

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КОЗИРА ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЙВНА**

УДК 616.233/.24-002.2-007.63+616.12-008.331.1]-07-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЖІНОК З  
МАТКОВИМ ФАКТОРОМ БЕЗПЛІДДЯ

за спеціальністю 222 «Медицина»

галузь знань – 22 охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Олександра КОЗИРА

Науковий керівник: М. В. Медведєв, д. мед. н., професор, професор кафедри  
акушерства та гінекології ДДМУ

м. Дніпро — 2024

## АНОТАЦІЯ

*Козира О. С. Індивідуалізація ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя.* — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство і гінекологія». — Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. — Дніпро, 2024.

Питання безпліддя завжди було основною проблемою репродуктивної медицини. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), безпліддя є специфічним захворюванням, а враховуючи його значну поширеність, дану нозологію слід розглядати як соціальну проблему світового рівня. На сьогодні безпліддя є досить поширеним явищем, на яке страждають більш ніж 186 млн людей у всьому світі, що підтверджується даними ВООЗ, яка вказує на світову поширеність безпліддя на рівні 48 млн подружніх пар та 186 млн осіб. За існуючими прогнозами в майбутньому кількість випадків безпліддя буде тільки зростати, тому комплексна діагностична оцінка безплідності має вирішальне значення задля досягнення поліпшення цільових результатів профілактики та лікування. Найбільш поширеними є маткові фактори безпліддя (AUF1), які перешкоджають імплантації ембріона чи завершенню вагітності. Враховуючи етіологічні особливості безпліддя жінок із AUF1, усиновлення та сурогатне материнство довгий час були єдиними двома варіантами доступними таким жінкам задля материнства, але останнім часом з розвитком медицини для них з'явилися більш розширені можливості. З огляду на дані визначення, вивчення можливостей оптимізації лікування жінок із AUF1 є актуальним напрямом сучасних наукових досліджень, а дана проблематика ще й на сьогодні залишається однією з найбільш актуальних для світової медицини. Окрім цього, є нагальне питання подальшого дослідження оптимізації терапії безпліддя таких

жінок для розробки діагностичних і прогностичних критеріїв. Також, діагностичне значення індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок із АУФІ є актуальним і пріоритетним напрямком медицини для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв прогнозування живонародження у таких жінок.

Дослідження було проведено за допомогою ретроспективного і проспективного методів збору інформації протягом 2020–2023 рр.

Проспективне когортне дослідження на базі товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «Родинне джерело» та включало 123 жінки із безпліддям, які пройшли лікування методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ): середній вік 34,4 роки, з діапазоном від 26 до 45 років. З усіх обстежених 93 пацієнтки мали повторні невдалі спроби імплантації та були поділені на три досліджувані групи: 1 група – пацієнтки, які проходили лікування з використанням генетично нетестованих ембріонів за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію до переносу, 2 група – пацієнтки, що проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію; 3 група – пацієнтки, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу та визначення вікна імплантації з подальшою модифікацією стимуляційного протоколу підготовки ендометрію, відповідно до результату дослідження ендометрію. Інші 30 пацієнток – група контролю (ГК) мали першу спробу запліднення *in vitro* (ЗІВ), яка була проведена з використанням генетично нетестованих ембріонів, за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію.

Всіх пацієнтів проспективного етапу дослідження було обстежено відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р., локального клінічного протоколу «Повторні невдачі імплантації» та рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології. Серед обстежених проспективно

жінок первинне непліддя було ідентифіковано як домінуюча форма безпліддя, з частотою 73,3% (1 група), 66,7% (2 група), 82,8% (3 група), та 90,0% (ГК) –  $\chi^2=5,552$ ;  $p=0,136$ . За умови підписання відповідної інформованої згоди групи порівняння й ГК сформовано відповідно до визначених критеріїв включення та виключення.

Для підготовки ендометрію та визначення вікна імплантації використовували замісну гормональну терапію. Пацієнткам зі встановленим зсувом вікна імплантації (3 група) повторну спробу програми ЕКЗ було проведено з урахуванням індивідуальних особливостей вікна імплантації. Пацієнтки 1 та 2 груп й КГ пройшли лікування методом ЕКЗ за фіксованим протоколом підготовки ендометрію (ембріотрансфер проведено на 6-й день застосування прогестинів).

Для оптимізації статистичного аналізу оцінки якості ембріонів та її впливу на результати програм ЕКЗ було використано класифікацію Стамбульського консенсусу 2011 р. Ембріонам гарної та топової якості пацієнтів 2 та 3 груп було проведено передімплантаційну генетичну діагностику.

На етапі ретроспективного дослідження методом суцільної вибірки було виокремлено 279 амбулаторних карт пацієток програм ЕКЗ з повторними невдалими спробами імплантації за період 2015–2020 рр. у клініці репродуктивної медицини. Надалі нами було сформовано дві досліджувані групи: 206 пацієток із зміщенням періоду вікна імплантації (1 група) та 73 пацієтки без зсуву вікна імплантації (2 група).

Проведене дослідження цілковито відповідає існуючим міжнародним та вітчизняним біоетичним нормам і правилам (Нюрнберзький кодекс і Гельсінська декларація, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, положення ВООЗ та Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародний кодекс медичної етики, Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., тощо). Усі жінки визначали добровільну участь у дослідженні й повну конфіденційність отриманої інформації та приймали участь у дослідженні

цілковито за власним бажанням із відповідним особистим підписанням інформованої згоди.

Відповідно до мети та завдань дослідження воно було проведено в декілька етапів: «Визначення та формування дизайну дослідження» та формування досліджуваних груп», «Медико-анамнестичний, клініко-інструментальний і клініко-лабораторний етапи дослідження», «Визначення кореляційно-регресійних взаємозалежностей і розробка прогностичного алгоритму».

Отримані у ретроспективному дослідженні результати достовірно вказували на домінуючу форму первинного непліддя в обох групах було (77,0% (71,0-82,5) – 1 група та 80,8% (71,1-89,0) – 2 група,  $p>0,05$ ). Вірогідно було визначено значний відсоток чоловічого фактору у структурі причин безплідного шлюбу (39,8% (33,2-46,6) в 1 та 35,6% (25,1-46,9) в 2 групі,  $p>0,05$ ). При цьому, ми визначили найбільш вагомий вплив серед жіночих факторів ановуляції (відповідно 1 та 2 групи 25,7% (20,0-31,9) та 35,6% (25,1-46,9),  $p>0,05$ ) і трубно-перитонеального фактору (відповідно 27,2% (21,3-33,5) та 24,7% (15,5-35,1),  $p>0,05$ ).

Також, ретроспективно було підтверджено значний відсоток комбінування декількох факторів непліддя (52,2% (45,4-59,1) в 1 та 47,9% (36,6-59,4) в 2 групі,  $p>0,05$ ), що визначало негативний вплив на успішність результату в циклах ДРТ і високу поширеність гінекологічних захворювань (відповідно 75,3% (68,7-81,3) і 75,0% (64,4-84,3),  $p>0,05$ ), серед яких більшістю визначалися ЗЗОМТ (відповідно 26,7% (20,9-32,9) та 27,4% (17,9-38,1),  $p>0,05$ ) та ендометріоз тієї чи іншої локалізації (відповідно 17,0% (12,2-22,4) і 21,9% (13,3-32,1),  $p>0,05$ ).

За ретроспективною оцінкою гормонального гомеостазу вірогідно ( $p>0,05$ ) відзначено знижені та підвищені рівні наступних гормонів серед жінок 1 та 2 груп: ФСГ (відповідно 5,4% (1,7-10,9) і 6,5% (0,7-17,6) та майже у кожній п'ятій пацієнтки в обох ретроспективних групах) і ЛГ (відповідно 3,2% (0,6-7,7) і 3,1% (0,0-11,8) та 14,9% (8,5-22,8) і 15,6% (5,3-30,0)).

При виконання зсуву вікна імплантації вірогідно ( $p<0,001$ ) було

констатовано більш довший оптимальний день ембріотрансферу в 1 групі (8,2±0,1 доба) порівняно з 2 (6,3±0,1 доба) та значно пізніший термін першого ембріотрансферу (відповідно 7,3±0,1 і 6,4±0,1 день).

За ретроспективною оцінкою біохімічної вагітності після досліджуваної спроби ЕКЗ було визначено високий відсоток її розвитку (відповідно 1 та 2 група 63,1% (56,4-69,6) і 67,1% (56,0-77,4),  $p>0,05$ ), після якої відповідно у 59,2% (52,5-65,8) і 57,5% (46,1-68,6) випадків ( $p>0,05$ ) було зафіксовано клінічну вагітність та діагностовано завмерлу (відповідно 9,2% (5,7-13,5) і 16,4% (8,9-25,8),  $p>0,05$  випадків).

Проспективно під час аналізу різних факторів безпліддя було визначено статистично значущі відмінності у випадку трубно-перитонеального фактору та констатовано вірогідно високу поширеність (90,0%) комбінованого безпліддя в 1 групі та невірогідну ( $\chi^2=0,233$ ,  $p = 0,342$ ) в 2 та 3 (відповідно 86,7% та 82,8%).

Вірогідно проспективно у структурі гінекологічної захворюваності констатовано переважання ендометріозу та значної частки захворювань інфекціями, що передаються статевим шляхом (53,3%, 30,0%, 20,7% і 23,3% відповідно 1, 2 та 3 групи й ГК).

За проспективною оцінкою гормонального гомеостазу було оцінено знижені та підвищені рівні наступних гормонів серед жінок 1, 2, 3 та ГК: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ): відповідно 23,3%, 26,7%, 37,9% і 13,3% й 10,0%, 20,0%, 3,4% та 16,7% й лютеїнізуючий гормон (ЛГ): відповідно 23,2%, 10,0%, 44,8% і 6,7% та 6,7%, 13,3%, 0,0% та 13,3%) та пролактину (Прл): відповідно 16,7%, 13,3%, 28,6% і 16,7%.

Проспективно у пацієток 3 групи оптимальний день підсадки ембріону для яких за результатами скануючої електронної мікроскопії склав 8,0 [8,0; 8,5] в наслідок встановленого зміщення вікна імплантації. Для пацієток 1, 2 та ГК перенос ембріонів відбувся на шосту добу підтримки лютеїнової фази за відсутності інформації щодо вікна імплантації.

За результатами проведеного кореляційно-регресійного аналізу серед жінок

1 групи було визначено наявність вірогідних ( $p < 0,05$ ) кореляційних взаємозалежностей між збільшенням частоти вторинного непліддя та часткою випадків із встановленою біохімічною вагітністю ( $r = 0,15$ ) і завмерлою вагітністю ( $r = 0,23$ ); поміж часткою первинного непліддя та вищеназваними показниками ( $r = -0,15$  та  $r = -0,23$  відповідно). Було констатовано вірогідні ( $p < 0,05$ ) кореляції між зростанням частоти імунологічного фактору безпліддя та збільшенням кількості плодів ( $r = -0,21$ ) й показником росту живонародженого новонародженого ( $r = -0,28$ ); поміж частотою випадків ендокринного непліддя та частотою встановлення клінічної вагітності ( $r = 0,15$ ) та живонародженням ( $r = 0,18$ ); між зростанням частоти комбінованого непліддя та частотою встановлення клінічної вагітності ( $r = 0,23$ ) й живонародженням ( $r = 0,14$ ); поміж часткою комбінованого непліддя та пологів, що завершилися народженням живої доношеної дитини ( $r = -0,23$ ); між зростанням частки виявлених випадків гінекологічних захворювань та зниженням частоти випадків завмерлої вагітності ( $r = -0,18$ ).

Було визначено наявність вірогідних ( $p < 0,05$ ) кореляційних взаємозалежностей між зростанням частоти випадків доброякісних захворювань молочної залози та зменшенням частоти випадків зареєстрованої клінічної вагітності ( $r = -0,16$ ); поміж збільшенням частоти ускладнень під час вагітності та пологів і часткою виявлених патологічних змін ендометрію (гіперпластичних процесів ( $r = 0,26$ ) і поліпу ендометрію ( $r = 0,26$ )); між часткою випадків діагностованого синдрому Ашермана та завмерлої вагітності ( $r = 0,14$ ); поміж зростанням рівнів гомоцистеїну та збільшенням частки випадків зареєстрованої клінічної вагітності ( $r = 0,28$ ); між зростанням рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і живонародженням доношеної дитини ( $r = 0,30$ ) та родорозрішенням *per vias naturalis* ( $r = 0,26$ ); поміж рівнем ТТГ та часткою оперативних пологів ( $r = -0,26$ ); між низьким рівнем натуральних кілерів (NK)-клітин та збільшенням частки випадків багатоплідної вагітності ( $r = 0,21$ ) і між високим показником натуральних кілерів й збільшенням випадків консервативного родорозрішення ( $r = 0,27$ ) та часткою випадків оперативного родорозрішення ( $r = -0,27$ ).

Було зафіксовано вірогідні ( $p < 0,05$ ) кореляції частоти випадків нормозооспермії і зменшення кількості плодів ( $r = -0,29$ ), олігозооспермії і збільшення ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,29$ ), типу стимуляційного протоколу (за яким була проведена контрольованої оваріальної стимуляції) з агоністами гонадотропних релізінг-гормонів (ГнРГ) і частотою випадків настання клінічної вагітності ( $r = -0,15$ ) та частотою живонародження ( $r = -0,16$ ), застосування протоколу із антагоністами ГнРГ і кількістю плодів ( $r = 0,22$ ).

Було визначено, що факт переносу ембріонів в цикл контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) із агоністами ГнРГ вірогідно ( $p < 0,05$ ) корелював із збільшенням кількостей плодів ( $r = 0,20$ ), а факт повторних КОС зі зміною протоколу стимуляції – з частотою ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,26$ ), як і використання природнього модифікованого протоколу з кількістю плодів ( $r = 0,20$ ). Констатовано вірогідні ( $p < 0,05$ ) кореляційні взаємозалежності між збільшенням кумулятивного показнику перенесених ембріонів у циклах ЕКЗ й частотою ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,28$ ), поміж товщиною ендометрію в день призначення препаратів прогестерону в циклі підготовки ендометрію і частотою живонародження ( $r = -0,24$ ) та частотою народження дітей жіночої ( $r = 0,30$ ) та чоловічої ( $r = -0,34$ ) статі.

Зафіксовано вірогідні ( $p < 0,05$ ) кореляції між віком пацієнток на час ембріотрансферу та частотою ускладнень під час вагітності і пологів ( $r = 0,26$ ), поміж введенням гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ) в порожнину матки у циклі підготовки ендометрію і зростом та вагою новонароджених дітей ( $r = -0,32$  та  $r = -0,26$  відповідно), між зростанням частоти переносу ембріону гарної якості та зростанням частоти настання біохімічної ( $r = 0,22$ ) і клінічної ( $r = 0,17$ ) вагітностей та збільшенням кількості плодів ( $r = 0,20$ ) й частоти живонародження ( $r = 0,20$ ), поміж використанням ембріонів задовільної та поганой якості і зниженням частоти настання біохімічної вагітності ( $r = -0,15$ ) та між другим днем переносу ембріонів і частотою завмирання вагітності ( $r = 0,34$ ).

В кінцевому результаті було сформовано рівняння моделі прогнозування пологів: ймовірність пологів =  $1,936 + [1,014, \text{ якщо процедура була Preimplantation genetic screeningo (PGS) ембріонів без урахування вікна імплантації}] + [1,742, \text{ якщо процедура була PGS ембріонів з урахуванням вікна імплантації}] - [1,860, \text{ якщо безпліддя є вторинним}] - [1,891, \text{ якщо присутній чоловічий фактор}]$ . Отримані класифікаційні параметри розробленої моделі мають гарні характеристики: при значенні моделі  $-4,4710$  чутливість становить  $100,0\%$ , а специфічність –  $2,6\%$ . Для значення моделі  $2,700$  відповідними показниками є  $6,1\%$  чутливість і  $97,4\%$  специфічність. Оптимальне порогове значення для моделі визначено як  $-1,2435$ , що забезпечує чутливість  $95,9\%$  і специфічність  $30,8\%$ .

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у тому, що автором:

- Поглиблені наукові знання щодо особливостей розуміння структури причин повторних невдалих спроб імплантації, а саме оцінка ембріонального фактору та імплантаційних факторів, в тому числі з боку ендометрію, як середовища імплантації .

- Отримано нові наукові дані щодо ролі вікна імплантації в рамках програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а точніше екстракорпорального запліднення.

- Визначено характер морфофункціональних змін епітеліоцитів ендометрію в середній лютеїновій фазі менструального циклу та взаємозв'язок із потенціалом до імплантації ембріону.

- Досліджено ефективність різних стратегій переносу ембріонів в циклі ЕКЗ у жінок із зміщеним вікном імплантації.

- Розроблено модель прогнозування живонародження у жінок із повторними невдалими спробами імплантації з чутливістю  $95,9\%$ .

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у тому, що:

- Оцінено ефективність визначення вікна імплантації для оптимізації діагностики причин та лікування повторних невдалих спроб ембріотрансферу.

- Встановлено ідентичність ефективності стратегій, таких як подвійний асинхронний перенос ембріонів у циклі підготовки ендометрію до ембріотрансферу, та перенос ембріонів у оптимальний день прогестинової підтримки відповідно до результатів дослідження вікна імплантації.

- Розроблено матрицю кореляцій антропометричних та анамнестичних характеристик, факторів безпліддя, показників гормонального гомостазу, маркерів антифосфоліпідного синдрому (АФС), аутоімунних захворювань, органічної патології матки, включаючи ендометрій, показників спермограми партнера, попередніх анамнестичних спроб з показниками ефективності проведеного лікування методом ЕКЗ та антропометричними показниками народжених дітей, що може бути корисним для планування тактики лікування безпліддя методами ДРТ.

- Сформовано модель прогнозування живонародження для пацієток із повторними невдалими спробами імплантації (RIF), що може бути корисним у практиці.

Результати дослідження впроваджено в роботу ТОВ «Клініка репродукції людини «Альтернатива» вул. Героїв УПА 73, м. Львів, ТОВ «КЛІНІКА ДОКТОРА МЕДВЕДЕВА» 49000, Україна, м. Дніпро, вул. Святослава Хороброго, 60, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Ключові слова:** *безпліддя, ембріотрансфер, матковий фактор безпліддя, піноподії, жінки, зсув вікна імплантації, екстракорпоральне запліднення, патологія ендометрію, невдалі спроби ембріотрансферу.*

## ANNOTATION

*Kozyra O. S. Individualization of embryo transfer in the treatment of women with uterine factor infertility.*

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine", specialization "Obstetrics and Gynecology" – Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine – Dnipro, 2024.

The issue of infertility has always been the main problem of reproductive medicine. As defined by the World Health Organization (WHO), infertility is a specific disease, and given its significant prevalence, this nosology should be considered as a world-class social problem. Today, infertility is quite common, affecting more than 186 million people worldwide, which is confirmed by WHO data, which indicates the global prevalence of infertility at the level of 48 million married couples and 186 million individuals. According to existing forecasts, the number of infertility cases will only increase in the future, so a comprehensive diagnostic assessment of infertility is crucial to achieve an improvement in the target outcomes of prevention and treatment. The most common are uterine factors of infertility (AUFU), which prevent embryo implantation or pregnancy completion. Given the etiology of infertility in women with AUFU, adoption and surrogacy for a long time have been the only two motherhood options available to such women, but recently with the development of medicine more expanded opportunities have emerged for them. Given these definitions, the study of the possibilities of optimizing the treatment of women with AUFU is an actual direction of modern scientific research, and this problem still remains one of the most relevant for world medicine. In addition, there is an urgent issue of further research on the optimization of infertility therapy for such women to develop diagnostic and prognostic criteria. Also, the diagnostic significance of embryo transfer individualization in the treatment of women with AUFU is an urgent and priority area of medicine for the development of prognostic and diagnostic criteria for predicting live birth in such women.

The study was conducted using retrospective and prospective methods of

information collection during 2020-2023.

Prospective cohort study on the basis of a limited liability company (LLC) “Rodyne Dzherelo” and included 123 women with infertility who who have undergone in vitro fertilization (IVF): average age 34.4 years, with a range of 26 to 45 years. Of all those examined, 93 patients had repeated unsuccessful implantation attempts and were divided into three study groups: Group 1 - patients who were treated using genetically untested embryos according to the standard fixed protocol for preparing the endometrium for transfer, Group 2 - patients who were treated using euploid embryos after preimplantation genetic screening standard fixed endometrial preparation protocol; Group 3 - patients who were treated with euploid embryos after preimplantation genetic screening and determination of the implantation window with subsequent modification of the stimulation protocol for endometrial preparation, in accordance with the result of the endometrial study. The remaining 30 control group (CG) patients had their first in vitro fertilization (IVF) attempt, which was performed using genetically untested embryos, according to the standard fixed endometrial preparation protocol.

All patients of the prospective stage of the study were examined in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787 dated 09.09.2013, the local clinical protocol “Povtorni nevdachy implantacii” ["Repeated implantation failures"] and the recommendations of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Among prospectively examined women, primary infertility was identified as the dominant form of infertility, with a frequency of 73.3% (Group 1), 66.7% (Group 2), 82.8% (Group 3), and 90.0% (CG) -  $\chi^2 = 5.552$ ;  $p=0,136$ . Subject to the signing of the relevant informed consent, the comparison and control groups were formed in accordance with the defined inclusion and exclusion criteria.

Hormone replacement therapy was used to prepare the endometrium and determine the implantation window. For patients with established implantation window shift (Group 3), a repeated attempt of the IVF program was carried out taking into account the individual characteristics of the implantation window. Patients of Groups 1

and 2 and CG underwent IVF treatment according to a fixed protocol for endometrial preparation (embryotransfer was performed on day 6 of progesterin use).

To optimize the statistical analysis of embryo quality assessment and its impact on the results of IVF programs, the 2011 Istanbul Consensus classification was used. Embryos of good and top quality from patients of Groups 2 and 3 underwent preimplantation genetic diagnosis.

At the stage of the retrospective study, 279 outpatient records of IVF programmes patients with repeated unsuccessful implantation attempts for the period 2015-2020 in the clinic of reproductive medicine were allocated by the method of continuous sampling. Subsequently, there were formed two study groups: 206 patients with a shift in the period of the implantation window (Group 1) and 73 patients without a shift in the implantation window (Group 2).

The conducted research fully complies with the existing international and domestic bioethical norms and rules (Nuremberg Code and the Declaration of Helsinki, International Guidelines on the Ethics of Biomedical Research, the Belmont Report, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, WHO and the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), the International Code of Medical Ethics, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, etc.). All women declared voluntary participation in the study and the complete confidentiality of the information received and participated in the study entirely of their own free will with the corresponding personal signing of informed consent.

In accordance with the goals and objectives of the study, it was carried out in stages: "Definition and formation of research design and formation of the study groups", "Medical-anamnestic, clinical-instrumental and clinical-laboratory stages of research", "Determination of correlation-regression interdependencies and development of a prognostic algorithm."

The results obtained in a retrospective study significantly indicated the dominant form of primary infertility in both groups was (77.0% (71.0-82.5) - Group 1 and 80.8%

(71.1-89.0) – Group 2,  $p > 0.05$ ). A significant percentage of the male factor in the structure of the causes of infertile marriage was plausible determined (39.8% (33.2-46.6) in Group 1 and 35.6% (25.1-46.9) in Group 2,  $p > 0.05$ ). At the same time, there was determined the most significant influence among female factors of anovulation (respectively, Groups 1 and 2 25.7% (20.0-31.9) and 35.6% (25.1-46.9),  $p > 0.05$ ) and tube-peritoneal factor (respectively 27.2% (21.3-33.5) and 24.7% (15.5-35.1),  $p > 0.05$ ).

Also, a significant percentage of the combination of several infertility factors was retrospectively confirmed (52.2% (45.4-59.1) in Group 1 and 47.9% (36.6-59.4) in Group 2,  $p > 0.05$ ), which determined the negative impact on the success of the outcome in ART cycles and the high prevalence of gynecological diseases. (respectively 75.3% (68.7-81.3) and 75.0% (64.4-84.3),  $p > 0.05$ ), among which pelvic inflammatory disease (PID) was determined by the majority (respectively 26.7% (20.9-32.9) and 27.4% (17.9-38.1),  $p > 0.05$ ) and endometriosis of various localizations (respectively 17.0% (12.2-22.4) and 21.9% (13.3-32.1),  $p > 0.05$ ).

According to the retrospective assessment of hormonal homeostasis, there were markedly ( $p > 0.05$ ) decreased and increased levels of the following hormones among women in Groups 1 and 2: FSH (respectively 5.4% (1.7-10.9) and 6.5% (0.7-17.6) and almost every fifth patient in both retrospective groups) and LH (respectively 3.2% (0.6-7.7) and 3.1% (0.0-11.8) and 14.9% (8.5-22.8) and 15.6% (5.3-30.0)).

When performing an implantation window shift, there was a significantly ( $p < 0.001$ ) longer optimal embryotransfer day in Group 1 ( $8.2 \pm 0.1$  days) as compared to Group 2 ( $6.3 \pm 0.1$  days) and a much later period of the first embryotransfer ( $7.3 \pm 0.1$  and  $6.4 \pm 0.1$  days, respectively).

According to the retrospective assessment of biochemical pregnancy after the IVF attempt being studied, a high percentage of its development was determined (respectively Groups 1 and 2 63.1% (56.4-69.6) and 67.1% (56.0-77.4),  $p > 0.05$ ), after which, respectively, in 59.2% (52.5-65.8) and 57.5% (46.1-68.6) of cases ( $p > 0.05$ ) a clinical pregnancy were recorded and a frozen pregnancy was diagnosed (respectively

9.2% (5.7-13.5) and 16.4% (8.9-25.8),  $p > 0.05$  cases).

Prospectively, during the analysis of various infertility factors, statistically significant differences were determined in the case of tube-peritoneal factor and a plausible high prevalence (90.0%) of combined infertility in group 1 and non-probable ( $\chi^2 = 0.233$ ,  $p = 0.342$ ) in 2 and 3 (86.7% and 82.8%, respectively) were stated.

Plausible prospectively, in the structure of gynecological morbidity, the predominance of endometriosis and a significant proportion of sexually transmitted infections (53.3%, 30.0%, 20.7% and 23.3%, respectively, of Groups 1, 2 and 3 and GC) was stated.

According to the prospective assessment of hormonal homeostasis, decreased and increased levels of the following hormones were estimated among women 1, 2, 3 and HA: follicle-stimulating hormone (FSH): respectively 23.3%, 26.7%, 37.9% and 13.3% and 10.0%, 20.0%, 3.4% and 16.7% and luteinizing hormone (LH): respectively 23.2%, 10.0%, 44.8% and 6.7% and 6.7%, 13.3%, 0.0% and 13.3%) and prolactin (Prl): respectively 16.7%, 13.3%, 28.6% and 16.7%.

Prospectively, in patients of Group 3, the optimal day of embryo transplantation for which, according to the results of scanning electron microscopy, was 8.0 [8.0; 8.5] as a consequence of the established displacement of the implantation window. For patients in Groups 1, 2 and CG, embryo transfer occurred on the sixth day of luteal phase maintenance in the absence of information on the implantation window.

According to the results of the correlation-regression analysis among women in Group 1, the presence of probable ( $p < 0.05$ ) correlations between an increase in the frequency of secondary infertility and the proportion of cases with established biochemical pregnancy ( $r = 0.15$ ) and frozen pregnancy ( $r = 0.23$ ) was determined; between the proportion of primary infertility and the above indicators ( $r = -0.15$  and  $r = -0.23$ , respectively). Plausible ( $p < 0.05$ ) correlations were found between an increase in the frequency of the immunological factor of infertility and an increase in the number of fetuses ( $r = -0.21$ ) and an indicator of the growth of a live-born neonate ( $r = -0.28$ ); between the incidence of endocrine infertility and the frequency of establishing clinical

pregnancy ( $r = 0.15$ ) and live birth ( $r = 0.18$ ); between the increase in the frequency of combined infertility and the frequency of clinical pregnancy ( $r = 0.23$ ) and live birth ( $r = 0.14$ ); between the share of combined infertility and childbirth, which ended with the birth of a living full-term child ( $r = -0.23$ ); between an increase in the proportion of detected cases of gynecological diseases and a decrease in the incidence of frozen pregnancy ( $r = -0.18$ ).

The presence of plausible ( $p < 0.05$ ) correlation relationships between an increase in the incidence of benign breast disease and a decrease in the incidence of reported clinical pregnancy was determined ( $r = -0.16$ ); between the increase in the frequency of complications during pregnancy and childbirth and the proportion of detected pathological changes in the endometrium (hyperplastic processes ( $r = 0.26$ ) and endometrial polyps ( $r = 0.26$ )); between the proportion of cases of diagnosed Asherman syndrome and frozen pregnancy ( $r = 0.14$ ); between an increase in homocysteine levels and an increase in the proportion of reported clinical pregnancies ( $r = 0.28$ ); between the growth of thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and the live birth of a full-term baby ( $r = 0.30$ ) and the delivery of per vias naturalis ( $r = 0.26$ ); between the TSH level and the proportion of operative births ( $r = -0.26$ ); between low levels of natural killer (NK) cells and an increase in the proportion of cases of multiple pregnancy ( $r = 0.21$ ) and between a high rate of natural killer and an increase in cases of conservative delivery ( $r = 0.27$ ) and the proportion of cases of operative delivery ( $r = -0.27$ ).

There were plausible ( $p < 0.05$ ) correlations of the incidence of normozoospermia and a decrease in the number of fetuses ( $r = -0.29$ ), oligozoospermia and an increase in complications during pregnancy and childbirth ( $r = 0.29$ ), a type of stimulation protocol (according to which controlled ovarian stimulation was carried out) with agonists of gonadotropic releasing hormones (GnRH) and incidence of clinical pregnancy ( $r = -0.15$ ) and live birth rate ( $r = -0.16$ ), protocol application with GnRH antagonists and number of fetuses ( $r = 0.22$ ).

It was determined that the fact of embryo transfer to the cycle of controlled ovarian stimulation (COS) with GnRh agonists plausible ( $p < 0.05$ ) correlated with an

increase in the number of fetuses ( $r = 0.20$ ), and the fact of repeated COS with a change in the stimulation protocol - with the frequency of complications during pregnancy and childbirth ( $r = 0.26$ ), as well as the use of natural modified protocol with number of fetuses ( $r = 0.20$ ). The plausible ( $p < 0.05$ ) correlation between the increase in the cumulative indicator of transferred embryos in IVF cycles and the frequency of complications during pregnancy and childbirth ( $r = 0.28$ ), between the thickness of the endometrium on the day of progesterone administration in the endometrial preparation cycle and the frequency of live birth ( $r = -0.24$ ) and the frequency of female ( $r = 0.30$ ) and male ( $r = -0.34$ ) births.

There were plausible ( $p < 0.05$ ) correlations between the age of patients at the time of embryotransfer and the incidence of complications during pregnancy and childbirth ( $r = 0.26$ ), between the introduction of granulocytic colony-stimulating factors (G-CSF) into the uterine cavity in the endometrial preparation cycle and the growth and weight of newborn babies ( $r = -0.32$  and  $r = -0.26$ , respectively), between an increase in the frequency of transfer of a good quality embryo and an increase in the frequency of biochemical onset ( $r = 0.22$ ) and clinical ( $r = 0.17$ ) pregnancies and increased number of fetuses ( $r = 0.20$ ) and live birth rate ( $r = 0.20$ ), between the use of embryos of satisfactory and poor quality and a decrease in the incidence of biochemical pregnancy ( $r = -0.15$ ) and between the second day of embryo transfer and pregnancy fading rate ( $r = 0.34$ ).

As a result, the equation of the birth prediction model was formed: probability of delivery =  $1,936 + [1,014 \text{ if the procedure was Preimplantation genetic screening (PGS) of embryos without taking into account the window of implantation}] + [1,742 \text{ if the procedure was PGS of embryos taking into account the window of implantation}] - [1,860 \text{ if infertility is secondary}] - [1,891 \text{ if male factor is present}]$ . The obtained classification parameters of the developed model have good characteristics: with a model value of  $-4.4710$ , the sensitivity is  $100.0\%$ , and the specificity is  $2.6\%$ . For a model value of  $2,700$ , the corresponding indicators are  $6.1\%$  sensitivity and  $97.4\%$  specificity. The optimal threshold for the model is defined as  $-1.2435$ , which provides

a sensitivity of 95.9% and a specificity of 30.8%.

**The scientific novelty** of the results obtained is that the author:

- In-depth scientific knowledge on the peculiarities of understanding the structure of the causes of repeated unsuccessful attempts at implantation, namely the assessment of the embryonic factor and factors from the female body, including the endometrium, as an implantation medium.

- New scientific data have been obtained on the role of the implantation window within the framework of the assisted reproductive technology (ART) program, or rather in vitro fertilization.

- The nature of morphofunctional changes of endometrial epitheliocytes in the middle luteal phase of the menstrual cycle and their correlation with the potential for embryo implantation have been determined.

- The effectiveness of various embryo transfer strategies in the IVF cycle for women with a displaced implantation window has been investigated.

- A model for predicting live birth in women with repeated unsuccessful attempts at implantation with a sensitivity of 95.9% has been developed.

**The practical significance of the results obtained** is that:

- The effectiveness of determining the implantation window was evaluated to optimize the diagnosis of the causes and treatment of repeated unsuccessful attempts of embryotransfer.

- The identity of the effectiveness of strategies, such as double asynchronous transfer of embryos in the endometrial preparation cycle to the embryotransfer, and transfer of embryos to the optimal day of progestin support in accordance with the results of the implantation window study, has been established.

- A matrix of correlations of anthropometric and anamnestic characteristics, infertility factors, hormonal hemostasis indicators, markers of antiphospholipid syndrome (API), autoimmune diseases, organic pathology of the uterus, including endometrium, partner's spermogram indicators, previous anamnestic attempts with efficacy indicators of IVF treatment and anthropometric indicators of born children,

which can be useful for planning infertility treatment tactics using ART methods.

- A model for predicting live birth for patients with repeated failed implantation attempts (RIF) has been formed, which can be useful in practice.

The results of the study were introduced into the work of the Clinic of Human Reproduction "Alternative" LLC. 73 Heroyiv UPA Str., Lviv, "DOCTOR MEDVEDEV CLINIC " LLC, 60 Svyatoslav Khorobroho Str., Dnipro, Ukraine, 49000, which is confirmed by the relevant implementation acts.

**Keywords:** *infertility, embryo transfer, uterine infertility factor, foams, women, implantation window shift, in vitro fertilization, endometrial pathology, unsuccessful embryo transfer attempts.*

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Козира О. С., Медведєв М. В. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя (огляд літератури) // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021. № 1. С. 80–86. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.1236>
2. Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108> (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).
3. Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study // Sci Med Sci. - 2024. - № 1(58). - P. 13–26. DOI: [https://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/296672](https://journals.uran.ua/sr_med/article/view/296672) (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз, визначені предиктори та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).
4. Козира О.С., Медведєв М.В. Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси народження живої дитини у пацієнток з повторними невдачами імплантації // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – №2(171). – С. 31-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.31> (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз, визначені предиктори та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ .....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ МЕДИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ БЕЗПЛІДДЯ .....	34
1.1 Медико-епідеміологічні характеристики поширеності безпліддя....	35
1.2. Поширеність маткових факторів ризику розвитку безпліддя .....	38
1.3 Лікувально-діагностична тактика ведення жінок із матковим фактором безпліддям.....	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	55
2.1 Програмно-методологічний апарат дослідження.....	56
2.2 Загальна характеристика обстежених жінок і застосованих методів лікування безпліддя .....	59
2.3 Методологічний апарат дослідження .....	64
2.3.1 Медико-анамнестичні, клініко-лабораторні та клініко- інструментальні методи дослідження.....	66
2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки результатів дослідження.....	74
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРАТЕГІЇ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗСУВУ ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ В ПРОГРАМІ ЕКЗ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	77
3.1 Характеристика досліджених показників ретроспективних груп ....	77
3.2 Кореляційний аналіз.....	93
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРАТЕГІЇ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗСУВУ ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ НА	

	22
РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ В ПРОГРАМІ ЕКЗ (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) .....	104
4.1 Характеристика досліджених показників проспективних груп .....	104
4.2 Особливості морфогенезу піноподій у пацієнтів із зміщенням вікна імплантації.....	127
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ЖИВОНАРОДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПОВТОРНИМИ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ В ПРОГРАМАХ ЕКЗ .....	131
5.1 Визначення найбільш вірогідних предикторів живонародження в групах досліджених показників .....	131
5.2 Моделі прогнозування живонародження .....	141
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	163
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ .....	190

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ**

- АМГ – антимюллеровий гормон.
- АСАТ – антиспермальні антитіла.
- АТПО – антитіла до пероксидази щитоподібної залози.
- АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну.
- АФС – антифосфоліпідний синдром.
- ВМІ – внутрішньоматкова інсемінація.
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.
- ВШ – відношення шансів.
- ГК – група контролю.
- Г-КСФ – гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори.
- ГнРГ – гонадотропні релізінг-гормони.
- ГФР – гранулоцитарний фактор росту.
- ДДМУ – Дніпровський державний медичний університет.
- ДІ – довірчі інтервали.
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології.
- ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення.
- ЗГТ – артифіціальний протокол.
- ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу.
- ЗІВ – запліднення *in vitro*.
- ІМТ – індекс маси тіла.
- ІПСШ – Інфекції, що передаються статевим шляхом.
- ІФА – імуноферментний аналіз.
- КОС – контрольована оваріальна стимуляція.
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- Me – медіана.
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я.
- МРТ – магнітно-резонансна томографія.

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

Прл – пролактин.

СЕМ – скануюча електронна мікроскопія.

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.

США – Сполучені Штати Америки.

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю.

ТТГ – тиреотропний гормон.

УЗД – ультразвукове дослідження.

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон.

AUFI – маткові фактори безпліддя.

CAIS – complete androgen insensitivity syndrome (синдром повної андрогенної нечутливості).

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology (Європейська асоціація репродукції людини та ембріології).

ICSI – intracytoplasmic sperm injection (інтрацитоплазматичне введення сперми).

MAR – Mixed Antiglobulin Reaction (змішана антиглобулінова реакція).

NK – натуральні кілери.

PGS – Preimplantation genetic screening (передімплантаційна генетична діагностика).

PRP – endometrial plasma therapy (плазмотерапія ендометрію).

PSIPR – primary and secondary infertility prevalence rate (рівень поширеності первинного та вторинного безпліддя).

QL – Lower quartile (нижній квартиль).

RIF – recurrent implantation failure (невдалі спробі імплантації).

TESA – Testicular Sperm Aspiration (аспірація сперміїв з тканини яєчка).

UQ – Upper quartile (верхній квартиль).

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми.** Питання безпліддя завжди було основною проблемою репродуктивної медицини. За визначенням ВООЗ, безпліддя є специфічним захворюванням, а враховуючи його значну поширеність, дану нозологію слід розглядати як соціальну проблему світового рівня [1]. Документально підтверджено, що безпліддя тим чи іншим чином впливає на значну частину усього світового населення [2]. За оцінками багатьох проведених досліджень на сьогоднішній день безпліддя є досить поширеним явищем, на яке страждають більш ніж 186 млн людей у всьому світі, що підтверджується даними ВООЗ, яка вказує на світову поширеність безпліддя на рівні 48 млн подружніх пар та 186 млн осіб [3]. Інші дані визначають, що дана проблематика стосується близько 15% всіх подружніх пар у США і щонайменше 180 млн пар у всьому світі [4], що підтверджується результатами Agarwal A. et al [5], за оцінками яких, на безпліддя страждають 8–12% подружніх пар репродуктивного віку у всьому світі [6].

Таким чином, безпліддя є серйозною проблемою світової охорони здоров'я, яка за різними оцінками стосується 15% світового населення [7]; первинне безпліддя становить 3,5%, а вторинне – 18,4%. Вказується, що на сьогодні безпліддя є більш поширеним явищем, ніж це було лише декілька років тому, так, як згідно з існуючими даними у світі налічується від 10% до 15% безплідних пар [8, 9]. Найбільша поширеність безпліддя окреслюється двома регіонами світу (Південно-Східна Азія та Африка на південь від Сахари), а інші епідеміологічні дослідження визначають такими регіонами Центральну та Східну Європу, Центральну та Південну Азію та країни Африки на південь від Сахари, де рівень безпліддя значно вищий та сягає 30% [10].

Визначається, що жінки-партнери спричиняють 40–55% усіх випадків безпліддя, а чоловіки – лише 20–40 % [11]. За іншими даними [11], від 33 до 41% випадків безпліддя обумовлюються цілковито жіночим фактором (на чоловічий

фактор припадає 25–39% та 9–39% усіх випадків обумовлені поєднанням чоловічого та жіночого факторів). Окрім цього, за проведеними оцінками, у близько 30% безплідних пар у всьому світі діагностують незрозуміле (ідіопатичне) безпліддя.

Світові науковці констатують, що фізіологічні наслідки безплідності мають значно негативні медико-соціальні та клінічні результати [12] для населення та визначають негативний вплив головним чином на жіночу когорту. Найбільш поширеними етіологічними причинами жіночого безпліддя є порушення овуляції: синдром полікістозних яєчників, дисфункція гіпоталамуса, передчасна недостатність яєчників, трубне безпліддя, ендометріоз та/або причини маткового і цервікального безпліддя [13–15].

При цьому визначається, що найбільш поширеними є АУФІ. Так, Daolio J. et al [16] у своїх дослідженнях вказали, що понад 150 тис жінок репродуктивного віку в Європі та близько 1,5 млн жінок у всьому світі страждають на абсолютний АУФІ. Ранні дослідження (1970-і роки) дозволяють припустити що на АУФІ страждають 3–5% жіночого населення світу та 1 з 500 жінок дітородного віку [17].

Існує безліч етіологій АУФІ, які можна розподілити на вроджені чи набуті причини, що перешкоджають імплантації ембріона чи завершенню вагітності [17]. АУФІ може бути наслідком анатомічної відсутності матки після гістеректомії або синдрому Майєра-Рокитанського-Кюстера-Хаузера [18]. Також, АУФІ може проявлятися й у вигляді дисфункцій матки, викликаних променевою терапією, лейоміомою, синдромом Ашермана або вродженими вадами розвитку матки (що виникли внаслідок порушень у процесі формування та життєдіяльності плоду, або у процесі розвитку чи зрощенні мюллерових протоків) [18].

За існуючими прогнозами в майбутньому кількість випадків безпліддя буде тільки зростати, тому комплексна діагностична оцінка безплідності має вирішальне значення задля досягнення поліпшення цільових результатів профілактики та лікування. На сьогодні ще немає однозначної відповіді на питання, який метод діагностики є кращим або який метод лікування є

найефективнішим та найбезпечнішим. З розвитком сучасної медицини лікування та діагностування безпліддя стає більш доступнішим [19], а використання різноманітних методів втручання значно збільшилося за останні роки [11]. Але, за результатами багатьох досліджень, близько 10–15% усіх подружніх пар, які намагаються завагітніти, зазнають невдачі і потребують серйозного медичного втручання [2].

