

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

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

Кваліфікована наукова праця на правах рукопису

КОЦЮБСЬКА ІРИНА ЮРІЇВНА

УДК:618.14-002:618.177:618.12

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.01 – акушерство і гінекологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ І.Ю. Коцюбська

**Науковий керівник: Булавенко Ольга Василівна,
доктор медичних наук, професор**

Вінниця – 2017

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 даній 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 пацієнток 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 цикла, прогестагени.

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.humanreacademy.org/abstractbook/pdf/abs5677.pdf>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка)

АННОТАЦИЯ

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.

Особое внимание в данной научной работе принадлежит выявлению различных соматических заболеваний, которые нередко сочетаются с гинекологическими заболеваниями и имеют определенное влияние на результативности лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Все эти факторы необходимо учитывать при оценке репродуктивной функции, определении лабароторно-инструментальных методов исследований для пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия перед включением их в программы экстракорпорального оплодотворения.

Исследуя 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.

Новизной в нашей научной работе является также исследование $\alpha 2$ -микроглобулина 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 после аспирации ооцитов. 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 данной группы женщин 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 нами схема прегравидарной подготовки у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия перед включением их в программы вспомогательных репродуктивных технологий, а именно добавлены препараты, направленные на улучшение функциональной способности эндометрия.

Предложенное вместе с усовершенствованной нами схемой прегравидарной подготовки применение прогестагенов со дня введения триггера овуляции, вместо стандартно принятого 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, а также снизилось количество самопроизвольных прерываний беременности в ранних сроках, а именно до 12 недель.

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 beginning to treatment them by the programs of assisted reproductive technologies on the 2-3d days of the menstrual scicles 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 our pregrived treatment with prescription the 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.

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

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	12
ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ДІАГНОСТИКА, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	21
1.1. Трубно-перитонеальний фактор безпліддя, причини його виникнення, фактори ризику, діагностично-лікувальні заходи	21
1.2. Місце ЕКЗ у проблемі реалізації фертильної функції жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Клінічні групи дослідження.....	47
2.2. Лабораторно-інструментальні методи дослідження	51
2.2.1. Ультрасонографічний метод дослідження органів малого таза	51
2.2.2. Методика дослідження гормонального балансу	53
2.2.3. Методика визначення вмісту ендометріального білка – α_2 - мікроглобуліну фертильності (АМГФ) у менструальної крові	54
2.2.4. Методика інтерпретації спермограми	55
2.2.5. Методика проведення діагностичної гістероскопії	55
2.2.6. Методика дослідження мікробіоценозу піхви	56
2.3. Лікувальні заходи - етапи програми екстракорпорального запліднення та перенесення ембріонів	59
2.3.1. Методика стимуляція суперовуляції	60
2.3.2. Методика отримання матеріалу для екстракорпорального запліднення	61

	10
2.3.3. Методика осіменіння ооцитів in vitro	63
2.3.4. Методика переносу ембріонів в порожнину матки	64
2.4. Статистичний аналіз	66
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ	69
3.1. Аналіз етіо-патогенетичного чинника безпліддя у програмах ДРТ (ретроспективне дослідження).....	69
3.2. Клінічна характеристика пацієнток з трубно-перитонеальною формою безпліддя (проспективне дослідження).....	79
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	90
4.1. Результати ультразвукового та доплерометричного дослідження органів малого тазу	90
4.2. Результати діагностичної гістероскопії	94
4.3. Результати гормонального дослідження	96
4.4. Визначення рівня ендометріального білка АМГФ у менструальній крові	98
4.5. Характеристика складу мікробіоценозу піхви жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя	99
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ	104
5.1. Порівняльна оцінка ембріологічних показників у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям	104
5.2. Клінічна ефективність різних терапевтичних режимів прогестерону по результиуючим показникам програми ЕКЗ	108
5.3. Перебіг та наслідки вагітності у жінок з анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116

	11
ВИСНОВКИ.....	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АДФ	- аденозиндифосфат
АМГ	- антимюлерів гормон
АМГФ	- α 2-мікроглобулін фертильності (глікоделін А, плацентарний протеїн - PP14, PER)
АФП	- альфа фетопротеїн
ВМК	-- внутрішньоматковий контрацептив
ВР	- відносний ризик
ВШ	- відношення шансів
ГнРГ (GnRH)	- гонадотропін рилізінг гормон
ГСЗ	- гнійно-септичні захворювання
ДІ	– довірчий інтервал
ДРТ	- допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	- екстракорпоральне запліднення
ЗБМ	– загальна біологічна маса
ЗПСШ	- захворювання, що передаються статевим шляхом
ЗРП	- затримка розвитку плода
ІМТ	- індекс маси тіла
ІР	– індекс резистентності
КВМ	- контроль взяття матеріалу
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
ПВНРП	- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПГ	– прогестерон
ПІ	- пульсаційний індекс
ПН	- плацентарна недостатність
ПРЛ	– пролактин
РПО	- реконструктивно-пластичні операції
СГЯ	- синдром гіперстимуляції яєчників
СП	- стандартна похибка
СПКЯ	- синдром полікістозних яєчників
ТПБ	– трубно-перитонеальне безпліддя
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФПС	- фетоплацентарна система
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	- хоріонічний гонадотропін людини

ВСТУП

Актуальність теми. Безпліддя відноситься до важливих показників стану репродуктивного здоров'я. При частоті від 10-15% до 18-20%, можна говорити про прямі репродуктивні втрати [23, 96, 97, 98]. Саме тому проблема безпліддя залишається найбільш актуальною в гінекології. Частота безплідних шлюбів у багатьох країнах світу коливається від 8 до 29% спостережень. В Європі безплідними є близько 10%, в США - 15%, в Канаді - 17% подружніх пар, частка безплідних шлюбів на території України варіює від 8% до 20%. [91, 94]. Безпліддя, як соціальна проблема, часто є причиною втрати інтересу до життя, роботи, розвитку важких психосексуальних і емоційних розладів [1, 6, 10, 25, 88].

У структурі безплідного шлюбу часто переважають поєднані порушення в репродуктивній системі, що значно ускладнює вибір необхідних методів діагностики і лікування, в зв'язку з чим, відновлення репродуктивної функції розтягується в часі та негативно відбивається на ефективності лікування [6, 10, 64, 96, 99, 110].

Виходячи з існуючої ситуації, лікування безпліддя слід розглядати як резерв народження бажаних дітей, перспективне збільшення репродуктивного потенціалу країни. Найважливішим і принциповим етапом в лікуванні безпліддя стала розробка і впровадження в клінічну практику методів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), що робить можливим реалізувати функцію дітонародження практично при усіх формах жіночого безпліддя, в тому числі й тих, які раніше вважалися безперспективними. Ефективність методу ЕКЗ за показником частоти настання вагітності в європейських та українських клініках коливається від 20% до 30%, складаючи в середньому 26,2%, що наближається до показників природньої фертильності людини [5, 9, 73, 165]. Однак, незважаючи на настільки оптимістичні дані, в Україні на 2015 рік нараховувалося лише 250 циклів

запліднення на 1 млн. населення, що дуже далеко від середньоєвропейських показників.

Протягом багатьох років в структурі причин жіночого безпліддя значну питому вагу - до 50-60% - припадає на трубний фактор [8, 47, 48, 73, 137]. З огляду на невисоку ефективність методів відновлення природної фертильності при трубному безплідді (ТБ), найбільш перспективними для його подолання на сучасному етапі визнані допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зокрема, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) [3, 48; 101, 102, 186, 188].

Незважаючи на майже сорокаліття існування і постійне удосконалення, ЕКЗ не втрачає своєї значущості, пошуку шляхів підвищення результативності. Однією з таких можливостей є оптимізація підготовки пацієнток до лікування методом ЕКЗ, вагомий сегмент якої - виявлення та корекція факторів, що підвищують ризик невдачі. У зв'язку з цим 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 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Деякі автори пропонують розпочинати підготовку ендометрію у добу аспірації ооцитів Marc Germond (2002), інші автори наполягають на призначенні прогестагенів через 24 години після пункції фолікулів Милютина М.А. (2010). Також не існує єдиної думки, щодо вибору шляху введення прогестерону. Переважна більшість закордонних авторів надають перевагу інтравагінальному шляху введення прогестагенів Louise Greenberg (2010). В публікаціях українських науковців доведена ефективність внутрішньом'язевого шляху введення прогестагену Феськов А.М. (2007).

Незважаючи на значні досягнення у вирішенні проблеми підтримки лютеїнової фази, багато її аспектів залишаються за гранню наявних

досліджень. Зокрема, не вивчені, вплив початку підтримки лютеїнової фази на частоту настання вагітності в програмах ЕКЗ і, в разі успіху, на перебіг і результат періоду гестації. Актуальність обраної теми обумовлена, 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 даного наукового дослідження.

Все вище викладене призвело до перегляду поглядів щодо підготовки ендометрію в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубним фактором безпліддя. Визначення оптимального часу призначення прогестагенів в індукованих циклах у жінок з трубним фактором безпліддя, а також доцільність використання інших допоміжних препаратів для покращення стану ендометрію допоможе збільшити частоту імплантації ембріонів і тим самим збільшити частоту настання вагітності.

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 вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати особливості анамнезу, соматичної та

репродуктивної функцій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя у рамках проспективного дослідження;

2. провести аналіз даних ультразвукового методу дослідження з доплерометрією маткових артерій у жінок, які проходять лікування безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій;

3. встановити особливості гормонального профілю та вмісту альфа2 мікроглобуліна фертильності в менструальній крові у пацієнток з безпліддям трубно-перитонеального генезу;

4. оцінити ефективність використання удосконаленої нами прегравідарної підготовки у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддям в програмах екстракорпорального запліднення;

5. 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 анатоμο-функціонального стану яєчників, ендометрію та кількість і якість отриманих ембріонів в програмах ДРТ.

Методи дослідження: при обстеженні жінок з трубно-перитонеальним безпліддям були використані загальноклінічні та спеціальні методи дослідження.

Загальноклінічні: анамнестичні, клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження;

Спеціальні:

- біохімічні: гормональні дослідження, оцінка продукції α 2-мікроглобуліна фертильності у менструальній крові, дослідження

мікробіоценозу піхви;

- апаратні: визначення інтенсивності внутрішньо-маткової васкуляризації, оцінка фолікулярного апарату яєчників, гістероскопічне дослідження.

- метод математичного статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнені наукові дані про фактори ризику виникнення трубно-перитонеального безпліддя, що підтверджуються достовірним переважанням екстрагенітальних захворювань, хронічного сальпінгофориту, гідросальпінксу, випадків діагностування кіст яєчника, бактеріального вагінозу, органо-зберігаючої оперативної терапії при позаматковій вагітності.

Розширено уявлення про патогенетичні механізми формування невдач ДРТ у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, свідченням чого було: зниження ендометріальної васкуляризації ($p=0,002$), зниження продукції $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності у менструальній крові на 35,4% та збільшення випадків вагінального дисбіозу ($p=0,0005$).

Доповнено наукові дані про особливості підготовки ендометрію перед переносом ембріонів в програмах екстракорпорального запліднення, що передбачає більш раннє призначення препаратів підтримки лютеїнової фази у жінок з трубним фактором безпліддя в програмах допоміжних репродуктивних технологіях. Зокрема, спостерігалася вірогідна перевага призначення прогестагенів в добу введення триггеру овуляції за показниками кількості зрілих ооцитів та бластоцист ($p < 0,05$), випадків клінічної вагітності ($p = 0,04$) та збільшенням частоти народжень живим плодом - у 71,4% , проти 33,35%, у пацієток, які отримували дані препарати у добу пункції фолікулів.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволило переглянути традиційні погляди на механізми розвитку безпліддя трубно-перитонеального генезу.

На основі зіставлення результатів клініко-статистичного аналізу з результатами ультразвукового дослідження, гістероскопії, гормональних

досліджень (включаючи показники секреції $\alpha 2$ -мікроглобуліна фертильності), визначені додаткові характеристики стану репродуктивної системи та можливості відновлення фертильності за допомогою ЕКЗ.

Обґрунтовано необхідність адекватної підтримки лютеїнової фази у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя в програмах ЕКЗ, шляхом визначення оптимального часу початку призначення прогестагенів, що призводило до повноцінної інвазії трофобласта та якісній імплантації, яке визначає успішний результат вагітності.

Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені в процес навчання студентів медичних ВНЗів, а також включені в програми післядипломного навчання лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів.

Результати дослідження можуть застосовуватися в центрах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для оптимізації підготовки пацієнток до програм ЕКЗ.

Результати дослідження висвітлені у наукових статтях, доповідях на конференціях, використанні в роботі жіночих консультацій пологових будинків №1, 2 та обласної лікарні ім. М.І. Пирогова м. Вінниці, медичних закладів «Медівін» та «Ремедівін». Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології ВНМУ ім. М.І. Пирогова при викладанні студентам, інтернам та лікарям.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом запропоновано нову концепцію розвитку безпліддя трубно-перитонеального генезу та створено методологічну основу роботи, адекватну меті та завданням дисертації.

Автором особисто проаналізована науково-дослідна література з досліджуваної патології, проведено проблемно-орієнтований інформаційно-патентний пошук.

Автор опанував існуючі та є автором принципово нової методики діагностики недостатності лютеїнової фази менструального циклу при безплідді трубно-перитонеального генезу. Дисертантом проведено

анкетування та комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок з гестаційною ендотеліопатією.

На основі отриманих результатів проведено лікування обстежених жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Самостійно проведений набір та статистична обробка фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові роботи та виступи. Усі результати, наведені у дисертації, отримані самостійно.

Презентація 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 «Иновации в науке» и “Sciences of Europe” та 1 – матеріал тез представлений на 17-му Світовому Конгресі Академії Репродукції Людини (Рим, Італія 15-18 березня 2017). Отримано деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб діагностики недостатності лютеїнової фази менструального циклу при безплідді трубно-перитонеального генезу» № 110329 від 10.10.2016 року.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ДІАГНОСТИКА, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА

1.1 Трубно-перитонеальний фактор безпліддя, причини його виникнення, фактори ризику, діагностично-лікувальні заходи

Сучасна демографічна ситуація характеризується збереженням тенденцій скорочення чисельності населення України. Основні причини демографічних змін в Україні: падіння рівня народжуваності, який на сьогодні майже на 40% нижчий від зареєстрованого на початку 90-х років; інтенсифікація смертності населення; старіння населення: на сьогодні частка осіб похилого віку складає по Україні близько 30%; депопуляція внаслідок перевищення кількості померлих над кількістю народжених населення; нестійкість шлюбів та різке їх зменшення; втрата традицій багатодітності; відсутність середнього класу населення.

Результатом скорочення чисельності населення стає деформація усіх основних демографічних показників: тривалості життя, статеві-вікової структури населення, шлюбності, розлучення, еміграції тощо в сторону їх погіршення. Протягом 2005-2014 рр. чисельність наявного населення в Україні скоротилася більш ніж на 3,9 млн. осіб.

Стан сучасної демографічної ситуації в Україні можна кваліфікувати як кризовий не тільки тому, що депопуляція поєднується зі значним погіршенням здоров'я населення та інших його якісних характеристик, а і тому, що за певних умов криза може перетворитися на демографічну катастрофу [23]. Для сучасної демографічної ситуації в Україні характерні: зменшення народжуваності, збільшення смертності і відсутність природнього приросту; постаріння населення, збільшення «навантаження» на працездатну

його частину; скорочення тривалості життя як чоловіків, так і жінок; погіршення здоров'я нації; інтенсифікація міграційних процесів, вплив яких на демографічні та соціально-економічні показники суперечливий і нерідко негативний. Причини падіння народжуваності не можна зводити лише до економічних негараздів, хоча вони безумовно, відіграють свою роль. Узагальнення сучасних чинників зниження народжуваності дає підстави відокремити такі групи: економічні, соціальні, психологічні, біологічні. Демографічні показники в Україні протягом останніх десятиріч носять несприятливий характер: народжуваність не має тенденції до збільшення, визначаючи з перевищує її смертністю негативний приріст населення (6,3 на 1000 населення); сумарний коефіцієнт народжуваності у 3,5 рази нижче необхідного для відтворення населення; неухильне постаріння населення країни (кількість літніх людей перевищує кількість дітей); переважання сімей які мають одну дитину (60-70%), висока частка дітей народжених поза шлюбом (понад п'ята частини новонароджених у 2014 р.), збільшення середнього віку народження (26 років) [94, 98]. Довгостроковий демографічний прогноз відтворення населення і народжуваності констатує загрозу скорочення чисельності жінок репродуктивного віку на 23,9% [10, 23]. Рівень народжуваності в Україні істотно не зміниться - показник підсумкової народжуваності буде помірно знижуватися з рівня 1,4 дитини на жінку внаслідок того, що відкладання народжень у молодих поколінь триває, а схильність до надолуження відкладених народжень у міру збільшення віку жінки виявляється слабкою.

Сучасні тенденції в розподілі числа дітей по черговості народження припускають подальше збільшення частки однодітних сімей (вище 35%) і, можливо, помірне зростання числа жінок, які не мають дітей, за рахунок скорочення частки сімей що мають двох дітей [41, 97]. До медично-біологічних факторів, що робить значимий вплив на складові природнього руху населення (загальну смертність і народжуваність), поряд з абортами, плодово-дитячими втратами, відносять подружнє безпліддя.

Безпліддя в шлюбі залишається найбільш актуальною проблемою сьогодення, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених різним її аспектам. У третьому тисячоліті частота безплідних шлюбів збільшилася з 10 до 18% і має тенденцію до подальшого зростання [10].

Р. Török, T. Major (2013) відзначають, що на частку жіночого безпліддя припадає 40 %, чоловічого – 40 %, а поєднання і жіночого і чоловічого факторів має місце у 20% безплідних пар [198].

Проблема безплідного шлюбу має на даний час не тільки медичне, але також соціально-демографічні та економічне значення. Хотілося б відзначити, що вказана проблема має і психологічні аспекти, оскільки неспроможність завагітніти значно турбує жінку, а сімейні стосунки стають нестійкими [65]. За даними експертів ВООЗ, близько 100 млн. подружніх пар безплідні та їх кількість з кожним роком продовжує збільшуватися. В Україні на 2015р. безпліддя було зареєстроване у 300-350 жінок на 100000 жіночого населення, проте в різних регіонах країни вищевказаний показник може збільшуватися від 8% до 20% сімей в яких виникає проблема безпліддя Юзько О.М. (2014) [98].

У більшості випадків причини порушення фертильності надбані. За даними літератури серед причин, що призводять до безпліддя, переважає трубно-перитонеальний фактор, частота якого становить, за даними різних авторів, від 20 % до 72 % [1, 3, 8, 9]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, трубно-перитонеальна форма безпліддя (ТПБ) й досі залишається одним з найтяжчих патологічних станів з урахуванням складності його діагностики та лікування, а також можливості відновлення репродуктивної функції.

Провідною причиною трубно-перитонеального фактору безпліддя є запальне ураження маткових труб. Воно становить 20-54% від усіх форм порушення репродуктивної функції. В найближчому майбутньому навряд чи варто чекати змін в структурі причин безпліддя, оскільки запальні захворювання внутрішніх органів займають лідируюче положення в

структурі гострої гінекологічної патології. Запальні процеси займають лідируюче положення серед усіх гінекологічних захворювань та становлять 60-65 % [20, 21, 44]. Як результат даних захворювань в перші роки активного репродуктивного періоду життя у кожної третьої жінки виявляється абсолютне або відносне безпліддя. Від 11,7 % до 37,1 % випадків трубно-перитонеального безпліддя припадає на хвороби маткових труб після оперативних втручань [38, 40].

На думку багатьох дослідників, Серов В.Н. з співавт. (2011); Шатунова Е.П., Степанова Ю.В. (2011), Чулкова А.М. (2014), провідною причиною формування ТПБ залишаються також запальні захворювання органів малого таза, причому в 60 % випадків це сексуально-трансмисивні інфекції [85]. Тільки 25 % безплідних пар при наявності трубного фактора не мають перенесених ЗПСШ у жодного з партнерів [83]. Протягом багатьох років чітко простежується виражена асоціація трубного фактора з генітальним хламідіозом, який в даний час рідко зустрічається у вигляді моноінфекції [43, 79, 80, 90, 137].

На частку *Mycoplasma genitalium* припадає 56 % жінок, які перенесли раніше запальні захворювання органів малого таза [83, 85, 169, 207,]. В експериментах було доведено токсичний вплив продуктів метаболізму мікоплазм (супероксидні радикали, гідроген пероксид) на клітинну мембрану, викликаючи її пошкодження. Крім того дослідження останніх років показали специфічність даного збудника саме до епітелію маткових труб, будучи активною причиною трубного безпліддя. Здатність мікоплазм вражати сперматозоїди дає унікальну можливість безперешкодного поширення в верхні відділи статевих органів [159, 169, 205].

Частота поширеності уреаплазменої інфекції, серед гінекологічних хворих, становить 50-55 % випадків [20, 69, 73, 85]. *Ureaplasma urealyticum* - грамнегативний колибацілярний мікроорганізм здатний продукувати фермент уреазу, що руйнує клітинну мембрану, викликаючи запальну реакцію. Але обмежена інвазивна здатність збудника супроводжується

пошкодженням лише поверхнево розташованих епітеліальних клітин. Найчастіше асоціації уреаплазм з іншими збудниками генітальної інфекції (мікоплазми, трихомонади, хламідії, бактероїди) є причиною запальних захворювань малого таза, що призводять до виникнення безпліддя і передаються статевим шляхом [20, 21, 27, 162].

Таким чином, неспецифічні запальні захворювання органів малого таза, так звані ЗПСШ (хламідії, мікоплазми, уреаплазми), в наш час є найбільш частими мікробними факторами що викликають формування перитубарних, періоваріальних спайок в малому тазу. В 36-55 % спостережень призводять до безпліддя [20, 44, 90, 95, 172, 207].

Дослідження останніх десятиліть дозволили виявити конституціональні особливості підвищеної схильності до розвитку спайок в черевній порожнині [28, 29, 38, 72]. Генетично детермінований фермент N-ацетилтрансфераза визначає фібриллогенез сполучної тканини. Синтезуємий фібробластами «розчинний колаген» під дією позаклітинного ферменту лілоксідази перетворюється в «нерозчинний колаген», що становить основу сполучної тканини. Інгібування даного ферменту здійснюється тільки за рахунок ацетильованого глюкозаміну за допомогою впливу N-ацетилтрансферази. Таким чином, за рівнем активності даного ферменту в організмі людини поділяються на дві групи: з фенотипом швидкого ацетилювання і фенотипом повільного ацетилювання. Переважання процесу утворення спайок над процесом лізису властива людям з фенотипом швидкого ацетилювання. Тоді як у людей з фенотипом повільного ацетилювання превалює катаболізм позаклітинного компонента сполучної тканини над її біосинтезом.

Експериментальні дослідження довели схильність до підвищеного спайкоутворення в умовах гіпоестрогенії. Знижений рівень естрогенів порушує баланс в системі «фібриноліз-фібрин», блокуючи механізм редукції спайок. Підтвердження цих спостережень ґрунтується на виявленні стероїдних рецепторів у спайках черевної порожнини.

Keltz et al. (2013) проаналізували результати гістеросальпінгографії,

діагностичної лапароскопії у 1279 пацієнок з безпліддям в залежності від наявності титру антитіл до збудника хламідійної інфекції і частоту настання вагітності природнім шляхом. Непрохідність маткових труб за даними гістеросальпінгографії та діагностичної лапароскопії, складала 37,5 % та 85,7 % відповідно в групі серопозитивних пацієнок проти 10,1 % і 48,9 % в групі серонегативного пацієнок. В результаті лікування (не ЕКЗ) вагітність настала тільки у 10 % серопозитивних жінок, в той час як серед серонегативних пацієнок даний показник склав 21,7 %.

Трубно-перитонеальний фактор безплідності фігурує серед віддалених наслідків різних внутрішньоматкових маніпуляцій, а також хірургічних втручань на органах малого таза та черевної порожнини, особливо виконаних в екстрених умовах [29, 58, 74, 101, 102].

Дослідження зарубіжних авторів, довели пряму кореляційну залежність між кількісними даними титру антитіл і ступенем спайкового процесу в малому тазу, що свідчать про хронізації запального процесу [88, 89, 105, 137]. Найбільш достовірним способом діагностики є культуральний метод. У зв'язку з трудомісткістю, тривалістю виконання і відповідно високою вартістю використовується у виняткових випадках.

Ультразвукова діагностика органів малого таза в даний час є найдоступнішим неінвазивним і безпечним методом дослідження органів малого таза, що виконується незалежно від стану здоров'я пацієнтки. Верифікація вісцero-паріетальних зрощень в черевній порожнині при ультразвуковому дослідженні, співвідношення рухливості придатків матки по відношенню до тіла матки за допомогою функціональних тестів дає можливість попередньо діагностувати злуковий процес в малому тазу.

З розвитком магнітно-резонансної томографії сучасним аналогом метросальпінгографії стала мультиспіральна комп'ютерна гістеросальпінгографія. Перевагою даного методу є можливість обробки сканованих даних з моделюванням об'ємного зображення порожнини матки і маткових труб. Застосування даного методу для діагностики трубно-

перитонеального безпліддя дозволяє з максимальною достовірністю визначити локалізацію патологічного процесу. В рамках одного дослідження дає можливість оцінити топографо-анатомічний стан органів малого таза.

На сьогоднішній день золотим стандартом діагностики ТПБ є діагностична лапароскопія, що дозволяє дати найбільш точну візуальну оцінку стану органів малого таза, а також виявити супутню патологію і провести її хірургічну корекцію. [2, 102, 111, 163].

Незважаючи на значні успіхи і впровадження в клінічну практику нових діагностичних та лікувальних репродуктивних технологій, проблема бездітності далека від свого остаточного вирішення.

У зв'язку з розвитком сучасних методів мікрохірургічного лікування трубного безпліддя стало можливим виконання реконструктивно-пластичних операцій (РПО) лапароскопічним доступом. Даний метод лікування спрямован на досягнення анатомічної прохідності маткових труб: сальпінголізіс, фімбріопластика, сальпінгостомія [92, 111, 163]. Перевагою лапароскопії у порівнянні з лапаротомією є менша інвазивність, травматичність, мінімізація інфекцій, що передаються статевим шляхом, швидке відновлення здоров'я та працездатності пацієнтки [163,186].

Лапароскопія, як і будь-який інвазивний метод має певні недоліки. Накопичені дані за останнє десятиліття вказують на згубний вплив пневмоперитонеума з використанням CO₂. В умовах карбоксиперитонеуму створюються умови кисневого голодування мезотеліоцитів. У відповідь реакцією очеревини є скорочення мезотеліальних клітин з оголенням позаклітинного матриксу [186, 187, 188]. З метою запобігання подібного ефекту рекомендується використання 3 % O₂. Такий відсоток кисню дозволяє підтримувати внутрішньоклітинний тиск на рівні фізіологічного, близько 13 мм Hg [186].

З огляду на патогенетичні механізми спайкової хвороби однієї такої міри профілактики не досить. Ще в 1989 році Р.А. Женчевский визначив поетапне проведення заходів спрямованих на попередження

післяопераційного спайкоутворення. Так запобіжні заходи під час операції: мінімізація травматичності операції, ретельний гемостаз, застосування точкової коагуляції, запобігання потрапляння сторонніх речовин в черевну порожнину, попередження ішемії тканини, застосування атравматичних інструментів, голок і ареативного шовного матеріалу значно знижує ризик розвитку післяопераційного спайкового процесу [71, 72, 74].

Наступним етапом профілактики спайко утворення та РПО є введення лікарських препаратів і розчинів в кінці операції. Цей етап, безсумнівно, є вкрай важливим і є запорукою позитивних результатів реконструктивно-пластичних операцій на органах малого тазу, підвищуючи фертильність пацієнток.

Велика кількість лікарських засобів що відрізняються хімічними властивостями, механізмом дії, способом їх застосування і ефективністю було запропоновано для профілактики післяопераційних спайок. До усіх препаратів, що використовуються з цією метою пред'являється ряд вимог: повинні зменшувати запальний процес в зоні пошкодження, сприяти активації фібринолізу, пригнічувати коагуляцію і проліферацію фібробластів, сприяти ферментативному інгібуванню лілоксідази, знижуючи активність N-ацетилтрансферази, захищати тканини від пошкодження при гіпоксії, забезпечувати механічне розділення покритих фібрином поверхонь, сприяючи ковзанню. Застосування протизапальних антиоксидантних препаратів, антибіотиків, що вводяться шляхом інстиляції в черевну порожнину знижують запальні явища в зоні операції, але не впливають на основні механізми фібриногенеза і в більшості випадків сприяють формуванню спайок [74, 76, 84].

