

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БЕРЕСТОВИЙ Владислав Олегович

УДК 618.177–089.888.11–089.168–07–085

ДИСЕРТАЦІЯ

**Лікувально–діагностичні критерії ефективності використання
допоміжних репродуктивних технологій у жінок з невдалою
імплантацією**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Берестовий В.О.

Науковий керівник – Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Берестовий В.О. Лікувально–діагностичні критерії ефективності використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з невдалою імплантацією – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2022.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей виникнення і перебігу безпліддя у жінок в аспекті покращення прогнозування успішності імплантації ембріону при заплідненні *in vitro* та використання покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Рецидивуюча невдача імплантації є важливою причиною звичної невдачі при заплідненні *in vitro*. Відомі методи діагностики не завжди дозволяють визначити причину невдачі імплантації, оскільки етіо–патогенетична складова безпліддя залишається невідомою. Тому, впровадження нових методик лікування безпліддя та прогнозування успішності імплантації допомогло б встановити набір стандартизованих тестів, які дозволять виконати попередню оцінку кожній пацієнтці та визначати підхід до лікування кожного окремого випадку.

Метою даної роботи є визначення особливостей патогенезу невдачі імплантації на підставі поглибленого вивчення імунних і молекулярних механізмів з обґрунтуванням нових підходів до лікувально–діагностичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Визначити структуру гінекологічної захворюваності серед пацієнток із невдачею імплантації.
2. Системно вивчити фактори, що сприяють невдачі імплантації.
3. Оцінити роль молекулярних антитіл проти білків теплового шоку,

маркерів клітинного стресу різної специфічності з можливістю їх накопичення при невдачі імплантації.

4. Розробити нову концепцію патогенезу рецидивуючої невдалої імплантації на основі системного клініко–імунологічно–біохімічного аналізу.

5. Дослідити клінічну ефективність запропонованого покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів у пацієток із невдалою імплантацією для зниження кількості випадків рецидивуючої невдачі імплантації.

Відповідно до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань, роботу виконано в 4 етапи. На першому етапі проведено проспективне дослідження анамнестичних та клініко–лабораторних даних 106 пацієток із безпліддям, які проходили обстеження та лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Для визначення факторів ризику неуспішності імплантації перед ініціацією протоколу ДРТ всі пацієтки були розподілені методом візиту у кабінет з приводу консультування на 2 групи:

– до 1 групи (група порівняння) увійшло 54 пацієтки, які отримували лікування за стандартною схемою лікування (контрольована оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер);

– до 2 групи (основна група) увійшло 52 жінки зі стандартною схемою лікування та покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів із застосуванням внутрішньовенних імуноглобулінів, антиагрегантів та антикоагулянтів.

На другому етапі дослідження проведено оцінку лікування пацієток за покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, який включав: аналіз і оцінку клініко–анамнестичної характеристики, аналіз результатів лабораторних та інструментальних досліджень. За показаннями здійснювались консультації фахівців інших спеціальностей та проводились додаткові інструментальні методи

дослідження.

Критерії включення до дослідження: наявність абсолютного, трубно-перитонеального, ендокринного, маткового, імунологічного безпліддя, наявність інформованої згоди жінки на включення в дослідження.

Критерії виключення з дослідження: чоловічий фактор безпліддя; пацієнтки з: серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями печінки, щитоподібної залози, легень. Жінки, які мали в анамнезі злякисні новоутворення. Респондентки з алкогольною та нікотиною залежністю, когнітивними порушеннями, а також з хворобами інших органів і систем, які могли б вплинути на результат дослідження, зокрема, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С, гострий інфекційний процес протягом дослідження, тощо.

На третьому етапі виконано оцінку ефективності покрокового, патогенетично-обґрунтованим алгоритму лікувально-діагностичних заходів лікування безпліддя. Проведено аналіз впливу факторів ризику виникнення безпліддя на успішність імплантації. Вивчено діагностичні предиктори невдалої імплантації.

На четвертому етапі виконано розробку прогностичних критеріїв виникнення невдалої спроби імплантації на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, динаміки змін рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку, гормонального та аутоімунного профілів і результатів інструментальних методів дослідження/лікування. Виконано впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, математично-статистичні.

Дизайн проведеного дослідження було схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Проведене дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконувалось з урахуванням дійсних біоетичних правил та наукових стандартів щодо

проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, протокол № 126 від 13.11.2019 року.

Проспективне дослідження включало 106 жінок, з яких 54 увійшли до 1-ої групи порівняння (середній вік – $34,1 \pm 3,4$ роки). До 2-ої – основної групи включено 52 пацієнтки (середній вік – $33,3 \pm 5,4$ роки). В результаті проведеного проспективного дослідження особливостей акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що у 28 (51,85%) пацієнток 1 групи та 27 (51,92%) 2 групи ніколи не було вагітностей, а отже мало місце первинне безпліддя, відповідно у 26 (48,14%) та 25 (48,07%) жінок 1 та 2 груп було вторинне безпліддя. Жодна з пацієнток 1 групи не мала в анамнезі пологів, проте 3 (5,8%) респондентки 2 групи мали одні пологи в анамнезі.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вивчено акушерсько-гінекологічний анамнез у жінок із безпліддям, виявлено фактори ризику та встановлено їх значимість, щодо впливу на успішність імплантації при заплідненні *in vitro*.

Вивчено загально-клінічні, ендокринологічні, ультразвукові, ендоскопічні та імунологічні маркери у жінок з безпліддям, яким проводилось запліднення *in vitro* та встановлено їх взаємозалежність.

Вивчення результатів досліджень маркерів клітинного стресу (Hsp60 та GroEl) дозволило визначити показання до включення даної методики в комплексне дослідження пацієнток з безпліддям, а також розробити покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів прогнозування успішної імплантації та визначення тактики подальшого лікування та покращення його результатів.

Вперше вивчено та проведено порівняльну та диференційно-діагностичну оцінку ефективності комплексної імюнокорегуючої терапії в аспекті використанні покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів у пацієнток до ембріотрансферу та успішної імплантації.

