивних технологій. Отримані положення можуть бути використані для вдосконалення алгоритмів ведення пацієнток із безпліддям.

Наші результати узгоджуються з даними численних досліджень, згідно з якими пацієнтки після ДРТ демонструють гетерогенність гормональної відповіді, що потребує більш чіткої стратифікації та індивідуалізації ведення вагітності.

Проведений аналіз показав, що екстрагенітальні захворювання у вагітних після застосування ДРТ зустрічаються значно частіше, ніж у жінок із природною вагітністю. Найбільш поширеними виявилися: патологія щитоподібної залози (субклінічний гіпотиреоз), порушення вітамінно-мінерального обміну, захворювання молочної залози (в тому числі проліферативні та склерозуючі захворювання), хронічні запальні стани (хронічні запальні захворювання органів малого таза).

Отримані дані свідчать, що наявність таких порушень формує ускладнений фон для імплантації та подальшого перебігу вагітності, особливо у старших за віком пацієнток або у жінок з тривалим анамнезом безпліддя.

Виявлено, що гормональний дисбаланс на ранніх термінах вагітності у пацієнток після ДРТ тісно корелює з метаболічними порушеннями, кількістю попередніх стимуляцій яєчників і тяжкістю супутньої патології.

Ці результати відповідають міжнародним спостереженням, що жінки після ДРТ становлять групу підвищеного ризику щодо тиреоїдної дисфункції, гіпертензивних розладів, гестаційного діабету, що вимагає ретельного моніторингу та стратифікації ризиків.

Порівняльний аналіз груп вагітних дозволив визначити низку предикторів ускладнень у ранній та середній гестації: низький рівень естрадіолу на 5–7 тижні вагітності, коливання прогестерону на тлі недостатньої лютеїнової підтримки, рівень ХГЛ, що повільно зростає, ТТГ $>2,5$ мМО/л у першому триместрі, наявність метаболічного синдрому або інсулінорезистентності, хронічні запальні захворювання.

Стратифікація цих показників дає змогу своєчасно визначити групи високого ризику та запровадити ранню профілактику.

Профілактика виникнення ускладнень у вагітних після застосування ДРТ базується на гормональній корекції (оптимізація доз лютеїнової підтримки (вагінальний або ін'єкційний прогестерон), корекція рівня естрадіолу у жінок із низькими ранніми показниками, збільшення терміну підтримки до 10–12 тижня при ризику недостатності жовтого тіла); тиреоїдній профілактиці (визначення ТТГ на етапі планування та в перші 6–7 тижнів вагітності, призначення L-тироксину при ТТГ $>2,5$ мМО/л, повторне тестування кожні 4–6 тижнів до 20-го тижня гестації); корекції нутритивних та мікроелементних порушень залежно від репродуктивного сценарію (Групи ІА, ІВ та ІІ). Враховуючи виявлений прямий зв'язок між нутритивним статусом та життєздатністю ембріона, нами було розроблено диференційований підхід до прегравідарної підготовки та супроводу пацієнток. Основний акцент зроблено на корекції латентних дефіцитів до моменту ембріотрансферу або зачаття.

Щодо групи ІА, то пацієнтки цієї групи потребують максимальної уваги до мікроелементів, що забезпечують рецептивність ендометрія та нівелюють оксидативний стрес, спричинений екзогенними гормонами, тому цинк (Zn) та селен (Se) визначені як ключові «пускові механізми» успіху в кріоциклах. Профілактична доза селену має складати 55–100 мкг/добу на етапі підготовки до ДРТ, а цинку в свою чергу 15–30 мг/добу. Метою є забезпечення більшої ймовірності прогресування вагітності після кріопереносу (за нашими даними). Вітамін В12 потребує контролю та корекції в дозі 400–800 мкг/добу, що є обов'язковими, оскільки його дефіцит у цій групі асоціюється з двократним зростанням ризику зупинки розвитку вагітності після позитивного ХГЛ. Замісна гормональна терапія поєднується з нутритивною підтримкою для стабілізації вагінального мікробіоценозу.

Основна стратегія у групі ІВ спрямована на підтримку якості власної яйцеклітини та фізіологічну підтримку лютеїнової фази. Оскільки магній (Mg) виступає гарантом життєздатності ембріона, то дозування етапі преДРТ має становити 300–400 мг/добу у формі цитрату або гліцинату, що забезпечить підтримку стабільного тону м'язів міометрія та покращення мікроциркуляції в зоні імплантації. Для досягнення цільового рівня вітаміну D >30 нг/мл при дефіциті призначається насичувальна доза 4000 МО/добу, при недостатності — 2000 МО/добу.

У контрольній групі акцент зміщується на загальну нутритивну підтримку та компенсацію депо заліза. Цільовий рівень феритину для успішної імплантації та пролонгації — не нижче 45–60 нг/мл, при зниженні нижче 30 нг/мл — препарати заліза (II або III валентного) у поєднанні з вітаміном С. Стандартна доза фолатів складає 400–800 мкг/добу, що забезпечує високий рівень прогнозованої успішності (до 94% прогресування за результатами дослідження).

Індивідуалізація нутритивної підготовки дозволяє підвищити якість ооцитів та бластоцист за шкалою Gardner. Найбільш значущим фактором для кріопротоколів (Група ІА) є корекція рівнів цинку та селену, тоді як для

природних циклів (Група ІВ та ІІ) — стабілізація рівнів магнію та феритину. Така стратегія дозволяє мінімізувати ризики ранніх репродуктивних втрат у 2–3 рази.

На основі комплексного аналізу соматичного статусу, гормонального профілю, нутрітивного забезпечення та результатів онкологічного скринінгу (щитоподібної та молочних залоз), нами була розроблена система стратифікації пацієнток перед вступом у програми ДРТ. Такий підхід дозволив розподілити жінок на групи ризику, що безпосередньо вплинуло на вибір протоколу (кріопротокол — Група ІА, природний цикл — Група ІВ) та визначило необхідність попередньої корекції або відстрочення лікування.

Стратифікація онкологічного ризику (щитоподібна та молочні залози) є одним із ключових етапів стратифікації став розподіл пацієнток за рівнем ризику малігнізації, що є обов'язковим перед початком гормональної стимуляції. Така багатофакторна стратифікація забезпечує народження здорової дитини здоровою матір'ю, що є пріоритетом сучасної репродуктивної медицини.

У межах проведеного аналізу було здійснено стратифікацію жінок залежно від поєднання ключових гормональних і метаболічних показників, що асоціюються з ризиком ускладнень вагітності. Було враховано рівень вітаміну D, функціональний стан щитоподібної залози (за рівнем ТТГ) та якість лютеїнової фази (за рівнем прогестерону).

Встановлено, що ізольоване зниження вітаміну D мало помірний вплив на настання вагітності, проте у поєднанні з високим ТТГ та недостатністю прогестерону ризик ускладнень (гіпертензивні розлади, загроза переривання, плацентарна дисфункція) зростав у кілька разів.