Інтраопераційне введення рідинних бар'єрів використовується для створення ефекту гідрофлотації. Комбінація рідин з гепарином, антигістамінами препаратами, гормонами підсилюють ефект протиспайкових бар'єрів. Так, антиадгезивний ефект стероїдних гормонів заснований на пригніченні розвитку фібробластів, зниженні проникності судин,

уповільнення розвитку грануляційної тканини. У той же час значним недоліком цих препаратів є блокада репаративних процесів очеревини [160, 186]. Антикоагулянтні властивості гепарину впливають на процеси лізису і згортання в черевній порожнині. Однак застосування антикоагулянтів небезпечно високим ризиком розвитку післяопераційної кровотечі. Застосування таких розчинів як гемодез, поліглюкін та реополіглюкін знижує ризик виникнення післяопераційних спайок. Дія цих препаратів заснована на здатності зв'язувати фібрин з утворенням на пошкодженій поверхні захисного шару. Основним недоліком методики створення штучного асцити є швидка елімінація лікувальних розчинів, що вимагають повторного введення, в зв'язку з чим не завжди вдається домогтися бажаного результату.

Застосування гонадотропних релізинг-гормонів приводить до блокування естрагензалежних факторів росту (епідермальний, інсуліноподібний, ангіогенний), які беруть участь у формуванні спайок та підвищують фібринолітичну активність перитонеальних клітин. Проте, у клінічній практиці немає переконливих даних, що свідчать про ефективність застосування гонадотропних релізинг-гормонів при лапароскопічних гінекологічних операціях.

Протягом останніх 20 років клініцистами проводяться дослідження із застосування і вивчення ефективності протиспайкових бар'єрних засобів, які діють завдяки трьом механізмам: ковзанню, механічному розділенню поверхонь та гідрофлотації [12, 19, 72] .

Бар'єрами можуть бути полімерні розчини, мембрани, гідрогелю. Сучасний бар'єрний засіб має бути доступним, біосумісним і утримуватися в черевній порожнині протягом часу, необхідного для регенерації перитонеального дефекту. Такі бар'єрні мембрани як «Інтерсід», «Сепрафілм», мембрана Гора відповідають повністю цим вимогам. Але накладення мембран за умови лапароскопічного доступу пов'язане низкою технічних труднощів. Так «Сепрафілм» - плівка виготовлена з модифікованою гіалуроновою кислотою та карбоксиметилцелюлозою легко

фрагментується при її нанесенні, що призводить до обмеження її використання під час лапароскопії. Головною умовою ефективного застосування плівки «Інтерсід» є ретельний гемостаз. Просочування кров'ю сітчастого матеріалу даного бар'єрного засобу сприяє зростанню фібробластів уздовж пасом тромбів крові з наступним відкладенням колагену і судинної проліферацією. Крім того, плівка може мігрувати після накладання. Застосування мембрани Гора призводить до значного зменшення утворення спайок зі сторони нанесення. Недоліком застосування мембрани Гора є необхідність видалення при повторному оперативному втручанні, фіксація швами на місці її накладення, які, в свою чергу можуть призводити до утворення спайок, значно знижує можливість використання даного препарату під час лапароскопії.

В теперешній час широко використовуються гелевидні, біологічно інертні розсмоктуючі бар'єрні засоби. В ідеалі, бар'єрний засіб, крім безпеки і ефективності, повинен відповідати наступним вимогам: не повинен викликати запалення, аутоімунної реакції; повинен зберігатися в черевній порожнині протягом критичної фази ремезотелізації, утримуватися на місці без швів, залишатися активним в присутності крові, не повинен порушувати загоєння, провокувати інфекцію і бути повністю біодеградуєчими.

За даними спеціального комітету Всесвітнього конгресу з фертильності і безпліддя, при безплідді, обумовленому непрохідністю маткових труб, проводять наступні види оперативних втручань: сальпінголізіс, фімбріопластику, сальпінгостомія (сальпінгонеостомію), анастомоз, імплантацію та комбіновані операції. Відсоток настання вагітності у пацієнок з ТПБ після операції залежить від багатьох чинників та становить 18-57 %. Вагітність наступала після сальпінгостомії та фімбріопластики у 72 % пацієнок, які мали тільки періоваріальний злуковий процес, у 67 % - тільки перитубарні спайки, у 35-50 % - перитубарні та періоваріальні спайки й у 10-26 % хворих був наявним гідросальпінкс [24, 28, 29].

При контролі ефективності лікування трубно-перитонеального

безпліддям шляхом оперативного методу необхідно враховувати тривалість захворювання, вік хворої, численність оперативних втручань, а головне, ступінь поширеності спайкового процесу.

Ефективність РПО визначається також об'ємом і технікою виконаного втручання, правильністю кооптації тканин, ретельністю гемостазу, використанням адекватного шовного матеріалу, інтенсивністю процесів репарації в зоні операції, характером передопераційної підготовки і післяопераційної реабілітації [3]. Слід зазначити, що результативність РПО не висока і за зведеними даними варіює від 15 до 45% [48, 101, 102]. Це пов'язано з рецидивами спайкової хвороби, функціональною неспроможністю і реокклюзією оперованих маткових труб [50, 54, 93]. За даними дослідження, проведеного Г.М. Савельєвої з співавт. (2002), протягом чотирьох років після сальпінгооваріолізісу частота настання маткової вагітності у пацієток складала 39,2 %, після фімбріопластики - 22,6 %, після сальпінгостомії - лише 8%. Протягом дворічного періоду після РПО реокклюзія маткових труб відзначалася у 30-50% хворих, а в інтервалі від 2 до 4 років - у 70 %, що пояснювало прогресуюче зниження частоти настання вагітності зі збільшенням проміжку часу після операції. Схожі результати отримали В.І. Кулаков і В.Н. Сєров (2006).

У 2003 році американською спільнотою фертильності була прийнята AFS градація спайок (diZerega G.S.), що покривають яєчники і маткові труби та найчастіше використовується гінекологами. Відповідно до класифікації J. Hulka (1978), яка застосовується Американським товариством фертильності, розрізняють 4 ступеня злукового процесу і непрохідності маткових труб. За даними різних авторів після РПО відновлення природної фертильності спостерігається у 30-40 % пацієток з I ступенем вираженості, у 20-30 % - з II ступенем, у 10-15 % - з III ступенем і у 3-10 % - з IV ступенем [31, 40, 63].

Таким чином, при I-II ступеня відновлення прохідності маткових труб відбувається в 1,5-2 рази частіше, ніж при III-IV ступеня [22, 74, 159]. При III-IV ступенях поширеності спайкового процесу в малом тазу при

сактосальпінксі, непрохідності єдиної маткової труби в поєднанні з старшим віком жінки, тривалим безпліддям, наявністю неодноразових оперативних втручань або інфекції оперативні методи для відновлення репродуктивної функції жінки малоперспективні (2-5 %) [36, 63, 170, 172, 181]. У таких випадках найбільш доцільним є застосування ендоскопічних методів лише для підготовки до подальшого ЕКЗ [43, 163].

Оперативне лікування жінок з ТПБ є доцільним тільки одноразово. Безперспективність повторних РПО обумовлена прогресуванням злукового процесу в малому тазу і реоклюзій ампулярних відділів маткових труб [3]. Високі технічні можливості дозволяють відновити прохідність маткових труб після РПО у 90% хворих, однак вони не можуть відновити їх функціональну здатність [50, 70]. Це обумовлює низьку частоту настання маткової вагітності та високу частоту ектопічної вагітності після РПО.

Щодо доцільності використання РПО при наявності гідросальпінкса немає єдиної точки зору. Існує думка, що реконструкція маткових труб при гідросальпінксі має сенс лише при його невеликих розмірах (менше 25 мм), з урахуванням тривалості його існування [6, 40, 54]. Відновлення фертильності при цьому вдається досягти у 20-25 % жінок, а у 20% пацієнток після подібної корекції, за даними літератури, виникає ектопічна вагітність [5, 54, 87].

Вибір типу хірургічного втручання диктується особливостями морфоструктурних змін в маткових трубах (в першу чергу станом ендосальпінксу) та ступенем спайкового процесу в малому тазу:

- після сальпінго- і / або оваріолізісу частота трубної вагітності порівняно невисока і складає 5,9-6,1 % (в подібних ситуаціях, як правило, відсутні виражені порушення структури і функції труби);

- після фімбріопластики частота трубної вагітності досягає 12 % (пошкодження ендосальпінксу призводить до формування непрохідності труби в її ампулярному відділі внаслідок «злипання» фімбрій);

- після неосальпінгостомії ектопічна вагітність спостерігається майже у

кожної 4-ї пацієнтки (25-27 %), що обумовлено грубими ушкодженнями дистальних відділів труби із залученням в деструктивний процес всіх шарів її стінки, аж до утворення сактосальпінксу [92]. До теперішнього часу залишається невирішеним питання про можливість відновлення нормальної прохідності, функціональної активності маткових труб після видалення з них плодового яйця та про можливість реалізації репродуктивної функції, особливо у пацієнток з безпліддям в анамнезі. Дані літератури вказують на те, що фертильність у пацієнток з безпліддям в анамнезі, які перенесли оперативне втручання з приводу позаматкової вагітності, значно знижується [42, 46, 47, 50].

Органозберігаючі операції не показані пацієнткам старше 35 років, при виражених патологічних змінах маткових труб, термін прогресуючої трубної вагітності більше 8 тижнів, при перериванні трубної вагітності з рясною кровотечею [48,160].

За даними M. Rantala, J. Makinen, 92,9 % спонтанних вагітностей після втручання з приводу трубної вагітності настають протягом 12-18 міс [50]. Якщо в цей термін самостійна вагітність не настає, пацієнток слід направляти до центрів допоміжної репродукції.

Серія недавніх досліджень показала що наявність гідросальпінксу може мати згубний вплив на шанси успішної вагітності у пацієнток, яким проводиться програма ЕКЗ. У групі пацієнток з гідросальпінксом кількість імплантацій знижено до 14% в порівнянні з 20-37 % у жінок без ураження труб; кількість викиднів в ранні терміни вагітності становила 25-55 % і 14-20 % відповідно [51-54]. Багато авторів пов'язують це з токсичним впливом вмісту гідросальпінкса на ембріон [55]. На думку деяких клініцистів, при наявності гідросальпінксу доцільно проводити білатеральну сальпінгектомію перед повторною процедурою ЕКЗ [56]. Пропонують також проводити профілактичну сальпінгектомію у хворих з гідросальпінксом ще до використання програми ЕКЗ [53, 57, 58].

Таким чином, основними причинами формування трубно-

перитонеального безпліддя є:

- перенесені раніше запальні захворювання органів малого таза специфічної і неспецифічної природи, у тому числі найбільше значення мають хламідійна, гонорейна, мікоплазмена, уреоплазмена і трихомонадна інфекції [4, 5];

- різноманітні внутрішньоматкові маніпуляції (штучне переривання вагітності, роздільне діагностичне вишкрібання ендометрію і ендocerвікса, гістероскопія з видаленням поліпів ендометрію або субмукозних міоматозних вузлів і ін.);

- післяпологові та постабортні ускладнення травматичного і запального генезу;

- ендометріоз та ендометріюїдні кісти в анамнезі чи в наявності [164, 179 206];

- перенесені раніше оперативні втручання на органах малого таза (резекція яєчника, консервативна міомектомія, тубектомія, перев'язка маткових труб) і черевної порожнини, особливо виконані за екстремними показами з традиційним лапаротомічним доступом, а особливо, що ускладнилися розвитком перитоніту (наприклад, апендектомія) [8-10].

Пошкодження черевної порожнини під час хірургічного втручання і подальший розвиток асептичного запалення призводять до відкладення фібрину в зоні операційної рани з локальної активацією фібринолізу і протеолізу, що в кінцевому підсумку сприяє розсмоктуванню первинних фібринозних відкладень без формування спайок. При розвитку післяопераційної інфекції запально-дистрофічний процес затягується, що не дає розсмоктуватися фібринозним утворень і сприяє надлишковій локальній продукції колагену з формуванням потужних сполучнотканинних зрощень - спайок. Спайковий процес в малому тазу який утворюється внаслідок запальних процесів прямо залежить від ступеня поширення спайок в черевній порожнині, який в основному визначається обсягом і типом проведеного хірургічного втручання. У зв'язку з цим, з метою профілактики розвитку

спайкового процесу в черевній порожнині слід прагнути до мінімізації операційного втручання, віддаючи перевагу лапароскопічному способу (особливо при проведенні планових оперативних втручань на органах малого таза у жінок репродуктивного віку) [50, 62, 72, 84].

1.2 Місце ЕКЗ у проблемі реалізації фертильної функції жінок із трубно-перитонеальною формою безпліддя

На сучасному етапі в боротьбі з ТПБ все більша перевага віддається ДРТ. Методи допоміжної репродукції показані при ураженні маткових труб в істмічному та інтерстиціальному відділах зважаючи на неефективність використовуваних раніше складних РПО з формуванням трубних анастомозів і імплантацією труб в матку, при абсолютному ТПБ, при відсутності вагітності протягом 6-12 місяців після застосування консервативного і хірургічного лікування, і в випадку наявності протипоказів до останнього [41]. Незважаючи на прийняту в лікуванні ТБ етапність, серед акушерів-гінекологів та репродуктологів, простежується тенденція пацієнок з верифікованим діагнозом "безпліддя трубного походження" для відновлення репродуктивної функції відразу методами ДРТ.

Метод лікування безпліддя, заснований на екстракорпоральному заплідненні яйцеклітин і перенесення ембріонів в матку, зробив революційний переворот в області репродукції [64]. У 1978р. вперше в світовій клінічній практиці був застосований новий метод лікування так званого абсолютного трубного безпліддя, сенс якого полягав у тому, що отримана яйцеклітина запліднюється *in vitro* та вже у вигляді ембріона у доімплантаційному періоді переноситься в порожнину матки (через 1-6 діб) де має відбутися імплантація, надалі вагітність розвивається природнім шляхом. У 1978р. в Великобританії шляхом третьої стадії морули «вирощувався в пробірці» ембріон. Цей метод був розроблений англійським ембріологом R.Edwards і гінекологом P.Steptoє у клініці «Борн-Холл». В

англійській літературі він був названий «запліднення *in vitro* і перенесення ембріонів» (IVF & ET).

В українській науковій літературі використовується термін - екстракорпоральне запліднення та перенесення ембріонів (ЕКЗ). Сьогодні визнано, що це найбільш економічний і ефективний метод лікування безпліддя не тільки жіночого, але і чоловічого.

Основні питання розвитку ДРТ в Україні пов'язані, в першу чергу, із збільшенням кількості циклів запліднення. Збільшення кількості в 2012 році до 12511 дозволило довести цей показник лише до 250 циклів на 1 мільйон населення. Дана кількість дуже далека від середньоєвропейських показників. Згідно нормативів ВООЗ, потреба в циклах допоміжних репродуктивних технологій на 1 млн. населення становить близько 800-1000 впродовж року. На Україні існує потреба у проведенні близько 45-47 тис. циклів в рік. ДРТ в Європейських країнах, США, Японії та інших розвинутих країнах є доступним населенню та є основним методом лікування безпліддя. Існуюча державна програма ДРТ в Україні є, безперечно позитивним фактом, але обмежена в кількості. Так, в 2012 році виконано 564 цикли ДРТ за державним замовленням [23, 94].

В алгоритмах та протоколах лікування безпліддя в Україні методами ДРТ та показання для їх використання залишаються на останньому місці, тому дуже багато пацієнтів звертаються за лікуванням в клініки репродукції в віці старше 40 років, коли прогноз успіху лікування зменшується.

Однак, незважаючи на сучасні технології, що використовуються при ДРТ, ефективність даного методу складає близько 33,1% на спробу, тобто майже досягає середньої, досить низької плодючості людини на одну спробу в природних умовах - 30-35% [23, 89, 91, 94]. За даними В.С.Корсака (2011) наразі відбувається збільшення числа циклів ДРТ (2010 р. - 187,5 на 1 млн. населення, а в 2011 - 219,2 циклу відповідно), проте частота настання вагітності в циклах ДРТ не має тенденції до збільшення - зниження та підвищення даного показника відбуваються в межах 1-1,5 % [19].

Серйозною проблемою ЕКЗ є повторні імплантаційні невдачі. Причинами подібних невдач є генетичні аномалії, порушення імунної системи, захворювання матки (синехії, міома, поліпи), патологічний стан маткових труб (гідросальпінкс, порушення моторики), тромбофлібичні стани та чоловічий фактор.

Процес імплантації можливий лише за умови відповідності ступеня чутливості ендометрію і здатності бластоцисти до імплантації. Ембріони, які починають взаємодію з нечутливим ендометрієм, не імплантуються, що дало поштовх до розвитку теорії про існування "вікна імплантації". У людини вікно імплантації обмежено, як правило, 18-24 добами менструального циклу, здатністю ендометрію до рецепції бластоцисти повністю припадає на 24 добу. У цей час матковий ендометрій найбільш сприйнятливий до ембріону, що проявляється виробленням великої кількості різноманітних біологічно активних продуктів. У відповідь на вплив яєчникових гормонів відбувається процес децидуалізації ендометрію. Подібний процес відбувається за рахунок зміни транскрипції великого числа генів, що призводять до швидкого наростання судинної проникності з розвитком набряку строми в місці імплантації в певний, короткий період репродуктивного циклу, званий «вікном імплантації» [29]. Впровадження бластоцисти через матковий епітелій вглиб ендометрію відбувається протягом 7-12 діб після запліднення причому цей складний процес далеко не розшифрований і називається «біологічним парадоксом», оскільки мова йде про злиття трофобластичного шару бластоцисти з маточним епітелієм тобто двох різних за спадковими та імунологічними властивостям типів епітелію [185].

Ще до запліднення, прогестерон викликає децидуальне перетворення ендометрію та готує його до імплантації, сприяючи додатковому розгалуженню ендометріальних залоз й гіпертрофії їх епітеліоцитів, що синтезують ендометріальні білки, до яких відноситься АМГФ або глікоделін [150, 182, 185, 189].

АМГФ – це $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності (глікоделін А, плацентарний протеїн – PP14, PER та ін.) [147]. АМГФ є прогестеронзалежним білком, він присутній в епітелії маткових труб, секреторному ендометрії, децидуальній оболонці плаценти, не виявляється в нормальних тканинах яєчника, молочної залози, а також не виявляється в органах плодів і дорослих, що не відносяться до репродуктивного тракту [149]. Подібний процес відбувається за рахунок зміни транскрипції великого числа генів, що призводять до швидкого наростання судинної проникності з розвитком набряку стромы в місці імплантації в певний, короткий період репродуктивного циклу, званий «вікном імплантації» [8,149]. АМГФ є потужним імуносупресором. Встановлено, що при нормальній функції яєчників рівень АМГФ дуже низький в періовуляторному періоді, збільшення його концентрації починається під час останнього тижня лютеїнової фази та досягає піку під час менструації, причому цей високий рівень зберігається протягом перших днів наступного циклу [148]. Особливо цікаво відзначити, що початок синтезу і секреції АМГФ збігається з часом потрапляння бластоцисти в порожнину матки, де цей білок забезпечує локальне пригнічення імунної системи матері на ембріон що розвивається. K.H.So et al. (2012) відзначають, що АМГФ обмежує міграцію клітин ендометрію, але стимулює повноцінну інвазію трофобласта [150].

Десинхронізація процесів диференціювання ендометрію та ембріогенезу призводить до відсутності або дефекту імплантації що, в свою чергу обумовлює безпліддя або ранню втрату вагітності [194, 196, 200].

Leach R.E. et al. (2012) виявили у інфертильних жінок передчасне підвищення глікоделіна А - в середину секреторної фази, що на думку авторів є маркером передчасного закриття вікна імплантації і відповідно причиною імплантаційних невдач [116, 117]. Крім того, важливою функцією АМГФ в період коли плацента тільки формується і відсутня плацентарна циркуляція, може бути транспорт необхідних гідрофобних молекул для ембріонального розвитку. Оскільки АМГФ є прогестеронзалежним білком,

роль прогестерону в розвитку ранньої вагітності не обмежується його впливом на ріст та розвиток міометрію, підтримання міометрію в стані спокою шляхом нейтралізації дії окситоцину, зниження синтезу простагландинів. Прогестерон опосередковано через АМГФ перешкоджає відторгненню зародка.

Нюанси підготовки пацієток з ТБ до ЕКЗ широко обговорюються у вітчизняній і зарубіжній літературі. V. Vernaeva et al. (2013) прийшли до висновку, що найбільш раціонально не вживати ніяких діагностичних процедур та негайно починати лікування методом ЕКЗ у пацієток старше 39 років, а у пацієток до 38 років не затримувати ЕКЗ більш ніж на 12 місяців [39, 46, 176, 183, 190].

Дискутабельною залишається тактика ведення жінок з гідросальпінксом, яким планується ЕКЗ. Відносно думки, що зазначена патологія погіршує результативність ДРТ, сходиться більшість дослідників, то погляди на спосіб її корекції перед проведенням ЕКЗ вельми суперечливі. Багато зарубіжних авторів, що займаються даною проблемою, дотримуються думки, що пацієткам з гідросальпінксом необхідна сальпінгектомія [46, 111, 163, 186].

За даними Айзикович И.В. з співавт. (2007) тубектомія з приводу гідросальпінкса на етапі підготовки до ЕКЗ супроводжується підвищенням частоти настання вагітності з 10 % до 30-35 % [92].

Коновалова А.В. з співавт. (2011) з'ясували, що частота настання вагітності в результаті першої спроби ЕКЗ при ТБ була наступна: серед пацієток, які зазнали планової тубектомії перед лікуванням - 62,2 %; серед пацієток, яким були проведені РПО на маткових трубах - 59,2 %; серед пацієток з збереженими запально-зміненими матковими трубами - 47,4 % [87]. Ранні ембріональні втрати складали 2,2 %, 9,7 % та 18,4 % відповідно. На підставі результатів свого дослідження автори зробили висновок, що у жінок після тубектомії вагітність в результаті ЕКЗ настає рідше, ніж у пацієток з збереженими запально-зміненими матковими трубами, але при

цьому репродуктивні втрати на ранніх термінах мінімальні, що дозволяє вважати виправданою двосторонню тубектомію при гідросальпінксі перед лікуванням методом ЕКЗ.

Суттєвим аргументом на користь сальпінгектомії є зниження ризику трубної вагітності в результаті ЕКЗ [9, 47]. Кузьмін. А.В., Линде В.А. (2013) прийшли до висновку, що профілактична сальпінгектомія у жінок з гідросальпінксом негативно відбивається на функції яєчників і знижує частоту настання вагітності в програмах ЕКЗ [46]. Дослідники рекомендують функціональну лапароскопічну хірургію як найбільш прийнятний метод корекції даної патології [129].

Одна з останніх зарубіжних робіт продемонструвала відсутність впливу сальпінгектомії на відповідь яєчників при стимуляції овуляції в програмах ЕКЗ Lin Y.J. et al. (2013) [177].

Результати дослідження Sabatini L., Davis C. (2005) свідчать про те, що сальпінгектомія та РПО при гідросальпінксі – не конкурентні, а взаємодоповнюючі методики, і визначальним критерієм у виборі способу лікування повинно бути стан слизової оболонки зміненої маткової труби [159].

Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. (2013) висловлюють думку, що сальпінгостомія виправдана тільки при розмірах гідросальпінкса до 25 мм за умови відсутності виражених спайок в області придатків та при збережених фімбріях [43]. Таким чином, єдиний підхід до ведення пацієток з гідросальпінксом на етапі підготовки до ЕКЗ відсутня як серед зарубіжних авторів, так і серед вітчизняних дослідників [188].

ТПБ займає особливе місце в структурі показань до ЕКЗ, так як спочатку даний метод лікування інфертильності був розроблений стосовно до абсолютного ТБ, однак на сучасному етапі ДРТ зарекомендували себе як універсальний спосіб, який працює в тій чи іншій мірі при всіх формах безпліддя, включаючи чоловіче [52].

Згідно зі звітом SART за 2012 рік (останній на сьогоднішній день

офіційний звіт SART), у пацієток з ТПБ у віці до 35 років частота настання клінічної вагітності складала 46,3 %.

За даними Okohue J.E. et al. (2013), частота настання вагітності у жінок з ТПБ в циклах ЕКЗ в розрахунку на ПЕ становить 46,5 % [173]. Пошук шляхів підвищення результативності ДРТ не втрачає своєї актуальності і ведеться за багатьма напрямками, що обумовлено багатоетапністю програми ЕКЗ. Одним з таких напрямків є оптимізація підготовки ендометрію для імплантації ембріонів.

Товщина ендометрію - один з найбільш важливих факторів, що впливають на частоту настання вагітності в ДРТ. В даний час не існує загальноприйнятого визначення величини «тонкого ендометрію»[67]. У різних дослідженнях автори повідомляють про різну товщині ендометрію, яка вважається недостатньою для успішної імплантації [186, 187].

Так, американські дослідники Dix E. і Check J. вважають, що тонкий ендометрій спостерігається у пацієток з товщиною ендометрія менше 6 мм і у таких пацієток частота настання вагітності і пологів склала 8,5 % і 5,7% відповідно [125]. Перенесення ембріонів і вимірювання товщини ендометрію були проведені у 35 пацієток як в протоколах оваріальної стимуляції, так і в кріопротоколах [67, 77, 131].

Іспанські дослідники на великій групі пацієток, включених в програму донації ооцитів, показали, що товщина ендометрію реципієнтів не впливає на частоту настання вагітності і 6 мм є досить для сприятливого прогнозу [131, 202, 154]. Автори відзначають, що атрофічний ендометрій 5 мм і менше зустрічався вкрай рідко в вивченої групі пацієток [155, 158].

Швейцарські дослідники вивчили показники росту ендометрію у 981 пацієтки з безпліддям, у якій було проведено 1600 циклів оваріальної стимуляції в циклах ДРТ [40]. Автори показали, що у пацієток з тонким ендометрієм - менш 6,3 мм відзначається значно нижча частота настання вагітності і пологів [122, 140, 142, 157].

Дослідники з Гонконгу вивчали частоту настання вагітності у 136

пацієнок, що проходили першу спробу лікування безпліддя методом ЕКЗ [34, 109, 116]. У циклах з оваріальної стимуляцією у пацієнок з товщиною ендометрію 7 мм і менше частота настання вагітності склала 3,8%, тоді як у пацієнок з товщиною ендометрію 8 мм і більше - 28%, відмінності статистично значущі [114, 123, 130, 134].

Теоретично кажучи, всі цикли ДРТ можуть бути розділені на два основних типи. До першого типу відносяться цикли, в яких зростання ендометрію забезпечується естрадіолом, продукуються зростаючими фолікулами під час контрольованої оваріальної стимуляції в програмах ЕКЗ, ІКСІ, внутрішньоматкової інсемінації, індукції овуляції [13, 16, 67, 104, 11, 118, 127]. У цьому випадку використовуються препарати антиестрогенів (кломіфенцитрат), інгібіторів ароматази (летрозол), а також рекомбінантні препарати ФСГ чи менопаузальні ЛГ, зазвичай у поєднанні з агоністами та антагоністами люліберіна [103, 105, 128, 145].

До другого типу відносяться цикли, в яких рост ендометрію відбувається під впливом екзогенного естрадіолу, що є одним з варіантів застосування ЗГТ. До цього типу належить програма підготовки ендометрію в програмі донації ооцитів, сурогатне материнство та при циклах із розморожуванням ембріонів. У цьому випадку застосовуються препарати естрадіолу пероральним, вагінальним або трансдермальним шляхом [120, 132, 139, 142].

В обох випадках - при стимуляції яєчників та при ЗГТ адекватний рост ендометрію часом є важкою проблемою. Добре відомо, що сама по собі оваріальна стимуляція часто супроводжується тонким ендометрієм. Класичним прикладом є застосування кломіфенцитрата (кlostільбегіта), при використанні якого частота овуляції становить 50-70 %, а частота настання вагітності - тільки 5-10 % [9, 43]. Основним фактором, що визначає таку диспропорцію, вважається антиестрогена дія кломіфенцитрата на рецептори естрогенів в ендометрії [47, 61, 67, 151]. В останні роки з'явився ряд досліджень, які показали, що при застосуванні кломіфенцитрата можуть

відбуватися зміни в рецептивності ендометрія. Так, показано, що при застосуванні кломіфенцитрата в клітинах епітелію ендометрію в середині лютеїнової фази циклу частіше спостерігаються рецептори до прогестерону, що супроводжується значно меншою експресією інтегрину β_3 в порівнянні з природним циклом у тих же пацієток [81, 151, 161, 170, 178].

Застосування препаратів рекомбінантного ФСГ або сечового менопаузального ЛГ супроводжується більш вираженою товщиною ендометрію, однак й при цих випадках досить часто спостерігався тонкий ендометрій. Вищевказані факти важко пояснити, так як рівень естрадіолу в крові пацієток при оваріальній стимуляції значно перевищує рівень в природньому циклі. Пояснення може бути пов'язано з тим, що понадфізіологічні рівні естрадіолу можуть значно змінювати характеристики рецептивності ендометрію, як було показано в дослідженнях на гризунах [134, 191, 194]. Також не слід забувати, що при оваріальній стимуляції можуть продукуватися невеликі рівні прогестерону, що можуть мати негативний вплив на розвиток ендометрію [9, 22, 35, 53].

