

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

КОЦЮБСЬКА ІРИНА ЮРІЇВНА

УДК: 618.14-002:618.177:618.12

**УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЯ В ПРОГРАМАХ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК З ТРУБНО-
ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Булавенко Ольга Василівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, **Косей Наталія Василівна,** Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології;
- доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна,** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри акушерства та гінекології ННІ факультету післядипломної освіти.

Захист дисертації відбудеться «_____» _____ 2018 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Безпліддя відноситься до одних з найважливіших показників стану репродуктивного здоров'я. За даними Міністерства Охорони Здоров'я України, частота безплідних шлюбів в Україні сягає 15–20 % (Булавенко О.В., 2013, Камінський В.В., 2013; Юзько О.М., 2014). Найбільш розповсюдженим серед усіх факторів на даний час все ж таки залишається трубно-перитонеальний фактор безпліддя, що складає 35-60% усіх випадків порушень репродуктивної функції (Кулаков В.И, Серов В.Н., 2006; Косей Н.В. 2016). З огляду на невисоку ефективність методів відновлення природної фертильності при трубно-перитонеальному безплідді (ТПБ) (Бойчук Н.В., 2002), найбільш перспективними для його подолання на сучасному етапі визнані допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), а саме метод екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) (Бараш О.О., 2011). Однак не завжди спроби ДРТ є успішними та успішність їх в Україні складає у середньому 33,53 % на цикл (І. Д. Гюльмамедова, 2009), у зв'язку з чим відбувається постійний пошук шляхів підвищення результативності даного методу лікування безпліддя (Косей Н.В., 2016). Однією з таких можливостей є оптимізація підготовки пацієнок до подальшого лікування методом ЕКЗ, вагомий сегмент якої – виявлення і корекція факторів, що підвищують ризик невдачі. Виходячи з цього, особливо актуальним є аналіз впливу різних станів і захворювань на ефективність методу. В останні роки у вітчизняній та зарубіжній науковій літературі активно публікуються роботи, що свідчать про суперечливі результати стосовно початку підтримки лютеїнової фази в програмах допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Деякі автори пропонують розпочинати підготовку ендометрію у добу аспірації ооцитів (De Mouzouy, 2003), інші автори наполягають на призначенні прогестагенів на наступну добу після пункції фолікулів (Милютіна М.А., 2010). Також не існує єдиних поглядів, щодо вибору шляху введення прогестагенів. Переважна більшість закордонних авторів надають перевагу інтравагінальному шляху введення прогестеронових препаратів (Deziegler, 2000). В публікаціях українських науковців доведена доцільність внутрішньом'язевого шляху введення прогестагенів (Феськов А.М., 2007). Таким чином все вище викладене призвело до перегляду поглядів щодо підготовки ендометрію в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Визначення оптимального часу призначення прогестагенів в індукованих циклах у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, а також доцільність використання інших допоміжних препаратів для покращення стану ендометрію допоможе збільшити відсоток імплантацій ембріонів та тим самим покращити частоту настання вагітності. Незважаючи на значні досягнення у вирішенні проблеми щодо підтримки другої фази менструального циклу після перенесення ембріонів в порожнину матки, багато її аспектів залишаються за гранню наявних досліджень. Зокрема, не вивчені, вплив початку призначення прогестагенів на частоту настання вагітності в програмах ЕКЗ і, в разі успіху, на перебіг і результат періоду гестації. Актуальність обраної нами теми обумовлена, ще й тим, що до теперішнього часу, незважаючи на успіхи в розвитку фармакології та

удосконалення методів ДРТ, домогтися високих показників настання вагітності при трубно-перитонеальній формі безпліддя не вдається. Все перераховане вище й визначило необхідність цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота являється фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер держреєстрації 0115u005818, початок дії – 01.2015 рік, кінець дії – 01.2019 рік).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування жіночого фактору безпліддя трубно-перитонеального генезу методом екстракорпорального запліднення, шляхом оптимізації лікувально-діагностичних заходів для підготовки ендометрію до імплантації ембріонів на дотрансферному етапі.

Для досягнення цієї мети були поставлені та вирішені наступні **задачі**:

- проаналізувати особливості анамнезу, соматичної та репродуктивної функцій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя у рамках проспективного дослідження;
- провести аналіз даних ультразвукового методу дослідження з доплерометрією маткових артерій у жінок, які проходять лікування безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;
- встановити особливості гормонального профілю та вмісту альфа2 мікроглобуліна фертильності в менструальній крові у пацієнок з безпліддям трубно-перитонеального генезу;
- оцінити ефективність використання удосконаленої нами прегравідарної підготовки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддям в програмах екстракорпорального запліднення;
- розробити та впровадити алгоритм диференційованого підходу до здійснення ДРТ в залежності від методики підтримки лютеїнової фази у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддям та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження – ефективність лікування безпліддя трубно-перитонеального генезу для подальшої імплантації ембріонів.

Предмет дослідження – клінічна характеристика, гормональний статус, вміст альфа2-мікроглобуліна фертильності у менструальній крові, ультразвукові та доплерометричні характеристики анатомічно-функціонального стану яєчників, ендометрію та кількість і якість отриманих ембріонів в програмах ДРТ.

Методи дослідження: анкетно-анамнестичний, клінічний, біохімічний, оцінка альфа2-мікроглобуліна фертильності у менструальній крові, дослідження мікробіоценозу піхви, високочастотної ультрасонографії з пульсовим доплеровським картуванням, гістероскопічний, математично-статистичний.

Наукова новизна дослідження. Уточнено наукові дані про фактори ризику виникнення трубно-перитонеального безпліддя, що підтверджуються достовірним переважанням екстрагенітальних захворювань, хронічного сальпінгофориту, гідросальпінксу, випадків діагностування кіст яєчників, бактеріального вагінозу, органно-зберігаючої оперативної терапії при позаматковій вагітності.

Розширено уявлення про патогенетичні механізми формування невдач ДРТ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, свідченням чого було: зниження ендометріальної васкуляризації, зниження продукції $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності у менструальній крові на 35,4% та збільшення випадків вагінального дисбіозу.

Доповнено наукові дані про особливості підготовки ендометрію перед переносом ембріонів в програмах екстракорпорального запліднення, що передбачає більш раннє призначення прогестагенів для підтримки лютеїнової фази у жінок з трубним фактором безпліддя. Відмічалась вірогідна перевага призначення прогестагенів у добу введення триггеру овуляції за показниками кількості зрілих ооцитів та бластоцист, випадків настання клінічної вагітності та збільшення частоти народжень живим плодом - у 71,4 %, проти 33,35%, у пацієнток, які отримували препарати у добу пункції фолікулів.