Встановлено лікувально-діагностичні критерії, які лягли в основу

створення калькулятора розрахунку ризику успішної імплантації, що дозволяє диференціювати використання покровового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень розроблено покрововий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів для пацієнток із безпліддям, яким проводять запліднення *in vitro*.

На основі співставлення даних жінок із безпліддям розроблено комплексне патогенетично обґрунтоване лікування із застосуванням імунорегуючої терапії з метою підвищення результативності запліднення *in vitro* та зменшенню негативних результатів ембріотрансферу

Створено покрововий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який застосовано у жінок з безпліддям, що сприяло покращенню оцінки факторів ризику, зменшенню кількості рецидивуючих невдач імплантації та прогнозуванню успіху імплантації після проведення ембріотрансферу.

ВИСНОВКИ

1. Частота та структура патологічних станів серед пацієнток з безпліддям складається з: ендокринологічного фактору (в тому числі порушення овуляції) – у 58,5% випадків, морфо–анатомічного – у 50,94%, трубного – у 23,58%, аутоімунного фактору – у 14,15%. Для виявлення причини безпліддя доцільним є враховувати поєднані фактори.

2. До ізольованих та поєднаних факторів, негативно впливаючих на успішність імплантації відноситься: зростання віку пацієнтки ($p=0,028$), збільшення кількості статевих актів на тиждень ($p=0,121$), зменшення зросту жінки ($p=0,006$), збільшення рівня антимюлерового гормону ($p=0,027$), перенесений уреоплазмоз ($p=0,029$), наявність аномалії порожнини матки ($p=0,012$), проведення лапароскопічного втручання ($p=0,015$). До ізольованих та поєднаних факторів, позитивно впливаючих на успішність імплантації

відноситься: збільшення зросту пацієнтки ($p=0,006$).

3. Визначення поєданого впливу віку, зросту, ступеню гірсутності, кількості статевих актів, акушерських втрат, рівню Д-димеру та АМГ, уреаплазмозу, аномалії порожнини матки, гістерорезектоскопії, рівня антитіл (IgG) до Hsp60 до лікування, методу лікування дозволяє прогнозувати ризик невдалої імплантації AUC = 0,85 (95% ДІ 0,76–0,91).

4. Значення показника GroEI більше 0,411 одиниць оптичної густини прогнозує ризик невдалої імплантації, чутливість показника – 64% (95% ДІ 49,2% – 77,1%), специфічність – 85,6% (95% ДІ 73,8% – 93,6%), +PV – 80,0% (95% ДІ 67,1% – 88,7%), -PV – 72,7% (95% ДІ 64,5% – 79,7%). При зниженні рівня антитіл (IgG) до Hsp60 від першого до другого вимірювання менше ніж на 0,02 одиниць оптичної густини, прогнозується ризик невдалої імплантації, чутливість показника – 62% (95% ДІ 47,2% – 75,3%), специфічність – 87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,8%), +PV – 81,6% (95% ДІ 68,2% – 90,2%), -PV – 72,1% (95% ДІ 64,1% – 78,8%).

5. Перенесені в анамнезі уrogenітальні інфекції залишають імунологічний «слід» в організмі жінки і як наслідок, призводять до аутоімунного ураження репродуктивної системи. У 75,9% пацієнток, що мали на третє вимірювання значення GroEI = 0,354 одиниць оптичної густини і менше – завагітніли, у 82,7% пацієнток з показником GroEI вище ніж 0,354 – не завагітніли.

6. Ефективність і безпечність розробленого покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів підтверджено зниженням випадків невдалої спроби імплантації після запліднення *in vitro* в 1,3 рази.

Ключові слова: безпліддя, невиношування вагітності, імплантація ембріону, допоміжні репродуктивні технології, оваріальний резерв, кісти, ендометріоз, внутрішньоматкова патологія, гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія, міома матки, гістероскопія, *Trichomonas Vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*.

SUMMARY

Berestovyi V.O. Therapeutic and diagnostic criteria for the effectiveness of the use of assisted reproductive technologies in women with unsuccessful implantation - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» in the speciality 222 «Medicine», – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

Annotation content

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of the occurrence and course of infertility in women in terms of improving the prediction of the success of embryo implantation during in vitro fertilization and the use of step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures.

Recurrent implantation failure is an important cause of habitual in vitro fertilization failure. Known diagnostic methods do not always determine the cause of implantation failure, as the etiopathogenetic component of infertility remains unknown. Therefore, the introduction of new methods of infertility treatment and prediction of implantation success would help to establish a set of standardized tests that will allow a preliminary assessment of each patient and determine the approach for treatment in each case.

This work aims to determine the features of the pathogenesis of implantation failure based on an in-depth study of immune and molecular mechanisms with the justification of new approaches to therapeutic and diagnostic interventions.

Objectives of the study:

1. To determine the structure of gynaecological morbidity among patients with implantation failure.
2. Systematically study the factors that contribute to implant failure.
3. To evaluate the role of molecular antibodies against heat shock proteins, markers of cellular stress of different specificity with the possibility of their accumulation in case of implantation failure.

4. To develop a new concept of the pathogenesis of recurrent unsuccessful implantation based on systemic clinical-immunological-biochemical analysis.

5. To investigate the clinical effectiveness of the proposed step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures in patients with failed implantation to reduce the number of cases of recurrent implantation failure.

Following the objectives of the study and to solve the tasks, the work was performed in 4 stages. At the first stage, conducted a prospective study of anamnestic and clinical-laboratory data of 106 patients with infertility who were examined and treated with assisted reproductive technologies (ART).

To determine the risk factors for implant failure before the initiation of the ART protocol, all patients were divided by a visit to the office for counselling into 2 groups:

- 1 group (comparison group) included 54 patients who received treatment according to the standard treatment regimen (controlled ovarian stimulation, gamete collection, intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer);

- Group 2 (main group) included 52 women with a standard treatment regimen and step-by-step, the pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures using intravenous immunoglobulins, antiplatelet agents and anticoagulants.