В даний час є роботи, які показують, що культивування ембріонів відбувається успішніше при знижених концентраціях кисню, що супроводжується більшим виживанням бластоцист [112, 144, 168]. Також в матковій трубці і черевній порожнині найбільш низькі концентрації кисню знайдені в організмі людини, що частково може пояснити відносно високу частоту виникнення у людини позаматкової вагітності [18].

Слід також відзначити ряд факторів, що визначають параметри росту ендометрію, необхідних для успішної імплантації. Дані фактори були визначені як при застосуванні оваріальної стимуляції, так і при застосуванні ЗГТ в програмах ДРТ. Мінімальний період, за який рецептивний ендометрій може вирости, становить 5-7 діб, призначення естрадіолу протягом 10-14 діб не є абсолютно необхідним. У випадку, якщо ендометрій не досягає потрібних параметрів за короткий період, призначення препаратів естрадіолу може бути продовжено. Тривалість призначення естрогенів може бути

більше 3 тижнів. Однак у ряду пацієнок тривале застосування естрадіолу може викликати проривну кровотечу зі скасуванням перенесення ембріонів у даному циклі. Призначення естрадіолу з наростаючим дозуванням не є необхідним. Під час фолікулярної фази при оваріальній стимуляції товщина ендометрію може змінюватися в залежності від рівня естрадіолу в крові, і ці зміни не є фатальними [130]. Призначення агоністів у пацієнок із збереженою функцією яєчників при ізольованому зростанні ендометрію без оваріальної стимуляції не є обов'язковим [126, 128, 134].

Fanchin R. et al. запропонували використовувати альтернативний шлях застосування препаратів естрадіолу [203]. Виявлено, що при вагінальному застосуванні цих препаратів спостерігається велика товщина ендометрію, ніж при пероральному призначенні. У той же час призначення аспірину 100 мг на добу, не покращувало показників зростання ендометрію, як було показано при використанні цього препарату в кріопротоколах.

Американські дослідники вивчали підходи до збільшення частоти настання вагітності у 105 пацієнок у віці до 40 років, у яких були дві невдалі спроби ЕКЗ в анамнезі і відзначали неадекватну відповідь ендометрію на стимуляцію [59, 61, 139]. Під час наступної спроби оваріальної стимуляції пацієнткам був призначений силденафіл в дозі 25 мг 4 рази на добу вагінально у вигляді свічок. У 73 пацієнок товщина ендометрію складала 9 мм і більше, і в цій групі спостерігалася висока частота настання вагітності, що розвивалася та імплантувала - 45 % та 29% відповідно. У 32 пацієнок ендометрій був менш 9 мм, і в цій групі настала одна вагітність, яка закінчилася викиднем, частота вагітності, що розвивається та частота імплантації склали 0 % і 2% відповідно.

Японські дослідники порівнювали вплив призначення силденафілу, L-аргініну і вітаміну Е на показники росту у пацієнок з тонким ендометрієм. З'ясувалося, що вагінальний силденафіл є найкращим препаратом для збільшення товщини ендометрію у цієї групи пацієнок [158, 195, 198].

Нещодавно група американських дослідників повідомили про успішне

застосування препарату філграстим, що містить рекомбінантний гранулоцит колонієстимулюючого фактору росту, з метою збільшення частоти настання вагітності у пацієнок з тонким ендометрієм [157, 178, 192]. Показано, що у таких пацієнок спостерігалось збільшення товщини ендометрію при одноразовому внутрішньоматковому введенні філграстиму. У всіх 4 пацієнок наступила вагітність, 3 - в порожнині матки і 1 - ектопічна. В подальшому ті ж автори повідомили, що з 21 пацієнтки, у якої спостерігався тонкий ендометрій під час стимуляції в програмі ЕКЗ, незважаючи на призначення препаратів естрадіолу і силденафілу, при одноразовому або дворазовому призначенні промивання порожнини матки філграстимом спостерігалось збільшення товщини ендометрію та у 4 (19,1%) пацієнок наступила вагітність [192]. Автори не уточнюють чи були включені в цю групу пацієнтки з першого повідомлення.

У літературі є дані про високу ефективність використання екзогенного оксиду азоту (NO) в комплексному лікуванні ендокринного безпліддя. Терапевтичний ефект NO при лікуванні гормональних порушень заснований на тому, що гіпофіз отримує від гіпоталамуса широко розгалужену NO-ергічну іннервацію і модулює секрецію основних гіпофізарних гормонів, що впливають на яєчники і забезпечують ріст і розвиток фолікулів та ендометрію. Результати дослідження Кузьминой І.Ю з співав. (2012), свідчили, що застосування NO на тлі стимуляції росту ендометрію дюфастоном сприяло корекції гормонального статусу у пацієнок з ендокринною формою безпліддя та проявилось нормалізацією рівня ФСГ, достовірним ($p < 0,05$) підвищенням вмісту ЛГ, прогестерону, естрадіолу в порівнянні з показниками контрольної групи. Запропонований комплексний метод стимуляції росту ендометрію дюфастоном спільно з NO сприяв більш значущою корекції гормонального фону в порівнянні з ізольованою стимуляцією дюфастоном та NO, що проявилось достовірно більшим ($p < 0,05$) підвищенням рівня ЛГ, естрадіолу і прогестерону.

На дотрансферному етапі ЕКЗ вкрай важливо виявити і максимально

усунути фактори ризику. Поряд з всебічним вивченням загальновідомих предикторів, які негативно позначаються на результатах ЕКЗ, актуальним є аналіз впливу різних станів і захворювань на результативність методу. У доступній літературі нам не зустрілося робіт про методики підготовки ендометрію для імплантації ембріонів в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Для досягнення поставленої мети в якості об'єкта дослідження були обрані пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Саме цей контингент жінок нам здався найбільш прийнятним для вирішення завдань дисертаційного дослідження з огляду на те, що ТПБ - найпоширеніша форма жіночого безпліддя на сьогоднішній день, а також когорта пацієнток ТПБ представляється найбільш однорідною серед жінок, які страждають на безпліддя.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічні групи дослідження

Дослідження було виконане в період з 2012р. по 2015р. та проводилося на кафедрі акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (зав. кафедрою д.мед.н., професор Булавенко О.В.). Набір пацієнтів здійснювався у медичному центрі ТОВ «МЕДІВІН» м. Вінниці та центрі репродуктивної медицини „РемедіВін”.

У відповідності з метою та завданнями дослідження першим етапом стало проведення ретроспективного аналізу медичної документації 123 пацієнок в програмах ЕКЗ з безпліддям. Було відібрано 72 жінки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та 51 пацієнтка, який показано було екстракорпоральне запліднення за результатами спермограми її чоловіка.

На другому етапі проводили проспективне обстеження 100 жінок, які були згруповані в основну групу (пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя) (n=60) та групи контролю (жінки з чоловічим фактором безпліддя) (n=40). Формування груп спостереження здійснювалося методами соціального та вибіркового аналізу.

На третьому етапі нашого проспективного дослідження була проведена апробація розробленого алгоритму медикаментозної корекції лютеїнової фази та оцінка клінічної ефективності призначення запропонованої нами прегравідарної підготовки та більш раннього призначення прогестагенів у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Жінки основної групи були розділені на дві підгрупи, залежно від терміну прийому препарату екзогенного прогестагену:

I підгрупа - 30 пацієнок, які приймали прогестаген з дня введення триггеру овуляції, а саме препарат «Лютеїна» в дозі по 200 мг 2 рази в день

інтравагінально до тесту на хоріонічний гонадотропін, а при настанні вагітності до 11-12 тижня вагітності;

II підгрупа - 30 пацієнок, які отримували прогестаген, а саме препарат «Лютеїна» в дозі по 200 мг 2 рази в день інтравагінально з доби пункції фолікулів до тесту на хоріонічний гонадотропін, а при настанні вагітності до 11-12 тижня вагітності.

Клінічну оцінку стану здоров'я обстежених жінок проводили шляхом медико-соціального аудиту за допомогою анкетування, інтерв'ювання. За результатами дослідження нами була розроблена карта обстеження пацієнтів. Для складання клінічної характеристики вивчали скарги жінок з різними формами безпліддя, соціальний, акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез. Досліджувані параметри відображали паспортні дані, відомості про наявність професійних шкідливостей.

При зборі анамнезу ми звертали увагу на:

- час появи першої менструації, характер менструальної функції, регулярність та тривалість циклів (рясність менструальних виділень визначалася виходячи з того, яка кількість гігієнічних прокладок за добу необхідна жінці під час менструації, якщо вона міняла їх не з міркувань відчуття комфорту, а використовувала повністю. При цьому під гігієнічними прокладками розумілися прокладки, що призначені для періоду менструації, а не для щоденного використання. Рясними вважалися виділення при виникненні необхідності використовувати 6 і більше гігієнічних прокладок за добу, а також за наявності великих згустків та обмежених за часом епізодів під час менструації, що вимагали зміни гігієнічної прокладки щогодини протягом 3годин поспіль);

- особливості статевого життя: з якого віку почалося, чи знаходиться у шлюбі, який шлюб за рахунком;

- дітородну функцію: паритет, інтергенетичний інтервал, відомості про кожну з вагітностей що передували - результат для матері та плода, перебіг пологів, післяпологового періоду, маса плоду, оперативні втручання;

- перенесені гінекологічні захворювання, їх тривалість, перебіг і результат (при чому звертали особливу увагу на генітальні інфекції що були діагностовані);

- перенесені раніше оперативні втручання: доступ (лапароскопія або лапаротомія), обсяг, перебіг післяопераційного періоду.

Після отримання необхідних медико-соціальних анамнестичних даних ми приступали до зовнішнього огляду, при якому звертали увагу на статуру, проводили антропометричні обстеження, розраховували зрісто-ваговий коефіцієнт - індекс маси тіла (ІМТ), оцінювали характер та вираженість оволосяння за шкалою Ferriman-Gallway.

Індекс маси тіла (ІМТ) був розрахований за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2};$$

де: m - маса тіла у кілограмах,

h - ріст у метрах (кг / м²).

При гінекологічному огляді звертали увагу на стан зовнішніх статевих органів, характер та ступінь лобкового оволосяння, складчастість слизової оболонки піхви. При огляді в дзеркалах оцінювали стан слизової оболонки піхви і епітеліального покриву вагінальної порції шийки матки. При бімануального піхвовому дослідженні визначали ємкість піхви, довжину та консистенцію піхвової порції шийки матки; величину, форму, консистенцію, положення, рухливість матки, болючість при пальпації; наявність чутливості, болючості при пальпації придатків матки.

Екстрагенітальні захворювання були виявлені у результаті комплексу клінічних, лабораторних та функціональних досліджень.

Поряд із акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося дослідження на 2-5 добу менструального циклу сироваткових концентрацій фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), естрадіолу (Е₂), антимюллерового гормону (АМГ) та на 19-23 добу циклу – прогестерона (П). Стан фолікулярного апарату та інтенсивність внутрішньо-маткової васкуляризації у пацієнок з безпліддям

проводили з використанням ультразвукового сканування та доплерометричного дослідження кровоплину. Також, на приведеному етапі проспективного дослідження, проводили гістероскопію ((n = 22), дослідження мікробіоценозу піхви та рівень глікопептину (АМГФ) у менструальній крові.

Перевірка критеріїв зарахування та відрахування, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися при першому відвідуванні пацієнтки.

Критерії зарахування пацієнтів до основної групи дослідження:

- Пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя.
- Проведена попередня лапароскопічна оклюзія фаллопієвих труб, що перенесли оперативне втручання на маткових трубах.
- Не успішні анамнестичні ЕКЗ, що було пов'язано з особливостями лікування безпліддя.

- Вік пацієнток до 35 років.
- Бажання та можливість брати участь в дослідженні.
- Етнічна однорідність.

Критерії зарахування пацієнтів до контрольної групи дослідження:

- Пацієнтки з чоловічим фактором безпліддя.
- Вік пацієнток до 35 років.
- Бажання та можливість брати участь в дослідженні.
- Етнічна однорідність.

Критерії відрахування пацієнтів.

• Будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку пацієнта, результати оцінок, проведених в рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження.

• Наявні в даний час захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності терапії або які є протипоказаннями до неї.

- Наявність інших факторів жіночого безпліддя.

- Наявність міоми, що деформує порожнину матки.
- Гострі запальні захворювання репродуктивної сфери.
- Наявність декомпенсованої соматичної патології.
- Відсутність яйцеклітин після пункції фолікулів.
- Низька якість ембріонів, які переносилися.

Необхідні для дослідження дані отримували на первинному прийомі пацієнток, а також з наступних облікових документів:

- індивідуальна карта пацієнта при застосуванні методів ДРТ (облікова форма № 025/о);
- обмінна карта жіночій консультації та пологового будинку, пологового відділення лікарні (облікова форма № 113/о);
- виписки з медичної карти амбулаторного, стаціонарного хворого (облікова форма № 027о);
- індивідуальна карта вагітної і породіллі (облікова форма № 111/о).

Методологія наукового дослідження відповідала принципам науково-обґрунтованої медичної практики та включала безпосереднє відкрите продольне спостереження з фіксацією матеріалу (вिकопіювання, фотографічне документування), контактне анкетування з використанням відкритого іменного опросника, порівняння, прогнозування, узагальнення результатів, логічні методи, аналіз даних за допомогою статистичних методів та методів доказової медицини.

2.2 Лабораторно-інструментальні методи дослідження

2.2.1 Ультрасонографічний метод дослідження органів малого таза

Всім пацієнтам зроблено дане дослідження в реальному масштабі часу на ультразвуковому апараті HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 МГц. Оцінювали стан шийки матки (товщину та однорідність ендочервікса), положення, величину та форму тіла матки, стан ендометрію. Особливу увагу приділяли діагностиці таких

патологічних процесів, як гіперплазія ендометрію, хронічний ендометрит, аденоміоз, міома матки. При дослідженні додатків, окрім наявності ознак запального процесу в них, оцінювали стан яєчників (їх розміри, положення, стан фолікулярного апарату), також ми визначали наявність спайкового процесу у малому тазу.

Основним діагностичним критерієм, що дозволяв запідозрити наявність спайкового процесу в малому тазі, була наявність гіперехогених лінійних утворень між поруч розташованими органами малого таза та обмежена рухомість (менше 1,0-1,2 см) яєчників по відношенню до тіла матки при ендопальпації вагінальним датчиком.

При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) та вимірюванні кровоплину у судинах матки нами була оцінена інтенсивність внутрішньо-маткової васкуляризації за характером розподілу кольорових ехо-сигналів. Судина система матки була досліджена послідовно, від крупних судин до мілких (спіральної артерії). При кількісній оцінці КДК були оцінені: пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР).

Маткові артерії визначали в сагітальному перетині на рівні внутрішнього вічка, датчик встановлювали поперечно до бічної стінки матки. Далі при використанні кольорового доплерівського картування, в області перешийка матки, за межами стінки матки візуалізували основний судинний пучок, вище якого в товщі міометрію визначали маткову артерію з типовим для неї спектром кровотоку. Вимірювання характеристик спіральних артерій проводили в товщі ендометрію.

ІР визначався, як частка від ділення різниці величин максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкості на величину максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$IP = \frac{(A - B)}{A},$$

де ІР – індекс резистентності;

А – максимальна систолічна швидкість кровотоку;

В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку.

ПІ розраховували як відношення різниці між максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкості до середньої швидкості кровоплину:

$$ПІ = \frac{(A - B)}{C};$$

де ПІ – пульсаційний індекс;

А – максимальна систолічна швидкість кровотоку;

В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку;

С – середня швидкість кровоплину.

Внутрішньо-маткова перфузія оцінювалася нами, як патологічна при виявленні аваскулярних зон у міометрії та/або ендометрії, при відсутності систолічної або діастолічної складової КДК, підвищені кут-незалежних індексів та зниженні швидкості кровоплину.

Проводився ультразвуковий моніторинг числа й розмірів фолікулів, а також товщини ендометрія у всіх стимульованих циклах. Предиктором стану фолікулярного резерву була кількість антральних фолікулів до 10 мм в діаметрі, що визначалися за УЗД на 2 -3 добу менструального циклу. У залежності від їх кількості виділяли пацієнток з:

- Нормальним фолікулярним резервом - 6-10 фолікулів в обох яєчниках;
- Малим фолікулярним резервом - 5 та менш фолікулів в обох яєчниках;
- Мультифоллікулярними яєчниками - більше 10 фолікулів в обох яєчниках.

2.2.2 Методика дослідження гормонального балансу

Венозну кров брали для дослідження в ранковій години (9-10 годин), натщесерце. У сироватці крові, шляхом кількісного визначення, проводили оцінку гормональних показників імуноферментним методом: пролактину,

лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормонів, основного маркеру оваріального резерву - антіюллерова гормону, естрадіолу, прогестерону. В якості референтних значень використовували показники вмісту гормонів у сироватці крові у здорових жінок дітородного віку з регулярним ритмом менструацій.

Визначення концентрації ФСГ, ЛГ, естрадіолу та прогестерону проводилося за допомогою наборів тест - систем фірми «Hoffmann - La Roche, Ltd.» (Швейцарія), за допомогою імунохімічної системи ACCESS, яка базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США). АМГ - за допомогою тест - системи фірми «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США). Лабораторне дослідження по визначенню гормонів у сироватці крові було здійснено у лабораторно-діагностичному відділенні медичного центру ТОВ «МЕДВІН» м. Вінниці.

2.2.3 Визначення вмісту ендометріального білка - α_2 - мікроглобуліну фертильності (АМГФ) у менструальній крові

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).

Для імуно-гістохімічного дослідження матеріал (менструальну кров, отриману на 2-3 добу менструації) заливали у середовище для заморожування Tissue-Tek (Miles Inc., USA). У подальшому проводили виготовлення кріостатних зрізів товщиною до 5мкм, які потім фіксували у 4% параформальдегіді (10 хв) з дофіксацією метанолом (10 хв).

Визначення АМГФ проводили методом непрямого імунопероксидазного фарбування за допомогою моноклональних антитіл. В якості хромогену ми використовували 3,3-діамінобензол.

Були використані наступні оціночні критерії:

- Нормальний менструальний цикл - 16 000-70 000 нг / мл;
- Недостатність лютеїнової фази - 2 000-12 000 нг / мл;
- Ановуляторний менструальний цикл - менш 2000 нг / мл.

2.2.4 Методика інтерпретації спермо грами

Сперму отримували шляхом мастурбації у стерильну пробірку Falcon. Результати спермограми оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ по лабораторному дослідженню сперми людини (2010). При цьому критеріями фертильності сперми вважали: обсяг еякулята 1,5 мл та більше; концентрацію сперматозоїдів - 15 млн/мл та більше; загальна рухливість сперматозоїдів (А + В) 40%; сперматозоїдів з прогресивним рухом 32% та більше; життєздатність 58% та більше; морфологічні нормальні форми 4% та більше.

2.2.5 Методика проведення діагностичної гістероскопії

Усім обстеженим пацієнтам з сонографічно-діагностованою патологією ендометрію (n = 22) була виконана рідинна гістероскопія. Діагностичну 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 Namou Endomat, «Karl Storz». Постійний тиск у порожнині матки підтримувалась на рівні 40 мм. рт. ст, швидкість подачі рідини була від 200 до 350 мл/хв, тиск аспірації дорівнював 0,2 бар. У якості рідини ми використовували фізіологічний розчин. При проведенні гістероскопії пацієнтка перебувала на операційному столі у літотомічній позиції. Без попереднього введення піхвових дзеркал і накладення кульових щипців на шийку матки гістероскоп вводився в піхву при подачі рідини розтягування (фізіологічний розчин). По досягненню внутрішнього зіву гістероскоп повертали, щоб його поздовжня вісь збігалася з поперечною віссю маткового зіву (з метою зменшення больових відчуттів). Наступні етапи введення гістероскопа в порожнину матки та цервікального каналу не відрізнялися від традиційної методики гістероскопії.

Орієнтирами у порожнині матки були устя маткових труб. По черзі були ретельно оглянуті всі стінки матки, ділянки гирл маткових труб та, на виході, цервікальний канал. При огляді звертали увагу на колір та товщину ендометрію, його відповідність добі менструального циклу, форму і величину порожнини матки, наявність тих чи інших патологічних утворень або включень, рельєф стінок, стан гирл маткових труб. При виявленні осередкової патології ендометрія була виконана прицільна біопсія ендометрію при допомозі біопсійних щипців, що були проведені через операційний канал гістероскопа.

Матеріали біоптатів, що були отримані при проведенні діагностичної гістероскопії фіксували у 10% -му нейтральному формаліні, розміщували у парафін, робили зрізи товщиною 5 мкм та фарбували гематоксиліном і еозином. Частина біопсійного матеріалу заморожували та відправляли для подальшого дослідження мікробного спектру за допомогою ПЛР.

Гістологічні висновки формулювали відповідно до сучасних стандартів та з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ - 10), а також з урахуванням розроблених критеріїв морфометричної діагностики патології ендометрію (Г. Г. Автандилов, 2002; О. В. Волкова, 1971).

2.2.6 Методика дослідження мікробіоценозу піхви

При визначенні мікробіоценозу піхви ми використовували мікроскопічне дослідження та метод ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу. За допомогою даного методу визначаються наступні показники: контроль взяття матеріалу; загальна бактеріальна маса; кількість нормобіоти (*Lactobacterium spp.*); кількість **умовно-патогенної** біоти - факультативні аероби (*Enterobacteraceae*, *Streptococcus spp* і *Staphylococcus spp*), анаероби (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp*; *Atopobium vaginae*; *Eubacterium spp*; *Sneathia spp* / *Leptotrihia spp* / *Fusobacterium spp*; *Megasphaera spp* / *Veilonella spp* / *Dialister spp*; *Lachnobacterium spp* / *Clostridium spp*; *Mobiluncusspp* / *Corynebacterium spp*; *Peptostreptococcus spp*); *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*

urealiticum; *Candida albicans* та **безумовно- патогенної біоти** *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Herpes simplex virus 1 и 2, Cytomegalovirus (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 - Спектр умовно-патогених та безумовно- патогенних мікроорганізмів для визначення в тест-системі ПЛР реального часу

ПОКАЗНИКИ МІКРОБІОЦЕНЗУ ПІХВИ
Контроль взяття матеріалу
Загальна бактеріальна маса
НОРМОФЛОРА
<i>Lactobacillus</i> spp.
АЕРОБНІ МІКРООРГАНІЗМИ (факультативі анаероби)
Enterobacteriaceae
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
АНАЕРОБНІ МІКРООРГАНІЗМИ (строгі анаероби)
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / < <i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Atopobium vaginae</i>
МІКОПЛАЗМИ
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)
ГРИБИ
<i>Candida</i> spp.
БЕЗУМОВНО-ПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ
<i>Trichomonas vaginalis</i> / <i>Neisseria gonorrhoeae</i> / <i>Chlamydia trachomatis</i> /
Herpes symplex virus 2/ Cytomegalovirus/ Herpes symplex virus 1/

Клінічний матеріал з піхви отримують із заднього або бічних зводів за допомогою вагінального зонда шляхом скребка з поверхні епітелію.

Лабораторний висновок починали з аналізу показника КВМ (контролю взяття матеріалу). Цей показник відображав кількість ДНК клітин людини, що потрапили в пробірку з біологічним матеріалом. Для отримання адекватних результатів дослідження величина КВМ повинна бути більше 10^4 ГЕ / зразок, в цьому випадку можливо переходити до подальшого аналізу.

Наступний показник, який необхідно оцінити - ЗБМ (загальна бактеріальна маса як показник загальної бактеріального обсіменіння біотопу). Величина ЗБМ повинна знаходитися в межах від 10^6 ГЕ / зразок до 10^9 ГЕ / зразок. Якщо ЗБМ менше 10^6 ГЕ / зразок, то співвідношення різних мікроорганізмів можуть визначатися з великою похибкою. Далі проводиться оцінка стану нормофлори: кількості *Lactobacillus spp.* відносно ЗБМ.

В залежності від цього показника розрізняли:

1. *Lactobacillus spp.* більше 80 % - стан нормоценоз (фізіологічного мікробіоценозу піхви) характеризується домінуванням нормофлори.
2. *Lactobacillus spp.* від 20 % до 80 % - помірний дисбіоз піхви.
3. *Lactobacillus spp.* менше 20 % - вираз дисбіоз піхви.

У разі, якщо *Lactobacillus spp.* складала більше 80% ЗБМ (стан нормоценоза), рекомендувалося оцінити наявність і кількість генітальних мікоплазм, уреаплазм та дріжджоподібних грибів:

- якщо ці мікроорганізми у виділеннях піхви відсутні або їх концентрація менше 10^4 ГЕ / зразок, то даний стан піхви можна розцінювати як абсолютний нормоценоз;

- якщо у виділеннях піхви присутні генітальні мікоплазми або уреаплазми або дріжджоподібні гриби в кількості більше 10^4 ГЕ / зразок, то результат потрібно оцінити як умовний нормоценоз – умовно-нормального мікробіоценозу (слід підкреслити, що наявність *Mycoplasma genitalium* говорить про наявність збудника і вимагає призначення антибактеріальних препаратів).

Умовно-нормальний мікробіоценоз може виявлятися як у клінічно здорових жінок, так і при інфекційно-запальних захворюваннях, не пов'язаних з дисбіотичними порушеннями (наприклад вульвовагінальний кандидоз). У разі виявлення дисбіозу піхви (помірного або вираженого) необхідно зробити висновок про кількісні співвідношення умовно патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

- вміст аеробних мікроорганізмів у кількостях більше 10 % свідчить про аеробний дисбіоз піхви;
- вміст анаеробних мікроорганізмів в кількості більше 10 % говорить про анаеробний дисбіоз;
- вміст в обох групах мікроорганізмів в кількості більше 10 % свідчить про змішаний дисбіоз.

2.3 Лікувальні заходи - етапи програми екстракорпорального запліднення та перенесення ембріонів

Лікування методом ЕКЗ включало:

1. Діагностика причини безпліддя та відбір подружніх пар.
 2. Стимуляція суперовуляції.
 3. Моніторинг росту та розвитку фолікулів (ультразвуковий та гормональний).
 4. Трансвагінальна пункція фолікулів під контролем УЗД та отримання преовуляторних ооцитів.
 5. Отримання сперми та підготовка її до інсемінації *in vitro*.
 6. Інсемінація ооцитів *in vitro*, культивування статевих клітин та ембріонів, встановлення факту запліднення ооцитів та дроблення ембріонів.
 7. Перенесення ембріонів в матку матері.
 8. Підтримка лютеїнової фази стимульованого циклу.
 9. Діагностика вагітності, її ведення та розродження.
- Прийом сухого депротеїнізованого гемодеривата крові телят

(«Актовегін») 200мг 3 рази в день перед їжею протягом 40 днів та продукту протеолізу плаценти великої рогатої худоби («Інфламафертин») - 30,0мг (2,0мл) в/м через день 10 ін'єкцій на етапі прегравідарної підготовки до програми ЕКЗ, був узгоджений і схвалений комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, протокол від 14.11.2016.

2.3.1 Методика стимуляція суперовуляції

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 доз антагоністів гонадотропін-релізинг 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 18мм і принаймні двох інших фолікулів - не менше 14 мм, товщина ендометрію не менше 7-8 мм. Доза препаратів хоріонічного гонадотропіну людини становила від 5 до 10 000 МО залежно від числа зростаючих фолікулів і ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (рис. 2.1). Ступінь важкості синдрому гіперстимуляції яєчників визначали за класифікацією Schenker (1995), заснованої на клінічних, лабораторних та ультразвукових даних.



Рисунок 2.1 - Пацієнтка Х., 32 роки. з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. УЗ-картина стимульованих фолікулів перед аспірацією ооцитів в програмах ЕКЗ.