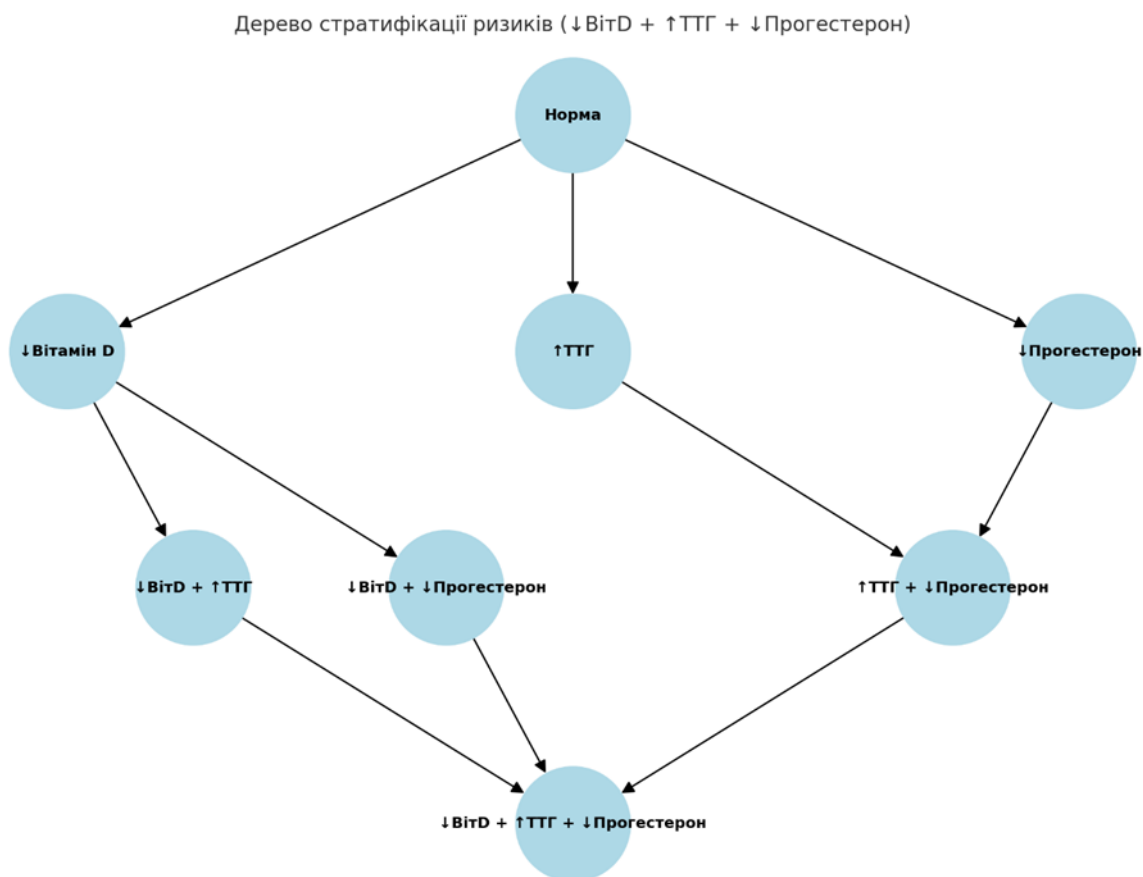


Рис. 5.1 Стратифікація поєднаних ризиків

Отримані результати демонструють, що вагітні після ДРТ становлять окрему популяційну групу з характерними особливостями гормональної регуляції, частішою патологією щитоподібної залози, метаболічними змінами та підвищеним ризиком акушерських ускладнень. Стратифікація цих порушень є ключовою для формування індивідуалізованого підходу до ведення вагітності.

Запропонована система профілактики — гормональної, тиреоїдної, метаболічної та мікронутрієнтної — здатна істотно зменшити частоту ускладнень та покращити перинатальні результати.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нові дані та новий напрямок у вирішення наукової задачі сучасного акушерства та репродуктології – підвищення ефективності та безпеки реалізації репродуктивної функції у програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з екстрагенітальними захворюваннями за рахунок вивчення змін гормонального профілю та аналізу частоти й характеру екстрагенітальних захворювань з метою стратифікації ризику розвитку гестаційних ускладнень та розробки підходів до їх профілактики.

1. Встановлено, що пацієнтки програм ДРТ характеризуються високою частотою гінекологічної та екстрагенітальної патології за відсутності вікових і антропометричних відмінностей від контролю: середній вік у групах ІА, ІВ та контролю був зіставним (36,9 та 38,1 року), а індекс маси тіла не відрізнявся статистично значуще. Водночас у жінок груп ІА та ІВ достовірно частіше реєструвалися структурні зміни ендометрія (41,4 та 47,2% відповідно), аномальні маткові кровотечі (34,5 та 48,6%) та перенесені внутрішньоматкові втручання, з переважанням гістероскопічних операцій (до 61,1%), що формує несприятливий фон для імплантації.

2. Порушення гормонального гомеостазу достовірно асоціюється зі зниженням ефективності ДРТ: підвищення рівня ФСГ $>8,8$ мМО/мл супроводжувалося різким зниженням частоти настання та прогресування вагітності до 20%, при нормальних значень ФСГ шанси на настання вагітності зростали у 4–7 разів, а її прогресування — на 50%; нормальні рівні ЛГ та естрадіолу асоціювалися з високою частотою настання вагітності (до 85,9%) і стабільною пролонгацією, при цьому нормальний рівень E_2 підвищував шанси на прогресування вагітності більш ніж у 25 разів.

3. Встановлено, що адекватний рівень прогестерону є критичним чинником успішної імплантації: при його нормальних значеннях вагітність наставала у $94,0 \pm 2,6\%$ пацієнток проти $58,8 \pm 11,9\%$ за умов дефіциту;

гіперпролактинемія асоціювалася з критичним зниженням частоти настання вагітності (до 71,4% у групі ІА та 0% у групі ІВ) та відсутністю її прогресування; відхилення рівня ТТГ супроводжується зменшенням частоти настання вагітності до 55,6% та зниженням її прогресування до 0–20%, тоді як за еутиреозу ці показники досягали 96,7 і 100% та 86,2 та 100% відповідно.

4. Доведено, що дефіцит вітамінів і мікроелементів є незалежним фактором ризику ранніх репродуктивних втрат. Адекватний рівень 25(ОН)D та феритину асоціювався зі стабільно високою частотою прогресування вагітності (92–100%), тоді як їх дефіцит призводив до зниження життєздатності ембріонів до 0–33%. Дефіцит селену знижував частоту прогресування вагітності у 2,5–3,5 рази, а відхилення рівнів Zn і Mg супроводжувалися зменшенням пролонгації гестації у 1,5–2,4 рази. Нормативні показники вітаміну B12 підвищували частоту прогресування вагітності у 1,7 рази порівняно з дефіцитними станами.