Практичне значення отриманих результатів. На основі вивчених клініко-анамнестичних, гормональних та сонографічних даних, а також визначення $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності у менструальній крові, обґрунтовані та сформульовані рекомендації щодо своєчасного та адекватного виявлення і корекції недостатності лютеїнової фази у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Рекомендована схема прегравідарної підготовки жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та визначення оптимального часу, шляху та дози введення прогестагенів для підтримки лютеїнової фази в програмах ЕКЗ дозволяє суттєво збільшити кількість отримання якісних ембріонів і тим самим збільшити частоту настання вагітності та народження дітей після ДРТ. Теоретичні положення та практичні рекомендації впроваджені в роботу центру репродуктивної медицини «Ремедівін» м.Вінниця та ТОВ «Інномед материнство та дитинство» м.Вінниця, а також в навчальний процес студентів, інтернів кафедр акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, центру репродуктивної медицини «Ремедівін» м. Вінниці, медичного центру «Медівін» м. Вінниці. Самостійно автором було проведено інформаційно-патентний пошук, розробка та аналіз архівних матеріалів, що дозволило визначити та обґрунтувати актуальність обраної теми, мету, завдання та створити дизайн дослідження. Особисто автором проводилось клінічне спостереження за перебігом захворювань, забір біологічного матеріалу для досліджень, консервативне лікування хворих з даною патологією. Дисертантом розроблено алгоритм діагностики та удосконалено поетапну терапію для жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та з недостатністю лютеїнової фази в програмах ДРТ, удосконаленні лікувальні схеми та проведена оцінка їх ефективності з урахуванням віддалених результатів. Самостійно проведено аналіз результатів дослідження, виконана їх статистична обробка, що дало змогу автору сформулювати обґрунтовані висновки та розробити практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на всеукраїнській

науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства“ (Тернопіль, 2013), 8му міжнародному конгресі Казахстанської асоціації репродуктивної медицини (Алмати, Казахстан, 4-5 листопада 2016), науково-практичних конференціях «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016, 2017), на 17му Світовому Конгресі Академії Репродукції Людини (Рим, Італія, 15-18 березня 2017) та на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка та наука» (Одеса, 2017).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 8 наукових праць (серед них 1 самостійна), 6 статей опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, 1 – у зарубіжному видавництві «Інновації в науку» и “Sciences of Europe” та 1 – матеріал тез представлений на 17му Світовому Конгресі Академії Репродукції Людини (Рим, Італія 15-18 березня 2017). Отримано деклараційний патент України на корисну модель № 110329 від 10.10.2016 року.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Загальний обсяг роботи складає 155 сторінок друкованого тексту, у тому числі 8 ілюстрацій, 28 таблиць. Список літератури містить 207 найменувань (з них 102 – кирилицею та 105 - латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На етапі формування груп та відбору пацієнток нами було проведено ретроспективний аналіз 123 амбулаторних карток пацієнток репродуктивного віку за 2012-2015 роки з безпліддям для подальшого лікування методами допоміжних репродуктивних технологій, серед яких – 72 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та 51 пацієнтка з безпліддям чоловічого генезу. На основі аналізу гормональних досліджень, вмісту прогестерону в сироватці крові в лютеїнову фазу циклу та ультразвукових показників стану ендометрію та яєчників протягом двох – трьох менструальних циклів, 100 жінкам проведено лікування безпліддя шляхом ДРТ, а саме ЕКЗ, які в подальшому підлягали проспективному дослідженню та для порівняльного аналізу були розподілені на 2 групи: основна група – 60 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, група порівняння – 40 жінок з чоловічим фактором безпліддя. В свою чергу, основна група пацієнток була розділена додатково ще на 2 підгрупи: I – 30 пацієнток, які приймали інтравагінально прогестаген в день введення триггеру овуляції в дозі по 200 мг 2 рази на день, II – 30 пацієнток, які приймали інтравагінально прогестаген в день пункції фолікулів в дозі по 200 мг 2 рази на день.

Критеріями включення до основної групи вважали: жінки у віці від 18 до 35 років з трубно-перитонеальною формою безпліддя; з попередньою оклюзією маткових труб; які перенесли оперативне втручання на маткових трубах; з не успішними спробами ЕКЗ в анамнезі при трубно-перитонеальному генезі, що були пов'язані з особливостями лікування безпліддя.

В групу порівняння були включені жінки з чоловічим фактором безпліддя у віці від 18 до 35 років, яким проводилось лікування безпліддям за допомогою ЕКЗ.

Група контролю була виділена шляхом випадкової вибірки та склала 40 пацієнток репродуктивного віку без суттєвої гінекологічної патології з двофазним менструальним циклом.

Гормональний статус жінок досліджуваних груп вивчали шляхом визначення в сироватці крові рівня концентрацій естрадіола, прогестерона, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого та антимюлерового гормонів в ранню фолікулінову фазу, а також додатково прогестерон в лютеїнову фазу менструального циклу за допомогою імунохімічної системи ACCESS, яка базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США). АМГ визначали за допомогою тест - системи фірми «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США). Дослідження проводились в лабораторії медичного центру «Медівін».

Для визначення вмісту АМГФ в менструальній крові використовувався імуноферментний аналіз на тест - системах з використанням моноклональних антитіл до АМГФ, з використанням діагностичних наборів «АМГФ-Фертитест-М» (виробник ТОВ «Диатех-ЭМ», Росія).

При визначенні мікробіоценозу піхви ми використовували метод ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу.

Ультразвукове сканування проводили на ультразвуковому апараті HDI 4000 з використанням конвексного та трансвагінального датчиків з дослідженням анатомічно-функціонального стану матки та яєчників відповідно до фаз менструального циклу (на 5-6 і на 12-14 день менструального циклу, та 1-3 рази для підтвердження факту овуляції в лютеїнову фазу), стану судинної системи малого тазу з визначенням показників кровотоку за допомогою височастотної доплерометрії.

Діагностично-лікувальні лапароскопічні втручання виконувалися пацієнткам основної групи з трубно-перитонеальним фактором безпліддя на апаратах Stryker (США) та «Karl Storz» (Німеччина) в лютеїнову фазу менструального циклу.

Діагностично-лікувальну гістероскопію проводили за допомогою жорсткого ендоскопа з зовнішнім діаметром дистальної частини 2,4 мм фірми KARL STORZ. Для інстиляції рідини з метою регуляції швидкості потоку рідини і тиску використовували електричну помпу Hamou Endomat, «Karl Storz».

Результати спермограми чоловіків оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ по лабораторному дослідженню сперми людини (2010).

Стимуляція суперовуляції проводилася гонадотропними препаратами з використанням антагоністів гонадотропін-релізінг гормонів та в якості тригера овуляції використовувався хоріонічний гонадотропін.

Трансвагінальну пункцію фолікулів проводили під УЗД-контролем за допомогою ультразвукового піхвого датчика (7,5 МГц) зі спеціальною насадкою - провідником для голки. Застосовували голку з зовнішнім діаметром 1,6 мм, довжиною 25 см фірми COOK (Австралія). Запліднення отриманих ооцитів, їх культивування відбувалося в ембріологічній лабораторії.

Перенесення ембріонів здійснювали на третю або п'яту добу після початку

культивування *in vitro* за допомогою катетера COOK («CooK», Австралія).

Статистична обробка отриманих нами результатів дослідження виконувалась за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників.

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що наукове дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол №11 від 14.11.2016 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Для виконання завдань дослідження, на його ретроспективному етапі, було виконано аналіз медичної документації 123 пацієток з безпліддям, яким було призначено лікування методами ДРТ для виявлення основних факторів ризику виникнення невдалих спроб ЕКЗ. При аналізі ретроспективного дослідження пацієнтів з трубно-перитонеальним фактором безпліддям виявлено, що до факторів які можуть знижувати ефективність програми ЕКЗ та тим самим перешкоджати настанню вагітності слід віднести: вік пацієнтки – після 26 років (80,5 %); ранній початок статевого життя (60,2 %); обтяжений соматичний анамнез – дитячі інфекційні захворювання (62,6 %), хвороби органів травлення (61,0 %), захворювання серцево-судинної системи (56,1 %), сечостатевої системи (54,5 %), анемія (45,5 %), варикозна хвороба (35,0 %), захворювання щитоподібної залози (30,9 %); тривалість безпліддя понад 7 років; супутні гінекологічні захворювання у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям - хронічний сальпінгоофорит (62,5%), хронічний ендометрит (29,2%), захворювання, які передаються статевим шляхом (52,8%), бактеріальний вагіноз (34,7 %), порушення оваріо-менструального циклу (26,4 %); висока частота оперативних втручань в анамнезі (76,3 %); тривалість вичікувального періоду більше 3 років після оперативного лікування (реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, селективної консервативної міомектомії, резекції яєчника або яєчників); тривале використання ВМК (27,6 %) - більше 4 років; артифіціальний аборт при першій вагітності в анамнезі – майже у третині ретроспективно-обстежених пацієнтів (29,3 %), а також шкідливі звички, а саме паління більше 10 цигарок на добу (36,6 %).