2.3.2 Методика отримання матеріалу для екстракорпорального запліднення

Трансвагінальну пункцію фолікулів проводили через 35-36 годин після введення «овуляторної дози» хоріонічного гонадотропіну, під сонографічним контролем. Пунктували та здійснювали аспірацію усіх фолікулів діаметром більше за 14 мм. При цьому використовували ультразвуковий піхвовий датчик (7,5 МГц) зі спеціальною насадкою - провідником для голки. Застосовували голку з зовнішнім діаметром 1,6 мм, довжиною 25 см, на кінчику якої знаходилась спеціальна контрастна насічка, що візуалізовувалася при проведенні трансвагінального УЗД. До неї під'єднували систему для аспірації фолікулярної рідини і під час пункції проводили відсмоктування вмісту фолікулів у пробірку шляхом створення у аспіраційній системі негативного тиску (близько 120-150 мм. водн. ст.). Аспіраційну рідину з одного або декількох фолікулів збирали в одну пробірку, яка змінювалася на наступну, по мірі заповнення попередньої. Далі

контейнер з пробірками переносився у ламінарний бокс «K-System» з вертикальною протокою стерильного повітря та поверхнею столу що підігрівалася. Зазначалося про загальну кількість аспірованої фолікулярної рідини у мл, після чого вміст кожної пробірки переливалися в стерильну пластикову чашку Петрі для ідентифікації преовуляторних ооцитів. Знайдені ооцити, були диференційовані візуально по сріблястому масивному (1 - 5 мм) кумулюсу. Ооцити у подальшому переносилися в живильне середовище в чашках NUNC або Петрі за допомогою стерильних пластикових капілярів, що були з'єднані з роликковим піпетором. Після відмивання ооцит-кумулясного комплексу від домішків крові, комплекс «кумуляс-корона-ооцит» досліджувався під бінокулярним мікроскопом при двадцяти-, сорокакратному збільшенні для оцінки кількості, якості та ступеня преовуляторного дозрівання отриманих ооцитів. Залежно від числа отриманих преовуляторних комплексів вони були розміщені в одну або більше лунок чашок NUNC в 0,6 мл свіжого поживного середовища, попередньо профільтрованого через антибактеріальний (антивірусний) мембранний 0,2 μ фільтр. У подальшому чашки з ооцитами були інкубовані в CO₂ термостаті Forma Scientific при 5 % концентрації вуглекислоти в повітрі, температурі + (37,0 \pm 0,1) °C та 98 % вологості до часу запліднення.

Сперму отримували шляхом мастурбації відразу ж після успішно виконаної пункції. Сперма збиралася в мірну стерильну пробірку Falcon діаметром 3 см, на якій було підписано прізвище чоловіка. У спеціальному андрологічному протоколі відзначалися обсяг, консистенція, колір, час розрідження та рН еякулята. Після повного розрідження сперми подальший аналіз проводився у мікрокраплі в камері Маклера на комп'ютерному аналізаторі Semen Analyser фірми «Hamilton-Thorn». Після чого зазначений еякулят переносився в стерильні центрифужні пробірки Falcon для відмивання від насінневої плазми. Відмивання проводилося одним із двох способів: просте центрифугування та центрифугування в градієнті щільності. Пробірки з відмитими сперматозоїдами були інкубовані у ламінарному боксі

з температурою поверхні столу 36 °C протягом від 30 хв. до 8 год. до часу інсемінації ооцитів.

2.3.3 Методика осіменіння ооцитів in vitro

Для осіменіння ооцитів чашки NUNC з інкубатора розміщували під бінокулярну лупу, що була вмонтована у підігріваний стіл ламінарного боксу. При десяти-, двадцяти- кратному збільшенні суспензія сперматозоїдів з надосадової рідини, за допомогою стерильного пластикового капіляра, додавалася у лунки з ооцитами до концентрації 50 000 – 100 000 рухливих сперматозоїдів у мл. Перед додаванням сперматозоїдів до ооцитів здійснювалася оцінка якості сперми за п'ятибальною шкалою в залежності від ступеня і характеру рухливості сперматозоїдів, кількості, числа патологічних форм. Діапазон оцінки коливався від 1 до 5 (1 та 2 - сперматозоїди непридатні для інсемінації, 3 - задовільні, 4 та 5 - добрі та відмінні відповідно). Відразу після додавання сперматозоїдів чашки з ооцитами та сперматозоїдами поверталися в інкубатор для подальшого культивування.

Через 16-20 годин після запліднення ооцити піддавалися візуальному контролю під бінокулярною лупою (збільшення x40-75) або на інвертованому мікроскопі при збільшенні x200. Ооцити, що були запліднені за стандартною методикою, піддавалися піпетуванню для звільнення від клітин corona radiata. Для ооцитів після процедури ICSI, подібна маніпуляція була потрібна. При мікроскопічному дослідженні визначалося наявність пронуклеусів, їх кількість та характер розташування, а також стан цитоплазми. Зиготи, що мали ознаки патології запліднення (три і більше пронуклеусів, груба зернистість або лізис цитоплазми, вакуолізація тощо), при подальшому дослідженні не використовувалися та піддавалися знищенню.

Відібрані нормальні зиготи переносилися в лунку (або мікрокраплі) зі свіжим поживним середовищем та культивувалися до 120 годин (стадії 8 бластомерів, морула, бластоциста) до моменту перенесення в порожнину

матки. Контроль за характером дроблення пре- імплантаційних ембріонів визначався двічі протягом робочого дня. Час перенесення ембріонів визначалися гінекологом- лікарем жінки, спільно з ембріологом та пацієнткою. Надлишкові ембріони, за згодою жінки піддавалися кріоконсервації та тривалому зберіганню в рідкому азоті. Якість проведеного ЕКЗ оцінювалося за інтегральною шестибальною шкалою від 0 до 5 для подальшого аналізу. В якості складових оцінки були зараховані наступні критерії: відсоток запліднення та дроблення, відповідність стадії дроблення часу культивування, ступінь фрагментації окремих ембріонів.

Відсутність запліднення оцінювалася як 0, зупинка розвитку на стадії пронуклеусів або їх повна фрагментація як 1 - **дуже погане**. Далі за кількістю ембріонів, які відставали у розвитку, фрагментованих, що мали грубу зернистість цитоплазми, неправильну форму та різний розмір бластомерів ефективність ЕКЗ оцінювалася як 2 - **незадовільна**, 3 - **задовільна**, 4 - **добра**, 5 - **відмінна**.

2.3.4 Методика переносу ембріонів в порожнину матки

Ембріони, які відбиралися для маткового трансферінгу, також оцінювалися виходячи з критеріїв шестибальною шкали оцінки ЕКЗ. При цьому ембріони з оцінкою 1 та 2 - не підлягали перенесенню в матку жінки. Перенесення ембріонів здійснювали на третю або п'яту добу після початку культивування *in vitro* за допомогою катетера СООК («СooК», Австралія). Після перенесення ембріонів та видалення катетера, останній переглядали під мікроскопом з метою виключення можливості їх залишення в ньому. Число перенесених ембріонів було індивідуальним та коливалося від 1 до 3. Всі процедури проводилися в амбулаторних умовах. Структура ендометрія в день переносу ембріонів була трьошарова та товщина коливалась від 7 мм до 12 мм (рис. 2.2).

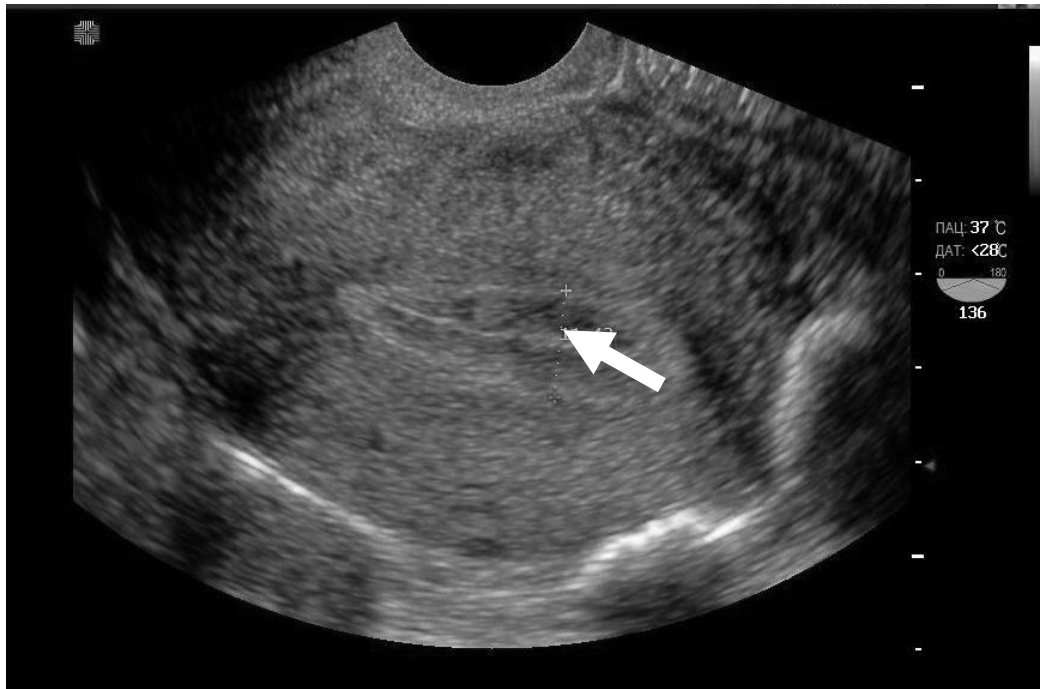


Рисунок 2.2. - Пацієнтка К., 33 роки. з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. УЗ-картина ендометрія перед переносом ембріонів в програмі ЕКЗ

При затримці розвитку ендометрію з доби пункції фолікула призначався естрадіолу-валерат 2-4 мг / добу до моменту діагностики вагітності та надалі у залежності від її перебігу до 5-6-го тижня гестації.

Всі пацієнтки після переносу ембріонів в порожнину матки у відповідності з існуючими рекомендаціями отримували медикаментозне лікування гестагенами, що було спрямоване на підтримку функції жовтого тіла. Гестагени (мікронізований в капсулах, у вигляді гелю або дидрогестерон) призначалися в добу проведення трансвагінальної пункції фолікулів чи в день введення тригера овуляції (в залежності від досліджуємих нами підгруп пацієнтів) та приймалися пацієнтками за стандартними схемами до доби оцінки рівня β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини, після чого визначали подальшу тактику ведення.

На 12-14 добу після переносу ембріонів з метою діагностики вагітності визначали β -субодиницю ХГ у сироватці крові (кількісний аналіз). З метою підтвердження факту діагнозу вагітності та встановлення локалізації й кількості ембріонів що імплантувалися проводили УЗД органів малого тазу

трансвагінальним доступом. При верифікації життєздатної вагітності, подальше спостереження за перебігом гестаційного процесу проводили відповідно загальноприйнятим нормативними документам (облікова форма № 113/о та облікова форма № 111/о).

2.4 Статистичний аналіз

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерія Ст'юдента.

Відносний ризик (ВР), його стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче-приведеними формулами:

$$ВР = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

де ВР – відносний ризик;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом;

b - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі;

c - кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка відносного ризику визначалася, як:

$$СП\{\ln(ВР)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a + b} - \frac{1}{c + d}}$$

де СП – стандартна похибка;

ВР – відносний ризик;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом;

b - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі;

c - кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln(BP) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(BP)\}) \\ \text{до } \exp(\ln(BP) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(BP)\})$$

де ДІ – довірчий інтервал;

BP – відносний ризик;

СП – стандартна похибка;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі;

b - кількість вагітних з негативним (позитивни) результатом у досліджуваній групі;

c - кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Відношення шансів (ВШ), стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче-приведеними формулами:

$$\text{ВШ} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

де ВШ – відношення шансів;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі;

b - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі;

c - кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у

контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка відношення шансів визначалася, як:

$$СП\{\ln(BШ)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

де СП – стандартна похибка;

ВШ – відношення шансів;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом;

b - кількість вагітних з негативним (позитивним) результатом у досліджуваній групі;

c - кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln(BШ) - 1,96 \times СП\{\ln(BШ)\}) \\ \text{до } \exp(\ln(BШ) + 1,96 \times СП\{\ln(BШ)\})$$

де ДІ – довірчий інтервал;

ВШ – відношення шансів;

СП – стандартна похибка;

a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі;

b - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі;

c - кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі;

d - кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРІТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ

3.1 Аналіз етіо-патогенетичного чинника безпліддя у програмах ДРТ (ретроспективне дослідження)

Першим етапом нашої наукової роботи було проведення ретроспективного порівняльного аналізу амбулаторних карток 123 пацієток з безпліддям, серед яких – 72 пацієтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та 51 пацієтка з безпліддям чоловічого генезу. Дослідження було проведено на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова та клінік «Медвін» (м. Вінниця) та «Ремедвін» (м. Вінниця).

До дослідження були зараховані пацієтки віком від 21 до 36 років (таблиця 3.1). При проведенні аналізу даних таблиці 3.1 визначено, що переважна кількість жінок з безпліддям була у віці 26-30 років – 65,28 %, на пацієток вікової групи 21-25 років та 31-36 років приходилось 19,51 % та 25,21 % відповідно.

Таблиця 3.1 - Вікова характеристика жінок з безпліддям (ретроспективне дослідження), n=123

Вік (років)	Кількість пацієток	%
21-25	24	19,51
26-30	68	55,28
31-36	31	25,21

Середня маса тіла жінок групи ретроспективного дослідження складала $66,8 \pm 6,2$ кг. Щодо зросту жінок, то даний показник коливався в межах $164,6 \pm 10,8$ см. Результати дослідження антропометричних показників наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Антропометричні показники у вагітних з преєкламписією середнього ступеня важкості (ретроспективне дослідження), n=123 (M±m)

Антропометричні показники	Середні показники групи дослідження
Ріст (см)	164,6±10,8
Вага (кг)	66,8±6,2

При аналізі маси тіла і росту пацієнток розраховувався індекс Кетле, його величина оцінювалася згідно з класифікацією, розробленою міжнародною групою з ожиріння (IOTF). Індекс маси тіла у пацієнток вищезгаданої групи, у середньому, становив $(24,56 \pm 1,6)$ кг/м².

34,2 % жінок мали А(II) групу, 24,4 % - О(I), 14,6 % - В(III) групу та 4,1 % АВ(IV) групу резус-позитивної крові. Пацієнтки з резус-від'ємною показником за групою належності крові розподілилися наступним чином: 9,8 %, 11,4 % та 1,6 %, для другої, першої та третьої груп відповідно. Чіткого кореляційного зв'язку між певною групою крові і збільшенням кількості випадків безпліддя не було виявлено.

При аналізі соціального стану обстежених жінок було встановлено, що серед пацієнток групи дослідження переважали домогосподарки – 59,4 %, службовці – 17,0 %, робітниці 12,2 % та 11,4 % жінок були студентками (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3 - Розподіл жінок за соціальною належністю (ретроспективне дослідження, n=123)

Соціальний статус	Кількість пацієнток (%)
Робітниці	15 (12,2)
Домогосподарки	73(59,4)
Службовці	21 (17,0)
Студентки	14 (11,4)

84 жінки (68,3 %) мали повторний шлюб, у 6 (4,9 %) респонденток

знаходились у «цивільному шлюбі».

Наступним етапом нашої роботи стало дослідження шкідливих звичок (паління, прийом алкоголю та наркотиків) у пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Нами виявлено, що достатньо велика частка жінок 45 (36,6 %) палили, більш ніж 10 цигарок на добу. Водночас будь які свідчення про прийом алкоголю чи наркотиків пацієтками в амбулаторних картках було відсутнім.

При аналізі анамнестичних даних виявлено, що значна частка пацієток з безпліддям перенесли в дитинстві інфекційні захворювання – 62,6 % (табл. 3.4).

За результатами ретроспективного дослідження також було зазначено, що у 47,2 % пацієток з безпліддям була діагностована ендокринна патологія. При цьому у переважній більшості (30,9 %) жінок діагностувалася патологія щитоподібної залози. Ожиріння складало 15,5 % серед усіх жінок, які були задіяні у ретроспективному дослідженні.

Стосовно патології серцево-судинної системи, то вона зустрічалась у 56,1 % При цьому найбільш часто в структурі захворювання ССС зустрічалась вегето-судинна дистонія по змішаному типу – 47,2 %.

Досить суттєва частка соматичної патології у жінок з безпліддям приходилась на варикозну хворобу, а саме – 35,0 % від загальної кількості обстежених.

У нашому ретроспективному дослідженні питома вага захворювань органів шлунково-кишкового тракту складала 61,0 % при тому що найбільш частішою нозологією визнавався хронічний гастрит – 41,5 %.

Частка захворювань сечовидільної системи склала - 54,5 %. При більш детальному структурному аналізі з'ясувалось, що хронічний пієлонефрит діагностувався у 44,7 % випадків.

Стосовно обтяжливого алергологічного анамнезу, то частота зустрічаємості, у досліджуваній популяції пацієток становила 14,6 %, при тому що спостерігався відносний паритет по структурі – 6,5 %, 4,9 % та 3,2 %

для побутової, харчової та медикаментозній алергіям відповідно.

Таблиця 3.4 - Частота і характер екстрагенітальних захворювань у жінок з безпліддям (ретроспективне дослідження), n=123

Характер захворювання	Кількість пацієнок	%
Дитячі інфекційні захворювання	77	62,6
Захворювання органів дихання	25	20,3
Захворювання щитоподібної залози	38	30,9
Цукровий діабет	6	4,9
Ожиріння (ІМТ ≥ 30)	19	15,5
Захворювання ССС:	69	56,1
ВСД по гіпертонічному типу	11	8,9
ВСД по змішаному типу	58	47,2
Варикозна хвороба	43	35,0
Захворювання ШКТ:	75	61,0
Хр. гастрит	51	41,5
Хр. холецистит	18	14,6
Хр. панкреатит	6	4,9
Захворювання сечовидільної системи:	67	54,5
Хр. пієлонефрит	55	44,7
Хр. цистит	12	9,8
Алергологічний анамнез:	18	14,6
- побутова алергія	8	6,5
- харчова алергія	6	4,9
- медикаментозна алергія	4	3,2
Анемія	56	45,5

Суттєва частка соматичної патології у жінок з безпліддям приходилась на анемію, а саме – 45,5 % від загальної кількості обстежених.

При ретроспективному аналізі оперативного анамнезу, було виявлено, що 37 (30,1%) пацієнок перенесли апендектомію, при тому що у 31 жінки оперативне втручання було виконано у дитинстві. Хотілося б відзначити, що у жодному випадку жінкам не була запропонована профілактична проти-злукова терапія. 28 жінок (22,8 %) зазнавали оперативне втручання з приводу позаматкової вагітності (18 жінок – лапароскопічним доступом, 10 жінок лапаротомічним доступом), у 4 жінок (3,3 %) позаматкова вагітність була другим оперативним втручанням після апендектомії. У 24 (19,5 %) пацієнок з трубно-перитонеальною формою безпліддя було проведено оперативне втручання з приводу кіст та кістом яєчників. Аналіз вказаного чинника показав, що у 10 (8,1 %) випадках мала місце ендометріома, у 12 (9,8 %) випадках – розрив кісти яєчника та у 2 (1,6 %) – перекрут кісти яєчника. При тому, усі оперативні втручання на яєчниках були виконані з використанням лапароскопічного доступу. Також у 4 жінок (3,3 %) оперативному втручання на яєчниках передувала апендектомія (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Структура оперативних втручань у жінок з безпліддям, n=123

Оперативні втручання	Кількість випадків	
	абс.	%
Апендектомія	37	30,1
Позаматкова вагітність	28	22,8
Ендометріома	10	8,1
Розрив кісти яєчника	12	9,8
Перекрут ніжки кісти яєчника	2	1,6

При проведенні подальшої клінічної характеристики пацієнок групи дослідження звертали увагу на гінекологічний та репродуктивний анамнез.

Вік менархе та характер менструальної функції достовірно не відрізнялися у жінок досліджуваної групи з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Так, середній вік менархе склав ($12,6 \pm 1,4$) років. Тривалість менструальних кров'янистих виділень варіювала від 2 діб до 7 діб та склала в середньому $5,0 \pm 0,2$ діб. Регулярний менструальний цикл був збережений у 106 (86,2%) жінок, його тривалість коливалася від 21 доби до 32 (в середньому $27,9 \pm 0,3$ діб).

Хотілося б також відзначити, що 60,2 % жінок почали статеве життя до 18 років, статевий дебют у віці 19-21 рік спостерігався у 28,5 %, у 11,3 % пацієнок початок статевого життя приходилося на 22-25 років (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 - Початок статевого життя у жінок з безпліддям (ретроспективне дослідження), n=123

Вік (роки)	Кількість пацієнок, (%)
16-18	74 (60,2)
19-21	35 (28,5)
22-25	14 (11,3)

У ході подальшого аналізу гінекологічного анамнезу пацієнок виключно з безпліддям трубно-перитонеального генезу (n=72) було виявлено, що достатньо висока частка обстежених вагітних дослідженої групи мали в анамнезі порушення оваріо-менструального циклу – 19 (26,4 %) (табл. 3.7). У переважній більшості випадків - 14 (19,5 %) була діагностована дисменорея.

На запальні захворювання внутрішніх статевих органів перехворіли 54 (74,8 %) пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя від загальної кількості досліджуваних з даним фактором безпліддя. Серед запальних захворювань внутрішніх статевих органів, переважав хронічний сальпінгофорит – 45 (62,5 %). Також, цікавим видався той факт що у 29 (40,2 %) респонденток хронічний сальпінгофорит ускладнився гідросальпінксом, ще у 2 (2,8 %) був діагностований сактосальпінкс.

Захворювання, що передаються статевим шляхом, в анамнезі жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, визначалися у 38 випадках (52,8 %).

Таблиця 3.7 - Частота та характер гінекологічної патології у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (ретроспективне дослідження), n=72

Позологічна форма	Кількість пацієнток	%
Запальні захворювання внутрішніх статевих органів, з них:	54	74,8
Хронічний сальпінгофорит	45	62,5
Хронічний ендометрит	21	29,2
Ретенційні кісти ш/м	8	11,1
Порушення оваріо-менструального циклу	19	26,4
Міома матки	6	8,3
Ендометріоз	13	18,1
Бактеріальний вагіноз	25	34,7
Захворювання що передаються статевим шляхом	38	52,8

У переважній кількості випадків сексуально-транмісивної інфекції, 22 (30,6%), діагностувався хламідіоз. Випадки з умовно-патогенною мікрофлорою (мікоплазмоз та уреоплазмоз) були діагностовані у 15 (20,9 %) пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Хронічний ендометрит, за результатами аспіраційної біопсії ендометрію, був виявлений у 21 (29,2 %) жінок. Міома матки розміром до 3 см з інтерстиціально, субсерозними і субсерозно-інтерстиціальним розташуванням вузлів була діагностована у 6 пацієнток (8,3 %). У 25 (34,7 %) ретроспективно-обстежених з ТПБ визначалося порушення вагінальної біоти (бактеріальний вагіноз). Ендометріоз діагностувався у 13 (18,1 %) пацієнток, при тому що у 9 випадках (12,5 %) зазначалася яєчникова локалізація.

В ході ретроспективного дослідження пацієток з безпліддям визначено, що гінекологічні операції в анамнезі були у 68 (55,3 %) пацієнтів. Дані про характер і кількість перенесених ургентних операцій представлені в таблиці 3.5. Подані у таблиці дані демонструють, що частота раніше перенесених лапароскопій склала 34,15 %. Гістероскопії та діагностичні видалення ендометрію (вишкрябання та аспірація) були проведені у 21,15 % жінок з безпліддям.

У структурі гінекологічних операцій у пацієток з безпліддям достовірно переважали реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах (сальпінгооваріолізис, фімбріопластика, сальпінгостомія і т.п.) - практично у кожній третій (30,1%). Ні в одній з жінок, які перенесли реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах, вагітність протягом першого року після оперативного лікування не наступила. Вказівки на двобічну тубектомію в анамнезі зустрічалися у 6 (4,9 %). Гістероскопія в анамнезі мала місце у 18 (14,6 %) обстежених, з них більш ніж у кожній другій (10 (55,6 %) був гістологічно-верифікований гіперпластичний процес ендометрію (залозиста гіперплазія). Коагуляція вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу зустрічалася в анамнезі у 11,4 % ретроспективно-обстежених жінок з безпліддям.

При аналізі архівної документації щодо репродуктивної функції жінок з ретроспективної групи дослідження, було встановлено, що на первинне безпліддя страждали 44 (35,8 %) пацієнтки, а вторинним - 79 (64,2%).

Тривалість безпліддя у пацієток варіювала від 2 до 12 років і склала в середньому $(7,28 \pm 2,8)$ років. Велика тривалість захворювання обумовлена безуспішним попереднім лікуванням з приводу безпліддя. Хочеться звернути особливу увагу на те, що тривалість вичікувального періоду після оперативних втручань (реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, тубектомії, коагуляції ендометріюїдних вогнищ і т.п.), що супроводжувалася відсутністю відновлення фертильності, перевищувала у

всіх випадках 5 років.

Результати попередніх вагітностей у пацієнок з безпліддя в анамнезі наведені в таблиці 3.8.

Під час аналізу результатів попередніх вагітностей у цих жінок виявлено, що найчастішою патологією вагітності були самовільний викидень до 10 тижнів гестації 43 (35,0 %) та завмерла вагітність – 41 (33,3 %) випадків. Також високий відсоток – 26,0 %, припадав на таке гестаційне ускладнення, як ектопічна вагітність, при тому що 4 випадки були проведені консервативно, з використанням метотрексату.

Таблиця 3.8 - Ускладнення попередніх вагітностей у обстежених жінок з безпліддям (ретроспективне дослідження), n=123

Ускладнення попередньої вагітності	Кількість пацієнок	%
Самовільний викидень (до 10 тиж)	43	35,0
Самовільний викидень (до 20 тиж)	4	3,3
Артифіціальний аборт	64	52,0
Ектопічна вагітність	32	26,0
Передчасні пологи	14	11,4
Завмерла вагітність	41	33,3
Аntenатальна загибель плода	4	3,3
Вади розвитку плода	2	1,6

Кількість вагітностей, які закінчились артифіціальним абортom становила 52,0 % від загальної кількості обстежених з безпліддям. У 36 пацієнок (29,3 %) артифіціальний аборт термінував першу вагітність в анамнезі. Причому, при узагальненні усіх наслідків штучного переривання

вагітності, 24 (37,5 % при внутрішньогруповому розподілі) респондентки зазначали на післяабортні ускладнення (підвищення температури тіла, затримка відходження виділень, повторне вишкрябання). Частина жінок перший аборт зробили у період, що передував шлюбу 17,1 %. До 18 років артіфіціальний аборт зробили 23 (18,7 %, внутрішньо-груповий розподіл – 35,9 %) пацієнток.

У цілому, серед пацієнток з вторинним безпліддям наслідки попередніх вагітностей були представлені наступним чином: артіфіціальний аборт (52,0 %); ектопічна вагітність (26,0 %); пологи (35,0 %).

Окремо хотілося б зазначити, що середня кількість невдалих циклів ЕКЗ склала ($2,7 \pm 0,3$). Більше половини жінок (61,8 %) мали дві спроби ЕКЗ в анамнезі, кожна третя пацієнтка (33,3 %) - 3 і більше невдалих циклів лікування. 30,9 % респонденток завагітніли після другого циклу ЕКЗ, проте лише у 26 жінок (21,1 %) вагітність закінчилась терміновими пологами.

Таким чином, проаналізувавши результати отримані нами в ретроспективному дослідженні, ми прийшли до попередніх висновків. Проведений клініко-статистичний аналіз анамнезу пацієнтів з безпліддям, включених до програми ЕКЗ показав, що крім основного захворювання, до чинників, що перешкоджають настанню вагітності в природньому циклі, а також знижують ефективність програми ЕКЗ, слід відносити:

- Вік старше 26 років;
- Тривалість безпліддя понад 7 років;
- 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 %);
- Супутні гінекологічні захворювання у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям - хронічний сальпінгоофорит (62,5 %), хронічний ендометрит (29,2%), захворювання що 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 після оперативного лікування (реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, коагуляції вогнищ зовнішнього генітального ендометріозу, резекції яєчника / яєчників) понад один рік (у всіх більш 5 років);

- Тривале використання ВМК в анамнезі (27,6 %) - більше 4 років;

- Артифіціальний аборт, що термінував першу вагітність в анамнезі (29,3%).

3.2 Клінічна характеристика пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя (проспективне дослідження)

У відповідності з поставленою метою та завданням дослідження, на другому етапі дослідження були проспективно обстежені 60 пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя, які склали основну групу та 40 умовно-здорових жінок, із чоловічим фактором непліддя, які були зараховані до контрольної групи.

Середній вік обстежених жінок з трубно-перитонеальним безпліддям становив $(32,9 \pm 4,0)$ років, що було приблизно однаково з жінками контрольної групи, де середній вік дорівнював $(32,0 \pm 4,3)$ років. Вік чоловіків проспективно-обстежуваних 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. Хотілося б зазначити, що у основній групі 42 пацієнтки (70,0 %) мали повторний шлюб, тоді, як у контрольній групі лише 9 жінок (22,5 %) одружувалися двічі.

Розподіл обстежених за професійної приналежності показав, що переважну більшість склали службовці 63 (63,0 %) та домогосподарки 34 (34,0 %) (табл. 3.9). Міжгрупових статистично значущих відмінностей не було виявлено.