Лікування безпліддя розподіляють на три основні групи: фармакологічні, хірургічні та допоміжні репродуктивні методи, які включають ЗІВ, внутрішньоматкову інсемінацію (ВМІ) і сурогатне материнство. Найбільш поширеними методами є ЕКЗ, тобто запліднення яйцеклітини методом інтрацитоплазматичного введення сперми (ICSI) в лабораторних умовах і імплантація ембріона в матку жінки [20]. У поєднанні з ЕКЗ ICSI здійснюється шляхом прямої ін'єкції одного сперматозоїда в кожену яйцеклітину, отриману від жінки, для досягнення запліднення.

Що стосується жінок із АУФІ, то, усиновлення та сурогатне материнство довгий час були єдиними двома варіантами, доступними таким жінкам, які бажають відчувати материнство, але останнім часом з розвитком медицини для них з'явилися більш розширені можливості [21].

Таким чином, вивчення можливостей оптимізації лікування жінок із АУФІ є актуальним напрямом сучасних наукових досліджень.

Тому, запропоноване дослідження індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок із АУФІ є актуальним і пріоритетним напрямком медицини для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв прогнозування живонародження у таких жінок.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана відповідно до розроблених і затверджених планів наукових досліджень кафедри акушерства та гінекології ДДМУ «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ державної реєстрації 0118U001277; термін виконання 2023–

2025 рр.).

**Мета дослідження** – оптимізація лікування та індивідуалізація ембріотрансферу жінок із матковим фактором безпліддя на підставі визначення оптимального вікна імплантації та оцінки впливу його зсуву на результативність ембріотрансферу в програмі екстракорпорального запліднення.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективне дослідження ефективності обстеження та методів корекції патологічних станів у жінок з повторними невдалими спробами імплантації.

2. За результатами проспективного дослідження провести клініко-лабораторне обстеження жінок з повторними невдалими спробами імплантації в групі з виключеним або компенсованим за допомогою PGT-a (NGS) генетичним фактором безпліддя.

3. Оцінити ефективність запропонованого методу обстеження та терапевтичного підходу у алгоритмі лікування безпліддя.

4. Визначити особливості та характер кореляційних взаємозалежностей між клініко-лабораторними характеристиками жінок з матковим фактором безпліддя та результативністю ембріотрансферу при реалізації екстракорпорального запліднення.

5. Розрахувати модель прогнозування живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя та оцінити її ефективність.

*Об'єкт дослідження:* ембріотрансфер у жінок з матковим фактором безпліддя.

*Предмет дослідження:* медико-анамнестичні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні характеристики жінок з матковим фактором безпліддя; особливості впливу зсуву вікна імплантації на результативність ембріотрансферу в програмі екстракорпорального запліднення; матковий фактор безпліддя; морфогенез піноподій з використанням електронної скануючої мікроскопії

ендометрію та подальшим підбором протоколу стимуляції в розрізі ембріотрансферу; вплив хронічного ендометриту на рецептивність ендометрію та ефективність лікування методом запліднення *in vitro*.

*Методи дослідження.*

Методичний апарат проведеного дослідження залучив цілий комплекс обґрунтованих і сучасних медико-епідеміологічних, клініко-лабораторних і клініко-інструментальних методів та методик дослідження, який повністю відповідає визначеному напрямку дисертаційного дослідження та його змісту у галузі клінічної медицини: бібліосемантичний, історичний, медико-епідеміологічний, системного підходу та системного аналізу, ретроспективний та проспективний, клініко-лабораторні (*твердофазний* імуноферментний аналіз (ІФА), *ELISA* (дослідження показників скринінгу на АФС (рівні антитіл (Ig M, G) до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну, вовчакового антикоагулянту)), імунограма (оцінка активності природних кілерів (NK-клітин)), *імунохемілюмінесцентний аналіз* (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та антимюллерового гормону (АМГ)), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ, антитіла до пероксидази щитоподібної залози (АТПО), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ)), визначення рівня гомоцистеїну), *імуногістохімічне дослідження ендометрію* (визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), NK-клітин (CD 56), рецепторів до естрогенів та прогестеронів), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) (діагностування гомозиготного носійства), спермограма, MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) тест, PGS ембріонів та клініко-інструментальні характеристики (антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), УЗД органів малого тазу в режимі 2D, діагностична гістероскопія), експертних оцінок, прогнозування, математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні.

У дослідженні було застосовано наступні методи наукового дослідження:

*Системного підходу та аналізу, історичний та бібліосемантичний для*

аналізу сучасних світових результатів наукових досліджень щодо напрямку наукової роботи.

*Ретроспективний та проспективний, медико-епідеміологічний, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дозволили встановити та проаналізувати основні клініко-лабораторні та клініко-інструментальні характеристики жінок із безпліддям та визначити їх медико-епідеміологічні особливості.*

*Методи математичного прогнозування та моделювання, експериментальний, експертних оцінок і медико-статистичні методи визначили рівні кореляційних взаємозалежностей між вивчаємими характеристиками жінок із АУФІ та дозволили розробити прогностичні моделі прогнозування живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні таких жінок на основі оцінки клініко-лабораторних і клініко-інструментальних показників та медико-анамнестичних характеристик задля напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок із АУФІ й дозволили оцінити критерії достовірності отриманих результатів дослідження та відповідності їх світовим вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.*

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у тому, що автором:

Поглиблені наукові знання щодо особливостей розуміння структури причин повторних невдалих спроб імплантації, а саме оцінка ембріонального фактору та імплантаційних факторів, в тому числі з боку ендометрію, як середовища імплантації .

Отримано нові наукові дані щодо ролі вікна імплантації в рамках програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а точніше екстракорпорального запліднення.

Визначено характер морфофункціональних змін епітеліоцитів ендометрію в середній лютеїновій фазі менструального циклу та взаємозв'язок із потенціалом до імплантації ембріону.

Досліджено ефективність різних стратегій переносу ембріонів в циклі ЕКЗ у жінок із зміщеним вікном імплантації.

Розроблено модель прогнозування живонародження у жінок із повторними невдалими спробами імплантації з чутливістю 95,9%.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у тому, що:

Оцінено ефективність визначення вікна імплантації для оптимізації діагностики причин та лікування повторних невдалих спроб ембріотрансферу.

Встановлено ідентичність ефективності стратегій, таких як подвійний асинхронний перенос ембріонів у циклі підготовки ендометрію до ембріотрансферу, та перенос ембріонів у оптимальний день прогестинової підтримки відповідно до результатів дослідження вікна імплантації.

Розроблено матрицю кореляцій антропометричних та анамнестичних характеристик, факторів безпліддя, показників гормонального гомостазу, маркерів антифосфоліпідного синдрому, аутоімунних захворювань, органічної патології матки, включаючи ендометрій, показників спермограми партнера, попередніх анамнестичних спроб з показниками ефективності проведеного лікування методом екстракорпорального запліднення та антропометричними показниками народжених дітей, що може бути корисним для планування тактики лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій.

Сформовано модель прогнозування живонародження для пацієнток із повторними невдалими спробами імплантації, що може бути корисним у практиці.

Результати дослідження впроваджено в роботу ТОВ «Клініка репродукції людини «Альтернатива» вул. Героїв УПА 73, м. Львів, ТОВ «Клініка доктора Медведєва» 49000, Україна, м. Дніпро, вул. Святослава Хороброго, 60, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто було визначено тему дисертаційної роботи, обґрунтовано вибір наукового напрямку та розроблено її дизайн, сформульовано основну мету та завдання дослідження, визначено план

та методологічний його апарат, програму та основні етапи, обґрунтовано вибір об'єкту та предметів дослідження, реалізовано інформаційний пошук з тематики дисертаційної роботи та проведено аналіз реферованої наукової літератури, сформовано основні клінічні групи, обрано та обґрунтовано методичні та методологічні підходи з методами дослідження, які повністю відповідають поставленій меті і завданням та є валідними й надійними.

Дисертанткою особисто реалізовано клінічний етап дисертаційної роботи (відбір жінок основної та ГК відповідно до критеріїв включення та виключення), проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження й оформлено необхідні індивідуальні карти обстеження жінок основної групи та ГК, сформовано відповідну електронну базу даних. Пошукувачкою особисто виконано медико-статистичну обробку отриманих результатів дослідження, їх науковий аналіз та узагальнення. Дисертанткою особисто написано всі розділи дисертаційної роботи, сформовано та обґрунтовано висновки й розроблено практичні рекомендації, підготовлено матеріали до друку. В процесі реалізації наукової роботи дисертанткою не було використано результатів інших досліджень та ідей співавторів публікацій.

Авторкою особисто висвітлено основні отримані положення дисертаційної дослідження на різних наукових рівнях і забезпечено їх впровадження в практичну роботу закладів охорони здоров'я і навчальний процес різних закладів України.

**Апробація роботи.** Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та апробовані на симпозиумах, конгресах і науково-практичних конференціях як з міжнародною участю, так і всеукраїнських:

- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2021). *Effectiveness of embryo transfer individualization as a method of overcoming repeated negative implantation attempts*. Virtual global congress on hysteroscopy, May 21th, 2021.

- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2022). Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer for patients with unique window of implantation.

*The 30th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) 24-26 November 2022.*

- Козира, О. С., & Медведєв, М. В. (2023). Унікальне імплантаційне вікно як можлива причина невдалої спроби перенесення ембріона. Ретроспективний аналіз. *Щорічний Міжнародний Симпозіум Української Асоціації Репродуктивної Медицини (УАРМ) «Теорія і Практика Репродукції Людини» 26-27 Травня 2023.*

- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2024). Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A Prospective Study. *HARTUS 22-24 April 2024.*

- Козира, О. С. (2024). Індивідуалізація ембріотрансферу при лікуванні жінок з повторними невдалими спробами імплантації. *Щорічний Міжнародний Симпозіум Української Асоціації Репродуктивної Медицини (УАРМ) «Теорія і Практика Репродукції Людини», 24-25 Травня 2024 р., Львів, Україна, офлайн.*

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукових праць, з яких 3 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у виданнях баз даних Scopus.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 192 сторінках машинописного тексту й складається із анотації (українською та англійською мовами), вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми та методичного апарату дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 3 рисунками та 42 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 25 сторінках та включає 223 джерел, із яких 9 – кирилицею та 214 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ МЕДИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМАТИКИ БЕЗПЛІДДЯ (огляд літератури)

Безпліддя одна з найактуальніших проблем сучасної медицини і суспільства. Соціально-демографічні та економічні аспекти нашої держави сприяють розвитку негативної тенденції поширення цього стану серед населення репродуктивного віку. Середній вік батьків при народженні дитини в Україні є нижчим, ніж у більшості розвинених європейських країн, але темпи його зростання більші. Найбільшою дітородною активністю характеризуються люди віком 25–29 років, тоді як в більшості європейських країн найвищі показники народжуваності визначені для віку 30–34 роки [22].

Проблема безпліддя завжди була основною проблемою репродуктивної медицини [23–27]. За даними ВООЗ, безпліддя є специфічним захворюванням, а через рівні його поширеності його слід розглядати як соціальну проблему. Тим не менш, література з цього питання не дає єдиного та короткого визначення самого терміну безпліддя. Національний інститут охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE 2013) запропонував визначати безплідність як нездатність зачати дитину після регулярних незахищених статевих контактів протягом 2 років за відсутності відомих репродуктивних патологій. За визначенням ВООЗ безпліддя – це стан, яким страждає пара, і визначається як відсутність зачаття після періоду в 12 місяців при регулярних статевих контактах і без використання будь-яких протизаплідних засобів. Американське суспільство репродуктивної медицини визначає безплідність як нездатність досягти успішної вагітності після 12 чи більше місяців регулярних незахищених статевих актів. Визначення Міжнародного комітету моніторингу допоміжних репродуктивних технологій відповідає визначенню ВООЗ. Демографічне визначення безплідності свідчить,

що це «нездатність сексуально активної жінки, яка не використовує контрацептиви, народити живу дитину».

Згідно рекомендаціям ВООЗ, обстеження з приводу безпліддя слід починати при відсутності вагітності у жінок до 35 років протягом 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції та жінок старших за 35 років протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безпліддя слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

### **1.1 Медико-епідеміологічні характеристики поширеності безпліддя**

Таким чином, безпліддя є актуальною медико-соціальною проблемою, яке має значне поширення в світі та країнах Євросоюзу [28, 29].

Багатьма дослідженнями було підтверджено, що безпліддя та субфертильність стосуються значної частини населення [30]. За різними оцінками, безпліддям страждають близько 186 млн людей у всьому світі, при цьому чоловіче безпліддя є причиною більш як половини всіх випадків світового безпліддя. Деякі клінічні дослідження показали, що на безпліддя страждають приблизно 8–12% пар репродуктивного віку в усьому світі [6].

За даними Sallée C. et al [10] світове безпліддя стосується в середньому приблизно однієї з п'яти пар, що є реальною проблемою світової охорони здоров'я [31, 32]. Воно може бути первинним або вторинним приблизно в одній третині та двох третинах випадків відповідно [33].

Численні дослідження підтверджують значну нерівномірність поширеності та захворюваності на безпліддя у всьому світі [34]. За даними ВООЗ визначається, що в усьому світі середня поширеність безпліддя становить близько 10% [35]. Дані, зібрані в 195 країнах та територіях світу в період з 1990 по 2017 рр., показали, що поширеність безпліддя постійно зростає, а ризик безпліддя у жінок вищий, ніж у чоловіків. Стандартизована за віком поширеність безпліддя збільшувалася на 0,37% щорічно для жінок та на 0,291% щорічно для чоловіків

[36].

Це пов'язано з тим, що в світі та в Європі частка людей у репродуктивному віці зменшується, а на цю тенденцію впливають соціально-демографічні та економічні фактори [37]. Відзначається, що Європа – континент з найнижчою фертильністю [38], а безпліддя – поширена медична проблема, присутня приблизно у 10 % пар репродуктивного віку в більшості європейських країн. Вважається що 75 мільйонів пар у всьому світі не мають дітей. Кожну секунду безплідна пара звертається за медичною допомогою [39].

Значна поширеність безпліддя відзначається й в інших країнах світу. Так, за даними дослідження Ahmed M. et al [40] сукупна поширеність загальної безплідності, первинної безплідності та вторинної безплідності в Судані склала 13% ( $I^2 = 96,45$ ,  $p < 0,001$ ), 65% ( $I^2 = 98,5$ ,  $p < 0,001$ ) та 35% ( $I^2 = 98,5$ ,  $p < 0,001$ ) відповідно.

В Ірані результати аналізу Naz M. S. G. et al [41] показали, що загальна поширеність безплідності становила 7,88% (95% довірчі інтервали (ДІ) 5,61–10,51. Поширеність первинної та вторинної безплідності після аналізу чутливості склала 3,09% (95% ДІ 2,27–4,02) та 2,18% (95% ДІ 1,56–2,89) відповідно. При цьому, нахил лінії метарегресії показав, що поширеність первинного ( $p = 0,7$ ) та вторинного безпліддя ( $p = 0,4$ ) в Ірані зростає з повільним нахилом.

В свою чергу, в Китаї поширеність безплідності за даними Liang S. et al [42] становить 24,58%. При цьому, поширеність первинної безплідності становила 6,54%, вторинної безплідності – 18,04%.

Слід вказати, що в Індії поширеність первинної безплідності на національному та регіональному рівнях знижувалася з 1992–1993 рр. по 2005–2006 рр., але у 2015–2016 рр. вона продемонструвала значне зростання. Порівняно з 2005–2006 рр. рівень безплідності значно збільшився у південних штатах. Було вказано на зворотну залежність між рівнем освіти, рівнем життя та первинним безпліддям серед жінок [43].

Більше того, в деяких регіонах світу, таких, як Центральна та Східна

Європа, Центральна та Південна Азія та країни Африки на південь від Сахари, рівень безпліддя значно вищий і досягає аж до 30%. Так, поширеність безпліддя в Африці вища [44], ніж на інших континентах, і коливається від 20 до 35% [45]. Крім того, сукупна поширеність первинної та вторинної безплідності становить 49,9% та 49,8% відповідно, а основними причинами безплідності є олігоспермія та запальні захворювання органів малого тазу у чоловіків та жінок відповідно [46].

В цілому, слід зазначити, що за результатами метааналізу [47] за індексом primary and secondary infertility prevalence rate (PSIPR) згідно з базою даних глобального тягача хвороб по 195 країнах за 1993–2017 рр. [48, 49] у глобальному масштабі PSIPR був нижчим серед чоловіків, ніж серед жінок [50, 51]. З часом за PSIPR поширеність первинного безпліддя серед чоловіків та жінок мала тенденцію до зниження до -9,3 та -11,6 у країнах з високим рівнем доходу [52, 53]. В інших регіонах спостерігалось зростання [54, 55], а найвищий показник спостерігається у жінок Південної Азії та чоловіків Близького Сходу та Північної Африки [56], з темпами зміни 40,9 та 19,0 відповідно. З часом поширеність вторинної безплідності серед жінок Центральної Азії, Центральної Європи та Східної Європи, а також країн з високим рівнем доходу знижувалася (темпи зміни -16,9 та -11,7 відповідно). В інших регіонах спостерігалось зростання [57]: найвище зростання спостерігалось серед жінок Близького Сходу, Північної Африки та Південної Азії (тенденція 119,9 та 83,4 відповідно), а також серед чоловіків Південної Азії (тенденція 48,4).

В нашій державі за даними державної статистики в 2017 р. було зареєстровано 38998 випадків жіночого безпліддя (77,67 % серед усіх випадків жіночого і чоловічого безпліддя) та 11210 випадків чоловічого безпліддя (22,32 % відповідно). З 2018 року моніторинг поширеності жіночого і чоловічого безпліддя не проводиться у зв'язку з скасуванням звітної форми (наказ МОЗ України від 04.11.2018 № 1802) [58].

## 1.2. Поширеність маткових факторів ризику розвитку безпліддя

Проблеми зі здоров'ям як у жінок, так і у чоловіків можуть привести до безпліддя пари. По даним Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) приблизно в 80 % випадків можна встановити медичної причини безпліддя, а в близько 20 % пар причина безпліддя залишається нез'ясованою [59]. Окрім цього, за ESHRE безпліддя може бути викликане жіночими та/або чоловічими факторами, або навіть бути невстановленої причина приблизно у 10% випадків [60]. Так, визначається, що близько 70 % випадків безпліддя в парах було викликано жіночим фактором, 25 % – чоловічим фактором, а в 5 % випадків проблеми безпліддя спостерігаються у обох партнерів [74]. За іншими даними 33–41% випадків безпліддя обумовлені жіночим фактором, 25–39% – чоловічим, а 9–39% – їх поєднанням [61, 62].

Дослідження Ahmed M. et al [40] визначили поширеність факторів безплідності на рівні 41%, 27%, 16% та 17% для жінок, чоловіків, комбінованих факторів та незрозумілих факторів відповідно.

В структурі жіночого безпліддя основними факторами є трубний, порушення функції ендометрію і ендокринні дисфункції. Окрім цього серед основних причин визначають порушення овуляції (синдром полікістозних яєчників, дисфункція гіпоталамуса, передчасна недостатність яєчників, трубна безплідність, ендометріоз та інші причини маткового і цервікального безпліддя), тоді, як чоловіча безплідність в основному пов'язана з порушенням функції сперми, варикоцеле, гормональний дисбаланс, злякисні новоутворення, інфекції, антиспермальні антитіла [13, 14]. Крім того, за оцінками, приблизно у 30% безплідних пар у всьому світі діагностується незрозуміле або ідіопатичне безпліддя, і ця клінічна проблема визначається як відсутність очевидної причини безпліддя пари [11].

Інші дослідження [40] вказали на основні чинники безплідності у жінок через порушення овуляції (овуляторні фактори – 36%, синдром полікістозних яєчників – 38%) і навпаки, основними причинами чоловічої безплідності були

порушення сперматогенезу, такі, як азооспермія (37%), олігозооспермія (30%) та астенозооспермія (30%).

Дослідження Liang S. et al [42] вказали, що за даними логістичного багатовимірного регресійного аналізу безпліддя було пов'язане з віком ( $p < 0,001$ ), історією гінекологічних операцій ( $p < 0,001$ ), солодкою їжею ( $p = 0,003$ ) та зниженням оваріального резерву ( $p < 0,001$ ). Після подальшого аналізу факторами, пов'язаними з первинною безплідністю, були вік одруження ( $p = 0,006$ ), вік першого статевого акту ( $p = 0,003$ ), тривале кондиціонування навколишнього середовища ( $p < 0,001$ ), зниження оваріального резерву ( $p = 0,005$ ) та вік жінки ( $p = 0,002$ ). Факторами, пов'язаними з вторинною безплідністю, були гінекологічні операції в анамнезі ( $p < 0,001$ ), зниження оваріального резерву ( $p = 0,002$ ), співвідношення талії та стегон вище 0,85 ( $p = 0,043$ ), строки пологів ( $p = 0,00$ ) та вік жінки ( $p < 0,001$ ).

Окрім цього, на рівні поширеності безпліддя надають впливу й економічні фактори. Так, за даними Zhang X et al [63] політика економічної підтримки була менш пріоритетною порівняно з політикою соціального забезпечення для поширеності безпліддя, тоді, як політика економічної підтримки відіграла значну позитивну роль у зниженні поширеності жіночої безплідності ( $\beta = -2,16$ ,  $p = 0,042$ ). Більш детально було визначено, що вирішальне значення мали страхове покриття та політика економічної винагороди ( $\beta = -3,31$ ,  $p = 0,031$ ;  $\beta = -4,10$ ,  $p = 0,025$ ) з поправкою на коваріати.

Однак, за численними визначеннями [16–18], саме AUFІ має найбільш високу питому вагу в структурі невдалих спроб імплантації [64, 65] та безпліддя в цілому. Проте використання допоміжних репродуктивних технологій незначно впливає на подолання цієї проблеми [66–70]. А діагностика швидше стає результатом стратегії виключенні, аніж першопричинного пошуку.

За визначеннями вчених, AUFІ визначається як абсолютна маткова факторна безплідність. У розумінні цього поняття виокремлюють такий стан, як NAUFІ або нефункціональна матка (неабсолютна маткова факторна

безплідність).

Науковці визначають, що існує велика кількість причин АУФІ (вроджених та набутих): агенезія матки, гістеректомія, вади розвитку матки, поліпи, міоми, аденоміоз, синехія, іррадіація матки, тощо. При цьому вказується, що достовірних даних про поширеність АУФІ та причин серед жінок до 40 років немає.

Тому, задля адекватної оцінки поширеності АУФІ було проведено значну кількість досліджень з метою покращення та адаптування методів лікування й діагностики даного захворювання та покращення політики світової охорони здоров'я до потреб населення усього світового співтовариства, яке страждає від цього захворювання.

Так, проспективне дослідження Meng et al, яке було проведено серед китайських подружніх пар дітородного віку на етапі дошлюбного консультування, безпліддя було визначене в 13,6% усіх подружніх пар із 14,0% первинним безпліддям і 11,2% вторинним безпліддям [71]. Слід вказати, що за отриманими ними даними в 17% випадків причина безпліддя була в чоловічих факторах, в 40% в жіночих та незрозумілою в 17,0%. На АУФІ припадало 12,1% випадків жіночої безплідності [71].

Інші дослідження [72, 73] вказали на поширеність АУФІ на рівні від 2,1 до 16,7% усіх причин жіночої безплідності. Ці дані були підтверджені французькими дослідженнями, які були визначені INSERM (Національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень) у 2018 р. у Франції, згідно з якими 10% безплідних пар мали АУФІ [32].

В інших проведених дослідженнях було висвітлено поширеність основних причин розвитку АУФІ у жінок, які призвели до їх безплідності. Так, однією з основних причин АУФІ визначалася проведена гістеректомія у жінок. За дослідженнями, щорічна захворюваність на гістеректомію коливається від 70 жінок на 100 тис на рік в Австралії до 700 на 100 тис в США [74–77]. Серед цих досліджень у двох захворюваність на АУФІ оцінювалася на основі вибірок, взятих

в результаті спостереження за національною когортою пацієнтів, що включала випадково відібраних людей із загальної популяції. Жінкам із цих когорт були розіслані анкети з питанням, чи була у них гістеректомія і в якому віці вони були прооперовані. В інших дослідженнях використовувалися існуючі реєстри цих країн, після чого отримані дані стандартизувалися залежно від віку та інших характеристик.

В свою чергу, поширеність гістеректомії серед жінок віком до 40 років коливалася від 1,7% в Індії до 14,0% у США [78–86], результати в Індії були отримані з використанням спеціально розробленої анкети, а дані з США – за допомогою національного реєстра.

Слід вказати, що отримані дані ретроспективного дослідження, проведеного в Тайвані серед жінок, щона яких поширювалося страхове покриття, в 12,1% гістеректомій було виконано у віці до 40 років. [87].

При цьому, за результатами ретроспективного дослідження, проведеного в США, основними показаннями до гістеректомій пацієнок 25–34 років були функціональна метрорагія (23,0%), ендометріоз (17,3%), пролапс (15,7%), гінекологічний рак (5,4%) та міоми (4,1%). В Китаї, навпаки, згідно з ретроспективним дослідженням, заснованим на вивченні 4653 гістеректомій з віковою стратифікацією, основними показаннями у жінок віком 20–29 років були гінекологічний рак (57,7%), гемостазні гістеректомії (10,6%) та аденоми (5%). [88].

Що стосується гістеректомій через доброякісні пухлини, то, було визначено їх щорічну захворюваність серед жінок дітородного віку. [89]. Так, Parazzini F. et al вказали на щорічну поширеність цих гістеректомій на рівні 200 випадків на 100 тис жінок [90]. Дане дослідження ретроспективно вивчило всі гістеректомії, які були виконані в Ломбардії з 1991 по 2016 рр. (143045 гістеректомій). Інше дослідження [89], яке було проведено на основі аналізу бази даних виписок Канадського інституту медичної інформації, визначило, що щорічна кількість гістеректомій склала 260 випадків на 100 тис жінок

дітородного віку.

Окремо було вивчено поширеність гемостазних гістеректомій (екстрена гістеректомію при акушерських ускладненнях: післяпологова кровотеча, збільшення плаценти, передлежання плаценти, тощо). Так, для африканського континенту річна частота гемостатичних гістеректомій серед усіх пологів коливалася від 0,12% у Південно-Африканській Республіці до 1,25% у Нігері [91–94]. Для американського континенту річна захворюваність коливалася від 0,05% у Канаді до 0,27% у США [95, 96]. Для Азіатського континенту річна захворюваність коливалася від 0,01% у Японії до 0,69% в Індії [97–111]. Для європейського континенту дана захворюваність коливалася від 0,02% у Норвегії до 0,22% в Італії [112–126]. Для Океанії щорічна частота гемостазної гістеректомії коливалася від 0,04 до 0,12% [127–130].

Окрім цього, слід вказати, що дослідження 2020 р., яке охоплювало дев'ять європейських країн, оцінило частоту гемостазної гістеректомії у 2012–2013 рр. на рівні 0,06%. [131]. Тим не менш, дані щодо поширеності гемостазної гістеректомії все ще поповнюються, оскільки останнім часом відбулося значне покращення лікування післяпологових кровотеч з використанням емболізації або балона Бакрі, хоча докази зменшення гемостазу при гістеректомії все ще обговорюються. [132].

В свою чергу, досить значної поширеності набувають гістеректомії, які виконується з приводу раку ендометрію, шийки матки та яєчників у жінок віком до 40 років (канцерогенна гістеректомію). Так, у перехресному дослідженні, проведеному у 2012 р., Esselen et al було визначено, що в США щорічно виконується 46450 гістеректомій з приводу гінекологічного раку: 61% – при раку ендометрію, 9% – при раку шийки матки, 27% – при раку яєчників та 3% – при гінекологічному раку невстановленого походження [133]. При цьому, серед 28160 випадків раку ендометрію 2,7% пацієнток, які перенесли гістеректомію, були віком від 18 до 39 років. Серед 4045 випадків раку шийки матки 30,2% пацієнток, які перенесли гістеректомію, були віком від 18 до 39 років.

Іншої досить частою причиною розвитку AUFU є агенезія матки. Поширеність даного захворювання через Синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера досить наочно демонструють результати дослідження 2016 р. (охопило результати з 1994 до 2015 р.), яке на основі Датського реєстру стаціонарних пацієнтів державних лікарень та Датського центрального цитогенетичного реєстру визначило поширеність даного синдрому серед дівчаток на рівні 1/4982 (95% ДІ: 42–5887), або 0,02% [134]. Мінімальна частота іншого синдрому (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome). CAIS може призвести до агенезії матки, оцінюється в 1/99 тис на підставі даних пацієнтів із молекулярним підтвердженням діагнозу в Нідерландах. Серед дівчаток з паховими грижами поширеність CAIS оцінюється від 0,8 до 2,4%. [135].

Окрім цього, частою причиною розвитку AUFU є різноманітні пороки розвитку матки. Для визначення таких вад частіш за все використовується класифікація ESHRE/ESGE 2014 р. [136]. За отриманими даними ретроспективного китайського дослідження 2002 р., поширеність безпліддя у пацієнток з будь-яким типом вад розвитку матки складає близько 26,6%. Інше проспективне канадське дослідження оцінило їх поширеність у 20,0%, при цьому 15,0% склали випадки сідлоподібної матки (U1c), 4,6% – маткової перегородки (U2a та b), 0,2% – однорогої матки (U4b) та 0,2% – гіпопластичної або інфантильної матки (U1b). Проспективне англійське дослідження жінок, які зверталися за консультацією з приводу безпліддя або недостатності фертильності, поширеність вад розвитку матки складала 28,2%, при цьому, в 16,3% випадків зустрічалася сідлоподібна матка (U1c), в 1,2% – маткова перегородка (U2a та b), у 0,5% – однорога матка (U4b), в 0,2% – дворога матка (U3a) та в 0,04% – U3bC2 [137].

Окрім цього, були проведені дослідження, які стосувалися поширеності маткових перегородок (найпоширеніші серйозні вади розвитку матки). Так, Ludwin A. Et al у проведеному проспективному дослідженні виявили до 35% випадків перегородки серед безплідних жінок [138]. Інші ретроспективні дослідження визначили поширеність безпліддя при порушеннях маткової

перегородки на рівні від 54,5 до 55,1%. [139, 140], а дослідження Wang X. et al. Вказали на поширеність цього явища від 35,4 до 45,7% [141].

В свою чергу, поширеність аденоміозу, який також є частою причиною розвитку АУФУ була визначена на рівні від 28% і до 79% у популяції німецьких жінок із ендометріозом [16]. За даними ж французького поперечного дослідження 2020 р. (до якого увійшли жінки віком від 18 до 42 рр. які були хірургічно обстежені з приводу доброякісних гінекологічних захворювань та яким була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ)) поширеність безпліддя серед жінок з усіма типами аденоміозу становила 30,2%. Крім того, за МРТ серед цих жінок з аденоміозом первинне безпліддя оцінювалося у 19,8%, а вторинне – у 10,4%. [142]. Ці дані підтверджувалися результатами єгипетського поперечного дослідження 2020 р., згідно з яким поширеність аденоміозу за даними УЗД склала 7,5% серед безплідної популяції у віці до 41 року [143].

Окрім цього, поширеність міоми матки, яка також провокує АУФУ складає за даними проспективного дослідження, проведеного в Сполучених Штатах Америки (США), серед жінок дітородного віку становила 11%. Подібне індійське підтвердило ці дані, але це дослідження оцінювало лише поширеність безпліддя при підслизових міомах [144]. В свою чергу, французькі проспективні дослідження, в яких оцінювалася поширеність безпліддя при міомах до і після емболізації, визначили поширеність безплідності на рівні 32,3–33,3% за наявності множинних міом матки (більше 3) [145].

### **1.3 Лікувально-діагностична тактика ведення жінок із матковим фактором безпліддя**

Таким чином, на першому місці серед усіх причин безпліддя є органічна патологія внутрішніх статевих органів, що здебільшого може бути діагностовано за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), рідше МРТ, гістеро-, лапороскопічно, вилікування якої демонструє значне підвищення результативності програм ЗІВ. Окреме місце займає зміщене «вікно імплантації».

При цьому, на ембріональний фактор припадає приблизно третина причин неефективності лікування ЕКЗ [146], решта пов'язана з проблемами імплантації [147]. Хоча морфологічні та молекулярні показники імплантації добре охарактеризовані, загальна динаміка процесу залишається до кінця не визначеною [148].

Слід вказати, що методи лікування безплідності жінок із АУФІ досить обмежені. Трансплантація матки, яка все ще перебуває на стадії дослідження, є справжньою надією для цих пацієнток. [149, 150].

При цьому, серед основних методів лікування безпліддя найбільш поширеним є метод ЕКЗ, але на жаль він не гарантує стовідсоткову вагітність. Виходячи з наявних даних, близько 60 % пар, які звертаються за медичною допомогою до спеціалізованих закладів, зобов'язані повторно спробувати ЕКЗ, а деяким потрібно три або більше циклів [151]. Повідомляється, що на сьогодні розвивається консенсус щодо визначення RIF, яка визначається як нездатність досягти клінічної вагітності після двох і більше переносів високоякісних ембріонами. Крім того, передбачається, що в даному випадку також слід враховувати вік матері [152].

Визначається, що одним із важливих факторів невдачі ЕКЗ є відсутність синхронності між дозріванням ендометрію та розвитком ембріона, оскільки це може призвести до зниження сприйнятливості ендометрію і відсутності імплантації. Складний процес сприйнятливості ендометрію дає ембріону можливість прижитися, увійти в організм, рости, народжувати і увічнювати вид [153]. Проміжок часу, коли ендометрій сприйнятливий до імплантації бластоцисти, називається «імплантаційним вікном» (ІВ). У цей час якраз таки і з'являються піноподії – куполоподібний виступ на апікальній поверхні клітин, коли плазматична мембрана епітелію ендометрію втрачає мікрворсинки [154, 155].

Формування піноподій під час лютеїнової фази [156] є одним з основних показників готовності ендометрія до імплантації ембріона, і оцінка цього стану

була запропонована як один з маркерів рецетивності ендометрія [157, 158]. Імплантаційне вікно, яке формується через 6–7 днів після піку ЛГ, є генетично обумовленим. День 0 – день піку рівня ЛГ перед овуляцією. Формування піноподібних структур до або після 6/7 дня від піку ЛГ може призвести до невдалої імплантації ембріона при спробі ЕКЗ, оскільки день перенесення ембріонів фіксований.

Не дивлячись на це, серед всіх лікувальних процедур ЗІВ є найбільш широко застосовуваним методом лікування безпліддя. За офіційними даними, в продовж 2009–2018 рр. кількість розпочатих в Україні лікувальних циклів за методами ДРТ збільшилась у 3,5 рази і становила у 2019 р. 36984 лікувальних циклів. Частота настання клінічної вагітності від розпочатих лікувальних циклів ДРТ у 2019 р. становила 33,82 % проти 34,7 % у 2009 р. [58].

На жаль, лікування методом ЗІВ не гарантує настання вагітності, а лікування є дороговартісним та пов'язаним із рядом додаткових медичних ризиків як для матері, так і для дитини. Згідно актуальної статистики дві третини пар, що звернулися за медичною допомогою в профільні установи, мають пройти програму повторно, а частина з них, три і більше разів.

Переваги ЗІВ, як і прогрес напрямку, до цього часу було зосереджено на поліпшенні потенціалу розвитку ембріонів *in vitro*, тоді як можливості оцінки сприйнятливості ендометрію залишились відносно обмеженими. В той час як результати вагітності після штучного запліднення залежать багато в чому від якості ендометрію, тобто його сприйнятливості [159].

В структурі факторів, що призводять до повторних невдалих спроб ЗІВ ембріональний фактор складає всього третину. Решта припадає саме на проблеми імплантації. Хоча існують добре охарактеризовані морфологічні та молекулярні маркери імплантації, повна динаміка процесу, а також важливість кожного з них, все ще нечіткі [160].

З огляду на це, пошукам маркерів чутливості ендометрію людини до імплантації бластоцисти присвячені численні фундаментальні дослідження:

неінвазійні методи (ультразвуковий моніторинг, доплерометрія, тести функціональної діагностики, визначення рівня сироваткового прогестерону; малоінвазивні методи (визначення концентрації біологічних речовин в змивах з порожнини матки, визначення експресії ядерних стероїдних рецепторів в біоптатах ендометрію); імуногістохімічні методи і звичайні патогістологічні дослідження [159].

Розвиток слизової матки – це складний фізіологічний процес, що включає перебудову властивості тканин з метою зробити його сприйнятливим до імплантації ембріонів. Традиційні техніки для вивчення якості ендометрію включають ультрасонографію та патогістологічне дослідження. УЗД ендометрію є неінвазивним методом, безпечним для використання під час процедури ЕКЗ. Біопсія ендометрію – інвазійна процедура, яку можна проводитися протягом менструального циклу [160] перед циклом ЕКЗ.

Гістологічна оцінка ендометрію бере свій початок від новаторського дослідження Noyes та співав. [153] та використовується і на сьогоднішній день для визначення стадії епітеліального та стромального розвитку. Найпоширеніша патологія ендометрію при гістологічному аналізі біоптованого матеріалу, що призводить до дефекту імплантації, це затримка фази секреції. Визначається у випадках, коли дозрівання ендометрію відстає принаймні на два дні від яєчникового циклу. Ця позафазова гістопатологія ендометрію спричинена, як правило, порушенням секреції та/або функції прогестерону в секреторній фазі.

Відомо, що ріст строми ендометрію відбувається протягом циклу, а ближче до кінця циклу відбувається зміна співвідношення «залоза-строма» на користь першого. Другою характеристикою зрілості ендометрію є наявність спіральних артерій у функціональному шарі. Спіральні артерії розвиваються разом з ендометрієм, будучи характерною структурою функціонального шару. Порушення співвідношення залоз до стромального компоненту та відсутність або дефект розвитку спіральних артерій відносяться до несприятливих факторів імплантації, в той самий час не виключає можливість імплантації ембріону

ендометрієм [161].

Для доповнення гістологічних досліджень значна увага в останні десятиліття приділялась передбачуваним маркерам сприйнятливості ендометрію до імплантації таким як інтегрини та муцини. Вони представляють собою трансмембранні гетеродимерні клітинні рецептори, які взаємодіють з позаклітинним матриксом і передають різні міжклітинні сигнали. Від них залежить форма клітини, її рухливість, вони беруть участь в регулюванні клітинного циклу. В імуногістохімічних дослідженнях щодо інтегрину 3 та муцину 1 (MUC1) в ендометрію безплідних жінок не було виявлено значущих відмінностей від таких в групі жінок з задовільною репродуктивною функцією [161].

Період, коли ендометрій залишається рецептивним для нідації бластоцисти, отримав назву «вікна імплантації» [162]. Їх активація характеризується значними ультраструктурними змінами ендометріальних епітеліальних клітин. У цей період плазмові мембрани епітелію ендометрію втрачають мікрворсинки й апікальні поверхні клітин формують куполоподібні випинання – піноподії [163–170]. Однією з передумов успішної імплантації ембріона є наявність піноподій на рецептивному ендометрії [158, 170].

Ідентифікація піноподій ендометрію стала можливою завдяки методиці скануючої електронної мікроскопії (SEM). Цей метод, винайдено в 1950-х роках, дозволяє отримувати зображення поверхні зразка з роздільною здатністю до кількох нанометрів. Зображення, які отримують в скануючому електронному мікроскопі виглядають трьохмірними і зручними для вивчення структури поверхні. Додаткові методи дозволяють отримувати інформацію про елементний склад поверхні.

Гістологічне та SEM дослідження [158, 169–171] показали наявність піноподій на апікальній плазматичній мембрані секреторних клітин, що з'являються між 20-м і 22-м днем менструального циклу і здатні існувати протягом двох днів [16]. Тим не менш, значення піноподій у імплантації ставиться

під сумнів, оскільки наявність піноподій спостерігалось протягом усієї фази секреції менструального циклу і навіть після періоду імплантації до 11-го тижня вагітності [172].

Розвиток піноподій відбувається прогестеронзалежно [173]. Хоч наявність піноподій розглядається як очевидний прояв рецептивності ендометрію, безпосередню участь піноподій у взаємодії ембріон-ендометрій ще не доведено. Тим не менше, асоціація між щільністю піноподій на апікальних мембранах клітин просвітнього епітелію та ефективністю ЗІВ показало позитивну залежність ЗІВ до перенесених ембріонів в порожнину матки (ЗІВ-ЕТ) [154]. Тобто, окрім якісної характеристики піноподій кількісна так само відіграє важливу роль. Якщо піноподії займають більше 50 % поверхні ендометрію, їх оцінюють як виражені у великій кількості, якщо 20–50 % – відносять до помірно виражених, менше 20 % – вважають нечисленими. Кількість зрілих піноподій служить предиктивним фактором імплантації [173, 174].

Вищевказане підтверджується значною кількістю проведених досліджень. Незважаючи на ці дослідження, клітинна функція піноподій у людини досі повністю не розкрита, а науковці й на сьогодні не мають єдиної думки про їх функцію (хоча вважається, що піноподії беруть участь у імплантації [158, 171, 175]). Так, лише в останні роки було опубліковано декілька досліджень, що стверджують надійність піноподій як маркера рецептивності ендометрію [169, 175].

В той же самий час висловлюються й протилежні погляди, стверджуючи, що роль піноподій у імплантації не особливо важлива. Тривалість наявності піноподій в ендометрії різних видів ссавців коливається від годин до тижнів [172, 176]; зокрема, така тривалість у людини надзвичайно мінлива. Деякі дослідники показали, що піноподії зберігаються менше 48 годин [168, 171] протягом середньо-лютеїнової фази; інші демонструють, що піноподії присутні незабаром після овуляції та зберігаються до кінця лютеїнової фази [172]. При цьому, загальноприйнятими вважаються визначення, що морфогенез піноподії

найвірогідніше відбувається від дня ЛГ + 6 до дня ЛГ + 10 (95 CI), існуючи п'ять днів [161]. Також, слід зазначити, що вираженість інтегрину 3 та MUC1 не є синхронною з утворенням піноподій [177].

Виходячи з думки, що піноподії надзвичайно важливі для імплантації ембріонів, слід вказати, що багато процедур ЗІВ не дають позитивних результатів. Це пов'язано з тим, що розвиток ендометрію у частини безплідних хворих відбувається повільніше або швидше, і часто виникає фазове відставання, яке не відображає фактичну ситуацію в ендометрії. Враховуючи цю фазу відставання, можливо, результат буде більш успішним, якщо перенесення ембріонів відтермінувати або пришвидшити на один або кілька днів.