За даним ретроспективного аналізу амбулаторних карток пацієнтів з безпліддям, звертав на себе увагу також вагомий відсоток вторинного безпліддя (64,2 %) переважно за рахунок високої частоти перенесених оперативних втручань в анамнезі з приводу позаматкової вагітності (46,7 %), а також висока частка належить артифіціальним абортам в анамнезі (40 %). Серед жінок з самовільними викиднями в анамнезі (68,3 %) мало місце самовільне переривання вагітності переважно в терміні до 12 тижнів (35 %), що характерно для дії дисгормональних чинників. Даний факт підтверджує розповсюдженість та вагомість патології ендокринного генезу, а саме яєчникомової дисфункції, в структурі як гінекологічної захворюваності, так і патології періоду гестації. Тривалість безпліддя у досліджуваних нами жінок, варіювала від 2 до 12 років, в середньому ($7,28 \pm 2,8$) років, що опосередковано може свідчити про неефективність призначеного раніше лікування чи, можливо, про проведення симптоматичної терапії без урахування всіх ланок патогенезу.

Наступним етапом нашого дослідження було проспективне обстеження 100

жінок з безпліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій, з яких 60 мали проходити лікування безпліддя методом ЕКЗ з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, а 40 жінок – за показами результатів спермограм їх чоловіків, тобто в зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

Середній вік обстежених нами жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя становив ($32,9 \pm 4,0$) років, що було приблизно однаково з віком жінок з контрольної групи, де середній вік дорівнював ($32,0 \pm 4,3$) років. Вік чоловіків проспективно-обстежених пацієнтів варіював від 37 до 45 років і склав у середньому ($35,8 \pm 4,1$) років у основній клінічній групі та ($33,4 \pm 4,2$) - у контрольній групі відповідно. Хотілося б зазначити, що у основній групі 42 пацієнтки (70,0 %) мали повторний шлюб, а в контрольній групі лише 9 пацієнток (22,5 %) одружувалися двічі та більше разів.

Розподіл обстежених за професійною приналежністю показав, що переважну більшість складала службовці 63 (63,0 %) та домогосподарки 34 (34,0 %). Статистично значущих між групових відмінностей не було виявлено.

Середня маса тіла жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя складала ($75,8 \pm 8,4$) кг, а у контрольній групі – ($72,6 \pm 9,2$) кг. Щодо зросту жінок, то даний показник у основній групі коливався в межах ($166,6 \pm 6,3$) см, у контрольної групи – ($164,2 \pm 7,4$) см. Статистично значущих між групових відмінностей, по даному показнику, теж не було виявлено.

При визначенні індексу маси тіла звернуло на себе увагу відносне збільшення його показників серед жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Так середній індекс маси тіла у пацієнток вищезгаданої групи становив $27,6 \pm 1,2$ кг / м², в той час як у жінок з контрольної групи він був $25,8 \pm 1,1$ кг / м². Надлишок маси тіла (ІМТ = 24,9-29,9 кг / м²) визначався у 26 (43,3 %) та 12 (30,0 %) пацієнток відповідних груп проспективного дослідження, дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг / м²) був виявлений у 4 (6,7 %) жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя та у 2 (5,0 %) з контрольної групи відповідно. На ожиріння (ІМТ > 30 кг / м²) страждали 3 пацієнтки (5,0 %) з основної клінічної групи дослідження, з контрольної групи дана патологія не визначалась.

Середній вік початку статевого життя не мав статистично значущих відмінностей по групах і в середньому склав ($16,4 \pm 1,9$) років.

Перенесенні дитячі інфекційні захворювання відзначались у 40 (66,7 %) пацієнток з основної групи та у 18 (45,0 %) пацієнток з групи контролю. Найбільш частіше зустрічалися вітряна віспа та краснуха в обох групах без будь-якої між групової достовірної відмінності.

Частота та характер перенесених оперативних втручань поза жіночої статевої сфери також мали достовірні відмінності за групами. Найчастішою з перенесених пацієнтками не гінекологічних операцій виявилася апендектомія, виконана в анамнезі у 34 (56,7 %) пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та у 3 (7,5 %) пацієнток з групи контролю.

Вивчення структури супутніх екстрагенітальних захворювань показало, що достовірно переважали захворювання органів травлення (хронічний гастрит, хронічний холецистит, у двох пацієнток діагностувався хронічний панкреатит) у пацієнток з основної групи вони складала 70%, а з контрольної групи – 7,5 %;

захворювання сечостатевої системи (інфекції сечовивідних шляхів, хронічний пієлонефрит, хронічний цистит) у пацієток з основної групи – 28 (46,7 %), а контрольної – у 2 (5 %); захворювання серцево-судинної системи (дистонії, вади розвитку, гіпертонічна хвороба) мали місце у 18 (30 %) жінок з основної групи та тільки у 4 (10 %) – з групи контролю. Хотілося б також зазначити достовірне переважання у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя варикозної хвороби, а саме у 31 (51,7 %) порівняно з контрольною групою в якій дана патологія зустрічалася тільки у 4 (10 %) пацієток.

Аналіз характеру менструальної функції показав, що більшість жінок - 78 (78,0 %) мали регулярний менструальний цикл тривалістю 28-30 днів. У 22 (22,0 %) спостерігалось вкорочення менструального циклу до 21-23 днів. Незважаючи на те, що тривалість менструацій у більшості пацієнтів обох груп укладалася в загальноприйнятій для цього параметра норму 3-7 днів, у групі з трубно-перитонеальним фактором безпліддя пацієнтки значимо частіше мали менструації, що тривали більше 7 днів. Відмінні особливості менструальної функції пацієток з основної клінічної групи – триваліші, рясніші менструації.

Аналіз структури супутніх захворювань репродуктивної системи показав, що, як правило, пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя мали одночасно декілька гінекологічних захворювань. В цілому, у структурі гінекологічних захворювань у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя лідуючі позиції займали хронічні запальні захворювання матки та додатків. Пацієнтки з хронічним ендометритом, за результатами аспіраційної біопсії ендометрію, та ендометріозом були відзначені лише у жінок з основної клінічної групи. Хотілося б зазначити на достовірне переважання захворювань на хронічний сальпінгофорит, у 12 жінок з основної групи (20,0 %) в анамнезі визначався гідросальпінкс та бактеріальний вагіноз, який частіше визначався як рецидивуючий дисбіоз. У 22 (36,7 %) жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя в анамнезі були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом та генітальні інфекції, які були спричинені умовно-патогенною флорою. Найбільш частіше з сексуально-трансмисивних інфекцій у жінок з основної клінічної групи зустрічався хламідіоз (14 випадків (23,3 %)), а серед захворювань, що викликаються умовно-патогенною мікрофлорою зустрічався уреоплазмоз (8 випадків (13,3 %)). Хотілося б зазначити, що у контрольній групі пацієток не було діагностовано жодного випадку на ЗПСШ.