Таблиця 3.9 - Розподіл обстежених жінок, за професійної приналежності (проспективне дослідження), n=100

Групи	n	Службовці		Домогосподарки		Студентки		Робочі	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна клінічна група	60	35	58,3,0	24	40,0	-		1	1,7
Контрольна група	40	28	70,0	10	25,0	2	5,0	-	
<i>Всього</i>	<i>100</i>	<i>63</i>	<i>63,0</i>	<i>34</i>	<i>34,0</i>	<i>2</i>	<i>2,0</i>	<i>1</i>	<i>1,0</i>

Про професійні шкідливості не вказувала жодна з опитаних, також кожна з жінок нашого проспективного дослідження заперечувала ночну та понаднормативну працю. До речі усі обстежені пацієнтки проживали у місті Вінниця, мали власне житло, регулярне та адекватне харчування і наголошували на добрій матеріальній забезпеченості.

При аналізі даних про рівень освіти пацієнтів виявили, що частка жінок з вищою освітою у основній клінічній групі (з трубно-перитонеальною формою безпліддя) склала 73,3 %, у контрольній групі – 77,5 %.

При об'єктивній оцінці статури оцінювали показники росту та маси тіла пацієнтки (табл. 3.10).

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 основної групи коливався в межах $(166,6 \pm 6,3)$ см, у контрольній групі – $(164,2 \pm 7,4)$ см.

При визначенні індексу маси тіла звернуло на себе увагу відносне збільшення його показників серед жінок з трубно-перитонеальним безпліддям. Так середній індекс маси тіла у пацієток вищезгаданої групи становив $(27,6 \pm 1,2)$ кг / м², в той час як у жінок з контрольної групи цей показник був $(25,8 \pm 1,1)$ кг / м².

Таблиця 3.10 - Антропометричні показники у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (проспективне дослідження), n=100 (M±m)

Антропометричні показники	n	Ріст (см)	Вага (кг)	ІМТ (кг/м ²)
Основна клінічна група	60	166,6 ± 6,3	75,8 ± 8,4	27,6 ± 1,2
Контрольна група	40	164,2 ± 7,4	72,6 ± 9,2	25,8 ± 1,1
<i>Всього</i>	<i>100</i>	<i>165,4 ± 6,8</i>	<i>74,2 ± 8,8</i>	<i>26,7 ± 1,1</i>

Надлишок маси тіла (ІМТ = 24,9-29,9 кг / м²) визначався у 26 (43,3 %) та 12 (30,0 %) пацієток 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 2 (5,0 %) з контрольної групи. На ожиріння (ІМТ > 30 кг / м²) страждали 3 пацієтки (5,0 %) з основної клінічної групи дослідження.

При виявленні особливостей оволосіння у пацієток порівнюваних груп використовувалася бальна шкала Феррімана-Голлвея, що дозволяла розрахувати гірсутне число на підставі візуальної оцінки ступеня оволосіння в 11 областях тіла. У 44 (73,3 %) жінок основної клінічної групи та 34 (85,0%) жінок контрольної групи значення гірсутного числа було в нормативних межах та коливалося від 2 до 7 балів. Оволосіння у межах референтних показників (8-12 балів) було виявлено у 12 (20,0 %) пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя та 6 (15,0 %) пацієток контрольної групи нашого проспективного дослідження.

Аналіз перенесених загально-соматичних захворювань, а також оперативних втручань не гінекологічного генезу, серед пацієток досліджуваних груп, відображені у таблиці 3.11. Вивчення структури супутніх екстрагенітальних захворювань показало, що достовірно переважали захворювання органів травлення ВШ 28,78, 95% ДІ [7,84 – 105,56], p<0,0001 (хронічний гастрит, хронічний холецистит, у двох пацієток діагностувався

хронічний панкреатит), захворювання сечостатевої системи ВШ 16,62, 95% ДІ [3,67 – 75,23], $p=0,0003$ (інфекції сечовивідних шляхів, хронічний пієлонефрит, хронічний цистит), захворювання серцево-судинної системи ВШ 3,86, 95% ДІ [1,19 – 12,44], $p=0,03$ (дистонії, вади розвитку, гіпертонічна хвороба). Хотілося б також зазначити достовірне переважання у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя варикозної хвороби ВШ 9,62, 95% ДІ [3,05 – 30,40], $p=0,0001$.

Таблиця 3.11 - Структура супутніх екстрагенітальних захворювань у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (проспективне дослідження), $n=100$

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Захворювання серцево-судинної системи	18	30,0	4	10,0	3,86, 95% ДІ [1,19 – 12,44], ($p=0,02$)
Захворювання системи травлення	42	70,0	3	7,5	28,78, 95% ДІ [7,84 – 105,56], ($p<0,0001$)
Захворювання системи дихання	8	13,3	4	10,0	1,39, 95% ДІ [0,39 – 4,95], ($p=0,62$)
Захворювання сечостатевої системи	28	46,7	2	5,0	16,62, 95% ДІ [3,67 – 75,23], ($p=0,0003$)
Захворювання щитоподібної залози	8	13,3	2	5,0	2,92, 95% ДІ [0,59 – 14,11], ($p=0,19$)
Варикозна хвороба	31	51,7	4	10,0	9,62, 95% ДІ [3,05 – 30,40], ($p=0,0001$)
Дитячі інфекційні захворювання	40	66,7	18	45,0	2,44, 95% ДІ [1,07 – 5,56], ($p=0,03$)
Анемія	17	28,3	-	-	-

Близько чверті пацієток обох груп не змогли точно відповісти на питання про те, чи хворіли вони дитячими інфекціями. Перенесення дитячі інфекційні захворювання відзначали 40 (66,7 %) пацієток з основної групи та 18 (45,0 %) пацієтки з контрольної групи (ВШ 2,44, 95% ДІ [1,07 – 5,56], $P=0,03$). Найбільш частіше зустрічалися вітряна віспа та краснуха в обох групах без будь-якої міжгрупової достовірної відмінності.

Частота та характер перенесених оперативних втручань поза жіночої статевої сфери також мали достовірні відмінності за групами (ВШ 17,03, 95% ДІ [4,62 – 62,73], $p < 0,0001$). Найчастішою з перенесених пацієтками не гінекологічних операцій виявилася апендектомія, виконана в анамнезі у 34 (56,7 %) пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя та 3 (7,5 %) пацієткам контрольної групи.

При проведенні клінічної характеристики жінок представлених груп, у всіх пацієток, які були задіяні в проспективному дослідженні, ми ретельно вивчали стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічний статус.

Як видно з представлених даних у таблиці 3.12, вік менархе коливався від 12 до 14 років. Середній вік настання першої менструації не мав статистично значущих відмінностей. За такими аналізованими показниками як тривалість менструацій та тривалість менструального циклу статистично значущих відмінностей також виявлено не було.

Таблиця 3.12 - Характеристика менструального циклу у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (проспективне дослідження), $n=100$ ($M \pm m$)

Показники	n	Вік менархе (років)	Тривалість менструації, (діб)	Тривалість менструального циклу, (діб)
Основна клінічна група	60	12,8 ± 1,4	5,7 ± 1,1	27,5 ± 4,2
Контрольна група	40	13,2 ± 1,4	5,1 ± 0,9	26,2 ± 3,4
<i>Всього</i>	<i>100</i>	<i>12,9 ± 1,3</i>	<i>5,3 ± 1,0</i>	<i>27,0 ± 3,6</i>

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 загальноприйнятую для цього параметра норму 3-7 днів, у групі з трубно-перитонеальною формою безпліддя пацієнтки значимо частіше мали менструації, що тривали більше 7 днів. Відмінні особливості менструальної функції пацієнток основної клінічної групи - триваліші і рясні менструації. Середній вік початку статевого життя не мав статистично значущих відмінностей по групах і в середньому склав $(16,4 \pm 1,9)$ років.

Структура і частота гінекологічної патології у пацієнтів аналізованих груп представлена в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13 - Структура супутніх гінекологічних захворювань у жінок досліджуваних груп з безпліддям (проспективне дослідження), n=100

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Гінекологічна патологія				
Захворювання шийки матки	5	8,3	-	-
Хронічний сальпінгофорит	40	66,7	-	-
Хронічний ендометрит	18	30,0	-	-
Кіста яєчника	15	25,0	2	5,0
Бактеріальний вагіноз	36	60,0	8	20,0
Гіперпластичні процеси ендометрія	10	16,7	-	-
Ендометріоз	6	10,0	-	-

Аналіз структури супутніх захворювань репродуктивної системи показав, що, як правило, пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя мали одночасно декілька гінекологічних захворювань. В цілому, у структурі гінекологічних захворювань у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям лідируючі позиції займали хронічні запальні захворювання матки та додатків. Пацієнтки з хронічним ендометритом за результатами аспіраційної біопсії ендометрію, хронічним сальпінгофоритом, ендометріозом були відзначені лише у жінок з основної клінічної групи. Хотілося б зазначити на достовірне переважання захворювань на бактеріальний вагіноз у жінок основної клінічної групи, ВШ 6,0, 95% ДІ [2,36 – 15,22], $P=0,0002$.

У 22 (36,7 %) жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя в анамнезі були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом та генітальні інфекції, що були спричинені умовно-патогенною флорою. Найбільш частіше серед сексуально-трансмисивних інфекцій у жінок з основної клінічної групи зустрічався хламідіоз (14 випадків (23,3%)), а найбільш частим захворюванням, що було викликано умовно-патогенною мікрофлорою був уреapлазмоз (8 випадків (13,3 %)). Хотілося б зазначити, що у контрольній групі 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 внутрішньоматкового контрацептиву (ВМК). Тривалість використання ВМК була від 2 до 6 років, в середньому $(4,9 \pm 1,6)$ років. Більше половини пацієнок, 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%) з групи контролю. У структурі показів до оперативних втручань переважали ектопічна вагітність, гідросальпінкс та безпліддя. Пацієнтки найчастіше піддавалися органо-зберігаючим оперативним втручанням на маткових трубах (сальпінгооваріолізис, фімбріопластика, сальпінгостомія). У більшій частини пацієнток операції на внутрішніх статевих органах були виконані лапароскопічним доступом. Проте слід зазначити, що тубектомія у основній клінічній групі була виконана з використанням лапаротомного доступу у 8 випадках (13,3 %), причому у 2 жінок (3,3 %) була відзначена двустороння тубектомія. Резекція кіст яєчника була зафіксована нами у 8 жінок (13,3 %) з трубно-перитонеальною формою безпліддя.

Пацієнткам з чоловічим фактором безпліддя були проведені в анамнезі діагностичні лапароскопічні оперативні втручання. Гістероскопія була виконана у 6 пацієнток з основної групи дослідження (10,0 %).

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-перитонеальною формою вторинного безпліддя. Згідно з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток з основної клінічної групи, було зареєстровано 77 попередніх вагітностей, у контрольній групі - 61 випадки. Кількість вагітностей в анамнезі у однієї пацієнтки із вторинним безпліддям в основній групі коливалось від 1 до 3, у контрольній групі - від 1 до 4. Пологи, як результат вагітності відзначалися лише у 9 (15,0%) пацієнток з основної клінічної групи, тоді як у контрольній групі майже всі жінки мали щонайменше одні пологи – 38 (95%). Результати попередніх вагітностей у пацієнток із вторинним безпліддям в аналізованих групах розподілилися наступним чином (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 - Результати попередніх вагітностей у пацієнок досліджуваних груп із вторинним безпліддям (проспективне дослідження), n=100

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Результат вагітності					
Самовільний викидень	12	20,0	8	20,0	1,0, 95% ДІ [0,38 – 2,72], (p=1,0)
Артифіціальний аборт	24	40,0	10	25,0	2,0, 95% ДІ [0,83 – 4,83], (p=0,12)
Вагітність що не розвивалась	4	6,7	1	2,5	2,79, 95% ДІ [0,30 – 25,88], (p=0,37)
Позаматкова трубна вагітність	28	46,7	4	10,0	7,87, 95% ДІ [2,49 – 24,89], (p=0,0004)
Пологи	9	15,0	38	95,0	0,009, 95% ДІ [0,002 – 0,05], (p<0,0001)

За результатами нашого дослідження було встановлено, що у жінок з основної клінічної групи достотно вищою була тільки кількість ектопічних вагітностей з трубною локалізацією ВШ 7,87, 95% ДІ [2,49 – 24,89], p=0,0004.

Кількість артифіціальних абортів та самовільних викидней також була вищою у пацієнок 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 двох обстежуваних групах, 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, кіста яєчника, 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 трубно вагітність, гідросальпінкс та безпліддя. Оперативні втручання носили переважно органно-зберігаючий характер (сальпінгооваріолізис, фімбріопластика, сальпінгостомія). В контрольній групі лапароскопічні операції носили діагностичний характер.

Крім того, частина умов, що прирівнюють ймовірність настання вагітності в аналізованих групах (вік до 35 років, відсутність інших чинників неплідності, крім трубного, відсутність поєднання з чоловічим фактором, відсутність ЕКЗ в анамнезі) були враховані нами в критеріях включення в

дане дослідження.

Таким чином, клінічними факторами ризику у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям були: обтяжений соматичний анамнез - дитячі інфекційні захворювання ($p=0,03$), захворювання органів травлення ($p<0,0001$), захворювання сечостатевої системи ($p=0,0003$), захворювання серцево-судинної системи ($p=0,02$) та варикозна хвороба ($p=0,0001$); супутні гінекологічні захворювання - кісти яєчників ($p=0,02$), бактеріальний вагіноз ($p=0,0002$); оперативні втручання в анамнезі ($p < 0,0001$). Не врахування цих факторів може призвести до зниження клінічної ефективності програм ЕКЗ.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1 Результати ультразвукового та доплерометричного дослідження органів малого тазу

Усім пацієнтам, 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 порівнюваних клінічних групах. Ехометричні параметри матки у порівнюваних нами 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 контрольної групи.

Маткові та радіальні артерії були візуалізовані у всіх пацієнток. Візуалізація базальних та спіральних артерій, критерії кровоплину у субендометріальному та ендометріальному прошарків, реєструвалася не так часто (84,0 %).

При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) було виявлено, що на рівні радіальних артерій інтенсивність васкуляризації була знижена у

16,7% та 10,0 % (табл. 4.1). у жінок з трубно-перитонеальною формою непліддя та пацієнок з чоловічим фактором непліддя, відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 - Структура порушень інтенсивності внутрішньо-маткової васкуляризації у пацієнок з безпліддям (проспективне дослідження), $n=100$

Групи	Інтенсивність Перфузії	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)	
		абс.	%	абс.	%
Локалізація					
Міометральна перфузія	Достатня	44	73,3	36	90,0
	Знижена	16	16,7	4	10,0
Субендометріальна перфузія	Достатня	32	53,3	32	80,0
	Знижена	21	35,0*	8	20,0
Ендометріальна перфузія	Достатня	12	20,0	18	45
	Знижена	28	46,7*	8	20

Примітка. * відмінності статистично значимі, порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$)

Інтенсивність перфузії у субендометріальному та ендометріальному прошарках також була знижена у пацієнок з непліддям, при тому, що субендометріальна перфузія була знижена у жінок з основної групи у 35,0%, а у контрольній групі у 20,0% випадків (ВШ 2,62, 95% ДІ [1,02 – 6,79], $p=0,047$). При оцінці інтенсивності ендометріальної перфузії відмічалася різниця у кількості випадків зниженої васкуляризації між обома клінічними групами дослідження. Так, у основній групі зниження перфузії у спіральних артеріях діагностувалося у 46,7 % випадків, у контрольній групі – 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 % пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям та у

32,5 % жінок з контрольної групи ($p > 0,05$). 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.

При УЗД обстежених пацієнток, крім ознак раніше зазначених супутніх гінекологічних захворювань, що описувались нами у попередньому розділі, вперше були виявлені ряд захворювань, які могли перешкоджати відновленню фертильності за допомогою програми ЕКЗ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Результати ехографічного дослідження органів малого тазу (проспективне дослідження), $n=100$

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Ехографічні ознаки					
Порушення ендометрію	22	36,7	-	-	
Мультифолікулярні яєчники	6	10,0	3	7,5	1,37, 95% ДІ [0,32 – 5,83], ($p=0,67$)
Гідросальпінгс	15	25,0	-	-	
Міома матки	4	6,7	-	-	-
Ендометріоз	4	6,7	-	-	-

У 22 (36,7 %) пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя була діагностована патологія ендометрію.

Ехографічні картина мультифолікулярних яєчників мала місце у 6 пацієнток з основної клінічної групи (10,0 %) та у 3 з групи контролю (7,5 %), достовірно значущих міжгрупових відмінностей не було виявлено (ВШ 1,37, 95% ДІ [0,32 – 5,83], $p=0,67$). У цих жінок динамічна фолікулометрія виявляла картину хронічної ановуляції.

У 15 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (25,0 %) був

виявлений гідросальпінкс. Звертає на себе увагу те, що у 9 (50,0 %) пацієнок з 18 був гідросальпінкс єдиною маткової труби. До речі, за умовами дослідження усім обстеженим пацієнткам з наявним гідросальпінксом перед програмою ЕКЗ була виконана лапароскопічна тубектомія.

Вперше виявлена міома матки мала місце у 6,7 % жінок з основної клінічної групи. В контрольній групі дана патологія не визначалась. У всіх пацієнок сонографічно з діагностованими міомами матки відмічались інтрамуральні міоматозні вузли малих розмірів.

Ехографічні ознаки ендометріозу матки I-II ступеня діагностовано також у 6,7 % жінок основної клінічної групи та жодного в групі контролю.

Всі пацієнтки з безпліддям, які були зараховані до дослідження залежно від вихідного стану фолікулярного апарату були розподілені наступним чином (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Стан фолікулярного апарату у жінок з груп проспективного дослідження, n=100

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Ехографічні ознаки					
Мультифолікулярні яєчники	10	16,7	6	15,0	1,13, 95% ДІ [0,38 – 3,41], (p=0,82)
Обмежений фолікулярний резерв	15	25,0	3	7,5	4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], (p=0,035)
Нормативні показники	35	58,3	31	77,5	0,41, 95% ДІ [0,17 – 1,0], (p=0,05)

Більшість жінок мали нормальний фолікулярний резерв (у основній групі - у 35 (58,3 %), у контрольній - у 31 (77,5 %), ВШ 0,41, 95% ДІ [0,17 – 1,0], p=0,05. У той час як скудний фолікулярний резерв, за кількістю

антральних фолікулів, був діагностований у 15 пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя (25,0 %), у трьох жінок з контрольної групи (7,5 %), ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$.

Таким чином, проведене ультразвукове дослідження показало, що кофакторами інфертильності, крім основного фактора, могли бути не діагностовані раніше патології ендометрію (36,7 %), гідросальпінкс (25%), яєчники мультифолікулярної структури (10,0 %). У 15 пацієток (25,0 %), включеної 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 (ВШ 5,25, 95% ДІ [1,80 – 15,35], $p=0,002$) перфузії.

4.2 Результати діагностичної гістероскопії

Всім пацієнтам ($n = 22$), з виявленими в результаті ультразвукового дослідження патології ендометрію, безпосередньо перед стимуляцією суперовуляції проводилася гістероскопія (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Результати гістероскопічного дослідження (проспективне дослідження), $n=22$

Групи	Основна клінічна група, ($n=14$)		Контрольна група, ($n=8$)	
	абс.	%	абс.	%
Гістероскопічні ознаки				
Гіперплазія ендометрію	6	42,9	-	-
Внутрішньо-маткові сінехії	2	14,3	-	-
Хронічний ендометрит	12	85,7	-	-
Аденоміоз	4	28,6	-	-

У ході гістероскопічного дослідження патологічні зміни були підтверджені у всіх (100%) обстежених пацієнтів. Гіперплазія ендометрію була виявлена нами у 6 обстежених жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя (42,9 %) (рис. 4.1).

Синдром Ашермана (внутрішньо-маткові синехії) було діагностовано у 2 пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям (14,3 %). При тому, в обох випадках спостерігалось поєднання синдрому Ашермана з гіперплазією ендометрію.

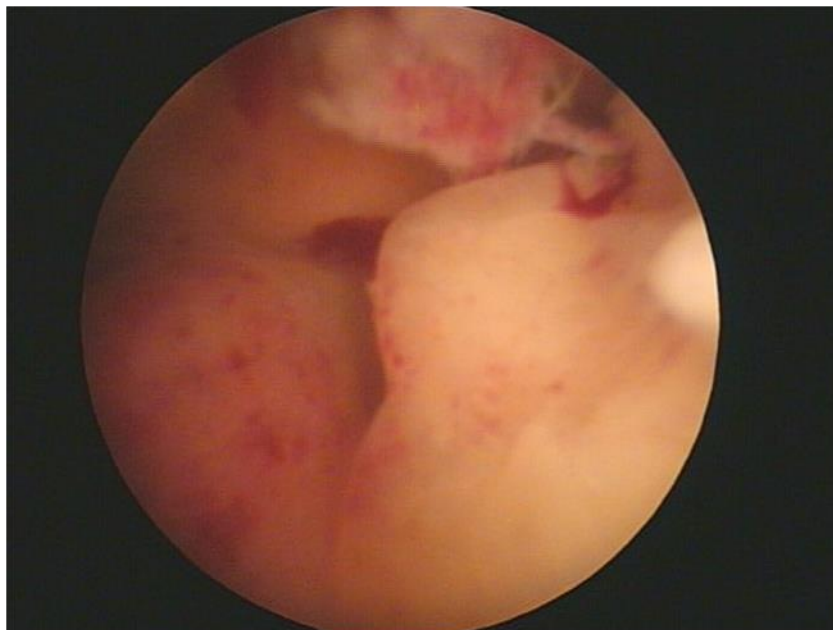


Рисунок 4.1 – Пацієнтка К. 34 роки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Ендоскопічна картина поліпоподібної гіперплазії ендометрія.

Хронічний ендометрит мав місце у 12 жінок з основної клінічної групи (85,7 %). Всі жінки з діагностованим хронічним ендометритом мали в анамнезі артіфіціальний аборт.

У 4 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (28,6 %) в ході гістероскопічного дослідження, нами були виявлені ендометріюїдні ходи.

Проведене гістероскопічне дослідження, у жінок з діагностованими захворюваннями ендометрію, на попередньому етапі програми ЕКЗ показало, що частими внутрішньо-матковими знахідками були: гіперплазія ендометрію

(42,9 %); хронічний ендометрит (85,7 %), ендометріоз (28,6 %) (підтвержені морфологічно).

4.3 Результати гормонального дослідження

Вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової 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 антимюлерова гормона (АМГ) (табл. 4.5) та на 22-24 добу прогестерону (ПГ) оваріо-менструального циклу.

Як видно з результатів дослідження що наведені у таблиці 4.5., показники у сироватці крові лютеїнізуючого гормону, пролактину та естрадіолу у порівнюваних групах клінічного дослідження знаходилися у межах референсних значень та статистично значущі відмінності за їх змістом між групами не були нами виявлені ($p > 0,05$).

Таблиця 4.5 - Концентрація гормонів у сироватці крові в ранню фолікулярну фазу. (проспективне дослідження), $n=100$

Гормон	Основна клінічна група, (n=60)	Контрольна група, (n=40)
Фолікулостимулюючий гормон, МЕд/мл	6,4±1,74	5,6±1,86
Лютеїнізуючий гормон, МЕд/мл	3,84±0,82	2,72±0,94
Пролактин, МЕ/мл	226,42±38,18	208,42±32,65
Естрадіол, пг/мл	35,82±3,34	32,17±3,06
Антимюлерів гормон нг/мл	0,96±0,16	1,02±0,32

Примітка. Достовірність відмінностей не встановлена ($p > 0,05$).

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 пацієнток 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 контрольній групі. 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) 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 безпліддям та ($12,4 \pm 2,8$) нмоль / л у пацієнток з чоловічим фактором безпліддя. При тому, що у 43,0 % пацієнток, від загальної популяції обстежених жінок, був діагностований ановуляторний менструальний цикл, НЛФ-синдром – майже у кожній другій (53,0 %), проте повноцінна друга фаза мала місце лише у 17 (17,0 %) пацієнток, які були зараховані до нашого проспективного дослідження (табл. 4.6).

Проведене гормональне дослідження менструального циклу у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям показало, що майже кожна пацієнтка мала нормальний фолікулярний резерв, що може передбачати на адекватну відповідь на стимуляцію суперовуляції. Співвідношення показників гормонів АМГ та ФСГ, у сироватці крові за даними УЗД показало, що чутливість ультразвукової оцінки характеру фолікулярного резерву становила 54,76 %. До того ж, у 43,0 % пацієнток, які були задіяні у дослідженні, було діагностовано ановуляторний менструальний цикл, НЛФ-синдром – майже у кожній другій (53,0 %) пацієнтки.

4.4 Визначення рівня ендометріального білка АМГФ у менструальній крові

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 у попередньому підрозділі (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - 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 контрольної групи жінок (p < 0,05).

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 ± 624,2) нг / мл, а в групі контролю – (6234,6 ± 774,6) нг / мл. Статистично значущі відмінностей за показником АМГФ у менструальній крові між групами не виявлено. 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 менше 2000 нг / мл) була діагностована у 30 пацієток (50,0 %) з трубно-перитонеальним безпліддям та у 3 обстежених жінок (7,5 %) з контрольної групи, між групами було виявлено достовірні відмінності

(ВШ 12,3, 95% ДІ [3,43 – 44,39], $p=0,0001$). Майже у кожній другій пацієнтки з трубним безпліддям (56,7 % - у основній групі) та 5,0 % - у 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], $p<0,0001$).

Таким чином, 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 мало 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 може бути одним з патогенетичних механізмів імплантаційних невдач у межах програм допоміжних репродуктивних технологій.

4.5 Характеристика складу мікробіоценозу піхви жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя

За результатами мікроскопічного дослідження, у жінок з безпліддям, кількість лейкоцитів у мазку не перевищувало 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 контрольної групи (80,0 %) був виявлений абсолютний нормоценоз (ВШ 00,19, 95% ДІ [0,08 – 0,48], $p=0,0005$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 - Показники урогенітальної біоти у жінок з безпліддям (проспективне дослідження), n=100

Показники	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	Абс	%	Абс	%	
Нормоценоз	26	43,3	32	80,0	0,19, 95% ДІ [0,08 – 0,48], (p=0,0005)
Помірний дисбіоз	24	40,0	7	17,5	3,14, 95% ДІ [1,20 – 8,25], (p=0,02)
Виражений дисбіоз	10	16,7	1	2,5	7,8, 95% ДІ [0,96 – 63,56], (p=0,055)

В основній клінічній групі нашого проспективного дослідження помірний дисбаланс мікробіоти був діагностований у 24 (40,0 %) пацієнток, 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).

Виражений дисбіоз у обстежених жінок з трубно-перитонеальним непліддям був діагностований у 10 (16,7 %) випадках, у пацієнток з чоловічим фактором безпліддя у 1 (2,5 %), проте не мав статистично вірогідної достовірності (ВШ 7,8, 95% ДІ [0,96 – 63,56], p=0,055).

З використанням тесту «Фемофлор скрін» також визначали анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми. У всіх клінічних групах найбільш часто реєстрували анаеробний дисбіоз – 32 випадків (74,4 %) у популяції. У 26 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя (43,3 %) було виявлено анаеробний дисбіоз, у обстежених пацієнток з чоловічим фактором безпліддя – 6 (75,0 %).

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) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 - Частота виявлення умовно-патогенної флора у жінок з безпліддям (проспективне дослідження), n=100

Групи	Основна клінічна група, (n=60)		Контрольна група, (n=40)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
УПФ					
Enterobacterium spp.	15	25,0	7	17,5	1,57, 95% ДІ [0,58 – 4,29], (p=0,38)
Streptococcus spp.	2	3,3	3	7,5	0,42, 95% ДІ [0,07 – 6,67], (p=0,36)
Staphylococcus spp.	2	3,3	2	5,0	0,65, 95% ДІ [0,09 – 4,85], (p=0,67)
Gard/Pre/Porph	19	31,7	6	15,0	2,63, 95% ДІ [0,94 – 7,31], (p=0,06)
Eubacterium spp.	4	6,7	2	5,0	1,36, 95% ДІ [0,24 – 7,79], (p=0,73)
Mobi/Coryne	3	5,0	-		
Lachno/Clost	4	6,7	-		
Mycoplasma spp.	2	3,3	-		
Ureaplasma spp.	6	10,0	2	5,0	2,11, 95% ДІ [0,40 – 11,03], (p=0,38)
Candida spp.	11	18,3	3	7,5	2,77, 95% ДІ [0,72 – 10,64], (p=0,14)

Мікст-інфекція Gard.vag./ Prev.bivia/ Porph.spp була встановлена у 19 жінок (31,7 %) з трубно-перитонеальним безпліддям 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 10³ 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 в жінок з безпліддям, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні найбільш частіше були гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, що узгоджується з даними IUSTI. Вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностувався у жінок з чоловічим фактором безпліддя (ВШ 0,19, 95% ДІ [0,08 – 0,48], $p = 0,0005$), тоді як порушення нормобіоценозу – дисбіоз, достовірно переважав у пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям (ВШ 5,23, 95% ДІ [2,07 – 13,23], $p=0,0005$).