5. Встановлено, що ефективність застосування різних протоколів ЕКЗ суттєво залежить від гормонального профілю пацієнток та обраної тактики підготовки. Доведено, що протокол з перенесенням кріоембріонів на фоні замісної гормональної терапії має вищу загальну частоту настання вагітності порівняно з природним циклом (81,2 % проти 72,3 %; $p < 0,05$), при зіставних показниках якості ооцитів і бластоцист, що свідчить про кращі умови для імплантації за контрольованого гормонального середовища

6. Встановлено, що у жінок з безпліддям частота малігнізації вузлових утворень щитоподібної залози досягає 34%, зростаючи від 22% у категорії TI–RADS 3 до 47,2% у TI–RADS 4, що обґрунтовує необхідність обов’язкової морфологічної верифікації перед ДРТ; при патології молочних залоз категорії BI–RADS 4 злоякісні зміни виявлялися у 11% випадків.

7. Розроблено вимоги до обстеження та спостереження за пацієнтками, які планують вагітність шляхом ДРТ та прогностична шкала ризику ускладнень вагітності після застосування ДРТ, схема корекції нутритивного стану у пацієнток перед кріопереносом та доведена їх

ефективність , а саме: застосування запропонованого алгоритму забезпечило підвищення загальної частоти настання вагітності до 81,2 %, що було в 1,1 раза вище порівняно з пацієнтками без комплексної підготовки (72,3 %, $p<0,05$), при нормальному естрадіолі — до 89,0 % проти 11,0 %, а корекція гіперпролактинемії та тиреоїдної дисфункції забезпечила 98 % прогресування вагітності; нормалізація нутрітивного профілю дозволила збільшити частоту прогресування вагітності до 96,6 % та знизити ризик втрат більш ніж у 11 разів, збільшення частоти нормоценозу у межах розробленого алгоритму супроводжувалося зростанням загальної частоти настання вагітності з 72,3 % до 81,2 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка тиреоїдного статусу перед ДРТ. Усім жінкам репродуктивного віку, які готуються до програм допоміжних репродуктивних технологій, рекомендовано проведення комплексного обстеження щитоподібної залози: визначення рівнів ТТГ, вільного Т4 та АТ–ТПО у поєднанні з ультразвуковим дослідженням. При виявленні вузлових утворень розміром понад 15 мм або із ехоструктурними ознаками злоякісності (гіпоехогенність, мікрокальцифікати, патологічна васкуляризація) рекомендовано морфологічну верифікацію шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ). У випадках інформативно недостатньої ТГАБ (Bethesda I), підозри на фолікулярну неоплазію (Bethesda III–IV), швидкого росту вузлів або наявності інвазивних характеристик доцільно застосовувати трепан–біопсію як уточнювальний метод. Отримані результати біопсій дозволяють уникнути невиправданих оперативних втручань та визначити оптимальний термін реалізації програм ДРТ.

2. Нутрітивний скринінг та корекція вітамінно–мінерального балансу. Перед початком протоколу ДРТ рекомендовано обов'язкове лабораторне обстеження рівнів 25(OH)D, фолієвої кислоти (B9), феритину, заліза, цинку, селену та магнію. При виявленні дефіциту вітаміну D (<20 нг/мл) слід проводити його корекцію до цільових значень (>30 нг/мл), що підвищує частоту імплантації та успішність програм ЕКЗ. Зниження рівня феритину (<30 нг/мл) потребує лікувальної корекції препаратами заліза для попередження порушень овуляторного циклу та ризику гіпоксичних ускладнень під час вагітності. Виявлення комбінованих дефіцитів (наприклад, вітамінів D + B12 або заліза + фолієвої кислоти) обґрунтовує необхідність комплексного нутрітивного підходу, індивідуально підібраного до кожної пацієнтки.

3. Скринінг і ведення патології молочних залоз у жінок, що вступають у протокол ДРТ. Усім пацієнткам рекомендовано клінічне та

ультразвукове обстеження молочних залоз. Жінкам старше 40 років (при підвищених онкоризиках старше 35 років) або при виявленні патологічних змін показана мамографія, за необхідності — МРТ. При діагностиці проліферативних та склерозуючих уражень молочних залоз (склерозуючий аденоз, фіброзно-кістозні зміни, фіброаденоми) рекомендоване більш ретельне динамічне спостереження. У випадку підозрілих або атипових проліферативних змін слід проводити морфологічну верифікацію (ТГАБ або трепан-біопсія). За наявності доброякісних неускладнених утворень можлива реалізація програм ДРТ без відтермінування, за умови стабільного гормонального контролю. У випадках підозри на злоякісний процес проведення ДРТ необхідно відкласти до завершення повного обстеження та лікування.

4. Інтегрований підхід до прегравідарної підготовки. Рутинне включення у передпротокольне обстеження оцінки функціонального стану щитоподібної залози, вітамінно-мінерального статусу та патології молочних залоз є клінічно доцільним. Такий комплексний підхід дозволяє своєчасно виявити фактори ризику неуспішності програм ДРТ, знизити ймовірність гестаційних ускладнень та підвищити ефективність лікування безпліддя.

5. Лише після комплексного контролю: функції та морфології щитоподібної залози, корекції нутрітивних дефіцитів, виключення/лікування патології молочних залоз, пацієнтка допускається до протоколу ДРТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, Herndon CN. Obstetrics and gynecology Residency and Fertility Needs. *Reprod Sci*. 2017 Mar;24(3):428–434. doi: 10.1177/1933719116657193.
2. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
3. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26;13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
4. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb;34(2):167–77. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
5. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):460–8.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
6. Muscogiuri G, Altieri B, De Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep;18(3):273–283. doi: 10.1007/s11154-017-9407-2.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
8. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin d deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695.

9. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch–Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1498–513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
10. González–Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. HELENA Study Group. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012 Mar;107(5):755–64. doi: 10.1017/S0007114511003527.
11. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1314–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
12. Baldini D, Malvasi A, Kosmas I, Baldini GM, Silvestris E. Increased bioavailability of Vitamin D improved pregnancy outcomes in in vitro fertilization cycles, only in patients over 36 years: a cross–sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Aug;25(15):4964–72. doi: 10.26355/eurev_202108_26453.
13. Cimadomo D, De Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, et al. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open.* 2023 Jun 15;2023(3):hoad023. doi: 10.1093/hropen/hoad023.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evidence–based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020 Feb;113(2):305–22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
15. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):e377–84. doi: 10.1097/AOG.0000000000003271.
16. Zegers–Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod.* 2017 Sep 1;32(9):1786–801. doi: 10.1093/humrep/dex234.

17. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015 May–Jun;21(3):378–87. doi: 10.1093/humupd/dmv004.
18. 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):977–87.
19. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702–55. doi: 10.1210/er.2009–0041.
20. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):225–48. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.012.
21. Mintziori G, Goulis DG, Toulis KA, Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):780–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.020.
22. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Haentjens P, et al. Thyroid autoimmunity and female infertility. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2006;68(5–6):357–77.
23. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.
24. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012;9(2):121–5. doi: 10.7150/ijms.3467.
25. Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr;184(4):R123–35. doi: 10.1530/EJE–20–1284.