Окрім цього, патологічні стани ендометрію (хронічний ендометрит, гіпер- та гіпопроліферативні процеси ендометрію) негативно впливають на його структури в фазу середньої проліферації менструального циклу, на формування ендометріальних піноподій в секреторну фазу та частоту імплантації. Морфологічна та імуногістохімічна оцінка стану ендометрію проліферативної фази з подальшою корекцією перед проведенням СЕМ дозволяє отримати ендометрій з більш однорідними та рясними піноподіальними структурами, тим самим підвищуючи сприятливість ендометрію [178, 179].

При цьому, при реалізації ЕКЗ у стимульованих циклах зростає кількість фолікулів, тому концентрація естрадіолу значно вище порівняно з прогестероном, що призводить до зниження секреції ЛГ [65]. При цьому страждає ЛФ, підтримка якої необхідно забезпечувати препаратами прогестерону. Препарати, представлені на ринку, відрізняються, діючою речовиною, дозуванням, способом застосування та тривалістю дії, що в свою чергу має безпосередній вплив на кількісні показники морфогенезу піноподій [180].

З огляду на це, не слід нехтувати значеннями рівня прогестерону як ізольованого предиктора успіху імплантації, що повернув свою популярність в останні роки. В залежності від типу підготовки ендометрію до ембріотрансферу було проведено різні дослідження і доказовим шляхом визначено прогностично

сприятливий рівень прогестерону на день переносу ембріону в порожнину матки. Цей рівень склав 10 нг/мл і більше в натуральному циклі [166], від 20,6 нг/мл для артифіційного циклу з переносом замороженого ембріону [180] та 79 нг/мл для програми ЗІВ з трансфером свіжого ембріону [181].

Визначення ендометрію в репродуктивній практиці частіш за все проводиться за допомогою УЗД дослідження, яке є рутинним методом обстеження (на відміну від інвазивних методів). Ця методика використовується для виключення органічної патології та динамічного спостереження за функціональним станом внутрішніх статевих органів. Одним з таких є тонкий ендометрій, що зустрічається в 12,4 % у циклах допоміжних репродуктивних технологій. Цей стан викликає занепокоєння, оскільки пов'язаний з меншим рівнем імплантації та частотою вагітності. За проведеними дослідженнями, незважаючи на те, що були зареєстровані вагітності й в 4 і 5 мм, очевидно, що товщина ендометрію <6 мм пов'язана з тенденцією до значного зниження ймовірності розвитку вагітності [182].

Окремо потрібно зупинитися на такому методі обстеження як трьохмірна (3D) УЗД. Преімплантаційне УЗД стосується цілеспрямованої візуалізації матки та придатків перед допоміжними репродуктивними технологіями для оптимізації результатів лікування безпліддя. Після ретельного огляду літератури на основі фактичних даних було запропоновано використовувати трансвагінальної тривимірної (3D) УЗД під час ранньої фолікулярної фази. Систематичний підхід до обстеження за допомогою УЗД 3D складається з детального обстеження форми, розміру та контуру матки, оцінки товщини, обсягу, малюнка та кровопостачання ендометрію та оцінки регулярності, ехогенності та товщини зони переходу ендометрію в міометрій. Анатомія матки досліджується в вінцевій площині шляхом одночасної візуалізації порожнини матки, зовнішньої поверхні дна та шийки матки. Сонограма для сольової інфузії рекомендується пацієнтам із збільшеним об'ємом ендометрію, аномальним малюнком ендометрію та неправильною формою порожнини матки, що свідчить про аномалії Мюллерової

протоки або надбані внутрішньопорожнинні аномалії. В такому випадку необхідно визначати ураження міометрію (в тому числі ніші після кесаревого розтину [183]) та встановлювати правильні розміри й розташування.

Слід вказати, що вимірювання розмірів та об'єму яєчників і реєстрація кількості антральних фолікулів є невід'ємною частиною протоколу опису дослідження. Виникаючий аднексит ретельно оцінюється на предмет маси, ендометріозу та розширених труб. Для оцінки прохідності маткових труб в цьому випадку слід оптимально використовувати гістросальпінго-контрастну сонографію. Доступність та рухливість яєчників слід перевіряти в режимі реального часу для кращого планування пошуку ооцитів під контролем ультразвуку.

Позадуматковий простір оцінюють на наявність вільної рідини або маси. Використання цього виду обстеження значимо підвищує виявлення органічної патології, вроджених вад розвитку та покращує деталізацію опису органів і тканин малого тазу [184, 185].

Слід також відзначити, що прогностичними показниками для оцінки сприйнятливості матки є не тільки метричні, а й доплерометричні показники. Судинна система ендометрію важлива для ранньої реакції ендометрію на імплантацію бластоцисти, а судинні зміни можуть значно вплинути на сприйнятливості матки. Судинні параметри, виміряні за допомогою тривимірного силового доплерівського ультразвуку, можуть передбачити вагітність після ЗІВ (ЕТ) [186].

За численними дослідженнями за допомогою тривимірного силового доплерівського ультразвуку були визначені взаємозв'язки між клінічною вагітністю та іншими маркерами сприйнятливості ендометрію (індекси Доплера, хвилеподібна активність ендометрію, тощо); однак їх слабка здатність прогнозувати клінічну вагітність заважає використовувати їх у клінічній практиці [147].

Роль доплеметрії в предикції сприйнятливості ендометрію пов'язана з

опосередкованим оцінюванням вазоактивних цитокінів (беруть участь у розвитку спіральних артерій) та шляхом оцінки артеріального кровотоку ендометрію та матки. Проте, безпосереднє визначення біологічно активних речовин можуть бути корисними для забезпечення більшої точності сприйнятливості матки, ніж ультразвукові індикатори хоча виключають можливість використання безпосередньо в циклі запліднення [187].

Окрім вищезазначеного слід відзначити, що одним із ключових факторів в процесі лікування безпліддя є ембріональний фактор, важливість якого в процесі досягнення народження живої дитини є критичною. Було помічено, що анеуплоїдія бластоцисти може значно обмежити потенціал досягнення цієї мети лікування. Дані досліджень підкреслюють, що якість і генетична стабільність ембріона відіграє вирішальну роль у встановленні вагітності та розвитку здорового плоду [188]. З огляду на це, проводиться PGS, яке вперше було використано для визначення статі ембріонів у 1990 р. До 2010 р. дане дослідження проводилося за допомогою біопсії ембріона на стадії розщеплення методом флуоресцентної гібридизації *in situ*. Однак, біопсія бластоцисти (трофектодерма; TE-біопсія) масово почала використовуватися лише з 2012 р. Крім того, для проведення цього аналізу в подальшому була використана порівняльна геномна гібридизація (aCGH), яка пізніше еволюціонувала в секвенування наступного покоління (NGS), яке зараз використовується в усьому світі для скринінгу еуплоїдії та діагностики мутацій [189].

З огляду на вищевказане, наше дослідження було спрямоване на оцінку прогностичної цінності використання персоналізації перенесення ембріонів, оскільки дослідження імплантаційного вікна в поєднанні з PGS у пацієнтів із повторними спробами імплантації. Слід вказати, що оцінка ефективності різних програм ЕКЗ у нашому дослідженні проводилася на рівні живонароджених, що робить його науково цінним та актуальним для сучасної клінічної практики [177, 190–192].

**За матеріалами розділу опубліковано:**

Козира О. С., Медведєв М. В. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя (огляд літератури) // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021. № 1. С. 80–86. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12360>

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективне когортне дослідження було проведене на кафедрі акушерства та гінекології ДДМУ й на базі на базі ТОВ «Родинне джерело» у період 2020–2023 рр. і стосувалося індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя.

Проведене дослідження було реалізовано цілковито за рекомендаціями існуючих вітчизняних і міжнародних біоетичних норм та правил проведення подібних досліджень (Гельсінська декларація (започаткована Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації), Нюрнберзький кодекс (по відношенню до етичних принципів проведення експериментів на людях), Бельмонтський звіт, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, положення ВООЗ і Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародний кодекс медичної етики, відповідний наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та інші нормативно-правові акти реалізації клінічних наукових досліджень за участю людини) [193].

Усі обстежені нами жінки з АУФІ вичерпно на початку проведення дослідження були проінформовані про добровільну участь у ньому та повну конфіденційність отриманої інформації. Усі жінки, залучені до дослідження мали повну письмову інформацію щодо його мети, завдань, тривалості та суті. Жінки з АУФІ приймали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням та підтверджували це власноручним підписанням відповідної інформованої згоди. Кожна з жінок, включених до дослідження, особисто була проінформована щодо її обов'язків та прав і можливості завершити участь у ньому в будь-який час без будь-яких адміністративних чи інших наслідків та пояснення причини такого вчинку.

Відповідність біоетичним нормам та правилам було підтверджено результатами засідання локальної комісії по біоетиці, яке було проведено ТОВ «Родинне джерело» 04.01.2022 р. (протокол № 1).

## **2.1 Програмно-методологічний апарат дослідження**

Відповідно до визначеної нами основної мети та завдань дослідження воно проводилося в чотири етапи:

*Перший етап: «Визначення та формування дизайну дослідження»* включав в себе питання розробки програми та методологічного апарату наукової роботи. На цьому етапі остаточно було визначено основний напрям нашого дослідження, сформовано основну мету та завдання й об'єкт і предмет, повністю визначено обсяги, програму, методичний апарат та наукову базу, тощо.

*Другий етап: «Формування досліджуваних груп».* На цьому етапі за допомогою ретроспективного і проспективного методів збору інформації протягом 2020–2023 рр. на базі ТОВ «Родинне джерело» було сформовано групи досліджуваних жінок.

За допомогою ретроспективного методу збору інформації методом суцільної вибірки було виокремлено 279 амбулаторних карт пацієток із програмою ЕКЗ із повторними невдалими спробами імплантації за період 2015–2020 рр. у клініці репродуктивної медицини. Надалі з числа цих пацієток було сформовано дві досліджувані групи: 206 пацієток із зміщенням періоду вікна імплантації (1 група) та 73 пацієтки без зсуву вікна імплантації (2 група).

За допомогою проспективного когортного дослідження було відібрано 123 жінки із безпліддям, які пройшли лікування методом ЕКЗ (середній вік 34,4 роки, з діапазоном від 26 до 45 років).



З усіх обстежених 93 пацієтки мали повторні невдалі спроби імплантації та були поділені на три досліджувані групи: 1 група – пацієтки, які проходили лікування з використанням генетично нетестованих ембріонів за стандартним фіксованим протоколом стимуляції ендометрію, 2 група – жінки, що проходили лікування з використанням euploidних ембріонів після PGS за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію; 3 група – пацієтки, які проходили лікування з використанням euploidних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу та визначення вікна імплантації з подальшою модифікацією стимуляційного протоколу ендометрію, відповідно до результату дослідження ендометрію. Інші 30 пацієток групи контролю (ГК) мали першу спробу ЗІВ, яка була проведена з використанням генетично нетестованих ембріонів, за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію.

Всіх жінок проспективного етапу дослідження було обстежено відповідно

до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р., локального клінічного протоколу «Повторні невдачі імплантації» та рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології. Серед цих жінок первинне непліддя було ідентифіковано як домінуюча форма безпліддя, з частотою 73,3% (1 група), 66,7% (2 група), 82,8% (3 група), та 90,0% (ГК) –  $\chi^2=5,552$ ;  $p=0,136$ .

***Третій етап: «Медико-анамнестичний, клініко-інструментальний, клініко-лабораторний та клініко-терапевтичний етапи дослідження».***

Даний розділ було присвячено визначенню та порівнянню між собою медико-анамнестичних характеристик (вікові характеристики, розподіл жінок за формою та причинами безпліддя, визначення основних ризикових факторів розвитку безпліддя, визначення поширеності гінекологічних захворювань, результати вагітностей жінок та ЕКЗ, скарги, анамнез захворювання і життя), клініко-лабораторні показники (*твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА), ELISA* (дослідження показників скринінгу на АФС (рівні антитіл (IgG) до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну, вовчакового антикоагулянту)), імунограма (оцінка активності природних кілерів (НК-клітин)), *імунохемілюмінесцентний аналіз* (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та антимюллерового гормону (АМГ)), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ, антитіла до пероксидази щитоподібної залози (АТПО), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ)), визначення рівня гомоцистеїну), *імуногістохімічне дослідження ендометрію* (визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), НК-клітин (CD 56), рецепторів до естрогенів та прогестеронів), полімеразна ланцюгова реакція (*ПЛР*) (діагностування гомозиготного носійства) та клініко-інструментальні характеристики (антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), діагностична гістероскопія, УЗД органів малого тазу в режимі 2D? спермограма, MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) тест, PGS ембріонів). Окрім цього було вивчено тактику ведення жінок із АУФІ та ефективність застосування ЕКЗ.

**Четвертий (останній) етап: «Визначення кореляційно-регресійних взаємозалежностей і розробка прогностичного алгоритму».** На даному етапі було проведено визначення особливостей кореляційно-регресійних взаємозалежностей досліджених медико-анамнестичних, клініко-лабораторних і клініко-інструментальних характеристик жінок та їх прогностичних і маркерних можливостей. В кінцевому результаті було розраховано прогностичні моделі живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок із АУФІ на основі даних медико-анамнестичного, клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження задля напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів оптимізації лікування та індивідуалізації ембріотрансферу жінок із АУФІ на підставі визначення оптимального вікна імплантації та оцінки впливу його зсуву на результативність ембріотрансферу в програмі ЕКЗ.

## **2.2 Загальна характеристика обстежених жінок і застосованих методів лікування безпліддя**

Середній вік жінок проспективного етапу дослідження становив 34,4 роки (з діапазоном від 26 до 45 років), причому цей показник не демонстрував статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами і склав відповідно для 1, 2 та 3 груп 34,0 [31,8; 37,5], 34,0 [30,0; 39,3], 34,0 [31,5; 38,0] років і для ГК – 33,5 [30,75; 39,00] років ( $p_{1-2}=0,629$ ,  $p_{1-3}=0,692$ ,  $p_{1-ГК}=0,935$ ,  $p_{2-3}=0,569$ ,  $p_{2-ГК}=0,588$ ,  $p_{3-ГК}=0,952$ ). Слід вказати, що первинне безпліддя було ідентифіковано як домінуюча форма у всіх групах, з частотою 73,3% (у групі 1), 66,7% (у групі 2), 82,8% (у групі 3) та з найвищою часткою (90,0%) у ГК ( $\chi^2=5,552$ ,  $p=0,136$ ).

Серед жінок ретроспективного етапу дослідження отримані результати достовірно вказували на домінуючу форму первинного безпліддя в обох групах (відповідно 77,0% (71,0-82,5) та 80,8% (71,1-89,0),  $p>0,05$ ).

Формування груп дослідження відбувалося за умови підписання

відповідної інформованої згоди та згідно з критеріями включення та виключення.

### **Критерії включення в дослідні групи:**

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Наявність безпліддя.
3. Лікування методом ЕКЗ.
4. Наявність щонайменше двох невдалих спроб імплантації після перенесення ембріонів гарної якості в матку (209).
5. Згода на участь у проведеному дослідженні, власноручне підписання відповідної інформованої згоди й дотримання всіх приписів.

### **Критерії виключення з дослідних груп:**

1. Вродженні вади розвитку матки, які уможливають проведення ембріотрансферу, відсутність матки або її хірургічне видалення.
2. Алергічні реакції на препарати, які використовуються в дослідженні.
3. Тяжка соматична патологія, яка могла вплинути на можливості лікування та результати дослідження, включаючи онкологічні, ендокринні, системні та інші захворювання.
4. Морбідне ожиріння (індекс маси тіла більше 35 кг/м<sup>2</sup>).
5. Психічні захворювання.
6. Хронічний алкоголізм та інші залежності.

### **Критерії включення в групу контролю проспективного дослідження:**

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Наявність безпліддя.
3. Лікування методом ЕКЗ.
4. Наявність щонайменше двох невдалих спроб імплантації після перенесення ембріонів гарної якості в матку (209).
5. Згода на участь у проведеному дослідженні, власноручне підписання відповідної інформованої згоди й дотримання всіх приписів.

## **Критерії виключення з ГК проспективного дослідження ідентичні до критеріїв виключення ретроспективних досліджуваних груп.**

Отримання зразка чоловічої сперми проводили за допомогою екстракції сперматозоїдів з використанням методу TESA (Testicular Sperm Aspiration) у випадку неможливості отримати матеріал фізіологічно. TESA є допоміжною репродуктивною технологією, основою якої є механізми добування (аспірації) сперміїв з тканини яєчка чоловіка за допомогою голкової біопсії декількох ділянок яєчок. Даний метод є інвазивним методом отримання сперматозоїдів для процедури проведення.

Концентрат чоловічої сперми (або отриманий природнім шляхом еякулят) також використовували для проведення ЕКЗ. ЕКЗ є сучасним та найбільш ефективним методом лікування безпліддя. ЕКЗ є медичною технологією, в основі якої знаходиться отримання репродуктивних клітин людини (яйцеклітини та сперматозоїди), проведення запліднення поза організмом матері та отримання ембріонів, які за допомогою ембріотрансферу (перенос ембріонів) поміщали в порожнину матки майбутньої матері.

Яйцеклітини (ооцити) для проведення ЕКЗ отримували за допомогою трансвагінальної пункції фолікулів (процедура потребує анестезіологічного супроводу з використанням загального наркозу). Фолікулярну рідину після її отримання негайно передавали ембріологу, який з неї відбирав ооцит-кумулюсні комплекси (яйцеклітини в оточенні клітин-супутників).

Розрізняють класичне ЕКЗ: до ооцит-кумулюсних комплексів додають зразок оброблених сперматозоїдів, а культивування проводять протягом 16-18 годин, після чого від кумулюсу відділяють ооцити та проводять оцінку запліднення (не пізніше, ніж через 20 годин); та проведення ICSI: сперматозоїд вносять у цитоплазму яйцеклітини штучним шляхом (спочатку ооцити за допомогою гіалуронідази відокремлюють від клітин кумулюсу та оцінюють їх якість і зрілість, після чого проводять запліднення тільки зрілих яйцеклітин).

Для оптимізації статистичного аналізу оцінки якості ембріонів та її впливу

на результати програм ЕКЗ використано класифікацію Стамбульського консенсусу 2011 р. [14].

Для підготовки ендометрію в процесі виконання ЕКЗ та визначення вікна імплантації використовували замісну гормональну терапію. Прийом естрогену починали на 2-й або 3-й день циклу з перорального прийому естрадіолу валерату в дозі 4 мг, і цю дозу збільшували до 6 мг на день на 7-й або 8-й день циклу. Прогестини застосовували з 13–15 дня циклу в дозі 400 мг на добу інтравагінально після досягнення товщини ендометрію понад 7 мм. Зразки ендометрію отримували за допомогою пайпельної біопсії. Біопсія проводилася тричі протягом артифіційного циклу на 6, 8 і 10-му днях введення прогестинів.

При виконанні ЕКЗ враховували те, що імплантація може бути ефективною лише тоді, коли ендометрій (під гормональним впливом) досягне відповідного рівня рецептивної фази. Дана стадія «імплантаційне вікно» є досить короткочасною і повинна співпадати з розвитком ембріона до стадії бластоцисти. Щоб визначити початок фази рецептивності ендометрію було визначено формування вибухання апікальної частини епітеліальних клітин (піноподій), які відбуваються впродовж імплантаційного вікна та можуть використовуватися у якості гарного маркеру рецептивності ендометрію таких жінок.

Для визначення появи піноподій тканини ендометрію обережно промивали у фосфатно-сольовому буфері (PBS) для видалення крові та поверхневих залишків і поміщали у фіксатор. Невелику частину кожного зразка фіксували в 2,5% глутаровому альдегіді і після кількох промивань у буфері зневоднювали шляхом підвищення концентрації етанолу (25% / 50% / 75%). Зразки переносили в етанолі до сушарки з критичною точкою Samdri 780A. Підготовлені зразки сушили за допомогою застосування рідкого діоксиду вуглецю, після чого їх встановлювали на алюмінієві скануючі електронно-мікроскопічні штифти та розпилювали сплавом золото:паладій (50:50) до товщини 300 нм за допомогою спеціальної системи Gatan 682 Precision Etching and Coating System (система прецизійного травлення та покриття Gatan 682)

СЕМ проводили за допомогою мікроскопа Tescan Mira 3 LMU. Усі параметри застосованого мікроскопа для проведення СЕМ, такі, як прискорювальна напруга, робоча відстань, збільшення та поле огляду та інші характеристики, представлені на мікрофотографії (рис. 1).

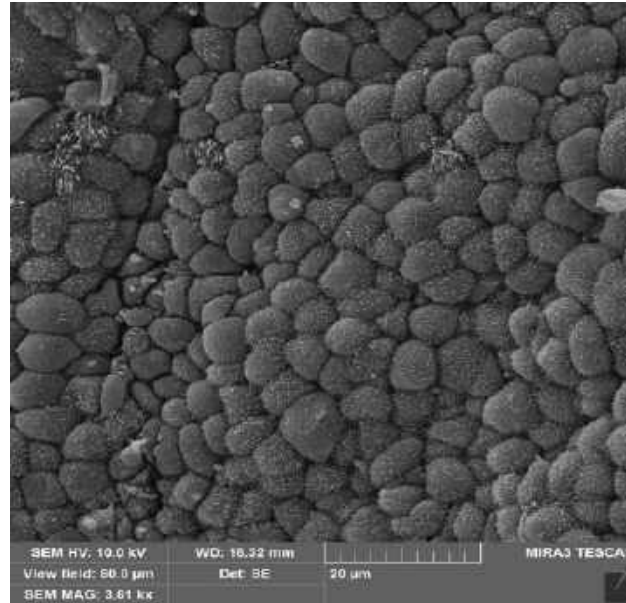


Рис. 2.1. Скануюча електронна мікроскопія ендометрія людини, збільшення 3,61 кіло-крат. Ендометрій на стадії формування піноподій.

Піноподії були визначені як гладкі апікальні виступи з поверхневого епітелію без мікрворсинок. Експресію піноподій оцінювали наступним чином: відсутність піноподій, початок формування піноподій; утворені піноподії, регресія піноподій.

Слід вказати, що пацієнткам із встановленим зсувом вікна імплантації (3 група дослідження) повторну спробу програми ЕКЗ було проведено з урахуванням індивідуальних особливостей вікна імплантації, а саме: розпочато на 2-й або 3-й день менструального циклу з перорально прийому естрадіолу валерату в дозі 4 мг, яка була збільшена до 6 мг на день з 7-го або 8-го дня циклу. Прогестини застосовували з 13–15 дня циклу в дозі 400 мг на добу інтравагінально після досягнення товщини ендометрію понад 7 мм. День трансферу було визначено на основі результатів СЕМ ендометрію як день із максимальним розвитком піноподій. Пацієнткам групи 1, групи 2 та ГК (пройшли

лікування методом ЕКЗ за фіксованим протоколом замісної гормональної терапії із використанням естрадіолу валеріату щоденно в дозуванні 6 мг перорально протягом 10-12 днів та додаванням препаратів прогестерону, вагінальної форми, в дозуванні 600 мг) ембріотрансфер було проведено на 6-й день застосування прогестинів. СЕМ ендометрію пацієнтам цих груп проведена не була.

У якості додаткових медикаментів та лікувальних методик було застосовано внутрішньовенну інфузію 10% імуноглобуліну людського нормального (210), внутрішньоматкове введення гранулоцитарного рекомбінантного колонієстимулюючого фактору людини (211), плазмотерапію ендометрію (PRP) (інстиляція порожнини матки препаратом плазми крові пацієнта, збагаченої тромбоцитами) (212), застосування низькомолекулярних гепаринів (213). Всі вищевказані методики застосовувались по суворим показам з метою лікування або компенсації клінічних або лабораторних відхилень.

### **2.3 Методологічний апарат дослідження**

Відповідно до визначеної мети дослідження та поставлених завдань і розробленого дизайну в процесі його виконання було залучено комплекс загальнонаукових і загальноприйнятних та валідних методів та методик, які логічно та послідовно застосовувалися в ході його реалізації: *системного підходу та аналізу, історичний, бібліосемантичний, ретроспективний та проспективний, медико-епідеміологічний, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні, математичного прогнозування та моделювання, експериментальний, експертних оцінок і медико-статистичні.*

За допомогою методів *системного підходу та аналізу, історичного та бібліосемантичного* було проведено аналіз сучасних світових результатів наукових досліджень щодо напрямку наукової роботи відносно визначення можливостей оптимізації лікування та індивідуалізації ембріотрансферу жінок із АУФІ на підставі визначення оптимального вікна імплантації та оцінки впливу його зсуву на результативність ембріотрансферу в програмі ЕКЗ, які включали

питання щодо основних факторів ризику розвитку безпліддя та AUF1, визначенню сучасних трендів їх поширеності як в Україні, так і в світі, встановлення чинників та оцінки їх ролі у плануванні оптимального терміну перенесення ембріонів, вивчення впливу зсуву вікна імплантації на результативність ембріотрансферу, оцінки різноманітних чинників впливу на результативність імплантації при наявності генетичних факторів безпліддя, визначенню результативності ЕКЗ та аналізу впливу основних ризикових чинників на неї, медико-анамнестичних та клініко-лабораторних і клініко-інструментальних характеристики жінок із AUF1 і їх маркерних можливостей та предикторних властивостей, можливостей прогнозування живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу, тощо.

З використанням *ретроспективного та проспективного, медико-епідеміологічного, клініко-лабораторних і клініко-інструментальних* методів було визначено та проаналізовано основні клініко-лабораторні та клініко-інструментальні характеристики жінок із безпліддям та визначено їх медико-епідеміологічні особливості. Було ідентифіковано основні медико-анамнестичні характеристики обстежених (вікові особливості, розподіл за формою та причинами безпліддя, основні ризикові фактори розвитку безпліддя, поширеність гінекологічних захворювань, результати вагітностей жінок та ЕКЗ, скарги, анамнез захворювання і життя, тощо), клініко-лабораторні особливості (результати *твердофазного ІФА, ELISA* (скринінг на АФС, імунограма (активність НК-клітин)), *імунохемілюмінесцентного аналізу* (оцінка гормонального гомеостазу, дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл до ТТГ, АТПО, АТТГ; визначення рівня гомоцистеїну), *імуногістохімічного дослідження ендометрію* (визначення CD 138, CD 56, рецепторів до естрогенів та прогестеронів), *ПЛР* (діагностування гомозиготного носійства) та клініко-інструментальні характеристики (діагностична гістероскопія, УЗД органів малого тазу в режимі 2D, спермограма, MAR тест, PGS ембріонів). Окрім цього було проаналізовано тактику ведення жінок із AUF1 та

ефективність застосування ЕКЗ.

Методи математичного прогнозування та моделювання, експериментальний, експертних оцінок і медико-статистичні методи допомогли визначити рівні кореляційних взаємозалежностей між вивчаємими характеристиками жінок із АУФІ та дозволили розробити прогностичні моделі прогнозування живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні таких жінок на основі оцінки клініко-лабораторних і клініко-інструментальних показників та медико-анамнестичних характеристик задля напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок із АУФІ. Окрім цього, дані методи дозволили оцінити критерії достовірності отриманих результатів дослідження та відповідності їх світовим вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.

### *2.3.1 Медико-анамнестичні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження*

Усім жінкам як ретроспективного, так і проспективного етапів дослідження було визначено їх медико-анамнестичні особливості за допомогою опитування та вкопіювання необхідних даних із медичної документації (з'ясування вікових характеристик, розподіл за формою та причинами безпліддя, визначення основних ризикових факторів розвитку захворювання, ідентифікування поширеності гінекологічних захворювань, результати вагітностей та ЕКЗ, скарги, анамнез захворювання і життя, тощо) та проведено *об'єктивне й клініко-лабораторне (твердофазний ІФА, ELISA* (дослідження показників скринінгу на АФС (рівні антитіл (IgG) до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну, вовчакового антикоагулянту за допомогою відповідних Anti-Phospholipid Screen IgG/IgM тест-систем та наборів STACLOT-LA компанії STAGO – Аньєр-сьюр-Сен, Франція)), імунограма (оцінка активності природних кіллерів (NK-клітин) із залученням діагностичних наборів AUTOBIO ELISA/CLIA (Китай) Autobio Diagnostics Co., Ltd),

*імунохемілюмінесцентний аналіз* (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ із застосуванням відповідних наборів Hamburg, Germany), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ, АТПО, АТТГ і еутироксу за допомогою відповідних тест систем Monobind – Лос-Анджелес, США), визначення рівня гомоцистеїну за технологією ARCHITECT i2000 – Abbott, США)), *імуногістохімічне дослідження ендометрію* (визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), НК-клітин (CD 56), рецепторів до естрогенів та прогестеронів), *ПЛР* (діагностування гомозиготного носійства) та *клініко-інструментальне* (антропометричні показники (зріст, маса тіла, ІМТ), діагностична гістероскопія, УЗД органів малого тазу в режимі 2D, спермограма, MAR тест, PGS ембріонів)) обстеження. Отримані в результаті дослідження дані вносилися до розробленої тематичної карти жінок із формуванням відповідної комп'ютерної бази даних.

Так, виконання клініко-лабораторних і клініко-інструментальних досліджень проводилося згідно з існуючими правилами:

-загальноклінічні (виконання загальноприйнятними методиками) – клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити) та сечі (щільність, кислотність, реакція, біохімічний склад, білок, глюкоза, білірубін, уробіліноген, кетонові тіла, нітрити, мікроскопія осаду, епітелій, слиз, еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, циліндри, солі, бактерії, паразити, грибки);

-твердофазний ІФА, ELISA (визначення рівнів антитіл (IgG) у плазмі крові до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну, вовчакового антикоагулянту (скринінг на АФС) за допомогою відповідних Anti-Phospholipid Screen IgG/IgM тест-систем та наборів STACLOT-LA компанії STAGO – Аньєр-сюр-Сен, Франція та діагностування активності НК-клітин із залученням діагностичних наборів AUTOBIO ELISA/CLIA (Китай) Autobio Diagnostics Co., Ltd);

-імунохемілюмінесцентний аналіз (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ із застосуванням відповідних наборів Hamburg, Germany), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ, АТПО, АТТГ і еутироксу за допомогою відповідних тест систем Monobind – Лос-Анджелес, США), визначення рівнів гомоцистеїну за технологією ARCHITECT i2000 – Abbott, США);

-імуногістохімічне дослідження ендометрію (визначення CD 138 і CD 56, рецепторів до естрогенів та прогестеронів);

-антропометричні показники (виконання загальноприйнятними методиками) – зріст, маса тіла, ІМТ);

-діагностична гістероскопія;

-спермограма;

-MAR тест;

-PGS ембріонів.

Для клініко-лабораторних досліджень:

-забір крові виконували натщесерце вранці із ліктьової вени в епіндорфи. Для отримання сироватки проводили інкубування пробірок 30 хв. при  $t +37^{\circ}\text{C}$ , після якого виконували відшарування від стінки пастерівською піпеткою, а утворений згусток інкубували при  $t +4^{\circ}\text{C}$  60 хв. для ретракції. Проводили центрифугування сироватки протягом 15 хв. при 1500 тис. об./хв., після чого виконували відокремлення супернатанту в епіндорфи та зберігали при  $t -20^{\circ}\text{C}$  не довше 3-х міс. [2–5];

-для проведення твердофазного ІФА за методом Sandwich ELISA, Double Antibody і для імунохемілюмінесцентного аналізу (є різновидом твердофазного ІФА) використовували зразки крові, що відбирали в охолоджені силіконові пробірки (епіндорфи) із додаванням гепарину. Після епіндорфи центрифугували при постійному охолодженні зі швидкістю 1000 об/хв протягом 15 хв. Після цього плазму крові заморожували та зберігали при  $t -20^{\circ}\text{C}$  (без повторного заморожування-розморожування). Епіндорфи перед проведенням дослідження

розморожували та проводили 25-кратне розведення (до 10 мкл відібраної проби додавали 240 мкл розчинного калібратора RD5-24). Після цього до кожної лунки мікропланшету, які попередньо були промиті 400 мкл миючого буфера та висушені додавали 200 мкл відповідного людського кон'югату та 200 мкл субстратного розчину. Підготовлені лунки з матеріалом залишали протягом 30 хв. в темному місці при кімнатній t. Після цього до кожної лунки додавали 50 мкл стоп-розчину та фіксували розвиток зміни кольору в луночках. Протягом 30 хв. визначали оптичну щільність кожної лунки з використанням пристрою для зчитування інформації з мікропланшету (до 450 нм). Після цього за допомогою відповідного комп'ютерного програмного забезпечення (4-PL) будували стандартну криву. Усі визначення проводили з використанням дублікатів як для стандарту, так і для контролю та зразка.

Визначення рівнів антитіл (IgG) у плазмі крові до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну, вовчакового антикоагулянту (скринінг на АФС) визначали за допомогою твердофазного ІФА (метод визначення Sandwich ELISA, Double Antibody) на імуноферментному аналізаторі фірми «Labline-90» (Австрія) з використанням спеціального набору реактивів Anti-Phospholipid Screen IgG/IgM тест-систем та наборів STACLOT-LA компанії STAGO – Аньєр-сюр-Сен, Франція. Тестування проводили відповідно до міжнародних рекомендацій (стандарт CLSI H60-A, Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline /April 2014/).

Імунограму (діагностування активності НК-клітин) проводили за допомогою твердофазного ІФА (метод визначення Sandwich ELISA, Double Antibody) на імуноферментному аналізаторі фірми «Labline-90» (Австрія) із залученням діагностичних наборів AUTOBIO ELISA/CLIA (Китай) Autobio Diagnostics Co., Ltd. За тими ж стандартами.

Імунохемілюмінесцентний аналіз (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ із застосуванням відповідних наборів Hamburg, Germany), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ,

АТПО, АТТГ і еутироксу за допомогою відповідних тест систем Monobind – Лос-Анджелес, США), визначення рівня гомоцистеїну за технологією ARCHITECT i2000 – Abbott, США)) також проводили за допомогою твердофазного ІФА (метод визначення Sandwich ELISA, Double Antibody) на імуноферментному аналізаторі фірми «Labline-90» (Австрія).

Для оцінка гормонального гомеостазу застосовані лунки мікропланшета були вкриті моноклональним антитілом, який був спрямований до унікального антигенного сайту на відповідній молекулі. Аліквоту зразка інкубували в покритій лунці з кон'югатом ферменту, який є моноклональним відповідним антитілом, кон'югованим з пероксидазою хрому. Після інкубації незв'язаний кон'югат змивали. Кількісне визначення зв'язаної пероксидази було пропорційним концентрації відповідних антитіл у зразку. Після додавання розчину субстрату інтенсивність отриманого забарвлення була пропорційною концентрації рівнів відповідних антитіл у зразку пацієнта.

Для визначення специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл до ТТГ, АТПО, АТТГ і еутироксу проби жінок або контролю спочатку додавали в мікрогнізда, які було вкрито стрептавідіном. Після цього додавали біотиніліровані моноклональні антитіла і фермент-мічені антитіла (кон'югат), а самі реагенти перемішували. Отримана в результаті цього реакція між антитілами і нативним зразком утворювала сендвічевий комплекс, який зв'язувався зі стрептавідіном в лунках. Після інкубаційного періоду антитіла, які були пов'язані з кон'югатом, відокремлювали від незв'язаних кон'югатних простим промиванням. Отримана активність ферменту на поверхні лунок було вимірено реакцією з відповідним субстратом. Після цього будували калібрувальну криву, а необхідну концентрації у невідомих зразках знаходили відповідно до калібрувальної кривої.

Подібним чином проводили визначення рівнів гомоцистеїну в сироватці крові.

Для проведення твердофазного ІФА (метод визначення Sandwich ELISA, Double Antibody) необхідно було врахувати наступні особливості: кров слід

здавати натщесерце (не їсти протягом 8-14 годин, пити воду можна); за добу слід виключити з раціону жирну, гостру, смажену їжу; за 3 дні до взяття крові не слід займатися спортом та необхідно уникати інтенсивних навантажень; слід не нервувати напередодні дослідження, палити та вживати алкоголь не рекомендується; в період гострих захворювань аналіз проводити не слід; не слід здавати кров відразу після проведення рентгенографії, фізіотерапії, інструментальної діагностики;

-визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), НК-клітин (CD 56), рецепторів до естрогенів та прогестеронів проводили імуногістохімічним дослідженням ендометрію. Імуногістохімію виконують в спеціалізованій лабораторії. Процедура включає два етапи:

Гістологічне дослідження – оцінює структуру ендометрію та відповідність його товщини фазі циклу жінки, а також можливості реалізації імплантації плодового яйця.

Імуногістохімічне дослідження – спрямовується на пошук відповідних рецепторів, чутливих до гормонів (відповідають за перебіг вагітності). В ході процедури визначають наявність маркерів патологічних процесів і новоутворень. Дослідження проводять в певний день циклу: з 5-го по 7-й – якщо виникає підозра на ендометрит і з 20-го по 24-й – якщо є гіперплазія і сприйнятливність до впливу гормонів. Основна підготовка при цьому визначається припиненням прийому гормональних препаратів та медикаментів для розрідження крові за тиждень до дослідження.

Забір зразка слизової оболонки жінки проводять за допомогою гістроскопії (малотравматичне втручання в порожнину матки). Забір проводять високоточним обладнанням. Отриманий зразок відправляють в спеціалізовану лабораторію, де його поміщають у фіксований розчин на 2-4 доби. Після чого зразок обробляють і нарізають на тонкі зрізи, які забарвлюють розчинами антитіл. Якщо рецептор присутній в ендометрії, то з ним зв'язуються антитіла,

що видно під мікроскопом. Для дослідження використовували цифровий мікроскоп Bresser Biolux LCD 50x-2000x (Німеччина);

-антропометричні показники визначали загальноприйнятними методиками відповідно до існуючих практичних рекомендацій;

-ІМТ розраховували стандартно та проводили оцінювання відповідно до рекомендацій ВООЗ;

-діагностичну гістероскопію проводили за допомогою ультратонкого гістероскопу «Ендоскопічна відеосистема Richard Wolf 5520» (Німеччина) з метою дослідження ендометрію. Даний метод дозволяє діагностувати піхву, цервікальний канал, порожнину матки та вхід в фаллопієві труби. Дослідження проводять шляхом введення в цервікальний канал надтонкої гнучкої оптики (тонкий зонд з оптичним датчиком, який сканує і передає дані на монітор). Це дослідження дозволяє розглянути слизову оболонку та порожнину матки;

-спермограма –дослідження чоловічого еякуляту (сперми) під мікроскопом. Стандартна спермограма визначає фізичні параметри сперми (об'єм, колір, в'язкість, рН) і мікроскопічні (кількість, рухливість сперматозоїдів, місткість інших клітин, тощо). Перед дослідженням необхідне статеве утримання (2–5 днів), утримання в день діагностування від прийому алкоголю, гострих страв, медикаментів, не можна відвідувати лазню (сауну), приймати гарячі ванни та термальні процедури. Дослідження не проводять відразу після гострих запальних захворювань. Сперму збирають в умовах клініки в стерильний контейнер природнім шляхом. Для проведення дослідження використовували цифровий мікроскоп Bresser Biolux LCD 50x-2000x (Німеччина);

-MAR тест є основним методом визначення імунного фактору безпліддя. Проводиться разом із дослідженням спермограми. В основі методу знаходиться підрахунок відсотку сперматозоїдів, які зв'язані з антиспермальними антитілами (АСАТ) у біологічних рідинах (плазма крові, сперма, цервікальний слиз). АСАТ відносять до двох імунологічних класів: IgA і IgG. Прямий MAR-тест визначає антитіла в спермі (співвідношення нормальних активно-рухливих

сперматозоїдів, покритих АСАТ до загальної кількості сперматозоїдів). Непрямий MAR-тест визначає продукування антитіл в організмі жінки до сперматозоїдів (виявляються в плазмі крові та цервікальному слизі). Прямий MAR-тест виконують змішуванням свіжого еякуляту з латексними частинками, еритроцитами, вкритими певного класу антитілами (спостерігають чи відбувається з'єднання клітини з латексними фрагментами чи ні). Критичне значення знерухомлення сперматозоїдів – 10–39% (норматив  $\leq 10\%$ ). При результаті в  $>50\%$  ставиться діагноз імунологічної безплідності;

-PGS ембріонів було проведено ембріонам гарної та топової якості пацієнтів групи 2 та групи 3. PGS ембріонів – це генетичний аналіз, що дозволяє отримати інформацію про кількість та структуру хромосом у ембріона людини перед імплантацією в порожнину матки. PGS проводять з метою селекції ембріонів без генетичних порушень для подальшого ембріотрансферу. Тестуванню підлягали клітини трофктодерми, які добували методом біопсії ембріонів на стадії розвитку бластоцисти. Процедурі підлягали ембріони відповідного розміру та стадії розвитку (бластоцисти III (AA AB BA BB), бластоцисти IV (AA AB BA BB), бластоцисти V (AA AB BA BB)), яким попередньо, на 3-й день культивування було проведено лазерний хетчинг. Клітини трофктодерми, що підлягали забору, було захоплено голкою для біопсії, розтягнуто, відрізано лазером та випущено із піпетки для біопсії у середовище. Біоптати підлягали т'юбінгу, заморозці на промарковані соломки. Для проведення біопсії використовували пневматичний інжектор та піпетки для біопсії розміром XS або M, Biopsy buffer ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), пробірки ПЛР, чашки Петрі, PVS (Polyvinylpyrrolidone) +PBS (Phosphate-buffered saline), Liquid paraffin, Мікроскоп Nikon Eclipse Ti-U, Систему мікроманіпуляторів Narishige Takanome, Систему лазерного хетчингу Hamilton Thorn Silos-tk, Систему лазерного хетчингу Hamilton Thorn Silos-tk, Систему підігріву Tokai Hit ThermoPlate TP-108.

Заморожені біоптати підлягали транспортуванню в генетичну лабораторію, де було проведено PGS методом next generation sequencing (NGS).

### 2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки результатів дослідження

Медико-статистичну обробку отриманих результатів дослідження реалізовано за допомогою персонального комп'ютеру із застосуванням відповідного пакету статистичних прикладних програм: Microsoft Excel 365 (<https://www.microsoft.com/microsoft-365/free-office-online-for-the-web>), та IBM SPSS Statistics 29.0. trial (<https://www.ibm.com/spss>).

Розподіл кількісних ознак оцінювали візуально графічно та за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса [6] та Шапіро-Уїлка [7]. При проведенні оцінки отриманих показників було констатовано суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у зв'язку чим подальші розрахунки проводили за методами непараметричної статистики.

Так, характеристику центральної тенденції та варіабельності кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) було визначено медіану (Me) та значення нижнього (Lower quartile; QL) та верхнього (UQ; Upper quartile) кuartилів. Результат представляли як Me [LQ; UQ].