Проведені лабораторні та інструментальні методи нашого проспективного клінічного дослідження дали змогу встановити, що кофакторами безпліддя, крім основного фактора, могли бути не діагностовані раніше захворювання ендометрію (24,0 %), гідросальпінкс (25,0%, ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$), яєчники що мали полікістозну структуру (10%). 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], $p=0,002$). Частіше морфологічно виявленою внутрішньо-матковою патологією були: гіперплазія ендометрію (40,9 %), хронічний ендометрит (68,2 %) та ендометріоз (27,3 %). 25,0 % обстежених жінок з ТБП мали обмежений фолікулярний резерв (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$), що може передбачати на неадекватну відповідь на стимуляцію суперовуляції. Співвідношення показників гормонів АМГ та ФСГ, у сироватці крові за даними УЗД показало, що чутливість ультразвукової оцінки характеру фолікулярного резерву становила 54,76 %. До того ж, у 43,0 % пацієток, які були задіяні у проспективному дослідженні, був діагностований ановуляторний менструальний цикл, НЛФ-синдром – майже у кожній другій (53,0 %) пацієнтки. У 34 пацієток з ТБП (56,7 %) друга фаза менструального циклу була неповноцінною (АМГФ 2000-12000 нг / мл), тобто мало місце дефіцит ендogenous прогестерону, що може бути незалежними чинником патогенетичних механізмів

імплантаційних невдач. Етіологічними чинниками дисбіотичних порушень у піхві жінок, які були зараховані до нашого дослідження найбільш частіше були гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, що мали асоціацію з бактеріальним вагінозом. Вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностувався у жінок з контрольної групи ((ВШ 0,19, 95% ДІ [0,08 – 0,48], $p=0,0005$), тоді як дисбіотичні лабораторні показники достовірно частіше були виявлені у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (ВШ 5,23, 95% ДІ [2,07 – 13,23], $p=0,0005$).

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ
У ЖІНОК З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ5.1 Порівняльна оцінка ембріологічних показників у жінок з
трубно-перитонеальним безпліддям

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 (табл. 5.1).

У пацієток, які розпочали гормональну підтримку інтравагінальним прогестероном з дня введення тригера овуляції, кількість фолікулів була не достовірно більше ($14,2 \pm 0,6$) (I підгрупа), у порівнянні з пацієтками, які отримували екзогенний прогестерон з доби пункції фолікулів ($13,6 \pm 0,5$) (II підгрупа).

Таблиця 5.1 - Ембріологічна характеристика у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, що були задіяні у програмі ЕКЗ, $M \pm m$

Показники, що досліджувались	Жінки, які отримували прогестаген у добу тригера овуляції	Жінки, які отримували прогестаген у добу пункції фолікулів
Кількість фолікулів	$14,2 \pm 0,6$	$13,6 \pm 0,5$
Кількість ооцитів	$12,4 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,4$
Кількість зрілих ооцитів	$10,1 \pm 0,5^*$	$6,2 \pm 0,3$
Кількість ембріонів	$9,8 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,6$
Кількість бластоцист	$6,2 \pm 0,3^*$	$2,2 \pm 0,3$
Кількість якісних бластоцист	$5,1 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4$

Примітка. * встановлена достовірність відмінностей ($p < 0,05$).

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 екзогенний прогестерон 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 прогестерон у добу пункції фолікулів становив $(6,2 \pm 0,3)$. Також в групі пацієнтів, які отримували прогестаген в добу тригера овуляції, відсутні ооцити з патологічним розвитком на відміну від групи порівняння (рис. 5.1).

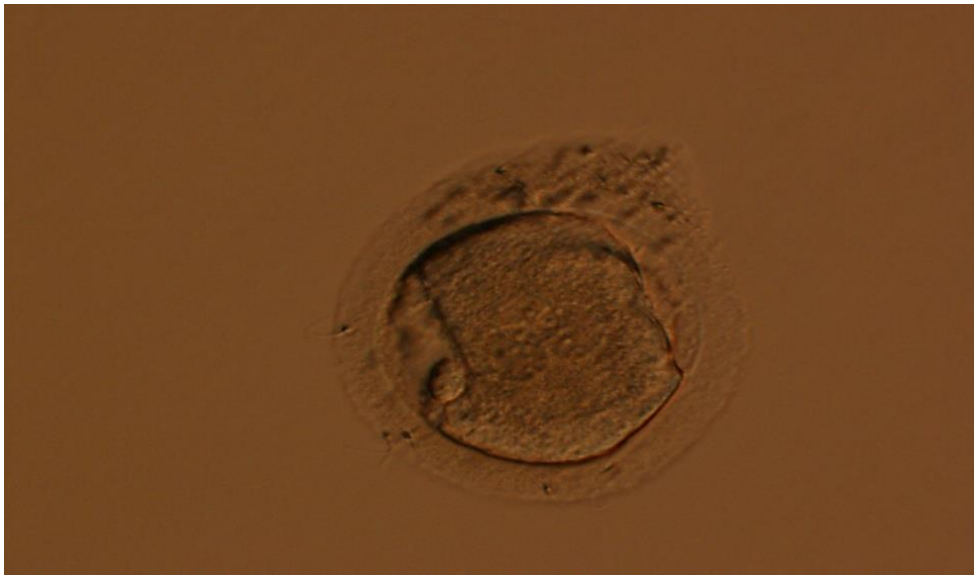


Рисунок 5.1 – Пацієтка Б. 31 рік з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (II підгрупа) .Дегенеративний ооцит (оолема неправильної форми).

В результаті інсемінації ооцита спостерігалось неправильне запліднення – триплоїд.

Було виявлено статистично значущу відмінність в кількості і якості отриманих ембріонів (рис. 5.2, 5.3), а також нами була простежена певна тенденція до збільшення їх кількості у жінок, які отримували прогестерон у добу введення тригера овуляції (в I групі – $(9,8 \pm 0,5)$, у II групі – $(4,6 \pm 0,6)$).



Рисунок 5.2 – Пацієнтка Т. 33 роки з ТПБ I підгрупа. Ембріон 3й день культивування.

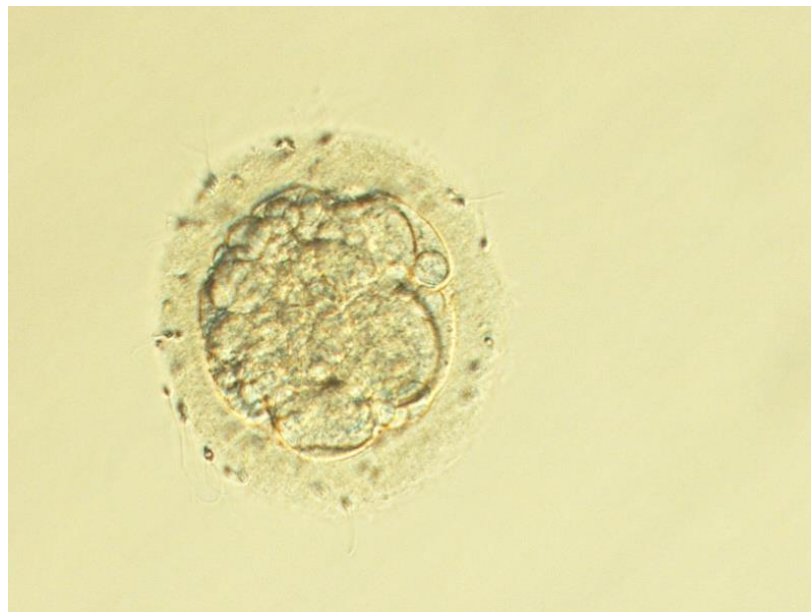


Рисунок 5.3 – Пацієнтка П. 31 рік з ТПБ II підгрупа. Ембріон 3й день культивування. Більше 50% фрагментації. Зупинка в поділі.

Ми проводили вибірковий трансфер у порожнину матки одного ембріона або не більше трьох ембріонів з урахуванням анамнестичних даних та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження, а також на оптимальну відповідь яєчників на індуктори овуляції в обох підгрупах.

В порожнину матки здійснювався перенос 1-3 якісних ембріонів, у першій підгрупі – $(2,1 \pm 0,5)$, у другій підгрупі – $(1,8 \pm 0,4)$. Нами не було виявлено статистично-вірогідних відмінностей за кількістю перенесених в порожнину матки ембріонів. Трансфер ембріонів у порожнину матки було здійснено у всіх пацієток обох досліджуваних підгруп (100%) пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя та відповідно у пацієток контрольної групи. Товщина ендометрія в день ембріотрансферу у пацієток обох підгруп була майже однакова $(9,7 \pm 0,7)$ мм в 1й підгрупі та $(9,3 \pm 0,4)$ мм в 2-й підгрупі відповідно, тобто мало мала місце як нормальна товщина ендометрія, так і деяке його потоншення.

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 триггеру овуляції мало статистично-вірогідну перевагу за показниками кількості та якості бластоцист, над призначенням аналогічного препарату в день пункції фолікулів. Так в основній групі спостерігалися бластоцисти переважно класу 4-3aa по Гарднеру, а також мали місце бластоцисти класу 6AA (рис. 5.4, 5.5).

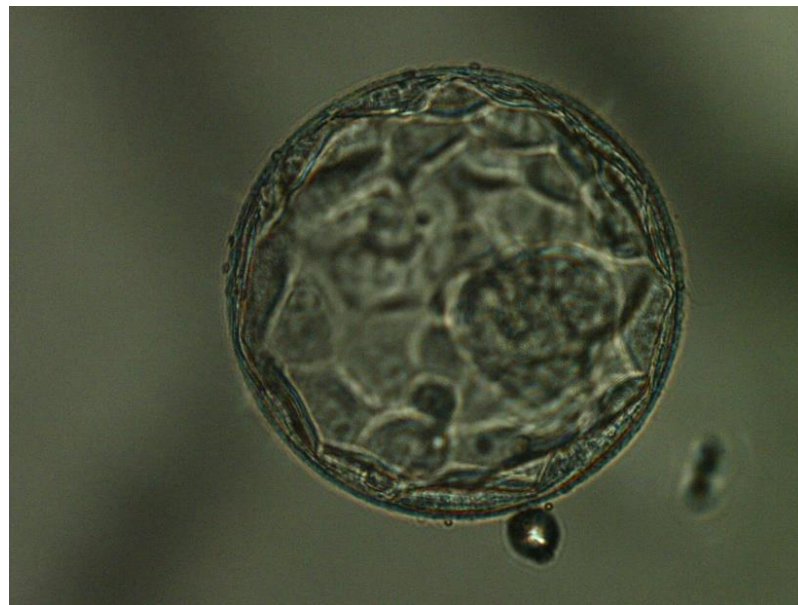


Рисунок 5.4 – Пацієтка С. 29 років з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (I підгрупа). Бластоциста класу 4aa по Гарднеру.

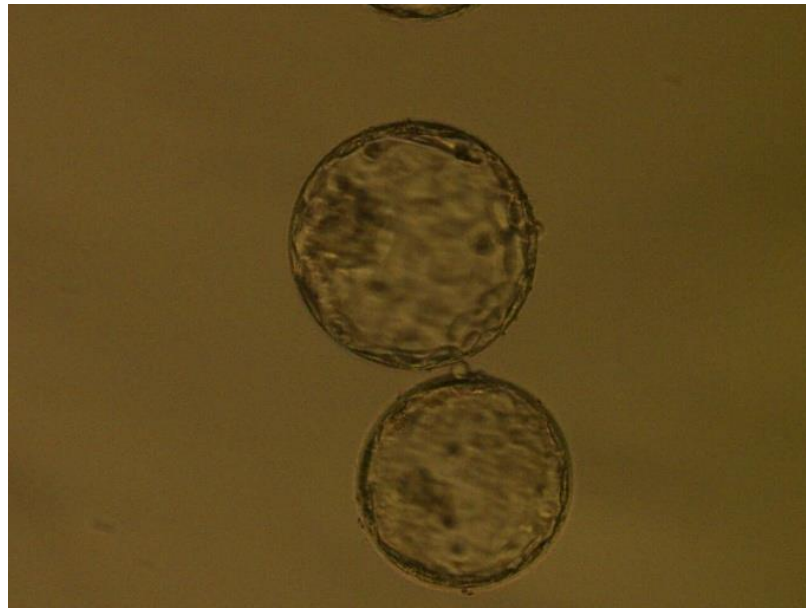


Рисунок 5.5 – Пацієнтка К.28 років з трубно-перитонеальним фактором безпліддя (I підгрупа). Бластициста класу 6-АА по Гарднеру після природного хетчингу.

5.2 Клінічна ефективність різних терапевтичних режимів прогестерону по результируючим показникам програми ЕКЗ

У подальшому, в основній групі нашого клінічного дослідження було проаналізовано один з показників результативності методу ЕКЗ, а саме частота настання вагітності у стимульованих циклах (табл. 5.2). При аналізі вищенаведеного показника було встановлено, що вагітність (біохімічна та клінічна) була діагностована у 29 пацієнток (48,3 %).

Слід зазначити, що, відповідно до словника термінів ДРТ, під біохімічною вагітністю (преклінічний спонтанний аборт / викидень) слід розуміти випадки настання вагітності, що підтверджуються лише результатами визначення хоріонічного гонадотропіну людини у сироватці крові або сечі, що не розвиваються у подальшому в клінічну вагітність. У свою чергу, клінічної вважається вагітність, факт наявності якої встановлений за допомогою ультразвукової візуалізації одного або декількох плодів яєць або достовірних клінічних ознак вагітності.

Хотілося б зазначити, що вагітність була діагностована у 17 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя які розпочали прийом екзогенного прогестерону, а саме препарату «Лютеїна» в дозі 400мг/добу у день введення тригеру овуляції (56,7 %), тоді як у пацієток, які розпочали використовувати цей самий прогестерон в такій же дозі у добу пункції фолікулів, показник що аналізувався, мав місце у 12 (40,0%) випадках (ВР 0,72, 95% ДІ [0,44 – 1,19], P = 0,21).

Як впливає з даних таблиці 5.2, загальна частота настання біохімічної вагітності серед усіх пацієток складала 10,0%, із них у першій підгрупі 2 випадки, та у другій – 4 (ВР 0,35, 95% ДІ [0,08 – 1,63], P = 0,18).

Привертав на себе увагу той факт, що серед пацієток які отримували прогестерон інтравагінально з початку введення тригеру овуляції (50,0%) частота імплантацій була вище ніж у другій підгрупі (початок призначення прогестерону у добу пункції фолікулів) – 26,7% (ВР 0,68, 95% ДІ [0,45 – 1,03], P = 0,07).

Таблиця 5.2 - Оцінка результуючої клінічної ефективності гормональної підтримки у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, n=60

Показники, що досліджувались	Всього, n/%	Жінки, які отримували прогестерон у добу тригеру овуляції n/%	Жінки, які отримували прогестерон у добу пункції фолікулів, n/%
Частота вагітностей	29/ 48,3	17/ 56,7	12/ 40,0
Біохімічна вагітність	6/ 10,0	2/ 6,7	4/ 13,3
Частота імплантацій	23/ 38,3	15/ 50,0	8/ 26,7
Клінічна вагітність	20/ 33,3	14/ 46,7*	6/ 20,0
Частота багатоплідної вагітності	10/ 16,7	8/ 26,7*	2/ 6,7

Примітка. * встановлена достовірність відмінностей (p < 0,05).

Кількість досягнутих клінічних вагітностей була значимо нижче у II підгрупі дослідження, ніж серед пацієток що розпочали прийом прогестерону у день введення тригеру овуляції (I підгрупа порівняння), 20,0% проти 46,7% (ВР 0,67, 95% ДІ [0,46 – 0,97], $p = 0,04$).

Цікаво відзначити, що у жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, які отримували прогестерон у добу тригеру овуляції, простежувалася тенденція до збільшення частоти настання вагітності двійнею 8 випадків (26,7%) із статистично значущою різницею між підгрупою, у якій пацієтки отримували вищевказаний препарат у добу пункції – 2 (6,7%) (ВР 0,76, 95% ДІ [0,62 – 0,99], $P = 0,04$).

Наочно дані про досягнуті вагітності внутрішньо-маткової локалізації у пацієток з анамнестичною формою трубно-перитонеального безпліддя, аналізованих підгруп свідчили про більш виразну клінічну ефективність початку прогестеронової підтримки з моменту введення тригеру овуляції (ВР 0,67, 95% ДІ [0,46 – 0,97], $P = 0,04$). До того ж, статистичне достовірне переважання випадків багатоплідної вагітності, може опосередковано підтвердити, що термін призначення прогестерону в добу тригеру овуляції є оптимальним, у порівнянні з призначенням екзогенного прогестерону у день пункції фолікулів у пацієток в програмах ЕКЗ.

5.3 Перебіг та наслідки вагітності у жінок з анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям

Відповідно до завдань дисертаційного дослідження у пацієток з досягнутими методом ЕКЗ клінічними вагітностями був проведений порівняльний аналіз структури та частоти ускладнень I триместру гестації як найбільш уразливого періоду для індукованої вагітності. Виявлені при аналізі особливості перебігу I триместру гестації в залежності від початку прийому ендогенного прогестерону наведені у таблиці 5.3.

При аналізі результатів дослідження, у пацієток з анамнестичним

трубно-перитонеальним безпліддям з порівнянною частотою спостерігалися специфічні ускладнення процедури ЕКЗ. Так, у першій та другій підгрупах 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.

Таблиця 5.3 - Аналіз частоти гестаційних ускладнень у I триместрі у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, у залежності від режиму призначення прогестерону, n=20

Показники, що досліджувались	Всього, n/%	Жінки, які отримували прогестаген у добу триггеру овуляції, n=14/%	Жінки, які отримували прогестаген у добу пункції фолікулів, n=6/%
Загроза переривання вагітності	13/65,0	8/57,1	5/83,3
Синдром гіперстимуляції яєчників	2/10,0	1/7,1	1/16,7
Вагітність, що не розвивалася	3/15,0	1/7,1	2/33,35
Самовільний викидень	4/20,0	2/14,2	2/33,35
Ранній токсикоз	10/50,0	6/42,9	4/66,7

Найбільш поширеним ускладненням I триместру вагітності у пацієнок з анамнестичним трубно-перитонеальним фактором безпліддя обох підгруп була загроза її переривання, що фіксувалась у 13 (65,0 %) випадках у загальній популяції. Серед жінок, які отримували препарати екзогенного

прогестерону у добу введення тригеру овуляції подібне ускладнення зустрічалось у 8 випадках (57,1 %) та у пацієток, які отримували прогестерон у добу пункції фолікулів - 5 (83,3 %), ВР 0,69, 95% ДІ [0,39 – 1,22], $P = 0,2$. Слід зазначити, що вказане ускладнення вагітності також відзначалося у всіх випадках при багатоплідній вагітності. За даними ультразвукового дослідження, відшарування хоріона з формуванням ретрохоріальної гематоми спостерігалася у 5 (35,7%) та 4 (66,7 %) випадків загрозового викидня у I та II підгрупах порівняльного дослідження, відповідно (ВР 0,54, 95% ДІ [0,22 – 1,32], $P = 0,17$).

У жінок з анамнестичним трубно-перитонеальним фактором безпліддя, які почали отримувати прогестерон у добу тригеру овуляції ранні репродуктивні втрати були відзначені у 3 (21,4 %) випадків: у 1 (7,1 %) була виявлена зупинка розвитку ембріону та його загибель (багатоплідна вагітність), у 2 (14,2 %) стався самовільний викидень (багатоплідна вагітність). У пацієток з аналогічним анамнезом, які почали отримувати прогестерон у добу пункції фолікулів, переривання вагітності відбулося у 4 (66,7 %) випадках: в 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. Найбільш частіше переривання вагітності 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], $P = 0,30$.

Звертає на себе увагу достатньо висока частота випадків дисбіозу піхви у пацієток з анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям (табл.5.4). Комплексна оцінка урогенітальної біоти у клінічних підгрупах дослідження

дозволила виділити три основні типу біоценозу піхви: 1-й тип, нормоценоз - 6 жінок (30,0 %); 2-й тип, помірний дисбіоз - 9 жінок (45,0 %); 3-й тип, виражений дисбіоз - 5 пацієнок, що становить 25,0 %. У підгрупі жінок з помірним дисбіозом у 3 визначався нормальний вміст лактобактерій, що може дозволити віднести їх одночасно у групи, як відносного нормоценозу, так й помірного дисбіозу. При тому, хотілося б відзначити, що не спостерігалось будь-якої залежності від режиму застосування прогестерону.

У першій підгрупі (прийом прогестерону в день триггеру овуляції) у 6 (42,9 %) жінок кількість лактобактерій практично не відрізнялося від ЗБМ (тобто склало 10^6 - 10^8 lg), що відповідало нормативним показникам. У другій підгрупі (прийом прогестерону в день пункції фолікулів) аналогічний показник кількості лактобактерій був діагностований у 3 (50,0 %).

Таблиця 5.4 - Показники вагінального біоценозу під час вагітності у жінок з анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям

Показники	Жінки, які отримували прогестаген у добу триггеру овуляції, n/%	Жінки, які отримували прогестагену добу пункції фолікулів, /%
Нормоценоз	4/28,6	2/33,35
Помірний дисбіоз	6/42,9	3/50,0
Виражений дисбіоз	4/28,6	1/16,7
Анаеробний дисбіоз	4/28,6	2/33,35
Кандидоз	5/35,7	3/50,0

Нормоценоз у першій підгрупі був зареєстрований у 4 жінок (28,6 %), в II підгрупі у 2 пацієнок відповідно, що становило 33,35 %. У жінок, які отримували прогестерон у добу триггеру овуляції виражений дисбаланс мікробіоти був відзначений у 4 (28,6 %), у той час у жінок, які отримували прогестерон у добу пункції фолікулів - у 1 (16,7 %) відповідно.

У першій підгрупі у 4 (28,6 %) жінок був виявлений анаеробний дисбіоз, кількість вагітних жінок, які також мали анамнестичну трубно-

перитонеальну форму безпліддя, з анаеробним дисбіозом складала 2 (33,35%) відповідно.

У структурі порушень біоценозів уrogenітального тракту важливу роль відігравали гриби роду *Candida*. Гриби роду *Candida* були присутні у 3 пацієнок, як у першій так й другій підгруп в кількості більше 10^3 ге / мл, що, ймовірно, може бути віддзеркаленням локального імуносупресивного процесу. У 2 пацієнок, з першої підгрупи нашого клінічного дослідження, грибкову флору виявляли у концентраціях 10^4 - 10^5 ге / мл.

При проведенні аналізу результатів пренатального скринінгу I триместру вагітності (термін обстеження 10-13 тижнів вагітності), у жінок, які мали трубно-перитонеальне непліддя в своєму анамнезі (n=12) та отримували гестагенний препарат у добу 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 (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Результати перинатального скринінгу у I триместрі вагітності у жінок з анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддя, (M \pm m)

Показники	Жінки, які отримували прогестаген у добу введення триггеру овуляції	Жінки, які отримували прогестаген у добу пункції фолікулів
Перинатальний скринінг першого триместру		
β ХГЛ, МоМ	$1,56 \pm 0,3$	$1,47 \pm 0,2$
ПАПП-А, МоМ	$0,84 \pm 0,2$	$0,68 \pm 0,2$
Прогестерон, нмоль/л	$16,2 \pm 2,2$	$13,4 \pm 1,9$

У пацієнок які отримували прогестерон 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 її підгрупи ($p > 0,05$).

Окремо, хотілося б зазначити той факт, що у жінок, які приймали прогестерон у добу введення тригеру овуляції, клінічна вагітність у рамках програми ЕКЗ завершилася пологамі живим плодом у 10 (71,4%) випадках, при загальному показнику по групі – 33,3%. У жінок, які отримували прогестерон у добу пункції фолікулів, пологи живим плодом мали місце лише у 2 (33,35%) випадках з клінічною вагітністю, при загальному показнику по групі – 6,7% (ВР 0,43, 95% ДІ [0,16 – 1,17], $P = 0,098$).

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

Прийом прогестерону у добу введення тригеру овуляції чи в день пункції фолікулів не впливає на кількість аспірованих фолікулів, кількість та якість ембріонів, проте спостерігалася вірогідна перевага призначення прогестерону в день введення тригеру овуляції за показниками кількості зрілих ооцитів та бластоцист ($p < 0,05$).

Відзначалась статистична вірогідність по кількості клінічної вагітності та багатоплідді у пацієнок, що розпочали застосування прогестерону у термін тригеру овуляції.

Початок прийому прогестерону сприяє повноцінній інвазії трофобласта та якісній імплантації, що визначає успішний результат вагітності: ранні репродуктивні втрати були діагностовані майже достовірно рідше (ВР 0,32, 95% ДІ [0,10 – 1,02], $P = 0,053$); частота народжень живим плодом - у 71,4%, проти 33,35%, у пацієнок, які отримували прогестаген у добу пункції фолікулів.

У групі вагітних жінок із анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям, відбувалося значне витіснення лактобактерій із заміною їх переважно анаеробними мікроорганізмами. Значну роль у формуванні та підтримці дисбалансу вагінальної мікробіоти відігравали анаеробні мікробні асоціації.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема безплідного шлюбу має в даний час не тільки медичне, але й також соціально-демографічне та економічне значення. За даними експертів ВООЗ, більше 100 млн. подружніх пар є безплідними, також, згідно із результатами статистичних досліджень, щорічно з'являється 10 млн. нових безплідних пар [23, 94].

Безпліддя в Україні стає серйозною проблемою. За даними Міністерства охорони здоров'я України, рівень безпліддя в нашій країні досягає 20%, тобто, приблизно кожна п'ята із 15 млн. сімейних пар в Україні не може зачати дитину традиційним способом (Юзько О.М., 2014). В більшості випадків причини порушення фертильності - надбані.

За даними літератури серед причин, що призводять до безпліддя, переважає трубно-перитонеальний фактор, частота якого становить 35-40 %. В Україні серед жінок, віком до 36 років, які працюють запальні захворювання органів малого таза зустрічаються у 24,0 % (Подольський В.В., 2015). Такі невтішні показники можуть продовжувати рости, тому що все більше жінок відкладають одруження та мають кілька сексуальних партнерів протягом 10-15 років статевого життя, що також може збільшувати ризики ускладнень запальних захворювань органів малого таза. Запальні захворювання внутрішніх органів займають лідируючу позицію в структурі гострої гінекологічної патології, хоча останнім часом відзначається стабілізація захворюваності гострими запальними захворюваннями придатків матки. Питома вага запальних захворювань становить 60-65% всіх гінекологічно хворих (Радзинський В.Е., 2006).

Найважливішим етапом в лікуванні безпліддя стала розробка та впровадження в клінічну практику методів ЕКЗ, що зробило можливим реалізацію функції дітонародження практично при всіх формах жіночого безпліддя, в тому числі і при тих, які раніше вважалися безперспективними

(Савельєва Г.М., Калугіна А.С., Данкович). Завдяки допоміжним репродуктивним технологіям (ДРТ) в світі народилося вже близько 4,2 мільйона дітей (Шарапова О.В.). З розвитком ДРТ багато проблем, в тому числі ті, що були пов'язані із подоланням трубно-перитонеального безпліддя, були успішно подолані. За оцінками експертів, 2-3 % всіх пологів в розвинених країнах є результатом програм ЕКЗ (Єрмоленко Т.О.).

Відомо, що порушення рецептивності ендометрія може бути причиною невдач імплантації в програмі ЕКЗ. Успішна імплантація передбачає наявність синхронної взаємодії бластоцисти і ендометрія. Готовність ендометрія до імплантації, або його рецептивність, розвивається у фертильних жінок лише в вікно імплантації - середню фазу секреції менструального циклу. Порушення рецептивності ендометрія характерно для жінок з безпліддям і вважається однією з найбільш частих причин повторних невдач ДРТ за умови перенесення ембріонів хорошої якості.

У зв'язку з цим нами було поставлено за мету дослідження: відновити фертильну функцію жінок шляхом удосконалення методик підготовки ендометрію для імплантації ембріонів в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Для виконання завдань дослідження, на його ретроспективному етапі, було виконано аналіз медичної документації 123 пацієток з безпліддям в програмах ДРТ, для виявлення основних факторів ризику виникнення невдалих спроб ЕКЗ. При проведенні проспективного дослідження були обстежені 60 пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Всі вони були розділені на дві підгрупи, в залежності від часу прийом екзогенного прогестагену: I підгрупа - 30 пацієток, які приймали екзогенний прогестаген починаючи з доби введення триггеру овуляції в дозі 400 мг на добу; II - 30 пацієток, які отримували екзогенний прогестерон у дозі 400 мг з доби проведення трансвагінальної пункції фолікулів.