At the second stage of the study, the evaluation of patients' treatment was performed according to a step-by-step, pathogenesis-based algorithm of medical-diagnostic interventions, which included: analysis and evaluation of clinical and anamnestic characteristics, analysis of laboratory results and instrumental studies. According to the indications, specialists of other specialties were involved and additional instrumental research methods were conducted.

Criteria for inclusion: presence of absolute, tubal, peritoneal, endocrine, uterine, immune infertility, presence of informed consent of the woman to be included in the study.

Exclusion criteria: male infertility factor; patients with cardiovascular diseases, diabetes, liver, thyroid, lung diseases. Women with a history of malignancy. Respondents with alcohol and nicotine dependence, cognitive impairment, as well as diseases of other organs and systems that could affect the outcome of the study, in particular, HIV, tuberculosis, syphilis, hepatitis B and C, acute infection during the study, etc.

At the third stage, the evaluation of the effectiveness of a step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures for the treatment of infertility was performed. The influence of infertility risk factors on implantation success was analyzed. Diagnostic predictors of failed implantation have been studied.

At the fourth stage, the prognostic criteria for unsuccessful implantation attempts were developed based on the study of clinical and anamnestic data, dynamics of changes in antibody (IgG) levels to heat shock proteins, hormonal and autoimmune profiles and results of instrumental research/treatment methods. The implementation of research results in clinical practice has been performed.

The following research methods were used: general clinical, laboratory, instrumental, mathematical and statistical.

The design of the study was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at the National medical university named after O.O. Bogomolets. The study did not contain an increased risk for the subjects of the study and was performed taking into account the current bioethical rules and scientific standards for conducting clinical trials involving patients, protocol №126 from 13.11.2019.

The prospective study included 106 women, of whom 54 were included in the 1st comparison group (mean age – $34,1 \pm 3,4$ years). The second main group included 52 patients (mean age – $33,3 \pm 5,4$ years). As a result of a prospective study of obstetric and gynaecological history, it was found that 28 (51,85%) patients of group 1 and 27 (51,92%) of group 2 had never been pregnant, and therefore there were primary infertility, respectively, in 26 (48,14%) and 25 (48,07%) women in

groups 1 and 2 had secondary infertility. None of the patients of group 1 had a history of childbirth, but 3 (5,8%) respondents of group 2 had a history of childbirth.

The scientific novelty of the obtained results.

The obstetric and gynaecological anamnesis in women with infertility were studied, risk factors were identified and their significance was established concerning the impact on the success of implantation after in vitro fertilization.

General clinical, endocrinological, ultrasound, endoscopic and immunological markers in women with infertility who underwent in vitro fertilization and their interdependence have been established.

The study of cell stress markers (Hsp60 and GroEl) allowed us to determine the indications for the inclusion of this technique in a comprehensive study of patients with infertility, as well as to develop a step-by-step, pathogenesis-based algorithm for treatment and diagnostic measures.

For the first time, comparative and differential evaluation of the effectiveness of complex immunocorrective therapy in the use of step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures in patients before embryo transfer and successful implantation were studied and conducted.

Therapeutic and diagnostic criteria have been established, which formed the basis for the creation of a calculator for calculating the risk of successful implantation, which allows differentiating the use of step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures.

The practical significance of the obtained results.

The practical significance of the dissertation is that as a result of research developed a step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures for patients with infertility who are fertilized in vitro.

Based on the comparison of these women with infertility, a complex pathogenesis-based treatment with the use of immunocorrective therapy to improve the effectiveness of in vitro fertilization and reduce the negative results of embryo transfer.

A step-by-step, pathogenesis-based algorithm of treatment and diagnostic

measures was developed, which was used in women with infertility, which helped to improve the assessment of risk factors, reduce the number of recurrent implant failures and predict the success of implantation after embryo transfer.

CONCLUSIONS

1. The frequency and structure of pathological conditions among patients with infertility consist of endocrinological factors (including ovulation disorders) – in 58,5% of cases, morpho-anatomical – in 50,94%, tubal – in 23,58%, autoimmune factor – in 14,15%. To identify the cause of infertility, it is advisable to consider a combination of factors.

2. Isolated and combined factors that negatively affect the success of implantation include: increasing the patient's age ($p = 0,028$), increasing the number of sexual intercourses per week ($p = 0,121$), lower height ($p=0,006$), increasing levels of anti-mullerian hormone (AMH) ($p = 0,027$), history of ureaplasmosis ($p = 0,029$), abnormalities of the uterine cavity ($p = 0,012$), laparoscopic intervention ($p = 0,015$). Isolated and combined factors that positively affect the success of implantation include: increasing the patient's height ($p = 0,006$).

3. Determination of combined effects of age, height, type of infertility, number of sexual intercourses, obstetric losses, D-dimer and AMH levels, ureaplasmosis, uterine abnormalities, hysteroresectoscopy, antibody levels (IgG) to Hsp60 before treatment, treatment method can predict risk implantation, $AUC = 0,85$ (95% CI 0,76–0,91).

4. The value of GroEl more than 0,411 units of optical density predicts the risk of failed implantation, the sensitivity of the indicator – 64% (95% CI 49,2% – 77,1%), specificity – 85,6% (95% CI 73,8% – 93,6%), + PV – 80,0% (95% CI 67,1% – 88,7%), -PV – 72,7% (95% CI 64,5% – 79,7%). If the level of antibodies (IgG) to Hsp60 decreases from the first to the second measurement by less than 0,02 units of optical density, the risk of failed implantation is predicted, the sensitivity is 62% (95% CI 47,2% – 75,3%), specificity – 87,5% (95% CI 75,9% – 94,8%), + PV – 81,6% (95% CI 68,2% – 90,2%), -PV – 72,1% (95% CI 64,1% – 78,8%).