Вірогідність відмінностей отриманих у дослідженні кількісних ознак для двох непов'язаних груп проводили за допомогою U-тесту Мана-Уїтні [8], а у пов'язаних – із використанням W-критерію знакових рангів Вілкоксона [9]. Отримані якісні характеристики представляли в абсолютних та відносних (процентних) значеннях. Результати представляли у вигляді: абс. (%).

Порівняння груп за якісними характеристиками проводили за допомогою побудови чотирипільних чи довільних таблиць із розрахунком критерію спряженості  $\chi^2$  Пірсона [10].

Рівні кореляційних зв'язків за допомогою коефіцієнта рангової кореляції R Спірмена визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції  $R_h$  ( $\rho$ ) Спірмена [11]. Якщо цей коефіцієнт знаходився у межах від 0 до -1,0, то кореляцію визначали як зворотню; якщо він мав значення 0–1,0 – прямою. При

$Rh_0$  від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) то констатували слабкий зв'язок; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірний та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – значеної сили. Отримані результати надавали у вигляді отриманого  $\rho$  коефіцієнту та відповідного рівня достовірності  $p$ .

Асоціації характеристик із біноміальною змінною проводили з використанням логістичного регресійного аналізу [14, 15] та розрахунком коефіцієнтів  $\beta$ , стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (відношення шансів (ВШ)); та їх 95,0 % довірчими інтервалами (ДІ). Розраховані моделі формували групуванням отриманих характеристик за призначенням. Для фінальної моделі розраховано лінійний компонент рівняння біноміальної регресії.

При реалізації регресійного аналізу використано методи одночасного входу (*Enter*) і покрокового виключення Вальда (*Backward Wald*) вивчаємих характеристик в математичну модель для отримання найбільш інформативних і вірогідних незалежних предикторів. В першому випадку до моделі одночасно додавали усі змінні для визначення їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш вірогідних предикторів. В другому випадку із усього переліку із моделі покроково виключали ті змінні, які не відзначали вірогідного впливу на залежну змінну та залишали лише ті змінні, які достовірно змінювали її кінцеве значення.

Для моделей додатково вираховано значення їх чутливості (відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних) та специфічності (відношення істинно негативних до суми істинно негативних і псевдопозитивних) за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою [16].

Порогова величина статистичної значущості усіх розрахованих характеристик була прийнята за 0,05 ( $p = 0,05$ ). Для корекції рівня достовірності застосовували поправку Бонфероні.

За результатами опрацювання матеріалів та методів дослідження визначено:

1. Усі застосовані в нашому дослідженні методи та методики медико-

анамнестичного, клініко-лабораторного й клініко-інструментального обстеження жінок й залучення доцільного медико-статистичного аналізу отриманих даних цілковито співставні із визначеною метою дослідження та завданнями, зарекомендували себе при виконанні емпіричних наукових досліджень, мають відповідні параметричні якості і характеризуються високою валідністю та специфічністю. Загальна організація та дизайн наукового дослідження цілковито співвіднесені із визначеною метою та повністю відповідають поставленим завданням.

2. Сформована дослідницька проспективна та ретроспективна вибірка жінок співставна з основною метою та завданнями дослідження. Сформовані дослідницькі групи паритетні за більшістю клініко-епідеміологічних характеристик, що дозволяє визначити отримані результати як цілковито репрезентативні та спроможні повністю характеризувати генеральну сукупність.

3. Спостереження за жінками із матковим фактором безпліддя проведено на усіх можливих етапах клініко-інструментальних змін їх фізичних та фізіологічних характеристик, що констатує вичерпну повноту аналізу отриманих клініко-лабораторних та клініко-інструментальних характеристик.

4. Застосування у дослідженні сучасних валідних і надійних методів, репрезентативна вибірка та відповідне застосування медико-статистичних методів аналізу дозволили отримати вірогідні й обґрунтовані результати і сформулювати інформативні висновки й наукову новизну та практичне значення, що визначає цінність і актуальність нашої роботи.

## РОЗДІЛ 3

### АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРАТЕГІЇ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗСУВУ ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ В ПРОГРАМІ ЕКЗ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

#### 3.1 Характеристика досліджених показників ретроспективних груп

Для визначення чинників та оцінки їх ролі у плануванні оптимального терміну перенесення ембріонів, а також безпосередньо впливу зсуву вікна імплантації на результативність ембріотрансферу нами було виконано обсерваційне ретроспективне дослідження. З метою реєстрації і систематизації клінічних, лабораторних та інструментальних даних розроблено макет анкети. Методом суцільної вибірки було виокремлено 279 амбулаторних карт пацієнток програм ЕКЗ з повторними невдалими спробами імплантації за період з квітня 2015 року до жовтня 2020 року у клініці репродуктивної медицини. Надалі було сформовано дві групи: 206 пацієнток із зміщенням періоду вікна імплантації (група 1) та 73 пацієнтки без зсуву вікна імплантації (група 2).

Домінуючою формою в обох групах було первинне непліддя – у 77,0 % (71,0-82,5) випадків у групі 1 та з дещо вищою часткою (у 80,8 % (71,1-89,0)) у групі 2,  $p>0,05$ .

У структурі причин безплідного шлюбу на чоловічий фактор у групі 1 припадало 39,8 % (33,2-46,6), у групі 2 його частка була дещо нижчою та склала 35,6 % (25,1-46,9),  $p>0,05$ .

Серед жіночих факторів найбільш вагомі частки мали ановуляція (25,7 % (20,0-31,9) у групі 1 та 35,6 % (25,1-46,9) у групі 2,  $p>0,05$ ), а також трубно-перитонеальний фактор (27,2 % (21,3-33,5) та 24,7 % (15,5-35,1) випадків відповідно,  $p>0,05$ ). Відзначимо, що на частку ідіопатичного непліддя у групі 1 припадало 6,8 % (3,8-10,6), у групі 2 — 11,0 % (4,9-19,1) відповідно (табл. XX).

Генетичний фактор непліддя не був зареєстрований у жодної із пацієток групи 1 та лише в 1 пацієнтки у групі 2.

Таблиця 3.1

**Структура факторів непліддя у ретроспективних групах (% , (95 % ДІ))**

<b>Фактор непліддя</b>	<b>Група 1</b>	<b>Група 2</b>	<b>p</b>
Чоловічий	39,8 (33,2-46,6)	35,6 (25,1-46,9)	>0,05
Ановуляція	25,7 (20,0-31,9)	35,6 (25,1-46,9)	>0,05
Трубно-перитонеальний	27,2 (21,3-33,5)	24,7 (15,5-35,1)	>0,05
Зміщене вікно імплантації	23,3 (17,8-29,3)	2,7 (0,3-7,7)	<b>&lt;0,001</b>
Знижений оваріальний резерв	15,5 (10,9-20,8)	19,2 (11,0-28,9)	>0,05
Імунологічний	9,7 (6,1-14,1)	11,0 (4,9-19,1)	>0,05
Неуточнений	6,8 (3,8-10,6)	11,0 (4,9-19,1)	>0,05
Ендокринний	6,8 (3,8-10,6)	12,3 (5,8-20,8)	>0,05
Матковий	4,4 (2,0-7,6)	8,2 (3,1-15,6)	>0,05

У близько половини пацієток обох груп (у 52,2 % (45,4-59,1) випадків у групі 1 та у 47,9 % (36,6-59,4) випадків у групі 2 відповідно,  $p>0,05$ ) було виявлено комбінацію одночасно декількох факторів непліддя, що може негативно впливати на успішність результату в циклах ДРТ.

Гінекологічні захворювання було виявлено у більшості жінок обох ретроспективних груп (у групі 1 – у 75,3 % (68,7-81,3) випадків, у групі 2 – у 75,0 % (64,4-84,3) випадків,  $p>0,05$ ). Структура гінекологічної захворюваності представлена у табл. 3.2.

У структурі гінекологічної захворюваності (табл. 3.2) найбільш значима частка припадала на ЗЗОМТ. Так, ЗЗОМТ були виявлені у майже третини пацієток обох ретроспективних груп: 26,7 % (20,9-32,9) (група 1) та 27,4 % (17,9-38,1) (група 2) ( $p>0,05$ ). У кожній четвертій пацієнтки ретроспективних груп (у 17,0 % (12,2-22,4) випадків у групі 1 та у 21,9 % (13,3-32,1) випадків у групі 2,

$p > 0,05$ ) зареєстровано ендометріоз тієї чи іншої локалізації. Синдром Ашермана було виявлено у 2 пацієнток групи 1 та лише 1 – у групі 2 ( $p > 0,05$ ), табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Структура гінекологічної захворюваності у ретроспективних групах  
(%, (95 % ДІ))**

<b>Захворювання</b>	<b>Група 1</b>	<b>Група 2</b>	<b>p</b>
Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ)	26,7 (20,9-32,9)	27,4 (17,9-38,1)	>0,05
Ендометріоз, у т.ч.	17,0 (12,2-22,4)	21,9 (13,3-32,1)	>0,05
Аденоміоз	10,2 (6,5-14,7)	9,6 (4,0-17,3)	>0,05
Ендометріюїдні кісти яєчників	3,4 (1,4-6,3)	6,8 (2,2-13,7)	>0,05
Інший ендометріоз	3,4 (1,4-6,3)	5,5 (1,5-11,8)	>0,05
Лейоміома матки	11,7 (7,6-16,4)	9,6 (4,0-17,3)	>0,05
Поліп ендометрію	10,7 (6,8-15,3)	15,1 (7,9-24,1)	>0,05
Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)	9,7 (6,1-14,1)	12,3 (5,8-20,8)	>0,05
Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)	8,7 (5,3-13,0)	11,0 (4,9-19,1)	>0,05
Кісти яєчників	7,3 (4,1-11,2)	11,0 (4,9-19,1)	>0,05
Аномалії мюллерової протоки	4,9 (2,4-8,2)	6,8 (2,2-13,7)	>0,05
Доброякісні захворювання молочних залоз	4,4 (2,0-7,6)	8,2 (3,1-15,6)	>0,05
Гіперпластичні процеси ендометрію	3,9 (1,7-6,9)	5,5 (1,5-11,8)	>0,05
Синдром Ашермана	1,0 (0,1-2,8)	1,4 (0,0-5,3)	>0,05

Оцінка гормонального гомеостазу була здійснена шляхом визначення наступних гормональних показників: ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ.

Характерною особливістю концентрації даних гормонів були широкі коливання її значень в обох ретроспективних групах. Так, рівень ФСГ коливався у межах 1,3-110,5 мМО/мл у групі 1 та 2,6-176,0 мМО/мл у групі 2 ( $p>0,05$ ). Знижені рівні ФСГ відзначено у 5,4 % (1,7-10,9) випадків серед жінок групи 1 та 6,5 % (0,7-17,6) – у пацієток групи 2 ( $p>0,05$ ). Натомість підвищені рівні ФСГ визначались майже у кожній п'ятої пацієнтки в обох ретроспективних групах.

Подібна тенденція відзначалась і у випадку концентрації ЛГ. Концентрація гормону коливалась у межах 0,8-73,6 мМО/мл у групі 1 та 1,8-44,0 мМО/мл у групі 2 ( $p>0,05$ ). Знижені рівні ЛГ виявлено у 3,2 % (0,6-7,7) випадків серед жінок групи 1 та 3,1 % (0,0-11,8) випадків пацієток групи 2; натомість підвищені – у 14,9 % (8,5-22,8) та 15,6 % (5,3-30,0) випадків відповідно ( $p>0,05$ ).

Рівні концентрації АМГ становили 0,0<sub>1</sub>-21,9 нг/мл у групі 1 та 0,1-13,5 нг/мл у групі 2 відповідно ( $p>0,05$ ). Рівень концентрації Прл коливався у межах 3,9-64,7 нг/мл у пацієток групи 1 та з дещо меншою амплітудою, 2,0-48,8 нг/мл, у пацієток групи 2. Однак достовірних відмінностей поміж серединними рівнями досліджуваних гормонів у пацієток ретроспективних груп виявлено не було ( $p>0,05$ ) (табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

**Серединні значення концентрації репродуктивних гормонів у жінок ретроспективних груп (Me [25 %; 75 %])**

Показник	Група 1	Група 2	p
АМГ, нг/мл	2,0 [0,9; 3,9]	2,4 [0,9; 4,4]	>0,05
ЛГ, мМО/мл	6,0 [4,4; 7,6]	5,6 [4,4; 7,8]	>0,05
Прл, нг/мл	14,1 [10,2; 20,3]	13,2 [9,9; 18,7]	>0,05
ФСГ, мМО/мл	7,0 [5,6; 9,4]	8,3 [5,8; 11,8]	>0,05

Для виключення супутньої ендокринної патології та оцінки функції щитоподібної залози було визначено наступні показники: ТТГ, АТПО, а також

АТТГ. Підвищені рівні АТПО було виявлено у 13,0 % (8,0-19,2) випадків серед пацієток групи 1 та дещо рідше – в 11,9 % (4,0-23,3) випадків у пацієток групи 2. Натомість підвищені рівні АТТГ відзначено у приблизно однакової частки пацієток обох груп – у 4 % [0,8-5] та 4,4 % (0,3-7,7) випадків відповідно. Однак, оцінка функції щитоподібної залози за допомогою вищезгаданих показників не виявила достовірних відмінностей поміж ретроспективними групами ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Серединні значення концентрації показників функції щитоподібної залози у жінок ретроспективних груп (Me [25 %; 75 %])**

Показник	Група 1	Група 2	p
АТПО, МО/мл	8,8 [1,0; 19,5]	8,9 [1,3; 16,8]	>0,05
АТТГ, МО/мл	1,9 [0,2; 10,0]	5,0 [0,3; 10,1]	>0,05
ТТГ, мМО/л	1,8 [1,3; 2,5]	1,7 [1,3; 2,2]	>0,05

Рівень гомоцистеїну коливався у межах 1,3-20,4 мкмоль/л у пацієток групи 1 та у межах 5,0-31,6 мкмоль/л у пацієток групи 2 відповідно. Знижені рівні концентрації цього показника відзначались лише в 1 пацієнтки групи 1 (1,8 % [0-6,7]) та не були зареєстровані у жодної із пацієток групи 2. Натомість підвищені рівні концентрації гомоцистеїну відзначались у 7,1 % (1,9-15,3) та 11,1 % (1,2-29,2) випадків серед пацієток групи 1 та 2 відповідно. За даним показником ретроспективні групи достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

З метою виключення антифосфоліпідного синдрому у пацієток ретроспективних груп було визначено рівні вовчакового антикоагулянту із виконанням скринінгового та підтверджуючого тесту, визначення рівня кардіоліпіну, а також антитіл до бета-2-глікопротеїду I (IgG).

Рівні вовчакового антикоагулянту в обох ретроспективних групах у середньому становили  $1,1 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ), що свідчить про відсутність ризику АФС

у пацієнок. Подібні результати отримані при оцінці інших показників цієї групи. Так, середні значення, отримані у результаті проведення скринінгового тесту, у пацієнок групи 1 склали  $34,8 \pm 0,4$  с, у пацієнок групи 2 –  $33,4 \pm 0,7$  с відповідно ( $p > 0,05$ ). Результати підтверджуючого тесту розподілились подібним чином і становили у пацієнок групи 1 у середньому  $32,2 \pm 0,2$  с, у пацієнок групи 2 –  $31,6 \pm 0,6$  с ( $p > 0,05$ ). При оцінці кардіоліпіну серединні значення у пацієнок групи 1 склали 1,6 [1,6; 1,6] та 1,6 [1,6; 2,0] у пацієнок групи 2 відповідно ( $p > 0,05$ ). Подібна тенденція була відзначена і при оцінці серединних рівнів антитіл до бета-2-глікопротеїду I (IgG): цей показник становив 1,4 [1,4; 1,4] та 1,4 [1,4; 1,4] у пацієнок групи 1 та 2 відповідно ( $p > 0,05$ ).

Підвищення рівню гомоцистеїну було виявлено у 4,9 % (2,4-8,2) пацієнок групи 1 та 9,6 % [4-17,3] пацієнок групи 2 відповідно.

Оцінено також активність природних кіллерів (NK-клітин) у пацієнок ретроспективних груп. У більшості пацієнок обох груп було виявлено нормальну активність NK-клітин – у 70,3 % (62,9-77,1) випадків серед пацієнок групи 1 та у 66,7 % (53,7-78,5) випадків серед пацієнок групи 2 ( $p > 0,05$ ). У кожній четвертій пацієнтки групи 1 (19,0 % (13,3-25,5)) та групи 2 (22,2 % (12,3-34,2)) відзначено низьку активність NK-клітин ( $p > 0,05$ ). Високу активність природних кіллерів виявлено у приблизно однакової частки пацієнок обох груп – у 10,8 % (6,4-16,1) випадків (група 1) та 11,1 % (4,2-20,8) випадків (група 2) ( $p > 0,05$ ). Відзначимо, що рівні NK-клітин виявились нижчими від референтних значень норми у більш ніж половини пацієнок обох ретроспективних груп – у 62,2 % (47,7-75,7) випадків серед пацієнок групи 1 та 68,8 % (44,7-88,4); водночас, у третини пацієнок виявлено підвищені рівні цього показника – 35,6 % (22,4-50,0) (група 1) та 31,3 % (11,6-55,3) ( $p > 0,05$ ).

Діагностичну гістероскопію було виконано більшості пацієнок обох ретроспективних груп – у 88,9 % (80,7-95,1) випадків (група 1) та 95,2 % (82,3-100,0) випадків (група 2) ( $p > 0,05$ ). У більш ніж половини пацієнок ретроспективних груп (група 1 – у 62,5 % (50,4-73,9) випадків, група 2 – у 60,0 %

(38,3-79,8) випадків відповідно) за результатами проведених гістероскопій були виявлені ті чи інші патологічні зміни (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Структура гінекологічної патології, виявленої за результатами гістероскопії (% (95 % ДІ))**

Захворювання	Група 1, %	Група 2, %	p
Залозисто-фіброзний поліп ендометрію	45,0 (30,1-60,4)	75,0 (47,9-94,3)	<b>0,048</b>
Залозистий поліп ендометрію	27,5 (15,0-42,2)	0,0 (0,0-7,8)	<b>&lt;0,01</b>
Хронічний ендометрит	25,0 (13,0-39,4)	8,3 (0,0 <sub>1</sub> -29,6)	>0,05
Проста гіперплазія ендометрію	2,5 (0,0-9,5)	16,7 (1,9-41,8)	>0,05
Гіпопластичний ендометрій	2,5 (0,0-9,5)	0,0 (0,0-7,8)	>0,05

За результатами гістероскопії (табл. 3.5), у жінок обох ретроспективних груп найчастіше зареєстровано наявність залозисто-фіброзних поліпів ендометрію, достовірно ( $p = 0,047$ ) в 1,67 рази частіше – у пацієток групи 2; натомість залозисті поліпи ендометрію достовірно ( $p < 0,01$ ) частіше виявлялись у пацієток групи 1, у той час як у жінок групи 2 не були виявлені у жодному випадку. Найрідше було виявлено ознаки наявності гіпопластичного ендометрію – в однієї пацієтки групи 1 (2,5 % (0,0-9,5)), серед жінок групи 2 дані патологічні зміни ендометрію виявлені не були ( $p > 0,05$ ).

При оцінці спермограми відзначено, що у партнерів пацієток групи 1 серединна концентрація сперматозоїдів становила 17,1 [2,2; 31,6] млн/мл, у пацієток групи 2 – 18,2 [11,4; 33,2] млн/мл відповідно ( $p > 0,05$ ). Водночас, у майже половини досліджених чоловіків показники виявились нижчими від норми – у 49,5 % (39,5-58,6) випадків (група 1) та 44,8 % випадків (27,5-62,9) (група 2) ( $p > 0,05$ ). Серединні результати оцінки морфологічних характеристик

сперматозоїдів становили у партнерів пацієнок групи 1 – 13,0 [4,0; 24,6], у партнерів пацієнок групи 2 – 11,0 [3,9; 24,2] ( $p>0,05$ ).

У більш ніж половини партнерів жінок обох ретроспективних груп було виявлено тератоспермію ( $p>0,05$ ). Достовірно ( $p = 0,01$ ) вищою (22,2 % випадків (15,2-30,2)) виявилась частка олігоспермії у партнерів жінок групи 1 у порівнянні із таким показником у партнерів жінок групи 2 (7,0 (1,4-16,4)) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Структура характеристик спермограми у партнерів жінок ретроспективних груп (% , (95 % ДІ))**

Показник	Група 1	Група 2	p
Тератоспермія	58,1 (49,1-66,9)	58,1 (43,3-72,3)	>0,05
Астеноспермія	51,3 (42,3-60,3)	46,5 (32,0-61,4)	>0,05
Нормоспермія	22,2 (15,2-30,2)	30,2 (17,6-44,6)	>0,05
Олігоспермія	22,2 (15,2-30,2)	7,0 (1,4-16,4)	<b>0,01</b>
Аспермія	9,4 (4,8-15,3)	4,7 (0,5-12,9)	>0,05
Гіпоспермія	4,3 (1,4-8,7)	9,3 (2,6-19,7)	>0,05
Криптоспермія	2,6 (0,5-6,2)	0,0 (0,0-2,2)	>0,05
Гіперспермія	1,7 (0,2-4,9)	0,0 (0,0-2,2)	>0,05

ВМІ було виконано у достовірно ( $p = 0,01$ ) вищій частки пацієнок групи 2 (28,2 % (18,4-39,1)) у порівнянні із групою 1, де цей показник виявився удвічі нижчим – 11,9 % (7,7-16,9). За кількістю попередніх спроб ВМІ ретроспективні групи поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ); середнє значення даного показника становило 1,0 [0,0; 11,0] спробу (група 1) та 2,0 [1,0; 6,0] спроби (група 2).

Для контрольованої стимуляції яєчників в обох ретроспективних групах найчастіше застосовувався протокол з антагоністами ГнРГ: у 74,5 % (67,2-81,2) випадків у групі 1 та у 80,4 % (67,9-90,5) випадків у групі 2 ( $p>0,05$ ). Натомість

програма донації ооцитів була застосована загалом лише у 3 пацієнток групи 1 ( $p>0,05$ ) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Структура застосованих типів протоколів контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) в анамнестичних спробах (% , (95 % ДІ))**

Тип протоколу	Група 1, %	Група 2, %	p
З антагоністами ГнРГ	74,5 (67,2-81,2)	80,4 (67,9-90,5)	$>0,05$
З агоністами та антагоністами ГнРГ	16,8 (11,2-23,2)	15,2 (6,4-26,9)	$>0,05$
З агоністами ГнРГ	7,4 (3,8-12,1)	6,5 (1,3-15,4)	$>0,05$
Програма донації ооцитів	2,0 (0,4-4,9)	0,0 (0,0-2,1)	$>0,05$

При оцінці структури застосованих типів протоколів підготовки ендометрію під час анамнестичних спроб ЕКЗ домінуючим в обох ретроспективних групах виявився артифіційний протокол із блокадою агоністами ГнРГ: у 72,3 % випадків (64,7-79,4) (група 1) та 65,1 % випадків (50,4-78,5) (група 2) ( $p>0,05$ ). Більш ніж у третини пацієнток групи 1 (35,5 % (27,8-43,5)) та майже у половини пацієнток групи 2 (46,5 % (32,0-61,4)) було застосовано артифіційний протокол підготовки ендометрію ( $p>0,05$ ). Натомість природний протокол не було застосовано у жодної із пацієнток ретроспективних груп (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Структура застосованих типів протоколів підготовки ендометрію в анамнестичних спробах (%,(ДІ))**

Тип протоколу	Група 1, %	Група 2, %	p
Довгий артифіційний	72,3 (64,7-79,4)	65,1 (50,4-78,5)	$>0,05$
Короткий артифіційний	35,5 (27,8-43,5)	46,5 (32,0-61,4)	$>0,05$
КОС короткий	1,4 (0,1-4,0)	0,0 (0,0-2,2)	$>0,05$
Природній модифікований	0,7 (0,0-2,8)	0,0 (0,0-2,2)	$>0,05$

Тип протоколу	Група 1, %	Група 2, %	p
КОС довгий	0,7 (0,0-2,8)	0,0 (0,0-2,2)	>0,05
Природний	0,0 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-2,2)	>0,05

Товщина ендометрію перед початком прийому прогестерону поміж ретроспективними групами достовірно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) і становила у середньому  $9,1 \pm 0,2$  мм у пацієток групи 1 та  $9,7 \pm 0,4$  мм у пацієток групи 2 відповідно.

У більшості пацієток обох ретроспективних груп перенесення ембріонів було виконано на 5-ий день їх культивування (90,8 % випадків (85,8-94,9) у групі 1 та 87,0 % випадків (75,8-95,0) у групі 2,  $p > 0,05$ ). На 2-ий день ембріотрансфер було виконано у 3,9 % (1,4-7,6) випадків (група 1) та 13,0 % (5,0-24,2) випадків (група 2); на 3-ій день – у 10,5 % (6,1-15,8) випадків (група 1) та 8,7 % (2,4-18,4) випадків (група 2); на 6-ий день – у 1,3 % (0,1-3,7) випадків (група 1) та 4,3 % (0,4-12,1) випадків (група 2) ( $p > 0,05$ ). У жодному випадку в обох ретроспективних групах перенесення ембріонів не було виконано на перший день їх культивування і лише в 1 пацієтки із групи 1 – було виконано на 4-ий день ( $p > 0,05$ ).

ЕКЗ із донорськими ооцитами було виконано у достовірно ( $p = 0,03$ ) вищій частки пацієток у групі 1 – у 13,8 % (8,9-19,6) випадків, у порівнянні із групою 2, де донорські ооцити були застосовані у 4,5 % (0,5-12,6) випадків. За показником використаних власних ооцитів ретроспективні групи поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Перенесення «свіжих» ембріонів було виконано у менш ніж половини пацієток обох ретроспективних груп – частка у групі 1 склала 47,2 % (39,1-55,4), у групі 2 – 43,9 % (29,2-59,1) відповідно ( $p > 0,05$ ). Серединні значення перенесених ембріонів поміж ретроспективними групами не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) та становили 2 [1; 2] (група 1) та 2 [1; 2] (група 2) відповідно.

Застосування довенної інфузії імуноглобулінів було зареєстровано у 10 пацієток групи 1 (7,2 % (3,5-12,2)) та лише в 1 пацієнтки групи 2 (2,6 % (0,0-10,0)); у решті випадків препарат не застосовувався ( $p>0,05$ ). Введення гранулоцитарного фактору росту (ГФР) було відзначено у 6 пацієток групи 1 (4,5 % (1,6-8,6)) та 1 пацієнтки групи 2 (2,6 % (0,0-9,8)) ( $p>0,05$ ).

Біохімічну вагітність після анамнестичних спроби ЕКЗ було зареєстровано у 6,4 % (3,2-10,5) випадків (група 1) та 4,2 % (0,4-11,6) випадків (група 2) ( $p>0,05$ ). Завмерлу вагітність було встановлено надалі у 4,1 % (1,3-8,3) випадків серед пацієток групи 1 та у 5,7 % (0,6-15,7) випадків серед пацієток групи 2 відповідно ( $p>0,05$ ).

При спробі дослідження домінуючим в обох ретроспективних групах залишався атрифіційний протокол із блокадою агоністами ГнРГ із ще вищою часткою випадків застосування: у 91,5 % випадків (87,3-95,0) (група 1) та 88,6 % випадків (80,1-94,9) (група 2) ( $p>0,05$ ). У 7,5 % (4,3-11,6) пацієток групи 1 та 10,0 % (4,1-18,1) пацієток групи 2 було застосовано артифіційний протокол підготовки ендометрію ( $p>0,05$ ). Природний протокол та протокол із довгою КОС не було застосовано у жодної із пацієток ретроспективних груп (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Структура застосованих типів протоколів підготовки ендометрію (спроба дослідження) (% , (95 % ДІ))**

Тип протоколу	Група 1, %	Група 2, %	p
<b>Артифіційний із блокадою агоністами ГнРГ</b>	91,5 (87,3-95,0)	88,6 (80,1-94,9)	>0,05
<b>Артифіційний</b>	7,5 (4,3-11,6)	10,0 (4,1-18,1)	>0,05
<b>КОС із антагоністами ГнРГ</b>	0,5 (0,0-2,0)	1,4 (0,0-5,6)	>0,05
<b>Природний модифікований</b>	0,5 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,4)	>0,05
<b>КОС з агоністами ГнРГ</b>	0,0 (0,0-0,5)	0,0 (0,0-1,4)	>0,05
<b>Природний</b>	0,0 (0,0-0,5)	0,0 (0,0-1,4)	>0,05

Товщина ендометрію перед початком прийому прогестерону поміж ретроспективними групами достовірно не відрізнялась ( $p>0,05$ ) і становила у середньому  $8,8 \pm 0,1$  мм у пацієток групи 1 та  $9,0 \pm 0,2$  мм у пацієток групи 2 відповідно.

Оптимальний день ембріотрансферу у пацієток групи 1 склав у середньому  $8,2 \pm 0,1$  добу, у той час як у групі 2 цей показник у середньому становив  $6,3 \pm 0,1$  добу і достовірно відрізнявся поміж ретроспективними групами ( $p<0,001$ ).

Вік жінок ретроспективної когорти на час ембріотрансферу коливався від 20 до 48 років (від 20 до 48 років у групі 1 та від 24 до 47 років у групі 2). Середній вік пацієток групи 1 склав  $34,0 \pm 0,4$  роки, у пацієток групи 2 становив  $34,5 \pm 0,6$  роки. За середнім віком пацієток ретроспективні групи між собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ).

У більш ніж чверті пацієток обох ретроспективних груп при даній спробі ЕКЗ було застосовано довенне введення імуноглобулінів; частка цих пацієток становила 28,4 % (22,4-34,8) у групі 1 та 23,9 % (14,8-34,5) у групі 2 ( $p>0,05$ ). Введення ГФР було зареєстровано у 18 пацієток групи 1 (9,4 % (5,7-14,0)) та 9 пацієток групи 2 (13,2 % (6,3-22,3)) ( $p>0,05$ ). Трьом пацієткам групи 1 (1,6 % (0,3-3,8)) та одній пацієтці групи 2 (1,5 % (0,0-5,7)) було виконано PRP ( $p>0,05$ ). У більш ніж половини пацієток обох ретроспективних груп план ведення включав також призначення низькомолекулярних антикоагулянтів: у групі 1 цей показник становив 58,3 % (51,5-64,9), у групі 2 – 63,0 % (51,7-73,7) відповідно ( $p>0,05$ ).

У переважній більшості випадків в обох ретроспективних групах було виконано ЕКЗ із використанням власних ооцитів: у групі 1 – у 78,7 % (72,8-84,1) випадків, у групі 2 – у 81,2 % (71,2-89,4) випадків відповідно. За видом використаних ооцитів групи між собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ). PGS на анеуплоїдію було виконано лише у 6 (3,0 % (1,1-5,8)) пацієток групи 1 та 5

(6,9 % (2,3-13,9)) пацієток групи 2 відповідно ( $p>0,05$ ). Подвійний ембріотрансфер було виконано у достовірно ( $p<0,001$ ) вищій частці випадків серед пацієток групи 1 (44,8 % (38,1-51,7)) у порівнянні із групою 2 (11,1 % (5,0-19,3)).

Перший ембріотрансфер був виконаний у середньому достовірно пізніше ( $p<0,001$ ) у пацієток групи 1 ( $7,3 \pm 0,1$  день) у порівнянні із таким у пацієток групи 2 ( $6,4 \pm 0,1$  день).

Під час першого ембріотрансферу було виконано перенесення 3 ембріонів. Достовірно ( $p<0,05$ ) різницю у якості було відзначено лише у випадку другого ембріона: так, у групі 1 частка перенесених ембріонів поганої (poor) якості виявилась достовірно вищою і становила 12,3 % ( $5,1-22,0$ ), у той час, як у групі 2 цей показник склав 2,4 % ( $0,0-9,1$ ) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Розподіл якості перенесених ембріонів (спроба дослідження ЕКЗ, перший ембріотрансфер) (% , (95 % ДІ))**

Якість ембріона	Група 1, %	Група 2, %	p
<i>Ембріон 1</i>			
Добра (good)	56,6 (49,5-63,6)	47,8 (36,2-59,6)	>0,05
Задовільна (fair)	39,7 (32,8-46,7)	49,3 (37,6-61,0)	>0,05
Погана (poor)	3,7 (1,5-6,7)	2,9 (0,3-8,1)	>0,05
<i>Ембріон 2</i>			
Добра (good)	26,3 (15,8-38,4)	35,7 (22,1-50,6)	>0,05
Задовільна (fair)	61,4 (48,5-73,5)	61,9 (46,9-75,8)	>0,05
Погана (poor)	12,3 ( $5,1-22,0$ )	2,4 ( $0,0-9,1$ )	<b>&lt;0,05</b>
<i>Ембріон 3</i>			
Добра (good)	0,0 ( $0,0-22,2$ )	0,0 ( $0,0-69,0$ )	>0,05
Задовільна (fair)	75,0 ( $28,0-99,9$ )	100,0 [ $31-100,0$ ]	>0,05
Погана (poor)	25,0 ( $0,1-72,0$ )	0,0 ( $0,0-69,0$ )	>0,05

Перенесення «свіжих» ембріонів було виконано у 7,4 % (4,2-11,4) випадків у пацієток групи 1 та у 13 % (6,2-21,9) випадків у пацієток групи 2 відповідно ( $p > 0,05$ ).

Другий ембріотрансфер був виконаний у середньому достовірно пізніше ( $p = 0,03$ ) у пацієток групи 1 ( $8,8 \pm 0,1$  день) у порівнянні із цим показником у пацієток групи 2 ( $8,0 \pm 0,3$  день).

Перенесення 2 ембріонів було виконано лише пацієткам групи 1. Відзначимо відмінності у якості першого перенесеного ембріона: частка ембріонів задовільної (fair) якості виявилась достовірно ( $p = 0,03$ ) вищою у пацієток групи 2 (75,0 % (41,57-96,9)) у порівнянні із групою 1. Натомість у групі 1 частка перенесених ембріонів поганої (poor) якості становила 7,6 % (3,4-13,4), у той час як у групі 2 не було зареєстровано жодного випадку трансферу ембріонів такої якості ( $p = 0,005$ ) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Розподіл якості перенесених ембріонів (спроба дослідження ЕКЗ, другий ембріотрансфер) (% , (95 % ДІ))**

Якість ембріона	Група 1, %	Група 2, %	p
<i>Ембріон 1</i>			
Добра (good)	52,4 (42,84-61,83)	25,0 (3,1-58,43)	>0,05
Задовільна (fair)	40,0 (30,87-49,5)	75,0 (41,57-96,9)	<b>0,03</b>
Погана (poor)	7,6 (3,4-13,4)	0,0 (0,0-11,5)	<b>0,005</b>
<i>Ембріон 2</i>			
Добра (good)	55,6 (24,2-84,6)	—	—
Задовільна (fair)	44,4 (15,4-75,8)	—	—
Погана (poor)	0,0 (0,0-10,3)	—	—

Перенесення «свіжих» ембріонів було виконано у 2,5 % (0,5-6,0) випадків у пацієток групи 1 та у 6,7 % (0,0-24,2) випадків у пацієток групи 2 відповідно ( $p>0,05$ ).

Розподіл результатів ЕКЗ у ретроспективних групах представлено у табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Розподіл результатів ЕКЗ у ретроспективних групах (% , (95 % ДІ) та Me [25 %; 75 %])

Показник	Група 1	Група 2	p
<b>Вагітність:</b>			
Біохімічна, %	63,1 (56,4-69,6)	67,1 (56,0-77,4)	>0,05
Клінічна, %	59,2 (52,5-65,8)	57,5 (46,1-68,6)	>0,05
Завмерла, %	9,2 (5,7-13,5)	16,4 (8,9-25,8)	>0,05
<b>Кількість плодів:</b>			
Одноплідна вагітність, %	81,1 (73,2-88,0)	72,2 (56,7-85,4)	>0,05
Двоплідна вагітність, %	17,0 (10,5-24,7)	27,8 (14,6-43,3)	>0,05
Вагітність трьома плодами, %	1,9 (0,2-5,3)	0,0 (0,0-2,6)	>0,05
<b>Родорозрішення:</b>			
Per vias naturalis, %	19,2 (11,3-28,7)	32,1 (16,5-50,3)	>0,05
Оперативне, %	80,8 (71,3-88,7)	67,9 (49,7-83,6)	>0,05
Ускладнення під час вагітності та пологів, %	43,8 (33,1-54,7)	60,7 (42,3-77,7)	>0,05
Живонародження, %	50,7 (43,9-57,6)	47,9 (36,6-59,4)	>0,05
<b>Новонароджені:</b>			
Доношені, %	78,5 (68,8-86,8)	74,1 (56,2-88,5)	>0,05
Ріст, см	50,1 ± 0,4	49,3 ± 0,8	>0,05
Вага, г	2 942 ± 73,6	2 901 ± 120,0	>0,05
<b>Стать:</b>			
Дівчатка, %	60,9 (50,5-70,9)	32,6 (19,5-47,1)	<b>0,002</b>
Хлопчики, %	39,1 (29,1-49,5)	67,4 (52,9-80,5)	<b>0,002</b>

Біохімічну вагітність після досліджуваної спроби ЕКЗ було зареєстровано у більш ніж половині випадків в обох ретроспективних групах: у групі 1 частка

склала 63,1 % (56,4-69,6) випадків, у групі 2 – 67,1 % (56,0-77,4) випадків відповідно ( $p > 0,05$ ). У групі 1 клінічну вагітність було встановлено у 59,2 % (52,5-65,8) випадків, у групі 2 – у 57,5 % (46,1-68,6) випадків ( $p > 0,05$ ). Завмерлу вагітність було діагностовано у 9,2 % (5,7-13,5) випадків у групі 1 і майже у кожній четвертій жінки у групі 2 (16,4 % (8,9-25,8)) ( $p > 0,05$ ).

У більшості жінок обох ретроспективних груп було зареєстровано одноплідну вагітність, у групі 1 цей показник становив 81,1 % (73,2-88,0) випадків, у групі 2 – 72,2 % (56,7-85,4) випадків відповідно ( $p > 0,05$ ). Двоплідну вагітність було діагностовано у 17,0 % (10,5-24,7) пацієнток групи 1 та у 27,8 % (14,6-43,3) пацієнток групи 2 ( $p > 0,05$ ). Вагітність трьома плодами була зареєстрована лише у 2 пацієнток групи 1 (1,9 % (0,2-5,3)) ( $p > 0,05$ ).

Вагітність завершилась народженням живої дитини у близько половини жінок обох ретроспективних груп: у групі 1 цей показник склав 50,7 % (43,9-57,6) випадків, у групі 2 – 47,9 % (36,6-59,4) випадків відповідно ( $p > 0,05$ ). Частка випадків оперативного родорозрішення у групі 1 становила 80,8 % (71,3-88,7), у групі 2 – 67,9 % (49,7-83,6); натомість частка пологів *per vias naturalis* склала 19,2 % (11,3-28,7) випадків у пацієнток групи 1 та 32,1 % (16,5-50,3) випадків у пацієнток групи 2 ( $p > 0,05$ ). Ускладнення під час вагітності та пологів було зареєстровано у 43,8 % (33,1-54,7) випадків у жінок групи 1 та у більш ніж половини жінок групи 2 (60,7 % (42,3-77,7)) ( $p > 0,05$ ).

Частка доношених новонароджених у жінок групи 1 склала 78,5 % (68,8-86,8), у жінок групи 2 – 74,1 % (56,2-88,5) ( $p > 0,05$ ). Середній ріст живонароджених у групі 1 склав  $50,1 \pm 0,4$  см, у групі 2 цей показник становив  $49,3 \pm 0,8$  см ( $p > 0,05$ ). Середня вага живонароджених у групі 1 становила  $2942 \pm 73,6$  г, у групі 2 –  $2901 \pm 120,0$  г відповідно ( $p > 0,05$ ). Частка новонароджених дівчаток (60,9 % (50,5-70,9)) у групі 1 виявилась достовірно ( $p = 0,003$ ) більшою у порівнянні із групою 2 (32,5 % (19,1-47,6)); у групі 1 частка новонароджених хлопчиків становила 39,1 % (29,1-49,5), у групі 2 цей показник був достовірно ( $p = 0,001$ ) вищим та становив 70,0 (55,1-83,0) ( $p > 0,05$ ) відповідно.

### 3.2 Кореляційний аналіз

Для оцінки характеру й щільності взаємозв'язків поміж досліджуваними клінічними, лабораторними, інструментальними показниками та особливостями вагітності та пологів після виконання ЕКЗ було застосовано кореляційний аналіз.

У групі 1 (пацієнтки зі зміщенням періоду вікна імплантації) виявлено недостовірні зворотні слабкі зв'язки між тривалістю непліддя та часткою випадків із встановленою клінічною вагітністю ( $r = -0,10$ ,  $p > 0,05$ ), а також живонародженням ( $r = -0,09$ ,  $p > 0,05$ ). Таким чином тривалість непліддя не поєднувалась з частотою встановлення клінічної вагітності та живонародженням.

При оцінці структури форм непліддя у жінок даної групи збільшення частоти вторинного непліддя достовірно поєднувалось з часткою випадків із встановленою біохімічною вагітністю ( $r = 0,15$ ,  $p < 0,05$ ), а також завмерлою вагітністю ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), в обох випадках виявлено прямий слабкий достовірний зв'язок поміж зазначеними ознаками. Протилежно направлений достовірний ( $p < 0,05$ ) зв'язок відзначався щодо частки первинного непліддя та вищеназваних показників ( $r = -0,15$  та  $r = -0,23$  відповідно).

Частота як первинного, так і вторинного непліддя не поєднувалась із частотою встановлення клінічної вагітності та живонародженням. Виявлено недостовірний зворотний слабкий зв'язок між часткою випадків первинного непліддя та часткою випадків із встановленою клінічною вагітністю ( $r = -0,07$ ,  $p > 0,05$ ), а також недостовірний прямий слабкий зв'язок – із живонародженням ( $r = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ). Протилежно направлені недостовірні зв'язки відзначалися щодо частки вторинного непліддя та вищеназваних показників відповідно ( $r = 0,07$  та  $r = -0,04$ ,  $p > 0,05$ ).

Аналізуючи структуру факторів непліддя відзначимо, що у даній ретроспективній групі було виявлено низку достовірних зв'язків.

Встановлено, що зростання частоти імунологічного фактору безпліддя у даній групі достовірно поєднувалось із збільшенням кількості плодів ( $r = -0,21$ ,

$p < 0,05$ ), та мало негативний зв'язок із показником росту живонародженого новонародженого ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ) (зворотний слабкий зв'язок).

У даній ретроспективній групі частота випадків ендокринного непліддя достовірно поєднувалась із частотою встановлення клінічної вагітності ( $r = 0,15$ ), а також живонародженням ( $r = 0,18$ ), в обох випадках виявлено прямий слабкий достовірний зв'язок поміж зазначеними ознаками.