Вивчення контрацептивної поведінки ретроспективно-обстежених пацієнтів показало, що до моменту встановлення факту безпліддя, більшість жінок 36 (60,0 %) від вагітності ніколи не оберігалися. Решта 14 жінок у різні часові періоди використовували той чи інший спосіб контрацепції. 12 (20,0 %) подружніх пар, як контрацептивний засіб використовували бар'єрні методи. 15 (25,0 %) жінок використовували комбіновані оральні контрацептиви. Слід зазначити, що 25 (41,7 %) жінок з трубно-перитонеальним безпліддям вказували на використання внутрішньо-маткового контрацептиву (ВМК). Тривалість використання ВМК була від 2 до 6 років, в середньому ($4,9 \pm 1,6$) років. Більше половини пацієток, оберігаючись від небажаної вагітності, віддавали перевагу ритм-методу і перерваному статевому акту.

Перенесені гінекологічні операції мали 42 (70,0 %) пацієнтки з основної клінічної групи та 4 (10,0 %) жінки з контрольної групи (ВШ 21,0, 95% ДІ [6,51 – 67,75], $p < 0,0001$). У структурі показів до оперативних втручань переважали трубна вагітність, гідросальпінкс та безпліддя. Пацієнтки з основної групи найчастіше піддавалися органо-зберігаючим оперативним втручанням на маткових трубах (сальпінгооваріолізіс, фімбріопластика, сальпінгонеостомія), а пацієнткам з контрольної групи лапароскопічне оперативне втручання було проведено з діагностичною метою. Проте слід зазначити, що тубектомія у основній клінічній групі була виконана з використанням лапаротомічного доступу у 8 випадках (19,05 %), причому у 2 жінок (4,8 %) була відзначена двохстороння тубектомія. Гістероскопія була в анамнезі у 6 пацієнток з основної групи дослідження (10,0 %), резекція кіст яєчників була зафіксована нами у 8 жінок (13,3 %) з трубно-перитонеальною формою безпліддя.

Тривалість безпліддя у пацієнток з основної групи коливалася від 3 до 10 років при середньому значенні ($6,2 \pm 1,4$) року. Первинне безпліддя мало місце у 16 (26,7 %), вторинне безпліддя – у 44 (73,3 %) жінок з трубно-перитонеальним фактором вторинного безпліддя. Згідно з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток у основної клінічної групи, було зареєстровано 73 попередніх вагітностей, у контрольній групі – 82 випадки. Кількість вагітностей в анамнезі у однієї пацієнтки із вторинним безпліддям в основній групі коливалось від 1 до 3, у групі контролю – від 1 до 4. Пологи, як результат вагітності відзначалися лише у 9 (15,0 %) пацієнток з основної клінічної групи, тоді як у контрольній групі всі жінки мали щонайменше одні пологи. За результатами нашого дослідження було встановлено, що у жінок з основної клінічної групи суттєво вищою була тільки кількість ектопічної вагітності з трубною локалізацією ВШ 7,87, 95% ДІ [2,49 – 24,89], $p=0,0004$. Кількість артифіціальних абортів та самовільних викиднів також була вищою у пацієнток з основної клінічної групи, проти контрольної групи ВШ 2,0, 95% ДІ [0,83 – 4,83], $p=0,12$ та ВШ 1,0, 95% ДІ [0,38 – 2,72], $p=1,0$ відповідно, проте вказані показники не мали статистичної вірогідності. Відзначимо, що достатньо велика частина жінок з трубно-перитонеальною формою вторинного безпліддя перший аборт зробили в період, що передував шлюбу: 16 з 24 (66,7 %) - до шлюбу ($p < 0,05$). До 18 років артифіціальний аборт, у загальній популяції обстежених, 8 з 24 (33,3 %) пацієнток.

Проведений нами детальний аналіз клінічних та анамнестичних даних пацієнток дозволяє обґрунтовано припускати, що групи порівняння були практично ідентичні по таким чинникам, як вік, розподіл за професійною приналежністю, оцінці статури.

Комплексна оцінка клінічних та анамнестичних даних жінок з верифікованим діагнозом «жіноче безпліддя трубно-перитонеального походження» дозволила виділити у них ряд особливостей. При оцінці загально-соматичних захворювань було визначено достовірне переважання захворювання органів травлення, захворювання сечостатевої системи, захворювання серцево-судинної системи та варикозної хвороби у жінок з основної клінічної групи. Частота та характер перенесених оперативних втручань не гінекологічного генезу також була достовірно вищою у пацієнток з трубно-перитонеальною формою безпліддя.

Відзначалося, що пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя мали одночасно декілька гінекологічних захворювань. У структурі гінекологічної патології мали достовірну відмінність такі захворювання, як – хронічний сальпінгоофорит, кісти яєчників, бактеріальний вагіноз та інфекції що передаються статевим шляхом. Перенесені гінекологічні операції зустрічалися вірогідно частіше у жінок з основної клінічної групи, у структурі показів до оперативних втручань переважали трубна вагітність, гідросальпінкс та безпліддя. Оперативні втручання носили переважно органозберігаючий характер (сальпінгооваріолізис, фімбріопластика, сальпінгонеостомія), а в групі контролю – тільки діагностичний.

Усім пацієнткам, які були задіяні у нашому проспективному дослідженні проводилося ультразвукове дослідження. Перший етап ультразвукового дослідження органів малого тазу та доплерометричної оцінки кровоплину в судинах матки проводили на 2-3 добу менструального циклу. На момент дослідження у всіх жінок товщина М-ехо не перевищувала 5 мм та складала в середньому $3,49 \pm 0,084$ мм й достовірно не відрізнялася в обох клінічних групах. Ехометричні параметри матки у порівнюваних групах дослідження відповідали віковим нормам та не мали значущих відмінностей.

Доплерометричні параметри опору судин матки на 2-3 добу менструального циклу (S/D, IR, PI) у маткових та радіальних артеріях достовірно не відрізнялися у жінок обох клінічних груп ($p > 0,05$).

При трансвагінальній ехографії матки на 19-22 день менструального циклу середні показники товщини ендометрію складала $(8,3 \pm 1,2)$ мм у групі жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя та $(10,7 \pm 2,13)$ мм у жінок з групи контролю.

При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) було виявлено, що на рівні радіальних артерій інтенсивність васкуляризації була знижена у 16,7 % жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя та у 10 % пацієнток з чоловічим фактором безпліддя, відповідно ($p > 0,05$).

Інтенсивність перфузії у субендометріальному та ендометріальному прошарках також була знижена у пацієнток з безпліддям, при тому, що субендометріальна перфузія була знижена у жінок з групи контролю у 20,0 %, а в основній групі у 35,0 % випадків. При оцінці інтенсивності ендометріальної перфузії спостерігалась різниця у кількості випадків зниженої васкуляризації між обома клінічними групами дослідження. Так, в основній групі зниження перфузії у спіральних артеріях діагностувалося у 46,7 % випадків, в групі контролю – у 20,0 %. Таким чином, зазначалася достовірна різниця у інтенсивності ендометріальної перфузії між групами нашого проспективного дослідження (ВШ 5,25, 95% ДІ [1,80 – 15,35], $p=0,002$).

При підрахунку параметрів кровоплину у базальних та спіральних артеріях, привертало на себе увагу зростання показників судинної резистентності у 38,3 % пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям та у 32,5 % жінок з групи контролю ($p > 0,05$). Аналогічні показники у маткових та радіальних артеріях також були підвищені у 16 (26,7 %) та 10 (16,7 %) жінок основної клінічної групи і у 10 (25,0 %) та 5 (12,5 %) пацієнток з групи контролю, відповідно.