5. History of urogenital infections leave an immunological «trace» in a

woman's body and, as a consequence, lead to autoimmune damage to the reproductive system. In 75,9% of patients on the third measurement which had value of GroEl = 0,354 units of optical density and less – became pregnant, in 82,7% of patients with GroEl higher than 0,354 – did not become pregnant.

6. The effectiveness and safety of the developed step-by-step, pathogenesis-based algorithm of therapeutic and diagnostic measures is confirmed by the reduction of unsuccessful attempts of implantation after in vitro fertilization in 1.3 times.

Key words: infertility, miscarriage, embryo implantation, assisted reproductive technologies, ovarian reserve, cysts, endometriosis, intrauterine pathology, endometrial hyperplasia, endometrial polyposis, uterine fibroids, hysteroscopy, *Trichomonas Vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Berestoviy V. O., Mahmood A., Venckivska I. B., Ginzburg V. G., Sokol I. V., Berestoviy O. O., Govsieiev D. O. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медичні перспективи*. 2021. № 26 (1). S. 54–62.
2. Berestoviy V. O., Mahmood A. A., Berestoviy O. O., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. An overview of autoimmunity in implantation failure: a literature review. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. № 74 (3 cz 2). S. 777–783.
3. Berestoviy V. O., Sokol I. V., Mahmood A. A., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. A prospective study to analyze the specificity of chlamydial heat shock protein (cHsp60) antibodies to diagnose tubal infertility. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. № 74 (2). S. 184–189.
4. Berestoviy V. O., Mahmood A., Martych A. M., Prylutska A. B., Berestoviy O. O., Govsieiev D. O. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021. № 62. P. 14–21.
5. Берестовий В. О., Буренко В. В., Мартинова Л. І., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив інфекційних факторів та морфологічних змін органів малого тазу на невдалу спробу імплантації. *Медична наука України*. 2021. № 17 (4). С. 63–69.
6. Берестовий В. О., Булавченко Ю. О., Сігунов О. Г., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько–гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал здоров'я жінки*. 2021. № 157 (1). С. 12–18.
7. Берестовий В. О., Мартич А. М., Сокол І. В., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2021. № 88 (4). С. 14–18.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. БЕЗПЛІДДЯ ТА НЕВДАЛА ІМПЛАНТАЦІЯ (огляд літератури)	24
1.1. Визначення та епідеміологія безпліддя у жінок із невдалою імплантацією	24
1.2. Вплив анатомо–функціональних змін органів малого тазу на виникнення безпліддя	26
1.3. Місце ендометрію у процесі імплантації	30
1.4. Вплив ендокринної системи на порушення фертильності	32
1.5. Роль ембріонального фактору у процесі імплантації	35
1.6. Роль інфекційних факторів у патогенезі безпліддя	37
1.7. Взаємозв’язок між аутоімунітетом та імплантацією	40
1.8. Підходи до діагностики факторів невдалої імплантації ...	42
1.9. Підходи до лікування пацієнтів із невдалою імплантацією	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Методологічний підхід, дизайн та об’єм дослідження	48
2.2. Методи обстеження пацієнток	53
2.3. Методи лікування пацієнток	55
2.4. Методи статистичної обробки	56
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО–СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ АНТРОПОМЕТРІЇ ТА АКУШЕРСЬКО–ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ	59
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ АУТОІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗИ ПОРУШЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ	66
4.1. Вплив антифосфоліпідних антитіл на порушення імплантації	66

4.2. Стан прокоагуляційної системи гемостазу у пацієток із безпліддям	68
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ НА ПРОЦЕС ІМПЛАНТАЦІЇ	71
РОЗДІЛ 6. ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO	76
6.1. Вплив інфекційно–запальних факторів на успішність лікування	76
6.2. Вплив морфологічних змін органів малого тазу та їх хірургічна корекція в аспекті успішності лікування	78
РОЗДІЛ 7. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ АНТИТІЛ ДО БІЛКІВ ТЕПЛОВОГО ШОКУ (Hsp60 та GroE1) У ПРОЦЕСІ ІМПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНУ	84
РОЗДІЛ 8. ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НЕВДАЛОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ПАЦІЄТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO	92
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	98
ВИСНОВКИ	108
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	111
ДОДАТКИ	
АНКЕТА ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я	132
ВІДОМОСТІ ПРО ПУБЛІКАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	141

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ	аутоімунний тиреоїдит
АМГ	антимюлерів гормон
АТ	антитіла
АФС	антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
БЦ	бластоциста
ВВІГ	внутрішньовенні імуноглобуліни
ВКМ	внутрішньоклітинна маса
ВМЗ	внутрішньоматкові зрощення
ВР	відношення ризику
ВШ	відношення шансів
ГВГ	гонадотропін–вивільняючий гормон
ГК	глюкокортикоїди
ГРС	гістерорезектоскопія
ГСГ	гістеросальпінгографія
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ДІ	довірчий інтервал
ЕКЗ	екстракорпоральне запліднення
ЖТ	жовте тіло
ЗЗЖСО	запальні захворювання жіночих статевих органів
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення
МТ	маткова труба
МФ	матковий фактор
МЦ	менструальний цикл
НМГ	низькомолекулярні гепарини
НІ	невдача імплантації

ОМТ	органи малого тазу
ПВЯ	передчасне виснаження яєчників
ПІ	порушення імплантації
РНІ	рецидивуюча невдача імплантації
СА	синдром Ашермана
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
СЧВ	системний червоний вовчак
ТТГ	тиреотропний гормон
Т3	трийодтиронін
Т4	тироксин
УЗД	ультразвукове дослідження
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
ХЕ	хронічний ендометрит
АМН	anti-Müllerian hormone
AUC	area under curve
ART	assisted reproductive technologies
Hsp	heat shock protein
PV	predictive value

ВСТУП

Актуальність теми.

В Україні станом на 2017 р. зареєстровано понад 50 тис. випадків безплідних подружніх пар. Більшість випадків потребувала використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), запліднення *in vitro* зокрема. Але на жаль, результативність програм ДРТ не відповідають очікуванням – вагітність не настає [1]. D.J McLernon та ін., визначили, що питання підготовки безплідних пар до застосування ДРТ залишається надзвичайно актуальним, враховуючи обтяжений акушерсько–гінекологічний анамнез, вік, стан соматичного та психологічного здоров'я та інших факторів безпліддя [2, 3].