Зростання частоти комбінованого непліддя поєднувалось із частотою встановлення клінічної вагітності ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) та живонародженням ( $r = 0,14$ ,  $p < 0,05$ ); поміж наведеними ознаками констатовано наявність достовірного прямого слабкого кореляційного зв'язку. Натомість протилежно направлений достовірний зв'язок ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ) виявлено поміж часткою комбінованого непліддя та пологів, що завершилися народженням живої доношеної дитини. Таким чином, зростання частоти комбінованого непліддя у даній ретроспективній групі поєднувалось із зниженням частоти живонародження доношеної дитини.

При оцінці взаємозв'язків між гінекологічною патологією та результатами ЕКЗ у даній ретроспективній групі встановлено, що зростання частки виявлених випадків гінекологічних захворювань достовірно поєднувалось із зниженням частоти випадків завмерлої вагітності (зворотний слабкий зв'язок,  $r = -0,18$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи зв'язок частки виявлених гінекологічних захворювань та зареєстрованої клінічної вагітності, відзначимо, що частота випадків СПКЯ ( $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ ), ендометріозу ( $r = 0,05$ ,  $p > 0,05$ ), ЗЗОМТ ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ), поліпів ендометрію ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ) (недостовірні прямі слабкі зв'язки), кіст яєчників ( $r = -0,03$ ,  $p > 0,05$ ), гіперпластичних процесів ендометрію ( $r = -0,04$ ,  $p > 0,05$ ), аномалій мюллерової протоки ( $r = -0,04$ ,  $p > 0,05$ ), ендометріозу будь-якої локалізації ( $r = -0,05$ ,  $p > 0,05$ ), аденоміозу ( $r = -0,05$ ,  $p > 0,05$ ), ендометріюїдних кіст яєчників ( $r = -0,06$ ,  $p > 0,05$ ), ІПСШ ( $r = -0,06$ ,  $p > 0,05$ ) та синдрому Ашермана

( $r = -0,12$ ,  $p > 0,05$ ) (недостовірні зворотні слабкі зв'язки) не поєднувалась із частотою зареєстрованої клінічної вагітності.

Водночас у даній групі зростання частоти випадків доброякісних захворювань молочної залози достовірно ( $p < 0,05$ ) поєднувалось із зменшенням частоти випадків зареєстрованої клінічної вагітності ( $r = -0,16$ , зворотний слабкий зв'язок).

Відзначимо, що збільшення частоти ускладнень під час вагітності та пологів у даній ретроспективній групі достовірно ( $p < 0,05$ ) поєднувалось із часткою виявлених патологічних змін ендометрію, а саме гіперпластичних процесів ( $r = 0,26$ ) і поліпу ендометрію ( $r = 0,26$ ); в обох випадках констатовано наявність достовірного прямого слабого зв'язку. Аналогічний за напрямом та силою достовірний зв'язок констатовано також поміж часткою випадків діагностованого синдрому Ашермана та завмерлої вагітності ( $r = 0,14$ ,  $p < 0,05$ ); відповідно зростання частоти випадків цієї гінекологічної патології поєднувалось із зростанням частки випадків завмерлої вагітності.

Проаналізовано також взаємозв'язки поміж рівнями окремих лабораторних показників та часткою випадків зареєстрованої клінічної вагітності. Встановлено, що у даній ретроспективній групі частота зареєстрованої клінічної вагітності не поєднувалась із рівнями АМГ ( $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ ), ФСГ ( $r = 0,05$ ,  $p > 0,05$ ), кардіоліпіну ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ), вовчакового антикоагулянту ( $r = 0,20$ ,  $p > 0,05$ ) (виявлено недостовірний прямий слабкий зв'язок), ЛГ ( $r = -0,01$ ,  $p > 0,05$ ), ТТГ ( $r = -0,02$ ,  $p > 0,05$ ), ПЛ ( $r = -0,04$ ,  $p > 0,05$ ), АТТГ ( $r = -0,06$ ,  $p > 0,05$ ), АТПО ( $r = -0,12$ ,  $p > 0,05$ ) та антитіл до бета-2-глікопротеїду I (IgG) ( $r = -0,14$ ,  $p > 0,05$ ) (виявлено недостовірний зворотний слабкий зв'язок).

Натомість зростання рівнів гомоцистеїну достовірно поєднувалось із збільшенням частки випадків зареєстрованої клінічної вагітності – констатовано наявність достовірного прямого слабого зв'язку ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

Відзначимо, що у даній ретроспективній групі зростання рівня ТТГ достовірно поєднувалось із живонародженням доношеної дитини ( $r = 0,30$ ,

$p < 0,05$ ) та родорозрішенням *per vias naturalis* ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ); в обох випадках виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили та слабкий відповідно. Відповідно протилежно направлений достовірний зв'язок ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) встановлено поміж рівнем ТТГ та часткою оперативних пологів.

Не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків між ранжованими рівнями НК-клітин у перифіричній крові та часткою випадків настання клінічної вагітності та живонародження. Натомість встановлено: прямі слабкі недостовірні зв'язки між нормальним рівнем натуральних кілерів та часткою випадків настання клінічної вагітності ( $r = 0,05$ ,  $p > 0,05$ ) та живонародження ( $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ ), зворотні слабкі недостовірні зв'язки між високим рівнем натуральних кілерів та часткою випадків настання клінічної вагітності ( $r = -0,05$ ,  $p > 0,05$ ) та живонародження ( $r = -0,04$ ,  $p > 0,05$ ), зворотні слабкі недостовірні зв'язки між низьким рівнем натуральних кілерів та часткою випадків настання клінічної вагітності ( $r = -0,05$ ,  $p > 0,05$ ) та прямі слабкі недостовірні зв'язки між низьким рівнем натуральних кілерів та часткою випадків живонародження ( $r = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ).

Натомість низький рівень НК-клітин достовірно поєднувався із збільшенням частки випадків багатоплідної вагітності – констатовано наявність достовірного прямого слабкого зв'язку ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ). В той час як високий показник натуральних кілерів достовірно поєднувався із збільшенням випадків консервативного родорозрішення ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Логічним є зворотній зв'язок вищезгаданого показника та часткою випадків оперативного родорозрішення, що було підтверджено, достовірність встановлено ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

Проаналізовано також взаємозв'язки поміж показниками спермограми партнера та часткою випадків зареєстрованої клінічної вагітності. Встановлено, що у даній ретроспективній групі частота зареєстрованої клінічної вагітності не поєднувалась із нормо- ( $r = 0,11$ ,  $p > 0,05$ ), астено- ( $r = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ), криптозооспемією ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ), (виявлено недостовірний прямий слабкий зв'язок); оліго- ( $r = -0,09$ ,  $p > 0,05$ ) терато- ( $r = -0,05$ ,  $p > 0,05$ ), гіпо- ( $r = -0,01$ ,

$p > 0,05$ ), гіпер ( $r = -0,17$ ,  $p > 0,05$ ) та азооспермією ( $r = -0,11$ ,  $p > 0,05$ ) (виявлено недостовірний зворотний слабкий зв'язок). Що стосується поєднання показників спермограми із часткою випадків живонародження, достовірних зв'язків також виявлено не було.

Натомість частота випадків нормозооспемії достовірно поєднувалось із зменшенням кількостей плодів – констатовано наявність достовірного зворотнього слабого зв'язку ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ), а олігозооспермія – із збільшенням ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ) (достовірний прямий слабкий зв'язок).

Необхідно відмітити, що факт проведення та кількість внутрішньоматкових інсемінацій в анамнезі у пацієнтів першої групи не мали достовірних кореляційних зв'язків із настанням клінічної вагітності та живонародження. В той час як тип стимуляційного протоколу, за яким була проведена контрольованої оваріальної стимуляції, мав поєднання у випадку застосування протоколу з агоністами ГнРГ як із частотою випадків настання клінічної вагітності ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,05$ ) так із частотою живонародження ( $r = -0,16$ ,  $p < 0,05$ ) – слабкі зворотні зв'язки. А у випадку застосування протоколу із антагоністами ГнРГ встановлено прямий слабкий достовірний зв'язок із кількістю плодів ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ). Окрім того факт переносу ембріонів в цикл КОС із агоністами ГнРГ поднювався із збільшенням кількостей плодів ( $r = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ) (виявлено достовірний прямий слабкий зв'язок). Факт повторних КОС зі зміною протоколу стимуляції мав достовірний прямий слабкий зв'язок з частотою ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ).

Розглядаючи протоколи підготовки ендометрію до ембріотрансферів достовірний зв'язок було встановлено між використанням природнього модифікованого протоколу та кількістю плодів ( $r = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ) – прямий слабкий зв'язок.

Збільшення кумулятивного показнику перенесених ембріонів у циклах ЕКЗ поєднувалося з частотою ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) – було встановлено достовірний прямий слабкий зв'язок.

Показник товщини ендометрію в день призначення препаратів прогестерону в циклі підготовки ендометрію продемонстрував поєднання із частотою живонародження ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ) (достовірний зворотній слабкий зв'язок). Поєднання з частотою настання вагітності констатовано не було, проте напрямок слабого недостовірною зв'язку було збережено ( $r = -0,18$ ). Звертає на себе увагу наявність протилежних достовірних слабких кореляційних зв'язків між вищевказаним показником та частотою народження дітей жіночої ( $r = 0,30$ ) та чоловічої ( $r = -0,34$ ) статі.

Відмінним показником цієї ретроспективної групи став оптимальний день ембріотрансферу, який було визначено за допомогою електронної скануючої мікроскопії ендометрію. Показник не поєднувався ні з частотою настання клінічної вагітності, ні з частотою живонародження. Проте було встановлено зворотній недостовірний слабкий зв'язок ( $r = -0,09$ ) та ( $r = -0,07$ ) відповідно.

Вік пацієток на час ембріотрансферу не поєднувався із показниками ефективності ЕКЗ окрім частоти ускладнень під час вагітності та пологів ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ) – встановлено прямий достовірний слабкий зв'язок, який вказує на зростання останнього із віком.

Аналізуючи зв'язок додаткових лікувальних маніпуляцій та вживання медикаментів, відзначимо, що частота випадків застосування імуноглобулінів для внутрішньовенного введення ( $r = 0,09$ ,  $p > 0,05$ ), ( $r = 0,07$ ,  $p > 0,05$ ), введення Г-КСФ ( $r = 0,05$ ,  $p > 0,05$ ), ( $r = 0,06$ ,  $p > 0,05$ ), PRP терапія ендометрію ( $r = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ), ( $r = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ) та застосування низькомолекулярних антикоагулянтів ( $r = 0,08$ ,  $p > 0,05$ ), ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ) у протоколі підготовки ендометрію (недостовірні прямі слабкі зв'язки) не поєднувались із частотою зареєстрованої клінічної вагітності та живонародження відповідно. Вдалося встановити, що введення Г-КСФ в порожнину матки у циклі підготовки ендометрію мало

достовірний зворотній слабкий зв'язок зі зростом та вагою новонароджених дітей ( $r = -0,32, p < 0,05$ ) та ( $r = -0,26, p < 0,05$ ) відповідно.

Проведення подвійного переносу ембріонів у циклі ЕКЗ не поєднувалося з жодним показником ефективності лікування. Було встановлено недостовірні ( $p > 0,05$ ) прямі слабкі зв'язки із частотою настання клінічної вагітності ( $r = 0,03$ ) та живонародження ( $r = 0,08$ ).

Використання власних ооцитів мало недостовірний слабкий зворотній зв'язок із частотою настання клінічної вагітності ( $r = -0,10, p > 0,05$ ) та живонародження ( $r = -0,09, p > 0,05$ ).

День першого або єдиного ембріотрансферу поєднувався із трьома показниками, а саме: частотою настання біохімічної ( $r = -0,28$ ) та клінічної ( $r = -0,26$ ) вагітностей, частотою живонародження ( $r = -0,26$ ) – встановлено достовірні зворотні слабкі зв'язки, що означає зниження ефективності програм ЕКЗ із відтермінуванням переносу ембріона у порожнину матки.

Встановлено, що зростання частоти переносу ембріону гарної якості у даній групі достовірно поєднувалось із зростанням частоти настання біохімічної ( $r = 0,22, p < 0,05$ ) та клінічної ( $r = 0,17, p < 0,05$ ) вагітностей, збільшенням кількості плодів ( $r = 0,20, p < 0,05$ ), та частоти живонародження ( $r = 0,20, p < 0,05$ ).

Натомість використання ембріонів задовільної та поганої якості не мало достовірних поєднань із показниками ефективності програм ЕКЗ окрім зниження частоти настання біохімічної вагітності ( $r = -0,15, p < 0,05$ ) при переносі ембріонів поганої якості – констатовано достовірний зворотній слабкий зв'язок.

День другого переносу ембріонів зберіг тенденції та напрямок зав'язків у порівнянні з першим днем ембріотрансферу. Окрім того було встановлено достовірний прямий слабкий зв'язок із частотою завмирання вагітності ( $r = 0,34, p < 0,05$ ). В той час як достовірного поєднання із рівнем живонародження зафіксовано не було.

Якість ембріонів, які було перенесено під час другого трансферу достовірно не поєднувалась з жодним показником ефективності. Проте усі недостовірні зв'язки, які було констатовано, мали прямий напрямок та слабку силу.

**В групі з незміщеним вікном імплантації було визначено наступні кореляції.**

Так, більша тривалість непліддя зворотно корелювала з настанням біохімічної вагітності ( $r = -0,34$ ), пряма кореляція була отримана між настанням біохімічної вагітності та наявністю ендокринного фактору непліддя ( $r = 0,26$ ). Прямий зв'язок визначено між настанням біохімічної вагітності та наявністю нормального рівню НК-клітин ( $r = 0,32$ ). Інші досліджені параметри корелювали з настанням біохімічно підтвердженої вагітності достовірно слабо.

Відносно клінічної вагітності, було визначено, що даний показник корелює прямо з наявністю ендокринного фактору непліддя ( $r = 0,24$ ). При збільшенні рівню ТТГ отримано нижчу вірогідність клінічної вагітності ( $r = -0,28$ ). Визначено, що помірна якість 1 ембріону достовірно зворотно корелювала з настанням клінічно підтвердженої вагітності ( $r = -0,23$ ).

Вища частота клінічної завмерлої вагітності прямо корелювала з наявністю ановуляторного фактору непліддя ( $r = 0,29$ ). Серед інших досліджених показників не було визначено достовірних кореляцій, отримані значення були недостовірними слабкими.

Більша кількість плодів достовірно прямо корелювала з наявністю чоловічого непліддя ( $r = 0,44$ ), наявністю олігоспермії ( $r = 0,54$ ) та тератоспермії ( $r = 0,63$ ). Також подібний зв'язок отримали при застосування КОС з агоністами ГнРГ ( $r = 0,39$ ).

Варто зазначити, що частота живонародження достовірно зворотно була пов'язана з наявністю астеноспермії ( $r = -0,32$ ) та тератоспермії ( $r = -0,32$ ). А вища частота живонародження доношеної дитини зворотно корелював лише з наявністю тератоспермії ( $r = -0,67$ ) та доброю якістю 1 ембріона ( $r = -0,50$ ).

Вища довжина тіла живонароджених дітей корелювала зворотно з наявністю тератоспермії ( $r = -0,70$ ), прямо з наявністю гіпоспермії ( $r = 0,66$ ); зворотно з кількістю внутрішньоматкових інсемінацій ( $r = -0,70$ ) та доброю якістю 1 ембріона ( $r = -0,38$ ); прямий зв'язок отримано також з частотою внутрішньовенного застосування імуноглобуліну людського ( $r = 0,40$ ) та низькомолекулярних антикоагулянтів ( $r = 0,38$ ).

Більша вага живонароджених дітей зворотно корелювала з наявністю такого фактору як знижений оваріальний резерв ( $r = -0,39$ ); прямо — із застосуванням протоколу КОС з прогестинами ( $r = 0,52$ ) та протоколу замісної гормональної терапії з блокадою гіпофізу агоністами ГнРГ ( $r = 0,39$ ).

Жіноча стать народжених зворотно корелювала з наявністю ановуляторного фактору непліддя ( $r = -0,35$ ) й в/в інфузіями імуноглобуліну ( $r = -0,40$ ); та прямо — з наявністю чоловічого фактору безпліддя ( $r = 0,38$ ), вищою частотою наявності аномалій мюлерової протоки ( $r = 0,33$ ); більшою концентрацією НК-клітин в периферійній крові ( $r = 0,83$ ), наявністю олігоспермії ( $r = 0,53$ ) та доброю якістю першого ембріона ( $r = 0,44$ ).

В той же час чоловіча стать новонароджених з частотою аномалій мюлерової протоки корелювала зворотно ( $r = -0,37$ ), фактом підвищеної концентрацією НК-клітин ( $r = -0,38$ ) та збільшенням їх абсолютної кількості ( $r = -0,83$ ), наявністю олігоспермії ( $r = -0,68$ ) та доброю якістю першого ембріона ( $r = -0,35$ ); прямий зв'язок було отримано з посередньою якістю 1 ембріону ( $r = 0,42$ ) та в/в інфузією препаратів імуноглобуліну людського ( $r = 0,36$ ).

Вища частота консервативних пологів корелювала із зниженням оваріального резерву як фактору непліддя ( $r = -0,44$ ), при більшій частоті неуточненого непліддя ( $r = 0,40$ ), підвищенням кількості НК-клітин в периферійній крові ( $r = 0,67$ ), більшій кількості активної сперми ( $r = 0,79$ ) та вищій частоті нормоспермії ( $r = 0,76$ ), збільшенням днів прийому прогестинів перед ембріотрансфером ( $r = 0,41$ ); зворотний зв'язок був отриманий при нормальній кількості НК-клітин в периферійній крові ( $r = -0,68$ ). Вища частота оперативних

пологів спостерігалася при вищій частоті констатації зниження оваріального резерву ( $r = -0,44$ ), при нижчій частоті неуточненого непліддя ( $r = 0,40$ ), зниженням кількості НК-клітин ( $r = 0,67$ ), меншій кількості активної сперми ( $r = 0,79$ ) та нижчій частоті нормоспермії ( $r = 0,76$ ), зменшенню днів прийому прогестинів перед ембріотрансфером ( $r = 0,41$ ); прямий зв'язок було отримано при нормальній кількості НК-клітин ( $r = -0,68$ ).

Зворотна кореляція частоти ускладнень під час вагітності та пологів була отримана з більшою тривалістю непліддя ( $r = -0,43$ ), низькою кількістю НК-клітин ( $r = -0,57$ ), застосуванням довгого артіфіційного протоколу підготовки ендометрію ( $r = -0,47$ ); пряму кореляцію було визначено з наявністю нормальної кількості НК-клітин ( $r = 0,54$ ).

### **Висновки за розділом:**

1. Визначено, що у пацієток обох груп превалювало первинне безпліддя, з часткою вище 77,0 %. В третині випадків безпліддя також було пов'язано з чоловічим фактором. По чверті обстежених обох груп мали ановуляторний та трубно-перитонеальний фактор як причину непліддя. В половині випадків обстежених обох груп спостерігали комбінацію факторів непліддя.

2. Три чверті обстежених мали гінекологічну патологію, в структурі якої превалювали ЗЗОМТ (26,7 % та 27,4 % обстежених відповідно групи 1 та групи 2) та ендометріоз тієї чи іншої локалізації (відповідно 17,0 % та 21,9 %). Інші вивчені захворювання спостерігалися від 1,0 % до 15,0 % обстежених. Достовірної різниці між медіанними рівнями гормонів у обстежених обох груп визначено не було, хоча найбільш кількісно різнилися медіани Прл (14,1 нг/мл та 13,2 нг/мл) й фолікулостимулюючого гормону (7,0 мМО/мл та 8,3 мМО/мл відповідно в 1 та 2 групах).

3. Гістероскопічно підтверджено достовірне ( $p = 0,048$ ) переважання відсотку випадків залозисто-фіброзного поліпозу ендометрію у пацієток 2 групи порівняно з 1 групою (відповідно 75,0 % та 45,0 %); залозистий поліпоз

спостерігався у 27,5 % пацієток 1 групи, що було достовірно вище, ніж в 2 групі, де не було визначено жодного випадку.

4. При визначенні чоловічих причин непліддя олігоспермія серед партнерів жінок 1 групи достовірно в 3 рази перевищувала відповідний показник 2 групи (22,2 % та 7,0 %,  $p = 0,01$ ). Загалом інші патологічні зміни сперми частіше зустрічалися в 1 групі, проте достовірно не різнилися від 2 групи.

5. При оцінці стану ембріону при ембріотрансферах слід зазначити, що в обох групах з однаковою частотою якість 1 ембріону оцінювали як добру (56,6 % та 47,8 %); задовільна якість ембріону визначалася відповідно в 39,7 % та 49,3 % випадків; погана якість 1 ембріону на перевищувала 4,0 % в обох групах. Стосовно 2 ембріону — тут переважала кількість випадків задовільної якості. Так, добра якість була визначена в 26,3 % та 35,7 % відповідно 1 та 2 групи; задовільна: 61,4 % та 61,9 % відповідно. У пацієток 1 групи достовірно в 5 разів більшою була частота поганої якості ембріону 2: відповідно 12,3 % та 2,4 % ( $p < 0,05$ ). В структурі якості 3 ембріону домінуючою була задовільна якість, яка в 1 групі складала 75,0 % та 100,0 % в 2 групі.

*За матеріалами розділу опубліковано:*

Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108>

## РОЗДІЛ 4

**АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ СТРАТЕГІЇ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ  
ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗСУВУ ВІКНА ІМПЛАНТАЦІЇ НА  
РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЕМБРІОТРАНСФЕРУ В ПРОГРАМІ ЕКЗ  
(ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

В даному розділі надається характеристика досліджених анамнестичних, лабораторних, фізикальних та інших параметрів обстежених пацієнток в проспективному дослідженні. Також надається оцінка та характеристики результату ЕКЗ, зокрема характеристики ембріонів, параметри вагітності та її результати, включно з фізикальними даними народжених дітей та особливості морфогенезу піноподій у пацієнтів із зміщенням вікна імплантації.

#### 4.1 Характеристика досліджених показників проспективних груп

Так, під час аналізу різних факторів безпліддя між групами було встановлено, що статистично значущі відмінності виявлено лише у випадку трубно-перитонеального фактору, де частота цього фактора була статистично достовірно різною між групами (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Структура факторів безпліддя в проспективній когорті (абс., %)

Фактор	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Хронічна ановуляція	13 (43,3)	6 (20,0)	13 (43,3)	6 (20,7)	7,240 0,065
Віковий	11 (36,7)	7 (23,3)	8 (26,7)	9 (32,1)	1,493 0,684
Трубно-перитонеальний	7 (23,3)	16 (53,3)	9 (30,0)	6 (20,7)	9,080 0,028

Фактор	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Знижений оваріальний резерв	13 (43,3)	9 (30,0)	13 (43,4)	8 (27,6)	2,755 0,431
Матковий	13 (43,3)	19 (63,3)	15 (50,0)	13 (44,8)	2,969 0,396
Чоловічий	16 (53,3)	14 (46,7)	14 (46,7)	12 (41,4)	0,853 0,837
Імунологічний	3 (10,0)	6 (20,0)	8 (26,7)	9 (31,0)	4,368 0,224
Генетичний	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	2 (6,9)	2,159 0,540
Ендокринний	11 (36,7)	7 (23,3)	11 (36,7)	8 (27,6)	1,880 0,598
Неуточнене безпліддя	5 (16,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (6,9)	6,064 0,109
Соціальний	3 (10,0)	3 (10,0)	1 (3,3)	5 (18,5)	3,569 0,312

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

Зокрема, у 90,0 % (27) випадків у Групі 1 спостерігалось комбіноване безпліддя. Дещо нижча частота, але статистично незначуща ( $\chi^2 = 0,233$ ,  $p = 0,342$ ) частка пацієнтів Групи 2 та Групи 3 мала комбіноване безпліддя – 86,7 % (26) та 82,8 % (24) випадків відповідно. Частота комбінованого безпліддя у групі контролю складала 73,3 % (22 випадки).

У рамках дослідження було встановлено, що гінекологічні захворювання присутні у значної частини учасниць проспективних груп. Однак, аналіз даних показав відсутність статистично значимих відмінностей у частоті цих

захворювань між групами: у групі 1 гінекологічні захворювання були ідентифіковані у 93,3 % (28 випадків) жінок, у групі 2 – у 83,3 % (25 випадків), у групі 3 – у 86,2 % (25 випадків), а у контрольній групі – у 90,0 % (27 випадків) ( $\chi^2 = 1,650$ ,  $p = 0,972$ ). Детальна структура гінекологічної захворюваності представлена у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Структура гінекологічної захворюваності у проспективній групі  
(абс., %)**

<b>Захворювання</b>	<b>Контроль</b>	<b>1 група</b>	<b>2 група</b>	<b>3 група</b>	<b><math>\chi^2</math> р</b>
Лейоміома матки	7 (23,3)	8 (26,7)	7 (23,3)	8 (27,6)	0,233 0,972
Ендометріоз	9 (30,0)	16 (53,3)	9 (30,0)	11 (37,9)	4,631 0,201
Аденоміоз	7 (23,3)	12 (40,0)	8 (26,7)	10 (34,5)	2,384 0,497
Ендометріюїдні кісти яєчників	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	2 (6,9)	0,675 0,879
Запальні захворювання органів малого тазу	7 (23,3)	16 (53,3)	9 (30,0)	6 (20,7)	9,080 0,028
Гіперпластичні процеси ендометрію	1 (3,3)	3 (10,0)	7 (23,3)	3 (10,3)	6,069 0,108
Аномалії Мюлерової протоки	3 (10,0)	5 (16,7)	3 (10,0)	5 (17,2)	1,239 0,744
Поліп ендометрію	6 (20,0)	8 (26,7)	8 (26,7)	5 (17,2)	1,155 0,764
Аномальні маткові кровотечі	3 (10,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,9)	1,677 0,642

Захворювання	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Інфекції, що передаються статевим шляхом	10 (33,3)	20 (66,7)	8 (26,7)	8 (27,6)	13,602 0,004
Синдром полікістозних яєчників	6 (20,0)	5 (16,7)	9 (30,0)	5 (17,2)	2,069 0,558
Доброякісні захворювання молочної залози	7 (23,3)	6 (20,0)	5 (16,7)	5 (17,2)	0,535 0,911
Синдром Ашермана	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)	2,070 0,558
Кісти яєчників	6 (20,0)	5 (16,7)	6 (20,0)	2 (6,9)	2,517 0,472

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

У структурі гінекологічної захворюваності найбільш значуща частка припадала на ендометріоз. Так, аденоміоз було виявлені у майже третини пацієток всіх проспективних груп: 40,0 % (12) — група 1, 26,7 % (8) — група 2, 34,5 % (10) — група 3, 23,3 % (7) -ГК. Статистично достовірної відмінності між групами встановлено не було ( $\chi^2 = 2,384$ ,  $p = 0,497$ ). Звертає на себе увагу частота захворювання інфекціями, що передаються статевим шляхом у Групі 1 (16 (53,3 %)) у порівнянні із Групою 2, Групою 3 та ГК (9 (30,0 %), 6 (20,7 %), 7 (23,3 %) відповідно). Різниця статично достовірна ( $\chi^2 = 9,080$   $p = 0,028$ ), корелює із частотою запальних захворювань органів малого тазу. Найменш розповсюдженими стали синдром Ашермана, аномальні маткові кровотечі та аномалії Мюлерової протоки.

Оцінка гормонального гомеостазу була здійснена шляхом визначення наступних гормональних показників: ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ (табл. 4.3).

**Концентрації репродуктивних гормонів у жінок проспективних груп,  
Me [LQ; UQ]**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{к-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ФСГ, мМО/мл	6,73 [4,17; 9,73]	5,11 [3,52; 7,38]	4,91 [3,11; 11,28]	4,37 [2,97; 6,55]	0,800	0,344	0,011	0,693	0,437	0,306
ЛГ, мМО/мл	6,16 [4,12; 9,03]	5,51 [2,57; 8,80]	6,14 [3,48; 11,13]	3,20 [1,22; 6,30]	0,302	0,965	0,006	0,272	0,095	0,006
АМГ, нг/мл	1,60 [0,57; 4,15]	2,05 [1,07; 3,69]	2,69 [0,72; 4,90]	2,21 [0,98; 3,94]	0,433	0,469	0,510	0,888	0,958	0,649
Прл, нг/мл	13,14 [10,98; 21,59]	11,87 [8,85; 16,80]	11,28 [7,71; 16,78]	16,90 [11,33; 27,16]	0,167	0,060	0,450	0,473	0,111	0,041
Прл, нг/мл контроль	22,75 [12,41; 27,01]	24,64 [14,78; 30,84]	11,20 [8,69; 19,86]	15,25 [11,83; 19,74]	0,461	0,114	0,170	0,148	0,172	0,203

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Характерною особливістю концентрації даних гормонів були широкі коливання її значень в групах. Так, рівень ФСГ коливався у межах 1,14-110,5 мМО/мл. Статистична достовірна різниця рівня ФСГ спостерігалися між групою

3 та ГК (6,73 мМО/мл [4,17; 9,73], 4,37 мМО/мл [2,97; 6,55],  $p = 0,011$  відповідно). Знижені рівні ФСГ відзначено у 23,3 % випадків серед жінок групи 1, 26,7 % — у пацієток групи 2, 37,9 % — у пацієток групи 3, 13,3 % — у пацієток ГК та статистично не відрізнялися між групами ( $\chi^2 = 8,221$ ,  $p = 0,222$ ). Натомість частота підвищені рівні ФСГ значно варіювало між групами – 10,0 %, 20,0 %, 3,4 % та 16,7 % пацієнтів груп 1,2,3 та ГК відповідно ( $\chi^2 = 8,221$ ,  $p = 0,222$ ).

Подібна тенденція відзначалась і у випадку концентрації ЛГ. Концентрація гормону коливалась у межах 0,1-73,6 мМО/мл. Статистична достовірна різниця рівня ЛГ спостерігалися між групою 3 та ГК (6,16 мМО/мл [4,12; 9,03], 3,20 мМО/мл [1,22; 6,30],  $p = 0,006$  відповідно), та між групою 2 та групою 3 (6,14 мМО/мл [3,48; 11,13], 3,20 мМО/мл [1,22; 6,30],  $p = 0,006$  відповідно). Знижені рівні ЛГ виявлено у 23,2 % випадків серед жінок групи 1 та 10,0 % випадків пацієток групи 2, 44,8 % випадків пацієток групи 3 та 6,7 % — контрольної групи; натомість підвищені – у 6,7 %, 13,3 %, 0,0 % та 13,3 % випадків відповідно, та статистично достовірно відрізнялися між групами ( $\chi^2 = 18,368$   $p = 0,005$ ).

Рівні концентрації АМГ були співставні — не було встановлено статистично достовірної різниці між значеннями в проспективних групах.

Рівень концентрації Прл коливався у межах 3,81-110,0 нг/мл та достовірно відрізнявся між групою 2 (11,28 нг/мл [7,71; 16,78]) та групою 3 (16,90 [11,33; 27,16]  $p = 0,041$ ). Проте рівень Прл після проведеного лікування пацієток із підвищеним рівнем гормону на етапу скринінгу не мав статистично достовірною різниці між групами. Частота випадків підвищення рівня Прл під час скринінгового обстеження склала 16,7 % у групі 1 та групі контролю, 13,3 % — у групі 2, 28,6 % — у групі 3 ( $\chi^2 = 6,264$   $p = 0,394$ ). Всіх пацієток було обстежено повторно із визначенням молекулярних форм та проведена терапія препаратами каберголіну.

Для оцінки функції щитоподібної залози було визначено наступні показники: ТТГ, АТПО, а також АТТГ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Значення концентрації показників функції щитоподібної залози , Ме  
[LQ; UQ]**

Показник	Контр оль	1 група	2 група	3 група	$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{к-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ТТГ, мМО/л	2,05 [1,38; 3,08]	1,90 [1,14; 2,59]	1,72 [1,21; 2,57]	1,80 [1,23; 3,33]	0,539	0,214	0,820	0,641	0,510	0,367
ТТГ мМО/л контроль	3,07 [2,44; 3,36]	3,03 [2,57; 3,38]	1,55 [1,33; 2,22]	2,09 [1,51; 2,55]	0,864	0,018	0,003	0,032	0,012	0,276
АТПО, МО/мл	3,13 [0,50; 12,20]	1,95 [0,48; 11,53]	8,80 [3,40; 18,52]	11,00 [3,45; 18,25]	0,704	0,069	0,064	0,024	0,020	0,826
АТТГ, МО/мл	5,30 [0,22; 18,05]	9,35 [0,30; 38,00]	11,75 [10,00; 30,19]	32,55 [11,75; 61,25]	0,554	0,013	0,001	0,099	0,010	0,074
Еутирокс, мг	37,5 [25,0; 50,0]	50,0 [31,25; 50,0]	50,0 [31,25; 50,0]	25,0 [25,0; 50,0]	0,686	0,686	0,762	1,000	0,352	0,221

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Рівень концентрації ТТГ продемонстрував зворотні від рівня Прл тенденції – не спостерігалось статистично достовірної різниці між групами під час

скринінгового обстеження, проте було зафіксовано відмінності рівня ТТГ після проведення замісної гормональної терапії. Статистично достовірні різниці були встановлені між групами 1 та 2 (3,03 мМО/л [2,57; 3,38], 1,55 мМО/л [1,33; 2,22],  $p = 0,032$ ), групами 1 та 3 (3,03 мМО/л [2,57; 3,38], 2,09 мМО/л [1,51; 2,55]  $p = 0,012$ ), групами контроль та 2 (3,07 мМО/л [2,44; 3,36], 1,55 мМО/л [1,33; 2,22],  $p = 0,018$ ), групами контроль та 3 (3,07 мМО/л [2,44; 3,36], 2,09 мМО/л [1,51; 2,55],  $p = 0,003$ ). Частота випадків підвищення рівня ТТГ не відрізнялась між групами та складала 36,7 %, 26,7 %, 41,4 % та 33,3 % в групах 1, 2, 3 та групі контролю відповідно ( $\chi^2 = 1,503$ ,  $p = 0,6820$ ). Всіх пацієнтів було обстежено повторно та призначено замісну гормональну терапію. Частка пацієнтів, які застосовували препарат L-тироксин не відрізнялась між групами та складала 13,3 % у групі 1, 2 та групі контролю, 20,7 % у групі 3 ( $\chi^2 = 0,925$ ,  $p = 0,820$ ). Дозування препарату не відрізнялось між проспективними групами.

Показники АТПО та АТТГ статистично достовірно різнились між групами проте середні значення відповідали референтним. Підвищені рівні АТПО було виявлено у кожній п'ятій пацієнтки з повторними невдалими та у кожній 7 ГК. Ідентична тенденція спостерігалась із підвищенням рівня АТТГ серед пацієнок із RIF, проте у групі контролю частота відхилення була значно нижче — 3,3 % ( $\chi^2 = 5,340$ ,  $p = 0,149$ ).

Для виявлення та корекції симптомів АФС у пацієнок з повторними невдалими спробами імплантації ембріона (учасниці груп 1, 2 та 3) було здійснено комплексний скринінг. Дослідження включало аналіз наступних показників: антитіла до кардіоліпіну, антитіла до фосфатидилсерину, антитіла до фосфатидилетаноламіну, вовчаковий антикоагулянт, а також антитіла до бета-2-глікопротеїну. Деталі цього дослідження та його результати представлені у таблиці 4.5.

Значення показників по групах відповідали референтним. Всім пацієнтам із підвищеними ризиком АФС було проведено терапію антикоагулянтами прямої дії (еноксапарин).

Таблиця 4.5

## Показники скринінгу на АФС. Ме [LQ; UQ]

Показник	1 група	2 група	3 група	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Антитіла до кардіоліпіну, Од/мл	3,13 [1,12; 6,71]	7,65 [4,43; 11,1]	4,45 [2,02; 8,33]	0,011	0,191	0,113
Антитіла до фосфатидилсерину Од/мл	5,30 [1,24; 6,98]	5,80 [2,66; 6,87]	4,26 [3,08; 6,15]	0,654	0,966	0,469
Антитіла до фосфатидилетаноламін, Од/мл	1,35 [0,44; 3,96]	3,30 [1,12; 7,20]	6,35 [1,71; 9,28]	0,254	0,039	0,323
Вовчаковий антикоагулянт, у. од.	0,82 [0,67; 1,02]	1,17 [0,80; 1,36]	0,91 [0,65; 1,19]	0,086	0,636	0,219
Антитіла до бета-2- глікопротеїну, Од/мл	7,17 [2,18; 15,4]	6,20 [1,40; 11,78]	11,16 [3,11; 16,10]	0,525	0,675	0,180

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Визначення рівня гомоцистеїну та НК в плазмі крові було проведено пацієнтам груп 1, 2 та 3. Концентрація гомоцистеїну статистично достовірно не відрізнялися між групами та були в референтних межах – 5,14 мкмоль/л [4,46; 9,66] в групі 1; 5,65 мкмоль/л [4,56; 9,36] в групі 2; 4,56 мкмоль/л [3,31; 9,21] в групі 3 відповідно ( $p_{1-2} = 0,496$ ,  $p_{1-3} = 0,462$ ,  $p_{2-3} = 0,141$ ).

## Показники імунологічного обстеження, сироватка крові. Ме [LQ; UQ]

Показник	1 група	2 група	3 група	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
НК, *10 <sup>9</sup> клітин/л	0,24 [0,07; 0,40]	0,14 [0,11; 0,40]	0,13 [0,09; 0,21]	0,350	0,386	0,386
Цитотоксичність у співвідношенні 10 РВМС / 1 К562 10/1, % N10-30	13,4 [11,0; 27,5]	15,0 [11,0; 37,3]	15,5 [11,0; 34,75]	0,720	0,959	0,959
Цитотоксичність у співвідношенні 10 РВМС / 1 К562 10/1, % N10-30	29,0 [19,0; 48,5]	27,5 [18,5; 51,5]	28,5 [21,5; 44,8]	0,867	0,986	0,986
Цитотоксичність у співвідношенні 10 РВМС / 1 К562 10/1, % N10-30	32,0 [22,0; 37,5]	24,0 [16,0; 35,5]	34,3 [17,0; 43,0]	0,302	0,396	0,396
Цитотоксичність у співвідношенні 10 РВМС / 1 К562 10/1, % N10-30	51,0 936,0; 56,5]	34,4 [24,5; 53,0]	45,0 [33,6; 55,75]	0,116	0,231	0,231

**Примітка:** p<sub>к-1</sub> — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою; p<sub>к-2</sub> — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою; p<sub>к-3</sub> — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою; p<sub>1-2</sub> — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою; p<sub>1-3</sub> — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою; p<sub>2-3</sub> — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Не було встановлено відмінностей рівня НК у сироватці крові та цитотоксичності між досліджуваними групами. Середні значення відповідають референтним — 0,24\*10<sup>9</sup> клітин/л [0,07; 0,40], 0,14\*10<sup>9</sup> клітин/л [0,11; 0,40], 0,13\*10<sup>9</sup> клітин/л [0,09; 0,21] у групах 1,2,3 відповідно (p<sub>1-2</sub> = 0,350, p<sub>1-3</sub> = 0,386, p<sub>2-3</sub> = 0,386). Підвищення рівня натуральних кілерів у сироватці крові

спостерігалось у 20,7 % пацієнтів групи 1 та групи 2, 25,9 % — групи 3 ( $\chi^2 = 7,944$ ,  $p = 7,944$ ). Зниження рівня в той час було встановлено у 20 % пацієнтів групи 1, 13,8 % пацієнтів групи 2 та 7,4 % пацієнтів групи 3 ( $\chi^2 = 7,944$ ,  $p = 7,944$ ). Всі пацієнти із підвищеним рівнем НК отримали лікування імуноглобулінами людськими в рамках протоколу підготовки до підсадки ембріону (табл. 4.6).

З метою дослідження ендометрію всім пацієнтам із множинними негативними спробами імплантації було проведено гістероскопію (58,6 % — група 1, 53,6 % — група 2, 31,0 % — група 3) або аспіраційну біопсію (41,4 % — група 1, 46,7 % — група 2, 69,0 % — група 3). Пацієнтів ГК було обстежено частково: гістероскопія — 30 %, аспіраційна біопсія — 10 %. Частота обстежень статистично достовірно відрізнялась між досліджуваними групами та ГК — гістероскопія ( $\chi^2 = 7,944$ ,  $p = 0,047$ ) та аспіраційна біопсія ( $\chi^2 = 19,752$ ,  $p = 0,001$ ) відповідно.

Дані щодо частоти та структури виявленої патології в розрізі груп дослідження наведено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Структура гінекологічної патології ендометрію за результатами гістероскопії в проспективних групах, (абс., %)**

Патологія	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Виявлена патологія	9 (75,0)	18 (62,1)	16 (53,3)	15 (51,7)	2,358 0,502
Залозистий поліп ендометрію	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	4 (13,8)	5,007 0,171
Залозисто-фіброзний поліп ендометрію	4 (33,3)	9 (32,1)	6 (20,0)	1 (3,4)	8,810 0,032
Вогнища ендометріозу	0 (0,0)	4 (14,3)	1 (3,3)	3 (10,7)	3,643 0,303

Проста гіперплазія ендометрію	2 (16,7)	3 (10,7)	3 (10,0)	1 (3,4)	2,070 0,558
Гіпопластичний ендометрій	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,3)	3 (10,3)	2,646 0,450
Хронічна ендометрит	3 (25,0)	7 (25,0)	6 (20,0)	10 (34,5)	1,652 0,648

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
p — значення рівню достовірності

Імуногістохімічне дослідження ендометрію було проведено в об'ємі визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), НК-клітин (CD 56) рецепторів до естрогенів та прогестеронів. Дані щодо виявлення вищезгаданих в зразках ендометрію наведено в табл. 4.8 та 9.

Таблиця 4.8

**Частота виявлення ІГХ маркерів, (абс., %)**

ІГХ маркер	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ p
CD 138	4 (33,3)	7 (25,0)	7 (23,3)	11 (37,9)	1,903 0,593
CD 56	2 (16,7)	4 (14,3)	3 (10,0)	4 (13,8)	0,433 0,933

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
p — значення рівню достовірності

Кількість позитивно забарвлених НК клітин в зразку ендометрію статистично достовірно не відрізнялась між групами та склала 105,0 [44,3; 158,3] в групі 1, 86,0 [38,0; —] в групі 2, 147,0 [32,0; 159,5] в групі 3 та 128,5 [87,0;—] в ГК ( $p_{K-1} = 0,533$ ,  $p_{K-2} = 0,400$ ,  $p_{K-3} = 0,571$ ,  $p_{1-2} = 1,000$ ,  $p_{1-3} = 1,000$ ,  $p_{2-3} = 1,000$ ).