У 22 (36,7 %) пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям були

діагностовані порушення ендометрію. Ехографічна картина мультифолікулярних яєчників мала місце у 6 пацієток з основної клінічної групи (10,0 %) та у 3 – з групи контролю (7,5 %), достовірно значущих міжгрупових відмінностей також не було виявлено.

Таким чином, проведене ультразвукове дослідження показало, що кофакторами інфертильності, крім основного фактора, могли бути не діагностовані раніше захворювання ендометрію (22,0 %), гідросальпінкс (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p = 0,035$), яєчники мультифолікулярної структури (10,0 %). У 15 пацієток (25,0 %), включених до програми ЕКЗ, мав місце обмежений фолікулярний резерв (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p = 0,035$). Крім того, у пацієток з безпліддям було діагностовано зниження інтенсивності внутрішньо-маткової васкуляризації за доплерометричними показниками ендометріальної перфузії (ВШ 5,25, 95% ДІ [1,80 – 15,35], $p = 0,002$).

Вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи проводилося у ранню фолікулінову фазу менструального циклу. Визначали концентрації гормонів в плазмі крові на 2-5 добу фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2) та антимюлерового гормону (АМГ), а на 22-24 добу оваріо-менструального циклу – прогестерону (ПГ). Показники у сироватці крові лютеїнізуючого гормону, пролактину та естрадіолу у порівнюваних групах клінічного дослідження знаходилися у межах референтних значень та статистично значущих відмінностей за їх змістом між групами не були нами виявлені ($p > 0,05$). Визначення основних маркерів стану фолікулярного апарату показало, що середній рівень ФСГ складав у середньому ($6,4 \pm 1,74$) МЕд / мл у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та ($5,6 \pm 1,86$) МЕд / мл у пацієток з чоловічим фактором безпліддя. Ще один маркер фолікулярного резерву, АМГ, був на нижній межі допустимих значень та складав у середньому ($0,96 \pm 0,16$) нг / мл у основній клінічній групі та ($1,02 \pm 0,32$) нг / мл – у групі контролю. Отримані нами показники сироваткових концентрацій АМГ та ФСГ могли свідчити про нормальний фолікулярний резерв у двох досліджуваних клінічних групах та передбачуваний адекватній відповіді на стимуляцію суперовуляції.

Визначення рівня прогестерону у другу фазу менструального циклу (22-24 день менструального циклу) вказувало на те, що показники прогестерону, у сироватці крові, у цілому, були низькими, склавши в середньому ($10,6 \pm 2,4$) нмоль/л у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддям та ($12,4 \pm 2,8$) нмоль / л у пацієток з чоловічим фактором безпліддя. За даними УЗД показало, що чутливість ультразвукової оцінки характеру фолікулярного резерву становила 54,76 %.

Всім жінкам з безпліддям, які приймали участь у нашому дослідженні було проведено визначення $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності в менструальній крові. При чому, у дослідженні ми приймали до уваги особливості перебігу другої фази менструального циклу, що були виявлені нами під час нашого дослідження (табл. 1).

В цілому, середній рівень АМГФ в досліджуваних групах, був нижче, в порівнянні з нормативними показниками (при двофазному менструальному циклі АМГФ - 16 000-70 000 нг / мл) і складав у групі жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя – ($4026,5 \pm 624,2$) нг / мл, а в групі контролю – ($6234,6 \pm 774,6$) нг / мл. Овуляторний менструальний цикл мав місце у 9 пацієток з основної

клінічної групи (15,0 %) та у 36 жінок з групи контролю (90,0 %), ($p < 0.0001$). Ановуляція (АМГФ менш 2000 нг / мл) була діагностована у 30 пацієток (50,0 %) з трубно-перитонеальним безпліддям та у 3 обстежених жінок (7,5 %) з контрольної групи. Майже у кожній другій пацієнтки з трубно-перитонеальним безпліддям – у 34 (56,7 % - в основній групі) та у 2 (5,0 %) - в контрольній групі, незважаючи на овуляцію, друга фаза менструального циклу була неповноцінною (АМГФ 2000-12000 нг / мл), статистично значущі міжгрупові відмінності нами також були виявлені (ВШ 24,85, 95% ДІ [5,48 – 112,57], $p < 0,0001$).

Таблиця 1 – Результати дослідження АМГФ у менструальній крові (проспективне дослідження), $n = 100$, M+m

Групи	АМГФ, нг/мл	Овуляторний менструальний цикл		Ановуляція		НЛФ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна клінічна група, (n=60)	4026,5 ± 624,2	9	15,0	30	50,0	34	56,7
Контрольна група, (n=40)	6234,6 ± 774,6	36	90,0*	3	7,5*	2	5,0*

Примітка. *статистично вірогідний результат щодо групи жінок із чоловічим фактором безпліддя ($p < 0,05$).

Проведене дослідження вмісту $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності в менструальній крові у пацієнтів з трубно-перитонеальним безпліддям показало, що у 34 пацієток (56,7 %), незважаючи на овуляцію, друга фаза менструального циклу була неповноцінною (АМГФ 2000-12000 нг / мл), тобто мав місце дефіцит ендogenous прогестерону. Продукція АМГФ була залежною від показників прогестерону. Недостатня рецепція прогестерону клітинами-мішенями ендометрія веде до дисфункції ендометріальних залоз, з подальшою дефіцитною продукцією АМГФ. Виражений дефіцит продукції $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності залозистим епітелієм ендометрію, який свідчить про дисфункцію ендометріальних залоз може бути одним з патогенетичних механізмів імплантаційних невдач у межах програм допоміжних репродуктивних технологій (Радзинский В.Е., 2015).

Всім пацієнткам також проводилось мікроскопічне дослідження мікробіоценозу піхви. За результатами мікроскопічного дослідження, у жінок з безпліддям, кількість лейкоцитів у мазку не перевищувала 10 у полі зору. У складі мікробіоценозу піхви у всіх жінок, які були залучені до клінічного дослідження, домінували лактобактерії. У 26 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя (43,3 %) та у 32 пацієток з групи контролю (80,0 %) був виявлений абсолютний нормоценоз (ВШ 00,19, 95% ДІ [0,08 – 0,48], $p = 0,0005$).

В основній клінічній групі нашого проспективного дослідження помірний дисбаланс мікробіоти був діагностований у 24 (40,0 %) пацієток, у той час як у контрольній групі аналогічний лабораторний показник був встановлений у 7 (17,5 %) жінок (ВШ 3,14, 95% ДІ [1,20 – 8,25], $p = 0,02$).

З використанням тесту «Фемофлор скрін» також визначали анаеробні

умовно-патогенні мікроорганізми. В обох клінічних групах найбільш часто реєстрували анаеробний дисбіоз – 32 випадки (32 %). У 26 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя (43,3 %) було виявлено анаеробний дисбіоз, у обстежених пацієнток з чоловічим фактором безпліддя – 6 (15,0 %). У 6 пацієнток (10,0 %) з основної клінічної групи була виявлена *Ureaplasma* spp. в кількості більше 10^4 ГЕ / мл, у той же час аналогічна мікрофлора визначалась у 2 жінок (5,0 %) з контрольної групи (ВШ 2,11, 95% ДІ [0,40 – 11,03], $p=0,38$).

Мікст-інфекція *Gard.vag./ Prevotella bivia / Porphyromonas* spp була встановлена у 19 жінок (31,7 %) з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та у 6 (15,0%) пацієнток, які мали чоловічий фактор безпліддя ВШ 2,63, 95% ДІ [0,94 – 7,31], $p=0,06$). У 11 обстежених жінок з основної клінічної групи (18,3 %) була діагностована *Candida* spp. в кількості більше 10^3 ГЕ / мл (кандидоносії), в контрольній групі дослідження *Candida* spp. була діагностована у 3 (7,5 %) пацієнток (ВШ 2,77, 95% ДІ [0,72 – 10,64], $p=0,14$). Таким чином, етіологічними агентами дисбіотичних порушень у піхві жінок з безпліддя, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні частіше відмічались гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом.