Невдачі ДРТ, а саме невдача імплантації (НІ) визначається, коли ембріони хорошої якості не можуть імплантувати після двох або більше послідовних циклів. Процес імплантації включає два основні компоненти: здоровий ембріон з високим потенціалом до імплантації і рецептивний ендометрій. Взаємодія між ембріоном та ендометрієм результує прикріпленням та інвазією ембріону, які є обов'язковими для успішної імплантації і подальшої нормальної плацентації. Ці процеси залучають багато медіаторів, що походять з ембріону та ендометрію, а також включають імунологічну систему [4].

Причини невдалої імплантації можуть бути пов'язані з материнськими або ембріональними чинниками. Материнські фактори включають анатомічні аномалії матки, тромбофілію, рецептивність ендометрію, імунологічні та інфекційні фактори. Невдала імплантація внаслідок ембріональних причин пов'язана з генетичними аномаліями або з іншими факторами, що властиві ембріону, які погіршують його здатність розвиватись або імплантуватись [5].

Рецидивуюча невдача імплантації є важливою причиною звичної невдачі ДРТ. Встановлено, що приблизно 10% жінок, які проходять лікування за програмою ДРТ зазнають цієї проблеми [6]. Відомі методи діагностики не завжди дозволяють визначити причину невдачі імплантації, оскільки етіологічна складова залишається невідомою. Останнім часом велику

кількість робіт присвячено вивченню імунологічних аспектів розвитку вагітності, і як результат, все більше досліджень результують заключенням про вплив ендокринної та імунної систем на фертильність, гаметогенез, імплантацію [7]. Дослідження цих питань допомогло б встановити набір стандартизованих тестів, які дозволять виконати попередню оцінку кожній пацієнтці та спрямувати підхід до лікування у кожному окремому випадку.

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення представленої проблеми.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Перинатально–материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601) виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження – визначити особливості патогенезу невдачі імплантації на підставі поглибленого вивчення імунних і молекулярних аспектів виникнення безпліддя з обґрунтуванням нових підходів до лікувально–діагностичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Визначити структуру захворюваності серед пацієнтів із невдачею імплантації;
2. Вивчити фактори, що сприяють невдачі імплантації;
3. Оцінити роль молекулярних антитіл проти білків теплового шоку, маркерів клітинного стресу різної специфічності з можливістю їх накопичення при невдачі імплантації;
4. Розробити нову концепцію патогенезу рецидивуючої невдалої імплантації на основі системного клініко–імунологічного біохімічного аналізу;
5. Дослідити клінічну ефективність запропонованих підходів до комплексного лікування у пацієнтів із невдалою імплантацією для

зниження кількості випадків рецидивуючої невдачі імплантації.

Об'єкти дослідження – жінки з безпліддям, що проходять лікування із застосуванням запліднення *in vitro*. Предмет дослідження – клінічний перебіг, лабораторні, імунологічні особливості розвитку невдалої імплантації у пацієнток з безпліддям.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи дослідження: опитування, аналіз скарг, збір анамнезу, об'єктивне обстеження, визначення антропометричних показників, клінічні, імунологічні, бактеріологічні, цитологічні, ендокринологічні, ультрасонографічні, ендоскопічні.
2. Спеціальні методи дослідження: проведення твердофазного імуноферментного аналізу вмісту антитіл (IgG) до білків теплового шоку (Hsp60) та їх бактеріального гомолога GroEl. Проведено математично-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вивчено акушерсько-гінекологічний анамнез у жінок із безпліддям, виявлено фактори ризику та встановлено їх значимість, щодо впливу на успішність імплантації при заплідненні *in vitro*.

Вивчено загально-клінічні, ендокринологічні, ультразвукові, ендоскопічні та імунологічні маркери у жінок з безпліддям, яким проводилось запліднення *in vitro* та встановлено їх взаємозалежність.

Вивчення результатів досліджень маркерів клітинного стресу (Hsp60 та GroEl) дозволило визначити показання до включення даної методики в комплексне дослідження пацієнток з безпліддям, а також розробити покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів прогнозування успішної імплантації та визначення тактики подальшого лікування та покращення його результатів.

Вперше вивчено та проведено порівняльну та диференційно-діагностичну оцінку ефективності комплексної імунокорегуючої терапії в аспекті використанні покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму

лікувально-діагностичних заходів у пацієнок до ембріотрансферу та успішної імплантації.

Встановлено лікувально-діагностичні критерії, які лягли в основу створення калькулятора розрахунку ризику успішної імплантації, що дозволяє диференціювати використання покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень створено покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів для пацієнок з безпліддям яким проводять запліднення *in vitro*.

На підставі аналізу анамнестичних, клініко-лабораторних, інструментальних даних жінок із безпліддям розроблене комплексне патогенетично-обґрунтоване лікування із застосуванням імунокорегуючої терапії з метою підвищення результативності запліднення *in vitro* та зменшення кількості випадків невдалої імплантації.

Розроблено покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, що застосовується у жінок з безпліддям, сприяє: 1) кращій оцінці факторів ризику, 2) прогнозуванню успіху імплантації після проведення ембріотрансферу, 3) зменшенню кількості рецидивуючих невдач імплантації.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план на основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та написано її огляд. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнок. Дисертантом виконано клініко-параклінічне дослідження хворих із застосуванням анкетування. Автором особисто проведено обстеження з отриманням

матеріалу для дослідження, заплановані клініко–лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено лікування. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та за участю наукового керівника, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукові статті. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства та гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2020, 2021).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 2 англomовні статті у періодичному науковому виданні іншої держави, 5 статей опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 145 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 19 таблицями та 15 рисунками, які займають 17 сторінок. Список літератури містить 201 джерело, який займає 20 сторінок. Додатки займають 14 сторінок.