Звертає на себе увагу, що частота імуногістохімічного виявлення хронічного ендометриту є вища за патогістологічну, в той час як частота підвищення НК-клітин в зразку ендометрію є нижчою ніж у плазмі крові. Всім пацієнтам із ІГХ підтвердженим діагнозом хронічного ендометриту було проведено курс антибіотикотерапії із контролем результатів лікування.

Таблиця 4.9

**Рецептори ендометрію до естрогенів та прогестинів, Me [LQ; UQ]**

Показник	Контр оль	1 група	2 група	3 група	$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{к-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Естроген- рецептор альфа, %	78,0 [78,0; 78,0]	83,5 [77,5; 93,0]	83,0 [65,5; 92,0]	89,0 [78,0; 98,8]	0,588	0,783	0,560	0,455	0,436	0,186
Прогестерон - рецептор, %	63,0 [63,0; 63,0]	90,0 [83,5; 98,0]	92,0 [84,0; 97,0]	89,0 [76,0; 95,0]	0,118	0,087	0,167	0,804	0,329	0,124

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Партнери пацієнток всіх проспективних груп статистично достовірно не відрізнялися за віком на момент запліднення, показника активної сперми у еякуляті та відсотка нормальної морфології сперматозоїдів скринінгової спермограми (WHO10) (табл. 4.10).

## Вік та кількісні показники спермограми партнера, Me [LQ; UQ]

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{к-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Вік партнера/СД	35,5 [32,0; 40,8]	36,0 [32,0; 39,0]	36,0 [27,0; 39,5]	35,0 [29,5; 40,0]	0,906	0,358	0,592	0,470	0,699	0,803
Концентрація сперматозоїдів (млн/мл)	16,0 [6,5; 35,2]	17,4 [1,61; 27,1]	16,0 [8,36; 22,4]	15,6 [6,85; 23,6]	0,586	0,623	0,301	0,870	0,485	0,591
% норм. морфології	3,65 [2,0; 4,0]	3,0 [1,5; 4,5]	4,0 [2,3; 4,5]	4,0 [1,5; 5,4]	0,938	0,525	0,641	0,449	0,515	0,974

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

При оцінці спермограми у близько половини партнерів пацієнок з повторними невдалими спробами імплантації було виявлено нормоспермію. Решта обстежуваних мала відхилення проте частота їх статистично не відрізнялась між групами (табл. 4.11).

MAR тест був позитивним у кожного десятого пацієнта проспективних груп ( $\chi^2 = 0,302$ ,  $p = 0,960$ ). Відхилення у каріотипі партнера мали спорадичні характер – 2 випадки серед пацієнтів групи 3 та 1 випадок серед пацієнтів ГК ( $\chi^2 = 3,834$ ,  $p = 0,280$ ). Жоден з партнерів пацієнок групи 1 та групи 2 не мали відхилень у результатах каріотипування. Екстракція сперматозоїдів за допомогою

TESA була застосовна для кожного п'ятнадцятого партнера груп RIF ( $\chi^2 = 2,132$ ,  $p = 0,545$ ).

Таблиця 4.11

**Структура характеристик спермограми у партнерів жінок  
проспективних груп, (абс., %)**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Нормоспермія	8 (28,6)	11 (40,7)	13 (44,8)	17 (58,6)	5,344 0,148
Олігоспермія	13 (46,4)	8 (29,6)	5 (17,2)	9 (31,0)	5,709 0,127
Астеноспермія	15 (53,6)	13 (48,1)	13 (44,8)	8 (27,6)	4,404 0,221
Тератоспермія	15 (55,6)	15 (55,6)	14 (48,3)	12 (42,9)	4,589 0,204
Гіпоспермія	4 (14,3)	2 (7,4)	2 (6,9)	0 (0,0)	4,426 0,219
Гіперспермія	2 (7,1)	2 (7,4)	1 (3,4)	0 (0,0)	2,465 0,482
Аспермія	2 (7,1)	2 (7,4)	1 (3,4)	1 (3,4)	0,823 0,844
Кріптоспермія	2 (7,1)	0 (0,0)	1 (3,4)	1 (3,4)	2,057 0,561

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

ВМІ була проведена 30,0 %, 30,0 %, 48,3 % та 33,3 % пацієнтів груп 1, 2, 3 та контролю відповідно ( $\chi^2 = 2,927$ ,  $p = 0,403$ ). З них зі спермою донора — 3,3 %, 3,3 %, 17,2 % та 6,9 % пацієнтів груп 1, 2, 3 та контролю відповідно ( $\chi^2 = 5,379$ ,

$p = 0,145$ ). Середня кількість введень складала 2,0 [2,0; 5,0], 1,0 [1,0; 4,0], 3,0 [2,0; 5,0] та 2,5 [2,0; 4,25] у групах 1, 2, 3 та контролю відповідно та статистично достовірно не відрізнялась ( $p_{1-2} = 0,136$ ,  $p_{1-3} = 0,477$ ,  $p_{1-к} = 0,905$ ,  $p_{2-3} = 0,072$ ,  $p_{2-к} = 0,211$ ,  $p_{3-к} = 0,472$ ). Середня кількість циклів ЕКЗ була ідентичною серед груп пацієток із множинними невдалими спробами ЕКЗ і складала 2,0 [2,0; 3,0], 2,0 [2,0; 3,0] та 2,0 [2,0; 3,5] в групах 1, 2 та 3 відповідно ( $p_{1-2} = 0,711$ ,  $p_{1-3} = 0,114$ ,  $p_{2-3} = 0,425$ ).

Для контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) в проспективних групах найчастіше застосовувався протокол з антагоністами ГнРГ: у 76,7 % випадків у групі 1, у 70,0 % випадків у групі 2, 75,9 % — у групі 3, 72,4 % — у групі контролю ( $\chi^2 = 1,770$ ,  $p = 0,940$ ) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

## Розподіл типів протоколу КОС, (абс., %)

Тип протоколу стимуляції яєчників	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Протокол КОС з антагоністами ГнРГ	21 (72,4)	23 (76,7)	21 (70,0)	22 (75,9)	1,770 0,940
Протокол КОС з агоністами ГнРГ	2 (6,9)	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,3)	
Програми донатції ооцитів	6 (20,7)	4 (13,3)	7 (23,3)	4 (13,8)	

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами; р — значення рівню достовірності

Середній вік пацієнтів на момент пункції становив 31,0 років [29,0; 34,0], 30,0 років [25,8; 34,0], 34,0 років [30,0; 37,0] та 32,0 років [28,0; 36,3] у групах 1, 2, 3 та контролю відповідно ( $p_{1-2} = 0,629$ ,  $p_{1-3} = 0,054$ ,  $p_{1-4} = 0,591$ ,  $p_{2-3} = 0,089$ ,  $p_{2-4} = 0,194$ ,  $p_{3-4} = 0,010$ ), та статистично достовірно відрізнявся між групами 2 та 4.

При оцінці структури типів застосованих протоколів підготовки ендометрію, домінуючими стали артіфіціальний протокол (ЗГТ), ЗГТ із супресією агоністами ГнРГ. Переноси ембріонів в протоколах стимуляції суперовуляції були поодинокими у пацієнтів ГК та групи 1, та не могли бути застосовані до пацієнтів групи 2 та 3 відповідно до дизайну дослідження (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**Структура застосованих типів протоколів підготовки ендометрію,  
(абс., %)**

Тип протоколу підготовки ендометрії	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
ЗГТ	8 (26,7)	14 (46,7)	11 (36,7)	11 (37,9)	14,007 0,525
ЗГТ із суперією агоністами	12 (40,0)	11 (36,7)	15 (50,0)	14 (48,3)	
Природній модифікований	3 (10,0)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,9)	
Природній	2 (6,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (6,9)	
Протокол КОС з агоністами ГнРГ	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Протокол КОС з антагоністами ГнРГ	4 (13,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

Середній вік на момент підсадки ембріону 34,0 років [31,8; 37,5], 34,0 років [30,0; 39,3], 34,0 років [31,5; 38,0] та 33,5 років [30,75; 39,0] у групах 1,2,3 та контролю відповідно ( $p_{1-2} = 0,629$ ,  $p_{1-3} = 0,692$ ,  $p_{1-K} = 0,9350$ ,  $p_{2-3} = 0,569$ ,  $p_{2-K} = 0,588$ ,  $p_{3-K} = 0,952$ ) та статистично достовірно не відрізнявся між групами. Ідентична тенденція спостерігалась щодо параметрів концентрації прогестерону у сивородці крові в день переносу ембріонів та товщини ендометрію у

сагітальному зрізі матки, який було виміряно в день призначення прогестинової підтримки (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Прогностичні рівні прогестерону та товщини ендометрію в циклі підготовки ендометрію до переносу ембріону, Me [LQ; UQ]**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{к-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Рівень прогестерону перед переносом, нг/мл	24,2 [18,45; 32,1]	26,3 [18,98; 31,96]	27,36 [20,32; 30,62]	28,1 [22,65; 31,3]	0,737	0,350	0,171	0,676	0,376	0,477
Товщина ендометрію перед початком прогестерону	8,5 [7,95; 9,50]	8,8 [8,3; 9,4]	9,05 [8,43; 9,63]	9,1 [8,1; 10,1]	0,347	0,074	0,370	0,325	0,903	0,533

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

Зміщення вікна імплантації було встановлено виключно у пацієнтів групи 3. Оптимальний день підсадки ембріону для пацієнтів групи 3 по результатам скануючої електронної мікроскопії — 8,0 [8,0; 8,5]. У пацієнтів груп 1, 2 та ГК перенос ембріонів відбувся на шосту добу підтримки лютеїнової фази. Вартує звернути увагу, що найшвидше вікно імплантації було відкрите на 4-й день прийому прогестерону, найпізніше – на 10-й день.

Дані щодо частоти використання додаткових медикаментів та лікувальних методик у циклі переносу ембріонів наведено у таблиці 15.

**Структура застосованих додаткових медикаментів та лікувальних методик (абс., %)**

<b>Показник</b>	<b>Контроль</b>	<b>1 група</b>	<b>2 група</b>	<b>3 група</b>	<b><math>\chi^2</math> р</b>
Інфузія імуноглобуліну людського нормального, 10 %	2 (6,7)	7 (23,3)	6 (20,0)	3 (10,3)	4,318 0,229
Введення гранулоцитарного колонієстимулюючий фактор людини рекомбінантного	4 (13,3)	3 (10,0)	2 (6,7)	2 (6,9)	
PRP терапія ендометрію	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2,000 0,572
Застосування низькомолекулярних гепаринів	5 (16,7)	4 (13,3)	15 (10,0)	3 (10,3)	<b>17,393</b> <b>0,001</b>

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами; р — значення рівню достовірності

Середнє дозування препаратів імуноглобуліну людського нормального, 10 % склало 200,0 мл [150,0; 200,0], 200,0 мл [187,5; 212,5], 200,0 мл [150,0; —] та 175,0 мл [150; —] в групах 1,2,3 та контролю відповідно, статистично достовірно не відрізнялось між групами ( $p_{1-2} = 0,667$ ,  $p_{1-3} = 0,429$ ,  $p_{1-4} = 0,800$ ,  $p_{2-3} = 0,534$ ,  $p_{2-4} = 0,886$ ,  $p_{3-4} = 0,548$ ).

ЕКЗ із донорськими ооцитами було виконано у кожної 6 пацієнтки проспективних груп без статистично достовірно різниці між ними – 20,0 % пацієнтів групи 1, 23,3 % — групи 2, 13,8 % — групи 3 та 23,3 % пацієнтів ГК ( $\chi^2 = 1,106$ ,  $p = 0,776$ ).

Серединні значення перенесених ембріонів поміж проспективними групами продемонстрували статистично достовірну різницю між групами 1 та 3, 1 та 4, 2 та 3, 2 та 4 – 2,0 [1,0; 2,0] – група 1, 1,0 [1,0; 1,25] – група 2 та 1,0 [1,0; 1,0]

— група 3, 2,0 [1,0; 2,0] – ГК ( $p_{1-2} = 0,804$ ,  $p_{1-3} = 0,002$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,004$ ,  $p_{2-4} = 0,002$ ,  $p_{3-4} = 0,808$ ). Розподіл циклі щодо кількості перенесених ембріонів наведено в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

**Структура кількісних показників перенесених ембріонів в лікувальних циклах ЕКЗ, (абс., %)**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
1 ембріон	11 (36,7)	12 (40,0)	23 (76,7)	24 (79,3)	19,856 0,003
2 ембріони	18 (60,0)	17 (56,7)	7 (23,3)	6 (20,7)	
3 ембріони	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

Всі перенесені ембріони було культивовано в лабораторії до 5-6 доби розвитку включно. Розподіл циклів щодо віку перенесених ембріонів наведено в табл. 4.17.

Таблиця 4.17

**Структура розподілу циклі щодо віку перенесених ембріонів, (абс., %)**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
Ембріони 5-го дня культивування	22 (75,9)	22 (73,3)	24 (80,0)	22 (75,9)	0,379 0,945
Ембріони 6-го дня культивування	7 (24,1)	8 (26,7)	6 (20,0)	7 (24,1)	

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

PGS ембріонів було проведено всім пацієнтам групи 2 та 3. Подальшому переносу у порожнину матки підлягали тільки еуплоїдні ембріони. Пацієнтам групи 1 та ГК попереднє тестуванню ембріонів на еуплоїдію не проводилось.

Для оптимізації статистичного аналізу оцінки якості ембріонів та її впливу на результати програм ЕКЗ характеристики ембріонів було використано класифікацію Стамбульського консенсусу, 2011. Розподіл широко коливався в середині груп та між ними, проте статистично достовірної різниці встановлено не було (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Розподіл якості перенесених ембріонів щодо якості, (абс., %)**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$\chi^2$ р
<i>Якість ембріона 1 (стандартизація)</i>					
Добра	18 (60,0)	16 (53,3)	22 (73,3)	26 (89,7)	11,592 0,072
Помірна	10 (33,3)	13 (43,3)	7 (23,3)	3 (10,3)	
Погана	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	
<i>Якість ембріона 2 (стандартизація)</i>					
Добра	9 (50,0)	5 (26,3)	4 (57,1)	5 (83,3)	8,921 0,178
Помірна	6 (33,3)	8 (42,1)	3 (42,9)	1 (16,7)	
Погана	3 (16,7)	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

Розподіл результатів циклів ЕКЗ представлено у табл. 4.19 та 20. Таблиця 4.19 демонструвала результати дослідження ефективності методів ЕКЗ у різних групах, зокрема ГК та трьох проспективних групах.

## Розподіл результатів ЕКЗ у проспективних групах (% , абс.)

Показник	Контроль	Група 1	Група 2	Група 3	$\chi^2$ р
Вагітність:					13,810
Біохімічна	63,3 (19)	50,0 (15)	73,3 (22)	93,1 (27)	0,003
Клінічна	50,0 (15)	46,7 (14)	70,0 (21)	82,8 (24)	10,955 0,012
Втрачена (завмерла, викидень)	16,7 (5)	6,7 (2)	20,0 (6)	13,8 (4)	2,367 0,500
Кількість плодів:					
Одноплідна вагітність,	84,6 (11)	91,7 (11)	87,5 (14)	77,3 (17)	2,668
Двоплідна вагітність,	15,4 (2)	8,3 (1)	12,5 (2)	18,2 (4)	0,849
Вагітність трьома плодами	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Родорозрішення:					
Per vias naturalis	46,2 (6)	58,3 (7)	50,0 (8)	42,9 (9)	0,775
Оперативне	53,8 (7)	53,8 (5)	50,0 (8)	57,1 (12)	0,855
Живонародження	43,3 (13)	43,3 (13)	53,3 (16)	72,4 (21)	6,639 0,084
Новонароджені, доношеність	13 (43,3)	13 (43,3)	16 (53,3)	21 (72,4)	6,639 0,084
Новонароджені, стать:					
Дівчатка	53,3 (8)	58,3 (7)	47,1 (8)	47,1 (8)	0,402
Хлопчики	46,7 (7)	41,7 (5)	52,9 (9)	52,9 (9)	0,940
Ускладнення під час вагітності та пологів	46,7 (14)	46,7 (14)	60,0 (18)	72,4 (21)	5,491 0,139

**Примітка:**  $\chi^2$  — значення критерію хі-квадрат Пірсона між усіма групами;  
р — значення рівню достовірності

Група 3 показала найвищі показники успіху за багатьма параметрами, включаючи біохімічну та клінічну вагітність, а також живонародження, що свідчило про значно вищу ефективність втручання в цій групі порівняно з іншими групами. Відмінності в кількості одноплідних та двоплідних вагітностей, родорозрішення, новонароджених (як доношених, так і за статтю) не були статистично значущими, хоча деякі з них демонстрували тенденції до вищих показників у Групі 3. Ускладнення під час вагітності та пологів також були найвищими в Групі 3, але ці відмінності не мали статистичної значущості.

Табл. 4.20 представляла антропометричні параметри народжених внаслідок лікування дітей та термін гестації при народженні. Дані наводилися у вигляді Me [QL; UQ] для ГК та трьох проспективних груп. Група 3 показала тенденцію до народження дітей з дещо меншим терміном гестації, зменшеним ростом та вагою порівняно з іншими групами. Статистично значущі відмінності у рості та вазі між Групою 3 та іншими групами свідчили про можливі впливи специфічних методів лікування на антропометричні параметри новонароджених.

Ці результати можуть вказувати на те, що негативний вплив ендометрія із зниженою рецептивністю може зберігатися і протягом вагітності. Тому необхідно не тільки долати безпліддя, але й більш прискіпливо ставитись до ведення вагітності та пологів у жінок з такими проблемами. Це включає посилений моніторинг і підтримку на всіх етапах вагітності, щоб забезпечити оптимальний розвиток плода та зменшити ризик ускладнень під час пологів.

*Таблиця 4.20*

**Антропометричні параметри народжених внаслідок лікування дітей та термін гестації при народженні, Me [LQ; UQ]**

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	$p_{K-1}$	$p_{K-2}$	$p_{K-3}$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Тиждень гестації	38,0 [37,5; 39,5]	38,0 [37,0; 39,8]	38,0 [37,0; 40,0]	37,0 [35,8; 38,5]	0,769	0,746	0,029	0,945	0,096	0,063

Ріст, см	49,0 [48,0; 50,0]	51,0 [49,25; 54,0]	50,75 [47,0; 53,0]	47,75 [45,0; 49,25]						
					0,160	0,244	0,211	0,391	0,002	0,047
Вага, г	3200,0 [2940,0; 3600,0]	3585,0 [2625,0; 3897,0]	3375,0 [2500,0; 3750,0]	2707,0 [2343,7 5; 3521,25 ]						
					0,581	0,901	0,040	0,491	0,053	0,126

**Примітка:**  $p_{к-1}$  — достовірність відмінностей між ГК та 1 групою;  $p_{к-2}$  — достовірність відмінностей між ГК та 2 групою;  $p_{к-3}$  — достовірність відмінностей між ГК та 3 групою;  $p_{1-2}$  — достовірність відмінностей між 1 та 2 групою;  $p_{1-3}$  — достовірність відмінностей між 1 та 3 групою;  $p_{2-3}$  — достовірність відмінностей між 2 та 3 групою.

#### **4.2 Особливості морфогенезу піноподій у пацієнтів із зміщенням вікна імплантації**

В ході проспективного етапу дослідження були виявлені ряд особливості морфогенезу піноподій відповідно до днів прогестинової підтримки лютеїнової фази. Так у 9 пацієток (30%) піноподії були відсутні на момент першої біопсії ендометрію. Стадія активації превалювала та спостерігалась у 15 пацієток (50%). Регресія в свою чергу спостерігалась у 6 пацієнтів (20%) на відповідний день забору. На момент другої біопсії стадії розвідку розподілились наступним чином: відсутність росту – у 5 пацієток (17%), активація росту – у 4 пацієток (13%), сформовані піноподії спостерігались у 19 (63%) та регресія – у двох (7%) пацієток. Під час третьої біопсії у половини пацієток морфогенез піноподій був на стадії регресії (15 пацієток). Відсутність піноподій спостерігалась у 7 пацієток (23%). В свою чергу сформовані піноподії – у 8 пацієток (27%).

У двох пацієток морфогенез піноподій був відсутній протягом всього періоду обстеження. У однієї пацієтки спостерігався асинхронний ріст піноподій. Цих жінок було виключено із дослідження.

Трансфер ембріонів пацієткам групи 3 було у відповідності до отриманих результатів обстеження, а саме: на 4й день прийому препаратів прогестерону - 6 пацієнтам (20%), на 8й - 19 пацієнтам (63%), на 10й – 5 пацієнтам (17%).

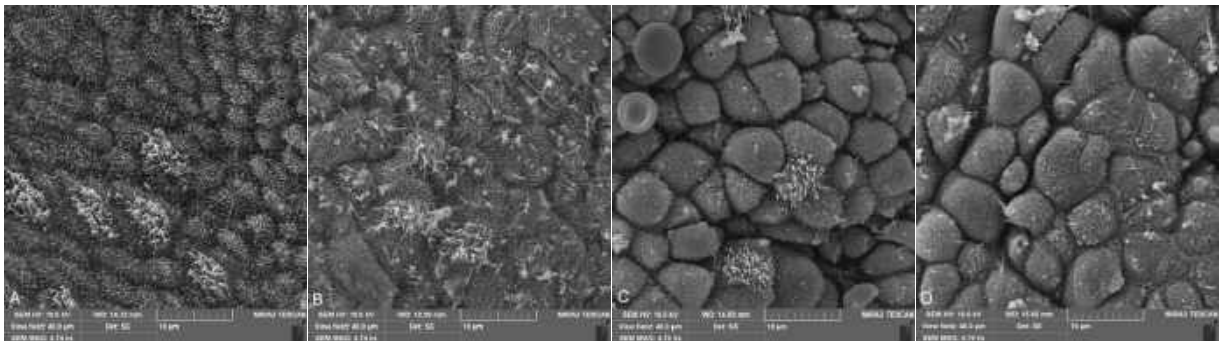


Рис. 4.1. Скануюча електронна мікроскопія ендометрія людини, збільшення 3,61 кіло-крат Ендометрій на стадії: А – відсутність піноподій, В – формування піноподії, С – сформовані піноподії, D – регресія піноподій

### Висновки за розділом:

1. Превалюючою причиною безпліддя 1 групи проспективного дослідження було комбіноване (90,0 %), в групі 2 та групі 3 відповідний показник складав 86,7 % та 82,8 %, що було недостовірно більше, порівняно з контролем (73,3 %). Достовірна ( $p = 0,028$ ) різниця між частотою ЗЗОМТ спостерігалася в усіх групах дослідження, значно переважаючи в 1 групі (53,3 %) та 2 групі (30,0 %). Звертає на себе увагу частота ПСШ, найвищий показник яких був у пацієток 1 групи (66,7 %).

2. Визначено достовірне переважання рівнів ФСГ та ЛГ в групі 3, порівняно з контролем; та ЛГ в групі 2 порівняно з контролем. Незначна різниця рівнів ПрЛ спостерігалася у пацієток 2 та 3 груп. Достовірна різниця була отримана відносно рівнів ТТГ між 1, 2 та 3 групами, так само й відносно контролю. Показники клітинної цитотоксичності в усіх групах дослідження відповідали

референтним та достовірно не різнилися. Оцінка чоловічого фактору безпліддя показала, що половина партнерів пацієнок мали нормоспермію, інші відхилення були незначні за частотою та статистично не значимі.

3. Переважна більшість (від 53,3 %) 1 ембріону усіх проспективних груп дослідження була оцінена як добра, та показник мав тенденцію до достовірного переважання за частотою ( $p=0,072$ ) порівняно з частотою помірної та поганої якісних характеристик. Оцінена якість 2 ембріона була доброю в 26,3–83,3 % випадків, помірною — 16,7–33,3 % та поганою до 31,6 % обстежених випадків імплантації.

4. Оцінка результату ЕКЗ визначила достовірне ( $p=0,003$ ) переважання частоти настання біохімічної вагітності в групі 3 (93,1 %), клінічної в групі 3 (82,8),  $p=0,012$ . Частота втраченої вагітності була однаковою за частотою по групах та не перевищувала 20,0 %. Більше 77,3 % вагітностей в усіх проспективних групах були одноплідні; частота двоплідної вагітності коливалася в 8,3–18,2 % випадків; трьохплідної вагітності визначено не було. Живонародження було на майже однаковому рівні з переважанням в групі 3 (72,4 %).

5. Майже в усіх групах родорозрішення було на 38,0 тижні медіанно, в групі 3 медіанний термін становив 37,0 тижнів, що було достовірно нижче ( $p=0,029$ ), ніж в контролі. Порівняно з 3 групою пацієнок, довжина плодів 1 та 2 груп була достовірно нижча на 3 см. Медіанна вага тіла плодів була однаковою по всім групам, з незначним переважанням по медіані в контролі, порівняно з групою 3.

6. В групі пацієнок із зміщеним вікном імплантації найчастіше піноподії формувались на 8й день погестинової підтримки (63% пацієнтів). Передчасне формування спострігалось серед 20% пацієнтів. У 17% пацієнтів – на 10й день.

*За матеріалами розділу опубліковано:*

Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A

prospective study // *Sci Med Sci.* - 2024. - № 1(58). - P. 13–26. DOI:  
[https://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/296672](https://journals.uran.ua/sr_med/article/view/296672)

## РОЗДІЛ 5

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЖИВОНАРОДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ  
ПОВТОРНИМИ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ІМПЛАНТАЦІЇ В  
ПРОГРАМАХ ЕКЗ**

В даному розділі наведено аналіз та визначення предикторів живонародження у обстежених пацієнток. Аналіз проводився в декілька етапів. Так, на початку були аналізовані блоки даних з метою виокремлення найбільш достовірних предикторів з їх числа. Наступним етапом був сукупний аналіз отриманих попередньо предикторів. Після цього зазначені показники були проаналізовані за методом зворотного виключення Вальда. Наприкінці найбільш достовірні предиктори були сформовані в прогностичну модель, класифікаційні якості та характеристики якої було оцінено за допомогою ROC-кривої.

**5.1 Визначення найбільш вірогідних предикторів живонародження в групах досліджених показників**

Так, порівняно з пацієнтами із повторними RIF, яким не було проведено процедуру PGS ембріонів та не враховано особливості вікна імплантації (PGS – , BI – ), пацієнти групи RIF, яким було проведено PGS і враховано особливості вікна імплантації (PGS + , BI + ), мали достовірно ( $p=0,026$ ) в 3,4 рази вищий шанс на живонародження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Асоціації проведених процедур з вірогідністю живонародження**

Предиктор	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній	
Група RIF (PGS – , BI – )	Референсна група			0,081
Група RIF (PGS + , BI – )	1,495	0,540	4,136	0,439
Група RIF (PGS + , BI + )	3,433	1,156	10,193	0,026

В той же час пацієнти групи RIF, яким було проведено PGS ембріонів без врахування вікна імплантації (PGS +, BI – ) мали в 1,5 рази вищу вірогідність, проте показник був статистично не достовірним ( $p=0,439$ ), табл. 5.1.

Таблиця 5.2

## Асоціації наявності екстрагенітальної патології

Предиктор	Уніваріативний аналіз				Мультиваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній			Нижній	Верхній	
Гінекологічна патологія	0,702	0,190	2,594	0,596	—			
Лейоміома	1,296	0,493	3,411	0,599	—			
Ендометріоз	0,958	0,408	2,248	0,922	—			
Ендометріоз РЦ, брюшини	2,523	0,480	13,254	0,274	—			
Аденоміоз	1,266	0,519	3,088	0,605	—			
Ендометріозні кисти яєчників	0,972	0,243	3,892	0,968	—			
ЗЗОМТ	1,697	0,691	4,166	0,248	—			
Гіперпластичні процеси ендометрію	1,295	0,388	4,324	0,674	—			
Аномалія Мюлерової протоки	1,295	0,388	4,324	0,674	—			
Поліп ендометрію	1,053	0,392	2,827	0,919	—			
Аномальні маткові кровотечі	2,426	0,242	24,270	0,451	—			
ІПСШ	1,704	0,716	4,056	0,229	2,980	1,036	8,570	0,043
СПКЯ	1,444	0,508	4,102	0,491	—			

Доброякісні захворювання	0,543	0,182	1,618	0,273	—
Кисти яєчників	0,895	0,275	2,917	0,854	—

При проведення уніваріативного аналізу наявності ти виду гінекологічної патології було отримано такі результати. Так, наявність гінекологічної патології знижувала вірогідність живонародження на 30 %, проте показник не був достовірним ( $p=0,599$ ). Наявність лейоміоми недостовірно асоціювалася з підвищенням вірогідності живонародження в 1,3 рази ( $p=0,922$ ). Ендометріоз РЦ, брюшини показав збільшення вірогідності живонародження в 2,5 разів, проте значення не досягло встановленого рівню достовірності ( $p=0,274$ ). Не було також отримано достовірного впливу на вірогідність живонародження відносно наявності аденоміозу, ендометріозних кист яєчників, ЗЗОМТ, гіперпластичних процесів ендометрію тощо. При цьому, в уніваріативному аналізі наявність ІПСШ не асоціювалася з живонародженням (ВШ = 1,704 [95,0 % ДІ 0,716–4,056],  $p=0,229$ ), проте при сукупній оцінці за методом зворотного виключення, показник виявив достовірну позитивну асоціацію зі збільшенням вірогідності живонародження майже в 3 рази: ВШ = 2,980 [95,0 % ДІ 1,036–8,570],  $p=0,043$ .

Таблиця 5.3

## Асоціації типу безпліддя

Предиктор	Уніваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		p
		Нижній	Верхній	
Вторинне	0,529	0,201	1,394	0,197
Комбіноване	0,447	0,109	1,834	0,264

Порівняно з первинним безпліддям, наявність вторинного вдвічі знижувало вірогідність живонародження: ВШ = 0,529 [95,0 % ДІ 0,201–1,394],  $p=0,197$ . При

цьому, наявність комбінованого безпліддя, зменшувало даний показник на 55,3 %: ВШ = 0,447 [95,0 % ДІ 0,109–1,834],  $p=0,294$ .

Таблиця 5.4

## Асоціації факторів

Предиктор	Уніваріативний аналіз				Мультиваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній			Нижній	Верхній	
Ф1 ановуляція	0,632	0,249	1,600	0,333	—			
Ф2 віковий	0,862	0,336	2,216	0,759	—			
Ф3 трубно-перитонеальний	1,379	0,567	3,351	0,478	—			
Ф4 знижений ОР	0,840	0,347	2,034	0,700	—			
Ф5 матковий	0,929	0,401	2,149	0,863	—			
Ф6 чоловіче безпліддя	0,358	0,151	0,852	0,020	0,386	0,162	0,924	0,029
Ф7 імунологічне	1,661	0,620	4,446	0,313	—			
Ф8 генетичне	—				—			
Ф9 ендокринне	0,875	0,349	2,192	0,776	—			
Ф10 неуточнене	—				—			
Ф11 соціальне	1,628	0,380	6,981	0,512	—			

В уніваріативному аналізі не було визначено достовірних асоціацій різних факторів безпліддя з вірогідністю живонародження. При цьому, як в уніваріативному, так й в мультиваріативному аналізах, 6 фактор (чоловіче безпліддя) показав достовірний негативний вплив на вірогідність живонародження: відповідно ВШ = 0,358 [95,0 % ДІ 0,151–0,852],  $p=0,020$  та ВШ = 0,386 [95,0 % ДІ 0,162–0,924],  $p=0,029$ .

Асоціація рівнів гормонів та антитіл до ТГ та ПО (кількісні) <sup>1</sup>

Предиктор	Уніваріативний аналіз				Мультиваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній			Нижній	Верхній	
ФСГ, мМО/мл	0,978	0,935	1,022	0,322	0,960	0,881	1,047	0,356
ЛГ, мМО/мл	0,979	0,911	1,052	0,552	1,046	0,909	1,203	0,533
АМГ, нГ/мл	1,058	0,915	1,223	0,448	1,010	0,842	1,212	0,913
ПГ, нГ/мл	1,000	0,972	1,028	0,976	0,991	0,961	1,021	0,540
ТТГ, мМО/л	1,131	0,788	1,623	0,503	1,112	0,746	1,657	0,602
АТПО, МО/мл *	1,000	0,987	1,012	0,948	—			
АТТГ, МО/мл *	1,001	0,996	1,005	0,758	—			

В уніваріативному аналізі кількісні рівні досліджених гормонів та антитіл не показали достовірних асоціацій з вірогідністю живонародження. Подібні результати були отримані за мультиваріативного аналізу.

Таблиця 5.6

## Асоціація змін рівнів гормонів та антитіл до ТГ та ПО (якісні)

Предиктор		Мультиваріативний аналіз			
		ВШ	95 % ДІ		р
			Нижній	Верхній	
ФСТ	Норма	<i>Референсна група</i>			0,514
	Знижений	0,811	0,290	2,271	0,690
	Підвищений	0,363	0,062	2,128	0,262
ЛГ	Норма	<i>Референсна група</i>			0,711
	Знижений	1,354	0,457	4,009	0,585
	Підвищений	0,515	0,058	4,583	0,552
ПЛ	Норма	<i>Референсна група</i>			0,372
	Знижений	4,795	0,386	59,486	0,222

	Підвищений	0,685	0,204	2,298	0,540
ТТГ підвищений		2,035	0,688	6,019	0,199
АТПО підвищений		1,677	0,303	9,271	0,554
АТТГ підвищений		0,443	0,088	2,226	0,323

При оцінці якісних змін рівнів гормонів, було визначено, що будь-які відхилення рівнів ФСГ асоційовані зі зниженням вірогідності живонародження, проте показник не був достовірним. Зниження ЛГ асоціювалося з 1,5-кратним підвищенням вірогідності живонародження, проте недостовірно. Вищі рівні ТТГ недостовірно ( $p=0,199$ ) асоціювалися з вдвічі вищою вірогідністю живонародження. Достовірного впливу підвищення рівні АТПО та АТТГ на збільшення шансу живонародження визначено не було.

Таблиця 5.7

Асоціації діагнозів за біопсією<sup>1</sup>

Предиктор	Мультиваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній	
Проведена гістероскопія	1,048	0,047	23,147	0,976
Проведена аспіраційна біопсія	0,531	0,025	11,136	0,683
Виявлена патологія	0,371	0,059	2,334	0,290
Залозистий поліп ендометрію	0,205	0,024	1,742	0,147
Залозисто-фіброзний поліп ендометрію	2,563	0,410	16,028	0,314
Вогнища ендометріозу	1,591	0,242	10,475	0,629
Проста гіперплазія ендометрію	1,990	0,263	15,037	0,505
Гіперпластичний ендометрій	0,679	0,065	7,144	0,747
Хронічний ендометрит	2,027	0,406	10,125	0,389

Виявлена патологія при гістероскопії та/чи біопсії ендометрію асоціювалося зі зниженням вірогідності живонародження на 63 %, проте показник не був достовірний. Загалом, достовірного впливу на вірогідність різні виявлені патологічні стани не впливали на вірогідність живонародження.

Таблиця 5.8

**Асоціації кількостях показників рецепторів ендометрію до естрогенів та прогестинів**

Предиктор	Мультиваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній	
Естроген-рецептор альфа	1,078	1,014	1,147	0,016
Прогестерон-рецептор	0,930	0,851	1,016	0,107

Вища кількість естроген-рецепторів альфа достовірно ( $p=0,016$ ) збільшувала вірогідність живонародження майже на 8 %: ВШ = 1,078 [95,0 % ДІ 1,014–1,147]. При цьому, кількість прогестерон-рецепторів не була достовірно асоційована з впливом на живонародження.

Таблиця 5.9

**Асоціація показників партнера**

Предиктор	Уніваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній	
Вік партнера на момент запліднення	0,934	0,868	1,004	0,065
Нормоспермія	2,122	0,880	5,070	0,094
Олігоспермія	0,426	0,158	1,147	0,091
Астеноспермія	0,283	0,114	0,703	0,007
Тератоспермія	0,235	0,091	0,612	0,003

Гіпоспермія	2,400	0,239	24,063	0,457
Гіперспермія	0,372	0,032	4,272	0,427
Аспермія	0,761	0,102	5,671	0,790
Крітоспермія	—			
Активна сперма, млн/мл	1,019	0,990	1,049	0,201
Активна сперма, якісний	0,466	0,194	1,120	0,088
Відхилення у частці сперматозоїдів із нормальною морфологією, якісний	1,871	0,797	4,392	0,150
Частка сперматозоїдів із нормальною морфологією, %	1,057	0,862	1,297	0,595

Вищий вік партнера на момент запліднення знижував вірогідність живонародження на 6 % з кожним роком:  $ВШ = 0,934$  [95,0 % ДІ 0,868–1,004],  $p=0,065$ . Було також досліджено асоціацію різних змін якісного та кількісного стану сперми. Так, нормоспермія асоціювалася з двократним збільшенням вірогідності живонародження та показник був на межі встановленого рівню достовірності. Наявність олігоспермії знижувала вірогідність живонародження майже на половину:  $ВШ = 0,426$  [95,0 % ДІ 0,158–1,147],  $p=0,091$ . Астеноспермія та тератоспермія достовірно асоціювалися зі зниженням вірогідності майже на 80 %: відповідно  $ВШ = 0,283$  [95,0 % ДІ 0,114–0,703] ( $p=0,007$ ) та  $ВШ = 0,235$  [95,0 % ДІ 0,091–0,612] ( $p=0,003$ ). За наявності гіпо-, гіпер- та аспермії достовірно не визначили зв'язку з вірогідністю живонародження.

Кількісне значення СГ, активної та нормальної сперми не визначило асоціації з вірогідністю живонародження. Таку ж картину було визначено відносно кількості нормальної морфології:  $ВШ = 1,057$  [95,0 % ДІ 0,862–1,297],  $p=0,595$ .

При застосуванні методу зворотного виключення найбільш достовірними предикторами було визначено: вік партнера ( $ВШ = 0,933$  [95,0 % ДІ 0,861–1,011],

p=0,091) та наявність тератоспермії (ВШ = 0,224 [95,0 % ДІ 0,084–0,598], p=0,003).

Таблиця 5.10

## Асоціація значень ВМІ

Предиктор	Уніваріативний аналіз			
	ВШ	95 % ДІ		p
		Нижній	Верхній	
ВМІ, кількість проведених процедур	1,286	0,977	1,693	0,072
ВМІ, факт проведення в анамнезі	1,843	0,753	4,513	0,181

Кількісне значення проведених ВМІ визначило тенденцію до прямої асоціації з вищою вірогідністю живонародження: ВШ =1,286 [95,0 % ДІ 0,977–1,693], p=0,072. Якісне значення даного параметра не показало достовірного впливу.

Таблиця 5.11

## Асоціація показників, пов'язаних із проведенням ЕКЗ

Предиктор		Уніваріативний аналіз			
		ВШ	95 % ДІ		p
			Нижній	Верхній	
Тип протоколу КОС	З агоністами ГнРГ	<i>Референсне значення</i>			
	З агоністами ГнРГ	0,246	0,046	1,309	0,100
	Донація ооцитів	1,474	0,453	4,793	0,519
Вік на момент пункції, років		0,975	0,889	1,069	0,587
Товщина ендометрію		1,187	0,792	1,778	0,407
Рівень прогестерону перед переносом, нг/мл		1,008	0,958	1,060	0,760
Вік на час переносу ембріонів		0,983	0,896	1,078	0,720
Факт в/в введення імуноглобуліну людського		1,375	0,452	4,181	0,575
Факт внутрішньоматкового введення ГФР		1,043	0,219	4,962	0,957

Факт застосування низькомолекулярних альфа-кетоглутаратів	1,959	0,708	5,418	0,195
Факт використання власних ооцитів пацієнтки для запліднення	0,875	0,300	2,556	0,807
Факт переносу ембріонів в свіжому циклі ЕКЗ (без попередньої кріоконсервації)	0,543	0,114	2,584	0,443
Факт проведення PGS ембріонів	1,987	0,821	4,810	0,128
Кількість ембріонів на переніс	1,450	0,620	3,389	0,392
Факт переносу ембріонів хорошої якості (ембріон № 1)	4,273	1,573	11,879	0,005
Факт переносу ембріонів хорошої якості (ембріон № 2)	5,583	1,568	19,870	0,008
Факт позитивного тесту на хоріонічний гонадотропін людини (аналіз крові)	78,400	9,772	629,002	<0,001
Факт наявності серцебиття (УЗД 6 тижнів)	142,100	17,292	1167,0	<0,001
Факт переривання вагітності	0,052	0,006	0,424	0,006

\* — показники після методу зворотного виключення Вальда: товщина ендометрію перед прогестероном: ВШ = 1,610 [95,0 % ДІ 0,982–2,641],  $p=0,059$ ; факт переносу ембріонів хорошої якості (ембріон № 1): ВШ = 5,308 [95,0 % ДІ 1,657–17,009],  $p=0,005$ .

Застосований тип протоколу не показав достовірного зв'язку з вірогідністю живонародження. При цьому, товщина ендометрію, рівень прогестерону перед переносом та вік на час проведення процедури ембріотрансферу не показали асоціації з вірогідністю живонародження. Факт перенесення ембріонів хорошої якості, як у випадку єдиного ембріону (№1), та і трансферу двох ембріонів в одному циклі запліднення, підвищують шанси на живонародження: відповідно ВШ = 4,273 [95,0 % ДІ 1,573–11,879] ( $p=0,005$ ) та ВШ = 5,583 [95,0 % ДІ 1,568–19,870] ( $p=0,008$ ). Показники підтвердження вагітності також були сильними

предикторами живонародження. Так, біохімічно підтверджена вагітність достовірно ( $p < 0,001$ ) асоційована з 78-кратним збільшенням вірогідності живонародження, а клінічно-підтверджена вагітність — в 142 рази ( $p < 0,001$ ). При цьому, якщо визначена завмерла вагітність, то вірогідність живонародження знижується на 95 %: ВШ = 0,052 [95,0 % ДІ 0,006–0,424],  $p = 0,006$ .

## 5.2 Моделі прогнозування живонародження

Так, при сукупній оцінці найбільш достовірних факторів, отриманих при попередньому аналізі, було отримано наступні результати. При проведенні PGS ембріонів, без врахування індивідуальних особливостей вікна імплантації живонародження серед пацієнтів групи RIF підвищувалася в 4,3 рази ( $p = 0,077$ ) у порівнянні із пацієнтами групи RIF генетичне тестування ембріонів яких проведено не було, а в групі пацієнтів із RIF з проведеним PGS та врахуванням особливостей вікна імплантації — в 6,1 разів ( $p = 0,049$ ).