При аналізі ретроспективного дослідження пацієнтів з трубно-

перитонеальним безпліддям, було виявлено, що до факторів, які можуть перешкоджати настанню спонтанної вагітності, а також можуть знижувати ефективність програми ЕКЗ слід відносити: вік старше 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 пацієток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя - хронічний сальпінгофорит (62,5%), хронічний ендометрит (29,2 %), захворювання що 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 після оперативного лікування більше 5 років (реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, селективної консервативної міомектомії, резекції яєчника або яєчників); тривале використання ВМК (27,6 %) - більше 4 років; артіфіціальної аборт при першій вагітності в анамнезі – майже у третині ретроспективно-обстежених пацієнтів (29,3%).

Lintsen A.M. et al. (2007), вивчаючи залежність позитивних результатів ЕКЗ від віку пацієток, прийшли до висновку, що успішні спроби найчастіше спостерігалися при вступі в програму ЕКЗ до 30 років, та значно рідше - старше 35 років. Дослідження, що було проведено Кулаковим В.І. (2008), показало, що ефективність лікування безпліддя у пацієток до 30 років досягає 55-80% незалежно від форми безпліддя, в той час як у віці старше 35 років цей показник не перевищує 20-25 %, а у пацієток старше 40 років шанси на реалізацію репродуктивної функції не більше 10-15 % (Кулаков В.І., 2008).

Найбільш поширеним сексуально-трансмисивних захворюванням серед досліджуваних пацієнтів був хламідіоз (30,9 % випадків), що вписується в

загальносвітову тенденцію: за даними ВООЗ, хламідіоз на сьогоднішній день є основною причиною запальних захворювань органів малого таза, а також неблагополучних результатів вагітності та безпліддя. Цікаві відомості наводять А.Л. Тихомиров, С.І. Сарсанія (2014): після одного випадку запального захворювання органів малого таза кожна дванадцята жінка стає безплідною, після другого - кожна п'ята, а якщо має місце три і більше випадку - ризик розвитку інфертильності підвищується до 50-60%. У дослідженні Мінаєвої О.А. (2014) у пацієток з хламідійною інфекцією в анамнезі в 100% спостережень зустрічалися плівчасті зрощення в малому тазі, відповідні II і III ступеня спайкового процесу. Полібактеріальні генітальні інфекції сприяють утворенню інтимних зрощень, які важко піддаються адгезіолозісу [5].

У 34,2 % жінок, нашого ретроспективного дослідження, були діагностовані дисбіотичні зміни у піхві. У дослідженні, проведеному у 2010 році А.С. Ankirskaja et al. (N = 415), встановлено, що структуру мікробіологічного стану піхви у пацієток програми ЕКЗ можна охарактеризувати як нормоценоз тільки в половині випадків, в той час як у 28% випадків вона відповідає одній з найпоширеніших форм дисбіозу піхви - бактеріального вагінозу. За більш свіжим даними (Сударикова Е. Г. з співавт., 2014), нормальний мікробіоценоз піхви у пацієток, які брали участь в програмі ЕКЗ, спостерігався лише в одному випадку з шести [82]. Отримані нами результати можна пояснити відмінностями досліджуваних контингентів: ми розглядали тільки пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям, причинні фактори якого (перенесені запальні захворювання жіночих статевих органів, в тому числі сексуально-трансмисивні, які тривалий час і безконтрольно приймалися антибактеріальні препарати, високий відсоток гінекологічних операцій і інвазивних діагностичних маніпуляцій) міцно асоційовані з порушенням мікроекології піхви (Спиридонова Н.В. з співавт., (2012); Н. Sharma et al., (2014)), в той час як в дослідження авторів увійшли пацієтки з безпліддям різного генезу[169].

Крім того, на різницю в частоті БВ, мабуть, вплинув і часовий проміжок між дослідженнями: в останнє десятиліття простежується чітка тенденція до зростання частоти запальних захворювань органів малого таза та ПСШ, а, отже, й дисбіотичних порушень у піхві.

Критерії відбору пацієнтів до проспективного дослідження для проведення лікування трубно-перитонеального безпліддя із застосуванням ДРТ були такі: пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя; проведена попередня лапароскопічна оклюзія фаллопієвих труб, що перенесли оперативне втручання; не успішні анамнестичні ЕКЗ, що було пов'язано з особливостями лікування; вік пацієнток до 35 років; бажання та можливість брати участь в дослідженні; етнічна однорідність.

Представлені в нашому дослідженні відомості про вік, демонструють сучасні особливості гендерних відносин. За даними Дікке Г.Б., Ерофеевой Л.В. (2013), сучасне соціально-економічний стан у всьому світі робить істотний вплив на життєві пріоритети молоді, вектор яких спрямований в основному на підвищення матеріального благополуччя і не збігається зі створенням сім'ї та народженням дітей [25].

70,0% жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, на момент обстеження, перебувала в повторному шлюбі. Отримані дані є підтвердженням того, що в безплідних шлюбах має місце нестійкість сімейних відносин. На думку Івановой А.Р. (2010), до факторів, що спричиняють негативний вплив на результат лікування безпліддя, відносять психогенні чинники немедичного характеру, в тому числі проблеми в сімейно-шлюбних відносинах [34].

Незалежними факторами ризику, що перешкоджають настанню вагітності в природному циклі у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям слід відносити: обтяжений соматичний анамнез - дитячі інфекційні захворювання (ВШ 2,44, 95% ДІ [1,07 – 5,56], $p=0,03$), захворювання органів травлення (ВШ 28,78, 95% ДІ [7,84 – 105,56], $p<0,0001$), захворювання сечостатевої системи (ВШ 16,62, 95% ДІ [3,67 – 75,23], $p=0,0003$),

захворювання серцево-судинної системи (ВШ 3,86, 95% ДІ [1,19 – 12,44], $p=0,02$) та варикозна хвороба (ВШ 9,62, 95% ДІ [3,05 – 30,40], $p=0,0001$). Неврахування цих факторів може опосередковано призвести до зниження ефективності програм ЕКЗ.

Вивчення контрацептивного поведінки обстежених пацієнток показало, що до моменту встановлення факту безпліддя більшість жінок 60,0 % від вагітності ніколи не оберігалися. На низький рівень знань про контрацепцію вказують безліч дослідників [25]. Слід зазначити, що 41,7 % жінок з трубно-перитонеальним безпліддям вказувала на використання внутрішньоматкового контрацептиву (ВМК). Тривалість використання ВМК була в середньому ($4,9 \pm 1,6$) років. Більше половини пацієнток запобіганню від небажаної вагітності, віддавали перевагу ритм-методу і перерванному статевому акту, тобто використовували низько ефективні методи контрацепції.

Аналіз структури супутніх захворювань репродуктивної системи показав, що, як правило, пацієнтки програми ЕКЗ мали одночасно кілька гінекологічних захворювань. Так, у 80,0 % пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям були посилення на наявність хронічних запальних захворювань додатків, з приводу чого проводилося неодноразове амбулаторне та стаціонарне лікування. Крім того, 30,0 % жінок вказували на хронічний ендометрит в анамнезі. Отримані дані не суперечили результатам дослідження Духіна А.О. і співавт. (2013), який показав, що при трубно-перитонеальному безплідді ознаки хронічних запальних захворювань органів малого таза зустрічаються у 26% - 100% жінок [30].

Гінекологічні операції в анамнезі були у 70,0 % пацієнток з ТПБ. У структурі показів до оперативних втручань переважали трубна вагітність, гідросальпінгс та безпліддя. Пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя найчастіше піддавалися органо-зберігаючим оперативним втручанням на маткових трубах (сальпінгооваріолізис, фімбріопластика, сальпінгостомія), а з групи контролю – діагностичній лапароскопії. Ні в однієї

з жінок, які перенесли реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах, вагітність протягом першого року після оперативного лікування не наступила. Гістероскопія в анамнезі мала місце у 36,7 % обстеженої з ТПБ. На думку Е.В.Вартанян (2012), структурно-функціональні зміни ендометрія мають місце практично у всіх пацієток з безпліддям [14]. Так, при трубно-перитонеальних формах у 100% жінок мають місце склеротичні зміни ендометрія.

Тривалість безпліддя у пацієток варіювала від 3 до 10 років та складала у середньому $(6,2 \pm 1,4)$ роки. Первинне безпліддя мало місце у 26,7%, вторинне безпліддя - у 13,3% жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя. Велика тривалість захворювання обумовлена безуспішним попереднім лікуванням з приводу безпліддя. Багатьма авторами чітко вказується на той факт, що найбільш оптимальним вичікувальним періодом настання вагітності в природному циклі є перший рік після оперативного лікування, у випадках відсутності відновлення вагітності після закінчення даного року необхідно вдаватися до ДРТ [3, 4, 8, 74, 102].

Наше дослідження також продемонструвало, що тривалість вичікувального періоду після оперативних втручань (реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах, консервативної міомектомії, що супроводжувалася відсутністю відновлення фертильності, перевищувала у всіх випадках 4 роки. Отримані дані зайвий раз продемонстрували відомий факт, що затягування прийняття рішення вдатися до ДРТ сприяло не тільки збільшенню порушень стану репродуктивного здоров'я, а й горезвісного збільшення біологічного віку жінки, що укупі знижувало ймовірність успішних спроб ЕКЗ.

Вивчення репродуктивного анамнезу у пацієток, які страждали вторинним безпліддям, показало, що на одну пацієтку доводилося від 1 до 3 вагітностей. З них лише у 15,0 % пацієток з основної клінічної групи, відзначалися пологи як результат вагітності. У 40,0 % пацієток з трубно-перитонеальним вторинним безпліддям був в анамнезі артіфіціальний аборт.

Причому, 20,0 % жінок вказували на післяабортні ускладнення. Достатньо велика частина жінок перший аборт зробили в період, що передує шлюбу: 16 з 24 (66, 7%) - до шлюбу ($p < 0,05$), до 18 років артіфіціальне переривання вагітності зробила кожна третя 33,3 % пацієнтка. Отримані дані наочно відображають сучасну ситуацію в питаннях статевого виховання - відсутність якісної інформації відносно надійної контрацепції, переривання небажаної вагітності хірургічним методом і т.п. Неповнолітні матері, так само як і їх партнери, не мали точного уявлення про методи контрацепції, а в разі настання вагітності 85% дівчат дану вагітність переривають [1, 25, 79, 80].

У 28 (46,7 %) пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям в анамнезі була ектопічна вагітність, що завершилася видаленням труби / труб. Деякі автори вважають, що не вибір обсягу оперативного лікування трубної вагітності (лапароскопічна сальпінгостомія або сальпінгектомія) впливає на відновлення фертильності в майбутньому на стан протилежної маткової труби [3, 38, 73].

Проведене ультразвукове дослідження показало, що кофакторами інфертильності, крім основного фактора, цілком ймовірно могли бути: не діагностована раніше патологія ендометрію (22,0 %); гідросальпінкс (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$), яєчники що мали полікістозну структуру (10,0 %). Y. Song et al. (2012) вказували, що трансвагінальне УЗД має низьку чутливість - 37,04%, високі специфічність - 98,71%, позитивну прогностичну цінність - 90,91% та негативну прогностичну цінність - 81,85% для діагностики внутрішньоматкової патології [122].

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. До того ж, визначалось, що у пацієнток з трубно-перитонеальною формою безпліддя спостерігалось вірогідне зменшення показників ендометріальної перфузії за показниками кольорової доплерометрії (ВШ 5,25, 95% ДІ [1,80 – 15,35], $p=0,002$). У 25,0 % жінок з трубно-перитонеальним безпліддям був сонографічно-виявлений

обмежений фолікулярний резерв (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$). Загально визнано, що тонкий ендометрій (менше 8-8,5 мм на 21-у добу менструального циклу) можливо використовувати як критерій вірогідності несприятливого результату у відношенні імплантації яйцеклітини [Singh N., 2011; Casius A., 2014]. Хоча й деякі дослідники не сприймають до уваги товщину М-ехо, як критерію, що віддзеркалює рецептивність ендометрію, проте підкреслюють важливість оцінки внутрішньо-маткової перфузії та структури ендометрію як критеріїв його функціональної повноцінності [Richter K.S., 2007; Bonilla-Mousoles F., 2013] [184].

Американські дослідники в 2014 р також вивчали вплив товщини ендометрія на частоту настання вагітності у 897 пацієток в програмах ЕКЗ. Було з'ясовано, що висока частота настання вагітності (39%) спостерігалася у пацієток з товщиною ендометрія 9 мм і більше, тоді як у пацієток з товщиною ендометрія менше 9 мм частота настання вагітності склала лише 16% [112, 139].

Проведені гістероскопії, з роздільним діагностичним вишкрібанням цервікального каналу та стінок порожнини матки, на попередньому етапі програми ЕКЗ показали, що частими внутрішньо-матковими знахідками у пацієток з ТПБ були підтверджені морфологічно: гіперплазія ендометрію (42,9 %); хронічний ендометрит (85,7 %), ендометріоз (28,6 %), проте вони не мали статистичної достовірності з жінками контрольної групи, ймовірно за рахунок малої виборки ($n=22$). Отримані нами дані можна порівняти з результатами дослідження Базіной М.І. з співавт. (2013), які показали, що гіперплазія ендометрію у пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям виявляється у 17% обстежених, що, на думку авторів, вимагає більш широкого застосування гістероскопічного дослідження у даних пацієнтів [11].

Ми також повністю згодні з думкою Tu C.H. et al. (2013), які зазначають, що ураження ендометрія є серйозним захворюванням, що занадто обмежує здатність до імплантації, особливо це стосується ситуацій,

які супроводжуються фіброзом або фіброматозом [108,167]. Втрата ендометрієм стовбурових клітин, що знаходяться у базальному шарі, неодмінно викликає проліферацію фіброзної тканини з подальшим формуванням синехій.

Біологічний вік жінки не є достовірним прогностичним ознакою репродуктивного старіння. В останні роки активно вивчалися біомаркери, які допомагають краще охарактеризувати окремі фази цього процесу [41, 57, 60]. Так, С. Fıcioglu et al. (2014 року) вказували, що показники АМГ ≤ 1 нг / мл цілком ймовірно можуть стати предиктором зниження яєчникового резерву, неоптимальної відповіді яєчників на стимуляцію суперовуляції під час проведення програми ЕКЗ [60, 203].

Проведене гормональне дослідження в ранню фолікулярну фазу оваріо-менструального циклу у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям показало, що 25,0 % пацієток мали обмежений фолікулярний резерв. (ВШ 4,11, 95% ДІ [1,10 – 15,29], $p=0,035$), що може передбачати на неадекватну відповідь на стимуляцію суперовуляції.

Визначення рівня прогестерону в II фазу менструального циклу (22-24 добу) свідчило про те, що рівень прогестерону в цілому був низьким, у пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям, склавши в середньому $10,6 \pm 2,4$ нмоль/ л. У 43,0 % обстежених жінок було діагностовано ановуляторний менструальний цикл, НЛФ-синдром - у 53,0 % пацієток. У 34 пацієток з ТБП (56,7 %) друга фаза менструального циклу була неповноцінною. За результатами Галлямовой Е.М. і співавт. (2014 року), частота НЛФ-синдрому у природних циклах досягає 8,1% [81].

У всіх інфертильних жінок було проведено визначення АМГФ в менструальній крові. В цілому, середній рівень АМГФ в досліджуваних групах був достовірно нижче в порівнянні з нормативними показниками (при двофазному менструальному циклі АМГФ - 16 000-70 000 нг / мл) та складав у пацієток з трубно-перитонеальною формою безпліддя $(4026,5 \pm 624,2)$ нг / мл. Ановуляція (АМГФ менш як 2000 нг / мл) було діагностовано

майже у кожній другій пацієнтки з трубно-перитонеальним безпліддям. Більш того, незважаючи на овуляцію, II фаза менструального циклу була неповноцінною (АМГФ 2000-12000 нг / мл). Зіставлення рівня прогестерону в II фазу менструального циклу і рівня АМГФ показало, що продукція АМГФ залежить від рівня прогестерону. Вочевидь, виражений дефіцит продукції АМГФ, який може свідчити, як про дисфункцію ендометріальних залоз так й може бути одним з патогенетичних механізмів імплантаційних невдач в рамках програми ЕКЗ.

Douglas N.C. et al. (2013) вважали, що показник АМГФ є превентором ймовірності імплантації ембріона у реципієнток донорських яйцеклітин при ЕКЗ: АМГФ був вище у реципієнток, які досягли вагітності [124]. Leach R.E. et al. (2012) у своєму дослідженні встановили, що у безплідних пацієнток має місце передчасне збільшення АМГФ в ендометрії у середині секреторною фази оваріо-менструального циклу, що, на думку авторів, свідчило про ранній закриття «вікна імплантації» [153]. Співвідношення показників гормонів АМГ та ФСГ, у сироватці крові з даними УЗД показало, що чутливість ультразвукової оцінки характеру фолікулярного резерву становила 54,8 %.

Етіологічними чинниками порушень біоценозу у піхві пацієнток з трубно-перитонеальною формою безпліддя найбільш частіше були гриби роду *Candida* (18,3 %) та анаеробні мікроорганізми, що мали асоціацію з бактеріальним вагінозом (31,7 %). Вагінальний дисбіоз було визначено у 56,7 % пацієнток з основної клінічної групи (ВШ 5,23, 95% ДІ [2,07 – 13,23], $p=0,0005$).

Незважаючи на те, що інфекційні агенти розглядаються в якості основного етіологічного та «пускового» фактора безпліддя трубно-перитонеального походження, за різними оцінками тільки в 39-76 % випадків вдається виявити збудник інфекційного процесу [44, 45, 162]. Припускають, що антиген персистуючої інфекції «запускає» імунну відповідь, який далі реалізується, як реакція гіперчутливості уповільненого типу [44]. За даними

Краснопільського В. І. та співавт., спектр мікроорганізмів, виявлених при ПЛР-діагностики вмісту порожнини матки у пацієток з безпліддям, включає в себе: хламідіоз - у 14,9% випадків, генітальний герпес - в 33,6%, уреоплазмоз - в 37,8%, мікоплазмоз - в 11,6%, ЦМВ - у 18,9% випадків [28, 30, 49, 90].

Рудакова Е.Б. і співавт. при мікробіологічному дослідженні вмісту порожнини матки пацієток з невдачами ЕКЗ у 76,0 % випадків виявляли збудник інфекційного процесу, в тому числі *Enterococcus fecalis* - 20%, *Staphylococcus spp.* - 16%, *Ureaplasma urealyticum* - 24%, ВПГ - 12%, ЦМВ - 8%. У більшості випадків вони спостерігали асоціації мікроорганізмів. У 24% пацієток проведене дослідження не дозволило виявити збудник [30, 44, 49].

Як зазначалося, для успішної імплантації потрібна синхронізація між ембріоном та ендометрієм, при випередженні розвитку ендометрія більш ніж на 3 доби вагітність не настає [81, 139].

У дослідженні А. Tavaniotou і співавт. (2001) показали, що в ендометрії стимульованих циклів відбувається асинхронне дозрівання залоз та стромы, при цьому строма більш ніж на 2 дні випереджає дозрівають залоз [139]. Таким чином, ендометрій в стимульованих циклах характеризується невідповідністю дня циклу і асинхронним дозріванням залоз і стромы.

Дослідження багатьох авторів вказують на те, що в стимульованих циклах ЕКЗ часто спостерігається дефіцит прогестерону, який обумовлений аспірацією частини клітин гранульози під час пункції [8, 47, 143]. Недостатнє вироблення ендogenous прогестерону знижує ймовірність імплантації, а також стає причиною більш частого виникнення ранніх викиднів. Заповнення дефіциту гормону, на думку багатьох авторів, є умовою ефективного лікування безпліддя методом ЕКЗ [59, 143]. Застосування препаратів прогестерону в разі недостатності ЛФ, в тому числі в I триместрі вагітності, сприятливо впливає на фертильність, допомагає запобігти розвитку викидня і передчасних пологів. Ефективність підтримки ЛФ залежить від моменту початку, дози і виду застосовуваних препаратів, а також шляхів їх введення

[22, 182, 185].

Враховуючи все вище вказане, нами була запропонована схема прегравідарної підготовки пацієнткам з трубно-перитонеальною формою безпліддя напередодні їх включення в програму допоміжних репродуктивних технологій, а саме до стандартної схеми Вітаміна Е в дозі 200мг/добу та Фолієвої кислоти 400-500мкг/добу та калія йодид 200мкг/добу нами було запропоновано призначити сухий депротеїнізований гемодериват крові телят («Актовегін») в дозі 200мг 3 рази в день перед їжею строком на 40днів, а також продукт протеолізу плаценти великої рогатої худоби («Інфламафертин») – 30,0мг (2,0мл) в/м через день в кількості 10 ін'єкцій в менструальному циклі напередодні включення пацієнтки в програму ЕКЗ.

Також нами була зроблена спроба оцінити ефективність застосування різних режимів прогестагенів у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям. Пацієнткам був запропонований прийом препарату екзогенного прогестагену починаючи у день триггеру овуляції (30 пацієток) та у добу проведення трансвагінальної пункції фолікулів (30 пацієток).

Аналіз показників фолікулогенезу і раннього ембріогенезу показав, що кількість аспірованих фолікулів достовірно відрізнялося між групами. Трубно-перитонеальна форма безпліддя мала суттєвий вплив на показники раннього ембріогенезу, ми відзначали достатньо високий показник не отримання зрілих ооцитів та ембріонів (33,3%). Призначення екзогенного прогестерону у добу введення триггеру овуляції мало статистично-вірогідну перевагу за показниками кількості зрілих ооцитів ($10,1 \pm 0,5$) та бластоцист ($9,8 \pm 0,3$), над призначенням аналогічного препарату у термін пункції фолікулів ($6,2 \pm 0,3$) та ($4,6 \pm 0,6$) відповідно.

З урахуванням оптимальної відповіді яєчників на індуктори овуляції в обох групах проспективного дослідження, в порожнину матки здійснювався перенос якісних ембріонів, у першій групі – ($2,1 \pm 0,5$), у другій групі – ($1,8 \pm 0,4$). Нами не було виявлено статистично-вірогідних відмінностей за кількістю в порожнину матки ембріонів. Трансфер ембріонів у порожнину

матки було здійснено у 60 (100%) пацієнок з трубно-перитонеальною формою безпліддя.

У переважній більшості (87,5 %) проводився перенесення ембріонів в порожнину матки на п'яту добу культивування, коли ембріони досягали стадії бластоцисти. Крім того, частота настання вагітності вище при перенесенні п'ятиденних ембріонів в порівнянні з триденними (65,4 % та 46,7 % відповідно) [81, 98].

Загальна частота настання вагітності серед усіх пацієнок складала 48,3%. Певною мірою більш низька ефективність ЕКЗ може пояснюватися достовірно частіше зустрічається у пацієнок бактеріального вагінозу. За даними А.С. Анкирская з співавт. (2004), бактеріальний вагіноз знижує ефективність ЕКЗ практично в 3 рази в порівнянні з нормоценозом. Автори вважають, що це пов'язано зі створенням на тлі дисбіозу піхви умов для інфікування ендометрія умовно-патогенними мікроорганізмами та порушення балансу в системі цитокінів, що є одним з важливих ланок ембріон-материнської взаємодії. Е.А. Кремлева з співавт. (2010) вивчали стан вагінальної мікрофлори та цитокіновий статус вагінального вмісту у пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям в залежності від результатів ЕКЗ і виявили зв'язок несприятливих наслідків ЕКЗ у даного контингенту жінок з дефіцитом лактофлори піхви.

Оцінка частоти настання клінічної вагітності в стимульованому циклі показала, що вагітність настала у 33,3% пацієнок. У жінок, які отримували прогестаген у добу триггеру овуляції, простежувалася статистично-достовірна тенденція до збільшення частоти настання вагітності, при порівнянні з обстеженими пацієнтками, які отримували даний препарат у добу пункції фолікулів (ВР 0,67, 95% ДІ [0,46 – 0,97], P = 0,04). У пацієнок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, I клінічної групи також визначалось достовірне збільшення частоти настання вагітності двійнею 8 випадків (26,7%), у порівнянні з пацієнтками II клінічної групи, які отримували прогестаген у добу пункції – 2 (6,7%) (ВР 0,76, 95% ДІ [0,62 – 0,99], P = 0,04).

Подальша оцінка перебігу даної вагітності показала, що 66,7 % вагітностей в групі жінок, які приймали прогестаген у добу пункції, перервалася на ранніх термінах гестації (викидень, що не відбувся (33,35 %) та самовільний викидень (33,35 %)). У той же час в групі пацієнок, які отримували вказаний препарат у добу триггеру овуляції, ранні репродуктивні втрати рідше - у 21,3 % (ВР 0,32 при 95% ДІ [0,10 – 1,02], P = 0,053).

У групі вагітних жінок із анамнестичним трубно-перитонеальним безпліддям, відбувалося значне витіснення лактобактерій із заміною їх переважно анаеробними мікроорганізмами. Значну роль у формуванні та підтримці дисбалансу вагінальної мікробіоти відігравали анаеробні мікробні асоціації.

У переважній більшості у жінок, які приймали прогестаген у добу триггеру овуляції, клінічна вагітність у рамках програми ЕКЗ завершилася пологами живим плодом у 10 (71,4%) випадках, при загальному показнику по групі – 33,3%. У жінок, які отримували вказаний препарат у добу пункції фолікулів, пологи живим плодом мали місце лише у 2 (33,35%) випадках з клінічною вагітністю, при загальному показнику по групі – 6,7% (ВР 0,43, 95% ДІ [0,16 – 1,17], P = 0,098).

McAvey B. et al. (2011) прийшли до висновку, що в циклах, де отримано п'ять і менше ооцитів метафази II, було статистично значуще зниження ймовірності зачаття та розродження живою дитиною, в порівнянні з циклами, де отримано шість та більше зрілих ооцитів [156]. Отримані нами результати дозволяють констатувати, що збільшення кількості отриманих зрілих яйцеклітин є незалежною змінною, що пов'язано зі збільшенням живородження [73].

В цілому, показано, що прийом прогестаген у добу триггеру овуляції не впливає на кількість аспірованих фолікулів, ооцитів, проте спостерігалася статистично-вірогідна перевага призначення прогестерону в день введення триггеру овуляції за показниками кількості отриманих зрілих та якісних ооцитів та значно більшу кількість та якість ембріонів і відповідно

бластоцист. Призначення екзогенного прогестерону у день триггеру овуляції мало також статистично значущі відмінності по показникам частоти настання біохімічної вагітності та імплантацій у порівнянні з початком використання прогестерону у добу пункції фолікулів. Також відзначалась статистична вірогідність по кількості діагностовано клінічної вагітності та багатоплідді у пацієнток, що розпочали застосування прогестерону у добу триггеру овуляції.

Початок прийому прогестерону сприяє повноцінній інвазії трофобласта та якісній імплантації, що визначає успішний результат вагітності: ранні репродуктивні втрати були діагностовані майже достовірно рідше (OR 0,32, 95% ДІ [0,10 – 1,02], P = 0,053); частота народжень живим плодом - у 71,4 %, проти 33,35 %, у пацієнток, які отримували прогестерон у добу пункції фолікулів.

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 %) пацієток 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 пацієток (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 пацієток, 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 α 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье и безопасность страны. *Новая аптека*. 2009. № 3. С. 10-11.
2. Адамян Л.В., Козаченко А.В., Кондратович Л.М. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез (Обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013. №6. С. 7-13.
3. Адаптационные возможности организма женщин с трубно-перитонеальным бесплодием после реконструктивно-пластических операций и эфферентной терапии/ Бакуридзе Э.М. и др. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 7/1. С. 25-29.
4. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010. №1. С. 68-74.
5. Архангельский В.Н. Рождаемость и репродуктивное поведение в современной России, их детерминация. *Внутриутробный ребенок и общество. Роль пренатальной психологии в акушерстве, неонатологии, психотерапии, психологии и социологии* : мат. Всемирного конгресса. М., 2007. С. 30-32.
6. Бабенко О.М. Особенности анамнеза женщин с бесплодием и предшествующими операциями на придатках матки. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013. Т. 18. № 1. С. 38-41.
7. «Бедный» овариальный ответ в программах ЭКО/ Тетерина И.В. и др. *Акуш. и гинек.* 2013. №9. С. 4-12.
8. Бесплодие трубного происхождения: клинический анализ успехов и неудач программы ЭКО/ Онищенко А.С. и др. *Проблемы репродукции*. 2013. № 2. С. 57-62.
9. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению/ Кулаков В.И. и др. : под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд.

испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.

10. Бесплодный брак: практ. рук-во : под ред. чл. кор. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки. Донецк, 2012. 384 с.