РОЗДІЛ 1

БЕЗПЛІДДЯ ТА НЕВДАЛА ІМПЛАНТАЦІЯ (огляд літератури)

1.1 Визначення та епідеміологія безпліддя у жінок із невдалою імплантацією.

Безпліддя є унікальним медичним станом, оскільки воно включає пару, а не одну особу. Визначається як нездатність пари до зачаття після 12 місяців регулярного статевого життя, без використання засобів контрацепції у жінок віком до 35 років, чи шести місяців регулярного статевого життя у жінок 35 років і старше [8]. Безпліддя розглядається як глобальна проблема, що впливає на безліч аспектів життя людей обох статей [9]. Безпліддя і субфертильність (необхідність тривалого часу для виникнення природної вагітності) є наслідком проблем зі здоров'ям, які торкаються близько 10% жінок, та пов'язані з великими соціальними і фінансовими навантаженнями, що можуть серйозно вплинути на якість життя [10, 11]. Кількість таких пацієнток досягає 186 мільйонів людей у всьому світі [12]. Прогнозоване зниження чисельності населення в Україні, все більше демографічне старіння, посилення економічного навантаження на працездатне населення, актуалізують проблему збереження репродуктивного потенціалу країни та поліпшення репродуктивного здоров'я населення. В Україні зберігаються низькі показники народжуваності: сумарний коефіцієнт народжуваності на початок 2017 року становив 1,47 [13]. Попри поступове зниження показників материнської та перинатальної смертності, вони досі є найвищими у Європі [14]. Також високими є показники безпліддя – станом на початок 2017 року зареєстровано понад 50 тис. випадків [1].

У проблемі безпліддя провідне місце займає порушення процесу імплантації, при якому ембріон прикріплюється до поверхні ендометрію з подальшою міграцією та зануренням у його глибокий шар. Традиційно імплантацію розглядають як процес, що включає лише ембріон та ендометрій. Проте останні дані свідчать що існує чимало чинників які впливають на процес

імплантації [15]. Наявність плідного яйця, за даними УЗД, свідчить про вдалу імплантацію. Порушення імплантації може статися дуже рано, на етапі прикріплення або занурення плідного яйця в ендометрій, що підтверджується негативним тестом крові або сечі на ХГЛ. Це також може відбутися пізніше, після успішного занурення ембріону у ендометрій, коли ХГЛ, що виробляється ембріоном, може бути наявним у крові або сечі, але процес порушується до утворення плідного яйця. Цей стан умовно вважають біохімічною вагітністю [16]. Рівень успішності імплантації є особливо важливим для пацієнтів, які отримують лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Після використання ДРТ імплантація вважається успішною при реєстрації плідного яйця, яке можна виявити за допомогою ультрасонографії [17]. Незважаючи на те, що сьогодні позитивні результати лікування безпліддя суттєво просунулися в сенсі зачаття, імплантації та народжуваності, протоколи терапії щодо незрозумілих невдалих імплантацій містять невирішені і надзвичайно складні питання [18]. Рецидивуюча невдала імплантація (РНІ) є різновидом безпліддя, який визначається наявністю двох або більше невдалих спроб зачаття і щонайменше чотирьох ембріонів на стадії розщеплення, які не призвели до настання вагітності. Прийнято вважати нормальною успішність імплантації на рівні приблизно 30%, а ймовірність невдачі відповідно 70%. Однак після переносу двох ембріонів вірогідність того, що обидва ембріона не зможуть імплантуватись досягає 50%. Відповідно зі збільшенням кількості протоколів ДРТ, збільшується і кількість випадків РНІ [19]. Багато чинників, що впливають на імплантацію, враховуючи: вік жінки, показання до екстракорпорального запліднення ЕКЗ, застосовуваний протокол лікування, якість ембріона, кількість переданих ембріонів, методику ембріотрансферу, якість сперми та гормонально рецептивний ендометрій та інші, вивчені протягом останніх років [18]. Проте, з урахуванням більшості факторів, проблема РНІ залишається, відповідно є сенс розглянути причини, які можуть мати вагомий вплив на успішність імплантації.

1.2 Вплив анатомо–функціональних змін органів малого тазу на виникнення безпліддя

Анатомо–функціональні зміни, які визначаються як матковий фактор (МФ), у репродуктивній системі жінок вносять вагомий внесок у структуру причин безпліддя [20, 21]. У клінічній практиці, зазвичай, матковий фактор безпліддя розділяють на вроджений та набутий. Частота нерозпізнаних внутрішньоматкових патологій у пацієнток з рецидивуючою невдачею імплантації коливається у межах 25% – 50% [22]. Найпоширенішою з вроджених аномалій розвитку тіла матки є перетинка порожнини матки, яка характеризується наявністю бар'єру з виступом у порожнину матки. Відповідно розрізняють часткову та повну маткові перетинки [23, 24]. Наявність маткової перетинки знижує можливість настання вагітності (в тому числі шляхом ДРТ), а деякі дослідження вказують на втрати вагітності у більше ніж 60% випадках. Крім втрат вагітності, наявність перетинки пов'язана зі збільшенням відсотку безпліддя і передчасних пологів [25]. Наявність перетинки значно впливає на фертильність, оскільки ембріон може імплантуватись до її поверхні. Гістологічні відмінності тканин перетинки вказують на зниження генної експресії в них у порівнянні з нормальною матковою стінкою, що може створювати підвищені ризики для невдалої імплантації [26]. Наявність маткової перетинки знижує фертильність (ВР 0,86, 95% ДІ 0,77 – 0,96), збільшує частоту викиднів (ВР 2,9, 95% ДІ 2,0 – 4,1) та кількість передчасних пологів (ВР 2,1, 95% ДІ 1,5 – 3,1) [27].