Таблиця 5.12

### Оцінка попередньо отриманих предикторів

Предиктор	Одночасне включення				Зворотне виключення Вальда				
	ВШ	95 % ДІ		р	В	ВШ	95 % ДІ		р
		Нижній	Верхній				Нижній	Верхній	
Група RIF (PGS –, VI –)	<i>Референсна група</i>				<i>Референсна група</i>				0,090
Група RIF (PGS +, VI –)	4,292	0,855	21,549	0,077	1,014	2,758	0,689	11,033	0,152
Група RIF (PGS +, VI +)	6,095	1,011	36,740	0,049	1,742	5,708	1,189	27,396	0,030
ІПСШ	1,263	0,271	5,879	0,766	—				
Безпліддя вторинне	0,276	0,054	1,422	0,124	-1,860	0,156	0,038	0,634	0,009
Фактор б (чоловіче)	0,150	0,035	0,649	0,011	-1,891	0,151	0,043	0,525	0,003
Вік партнера на момент запліднення, років	0,978	0,873	1,095	0,697	—				
ВМІ, кількість	1,325	0,797	2,204	0,278	—				
Товщина ендометрію перед початком прогестерону, мм	1,020	0,458	2,271	0,961	—				

Підготовка ендометрію	0,525	0,255	1,081	0,080	-0,652	0,521	0,273	0,993	0,047
ФСГ, мМО/мл	0,946	0,824	1,087	0,435	—				
ЛГ, мМО/мл	1,012	0,841	1,216	0,902	—				
АМГ, нг/мл	1,028	0,808	1,309	0,820	—				
ПрЛ, нг/мл	0,993	0,948	1,040	0,753	—				
ТТГ, мМО/л	1,092	0,580	2,057	0,785	—				
АТПО, МО/мл	1,002	0,966	1,039	0,925	—				
АТТГ, МО/мл	0,999	0,987	1,011	0,839	—				
Константа моделі	8,052			0,625	1,936	6,931			0,029

Наявність ПСШ недостовірно впливала на вірогідність живонародження (ВШ = 1,263 [95,0 % ДІ 0,271–5,879], 0,766). Наявність вторинного безпліддя, порівняно з первинним знижувало вірогідність живонародження майже на 75 % (ВШ = 0,276 [95,0 % ДІ 0,0541,422],  $p=0,124$ ), проте показник не був достовірним в одночасній оцінці всіх предикторів. За наявності предиктора чоловічого безпліддя (фактор 6), вірогідність живонародження достовірно знижувалася на 85,0 % (ВШ = 0,150 [95,0 % ДІ 0,035–0,694],  $p=0,011$ ). Вік партнера на момент запліднення достовірно не впливав на вірогідність живонародження: ВШ = 0,978 [95,0 % ДІ 0,873–1,095],  $p=0,697$ . Кількісне значення ВМІ не показало достовірного впливу на вірогідність живонародження при сукупній оцінці вибраних факторів: ВШ = 1,325 [95,0 % ДІ 0,797–2,204],  $p=0,278$ . Також товщина ендометрію перед початком застосування прогестерону не впливала на зазначений результат: ВШ = 1,020 [95,0 % ДІ 0,458–2,271],  $p=0,961$ .

Оцінені кількісні рівні основних гормонів (ФСГ, ЛГ, АМГ, ПЛ, ТТГ) та рівні АТПО й АТТГ не показали достовірного впливу на вірогідність живонародження та були виключені з подальшого аналізу.

Для формування математичного алгоритму прогнозування живонародження для подальшого аналізу застосовували метод виключення предикторів за Вальдом. Так, проведенні PGS ембріонів, із врахуванням індивідуальних особливостей вікна імплантації підвищує шанси на

живонародження більше, ніж в 1,5 рази: ВШ = 1,742 [95,0 % ДІ 1,189–27,396],  $p=0,030$ . Наявність вторинного безпліддя знижував відповідну вірогідність на 85 %: ВШ = 0,156 [95,0 % ДІ 0,038–0,634],  $p=0,009$ . Фактор чоловічого безпліддя — ВШ = 0,151 [95,0 % ДІ 0,043–0,525],  $p=0,003$ . Подальшим кроком було формування рівняння моделі прогнозування живонародження:

$$\begin{aligned} \text{Вірогідність живонародження} = & 1,936 + [1,014, \text{ якщо процедура була} \\ & \text{RIF тест ембріони без врахування вікна}] + [1,742, \text{ якщо процедура була} \\ & \text{RIF тест ембріони з врахуванням вікна}] - [1,860, \text{ якщо безпліддя} \\ & \text{вторинне}] - [1,891, \text{ якщо наявний фактор б чоловічий}] \end{aligned} \quad (1)$$

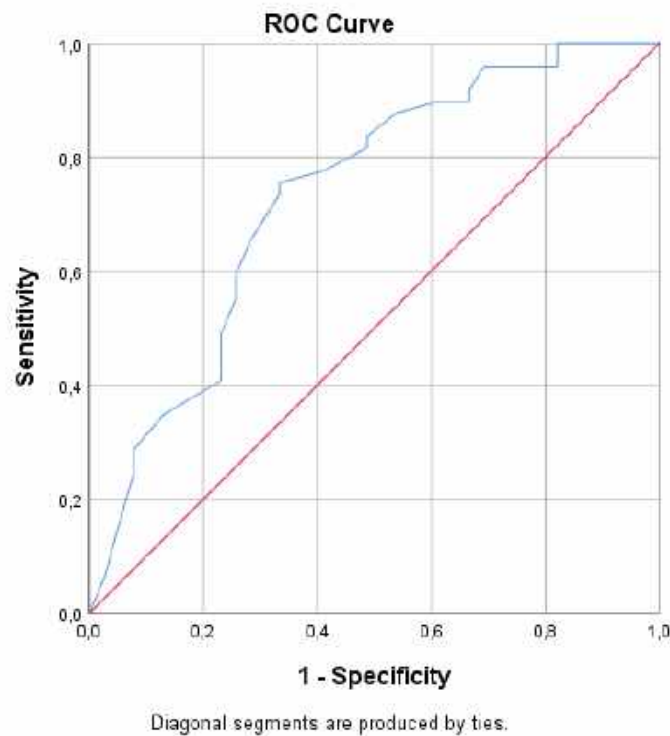


Рис. 5.1 ROC-крива розробленої моделі прогнозування живонародження (AUC=0,733 [95,0 % ДІ 0,626–0,841],  $p<0,001$ )

**Класифікаційні якості розробленої моделі**

Параметр	Значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Найвища чутливість	-4,4710	100,0	2,6
Найвища специфічність	2,700	6,1	97,4
Оптимальне граничне значення	-1,2435	95,9	30,8

Отримані класифікаційні якості моделі надано в табл. 5.13. Так, за значення моделі -4,4710 чутливість становить 100,0 %, за специфічності 2,6 %. При значенні моделі 2,700 відповідні показники складають 6,1 % та 97,4 %. Оптимальним граничним значенням моделі визначено -1,2435, за якого чутливість складає 95,9 % та специфічність 30,8 %.

**Висновки за розділом:**

1. Визначено, що PGS ембріонів та врахування імплантаційного вікна, порівняно з іншими методиками ЕКС достовірно ( $p=0,026$ ) збільшували шанси на живонародження в 3,4 рази.

2. Серед інших вивчених показників достовірно асоціювалися зі збільшенням вірогідності живонародженням: анамнез ІПСШ (в 3 рази,  $p=0,043$ ), вища кількість естроген-рецепторів альфа (на 7,8 %,  $p=0,016$ ), переніс 1 та 2 ембріонів хорошої якості (відповідно в 4,2 рази,  $p=0,005$  та 5,5 разів,  $p=0,008$ ); зі зниженням: чоловіче безпліддя (на 61,4 %,  $p=0,029$ ), більший вік партнера (на 6,6 %,  $p=0,065$ ), астеноспермія (на 71,7 %,  $p=0,007$ ), тератоспермія (на 76,5 %,  $p=0,003$ ); серед показників достовірно асоційованих з живонародження на етапі вагітності: позитивний тест на хоріонічний гонадотропін людини (аналіз крові) (в 78 разів,  $p<0,001$ ) та наявність серцебиття на УЗД в 6 тижнів (в 142 рази,  $p<0,001$ ).

3. Сукупна оцінка зазначених предикторів дозволила створити модель прогнозування живонародження, яка враховує тип підготовки до ЕКЗ, наявність

вторинного безпліддя, чоловічого безпліддя та підготовку ендометрію. Оцінка класифікаційних якостей моделі показала AUC = 0,733 ( $p < 0,001$ ) та чутливість на рівні 95,9 %.

*За матеріалами розділу опубліковано:*

Козира О.С., Медведєв М.В. Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси народження живої дитини у пацієнток з повторними невдачами імплантації // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – №2(171). – С. 31-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.31>

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ

В цьому розділі критично оцінено отримані результати, порівняно їх з результатами інших досліджень, визначено сильні та слабкі сторони нашого дослідження, обговорено можливі практичні застосування та запропоновано напрями для майбутніх досліджень. Цей аналіз дозволить не лише підтвердити значимість наших результатів, але й виявити потенційні напрями для подальшого розвитку науки та клінічної практики у сфері репродуктивної медицини.

В даній дисертації було здійснено комплексне дослідження вікна імплантації та індивідуалізації ембріотрансферу, що є важливим аспектом успішного лікування безпліддя за допомогою методів допоміжної репродукції. Основною метою нашого дослідження було визначити оптимальні умови для імплантації ембріона та розробити індивідуальні підходи до ембріотрансферу, що могли б підвищити рівень успішності процедур екстракорпорального запліднення.

Наше дослідження реалізовано відповідно до міжнародних та вітчизняних біоетичних норм і правил: Гельсінська декларація, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, Нюрнберзький кодекс етичних принципів, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт, положення ВООЗ, Міжнародний кодекс медичної етики, наказ МОЗ України № 690. Усі пацієнтки перед початком дослідження були цілковито поінформовані щодо їх добровільної участі й конфіденційності отриманої інформації. Обстежені приймали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням, що підтверджувалося особистим підписанням інформованої згоди. Відповідність біоетичним нормам та правилам було підтверджено результатами засідання локальної комісії по біоетиці, яке було проведено ТОВ «Родинне джерело» 04.01.2022 р. (протокол № 1).

Відповідно до визначеної мети та завдань дослідження воно проводилося в чотири основних послідовних етапи: перший – визначення та формування дизайну дослідження, другий – формування досліджуваних груп, третій – медико-анамнестичний, клініко-інструментальний, клініко-лабораторний та клініко-терапевтичний, четвертий – визначення кореляційно-регресійних взаємозалежностей і розробка прогностичного алгоритму.

Для виконання дослідження були наявними всі необхідні умови: клінічна база, юридично оформлені договори про співробітництво та інші. Відповідно до мети та завдань дослідження і його дизайну було застосовано комплекс валідних і загальноприйнятних методів та методик, які повністю відповідають визначеному напрямку дисертаційного дослідження та його змісту у галузі клінічної медицини: біблісемантичний, медико-епідеміологічний, системного підходу та системного аналізу, ретроспективний та проспективний, клініко-лабораторні, клініко-інструментальні, експертних оцінок, прогнозування, математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні.

Дослідження було проведено за допомогою ретроспективного і проспективного методів збору інформації. При проведенні дослідження проспективний його етап реалізовано на базі ТОВ «Родинне джерело» із залученням 123 жінок із безпліддям, які пройшли лікування методом ЕКЗ: середній вік 34,4 роки, з діапазоном від 26 до 45 років. З усіх обстежених 93 пацієнтки мали повторні невдалі спроби імплантації та були поділені на три досліджувані групи: 1 група – пацієнтки, які проходили лікування з використанням генетично нетестованих ембріонів за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію до переносу, 2 група – пацієнтки, що проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію; 3 група – пацієнтки, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу та визначення вікна імплантації з подальшою модифікацією

стимуляційного протоколу підготовки ендометрію, відповідно до результату дослідження ендометрію. Інші 30 пацієток із ГК мали першу спробу ЗІВ, яка була проведена з використанням генетично нетестованих ембріонів, за стандартним фіксованим протоколом підготовки ендометрію.

Ретроспективний етап дослідження було реалізовано методом суцільної вибірки, завдяки чому було виокремлено 279 амбулаторних карт пацієток програм ЕКЗ з повторними невдалими спробами імплантації за період 2015–2020 рр. у клініці репродуктивної медицини. Надалі нами було сформовано дві досліджувані групи: 206 пацієток із зміщенням періоду вікна імплантації (1 група) та 73 пацієтки без зсуву вікна імплантації (2 група).

Критеріями включення в дослідні групи були: повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років), наявність безпліддя, лікування методом ЕКЗ, наявність щонайменше двох невдалих спроб імплантації після перенесення ембріонів гарної якості в матку (209), згода на участь у проведеному дослідженні та власноручне підписання відповідної інформованої згоди й дотримання всіх приписів.

Критеріями виключення з дослідних груп були: вродженні вади розвитку матки, які уможлиблюють проведення ембріотрансферу; відсутність матки або її хірургічне видалення; алергічні реакції на препарати, які використовуються в дослідженні; тяжка соматична патологія, яка могла вплинути на можливості лікування та результати дослідження, включаючи онкологічні, ендокринні, системні та інші захворювання; морбідне ожиріння (індекс маси тіла більше 35 кг/м<sup>2</sup>); психічні захворювання; хронічний алкоголізм та інші залежності.

Критеріями включення в ГК проспективного дослідження були: повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років), наявність безпліддя, лікування методом ЕКЗ, наявність щонайменше двох невдалих спроб імплантації після перенесення ембріонів гарної якості в матку (209), згода на участь у проведеному дослідженні та власноручне підписання відповідної інформованої згоди й дотримання всіх приписів.

Критерії виключення з ГК проспективного дослідження ідентичні до критеріїв виключення ретроспективних досліджуваних груп.

Ми сформували однорідні групи дослідження за низкою характеристик, щоб забезпечити максимально можливу точність і достовірність результатів проведеного нами дослідження. Оскільки основною метою було дослідити вплив так званого «вікна імплантації» на ефективність ембріотрансферу, незалежно від інших змінних факторів.

Однорідність груп дозволила мінімізувати вплив сторонніх змінних і факторів, що можуть викривлювати результати. Наприклад, якщо групи відрізнялися б за віком пацієнтів, станом здоров'я, методами стимуляції яєчників або іншими медичними параметрами, це могло б вплинути на кінцеві результати і ускладнити інтерпретацію впливу саме "вікна імплантації".

Тому ми ретельно підбирали пацієнтів для створення максимально однорідних груп за віком, показниками здоров'я, протоколами лікування і іншими релевантними параметрами. Це дозволило ізольовано оцінити вплив "вікна імплантації" на успішність ембріотрансферу, тим самим підкреслюючи значущість саме цього фактора у процесі лікування безпліддя.

Для реалізації дослідження було виконано комплекс клініко-лабораторних і клініко-інструментальних методів дослідження й медико-анамнестичного обстеження з медико-статистичним аналізом отриманих результатів. Усім жінкам як ретроспективного, так і проспективного етапів дослідження було визначено їх медико-анамнестичні особливості за допомогою опитування та викопіювання необхідних даних із медичної документації (з'ясування вікових характеристик, розподіл за формою та причинами безпліддя, визначення основних ризикових факторів розвитку захворювання, ідентифікування поширеності гінекологічних захворювань, результати вагітностей та ЕКЗ, скарги, анамнез захворювання і життя, тощо) та проведено об'єктивне й клініко-лабораторне (твердофазний ІФА, ELISA (дослідження показників скринінгу на АФС (рівні антитіл (IgG) до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, бета-2-глікопротеїну,

вовчакового антикоагулянту за допомогою відповідних Anti-Phospholipid Screen IgG/IgM тест-систем та наборів STACLOT-LA компанії STAGO – Аньєр-сюр-Сен, Франція)), імунограма (оцінка активності НК-клітин із залученням діагностичних наборів AUTOBIO ELISA/CLIA (Китай) Autobio Diagnostics Co., Ltd), імунохемілюмінесцентний аналіз (оцінка гормонального гомеостазу (ФСГ, ЛГ, Прл та АМГ із застосуванням відповідних наборів Hamburg, Germany), дослідження специфічної реакції антигенів (рецепторів) та антитіл (до ТТГ, АТПО, АТТГ і еутироксу за допомогою відповідних тест систем Monobind – Лос-Анджелес, США), визначення рівня гомоцистеїну за технологією ARCHITECT i2000 – Abbott, США)), імуногістохімічне дослідження ендометрію (визначення маркерів хронічного ендометриту (CD 138), НК-клітин (CD 56), рецепторів до естрогенів та прогестеронів), ПЛР (діагностування гомозиготного носійства) та клініко-інструментальне (антропометричні показники (зріст, маса тіла, ІМТ), діагностична гістероскопія, спермограма, MAR тест, PGS ембріонів)) обстеження. Отримані в результаті дослідження дані вносилися до розробленої тематичної карти жінок із формуванням відповідної комп'ютерної бази даних.

В нашій роботі ми детально проаналізували результати попередніх досліджень у цій галузі, провели власні експерименти та розробили рекомендації для клінічної практики. Основні результати нашого дослідження включають визначення оптимальних часових рамок для імплантації, а також факторів, що впливають на успішність ембріотрансферу.

За результатами дослідження було визначено, що ранні репродуктивні втрати є загальнопоширеним ускладненням у процесі вагітності, особливо при ЗІВ, де вони часто залишаються нерозгаданим феноменом. Відомо, що приблизно 70 % ембріонів припиняють свій розвиток на стадії, яка передує досягненню життєздатності. Водночас більше ніж у 50 % випадків вагітність завершується через невдачу імплантації. Успішність імплантації безпосередньо залежить від точної синхронізації між розвитком ембріона та станом ендометрію. Вікно імплантації визначається як короткий часовий проміжок, коли ендометрій досягає

максимальної рецептивності, що обмежується стадіями його рефрактерності. Рецептивність та селективність ендометрію є ключовими для можливості імплантації ембріона, який має потенціал для подальшого розвитку. Основними причинами невдалої імплантації, як це було показано в результаті нашого дослідження, є анеуплоїдія ембріона та/або порушення в селективності та рецептивності ендометрію, що й підтверджувалося Arjan S. E. et al [214]. Це підтверджується підвищенням частоти клінічної вагітності у групі пацієнтів з RIF, які використовували генетично протестовані ембріони, порівняно з групою RIF, де не було проведено попереднього скринінгу на анеуплоїдію (46,7 % проти 70,0 %,  $\chi^2 = 10,955$ ,  $p = 0,012$ ). Ще більше зростання цього показника спостерігалось в групі RIF, де було проведено додаткове визначення вікна імплантації з наступною персоналізацією протоколу підготовки ендометрію (82,8 %). Результати живонародження підтвердили нульову гіпотезу про позитивний вплив PGS ембріонів та персоналізації вікна імплантації (43,3 %, 53,3 % та 72,4 % в групах 1, 2 та 3 відповідно), хоча статистична значущість цієї різниці не була встановлена ( $\chi^2 = 6,639$ ,  $p = 0,084$ ). Ефективність методики визначення вікна імплантації можна також вбачати в показниках ранньої втрати вагітності, що становили 13,8 % серед пацієнтів групи 3 у порівнянні з частотою 20,0 % у групі 2 та 16,7 % у контрольній групі ( $\chi^2 = 2,367$ ,  $p = 0,500$ ).

Успіх лікування ЕКЗ залежить від багатьох інших факторів: віку, гормонального фону, стану ендометрію та матки, екстрагенітальних захворювань, ембріональних факторів, таких як запліднення, швидкість розщеплення ембріона, його еуплоїдія, факторів, пов'язаних із партнером, генетичних розладів, і зовнішніх факторів, таких як продуктивність лабораторії та клініки, правових обмежень, та все частіше виходить на перший план соціальний фактор. Всі групи були гомогенними щодо вищевказаних характеристик за рідким виключенням, таким як частота виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, запальних захворювань органів малого тазу і, як наслідок, частота трубно-перитонеального фактору безпліддя, які статистично достовірно були вищими

серед пацієнтів групи 1, а також якість перенесених ембріонів. Це показних широко різнився між групами проте без статистичної достовірності.

Це дослідження було присвячене рецептивності ендометрію як такому фактору, який можна визначити та компенсувати згідно з літературними даними та нашою нульовою гіпотезою. Сучасні методи діагностики рецептивності ендометрію включають наступні маркери: товщина ендометрію [181], об'єм ендометрію [214], рецептивність ендометрію [205], маркери, які можуть бути оцінені за допомогою аспіраційної біопсії ендометрію: урокортин, активін А, децидуальна оболонка людини, білок (hDP) та інтерлейкін-18 [183], цитокіни, глікоделін, ізоформи багатого на лейцин альфа2-глікопротеїну, LIF і TNF, інтерлейкін-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , білок 10, індукований гамма-інтерфероном, і білок хемоаттрактанта моноцитів [20], маркери оцінюють за допомогою гістероскопії [160]. Але, незважаючи на велику кількість запропонованих методів, на сьогодні не існує єдиного універсального і загальноприйнятого методу оцінки здатності ендометрію забезпечити імплантацію ембріона.

Новизна дослідження полягає в оцінці ефективності визначення вікна імплантаційної та PGS ембріона як у комплексі, так і окремо, визначенні доцільності застосування цих методів на різних етапах лікування безпліддя методом ДРТ. На результат лікування ЕКЗ впливає безліч факторів, включаючи вік, гормональний фон, здоров'я ендометрія та матки, екстрагенітальні захворювання, ембріональні фактори (запліднення, швидкість ембріонального розщеплення, еуплоїдія), фактори, пов'язані з партнером, генетичні порушення та зовнішні фактори (лабораторні умови, лікарняні клінічні стандарти та алгоритми, законодавчі обмеження тощо).

Вторинне безпліддя, комбіноване безпліддя, чоловічий фактор, вік партнера, рівні ЛГ та ФСГ, патології матки, кількість та якість рецепторів ендометрію до естрогену, а також якість і кількість ембріонів, індивідуалізація процесу перенесення ембріонів, і PGS ембріонів, всі ці фактори показали величезний вплив на успішність лікування методом ЕКЗ.

Крім того, важливість кожного з цих аспектів стає очевидною при аналізі їх взаємодії та комбінованого впливу на кінцевий результат. Наприклад, вік партнера може суттєво вплинути на якість ембріонів, тоді як рівні ЛГ і ФСГ є критичними для успішного дозрівання яйцеклітин. Патології матки та кількість рецепторів до естрогену можуть вплинути на прийняття ембріонів після перенесення. Індивідуалізація перенесення ембріонів дозволяє підвищити шанси на успіх, враховуючи унікальні медичні та біологічні особливості кожної пацієнтки.

Слід вказати, що всі групи дослідження були однорідними за вищезазначеними характеристиками, за рідкісним винятком.

У довгостроковій перспективі інноваційні діагностичні системи, розроблені на основі штучного інтелекту, можуть мати значний вплив на підвищення ефективності лікування рецидивуючих випадків невдалої імплантації. Ці системи можуть включати алгоритми для оптимізації створення і відбору ембріонів, тим самим збільшуючи шанси на успішну імплантацію. Наприклад, використання нейронних мереж дозволить аналізувати складні характеристики ембріона і фізіологічні параметри матері, забезпечуючи більш точний відбір і прогнозування успішності імплантації [210].

Крім того, розробка нових методів лікування, таких як роботизовані сурогатні матері, може відкрити нові можливості для пацієнтів з RIF. Ці технології можуть забезпечити альтернативні способи виношування ембріона, особливо у випадках, коли традиційні методи лікування неефективні або неможливі через медичні протипоказання [168].

Таким чином, інтеграція передових технологій на основі штучного інтелекту та робототехніки в практику лікування безпліддя має потенціал не тільки підвищити шанси на успішну імплантацію, а й значно розширити можливості лікування різних форм безпліддя, особливо у випадках, коли традиційні методи неефективні.

Необхідні подальші проспективні дослідження, включаючи вивчення генетично детермінованих факторів сприйнятливості ендометрію, що лежать в основі ініціації СВ та лікування безпліддя у жінок з повторними невдалими спробами імплантації.

Основним обмеженням нашого дослідження, яке було присвячене сприйнятливості ендометрія, був вплив повномасштабних військових дій на території України на збір інформації. Це значно обмежило вибірку пацієнтів для дослідження. Таке обмеження збору даних, можливо, вплинуло на результати та висновки дослідження, оскільки репрезентативність та розмір вибірок були знижені.

Отримани в нашому дослідженні результати були повністю співставними з результатами інших світових досліджень. Так, ми визначили, що у пацієток обох груп превалювало первинне безпліддя, з часткою вище 77,0 %. В третині випадків безпліддя також було пов'язано з чоловічим фактором. По чверті обстежених обох груп мали ановуляторний та трубно-перитонеальний фактор як причину непліддя. В половині випадків обстежених обох груп спостерігали комбінацію факторів непліддя. Так, за визначенням Ahmed M. and Oladokun A. [40] сукупна поширеність загальної безплідності, первинної безплідності та вторинної безплідності в Судані визначається на рівні 13,0 % ( $I^2 = 96,45$ ,  $p < 0,001$ ), 65,0 % ( $I^2 = 98,5$ ,  $p < 0,001$ ) та 35,0 % ( $I^2 = 98,5$ ,  $p < 0,001$ ) відповідно, а поширеність факторів безплідності складає 41,0 %, 27,0 %, 16,0 % та 17,0 % для жінок, чоловіків, комбінованих факторів та незрозумілих факторів відповідно. В основному серед жіночого безпліддя превалюють порушення овуляції (овуляторні фактори – 36,0 %, синдром полікістозних яєчників – 38,0 %).

Окрім цього, три чверті обстежених мали гінекологічну патологію, в структурі якої превалювали ЗЗОМТ (26,7 % та 27,4 % обстежених відповідно групи 1 та групи 2) та ендометріоз тієї чи іншої локалізації (відповідно 17,0 % та 21,9 %). Інші вивчені захворювання спостерігалися від 1,0 % до 15,0 % обстежених. Дослідження Filip L. et al [215] довели наші результати та вказали

однією з основних причин жіночого безпліддя ендометріоз.

Нами отримано дані щодо гістероскопічного підтвердження достовірного ( $p=0,048$ ) переважання відсотку випадків залозисто-фіброзного поліпозу ендометрію у пацієток 2 групи порівняно з 1 групою (відповідно 75,0 % та 45,0 %); залозистий поліпоз спостерігався у 27,5 % пацієток 1 групи, що було достовірно вище, ніж в 2 групі, де не було визначено жодного випадку. Отримані результати щодо значної поширеності залозисто-фіброзного поліпозу ендометрію у таких хворих підтверджено результатами Chermak I. I. et al [216].

При визначенні чоловічих причин непліддя нами було визначено, що олігоспермія серед партнерів жінок 1 групи достовірно в 3 рази перевищувала відповідний показник 2 групи (22,2 % та 7,0 %,  $p=0,01$ ). Загалом інші патологічні зміни сперми частіше зустрічалися в 1 групі, проте достовірно не різнилися від 2 групи. Дана ситуація підтверджується Ahmed M. and Oladokun A. [40], які визначили основними причинами чоловічої безплідності порушення сперми, такі як азооспермія (37,0 %), олігозооспермія (30,0 %) та астенозооспермія (30,0 %). При цьому, при оцінці стану ембріону при ембріотрансферах и визначили, що в обох групах з однаковою частотою якість 1 ембріону оцінювали як добру (56,6 % та 47,8 %); задовільна якість ембріону визначалася відповідно в 39,7 % та 49,3 % випадків; погана якість 1 ембріону на перевищувала 4,0 % в обох групах. Стосовно 2 ембріону — тут переважала кількість випадків задовільної якості. Так, добра якість була визначена в 26,3 % та 35,7 % відповідно 1 та 2 групи; задовільна: 61,4 % та 61,9 % відповідно. У пацієток 1 групи достовірно в 5 разів більшою була частота поганої якості ембріону 2: відповідно 12,3 % та 2,4 % ( $p<0,05$ ). В структурі якості 3 ембріону домінуючою була задовільна якість, яка в 1 групі складала 75,0 % та 100,0 % в 2 групі. Подібні дані, щодо значення ембріонального фактору в структурі факторів, які призводять до повторних невдалих спроб ЗІВ, а решта припадає саме на проблеми імплантації отримано й Coutifaris C. et al. [160].

За результатами дослідження превалюючою причиною безпліддя 1 групи

проспективного дослідження було комбіноване (90,0 %), в групі 2 та групі 3 відповідний показник складав 86,7 % та 82,8 %, що було недостовірно більше, порівняно з контролем (73,3 %). Достовірна ( $p=0,028$ ) різниця між частотою ЗЗОМТ спостерігалася в усіх групах дослідження, значно переважаючи в 1 групі (53,3 %) та 2 групі (30,0 %). Звертає на себе увагу частота ІПСШ, найвищий показник яких був у пацієток 1 групи (66,7 %). Щодо ЗЗОМТ й ІПСШ у структурі жіночої бесплідності, було визначено, що дані стани мають значний вплив на жіночу фертильність, що було доведено Smolarczyk K. et. al [217] та Ravel J. et. al, [218].

В свою чергу, було отримано результати щодо достовірного переважання рівнів ФСГ та ЛГ в групі 3, порівняно з контролем; та ЛГ в групі 2 порівняно з контролем. Незначна різниця рівнів Прл спостерігалася у пацієток 2 та 3 груп. Достовірна різниця була отримана відносно рівнів ТТГ між 1, 2 та 3 групами, так само й відносно контролю. Показники клітинної цитотоксичності в усіх групах дослідження відповідали референтним та достовірно не різнилися. Подібні результати було отримано при проведенні ретроспективного когортного дослідження в Індії в Центрі допоміжних репродуктивних технологій [219] із залученням пацієток із синдромом полікістозних яєчників, які перенесли ЕКО/ІКСІ. Було визначено, що рівень ЛГ у сироватці пацієток на 2–3 день був меншим за 9 МО/л (група 1), та вищим за 9 МО/л (2 група). В 2 групі рівень АМГ був достовірно вищим порівняно з 1 групою (відповідно  $10,1\pm 6,3$  і  $7,7\pm 4,7$ ,  $p = 0,016$ ). Рівні сироваткового естрадіолу різниці не мали, а рівні прогестерону значно перевищували в 2 групі (відповідно  $3,05\pm 4,9$  і  $1,6\pm 1,9$ ,  $p = 0,007$ ). Кількість ембріотрансферів була значно вищою в 1 групі ( $p < 0,05$ ). При цьому, частота запліднення ооцитів достовірно перевищувала в 1 групі на відміну від 2 (відповідно  $62,0\% \pm 28,0\%$  та  $51,1\% \pm 35,5\%$ ,  $p = 0,02$ ).

Окрім цього, за отриманими нами результатами переважна більшість (від 53,3 %) 1 ембріону усіх проспективних груп дослідження була оцінена як добра, та показник мав тенденцію до достовірного переважання за частотою ( $p=0,072$ )

порівняно з частотою помірної та поганої якісних характеристик. Оцінена якість 2 ембріона була доброю в 26,3–83,3 % випадків, помірною — 16,7–33,3 % та поганою до 31,6 % обстежених випадків імплантації. Переважно добру оцінку ембріонів при ЕКЗ підтверджували й результати проведеного ретроспективного клінічного дослідження на базі клініци ДРТ Університету медичних наук в Анкарі, Туреччина. Було проаналізовано карти пацієток які пройшли цикл ЕКЗ. Проаналізувано 2298 циклів жінок до 40 років з першим, другим чи третім циклом ЕКЗ. Група А включала два цикли перенесення ембріонів гарної якості, група Б – один цикл гарної та один цикл поганої якості, а група С – один цикл перенесення ембріонів гарної якості. За отриманими результатами з усіх 2298 проаналізованих циклів 498 було віднесено до групи А, 179 – до групи Б і 1621 – до групи С [220].

За нашими результатами ефективності ЕКЗ було визначено достовірне ( $p=0,003$ ) переважання частоти настання біохімічної вагітності в групі 3 (93,1 %), клінічної в групі 3 (82,8),  $p=0,012$ . Частота втраченої вагітності була однаковою за частотою по групах та не перевищувала 20,0 %. Більше 77,3 % вагітностей в усіх проспективних групах були одноплідні; частота двоплідної вагітності коливалася в 8,3–18,2 % випадків; трьохплідної вагітності визначено не було. Живонародження було на майже однаковому рівні з переважанням в групі 3 (72,4 %). Було встановлено, що майже в усіх групах родорозрішення було на 38,0 тижні медіанно, в групі 3 медіанний термін становив 37,0 тижнів, що було достовірно нижче ( $p=0,029$ ), ніж в контролі. Порівняно з 3 групою пацієток, довжина плодів 1 та 2 груп була достовірно нижча на 3 см. Медіанна вага тіла плодів була однаковою по всім групам, з незначним переважанням по медіані в контролі, порівняно з групою 3. Подібні результати констатовано й Aldemir O. et al [220], які вказали, що залежно від стадії перенесеного ембріона серед підгруп перенесення ембріонів на стадії дроблення 324 обстежених було в групі А, 127 пацієток – в В та 887 – в С. При аналізі ефективності перенесення ембріонів на цій стадії клінічна вагітність визначена однаковою в групах А та В (відповідно

39,2 % і 38,1 %), а в групі С були найнижчі показники (30,7 %), що було статистично значимо порівняно з групою А ( $p=0,011$ ). В результаті показники живонародження були однаковими у всіх групах. Частота викиднів була найнижчою серед пацієток групи С (15,2%) порівняно з А (24,0 %) та В (25,0 %),  $p=0,057$ .

Окрім цього, за отриманими нами результатами констатовано, що PGS ембріонів та врахування імплантаційного вікна, порівняно з іншими методиками ЕКС достовірно ( $p=0,026$ ) збільшували шанси на живонародження в 3,4 рази. Також, серед інших вивчених показників достовірно асоціювалися зі збільшенням вірогідності живонародженням: анамнез ППСШ (в 3 рази,  $p=0,043$ ), вища кількість естроген-рецепторів альфа (на 7,8 %,  $p=0,016$ ), переніс 1 та 2 ембріонів хорошої якості (відповідно в 4,2 рази,  $p=0,005$  та 5,5 разів,  $p=0,008$ ); зі зниженням: чоловіче безпліддя (на 61,4 %,  $p=0,029$ ), більший вік партнера (на 6,6 %,  $p=0,065$ ), астеноспермія (на 71,7 %,  $p=0,007$ ), тератоспермія (на 76,5 %,  $p=0,003$ ); серед показників достовірно асоційованих з живонародження на етапі вагітності: позитивний тест на хоріонічний гонадотропін людини (аналіз крові) (в 78 разів,  $p<0,001$ ) та наявність серцебиття на УЗД в 6 тижнів (в 142 рази,  $p<0,001$ ). Сукупна оцінка зазначених предикторів дозволила створити модель прогнозування живонародження, яка враховує тип підготовки до ЕКЗ, наявність вторинного безпліддя, чоловічого безпліддя та підготовку ендометрію. Було отримано гарні кваліфікаційні якості моделі:  $AUC = 0,733$  ( $p<0,001$ ) та чутливість на рівні 95,9 %. Інше подібне дослідження Liang S. et al [42] за даними логістичного багатовимірного регресійного аналізу безпліддя визначило предикційні можливості віку ( $p<0,001$ ), історії гінекологічних операцій ( $p<0,001$ ), солодкої їжі ( $p=0,003$ ) та зниження оваріального резерву ( $p<0,001$ ). Після подальшого аналізу щодо факторів, які були пов'язані з первинною безплідністю, було визначено вік одруження ( $p=0,006$ ), вік першого статевого акту ( $p=0,003$ ), тривале кондиціонування навколишнього середовища ( $p<0,001$ ), зниження оваріального резерву ( $p=0,005$ ) та вік жінки ( $p=0,002$ ). Факторами, пов'язаними з вторинною безплідністю, були гінекологічні операції в анамнезі ( $p<0,001$ ),

зниження оваріального резерву ( $p=0,002$ ), співвідношення талії та стегон вище 0,85 ( $p=0,043$ ), строки пологів ( $p=0,00$ ) та вік жінки ( $p<0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

У процесі проведення даного дослідження було виконано ряд завдань, спрямованих на оптимізацію лікування та індивідуалізацію ембріотрансферу у жінок з матковим фактором безпліддя. Основні висновки дисертації відображають результати аналізу сучасних світових досліджень, обсерваційного ретроспективного та проспективного досліджень, а також визначення кореляційних взаємозалежностей між клініко-лабораторними характеристиками пацієнток. Розроблена модель прогнозування живонародження підкреслює значимість персоналізованого підходу до лікування безпліддя, що дозволяє досягти високої ефективності програм екстракорпорального запліднення.

- У процесі проведення ретроспективного дослідження було встановлено позитивний вплив індивідуалізації ембріотрансферу серед жінок із зміщеним вікном імплантації на ефективність ЕКЗ, що дозволило досягнути ідентичної ефективності лікування безпліддя у порівнянні з жінками із регулярним вікном імплантації – **кожна друга програма** лікування завершилась живонародженням доношеної дитини. Рівень настання клінічної вагітності склав 50,7% та 47,9%, рівень живонародження - 59,2% та 57,5% відповідно ( $p > 0,05$ ). Кількість перенесених ембріонів у спробі складала 1,8 ( $p > 0,05$ ).

- В рамках проспективного обсерваційного дослідження проведеного із компенсацією генетичного фактору безпліддя встановлено, що індивідуалізація ембріотрансферу підвищує ефективність ЕКЗ на **12,9%** на рівні настання клінічно вагітності у порівнянні із жінками з ідентичним анамнезом щодо лікування безпліддя та виключеним ембріональним фактором, та на **36,1%** - у порівнянні із жінками з ідентичним анамнезом щодо лікування безпліддя та нез'ясованим генетичним статусом ембріонів, статистично достовірно ( $p = 0,012$ ); та на 19,1% і 29,1 відповідно на рівні живонародження, статистично недостовірно ( $p = 0,084$ ).

- Наше дослідження показало, що морфогенез піноподій ендометрію тісно пов'язаний з тривалістю лютеїнової підтримки. Використання електронної мікроскопії дозволило детально вивчити структурні зміни в піноподіях у різні періоди лютеїнової фази. Встановлено, що оптимальна тривалість лютеїнової підтримки до часу проведення ембріотрансферу у жінок із зміщеним вікном імплантації складає 8 днів. Збільшення тривалості лютеїнової підтримки призводило до зниження результативності лікування методом ЕКЗ.

- Визначено особливості та характер кореляційних взаємозалежностей між клініко-лабораторними характеристиками жінок з матковим фактором безпліддя та результативністю ембріотрансферу: такі показники як факт первинного непліддя (-0,23), наявність ендокринного фактору (+0,15), факт комбінованого безпліддя (+0,23) +0,14, рівень ФСГ (+0,05), рівень кардіоліпіну (+0,16), ВА (+0,2), рівень ЛГ, ТТГ, Прл, АТПО, АТТГ (-0,1) – (-0,14), рівень гомоцистеїну (+0,28), КОС з агоністами ГнРГ (-0,15), порядковість дня першого/єдиного трансферу (-0,26), ембріон топової і хорошої якості (+0,17) мали статистично достовірний вплив на ефективність лікування методом ЕКЗ.

- Розроблена модель прогнозування живонародження підкреслює значимість персоналізованого підходу до лікування безпліддя, що дозволяє досягти високої ефективності програм екстракорпорального запліднення шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя - підвищити ефективність в 1,8 разів, в комбінації із передіплантаційним генетичним тестуванням ембріонів - в 3,4 рази. В той час як наявність вторинного безпліддя та чоловічого фактора безпліддя знижує шанси в 1,9 та 1,9 рази відповідно.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендоване застосування преімплантаційного генетичного скринінгу (PGS або PGT-A) ембріонів у всіх випадках невдалих спроб ембріотрансферу, що дозволяє визначити їх генетичний потенціал та обрати найкращі ембріони для переносу. Це знижує ризик анеуплоїдії та підвищує ймовірність успішної імплантації.

2. Впровадження персоналізованих протоколів підготовки ендометрію з урахуванням індивідуальних особливостей вікна імплантації дозволяє оптимізувати лікування безпліддя. Суть рекомендованого персоналізованого протоколу полягає в наступному:

- Пацієнткам з двома і більше невдалими спробами імплантації після перенесення ембріонів хорошої якості необхідно запропонувати визначення вікна імплантації.
- Обстеження виконується в циклі замісної гормональної терапії із виконанням пайпель-біопсії ендометрію тричі: на 6, 8 та 10 день прийому препаратів прогестерону із подальшим дослідженням зразків методом скануючої електронної мікроскопії.
- День максимального розвитку піноподій приймається як оптимальний день для ембріотрансферу.
- Підготовка ендометрію до ET відбувається в ідентичному циклі із використанням ЗГТ, день трансферу визначається результатами дослідження.

3. Використання розробленої моделі дозволяє персоналізувати підхід до ембріотрансферу, враховуючи специфічні медичні та анамнестичні показники пацієток. Це підвищує шанси на успішне зачаття та живонародження, зменшуючи кількість невдалих спроб.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Szamatowicz M., Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility // *Adv Med Sci*. 2020. Vol. 65 (1). P. 93–96. doi: 10.1016/j.advms.2019.12.008.
2. Vander B. M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology // *Clin Biochem*. 2018. Vol. 62. P. 2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
3. WHO: Infertility. (2022). Accessed: July 12, 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
4. Leslie S. W., Soon-Sutton T. L., Khan M. A. B. Male Infertility. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 p. Jan. PMID: 32965929.
5. Male infertility / A. Agarwal et al. // *Lancet*. 2021. Vol. 23. № 397 (10271). P. 319–333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
6. Inhorn M. C. // *Hum Reprod Update*. 2015. Vol. 21 (4). P. 411–426. doi: 10.1093/humupd/dmv016.
7. Sang Q., Ray P. F., Wang L. Understanding the genetics of human infertility // *Science*. 2023. Vol. 14. № 380 (6641). P. 158–163. doi: 10.1126/science.adf7760.
8. Obeagu E. I., Njar V. E., Obeagu G. U. Infertility: Prevalence and Consequences // *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci*. 2023. № 10 (7). P. 43–50.
9. Deshpande P. S., Gupta A. S. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility // *J Hum Reprod Sci*. 2019. № 12 (4). P. 287–293. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_140\_18.
10. Biochemistry of infertility / T. Wasilewski, M. Łukaszewicz-Zajac, J. Wasilewska, B. Mroczko // *Clin Chim Acta*. 2020. № 508. P. 185–190. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.039.
11. Sharma A., Shrivastava D. Psychological Problems Related to Infertility // *Cureus*. 2022. Vol. 15. № 14 (10). P. e30320. doi: 10.7759/cureus.30320.
12. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis / N. H. Nik Hazlina, M. N.

Norhayati, I. Shaiful Bahari, N. A. Nik Muhammad Arif // *BMJ Open*. 2022. Vol. 30. № 12 (3). P. e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.

13. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review / A. Deroux et al. // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017. Vol. 53 (1). P. 78–86. doi: 10.1007/s12016-016-8586-z.