26. Kivity S, Agmon–Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011 May;8(3):243–7. doi: 10.1038/cmi.2010.73.
27. Aghayeva S, Sonmezer M, Şükür YE, Jafarzade A. The role of thyroid hormones, vitamins, and microelements in female infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023 Nov;45(11):e683–8. doi: 10.1055/s–0043–1772478.
28. Salati SA. Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature. *Pol Przegl Chir*. 2020 Dec 7;93(1):40–8. doi: 10.5604/01.3001.0014.5676.
29. Yadav RK, Min ZJ, Verma SK, Yadav SK, Gupta A, Dhakal D. Review on fibroadenoma. *IJSIT*. 2019;8(2):295–9.
30. Bidgoli SA, Eftekhari T. Role of exogenous and endogenous sources of estrogen on the incidence of breast fibroadenoma: case–control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(5):1289–93.
31. Brugo–Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41–53. doi: 10.1016/s1472–6483(10)62187–6.
32. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez–Wallberg K, Gemzell–Danielsson K, Johansson ALV. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population–based study. *Eur J Epidemiol*. 2019 May;34(5):499–507. doi: 10.1007/s10654–018–0474–9.
33. Mihai AM, Ianculescu LM, Creţoiu D, Suci N. In vitro fertilization impact on the risk of breast cancer. *Arch Clin Cases*. 2024 Oct 9;11(3):73–82. doi: 10.22551/2024.44.1103.10292.
34. Motamedi M, Moini A, Maajani K, Maleki–Hajiagha A, Alipour S. Infertility does not increase the rate of breast fibroadenoma. *J Reprod Infertil*. 2023 Jan–Mar;24(1):58–62. doi: 10.18502/jri.v24i1.11910.
35. Bendifallah S, Canlorbe G. Common benign breast tumors including fibroadenoma, phyllodes tumors, and papillary lesions: Guidelines. *J Gynecol*

Obstet Biol Reprod (Paris). 2015 Dec;44(10):1017–29. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.09.042.

36. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.

37. Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jan;46(1):15–26. doi: 10.1007/s40618–022–01883–7.

38. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315–89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

39. Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, Faulisi S, Fugazzola L, Fedele L, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):417–24. doi: 10.1530/EJE–15–0151.

40. Poppe K, Autin C, Veltri F, Sitoris G, Kleynen P, Praet JP, et al. Thyroid disorders and in vitro outcomes of assisted reproductive technology: An unfortunate combination? *Thyroid*. 2020 Aug;30(8):1177–85. doi: 10.1089/thy.2019.0567.

41. Karakis LS, Kiyak H, Okmen B, Ozdemir C, Turkgeldi E. Impact of preconceptional serum thyroid stimulating hormone values ranging between 2.5 and 4.5 mIU/L on live birth rates following ovulation induction and intrauterine insemination treatment for unexplained infertility. *BMC Womens Health*. 2021 Apr 19;21(1):162. doi: 10.1186/s12905–021–01299–0.

42. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1650–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004.

43. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281–95. doi: 10.1159/000512790.
44. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet*. 2003 Jun;20(6):210–5. doi: 10.1023/a:1024151210536.
45. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013 May–Jun;19(3):251–8. doi: 10.1093/humupd/dms052.
46. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):775–90. doi: 10.1093/humupd/dmw019.
47. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 12. doi: 10.1210/jc.2017–02633.
48. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 May 15;13:43. doi: 10.1186/s12958–015–0041–0.
49. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Aug;66(2):108–14. doi: 10.1111/j.1600–0897.2010.00961.x.
50. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, Ragazzi E, Dessole F, Armanini D, et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women

undergoing assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Sep;34(9):752–5. doi: 10.1080/09513590.2018.1442427.

51. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 May 1;25(3):344–61. doi: 10.1093/humupd/dmz003.

52. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast.* 2003 Oct;12(5):302–7. doi: 10.1016/s0960–9776(03)00123–1.

53. Moini A, Alipour S, Zandi Z, Maleki-Hajiagha A, Kashani L, Shakki Katouli F, et al. Infertility treatments and risk of breast benign diseases: a case-control study. *BMC Womens Health.* 2024 Nov 1;24(1):584. doi: 10.1186/s12905–024–03429–w.

54. Beebeejaun Y, Athithan A, Copeland TP, Kamath MS, Sarris I, Sunkara SK. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2021 Jul;116(1):198–207. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.044.

55. Farland LV, Wang S, Rich-Edwards JW, Gaskins AJ, Chavarro JE, Wang YX, et al. History of infertility and risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 May;199(1):185–93. doi: 10.1007/s10549–023–06907–1.

56. Wang S, Gaskins AJ, Farland LV, Zhang D, Birmann BM, Rich-Edwards JW, et al. A prospective cohort study of infertility and cancer incidence. *Fertil Steril.* 2023 Jul;120(1):134–42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.028.

57. Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal KJ, et al. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2021 Mar 18;36(4):1093–107. doi: 10.1093/humrep/deaa293.

58. Pasqualini JR, Cortes–Prieto J, Chetrite G, Talbi M, Ruiz A. Concentrations of estrone, estradiol and their sulfates, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in patients with breast fibroadenoma. *Int J Cancer*. 1997 Mar 17;70(6):639–43. doi: 10.1002/(sici)1097–0215(19970317)70:6<639::aid-ijc2>3.0.co;2–w.
59. Kuttenn F, Fournier S, Durand JC, Mauvais–Jarvis P. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Jun;52(6):1225–9. doi: 10.1210/jcem–52–6–1225.
60. Vassard D, Pinborg A, Kamper–Jørgensen M, Lyng Forman J, Glazer CH, Kroman N, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of breast cancer: a population–based cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Nov 18;36(12):3152–60. doi: 10.1093/humrep/deab219.
61. Sullivan KV, Moore RET, Capper MS, Schilling K, Goddard K, Ion C, et al. Zinc stable isotope analysis reveals Zn dyshomeostasis in benign tumours, breast cancer, and adjacent histologically normal tissue. *Metallomics*. 2021 May 31;13(6):mfab027. doi: 10.1093/mtomcs/mfab027.
62. Skalny AV, Sekacheva MI, Aschner M, Lobanova YN, Tinkov AA. Systemic essential metal and metalloid levels in patients with benign breast disease and breast cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2022 Dec;200(12):5003–12. doi: 10.1007/s12011–022–03109–6.
63. Cao B, Lei Y, Xue H, Liang Y, Liu Y, Xie Q, et al. Changes in the Serum Concentrations of Essential Trace Metals in Patients with Benign and Malignant Breast Cancers. *Biol Trace Elem Res*. 2022 Aug;200(8):3537–44. doi: 10.1007/s12011–021–02964–z.
64. Liu X, Huang L, Zhu Y, Wu P. Elemental comparative analysis of 18 elements reveal distinct patterns in benign and malignant thyroid tissues. *Biometals*. 2025 Jun;38(3):873–86. doi: 10.1007/s10534–025–00682–w.
65. Al Hamdany MZ, Hayawi M. Histological study of breast in patients with fibroadenoma in correlation with vitamin D deficiency. *Eastern J Med*. 2024 29(3):262–9. doi: 10.5505/ejm.2024.67763.

66. Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short– and long–term outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2023 Jan;65(1):38–49. doi: 10.1111/dmcn.15332.
67. Goisis A, Håberg SE, Hanevik HI, Magnus MC, Kravdal Ø. The demographics of assisted reproductive technology births in a Nordic country. *Hum Reprod*. 2020 Jun 1;35(6):1441–50. doi: 10.1093/humrep/deaa055
68. Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of louise brown. *J Reprod Infertil*. 2013 Jul;14(3):96–109.
69. Zeinab H, Zohreh S, Samadaee Gelehkolaee K. Lifestyle and outcomes of assisted reproductive techniques: A narrative review. *Glob J Health Sci*. 2015 Feb 24;7(5):11–22. doi: 10.5539/gjhs.v7n5p11.
70. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 7;10:346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346.
71. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol*. 2019 Sep;72(9):579–87. doi: 10.1136/jclinpath–2018–205579.
72. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):379–89. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010.
73. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela–Każmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: The most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021 Dec 1;12(6):2372–2386. doi: 10.1093/advances/nmab068.
74. Fontana R, Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: A view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients*. 2016 Feb 11;8(2):87. doi: 10.3390/nu8020087.
75. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract*. 2013 Mar;67(3):225–35. doi: 10.1111/ijcp.12031.

76. Harmon QE, Kissell K, Jukic AMZ, Kim K, Sjaarda L, Perkins NJ, et al Vitamin D and reproductive hormones across the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):413–23. doi: 10.1093/humrep/dez283.
77. Chen Y, Zhi X. Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology. *Endocrinology.* 2020 Apr 1;161(4):bqaa023. doi: 10.1210/endocr/bqaa023.
78. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018 Jan 1;33(1):65–80. doi: 10.1093/humrep/dex326.
79. Chu J, Gallos I, Tobias A, Robinson L, Kirkman–Brown J, Dhillon–Smith R, et al Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. *Reprod Health.* 2019 Jul 15;16(1):106. doi: 10.1186/s12978–019–0769–7.
80. Schaefer E, Nock D. The impact of preconceptional multiple-micronutrient supplementation on female fertility. *Clin Med Insights Womens Health.* 2019 Apr 23;12:1179562X19843868. doi: 10.1177/1179562X19843868.
81. Schaefer E.=Micronutrient deficiency in women living in industrialized countries during the reproductive years: is there a basis for supplementation with multiple micronutrients. *J Nutr Disorders Ther.* 2016;6(4):199.
82. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. an italian consensus document. *Nutrients.* 2016 Oct 14;8(10):629. doi: 10.3390/nu8100629.
83. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br Med Bull.* 2018 Dec 1;128(1):75–84. doi: 10.1093/bmb/ldy035.
84. Ceko MJ, O'Leary S, Harris HH, Hummitzsch K, Rodgers RJ. Trace elements in ovaries: measurement and physiology. *Biol Reprod.* 2016 Apr;94(4):86. doi: 10.1095/biolreprod.115.137240.

85. Hahn KA, Wesselink AK, Wise LA, Mikkelsen EM, Cueto HT, Tucker KL, et al. Iron consumption is not consistently associated with fecundability among North American and Danish pregnancy planners. *J Nutr*. 2019 Sep 1;149(9):1585–1595. doi: 10.1093/jn/nxz094.
86. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in early pregnancy, and the association with fertility. *Nutrients*. 2019 Jul 16;11(7):1609. doi: 10.3390/nu11071609.
87. Qazi IH, Angel C, Yang H, Pan B, Zoidis E, Zeng CJ, et al. Selenium, selenoproteins, and female reproduction: A review. *Molecules*. 2018 Nov 22;23(12):3053. doi: 10.3390/molecules23123053.
88. Mills JL, Buck Louis GM, Kannan K, Weck J, Wan Y, Maisog J, et al. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2018 Mar 1;33(3):426–33. doi: 10.1093/humrep/dex379.
89. Lang AY, Boyle JA, Fitzgerald GL, Teede H, Mazza D, Moran LJ, et al. Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva Ginecol*. 2018 Feb;70(1):99–119. doi: 10.23736/S0026–4784.17.04140–5.
90. Shahin AY, Ismail AM, Zahran KM, Makhoulf AM. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients—a randomized trial. *Reprod Biomed Online*. 2008 Apr;16(4):580–8. doi: 10.1016/s1472–6483(10)60465–8.
91. Unfer V, Casini ML, Gerli S, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization–embryo transfer cycles: a prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1509–13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.934.
92. Jacobsen BK, Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF, Fan J, Oda K, Fraser GE. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study–2. *Int J Womens Health*. 2014 Apr 5;6:377–84. doi: 10.2147/IJWH.S57137.

93. Pabich M, Materska M. Biological effect of soy isoflavones in the prevention of civilization diseases. *Nutrients*. 2019 Jul 20;11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660.
94. Agarwal A, Aponte–Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jun 29;10:49. doi: 10.1186/1477–7827–10–49.
95. Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):759–66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.008.
96. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 May 9;71(0):359–66. doi: 10.5604/01.3001.0010.3820.
97. Showell MG, Mackenzie–Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 28;7(7):CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8:CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4.
98. Mier–Cabrera J, Aburto–Soto T, Burrola–Méndez S, Jiménez–Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 May 28;7:54. doi: 10.1186/1477–7827–7–54.
99. Cai YY, Lin N, Zhong LP, Duan HJ, Dong YH, Wu Z, et al. Serum and follicular fluid thyroid hormone levels and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Nov 7;17(1):90. doi: 10.1186/s12958–019–0529–0.
100. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):1022–8. doi: 10.1089/thy.2012.0562.

101. Huang Y, Xie B, Li J, Hang F, Hu Q, Jin Y, et al. Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024 Nov 27;24(1):630. doi: 10.1186/s12905-024-03473-6.
102. Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghoraee H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med*. 2021 Feb;21(1):79–88. doi: 10.1007/s10238-020-00663-y.
103. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid*. 2014 Nov;24(11):1650–5. doi: 10.1089/thy.2014.0088.
104. Unuane D, Velkeniers B, Deridder S, Bravenboer B, Tournaye H, De Brucker M. Impact of thyroid autoimmunity on cumulative delivery rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):144–50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.011.
105. Chai J, Yeung WY, Lee CY, Li HW, Ho PC, Ng HY. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan;80(1):122–7. doi: 10.1111/cen.12220.
106. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Nov 5;16(1):111. doi: 10.1186/s12958-018-0424-0
107. Mintziori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;28(3):191–7. doi: 10.1097/GCO.0000000000000263.
108. Zhang Y, Wu W, Liu Y, Guan Y, Wang X, Jia L. High-normal preconception tsh levels have no adverse effects on reproductive outcomes in infertile women undergoing the first single fresh D5 Blastocyst Transfer. *Int J Endocrinol*. 2020 Aug 18;2020:1056484. doi: 10.1155/2020/1056484.

109. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F. Effect of moderately increased thyroid–stimulating hormone levels and presence of thyroid antibodies on pregnancy among infertile women. *Reprod Med Biol*. 2019 Nov 11;19(1):82–8. doi: 10.1002/rmb2.12306.
110. Lorzadeh N, Kazemirad N, Kazemirad Y. Human immunodeficiency: Extragonadal comorbidities of infertility in women. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Sep;8(3):447–57. doi: 10.1002/iid3.327.
111. Lundberg FE, Johansson AL, Rodriguez–Wallberg K, Brand JS, Czene K, Hall P, et al. Association of infertility and fertility treatment with mammographic density in a large screening–based cohort of women: a cross–sectional study. *Breast Cancer Res*. 2016 Apr 13;18(1):36. doi: 10.1186/s13058–016–0693–5.
112. Patel A, Sharma PS, Narayan P, Binu VS, Dinesh N, Pai PJ. Prevalence and predictors of infertility–specific stress in women diagnosed with primary infertility: A clinic–based study. *J Hum Reprod Sci*. 2016 Jan–Mar;9(1):28–34. doi: 10.4103/0974–1208.178630.
113. Patel A, Sharma PSVN, Kumar P, Binu VS. Sociocultural Determinants of Infertility Stress in Patients Undergoing Fertility Treatments. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Apr–Jun;11(2):172–9. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_134_17.
114. Tarín JJ, García–Pérez MA, Hamatani T, Cano A. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta–diseases. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 15;13:31. doi: 10.1186/s12958–015–0029–9.
115. Deepak Kumar K, Huntriss R, Green E, Bora S, Pettitt C. Development of a nutrition screening tool to identify need for dietetic intervention in female infertility. *J Hum Nutr Diet*. 2023 Feb;36(1):154–68. doi: 10.1111/jhn.13055.
116. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta–analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021 Aug 21;21(1):171. doi: 10.1186/s12902–021–00831–5.
117. Chung HR. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;19(1):8–12. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.8.

118. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jan;63(1):78–86. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602904.
119. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, et al. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2016 Jun;105(6):1503–10.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.015.
120. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):567.e1–18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.004.
121. Kellow NJ, Le Cerf J, Horta F, Dordevic AL, Bennett CJ. The effect of dietary patterns on clinical pregnancy and live birth outcomes in men and women receiving assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2022 Jun 1;13(3):857–74. doi: 10.1093/advances/nmac023.
122. Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, Michiel JJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, et al. Intake of sugar-sweetened beverages and fecundability in a North American preconception cohort. *Epidemiology.* 2018 May;29(3):369–78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000812.
123. Machtinger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA, et al. Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):1026–33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.007.
124. Shao Y, Ma L, Zhou J, Wu K, Tang X. Impact of dietary antioxidants on female infertility risk: evidence from NHANES. *Sci Rep.* 2024 Sep 30;14(1):22623. doi: 10.1038/s41598-024-72434-8.
125. Li X, Zhang J, Chun, Ling X, Luan T. Association between the composite dietary antioxidant index and risk of infertility: Evidence from NHANES 2013–2020 and a Mendelian randomization study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025 Mar;168(3):1264–75. doi: 10.1002/ijgo.15942.

126. Tesarik J. Towards personalized antioxidant use in female infertility: need for more molecular and clinical studies. *Biomedicines*. 2021 Dec 17;9(12):1933. doi: 10.3390/biomedicines9121933.
127. Юзько ОМ, Вітюк АД. Функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з безплідністю при стимуляції суперовуляції в програмі екстракорпорального запліднення. *Вісн. наук. дослідж.* 2005;(2):55–6.
128. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Nov;60(6):506–19. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.
129. Öztürk HNO, Türker PF. Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood? *Obstet Gynecol Sci*. 2021 Nov;64(6):473–83. doi: 10.5468/ogs.21154.
130. Вороненко НЮ, Вдовиченко ЮП. Виношування вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з гіпофункцією щитоподібної залози [Інтернет]. 2005 [цитовано 2025 Груд 1] Доступно: <https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/2275bc23–81e4–4d17–99ab–1ef7812016d3/content>.
131. Cloete DJ, Minne C, Schoub PK, Becker JHR. Magnetic resonance imaging of fibroadenoma-like lesions and correlation with Breast Imaging–Reporting and Data System and Kaiser scoring system. *SA J Radiol*. 2018 Nov 7;22(2):1532. doi: 10.4102/sajr.v22i2.1532.
132. Guirguis MS, Adrada B, Santiago L, Candelaria R, Arribas E. Mimickers of breast malignancy: imaging findings, pathologic concordance and clinical management. *Insights Imaging*. 2021 Apr 20;12(1):53. doi: 10.1186/s13244–021–00991–x.
133. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign breast disease in women. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Aug 9;116(33–34):565–74. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.

134. Ramala SR Jr, Chandak S, Chandak MS, Annareddy S. A comprehensive review of breast fibroadenoma: correlating clinical and pathological findings. *Cureus*. 2023 Dec 5;15(12):e49948. doi: 10.7759/cureus.49948..
135. Sivarajah R, Welkie J, Mack J, Casas RS, Paulishak M, Chetlen AL. A review of breast pain: causes, imaging recommendations, and treatment. *J Breast Imaging*. 2020 Mar 25;2(2):101–11. doi: 10.1093/jbi/wbz082.
136. Gupta D, Gupta V, Marwah N, Gill M, Gupta S, Gupta G, et al. Correlation of hormone receptor expression with histologic parameters in benign and malignant breast tumors. *Iran J Pathol*. 2015 Winter;10(1):23–34.
137. Weaver M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022 Mar;49(1):57–72. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.003.
138. Guo Z, Zhu Z, Lin X, Zhang KM, Wu Q, Wang S, et al. Conception and concern: A review of breast cancer risk in assisted reproductive technology. *Int J Biol Sci*. 2025 Mar 24;21(6):2647–71. doi: 10.7150/ijbs.105357.
139. Van Noord–Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, Te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*. 1991 Jun 8;302(6789):1361–5. doi: 10.1136/bmj.302.6789.1361.
140. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta–analysis and review. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Nov;124(1):13–26. doi: 10.1007/s10549–010–1140–4.
141. National ART Surveillance [Internet]. 2021. [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/nass/index.html>.
142. Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;69:74–84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005.
143. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial

preparation: a prospective study. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2437–42. doi: 10.1093/humrep/dex316.

144. Jefcoate CR, Liehr JG, Santen RJ, Sutter TR, Yager JD, Yue W, et al. Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000;(27):95–112. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024248.

145. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(1):3–12. doi: 10.1007/s10549-015-3663-1.

146. Løyland B, Sandbekken IH, Grov EK, Utne I. Causes and risk factors of breast cancer, What do we know for sure? An evidence synthesis of systematic reviews and meta-analyses. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 20;16(8):1583. doi: 10.3390/cancers16081583.

147. Negro R. Thyroid and Assisted Reproduction Technologies: A brief clinical update with recommendations for practice. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(3):194–200. doi: 10.2174/1871530318666180131103029. PMID: 29384068.

148. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct;13(10):610–22. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.

149. Huang N, Zeng L, Yan J, Chi H, Qiao J. Analysis of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women with a history of thyroid cancer: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021 Jun 4;19(1):82. doi: 10.1186/s12958-021-00763-8.

150. Stagnaro-Green A. Clinical guidelines: Thyroid and pregnancy – time for universal screening? *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr;13(4):192–4. doi: 10.1038/nrendo.2017.17.

151. Du YJ, Xin X, Cui N, Jiang L, Yang AM, Hao GM, et al. Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Mar;234:207–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.025.