До набутих аномалій, що впливають на імплантацію, відносять чимало факторів, а саме: поліпи ендометрію, лейоматозні вузли матки, аденоміоз, ендометріоз, синдром Ашермана, гідросальпінкс. Поліпи ендометрію – аберрантні нарости ендометрію, що складаються із залоз, стромы і судин та мають ложе або ніжку. Вони можуть мати розміри від кількох міліметрів до кількох сантиметрів [28]. Висока поширеність поліпів ендометрію у безплідних жінок, які планують лікування за програмою ДРТ, доводить причинно–наслідковий зв'язок між наявністю поліпів та безпліддям [29]. Це

може бути пов'язано з механічними перешкодами при транспортуванні сперми, імплантації ембріона або через внутрішньоутробне запалення чи збільшення вироблення інгібіторних факторів, таких як глікоделін [30]. Однак остаточний механізм безпліддя у пацієток із поліпом ендометрію залишається невідомим. Частота такої аномалії становить 32% (323/1000) серед жінок, що проходять лікування з приводу безпліддя. Поліпи ендометрію було виявлено у 16,7% респонденток з рецидивуючими невдачами імплантації після використання ДРТ [31].

Лейоміома матки – доброякісна гладеньком'язова пухлина матки, яка зустрічається у 20–25% жіночого населення [32]. Класифікація лейоміом здійснюється за місцем локалізації: субсерозне, інтрамуральне, субмукозне розташування [33]. Останні літературні дані свідчать про те, що у 32,7% жінок безпліддя асоціюється з наявністю лейоміоми матки [34]. Механізми, за яких лейоміоми впливають на фертильність включають: опосередковане порушення транспорту сперми через зміщення шийки матки, збільшення або викривлення порожнини матки, непрохідність інтерстиціального сегменту маткових труб, викривлена анатомія придатків, що заважає захопленню яйцеклітини, посилене скорочення міометрію або атрофія залоз ендометрію на поверхні міоми. Доказів, що існують на сьогодні є досить мало, але вони пояснюють механізми впливу на науковому рівні [35]. Субмукозна міома будь-якого розміру чи інтрамуральна пухлина >4 см значно погіршують фертильність та результати ДРТ. Проте, наявність субсерозних міом мало впливає на фертильність [36].

Аденоміоз – маткова патологія, що характеризується інвазією залоз та стромы ендометрію в міометрій. Жінки з аденоміозом зазвичай мають симптоми прогресуючої дисменореї та менорагії, хоча деякі випадки можуть бути безсимптомними [37]. Аденоміоз зустрічається у великої частки (24,4%) безплідних жінок, особливо у тих, хто має в анамнезі викидні та невдалі імплантації [38]. Запропоновані механізми, що відповідають за безпліддя та негативний репродуктивний результат, а саме запальні реакції, опосередковані

простагландінами і цитокінами, можуть змінювати скоротливість матки, що вірогідно призводить до порушення транспорту сперми [37]. Надмірне утворення вільних радикалів при аденоміозі може негативно впливати на якість ооцитів та розвиток ембріонів. Вільні радикали можуть сприяти активації макрофагів, Т-клітин та підвищенню викиду оксиду азоту, що призводить до порушення імплантації та раннього викидню [39, 40]. Наявність у пацієнтів аденоміозу знижує результативність запліднення *in vitro*, а також підвищує ризик невиношування [41]. Наявність макрофагальної інфільтрації залоз ендометрію та пов'язане з цим помітне покращення частоти настання вагітності після гормональної інактивації аденоміозу підтверджує, що аденоміоз є причиною невдачі імплантації [42, 43].

Ендометріоз – це стан, при якому тканини ендометрія присутні поза матковою порожниною. Класифікується як внутрішній та зовнішній. Рівень поширеності ендометріозу, за оцінками, досягає приблизно 10–15% у жінок репродуктивного віку [44]. У жінок з ендометріозом, зазвичай, присутні дисменорея, хронічний тазовий біль, диспареунія, безпліддя, надлишкова маса тіла або можливий безсимптомний перебіг захворювання [45, 46]. Приблизно 25–50% безплідних жінок можуть страждати на ендометріоз і 30–50% хворих на ендометріоз можуть страждати безпліддям [44]. Хронічне внутрішньочеревне запалення – характерна риса ендометріозу. Доведено, що у таких пацієнток наявне збільшення кількості медіаторів запалення (цитокінів, хемокінів та простагландинів), імунокомпетентних клітин в перитонеальній рідині [47, 48]. Зокрема, ідентифіковано вплив цитокінового профілю, який може бути пов'язаний з активацією макрофагів [49]. Метааналіз 22 досліджень, що включав більше 2000 циклів *in vitro* у жінок з ендометріозом та понад 4000 циклів проведених за іншими показаннями вказали, що частота настання вагітності значно нижча у пацієнток з ендометріозом, і зокрема у тих, хто має важкий його перебіг. Так, отримання яйцеклітин, коефіцієнт запліднення, рівень імплантації були суттєво меншими (скореговане ВШ 0,82 (95% ДІ 0,85–0,90), 0,86 (95% ДІ (0,85–0,88) та 0,81 (95% ДІ 0,79–0,83)

відповідно). Крім того, шанс настання вагітності, що визначався позитивним рівнем сироваткового β -ХГЛ після перенесення ембріона, був значно нижчим (ВШ 0,63, 95% ДІ 0,51–0,77) [50].

Синдром Ашермана (СА) є наслідком травми базального шару ендометрію, який зазвичай виникає після дилатації шийки та вишкрібання стінок порожнини матки. Він характеризується наявністю синехій, внутрішньоматкових зрощень (ВМЗ) або фіброзу у жінок репродуктивного віку [50]. Поширеність ВМЗ після інструментального абортів становить приблизно 20% [51], яка збільшується до 40% у тих, хто зазнавав повторних маніпуляцій у порожнині матки [52]. Шенкер із співавторами проаналізували 2151 випадок СА. Вони виявили, що безпліддя було діагностовано у 43% обстежених жінок (802 з 2151). Відповідно від важкості перебігу СА, клінічно розрізняють легку, помірну та важку форми перебігу. Однією з можливих причин безпліддя є обструкція перешийку маткових труб, порожнини матки або цервікального каналу внаслідок утворених синехій. Ці синехії можуть заважати нормальній міграції сперматозоїдів або імплантації ембріону [53]. Запропоновано патогенетичний механізм утворення синехій при ВМЗ за участі цитокінів (β -фібробластного фактору росту, тромбоцитарного фактору росту, трансформуючого фактору росту 1 типу) [54]. Частота настання вагітності у пацієнок із синдромом Ашермана залежить від важкості перебігу: у жінок з легкою формою (53,3%), помірною (26,9%) або важким перебігом (9,5%) [55].