14. Immune Aspects of Female Infertility / A. Brazdova, H. Senechal, G. Peltre, P. Poncet // *Int J Fertil Steril*. 2016. Vol. 10 (1). P. 1–10. doi: 10.22074/ijfs.2016.4762.

15. Tamrakar S. R., Bastakoti R. Determinants of infertility in couples. 2019. doi: 10.33314/jnhrc.1827.

16. Uterine transplantation and 3IB for congenital or acquired uterine factor infertility: A systematic review of safety and efficacy outcomes in the first 52 recipients / J. Daolio et al. // *PLoS One*. 2020. Vol. 29. № 15 (4). P. e0232323. doi: 10.1371/journal.pone.0232323.

17. Uterine factor infertility: a clinical review / C. Hur, J. Rehmer, R. Flyckt, T. Falcone // *Clin Obstet Gynecol*. 2019. № 62. P. 257–270. doi: 10.1097/GRF.0000000000000448.

18. Dahm-Kähler P., Diaz-Garcia C., Brännström M. Human uterus transplantation in focus // *Br Med Bull*. 2016. № 117 (1). P. 69–78. doi: 10.1093/bmb/ldw002.

19. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases / B. P. Jones et al. // *BJOG*. 2019. Vol. 126 (11). P. 1310–1319. doi: 10.1111/1471-0528.15863.

20. Malina A., Błaszkiwicz A., Owczarz U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment // *Ginekol Pol*. 2016. Vol. 87 (7). P. 527–531. doi: 10.5603/GP.2016.0038.

21. Uterus transplantation: an update and the Middle East perspective / R. Akouri et al. // *Middle East Fertil Soc J*. 2017. Vol. 32. P. 163–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.04.003>.

22. Aksyonova S. Y. Father's Age at Births // *Demography and Social Economy*. 2016. Vol. 3. P. 23–33. doi: <https://doi.org/10.15407/dse2016.03.023>.
23. Oxidative stress biomarkers in endometrial secretions: A comparison between successful and unsuccessful in vitro fertilization cycles / M. E. Rahiminejad et al. // *J. of Reproductive Immunology*. 2016. Vol. 116. P. 70–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.05.003>.
24. The hysteroscopic view of infertility: The mid-secretory endometrium and treatment success towards pregnancy / A. Santi et al. // *Gynecological Surgery*. 2012. Vol. 9 (2). P. 147–150. doi: <https://doi.org/10.1007/s10397-011-0687-3>.
25. In vitro fertilization with personalized blastocyst transfer versus frozen or fresh blastocyst transfer: a multicenter, randomized clinical trial / C. Simon et al. // *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 112 (3). P. e56–e57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.273>.
26. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation / A. Stavreus-Evers et al. // *Molecular Human Reproduction*. 2002. Vol. 8 (8). P. 765–769. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/8.8.765>.
27. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination / N. Swierkowski-Blanchard et al. // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 107 (4). P. 961–968.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.002>.
28. Kissin D. M., Boulet S. L., Jamieson D. J. Assisted Reproductive Technology Surveillance and Research Team. Fertility Treatments in the United States: Improving Access and Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2016. № 128 (2). P. 387–390. doi: 10.1097/AOG.0000000000001419.
29. Hall D. R., Hanekom G. Assisted reproduction and justice: Threats to a new model in a low- and middle-income country // *Dev World Bioeth*. 2020. № 20 (3). P. 167–171. doi: 10.1111/dewb.12252.

30. Zauner G., Girardi G. Potential causes of male and female infertility in Qatar // *J. Reprod Immunol.* 2020. Vol. 141. P. 103173. doi: 10.1016/j.jri.2020.103173.
31. Causes and Risk Factors for Male Infertility: A Scoping Review of Published Studies / F. E. Okonofua et al. // *International J. of General Medicine.* 2022. Vol. 15. P. 5985–5997. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S363959>.
32. Assistance Médicale à la Procréation (AMP) // Inserm-La Science Pour la Santé n.d. URL: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp>.
33. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan / O. G. Elhoussein et al. // *Fertil. Res. Pract.* 2019. Vol. 5. P. 7.
34. Timed intercourse for couples trying to conceive / M. Manders et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Vol. 17 (3). CD011345. doi: 10.1002/14651858.CD011345.pub2.
35. World Health Organization. Infertility definitions and terminology [World Health Organization global, Geneva, Switzerland, 4 February 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
36. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017 / Hui Sun et al. // *Aging.* Albany NY. 2019. Vol. 11 (23). P. 10952–10991.
37. ART in Europe, 2015: Results generated from European registries by ESHRE / C. de Geyter et al. // *Human Reproduction Open.* 2020. Vol. 2020 (1). P. 1–17. doi: <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOZ038>.
38. Crosignani P. G. Europe the continent with the lowest fertility // *Human Reproduction Update.* 2010. Vol. 16 (6). P. 590–602. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq023>.
39. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J. A.

Collins, K. G. Nygren // *Human Reproduction*. 2007. Vol. 22 (6). P. 1506–1512. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>.

40. Ahmed M., Oladokun A. Prevalence of infertility in Sudan: A systematic review and meta-analysis // *Qatar Med J*. 2021. Vol 1 (3). P. 47. doi: 10.5339/qmj.2021.47.

41. Naz M. S. G., Ozgoli G., Sayehmiri K. Prevalence of Infertility In Iran: A Systematic Review And Meta-Analysis // *Urology J*. 2020. Vol. 17 (4). P. 338–345. doi: <https://doi.org/10.22037/uj.v17i4.5610>.

42. Prevalence and associated factors of infertility among 20–49 year old women in Henan Province, China / S. Liang et al. // *Reprod Health*. 2021. Vol. 18. P. 254. doi: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01298-2>.

43. Purkayastha N., Sharma H. Prevalence and potential determinants of primary infertility in India: Evidence from Indian demographic health survey // *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021. Vol. 9. P. 162–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.08.008>.

44. Abebe M. S., Afework M., Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis // *Fertil Res Pract*. 2020. Vol. 6 (1). P. 20. doi: 10.1186/s40738-020-00090-3.

45. Eze U. A., Okonofua F. E. High prevalence of male infertility in Africa: are mycotoxins to blame? // *Afr J Reprod Health*. 2015. Vol. 19 (3). P. 9–17.

46. The causes of infertility in women presenting to gynaecology clinics in Harare, Zimbabwe; a cross sectional study / M. G. Madziyire et al. // *Fertil Res and Pract*. 2021. Vol. 7. P. 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00093-0>.

47. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study / N. Borumandnia, H. Alavi Majd, N. Khadembashi, H. Alaii // *Int J Reprod Biomed*. 2022. Vol. 20 (1). P. 37–46. doi: 10.18502/ijrm.v20i1.10407.

48. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for

354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 392 (10159). P. 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.

49. Global Burden of Disease Collaborative Network Global burden of disease study 2016 (GBD 2016) results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

50. Zayed A. A., El-Hadidy M. A. Sexual satisfaction and self-esteem in women with primary infertility // *Middle East Fertil Soc J*. 2020. Vol. 25. P. 13.

51. Janiszewska E., Kratz E. M. Could the glycosylation analysis of seminal plasma clusterin become a novel male infertility biomarker? // *Mol Reprod Dev*. 2020. Vol. 87 (5). P. 515–524. doi: 10.1002/mrd.23340.

52. Epidemiologic considerations in male infertility / M. A. Faasse, C. S. Niederberger, S. J. Parekattil, A. Agarwal // *Male infertility*. 2020.

53. Risk factors associated with primary and secondary infertility in eastern part of north India: A pilot study / L. Chaubey et al. // *J Commun Health Manage*. 2018. Vol. 5. P. 188–191.

54. Fledderjohann J., Roberts C. M. Missing men, missing infertility: The enactment of sex/gender in surveys in low-and middle-income countries // *Population Horizons*. 2019. Vol. 15. P. 66–87.

55. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis / C. M. Cox et al. // *Hum Reprod Open*. 2022. Vol. 2022 (4). P. 51. doi: 10.1093/hropen/hoac051.

56. Dhandapani K., Kodavanji B., Vinodini N. A. Association of body mass index with primary and secondary infertility among infertile women in Mangalore: A cross-sectional study // *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016. Vol. 6. P. 81–84.

57. Alterations in seminal plasma proteomic profile in men with primary and secondary infertility / A. D. Martins et al. // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10 (1). P. 7539. doi: 10.1038/s41598-020-64434-1.

58. Міністерство охорони здоров'я України, Д. «Центр медичної статистики, & України». Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. 2021.

59. Scialli A. R. Epidemiology of human reproduction // Reproductive Toxicology. 1989. Vol. 3 (2). P. 149–150. doi: [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(89\)90050-6](https://doi.org/10.1016/0890-6238(89)90050-6).

60. Causes of Sterility in Bosnia-Herzegovina Population / G. Ümit et al. // Mater. Socio-Med. 2015. Vol. 27. P. 185–187.

61. Taylor Hugh S., Lubna Pal, Emre Sell. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins, 2019.

62. World Health Organizationb. Infertility [World Health Organization global, Geneva, Switzerland, 14 September 2020]. URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/keyissues/en>.

63. Estimating the effects of policies on infertility prevalence worldwide / X. Zhang et al. // BMC Public Health. 2022. Vol. 22. P. 1378. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13802-9>.

64. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: An international survey of clinicians and embryologists / D. Cimadomo et al. // Human Reproduction. 2021. Vol. 36 (2). P. 305–317. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa317>.

65. Crinone 8 % vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer / M. A. Damario et al. // Fertility and Sterility. 1999. Vol. 72 (5). P. 830–836. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00364-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00364-7).

66. Novel and conventional embryo parameters as input data for artificial neural networks: an artificial intelligence model applied for prediction of the implantation potential / L. Bori et al. // Fertility and Sterility. 2020. Vol. 114 (6). P. 1232–1241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.023>.

67. Chen S. Chinese scientists create AI nanny to look after embryos in artificial womb. 2022. URL:

<https://www.scmp.com/news/china/science/article/3165325/chinese-scientists-create-ai-nanny-look-after-babies-artificial>.

68. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome / C. H. S. Chung et al. // *Reproductive BioMedicine Online*. 2017. Vol. 34 (3). P. 240–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.12.011>.

69. Kozyra O., Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study // *ScienceRise: Medical Science*. 2024. Vol. 1 (58). P. 18–31. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.296672>.

70. Kragh M. F., Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? // *J. of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021. Vol. 38 (7). P. 1675–1689. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02254-6>.

71. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population / Q. Meng et al. // *Reprod. Biomed. Online*. 2015. Vol. 30. P. 92–100.

72. Infertility in the Moroccan population: An etiological study in the reproductive health centre in Rabat / A. Benbella et al. // *Pan Afr. Med. J.* 2018. Vol. 30.

73. An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemieh Hospital in Hamadan / S. Z. Masoumi et al. // *Iran. J. Reprod. Med.* 2015. Vol. 13. P. 513–516.

74. Incidence and determinants of hysterectomy in a low-income setting in Gujarat, India / S. Desai et al. // *Health Policy Plan.* 2017. Vol. 32. P. 68–78.

75. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates in Denmark during 2002–2015: A registry-based cohort study / A. Hammer, J. Kahlert, P. E. Gravitt, A. F. Rositch // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019. Vol. 98. P. 1063–1069.

76. The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: A population-based cohort study / A. Hammer et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017. Vol. 96. P. 150–157.
77. Wilson L. F., Pandeya N., Mishra G. D. Hysterectomy trends in Australia, 2000–2001 to 2013–2014: Joinpoint regression analysis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017. Vol. 96. P. 1170–1179.
78. Desai S., Shuka A., Nambiar D., Ved R. Patterns of hysterectomy in India: A national and state-level analysis of the Fourth National Family Health Survey (2015–2016) // *BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 126. P. 72–80.
79. Integrating Surveillance Data to Estimate Race/Ethnicity-specific Hysterectomy Inequalities Among Reproductive-aged Women: Who’s at Risk? / D. R. Gartner et al. // *Epidemiology.* 2020. Vol. 31. P. 385–392.
80. Rositch A. F., Nowak R. G., Gravitt P. E. Increased Age and Race-Specific Incidence of Cervical Cancer After Correction for Hysterectomy Prevalence in the United States From 2000 to 2009 // *Cancer.* 2014. Vol. 120. P. 2032–2038.
81. Declining hysterectomy prevalence and the estimated impact on uterine cancer incidence in Scotland / G. Ruiz de Azua Unzurrunzaga, D. H. Brewster, S. H. Wild, V. N. Sivalingam // *Cancer Epidemiol.* 2019. Vol. 59. P. 227–231.
82. Shekhar C., Paswan B., Singh A. Prevalence, sociodemographic determinants and self-reported reasons for hysterectomy in India // *Reprod. Health.* 2019. Vol. 16. P. 118.
83. Hysterectomy-corrected rates of endometrial cancer among women younger than age 50 in the United States / S. M. Temkin et al. // *Cancer Causes Control.* 2018. Vol. 29. P. 427–433.
84. Meher T., Sahoo H. Regional pattern of hysterectomy among women in India: Evidence from a recent large scale survey // *Women Health.* 2020. Vol. 60. P. 585–600.

85. Meher T., Sahoo H. Changing trends in the preference of health care facility and reasons for hysterectomy in India // *Health Care Women Int.* 2020. Vol. 41. P. 802–816.

86. Prusty R. K., Choithani C., Gupta S. D. Predictors of hysterectomy among married women 15–49 years in India // *Reprod. Health.* 2018. Vol. 15. P. 3.

87. Decreasing trend of hysterectomy in Taiwan: A population-based study, 1997–2010 / J. C.-Y. Lai et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 54. P. 512–518.

88. Comparison of surgical indications for hysterectomy by age and approach in 4653 Chinese women / J. Jiang et al. // *Front. Med.* 2014. Vol. 8. P. 464–470.

89. Social and Geographic Determinants of Hysterectomy in Ontario: A Population-Based Retrospective Cross-Sectional Analysis / I. Chen et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017. Vol. 39. P. 861–869.

90. Hysterectomy rates for benign conditions are declining in Lombardy, Italy: 1996–2010 / F. Parazzini et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. Vol. 178. P. 107–113.

91. A district-wide population-based descriptive study of emergency peripartum hysterectomy in a middle-income country / A. Heitkamp et al. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 146. P. 103–109.

92. Emergency Peripartum Hysterectomy: A Multicenter Study of Incidence, Indications and Outcomes in Southwestern Nigeria / A. A. Akintayo et al. // *Matern. Child Health J.* 2016. Vol. 20. P. 1230–1236.

93. Basse G., Akani C. I. Emergency peripartum hysterectomy in a low resource setting: A 5-year analysis // *Niger. J. Med. J. Natl. Assoc. Resid. Dr. Niger.* 2014. Vol. 23. P. 170–175.

94. Okusanya Peripartum Hysterectomy in A Nigerian University Hospital: An Assessment of Severe Maternal Outcomes with the Maternal Severity Index Model.

[Электронный ресурс]. Режим доступа:

<https://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2016;volume=23;issue=2;page=62;epage=66;aulast=Okusanya>.

95. Risk for Peripartum Hysterectomy and Center Hysterectomy and Delivery Volume / S. Govindappagari et al. // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 128. P. 1215–1224.
96. Incidence, Indications, and Predictors of Adverse Outcomes of Postpartum Hysterectomies: 20-Year Experience in a Tertiary Care Centre / M. Ibrahim et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014. Vol. 36. P. 14–20.
97. Jin R., Guo Y., Chen Y. Risk factors associated with emergency peripartum hysterectomy // *Chin. Med. J.* 2014. Vol. 127. P. 900–904.
98. Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia / M. Begum et al. // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2014. Vol. 64. P. 321–327.
99. Peripartum hysterectomy in 38 hospitals in China: A population-based study / Q. Wei et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289. P. 549–553.
100. Emergency peripartum hysterectomy: Experience of a major referral hospital in Ankara, Turkey / N. Danisman et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35. P. 19–21.
101. Emergency peripartum hysterectomy: Our 12-year experience / S. Sahin et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289. P. 953–958.
102. Changing trends in emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center in Turkey during 2000–2013 / O. Temizkan et al. // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2016. Vol. 17. P. 26–34.
103. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage / Y. Zhang et al. // *Medicine.* 2017. Vol. 96. e8443.
104. Tahmina S., Daniel M., Gunasegaran P. Emergency Peripartum Hysterectomy: A 14-Year Experience at a Tertiary Care Centre in India // *J. Clin. Diagn. Res. JCDR.* 2017. Vol. 11. QC08–QC11.
105. Emergency Obstetric Hysterectomy: A Retrospective Study from a Teaching Hospital in North India over Eight Years / J. Chawla, D. Arora, M. Paul, S. N. Ajmani // *Oman Med. J.* 2015. Vol. 30. P. 181–186.
106. Emergency peripartum hysterectomy: Our experience / A. E. Tahaoglu et al. // *Ir. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 185. P. 833–838.

107. Pradhan M., Shao Y. Emergency Peripartum Hysterectomy as Postpartum Hemorrhage Treatment: Incidence, Risk factors, and Complications // JNMA J. Nepal Med. Assoc. 2014. Vol. 52. P. 668–676.
108. Emergency peripartum hysterectomy: A retrospective study in a tertiary care hospital in Turkey from 2007 to 2015 / D. Uysal, H. Cokmez, C. Aydin, T. Ciftpinar // J. Pak. Med. Assoc. 2018. Vol. 68. P. 3.
109. Clinical analysis of emergency peripartum hysterectomies in a tertiary center / M. Sakinci et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 41. P. 654–658.
110. Emergency peripartum hysterectomy: Single center ten-year experience / H. Ç. Özcan et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 30. P. 2778–2783.
111. Peripartum hysterectomy in a tertiary care hospital: Epidemiology and outcomes / B. Sharma et al. // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2017. Vol. 33. P. 324–328.
112. Evaluating the risk of post-operative abscess formation following use of hemostatic agents at time of hysterectomy / M. Howard et al. // Gynecol Oncol Rep. 2022. Vol. 44. P. 101085. doi: 10.1016/j.gore.2022.101085.
113. Tabakova N., Sparić R., Tinelli A. Reflections on Postpartum Hysterectomy as a Possible Complication of Cesarean Myomectomy: A Long Debate // Medicina (Kaunas). 2024. Vol. 60 (4). P. 594. doi: 10.3390/medicina60040594.
114. Prevalence Survey of Hemostasis Hysterectomy in the Management of Immediate Postpartum Hemorrhage in Maternity Units of Côte d'Ivoire / A. K. A. Edele Kacou et al. Preprint (Version 1) available at Research Square. 2022. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1293867/v1>.
115. Tsolakidis D., Zouzoulas D., Pados G. Pregnancy-Related Hysterectomy for Peripartum Hemorrhage: A Literature Narrative Review of the Diagnosis, Management, and Techniques // Biomed Res Int. 2021. Vol. 2021. P. 9958073. doi: 10.1155/2021/9958073.
116. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients' interest, expectations and demands concerning uterus transplantation / C. Sousa et al. // J

Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023. Vol. 52 (10). P. 102674. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102674.

117. Hysterectomy following severe primary postpartum hemorrhage: A five year review in Abidjan University Hospitals / E. K. Aka et al. // Afr J Reprod Health. 2023. Vol. 27 (3). P. 40–46. doi: 10.29063/ajrh2023/v27i3.5.

118. Assessment of the self-confidence of obstetrics & gynecology fellows to perform a postpartum hemostasis hysterectomy / L. Dion et al. // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023. Vol. 52 (4). P. 102548. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102548.

119. Practice of Obstetrical Hysterectomy at the Sylvanus Olympio University Hospital Center: Indications and Maternal Prognosis / B. Douaguibe et al. // Open J. of Obstetrics and Gynecology. 2023. Vol. 13. P. 1730–1737. doi: 10.4236/ojog.2023.1310146.

120. Factors Associated With Variation in Vaginal Hysterectomy Rates in an Integrated Health Care System / Nazineen B. A. Kandahari, Lue-Yen B. A. Tucker, Anthonia M. D. Ojo, M. D. Zaritsky Eve // Obstetrics & Gynecology. 2020. 135. doi: 10.1097/01.AOG.0000663152.43376.01.

121. Modified one-step conservative uterine surgery (MOSCUS) versus cesarean hysterectomy in the management of placenta accreta spectrum: A single-center retrospective analysis based on 619 Vietnamese pregnant women / A. D. B. Vuong et al. // Int J Gynaecol Obstet. 2024. Vol. 165 (2). P. 723–736. doi: 10.1002/ijgo.15220.

122. Kwong L. T., So P. L., Wong S. F. Uterine compression sutures with additional hemostatic procedures for the management of postpartum hemorrhage // J Obstet Gynaecol Res. 2020. Vol. 46 (11). P. 2332–2339. doi: 10.1111/jog.14426.

123. Heavy Menstrual Bleeding and Underlying Coagulopathy in an Adolescent Hematology Clinic / Kylie T. B. A. Mulvaney et al. // Obstetrics & Gynecology. 2020. 135. doi: 10.1097/01.AOG.0000663156.37983.42.

124. Regional Obstetric Surveillance System Working Group. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective

population-based study / A. Maraschini et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020. Vol. 99 (2). P. 274–282. doi: 10.1111/aogs.13727.

125. Surgical Indication and Approach are Associated with Transfusion in Hysterectomy for Benign Disease / T. Elfazari et al. // *JLS.* 2022. Vol. 26 (2). P. e2022.00013. doi: 10.4293/JLS.2022.00013.

126. The Prevalence, Incidence, Indications and Outcomes of Peripartum Hysterectomy in Kazakhstan: Data from Unified Nationwide Electronic Healthcare System 2014–2018 / G. Aimagambetova et al. // *International J. of Women's Health.* 2022. Vol. 14. P. 267–278. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S343387>.

127. Cheng H. C., Pelecanos A., Sekar R. Review of peripartum hysterectomy rates at a tertiary Australian hospital // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 56. P. 614–618.

128. Lim W. H., Pavlov T., Dennis A. E. Analysis of emergency peripartum hysterectomy in Northern Tasmania: Emergency peripartum hysterectomy // *Aust. J. Rural Health.* 2014. Vol. 22. P. 235–240.

129. Arulpragasam K., Hyanes G., Epee-Bekima M. Emergency peripartum hysterectomy in a Western Australian population: Ten-year retrospective case-note analysis // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 59. P. 533–537.

130. Shamsa A., Harris A., Anpalagan A. Peripartum hysterectomy in a tertiary hospital in Western Sydney // *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35. P. 350–353.

131. Epidemiological analysis of peripartum hysterectomy across nine European countries / A. F. Kallianidis et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020. Vol. 99. P. 1364–1373.

132. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage / F. J. Kellie, J. N. Wandabwa, H. A. Mousa, A. D. Weeks // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 7. CD013663.

133. Health Care Disparities in Hysterectomy for Gynecologic Cancers: Data From the 2012 National Inpatient Sample / K. M. Esselen et al. // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 126. P. 1029–1039.

134. Prevalence and patient characteristics of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: A nationwide registry-based study / M. Herlin et al. // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 2384–2390.
135. Androgen insensitivity syndrome / I. A. Hughes et al. // *Lancet Lond. Engl.* 2012. Vol. 380. P. 1419–1428.
136. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / G. F. Grimbizis et al. // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2032–2044.
137. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: A prospective observational study / M. Prior et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. P. 110–117.
138. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: Association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems / A. Ludwin et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 54. P. 800–814.
139. Reproductive Performance Following Hysteroscopic Surgery for Uterine Septum: Results from a Single Surgeon Data / E. Saridogan, M. Salman, L. S. Direk, A. Alchami // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. P. 130.
140. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome / Y. E. Şükür et al. // *Reprod. Sci.* 2018. Vol. 25. P. 1649–1654.
141. Wang X., Hou H., Yu Q. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic metroplasty of different sized uterine septa // *Medicine.* 2019. Vol. 98. P. 30.
142. Focal adenomyosis is associated with primary infertility / M. Bourdon et al. // *Fertil. Steril.* 2020. Vol. 114. P. 1271–1277.
143. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: A cross-sectional study / H. Abu Hashim, S. Elaraby, A. A. Fouda, M. E. Rakhawy // *Reprod. Biomed. Online.* 2020. Vol. 40. P. 842–850.

144. Unexpected coexistent endometriosis in women with symptomatic uterine leiomyomas is independently associated with infertility, nulliparity and minor myoma size / K. Nicolaus et al. // Arch. Gynecol. Obstet. 2019. Vol. 300. P. 103–108.

145. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors / A. Torre et al. // Eur. Radiol. 2017. Vol. 27. P. 2850–2859.

146. IUF and other ART in low- and middle-income countries: a systematic landscape analysis / T. M. Chiware et al. // Hum Reprod Update. 2021. Vol. 27 (2). P. 213–228. doi: [10.1093/humupd/dmaa047](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa047).

147. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis / L. Craciunas et al. // Human Reproduction Update. 2019. Vol. 25 (2). P. 202–223. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>.

148. Lessey B. A., Young S. L. What exactly is endometrial receptivity? // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 111 (4). P. 611–617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.

149. Uterine Transplantation: Review of Livebirths and Reproductive Implications / B. P. Jones et al. // Transplantation. 2021. Vol. 105. P. 1695–1707.

150. Uterine Transplantation in 2021: Recent Developments and the Future / B. P. Jones et al. // Clin. Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 65. P. 4–14.

151. Reproductive efficiency of human oocytes fertilized in vitro / H. W. Jones et al. // Facts, Views & Vision in ObGyn. 2010. Vol. 2 (3). P. 169–171. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25013707>

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = PMC4090586>.

152. Edwards R. G. Implantation, interception and contraception // Human Reproduction. 1994. Vol 9 (6). P. 985–995. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138673>.

153. Noyes R. W., Hertig A. T., Rock J. Dating the Endometrial Biopsy // Fertility and Sterility. 1950. Vol. 1 (1). P. 3–25. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)30062-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)30062-0).

154. Implantation: Uterine pinopodes as markers of the “nidation window” in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone / G. Nikas et al. // *Human Reproduction*. 1995. Vol. 10 (5). P. 1208–1213. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136120>.

155. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- $\beta$ 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / B. Xu et al. // *Fertility and Sterility*. 2012. Vol. 98 (2). P. 389–395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.032>.

156. Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment / D. Martel et al. // *J. of Endocrinology*. 1987. Vol. 114 (2). P. 319–324. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1140319>.

157. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening Results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates / E. J. Forman et al. // *Human Reproduction*. 2012. Vol. 27 (4). P. 1217–1222. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des020>.

158. Lopata A., Bentin-Ley U., Enders A. “Pinopodes” and implantation // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2002. Vol. 3 (2). P. 77–86. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1015455709833>.

159. Bourgain C., Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for 3IB // *Human Reproduction Update*. 2003. Vol. 9 (6). P. 515–522. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg045>.

160. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris et al. // *Fertility and Sterility*. 2004. Vol. (5). P. 1264–1272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.069>.

161. Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems: A pilot study / M. Aunapuu, P. Kibur, T. Järveots, A. Arend // *Medicina (Lithuania)*. 2018. Vol. 54 (5). doi: <https://doi.org/10.3390/MEDICINA54050069>.

162. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement / J. Smits et al. // *Human Reproduction*. 1992. Vol. 7 (2). P. 168–175. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137611>.

163. Fatemi H. M. The luteal phase after 3 decades of 3IB: what do we know? // *Reproductive Biomedicine Online*. 2009. Vol. 19, Suppl 4. P. 4331. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61065-6](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61065-6).

164. Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium / A. Ferenczy et al. // *Fertility and Sterility*. 1972. Vol. 23 (8). P. 515–521. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)39128-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)39128-2).

165. Evaluation of endometrial activin A secretion for prediction of pregnancy after intrauterine insemination / P. Florio et al. // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 93 (7). P. 2316–2320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.125>.

166. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates / S. Gaggiotti-Marre et al. // *Human Reproduction*. 2020. Vol. 35 (7). P. 1623–1629. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa092>.

167. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers / I. D. Gallos et al. // *Reproductive BioMedicine Online*. 2018. Vol. 37 (5). P. 542–548. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.025>.

168. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors / J. G. Hsiu, J. P. Toner, S. Oehninger, H. W. Jones // *Fertility and Sterility*. 1999. Vol. 71 (6). P. 1040–1047. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00137-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00137-5).

169. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles / X. Y. Jin et al. // *Human Reproduction*. 2017. Vol. 32 (12). P. 2394–2403. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex312>.

170. Johannisson E., Nilsson L. Scanning electron microscopic study of the human endometrium // *Fertility and Sterility*. 1972. Vol. 23 (9). P. 613–625. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)39188-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)39188-9).
171. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice // *Human Reproduction*. 1999. Vol. 14, Suppl. 2. P. 99–106. doi: [https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl\\_2.99](https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.99).
172. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. Quinn et al. // *Fertility and Sterility*. 2007. Vol. 87 (5). P. 1015–1021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.101>.
173. Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles / I. Oborná et al. // *Physiological Research*. 2004. Vol. 53 (4). P. 423–429. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.930500>.
174. Ludwig M., Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in 3IB // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2001. Vol. 80 (5). P. 452–466. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.080005452.x>.
175. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial / Z. Qiong et al. // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 108 (3). P. 513–517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.006>.
176. Quinn C. E., Casper R. F. Pinopodes: A questionable role in endometrial receptivity // *Human Reproduction Update*. 2009. Vol. 15 (2). P. 229–236. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn052>.
177. Alpha Scientists in reproductive medicine and ESHRE special interest group of embryology // *Human Reproduction*. 2011. P. 2–33.
178. Predictive value of endometrial receptivity and pregnancy outcome by hysteroscopy examination at the phase of implantation window in unexplained infertile women / S. chun Li et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010. Vol. 45 (3). P. 184–190.
179. Гюльмамедова І. Д. Результати практичного застосування лікувальнодіагностичного комплексу для оптимізації рецептивності ендометрію

до імплантації ембріона // Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2012. № 17 (2). С. 17–20.

180. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers / F. K. Boynukalin et al. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019. Vol. 17 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0549-9>.

181. Луцький А. С. Особливості формування піноподій в ендометрії залежно від підтримки лютеїнової фази циклу у програмах екстракорпорального запліднення // *Міжнародний медичний журн.* 2019. № 25 (3). С. 38–43.

182. Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing icsi using 2d sonohysterography versus 3d sonohysterography and setting a standard criteria; alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women / M. Alalfy et al. // *International J. of Women's Health*. 2020. Vol. 12. P. 965–974. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S267691>.

183. Mahajan N., Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? // *J. of Human Reproductive Sciences*. 2016. Vol. 9 (1). P. 3–8. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178632>.

184. Arya S., Kupesic Plavsic S. Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges // *J. of Perinatal Medicine*. 2017. Vol. 45 (6). P. 745–758. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0361>.

185. Levailant J. M., Pasquier M., Massin N. A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan©, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration // *J. of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019. Vol. 48 (5). P. 363–367. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.008>.

186. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh invitro fertilization cycles / A. Kim et al. // *Taiwanese J. of Obstetrics and Gynecology*. 2014. Vol. 53 (3). P. 360–365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.05.007>.

187. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity / N. Ledee et al. // *Fertility and Sterility*. 2007. Vol. 88. P. S56–S57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.196>.

188. Takeuchi K. Pre-implantation genetic testing: Past, present, future // *Reproductive Medicine and Biology*. 2021. Vol. 20 (1). P. 27–40. doi: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12352>.

189. Personalized Embryo Transfer Outcomes in Recurrent Implantation Failure Patients Following Endometrial Receptivity Array With Pre-Implantation Genetic Testing / J. Amin et al. // *Cureus*. 2022. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.26248>.

190. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure / M. Cozzolino, P. Diaz-Gimeno, A. Pellicer, N. Garrido // *J. of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020. Vol. 37 (12). P. 2989–2997. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01948-7>.

191. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A. A. Acosta et al. // *Fertility and Sterility*. 2000. Vol. 73 (4). P. 788–798. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00605-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00605-6).

192. Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in ZIB with oral dydrogesterone for luteal phase support? / A. Netter et al. // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14 (7). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220450>.

193. Загальні принципи організації діяльності комісій з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, в яких проводяться клінічні випробування лікарських засобів (рекомендації для експертів): посіб. / Л. Ковтун та ін. К., 2017. 45 с.

194. Шевченко Т. М., Полушкін П. М. Електронний посібник до вивчення курсу «Основи загальної клінічної лабораторної діагностики». Д.: ДНУ, 2016. 138 с.

195. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь, О. О. Ястремська та ін. 2-е вид., стер. К.: ВСВ «Медицина», 2021. 472 с.
196. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. Медичні аналізи. К.: Видавничий дім "Медкнига", 2020. 228 с.
197. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (ВНЗ I—III р. а.). 2-е вид., переробл. і допов. 2015. 352 с.
198. Smirnov N. Table for Estimating the Goodness of Fit of Empirical Distributions // *The Annals of Mathematical Statistics*. 1948. Vol. 19 (2). P. 279–281. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730256>.
199. Shapiro S. S., Wilk M. B. An analysis of variance test for normality (complete samples) // *Biometrika*. 1965. Vol. 52 (3–4). P. 591–611. doi: <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>.
200. Mann H. B., Whitney D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other // *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947. Vol. 18 (1). P. 50–60. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>.
201. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods // *Biometrics Bulletin*. 1945. Vol. 1 (6). P. 80. doi: <https://doi.org/10.2307/3001968>.
202. Cochran W. G. The Chi-square Test of Goodness of Fit // *The Annals of Mathematical Statistics*. 1952. Vol. 23 (3). P. 315–345. URL: <https://www.jstor.org/stable/2236678>.
203. Schober P., Schwarte, L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation // *Anesthesia and Analgesia*. 2018. Vol. 126 (5). P. 1763–1768. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>.
204. Garavaglia S., Sharma A. Hill Ma Smart Guide To Dummy Variables: Four Applications and a Macro // *Entropy*. 1998. URL: <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/library/nesug98/p046.pdf>.
205. Hardy M. Using Dummy Variables As Regressors // *Regression with Dummy Variables*. 2012. P. 18–29. doi: <https://doi.org/10.4135/9781412985628.n3>.

206. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis // *Biochemia Medica*. 2014. Vol. 24 (1). P. 12–18. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2014.003>.
207. Tiao G. C., Draper N. R., Smith H. Applied Regression Analysis // *Revue de l'Institut International de Statistique. Review of the International Statistical Institute*. 1968. Vol. 36 (1). P. 104. doi: <https://doi.org/10.2307/1401351>.
208. Hoo Z. H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? // *Emergency Medicine Journal*. 2017. Vol. 34 (6). P. 357–359. doi: <https://doi.org/10.1136/emered-2017-206735>.
209. ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure, D Cimadomo, de los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G et al. ESHRE on recurrent implantation failure // *Human Reproduction Open*. 2023. 2023(3): hoad023. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>.
210. Clark D. A., Coulam C. B., Stricker R. B. Is intravenous immunoglobulins (IVIg) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (3IB) // *J Assist Reprod Genet*. 2006. Vol. 23 (1). P. 1–13. doi: 10.1007/s10815-005-9013-1.
211. Fu L., Xu Y., Yan J., Zhang X., Li D., Zheng L. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing 3IB: a systematic review and meta-analysis // *Reprod Biol Endocrinol*. 2023. Vol. 21. P. 34. Published online 2023 Apr 3. doi: 10.1186/s12958-023-01063-z.
212. Lin Y., Qi J., Sun Y. Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021. Vol. 12. P. 707584. Published online 2021 Oct 18. doi: 10.3389/fendo.2021.707584.
213. Fan Y., Wang Y., Luo Z., Xu Y., Zhang J., Wang W., Cui N., Hao G. Effects of Anticoagulants and Immune Agents on Pregnancy Outcomes and Offspring Safety in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles—A Retrospective Cohort Study // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022. Vol. 13. P. 884972. Published online 2022 Jun 21. doi: 10.3389/fendo.2022.884972.

214. Endometrial receptivity array before frozen embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis // S. E. Arian et al. // *Fertil Steril*. 2023. Vol. 119 (2). P. 229–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.012>.
215. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches / L. Filip et al. // *Medicina*. 2020. Vol. 56 (9). P. 460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>.
216. Histological and morphometrical features of endometrial polyposis complicated with uterus bleeding. Review and clinical tadermoid cyst / I. I. Chermak et al. // *Biomedical update*. 2021. Vol. 1. P. 14–21. doi: <https://doi.org/10.52739/bio-up.1.2021.14-21>
217. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility / K. Smolarczyk et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (4). P. 2170. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22042170>.
218. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease // *Am J Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 224 (3). P. 251–257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>.
219. Singh N., Mishra N., Dogra Y. Do basal Luteinizing Hormone and Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio Have Significance in Prognosticating the Outcome of In vitro Fertilization Cycles in Polycystic Ovary Syndrome? // *J Hum Reprod Sci*. 2021. Vol. 14 (1). P. 21–27. doi: [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_96\\_20](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_96_20).
220. Impact of Transferring a Poor Quality Embryo Along with a Good Quality Embryo on Pregnancy Outcomes in IVF/ICSI Cycles: a Retrospective Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* / O. Aldemir et al. // 2020. Vol. 80 (8). P. 844–850. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1213-9164>.
221. Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // *Clin Exp Obstet Gynecol*. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108>.

222. Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study // *Sci Med Sci.* - 2024. - № 1(58). - P. 13–26. DOI: [https://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/296672](https://journals.uran.ua/sr_med/article/view/296672).

223. Козира О.С., Медведєв М.В. Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси народження живої дитини у пацієнток з повторними невдачами імплантації // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – №2(171). – С. 31-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.31>.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Козира О. С., Медведєв М. В. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя (огляд літератури) // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021. № 1. С. 80–86. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.1236>
2. Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108> (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).
3. Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study // Sci Med Sci. - 2024. - № 1(58). - P. 13–26. DOI: [https://journals.uran.ua/sr\\_med/article/view/296672](https://journals.uran.ua/sr_med/article/view/296672) (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз, визначені предиктори та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).
4. Козира О.С., Медведєв М.В. Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси народження живої дитини у пацієток з повторними невдачами імплантації // Український журнал «Здоров'я жінки». – 2024. – №2(171). – С. 31-37. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.31> (Здобувачкою особисто сформовані групи дослідження, проведений статистичний аналіз, визначені предиктори та аналітичне порівняння з даними світових та вітчизняних досліджень, обґрунтовані висновки).

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та апробовані на симпозіумах, конгресах і науково-практичних конференціях як з міжнародною участю, так і всеукраїнських:

- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2021). Effectiveness of embryo transfer individualization as a method of overcoming repeated negative implantation attempts. Virtual global congress on hysteroscopy, May 21th, 2021.
- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2022). Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer for patients with unique window of implantation. The 30th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) 24-26 November 2022.
- Козира, О. С., & Медведєв, М. В. (2023). Унікальне імплантаційне вікно як можлива причина невдалої спроби перенесення ембріона. Ретроспективний аналіз. Щорічний Міжнародний Симпозіум Української Асоціації Репродуктивної Медицини (УАРМ) «Теорія і Практика Репродукції Людини» 26-27 Травня 2023.
- Kozyra, O., & Medvediev, M. (2024). Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A Prospective Study. HARTUS 22-24 April 2024.
- Козира, О. С. (2024). Індивідуалізація ембріотрансферу при лікуванні жінок з повторними невдалими спробами імплантації. Щорічний Міжнародний Симпозіум Української Асоціації Репродуктивної Медицини (УАРМ) «Теорія і Практика Репродукції Людини», 24-25 Травня 2024.р., Львів, Україна, офлайн.

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової та  
лікувальної роботи

Дніпровського державного  
медичного університету

ім. мед. проф. Олександр ГУДАР'ЯН



19.06.2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Модель прогнозування живонародження шляхом індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя».
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро вул. Вернадського, 9). Медведєв М.В., Козира О.С.
- Джерела інформації:**
  - Kozyra O, Medvediev M, Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study. Sci Med Sci. 2024. № 1 (58). P. 13–26. Doi: 10.15587/2519-4798.2024.296672.
  - O.S. Kozyra, M.V. Medvediev, Assessment of the impact of gynecological pathology on the chances of life birth of patients with recurrent implantation failure. No. 2(171) (2024); Ukrainian Journal Health of Woman DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.31> <http://ujhw.med-expert.com.ua/article/view/305395>.
- Де впроваджено:** кафедра акушерства та гінекології
- Загальна кількість спостережень** – 123
- Термін впровадження:** 2024 рік.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження використовуються при проведенні практичних занять з акушерства та гінекології для студентів за спеціальністю 222 медицина.
- Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри акушерства та гінекології

Валентин ПОТАПОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Клініка репродукції людини

«Альтернатива»

Мар'яна КАЧМАРИК

25.09.2024р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро вул. Вернадського, 9). Медведєв М.В., Козира О.С.
3. **Джерела інформації:**
  - Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study. Sci Med Sci. 2024. № 1 (58). P. 13–26. Doi: 10.15587/2519-4798.2024.296672;
  - Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108>.
4. **Де впроваджено:** ТОВ «Клініка доктора Медведєва»
5. **Загальна кількість спостережень** –123
6. **Термін впровадження:** 2024 рік.
7. **Ефективність впровадження:** 72,4% - рівень живонародження. Індивідуалізація ембріотрансферу у жінок з повторними невдалими спробами імплантації є ефективним методом підвищення ефективності лікування методом ЕКЗ.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження  
Лікар акушер-гінеколог

Олександра КОЗИРА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Клініка доктора Медведєва»

Віта ОСИПЕНКО



12.04.2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Індивідуалізації ембріотрансферу при лікуванні жінок з матковим фактором безпліддя».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету (49033, м. Дніпро вул. Вернадського, 9), Медведєв М.В., Козира О.С.
3. **Джерела інформації:**
  - Kozyra O, Medvediev M. Assessment of the implantation window and embryonic factor impact to the treatment of recurrent implantation failure (RIF). A prospective study. Sci Med Sci. 2024. № 1 (58). P. 13–26. Doi: 10.15587/2519-4798.2024.296672;
  - Kozyra O, Medvediev M, Tinelli A. Unique Implantation Window as a Possible Reason of Embryo Transfer Failure. Retrospective Analysis // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2023. - № 50(5):108. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog5005108>.
4. **Де впроваджено:** ТОВ «Клініка доктора Медведєва»
5. **Загальна кількість спостережень** – 123
6. **Термін впровадження:** 2024 рік.
7. **Ефективність впровадження:** 72,4% - рівень живонародження. Індивідуалізація ембріотрансферу у жінок з повторними невдалими спробами імплантації є ефективним методом підвищення ефективності лікування методом ЕКЗ.
8. **Зауваження, пропозиції** не вносились.

Відповідальний за впровадження  
Лікар акушер-гінеколог



Ірина ФОМЧЕНКО