152. Busnelli A, Cirillo F, Levi-Setti PE. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):218–31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.029.
153. Busnelli A, Somigliana E, Ferrari S, Filippi F, Vannucchi G, Fugazzola L, et al. the Long-Term Impact Of Controlled Ovarian Hyperstimulation On Thyroid Function. *Endocr Pract*. 2016 Apr;22(4):389–95. doi: 10.4158/EP15933.OR.
154. Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):585–91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.023.
155. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014 Nov–Dec;20(6):884–904. doi: 10.1093/humupd/dmu028.
156. Zhang Y, Sun W, Zhu S, Huang Y, Huang Y, Gao Y, et al. The Impact of thyroid function and tpoab in the first trimester on pregnancy outcomes: A retrospective study in Peking. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgz167. doi: 10.1210/clinem/dgz167.
157. Li D, Hu S, Meng X, Yu X. Changes in thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation (COH) and its impact on assisted reproduction technology (ART) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Sep;38(9):2227–35. doi: 10.1007/s10815-021-02206-0.
158. Берая ДЮ. Особливості безпліддя у жінок з різними тиреоїдними порушеннями [Інтернет]. 2021 Груд. 15 [цитовано 2025 Листоп. 20];1(4):61–5. doi: 10.52705/2788-6190-2021-4-9 Доступно: <http://par.org.ua/index.php/par/article/view/53>.
159. Гладенко СЄ. Вплив порушень менструальної функції ендокринного генезу на функціональний стан грудних залоз [Інтернет]. 2021

Черв. 10 [цитовано 2025 Листоп. 20];1(1):16–26. Доступно: <http://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/5>.

160. Камінський АВ. Гормональний фон у жінок з безпліддям та психосоматичними порушеннями. Акт. проблеми сучас. медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. 2018;18(3):62–6.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kyrylchuk O.O. (2023). Структурні зміни та зміни гормонпродукуючої функції щитоподібної залози при перебігу вагітності в природньому циклі і при застосуванні додаткових репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2(165): 40–44; doi 10.15574/HW.2023.165.40.
2. Карлова О.О, Кирильчук О.О, Галішина Г.О. (2025). Комплексні склерозуючі ураження молочної залози: клінічні випадки, діагностичні аспекти. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2025; 143–151. 1(101): 143–151. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).143151.
3. Кирильчук О.О. (2025) Вплив рівня вітаміну D на показник запліднення та настання вагітності в результаті екстракорпорального запліднення: ретроспективний аналіз Український журнал «Здоров'я жінки». 1(176)/20251(176): 49–53. doi: 10.15574/HW.2025.1(176).4953. УДК 618.177–089.888.11–07:577.161.2
4. О.О. Карлова, А.О. Галішина, О.О. Кирильчук, О.В. Кузьмінська (2025). Особливості діагностики захворювань молочної залози та менеджмент спостереження пацієнток в Україні, що планують реалізацію репродуктивних планів в умовах війни. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2025.2(102): 32–40. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).3240. ISSN: 2706–8757

Додаток Б**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації оприлюднено під час виступу на практичному курсі–інтенсиві для лікарів, дотичних до здоров'я молочної залози: "Молочна залоза на межі спеціальностей" (20.05–21.05.2025) м.Київ, 29th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). 5–7 June 2025, Frankfurt am Main, Germany. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства, гінекології та репродуктології (тепер кафедра репродуктивної та пренатальної медицини) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, що затверджують витяги з протоколів засідання кафедри № 6 від 05.06.2023р., №5 від 16.05.2024р., № 7 від 16.09.2025р.

Показники частки статусу вагітності серед жінок, які проходили лікування безпліддя за допомогою ДРТ, абс. (%)

[illegible]

Схема 1

Схема корекції нутритивного стану у пацієток перед кріопереносом в програмах ДРТ

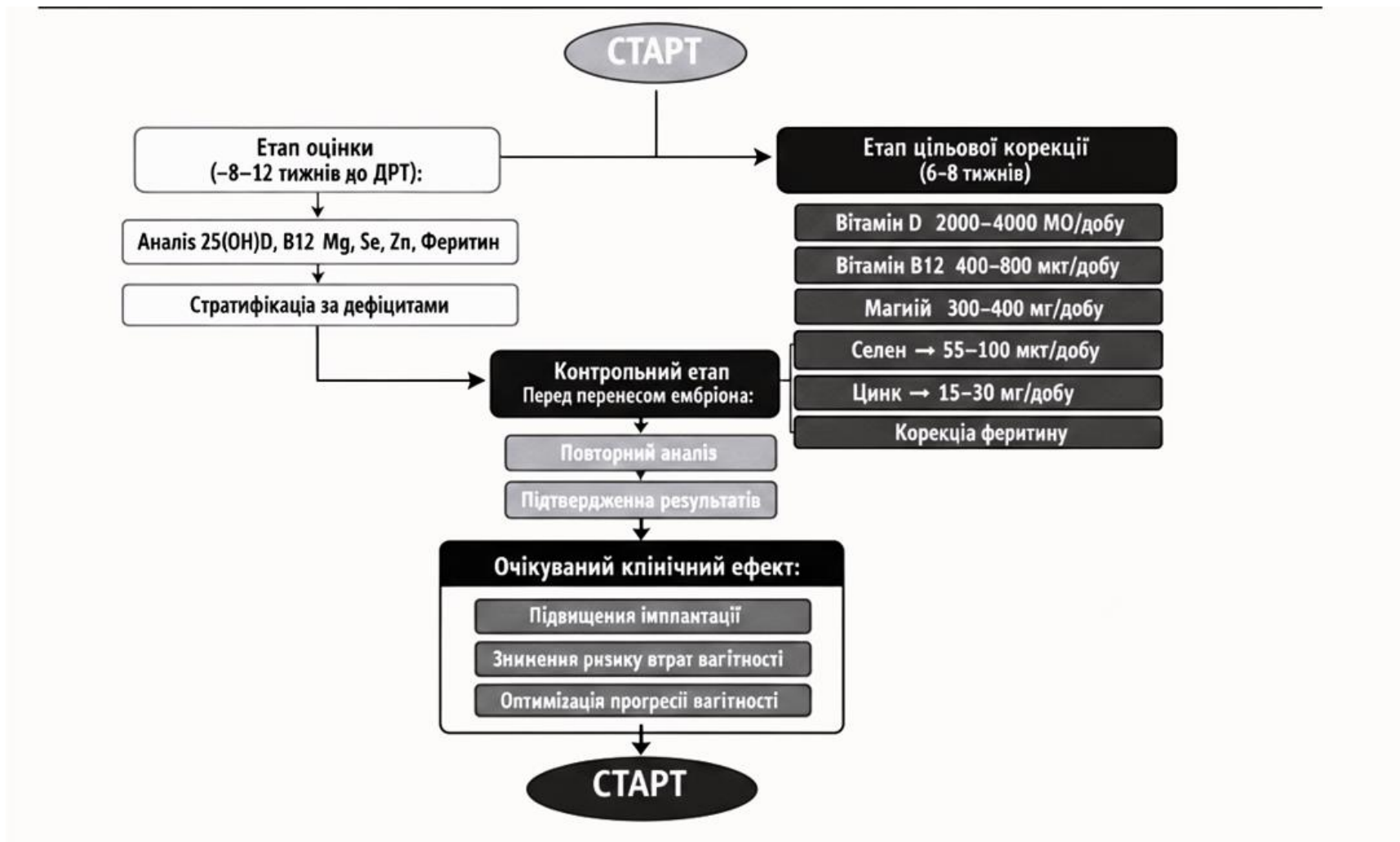
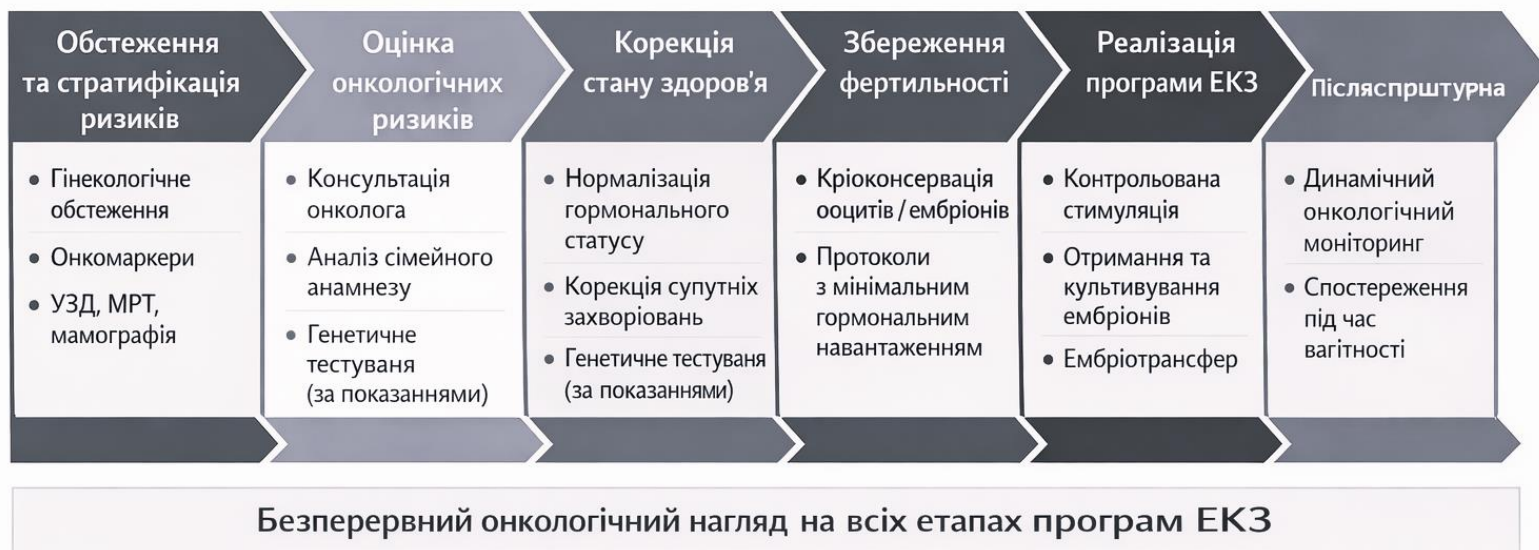