11. Богданова М.А. Эффективность гистеросальпингографии и гистероскопии при выявлении внутриматочной патологии на стадии подготовки к ЭКО. *Аспирантский вестник поволжья*. 2013. №1-2. С.79-81.

12. Бойко В.В., Евтушенко Д.А. Способ профилактики спайкообразования у ранее оперированных больных на органах брюшной полости. *Инновации в науке*. 2013. №25. С.177-181.

13. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции. *Проблемы репродукции*. 2010. Том 16, №5. С.13-23.

14. Вартамян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 34с.

15. Вдовиченко Ю.П., Бульваренко И.П. Бесплодие у женщин с гиперандрогенией сочетанного генеза: диагностика и тактика лечения. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. 2013. № 5 (29). С.38-43.

16. Владимирова И.В., Калинина Е.А., Донников А.Е. Молекулярно-генетические маркеры как прогностические факторы овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акуш. и гинек.* 2014. №3. С.16-20.

17. Влияние коррекции биоценоза влагалища на снижение частоты осложнений индуцированной беременности/ Калинкина О.Б. и др. *Медицина: достижения и перспективы* : мат. науч.-практ. конф., посвящ. 100-ию Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина. Самара, 2008. С. 209-213.

18. Влияние травматичности оперативного вмешательства на репродуктивную функцию при удалении эндометриоидных кист яичников/ Дофман М.Ф. и др. *Репродуктивный потенциал России: Версии и контраверсии* : тез. докл. VI Общерос. науч.-практ. семинара. М., 2013. С. 25.

19. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза/ Бурлев В.А. и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011. Т.10, №3. С.64-70.
20. Генитальные инфекции/ Стрижаков А.Н. и др. М.: МЕДпресс, 2003. 134 с.
21. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI века/ Тулупова М.С. и др. *Вестник РУДН*. 2011. № 5. С.280-283.
22. Готт М.Ю. Эффективность предгравидарной подготовки пациенток, перенесших внематочную беременность. *Вестник РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология*. 2013. №5. С.109-113.
23. Державна служба статистики України. URL : <http://ukrstat.gov.ua>
24. Диагностические возможности эхографического исследования в определении распространенности спаечного процесса в малом тазу/ Дубинская Е.Д. и др. *Врач*. 2012. №1. С.84-87.
25. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи. *Акуш. и гинек.* 2013. №12. С.96-101.
26. Дифференцированный подход к терапии пациенток с бактериальным вагинозом/ Спиридонова Н.В. и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 9, № 2. С. 72-78.
27. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Роль хламидийной инфекции в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (клиническая лекция). *Гинекология*. 2013. Т. 15, № 5. С. 21-24.
28. Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки (этиология, патогенез, диагностика, профилактика) : автореф. дис.... док. мед. наук. М., 2012. 35 с.
29. Дубровина С.О. Патогенез, значение и профилактика перитонеальных спаек в оперативной гинекологии. *Гинекология*. 2012. Т. 14, № 3. С. 70-74.
30. Духин А.О., Любешкина В.А., Тараскина Е.В. Хронические

воспалительные заболевания органов малого таза: контрарверсии сегодняшнего дня. *Вестник РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология*. 2013. №5. С. 201-209.

31. Евтушенко Д.А. Профилактика спаечного процесса у больных, оперированных на органах брюшной полости. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2013. Т.14. №4. С. 459-461.

32. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16, № 1. С. 18-22.

33. Захаренко О.С., Юзько А.М., Захаренко Л.В. Роль антимюллерового гормона в оценке овариального резерва при бесплодии, ассоциированном с малыми формами генитального эндометриоза. *Здоровье женщины*. 2012. №5 (71). С. 152.

34. Иванова А.Р. Медико-психологические особенности женщин во время лечения бесплодия: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2010. С. 24.

35. Исамухамедова М.А., Шамсиева Л.Э. Возможности ультразвукового мониторинга и определение гормонального профиля в диагностике женского бесплодия эндокринного характера. *Медицинская визуализация*. 2013. № 1. С. 70-79.

36. Кавтеладзе Е.В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций : дис. ...канд. мед. наук. М., 2014. 190 с.

37. Калинин О.Б., Мельников В.А. Обоснование необходимости коррекции биоценоза влагалища женщин с эндокринным бесплодием с целью снижения частоты осложнений индуцированной беременности. *Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины* : мат. республик. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 2007. С. 216-218.

38. Квициани К.Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2010. С. 19.

39. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе/ Курило Л.Ф. и др. *Проблемы репродукции*. 2006. Т.12, №3. С. 53-59.
40. Комплексное лечение трубно-перитонеального бесплодия после реконструктивно-пластических операций/ Бакуридзе Э.М. и др. *Врач*. 2009. № 2. С. 56-58.
41. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации : автореф. дисс...докт.мед.наук. Москва, 2012. 48 с.
42. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242 с.
43. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием восстановления методов естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 376 с.
44. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными ВЗОМТ: проблемы и решения. *Проблемы репродукции*. 2008. Спец. вып. С. 290-291.
45. Кремлева Е.А., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Микрoэкологическое состояние вагинального биотопа пациенток, оппозитных по фертильности в программе ЭКО. *Медицинский альманах*. 2010. № 4. С. 95-97.
46. Кузьмин А.В., Линде В.А. Результаты контролируемой стимуляции овуляции после сальпингэктомии и функциональной хирургии гидросальпинксов. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013. № 3 (45). С. 66-68.
47. Кулаков В.И., Серов В.Н. Медицинские аспекты репродукции: пути их решения. *Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра* : мат. XVI междунар. конф. РАРЧ. Ростов н/Д., 2006. С. 61-62.

48. Лапароскопическая хирургия как альтернативный метод лечения женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза/ Яковлева Н.В. и др. *Политравма*. 2006. № 3. С. 25-29.
49. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Челнокова Н.Н. Фармакотерапия неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Акуш. и гинек.* 2013. №9. С. 79-83.
50. Лечение и профилактика спаечного процесса при трубно-перитонеальном бесплодии/ Мананникова Т.Н. и др. *Эндоскопическая хирургия*. 2012. Т. 18, № 2. С. 31-37.
51. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника : рук. для врачей. М., 2000. 632 с.
52. Лызикова Ю.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия. *Охрана материнства и детства*. 2010. № 2(16). С. 80-83.
53. Лысенко О.В., Смирнова И.В. Современные варианты поддержки лютеиновой фазы в циклах контролируемой индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. 2013. № 4 (28). С. 106-113.
54. Манюхина И.А. Органосохраняющие операции при острых гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки : автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2011. С. 21.
55. Мендель Н.А. Профилактика спайкообразования и рецидивов острой непроходимости кишечника: доказательные исследования. *Хирургия Украины*. 2012. № 3 (43). С. 85-91.
56. Милованов А.П., Кириченко А.К. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии. *Архив патологии*. 2010. №1. С. 3-6.
57. Мишиева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва : автореф. дис.... док.мед.наук. Москва, 2008. 46с.
58. Морозова А.В., Ищенко А.И. Результаты экстракорпорального

оплодотворения после оперативных вмешательств на придатках матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6, № 4. С. 66-71.

59. Мусаева М.Г.К. Оптимизация подготовки пациенток с бесплодием при неудавшихся попытках вспомогательных репродуктивных технологий : автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2009. С. 21.

60. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. М. : МЕДпресс-информ, 2012. 80 с.

61. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг. *Пробл. репродукции*. 2004. Т. 10, № 1. С. 39-43.

62. Нестеров М.И., Магомедов А.М., Рамазанов М.Р. Способ предупреждения спаечной болезни в брюшной полости после хирургических операций. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 4-3. С. 569-571.

63. Опарин И.С. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения распространенных форм наружного генитального эндометриоза : автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2013. С. 20.

64. Особенности менструальной функции пациенток, прибегающих к ЭКО/ Целкович Л.С. и др. *Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья* : сб. науч. тр., посвящ. 30-летию образования каф. акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ. Самара : Офорт, 2013. С. 249-251.

65. Подольський В.В. Клініко-епідеміологічна характеристика жінок фертильного віку з безпліддям - мешканок промислового регіону України. *Перинатологія і педіатрія*. 2015. № 1 (61). С. 36-41.

66. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Кичигина Е.Л. Микрoэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта. *Шейка матки и вульвовагинальные болезни* : междунар. междисциплинарный форум. М. : StatusPraesens, 2012. С. 68-70.

67. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и

обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции/ Базина М.И. и др. *Акуш. и гинек.* 2013. №10. С. 46-50.

68. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века/ Табеева Г.И. и др. *Акуш. и гинек.* 2013. №12. С. 16-21.

69. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.

70. Профилактика спаечного процесса после гинекологических операций/ Попов А.А. и др. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012. № 3. С. 24-30.

71. Профилактика спаечной болезни брюшной полости в раннем послеоперационном периоде/ Ступин В.А. и др. *Вестник РАЕН.* 2014. № 1. С. 114-119.

72. Профилактика спаечной болезни брюшной полости- современное состояние проблемы/ Восканян С.Э. и др. *Вестн. хир.* 2011. Т. 170, № 5. С. 93-96.

73. Радзинский В.Е., Алиев И.А. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контраверсий. *Акушерство и гинекология.* 2006. № 1. С. 60-62.

74. Радзинский В.Е., Лапина Н.В., Оразмурадова Л.Д. Отдаленные результаты хирургического лечения трубной беременности. *Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина.* 2007. № 5. С. 210-216.

75. Ранние сроки беременности : под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Status Praesens, 2009. 480 с.

76. Рациональные подходы к лечению трубно-перитонеального бесплодия/ Адамян Л.В. и др. *Проблемы репродукции.* 2009. № 4. С. 24-27.

77. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения/ Митюрин Е.В. и др. *Акуш. и гинек.* 2014. №2. С. 14-20.

78. Рождаемость и планирование семьи в России: история и перспективы : под ред. Троицкой И.А., Авдеева А.А. М., 2011. Вып. 18. 177 с.

79. Семятов С.М. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях : автореф. дис....док.мед.наук. Москва, 2009. 54 с.
80. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза : диагностические критерии и принципы лечения. *Русский медицинский журнал*. 2011. Т. 19, № 1. С. 46-50.
81. Современные подходы к ведению лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения/ Галлямова Е.М. и др. *Акуш. и гинек.* 2014. №1. С. 15-22.
82. Сударикова Е.Г., Билимова С.И., Бызова Т.Е. Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010. № 2. С. 49-51.
83. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с.
84. Тактические вопросы профилактики и лечения спаечной болезни/ Филенко Б.П. и др. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 2 (46). С. 40-43.
85. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные особенности лечения ИППП. *Гинекология*. 2008. № 3. С. 14–16.
86. Транскрипционные и морфологические особенности предимплантационного эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности/ Радзинский В.Е. и др. *Вестник РУДН. Серия «Медицина». Акушерство и гинекология*. 2010. №6. С. 9-17.
87. Трубное бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение/ Коновалова А.В. и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011. № 2. С. 75-78.
88. Фаннуш Р., Бабенко О.М. Клиническая характеристика женщин с бесплодием и операциями на яичниках в анамнезе. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013. Т. 18., № 2. С. 59-61.

89. Фаннуш Р., Бабенко О.М. Эффективность стимуляции суперовуляции в программах ВРТ у женщин с предшествующими оперативными вмешательствами на придатках матки. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013. Т. 18. № 1. С. 51-54.

90. Федоренко И.И., Фадеев М.Ю. Роль хламидийной инфекции в развитии трубно-перитонеального фактора бесплодия. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2012. Т. 10., № 3. С. 33-35.

91. Фрейк Т. Рождаемость в России и Германии: сходства и различия. *Демоскоп Weekly*. 2010. С. 421-422.

92. Целесообразность проведения профилактической сальпингэктомии у женщин с гидросальпинксом перед экстракорпоральным оплодотворением/ Айзикович И.В. и др. *Вестник Новосибирского государственного университета. Сер.: Биология, клиническая медицина*. 2007. Т. 5, № 3. С. 125-128.

93. Читанава Ю.С., Духин А.О., Опарин И.С. Современные представления о спайкообразовании и методах профилактики после хирургических вмешательств на органах малого таза. *Вестник РУДН*. 2012. № 5. С. 525-531.

94. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік. : за ред. О. Квіташвілі; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К., 2015. 460 с.

95. Этапная персонифицированная реабилитация в профилактике необратимой инфертильности пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий/ А.М. Чулкова и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014. № 1(143). С. 179-183.

96. Юзько О.М., Юзько Т.А. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. *Жіночий лікар*. 2010. №2 (28). С. 30-34.

97. Юзько О.М., Юзько Т.А. Подолання безпліддя за допомогою

допоміжних репродуктивних технологій. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2009. №3 (20). С. 50-55.

98. Юзько О.М., Юзько Т.А., Руденко Н.Г. Використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. *Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. С. 321-324.

99. Юзько Т.А. Ефективність запліднення ін вітро при безплідді на фоні дисбіозу піхви та цервікального каналу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2007. №1. С. 130-133.

100. Юренева С.В., Ильина А.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акуш. и гинекол.* 2014. №3. С. 21-27.

101. Яковлева Н.В. Хирургическое лечение трубного бесплодия : проблемы и решения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014. Т. 21, № 1. С. 121-127.

102. Яковлева Н.В., Маринкин И.О. Значение различных методов диагностики в сокращении ее сроков и выборе метода лечения у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Т. 14, № 1. С. 76-80.

103. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study/ Papanikolaou E. G. et al. *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95 (3). P. 1174-1177.

104. A pilot cohort study of granulocyte colonystimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies/ Gleicher N. et al. *Human Reprod.* 2013. Vol.28. P. 172-177.

105. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review/ Khoufache K. et al. *Minerva Endocrinol.* 2012. V.37 (1). P. 75-92.

106. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception/ Nelson S.M. et al. *Human Reproduction*. 2009. Vol. 24, № 4. P. 867-875.

107. Antioxidants for female subfertility/ Showell M.G. et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Aug 5. P. 8 : CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub2.

108. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome?/ Mercé L.T. et al. *Fertil Steril*. 2008. Vol.89. P. 111-117.

109. Asherman syndrome — one century later/ D. Yu et al. *Fertil Steril*. 2008. Vol.89. P. 759-779.

110. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE/ Ferraretti A.P. et al. *Human Reproduction*. 2013. Vol. 28, № 9. P. 2318-2331.

111. Boujenah J., Montforte M., Hugues J.N. Laparoscopy in ART? *Gynecol Obstet Fertil*. 2015. Vol. 43 (9). P. 604-611. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.07.017.

112. Chandra A., Copen C.E., Stephen E.H. Infertility service use in the United States: data from the national survey of family growth, 1982-2010. *Natl Health Stat Report*. 2014. Vol. 73. P. 1-21.

113. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles/ Bosch E. et al. *Human Reprod*. 2010. Vol.25. P. 2092-2100.

114. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles/ Soares S.R. et al. *Fertil Steril*. 2008. Vol.89. P. 491-501.

115. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation/ Vernaevea V. et al. *Gynécobstét Fertil*. 2007. Vol.35. P. 1015-1023.

116. Comparative study of pregnancy outcomes between day 3 embryo transfer and day 5 blastocyst transfer in patients with progesterone elevation/ Li R.R. et al. *J Int Med Res*. 2013. V. 41 (4). P. 1318-1325.

117. Correlation of Endometrial Glycodelin Expression and Pregnancy Outcome in Cases with Polycystic Ovary Syndrome Treated with Clomiphene Citrate Plus Metformin: A Controlled Study/ Selda Uysal et al. *Obstetrics and Gynecology International*. 2015. Vol.2015. H.1-8. P. 1-8. doi:10.1155/2015/278591.

118. Cycle-to-cycle variation in utero-ovarian hemodynamic indices in ovarian stimulation and natural cycles of the same women and its effect on the outcome of assisted reproduction treatment/ Basir G.S. et al. *Fertil Steril*. 2002. Vol.78. P. 1055-1060.

119. Dayal M., Sagar S., Chaurasia A. Anti-mullerian hormone: a new marker of ovarian function. *Obstet Gynaecol India*. 2014. Vol.64, № 2. P. 130-133.

120. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis/ Lemos N. et al. *Fertility and Sterility*. 2008. Vol. 89. P. 1064-1068.

121. Dewailly D., Andersen C.Y., Balen A. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. P. 3370-3385.

122. Diagnostic value of endometrial thickness determined by transvaginal sonography in infertile women with endometrial polyps/ Song Y. et al. *Chin Med J*. 2012. Vol. 125 (13). P. 2279-2283.

123. Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate/ Palomino W.A. et al. *Fertil Steril*. 2005. Vol. 83. P. 587-593.

124. Differential expression of serum glycodelin and insulin-like growth factor binding protein 1 in early pregnancy/ Douglas N.C. et al. *Reprod Sci*. 2013. Vol. 20 (11). P. 1376-1381.

125. Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 37. P. 15-16.

126. Edwards R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online*. 2006. 13. P. 887-904.

127. Effect of body mass index on IVF treatment outcome : an updated systematic review and meta-analysis/ Rittenberg V. et al. *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 23, № 4. P. 421-439.

128. Effect of exogenous estradiol on the results of IVF/ Kornilov N. et al. *Human Reprod*. 1999. Vol. 16. P. 50-52.

129. Effect of salpingectomy on the results of IVF in women with tubal sterility - prospective study/ Mardesić T. et al. *Ceska Gynekol*. 2001. Vol. 66, № 4. P. 259-264.

130. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium/ Takasaki A. et al. *Fertil Steril*. 2010. Vol. 93. P. 1851-1858.

131. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes/ Glujovsky D. et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. 1. CD006359.

132. Endometrial shedding effect on conception and live birth in women with polycystic ovary syndrome / M.P. Diamond, M. Kruger, N. Santoro[et al. *Obstet Gynecol*. 2012. Vol.119. P. 902-908.

133. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation/ Remohí J. et al. *Human Reprod*. 1997. Vol. 12. P. 2271-2276.

134. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization/ Noyes N. et al. *Human Reprod*. 1995. Vol. 10. P. 919-922.

135. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection/ Rinaldi L. et al. *Human Reprod*. 1996. Vol. 11. P. 1538-1541.

136. Endometriosis: diagnosis and management/ Leyland N. et al. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2010. Vol. 32, N 7, suppl. 2. P. 31-32.

137. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study/ Kavanagh K. et al. *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42, № 2. P. 493-503.
138. Estradiol supplementation in intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium/ Demir B. et al. *Gynecol Endocrinol.* 2013. Vol. 29. P. 42-45.
139. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation [Text] / W.G. Ma, H. Song [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2003. – Vol.100. – P.2963—2968.
140. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction/ Basir G.S. et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 19. P. 484-489.
141. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis/ Pacchiarotti A. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. Vol. 172. P. 62-64.
142. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs/ Chen M.J. et al. *J Ass Reprod Genet.* 2006. Vol. 23. P. 337-342.
143. Fleming R., Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online.* 2010. Vol. 21. P. 446-449.
144. Gearhart J., Coutifaris C. In vitro fertilization, the Nobel Prize, and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2011. Elsevier Inc. 8. P. 12-15.
145. Gleicher N., Kim A., Weghofer A. Toward a better understanding of functional ovarian reserve: AMH (AMHo) and FSH (FSHo) hormone ratios per retrieved oocyte. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 3. P. 995-1004.
146. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril.* 2011. Vol. 95 (2123). P. e13-e17.
147. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women/ Bentin-Ley U. et al. *Eur J Obstet Gynecol*

Reprod Biol. 2011. Vol. 156, № 1. P. 60-66.

148. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer/ Seppälä M. et al. *European Journal of Endocrinology.* 2009. Vol. 160. P. 121-133.

149. Glycodelin is present in pinopodes of receptive-phase human endometrium and is associated with down-regulation of progesterone receptor B/ Stavreus-Evers A. et al. *Fertility and Sterility.* 2006. Vol. 85 (6). P. 1803-1811.

150. Glycodelin suppresses endometrial cell migration and invasion but stimulates spheroid attachment/ So K.H. et al. *Reprod Biomed Online.* 2012. Vol. 24, №6. P. 639-645.

151. Gonen Y., Casper R.F. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Human Reprod.* 1990. Vol. 5. P. 670-674.

152. Gougeon A. All about follicles. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2010. Vol. 38, № 6. P. 394.

153. High throughput, cell typespecific analysis of key proteins in human endometrial biopsies of women from fertile and infertile couples/ Leach R.E. et al. *Hum Reprod.* 2012. V. 27, №3. P. 814-828.

154. Holness N. A global perspective on adolescent pregnancy. *Int J Nurs Pract.* 2014. Mar 26. doi: 10.1111/ijn.12278.

155. How endometrial secretomics can help in predicting implantation/ Berlanga O. et al. *Placenta.* 2011. Vol. 32, N 3. P. 271-275.

156. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better?/ McAvey B. et al. *Fertil Steril.* 2011. V. 96 (2). P. 332-335.

157. Human reproduction: current status/ Izzo C.R. et al. *Rev Assoc Med Bras.* 2015. Vol. 61 (6). P. 557-559. doi: 10.1590/1806-9282.61.06.557.

158. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer/ Zhang X. et al. *Fertil Steril.* 2005. Vol. 83. P. 336-340.

159. Jose-Miller A.B., Boyden J.W., Frey K.A. Infertility. *American family physician*. 2007. Vol. 75, № 6. P. 849-856.
160. Juneau C., Bates G.W. Reproductive outcomes after medical and surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012. V. 55 (2). P. 455-460.
161. Kalra S.K., Ratcliffe S.J., Dokras A. Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate. *Fertil Steril*. 2013. V. 100 (1). P. 208-213.
162. Land J.A., den Hartog J.E. Chlamydia antibody testing in subfertile women. *Drugs Today (Barc)*. 2006. № 42 (Suppl. A). P. 35-42.
163. Laparoscopy: as a first line diagnostic tool for infertility evaluation/ Jain G. et al. *J Clin Diagn Res*. 2014. Vol. 8 (10). P. OC01-2. doi: 10.7860/JCDR/2014/9822.4929.
164. Lazzeri L., Luisi S., Petraglia F. Progestins for the treatment of endometriosis: an update. *J. Endometriosis*. 2010. Vol. 2, N 4. P. 169-181.
165. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI/ Polyzos N.P. et al. *Reprod Biomed Online*. 2013. Dec 4. pii: S1472-6483(13)00626-3. doi:10.1016/j.rbmo.2013.11.010.
166. Male infertility and its causes in human/ Miyamoto T. et al. *Adv Urol*. 2012. 2012. 384520. doi: 10.1155/2012/384520.
167. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device/ Tu C.H. et al. *Med Hypotheses*. 2013. V. 81 (3). P. 394-396.
168. Meiotic recombination in human oocytes/ Cheng E.Y. et al. *PLoS Genet*. 2009. V. 5 (9). P. e1000661.
169. Microbiota and pelvic inflammatory disease/ Sharma H. et al. *Semin. Reprod. Med*. 2014. Vol. 32(1). P. 43-49.
170. Models Predicting Success of Infertility Treatment: A Systematic Review/ Zarinara A. et al. *J Reprod Infertil*. 2016. Vol. 17 (2). P. 68-81.
171. Mosalanejad L., Parandavar N., Abdollahifard S. Barriers to infertility

treatment: an integrated study. *Glob J Health Sci.* 2013. V.6 (1). P. 181-191.

172. NICE Clinical Guideline. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. P. 1-555.

173. Okohue J.E., Onuh S.O., Ikimalo J.I. Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility. *Niger. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 16, № 2. P. 207-210.

174. Ombelet W. Is global access to infertility care realistic? The Walking Egg Project. *Reprod Biomed Online.* 2014. Vol. 28 (3). P. 267-272.

175. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles/ Steward R. G. et al. // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101 (4). P. 967-973.

176. Opposite Influence of Light and Blindness on Pituitary-Gonadal Function/ Bellastella A. et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014. Vol. 4. P. 205.

177. Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: salpingectomy versus nonsalpingectomy/ Lin Y.J. et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20, № 5. P. 637-641.

178. Paulson R.J. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011. Vol. 96. P. 530-535.

179. Posadzka E., Jach R., Pityński K. Ovarian reserve assessment in women with different stages of pelvic endometriosis. *Ginekol Pol.* 2014. Vol. 85, № 6. P. 446-450.

180. Positive Chlamydia trachomatis serology result in women seeking care for infertility is a negative prognosticator for intrauterine pregnancy/ Keltz M.D. et al. *Sex Transm. Dis.* 2013. Vol. 40, № 11. P. 842-845.

181. Pregnancy Intentions among Expectant Adolescent Couples/ Lewin A. et al. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014. pii: S1083-3188(13)00298-2. doi: 10.1016/j.jpag.2013.09.012.

182. Preovulatory progesterone rise during ovarian stimulation for IVF/ Kasum M. et al. *Gynecol Endocrinol.* 2013. V. 29 (8). P. 744-748.

183. Rangel P.L., Gutierrez C.G. Reproduction in hens: Is testosterone necessary for the ovulatory process? *Gen Comp Endocrinol.* 2014. pii: S0016-6480(14)00114-2. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.03.040.

184. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyststage embryos/ Richter K.S. et al. *Fertil Steril.* 2007. Vol. 87. P. 53-59.

185. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity/ Devroey P. et al. *Trends Endocrinol Metabol.* 2004. Vol. 15. P. 84-90.

186. Reproductive outcomes after operative laparoscopy of patients with tubal infertility with or without hydrosalpinx/ Li X. et al. *Chin Med J.* 2014. Vol. 127 (3). P. 593-594.

187. Ried K., Alfred A. Quality of life, coping strategies and support needs of women seeking Traditional Chinese Medicine for infertility and viable pregnancy in Australia: a mixed methods approach. *BMC Womens Health.* 2013. V. 13, №1. P. 17.

188. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial/ Mol F. et al. *Lancet.* 2014. Jan 31. pii: S0140-6736(14)60123-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9.

189. Seasonal variability in the fertilization rate of women undergoing assisted reproduction treatments [Text] / D.P. Braga, A. Setti, R.de C. Figueira [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2012. - Vol.28(7). – P.549-552.

190. Sills E.S., Alper M.M., Walsh A.P. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 146, №1. P. 30-36.

191. Silva G.M., Diniz A.L., Neto B.M. Number of antral follicles and the success of in vitro fertilization: a multivariate analysis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014. Vol. 23. P. 123-134.

192. Stephen E.H., Chandra A., King R.B. Supply of and demand for assisted reproductive technologies in the United States: clinic- and population-

based data, 1995-2010. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105 (2). P. 451-458. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.007.

193. Study of two strategies to induce follicular wave emergence for assisted reproductive treatments (ART)-a preliminary trial/ Bianchi P.H. et al. *J Assist Reprod Genet*. 2015. Vol. 32 (4). P. 543-549. doi: 10.1007/s10815-015-0432-3.

194. Szafarowska M., Jerzak M. Ovarian aging and infertility. *Ginekol. Pol*. 2013. Vol. 84, № 4. P. 298-304.

195. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle/ Check J.H. et al. *Fertil Steril*. 1993. Vol. 59. P. 72-75.

196. The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization/ Ezra Y. et al. *Fertil Steril*. 1994. Vol. 62. P. 108-112.

197. The prevalence and outcome of asymptomatic chlamydial infection screening among infertile women attending gynecological clinic in ibadan, South west Nigeria/ Morhason-Bello I. et al. *Ann. Med. Health Sci. Res*. 2014. Vol. 4, № 2. P. 253-257.

198. Török P., Major T. New methods for the ambulatory evaluation of female infertility. *Orv Hetil*. 2013. V. 154 (33). P. 1287-1290.

199. Tran N.D., Cedars M.I., Rosen M.P. The role of anti-müllerian hormone (AMH) in assessing ovarian reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96, № 12. P. 3609-3614.

200. Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility / Fanchin R. et al. *Fertil Steril*. 2001. Vol. 76. P. 994-998.

201. Vural B., Cakiroglu Y., Vural F. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch Gynecol. Obstet*. 2014. Vol.289, № 6. P. 1355-1361.

202. Wang Y.A., Farquhar C., Sullivan E.A. Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient programme. *Hum Reprod*.

2012. V. 27 (1). P. 118-125.

203. Which cut-off value of serum anti-Müllerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis/ Ficicioglu C. et al. *Gynecol Endocrinol.* 2014. Feb 28. [Epub ahead of print].

204. Wise P.M., Gerhold L.M., Cashion A.B. Neuroendocrine modulation of menopause: evolution of our thinking. *Hormones, Age and Cancer* : Berstein L.M. (Ed). St.Petersburg: Nauka, 2005. P. 94-111.

205. World Health Organization WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen ; Fifth ed. 2010. 271 p.

206. Young K., Fisher J., Kirkman M. Women's experiences of endometriosis: a systematic review and synthesis of qualitative research. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2014. Sep 2. [Epub ahead of print].

207. Zhao W.H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014. Vol. 77, № 3. P. 169-175.