Враховуючи все вище викладене нами було запропоновано перед включенням пацієнток в програму ЕКЗ до стандартної прегравідарної підготовки з вітаміном Е в дозі 200 мг / д та фолієвої кислоти в дозі 400-500 мкг / д додати сухий депротеїнізований гемодериват крові телят («Актовегін») 200 мг 3 рази в день перед їжею терміном 40 днів та продукт протеолізу плаценти великої рогатої худоби («Інфламафертин») - 30,0 мг (2,0 мл) в/м через день 10 ін'єкцій в менструальному циклі напередодні включення в програму ЕКЗ.

Стимуляція суперовуляції проводилася гонадотропними препаратами. Доза препаратів та схеми підбиралися індивідуально з урахуванням гормонального статусу (рівня ЛГ, ФСГ), а також параметрів ультразвукового моніторингу росту фолікулів та товщини ендометрію. Контрольована стимуляція суперовуляції проводилася у відповідності зі стандартними протоколами препаратами рекомбінантного ФСГ або менотропінами на тлі застосування звичайних стартових і курсових доз антагоністів гонадотропін-релізінг гормону під контролем загальноприйнятих ультразвукових і гормональних критеріїв. Стимуляція суперовуляції велася по «короткому» протоколу - гонадотропні препарати вводилися з 2-3-ої доби менструального циклу, після досягнення діаметра лідируючого фолікула 14 мм (6-7-а доба стимуляції) вводилися антагоністи ГнРГ. Критеріями індукції овуляції були: максимальний діаметр лідируючого фолікула за даними ультразвукового дослідження не менше 18 мм і принаймні двох інших фолікулів - не менше 16 мм, товщина ендометрію не менше 7-8 мм. Доза препаратів хоріонічного гонадотропіну людини становила від 5 до 10000 МО залежно від числа зростаючих фолікулів і ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (рис. 1).

Також нами було запропоновано пацієнток в програмах ДРТ з трубно-перитонеальним фактором безпліддя розділити на дві підгрупи ($n=30$) в залежності від часу введення прогестагенів, а саме інтравагінально «Лютеїна» в дозі 200 мг 2 рази на день.



Рисунок 1 - Пацієнтка Х., 32 роки. з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. УЗ-картина стимульованих фолікулів перед аспірацією ооцитів в програмах ЕКЗ.

Порівняльний аналіз результатів на етапі фолікулогенезу та раннього ембріогенезу, дозволив виявити певні статистично-достовірні відмінності між показниками, що досліджувались у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, в залежності від режиму прийому екзогенного прогестерону. У пацієток, які розпочали гормональну підтримку інтравагінальним прогестероном у день введення тригера овуляції (I підгрупа), кількість фолікулів була не достовірно більше ($14,2 \pm 0,6$), у порівнянні з пацієтками, які отримували екзогенний прогестерону у добу пункції фолікулів – II підгрупа ($13,6 \pm 0,5$). Підрахунок кількості отриманих ооцитів не виявив статистичної відмінності між жінками I та II підгруп основної групи дослідження ($12,4 \pm 0,5$) та ($10,7 \pm 0,4$), відповідно). Проте, у пацієток, які отримували прогестаген в день введення тригера овуляції, була отримана більша кількість зрілих ооцитів – ($10,1 \pm 0,5$), у той час як аналогічний показник у пацієток, котрі почали отримувати інтравагінально прогестаген у добу пункції фолікулів становив ($6,2 \pm 0,3$). Також в групі пацієнтів, які отримували прогестаген в добу введення тригера овуляції, відсутні ооцити з патологічним розвитком на відміну від II підгрупи пацієнтів. Було виявлено статистично значущу відмінність в кількості і якості отриманих ембріонів ($p < 0,05$), а також нами була простежена певна тенденція до збільшення їх кількості у жінок, які отримували прогестаген у добу введення тригера овуляції (в I підгрупі – ($9,8 \pm 0,5$), у II підгрупі – ($4,6 \pm 0,6$)).

Трансфер ембріонів було здійснено усім пацієткам досліджуваних груп. З урахуванням анамнестичних даних та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження в порожнину матки здійснювався перенос 1-3 якісних ембріонів (у першій підгрупі – ($2,1 \pm 0,5$), у другій підгрупі – ($1,8 \pm 0,4$)). Товщина ендометрія в день ембріотрансферу у пацієток обох підгруп була майже однакова ($9,7 \pm 0,7$) мм в 1-й підгрупі та ($9,3 \pm 0,4$) мм в 2-й підгрупі відповідно (рис. 2).



Рисунок 2 - Пацієнтка К. 32. з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.
Товщина ендометрія перед переносом ембріонів.

У переважній більшості трансферів (87,5 %) перенесення ембріонів проводилося на п'яту добу культивування, в окремих випадках трансфер ембріонів був проведений на третю добу.

Призначення екзогенного прогестерону у добу введення тригеру овуляції мало статистично-вірогідну перевагу за показниками кількості та якості бластоцист, над призначенням аналогічного препарату в день пункції фолікулів. Так в першій підгрупі спостерігалися бластоцисти переважно класу 4-3аа по Гарднеру.

Загальна частота настання біохімічної вагітності серед усіх пацієнток складала 10,0 %, із них у першій підгрупі 2 випадки, а у другій – 4 (ВР 0,35, 95% ДІ [0,08 – 1,63], $p = 0,18$). Привертав на себе увагу той факт, що серед пацієнток які отримували прогестаген інтравагінально в день введення тригеру овуляції (50,0 %) частота імплантацій була вища, ніж у другій підгрупі (початок призначення прогестагену у добу пункції фолікулів) – 26,7 % ($p > 0,05$). Кількість досягнутих клінічних вагітностей була значимо нижче у II підгрупі дослідження, ніж серед пацієнток що розпочали прийом прогестагенів у добу введення тригера овуляції (I підгрупа), 20,0 % проти 46,7 % ($p < 0,05$). У жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, які отримували прогестагени у добу введення тригеру овуляції, простежувалася тенденція до збільшення частоти настання вагітності двійнею - 8 випадків (26,7 %) із статистично значущою різницею між підгрупою, у якій пацієнтки отримували вищевказаний препарат у добу пункції – 2 (6,7 %) (ВР 0,76, 95% ДІ [0,62 – 0,99], $p = 0,04$). Дані про маткові вагітності у пацієнток з безпліддям трубно-перитонеального генезу свідчили про більш виразну клінічну ефективність раннього початку прогестеронової підтримки (в день введення тригеру овуляції) (ВР 0,67, 95% ДІ [0,46 – 0,97], $p = 0,04$). До того ж, статистично достовірне переважання випадків багатоплідної вагітності, може опосередковано підтвердити,

що термін призначення прогестагенів в добу введення триггеру овуляції є оптимальним, у порівнянні з призначенням екзогенного прогестагену у день пункції фолікулів у пацієнок в програмах ЕКЗ.

При аналізі структури та частоти ускладнень в I триместрі гестації у пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям було зафіксовано по 1 випадку пізнього синдрому гіперстимуляції яєчників середнього ступеня тяжкості в терміні 6-7 та 9-10 тижнів вагітності відповідно, причому в обох випадках на тлі успішної імплантації двох перенесених ембріонів.

У жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які почали отримувати прогестаген у добу введення триггеру овуляції ранні репродуктивні втрати були відзначені у 3 (21,4 %) випадках: у 1 (7,1 %) була виявлена зупинка розвитку ембріону та його загибель (багатоплідна вагітність), у 2 (14,2 %) стався самовільний викидень (багатоплідна вагітність). У пацієнок з аналогічним анамнезом, які почали отримувати прогестаген у добу пункції фолікулів, переривання вагітності відбулося у 4 (66,7 %) випадках: у 2 (33,35 %) - в результаті самовільного викидня (багатоплідна вагітність), ще у 2 (33,35 %) випадках мала місце вагітність, що не розвивалася. Таким чином, показник відношення ризиків по частоті ранніх репродуктивних втрат становив 0,32 при 95% ДІ [0,10 – 1,02], $p = 0,053$, та вказував на майже достовірну відмінність між підгрупами порівняння нашого проспективного дослідження. Переривання вагітності переважно відбувалося у гестаційному віці 8-12 тижнів. Ранній токсикоз був діагностований у 10 випадках (50,0 %). У першій підгрупі вказана гестаційна патологія зустрічалася у 6 випадках (42,9 %), у другій підгрупі нашого клінічного проспективного дослідження – 4 (66,7 %), ВР 0,64, 95% ДІ [0,28 – 1,47], $p = 0,30$.

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 10-13 тижнів вагітності), у жінок, які мали трубно-перитонеальне безпліддя в своєму анамнезі ($n = 12$) та отримували гестагенний препарат у добу введення триггеру овуляції, рівень β субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β ХГЛ) та протеїну-А плазми що асоціювався з вагітністю (ПАПП-А) були ($1,56 \pm 0,3$) МоМ та ($0,84 \pm 0,2$) МоМ ($p < 0,05$), відповідно.

У пацієнок які отримували прогестаген у добу пункції фолікулів ($n = 5$), вищенаведені показники перинатального скринінгу першого триместру, були у межах ($1,47 \pm 0,2$) МоМ та ($0,68 \pm 0,2$) МоМ відповідно та не мали статистично-вірогідної відмінності з вагітними жінками першої підгрупи ($p > 0,05$).

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки: призначення гестагену у добу введення триггеру овуляції чи в день пункції фолікулів не впливало на кількість аспірованих фолікулів, кількість отриманих яйцеклітин, проте спостерігалася вірогідна перевага за показниками кількості зрілих ооцитів, ембріонів та бластоцист, а також частотою настання клінічних вагітностей ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, а саме підвищення ефективності лікування жіночого фактору

безпліддя трубно-перитонеального генезу методом екстракорпорального запліднення, шляхом оптимізації лікувально-діагностичних заходів для підготовки ендометрію до імплантації ембріонів на дотрансферному етапі.

1. Аналіз сучасної літератури показав, що безпліддя є значною медико-соціальною проблемою у зв'язку з її значною розповсюдженістю. Найбільш вагомий відсоток серед усіх факторів безпліддя належить саме трубно-перитонеальному. Незважаючи на значні сучасні досягнення в лікуванні безпліддя трубно-перитонеального генезу, як оперативними методами, так і шляхом екстракорпорального запліднення, досягти високої ефективності не вдається.

2. При аналізі особливостей анамнезу, соматичної та репродуктивної функції у жінок з безпліддям встановлено, що найчастіше зустрічаються: дитячі інфекційні захворювання (62,6 %), хвороби органів травлення (61,0 %), захворювання серцево-судинної системи (56,1 %), сечостатевої системи (54,5 %), анемія (45,5 %), варикозна хвороба (35,0 %); супутні гінекологічні захворювання у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя - хронічний сальпінгоофорит (62,5 %), хронічний ендометрит (29,2 %), захворювання що передаються статевим шляхом (52,8%), бактеріальний вагіноз (34,7 %).

3. За результатами лабораторно-інструментального обстеження для пацієнток із трубно-перитонеальною формою безпліддя було характерно зниження ендометріальної васкуляризації (ВШ 5,25, 95% ДІ [1,80 – 15,35], $p = 0,002$), зростання показників судинної резистентності у 38,3 % пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям та у 32,5 % жінок з групи контролю ($p > 0,05$). Аналогічні показники у маткових та радіальних артеріях також були підвищені у 16 (26,7 %) та 10 (16,7 %) жінок у основній клінічній групі і у 10 (25,0 %) та 5 (12,5 %) пацієнток з контрольної групи, відповідно.

4. Встановлено, що у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя рівень прогестерону, у сироватці крові, був зниженим, склавши в середньому ($10,6 \pm 2,4$) нмоль / л, на фоні референтних показників АМГ та ФСГ. Проведене дослідження вмісту $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності в менструальній крові у пацієнтів з трубно-перитонеальним безпліддям показало, що у 34 пацієнток (56,7 %), незважаючи на овуляцію, друга фаза менструального циклу була неповноцінною (АМГФ 2000-12000 нг / мл). Продукція АМГФ була залежною від показників прогестерону.

5. Додавання до стандартної схеми прегравідарної підготовки препаратів «Актовегін» (в дозі по 200 мг 3 рази на день перед їжею на протязі 40 днів) та «Інфламафертин» (в дозі 2,0 мл в/м через день 10 ін'єкцій в менструальному циклі напередодні включення в програму ЕКЗ), а також призначення препарату «Лютеїна» у добу введення тригера овуляції (в дозі 200 мг 2 рази на день інтравагінально до 8-9 тижнів вагітності), призвело до статистично-вірогідної переваги за показниками кількості зрілих ооцитів ($10,1 \pm 0,5$) та бластоцист ($9,8 \pm 0,5$) на відміну від групи пацієнток, яким призначався прогестаген у день пункції фолікулів ($6,2 \pm 0,3$) (зрілих ооцитів) та ($4,6 \pm 0,6$) (бластоцист) відповідно.

6. Застосування удосконаленої схеми прегравідарної підготовки ендометрію та ранній початок прогестеронової підтримки лютеїнової фази менструального циклу призвело до збільшення випадків настання біохімічних і клінічних вагітностей ($p < 0,05$), зменшенню кількості ранніх репродуктивних втрат

та ускладнень вагітностей першого триместру.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки повноцінності розвитку лютеїнової фази та опосередкованої діагностики недостатності прогестерону у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя рекомендовано проводити дослідження рівня $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності у менструальній крові перед включенням їх в програму ЕКЗ.

2. Для покращення функціональної спроможності ендометрію у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя до алгоритму прегравідарної підготовки рекомендовано додати призначення сухого депротеїнізованого гемодеривату крові телят в дозі 200 мг 3 рази на день перед їжею на протязі 40 днів та продукт протеолізу плаценти великої рогатої худоби в дозі 30,0 мг (2,0 мл) в/м через день 10 ін'єкцій в менструальному циклі напередодні включення в програму ЕКЗ.

3. Доведена висока ефективність призначення прогестагенів у добу введення тригера овуляції, що призводить до збільшення кількості зрілих ооцитів та сприяє адекватній імплантації ембріонів, бластоцист, а також знижує ризик переривання вагітності в терміні до 12 тижнів вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Досвід використання препаратів прогестерону під час індукції овуляції в програмах екстракорпорального запліднення у жінок з трубним фактором безпліддя. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2012. №18. С. 208-210. (Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).

2. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Досвід підтримки лютеїнової фази у жінок з трубним фактором безпліддя та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі, яким проводилось запліднення ембріонів в середовищі «Ембріоген». *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. №2. С. 163-164. (Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку).

3. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Оцінка діагностичної ролі ендометріального глікоделіну у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. *Вісник національного медичного університету*. 2016. №1, Ч.1 (20). С. 50-53. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, узагальнення матеріалу, підготовка до друку).

4. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. *Вісник морфології*. 2016. №2 (22). С. 292-296. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).

5. Коцюбська І. Ю. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки у генезі

трубно-перитонеальної форми безпліддя. *Sciences of Europe*. 2016. №5 (5). – С. 24-27.

6. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі ЕКЗ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. №6 (32). С. 64-67. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)

7. Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок з ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. №1. С. 37-41. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)

8. Булавенко О. В., Коцюбська І.Ю. Лечебно-диагностический алгоритм подготовки эндометрия для имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *Инновации в науке*. 2017. №5(66). С. 30-35. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку)

9. Пат. № 110329. Спосіб діагностики недостатності лютеїнової фази оваріального циклу при безплідді трубно-перитонеального генезу/ О.В. Булавенко, Д.Г. Коньков, І.Ю. Коцюбська.; заявник та патентовласник «ВНМУ ім. М.І. Пирогова». – № у 201602186 ; заявл. 09.03.16 ; опубл. 10.10.16 , Бюл. № 19.

10. Bulavenko O., Konkov D., Kotsyubska I. The endometrial glycodelin expression in the peritoneal infertility. The abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction. Rome, Italy, 15-18 March 2017. URL: <http://hr2017.humanreproducademy.org/abstractbook/pdf/abs5677.pdf>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка)

АНОТАЦІЯ

Коцюбська І.Ю. Удосконалення підготовки ендометрію в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2017.

В дисертаційній роботі проведена оцінка проблеми безпліддя трубно-перитонеального походження та додаткових причин, які впливають на ненастання вагітності у даної категорії пацієнток в програмах екстракорпорального запліднення.

Важлива роль належить виявленню різноманітних соматичних захворювань, які нерідко супроводжуються супутніми гінекологічними захворюваннями. Всі ці фактори необхідно враховувати при оцінці репродуктивної функції, визначенні

лабораторно-інструментальних методів дослідження для пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Впроваджено дослідження $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності для жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя перед включенням їх в програми допоміжних репродуктивних технологій для визначення оптимального часу та дози введення прогестеронової підтримки після аспірації ооцитів.

Розроблена та впроваджена схема прегравідарної підготовки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Використання прогестагенів в день введення тригера овуляції призвело до достовірно позитивних результатів в програмах ЕКЗ, а саме спостерігалось збільшення кількості якісних ооцитів та в подальшому якісних ембріонів та бластоцист. В результаті вищевказаного спостерігалось збільшення частоти настання вагітності та зменшення кількості репродуктивних втрат в програмах екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, трубно-перитонеальний фактор безпліддя, $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності, лютеїнова фаза менструального циклу, прогестагени.

АННОТАЦІЯ

Коцюбская И.Ю. Усовершенствование подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ Украины, Винница, 2017.

В диссертационной работе произведена оценка проблемы бесплодия трубно-перитонеального происхождения и дополнительных причин, влияющих на не наступление беременности у данной категории пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения.

Важная роль принадлежит выявлению различных соматических заболеваний, которые нередко сочетаются с гинекологическими заболеваниями. Все эти факторы необходимо учитывать при оценке репродуктивной функции, определении лабораторно-инструментальных методов исследований для пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Учитывая данные ультразвукового исследования с доплерометрией маточных сосудов, было отмечено, характерное снижение эндометриальной васкуляризации и увеличение показателей сосудистой резистентности у группы пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Внедрено исследование $\alpha 2$ -микрогобулина фертильности для женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия перед включением их в программы вспомогательных репродуктивных технологий, а именно в программы экстракорпорального оплодотворения для определения оптимального времени и дозы введения прогестагенных препаратов для поддержки лютеиновой фазы

менструального цикла. По данным нашего исследования $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в менструальной крови женщин на 2-3й день менструального цикла перед включением их в программу экстракорпорального оплодотворения, позволило нам удостовериться в том, что не смотря на овуляцию, вторая фаза менструального цикла у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия была неполноценной. Проведенное нами исследование показало, что продукция $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности была зависимой от показателей уровня прогестерона в сыворотке крови, определяемых во вторую фазу менструального цикла, а именно – на 22-24й день.

Усовершенствована и внедрена схема прегравидарной подготовки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия перед включением их в программы вспомогательных репродуктивных технологий, а именно в программы экстракорпорального оплодотворения.

Применение прогестагенов со дня введения тригера овуляции, вместо начала их применения со дня пункции фолликулов, привело к достоверно положительным результатам в программах ЭКО, а именно увеличило количество полученных после пункции фолликулов качественных ооцитов и в последующем качественных эмбрионов и бластоцист. В результате выше указанных нами наших нововведений, наблюдалось увеличение частоты наступления беременности и уменьшение количества ранних репродуктивных потерь в программах экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, трубно-перитонеальный фактор бесплодия, $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности; лютеиновая фаза менструального цикла, прогестагены.

SUMMARY

Kotsiubska I.Iu. Improvement of the preparation of endometrium in programs of assisted reproductive technologies in women with tubal peritoneal factor of infertility. – As Manuscript.

The thesis on competition of scientific degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 “Obstetrics and gynecology”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

In the dissertation work an estimation of the infertility problem of tubal-peritoneal origin and additional reasons that influence the non-occurrence of pregnancy in this category of patients in programs of in vitro fertilisation are presented.

An important role is to identify various somatic diseases, which are often combined with gynecological diseases. All these factors must be taken into account when evaluating the reproductive function, determining laboratory-instrumental research methods for patients with tubal peritoneal factor infertility.

A study of $\alpha 2$ -microglobulin fertility for women with a tubal peritoneal factor of infertility was introduced before incorporating them into programs of assisted reproductive technologies to determine the optimal time and dose of progesterone support after oocyte aspiration.

Developed and implemented pregravid circuit training for women with tubal-peritoneal factor infertility.

The use of progestogens on the day of ovulation triggers led to significantly positive results with IVF, improved a quality of oocytes and blastocysts, resulting in increased incidence of pregnancy and reduces the number of reproductive losses in vitro fertilization in women with tubal-peritoneal factor infertility.

Key words: Assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, tubal-peritoneal factor of infertility, α 2-microglobulin fertility, luteal phase of the menstrual cycle, progestogens.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АМГ	антимюлерів гормон
АМГФ	α 2-мікроглобулін фертильності (глікоделін А, плацентарний протеїн - PP14, PEP)
ВМК	внутрішньо маткові контрацептиви
ВШ	відношення шансів
ГнРГ (GnRH)	гонадотропін рилізінг гормон
ДІ	довірчий інтервал
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	екстракорпоральне запліднення
ЗПСШ	захворювання, що передаються статевим шляхом
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	індекс резистентності
КДК	кольоровому доплерівському картувані
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МА	маткові артерії
МоМ	коефіцієнт, що показує ступінь відхилення значення того чи іншого показника пренатального скринінгу від середнього значення для терміну вагітності (медіани)
НЛФ	недостатність лютеїнової фази
ПАПП	асоційований з вагітністю протеїн-А плазми
ПГ	прогестерон
ПІ	пульсаційний індекс
ПРЛ	пролактин
СГЯ	синдром гіперстимуляції яєчників
СП	стандартна похибка
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
ТПБ	трубно-перитонеальне безпліддя
УЗД	ультразвукове дослідження
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
(β ХГЛ)	β субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини

Підписано до друку 26.12.2017 р. Замовл. № 889.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 0,9 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