Схема 2

Алгоритм комплексної підготовки пацієнток з безпліддям до програм ЕКЗ з урахуванням онкологічних ризиків



Прогностична шкала ризику ускладнень вагітності після ДРТ

Параметр гормонального профілю	Референтні значення	Бали
ФСГ (фолікулостимулюючий гормон) * фолікулярна фаза	3.85–8.78 мМО/мл — нормальний	0
	8.8–15 мМО/мл — помірне підвищення	1
	>15 мМО/мл — високий	2
ЛГ (лютеїнізуючий гормон) * фолікулярна фаза	2.12–10.89 мМО/мл — нормальний	0
	11–20 мМО/мл — помірне підвищення	1
	>20 мМО/мл — високий	2
Естрадіол (Е2) * фолікулярна фаза	15–112 пг/мл — нормальний	0
	50–100 або 200–300 пг/мл — помірне відхилення	1
	<15 або >112 пг/мл — значне відхилення	2
Прогестерон * лютеїнова фаза	10–26.44 нг/мл — нормальний	0
	5–10 нг/мл — помірне зниження	1
	<5 нг/мл — низький	2
ТТГ	0,5–2,5 мМО/л — нормальний	0
	2,5–4,0 мМО/л — помірне підвищення	1
	>4,0 або <0,5 мМО/л — високий ризик	2
Пролактин	2.8–29 нг/мл — нормальний	0
	29–35 нг/мл — помірне підвищення	1
	>35 нг/мл — високий	2
АМГ	1,0–13,34 нг/мл — нормальний	0
	0,5–1,0 — помірне відхилення	1
	<0,5 — високий	2
Мікроелементи та вітаміни		
Вітамін D	>75 нмоль/л — нормальний	0
	50–75 нмоль/л — недостатній	1
	< 50 нмоль/л — дефіцит	2
Цинк (Zn)	70–120 мкг/л — нормальний	0
	50–70 або 120–150 мкг/л — помірне відхилення	1
	<50 або >150 мкг/л — високий ризик	2
Селен (Se)	52–120 мкг/л — нормальний	0

	30–52 або 120–150 мкг/л — помірне відхилення	1
	<50 або >150 мкг/л — високий ризик	2
Магній (Mg)	0,66 – 1,07 мг/дл — нормальний	0
	0,5–0.66 або 1.08–1.25 мг/дл — помірне відхилення	1
	<0,5 або >1,25 мг/дл — високий ризик	2
Феритин	11,0 – 306,8 нг/мл – нормальний	0
	8,0–11,0 або 306,9–350,0 – помірне відхилення	1
	<8.0 або >350.0 – високий ризик	2
Ціанокобаламін (B12)	180,0 – 914,0 пг/мл – нормальний	0
	150–180,0 або 914,0–1100 пг/мл – помірне відхилення	1
	<150 або >1100 мкг/л – високий ризик	2
Фолієва кислота (B9)	3,1 – 19,9 нг/мл – нормальний	0
	2,1–3,1 або 15,9–19,9 нг/мл	1
	<2.1 або >15.9 нг/мл	2
Мікробіом (піхва/ендометрій)		
Нормальний склад	Lactobacillus домінантний	0
Помірний дисбіоз	Зниження Lactobacillus, легке збільшення Gardnerella/Atopobium	1
Виражений дисбіоз	Значна кількість патогенів, бактеріальний вагіноз	2

Інтерпретація загального балу

Сума балів	Ризик ускладнень вагітності
0–10	Низький ризик
10–20	Середній ризик
>20	Високий ризик

Примітки для використання:

Для кожної пацієнтки сумуються бали всіх параметрів. Високий ризик ≥ 20 балів вимагає індивідуальної корекції гормонального та мікроелементного статусу, імунологічного супроводу та мікробіомного лікування перед/під час ДРТ. Таблиця може бути використана як частина інтегрованої прогностичної моделі для клінічної практики.