Трубний фактор. Маткова труба (МТ) відіграє одну з ключових ролей у репродуктивній діяльності та забезпечує транспортну функцію для сперми, яйцеклітини та ембріону, а також забезпечує умови для запліднення. Трубний фактор діагностують у 36% випадків жіночого безпліддя. Генітальна інфекція пов'язана з *Chlamydia trachomatis* викликає ускладнення, які в основному реалізуються на рівні маткових труб, включаючи запальні захворювання органів малого тазу, позаматкові вагітність та трубний блок. Хронічний сальпінгіт, спричинений *C. trachomatis*, може пошкодити структуру МТ і

викликати непрохідність її дистального відділу та утворювати гідросальпінкс [56, 57]. Наявність трубного фактору безпліддя, зокрема зумовленого гідросальпінксом, залишається актуальним показанням до ЕКЗ. Однак було доведено, що за наявності гідросальпінксу успішність ЕКЗ знижується на 50% [58, 59]. Окрім того, майже третина (30%) пацієток з трубними фактором безпліддя мають гідросальпінкс [59, 60]. Несприятливий вплив гідросальпінксу на імплантацію можна віднести до прямого ембріотоксичного ефекту, механічного впливу, завдяки якому накопичена у матковій трубці рідина може викинути ембріон з матки, а також негативно впливати на сприйнятливість ендометрію. Дослідження Seli та авторів показало, що експресія фактору інгібування лейкемії, цитокіну, необхідного для успішної імплантації, зменшується у присутності гідросальпінксу, але експресія відновлюється до норми після сальпінгектомії [61].

1.3 Місце ендометрію у процесі імплантації

Ендометрій – це багат шаровий, динамічний орган, що складається з функціонального і базального шарів. Щомісяця клітини у функціональному шарі відокремлюються від базального шару під час менструації. Базальний шар, прикріплений до міометрію і залишається неушкодженим під час менструації та слугує основою для регенерації ендометрію. Ендометрій складається з декількох різних типів клітин, включаючи залозисті епітеліальні клітини, строму зі стромальними фібробластними клітинами, імунокомпетентні клітини та судини. Кількість, активність, будова та функції цих клітин змінюються протягом менструального циклу, а також протягом вагітності.

Сприйнятливність ендометрію – це здатність ендометрію успішно приєднати бластоцисту, жити її та підтримувати її життєдіяльність. Цього можна досягти лише після того, як ендометрій зазнав ряд гістологічних змін, одночасно збільшуючись у товщині. При проведенні ЕКЗ або будь-якого

іншого методу ДРТ (наприклад, внутрішньоцитоплазматична ін'єкція сперми), ендометрій потребує об'єктивного вимірювання, для визначення ймовірності успішної вагітності [62]. Окремі автори намагалися виділити кращий предиктор сприйнятливості ендометрію, ніж товщина. Дослідження прогностичного значення об'єму ендометрію, оцінене 3-D ультразвуком у день ембріотрансферу, виявило, що об'єм <2 мл призводив до значно нижчих показників імплантації, тоді як об'єм ендометрію >2 мл був позитивним предиктором для успіху ДРТ [63]. Однак, в деяких дослідженнях було виявлено значно більший обсяг ендометрію у пацієнтів, які завагітніли [64]. При незрозумілому зриві імплантації необхідно розглянути можливість оцінки ендометрію [65].

Успішна імплантація бластоцисти в ендометрій є необхідною для запліднення. Імплантація відбувається протягом дуже короткого періоду часу у секреторній фазі менструального циклу, яка називається вікном імплантації. За цей час ембріон «занурюється» в ендометрій і отримує доступ до кровопостачання. Це є складний процес, який вимагає синхронізації подій у розвитку ембріону та готовності ендометрію до нідації [66]. Різні імунні клітини та цитокіни беруть участь в успішній імплантації. Нерегульовані фактори експресії пов'язані з деякими розладами, включаючи дефектну сприйнятливості ендометрію, ендометріоз та звичне невиношування, безпосередньо впливають на імплантацію [67]. Мало сумнівів, що цитокіни відіграють певну роль у контролі ендометріальної, децидуальної і цитотрофобластної функції та тому дефекти в експресії цитокінів та/або їх рецепторів, ймовірно, призводять до збою імплантації [68]. Так, проведений мета-аналіз експресії 182 генів визначив список важливих генних підписів, а також мереж, які можуть сприяти дерегуляції ендометріальної функції у пацієток із порушенням імплантації (ПІ). Крім того, отримані результати дають уявлення про молекулярні механізми, що лежать в основі порушення запальної та імунної сигналізації, що спостерігаються у пацієток із ПІ. Діагноз на сприйнятливості ендометрію на основі біомаркерів може мати

великий вплив на клінічний сценарій. Оцінка ефективності біомаркерів показала, що можна відрізнити пацієток із ПІ від контролю з чутливістю 60,0% та специфічністю 91,3%. Однак, автори відмітили, що перевірка біомаркерів необхідна у потенційних когорт пацієток із ЕКЗ [69].

1.4 Вплив ендокринної системи на порушення фертильності

Репродуктивний гомеостаз в людському організмі, звісно, не обходиться без ендокринної регуляції. Ініціатором каскаду гормональної регуляції менструального циклу (МЦ) є гіпоталамус, який виділяє гонадотропін-вивільняючий гормон (ГВГ). Вивільнення ГВГ у цьому каскаді призводить до виділення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Обидва ці гонадотропні гормони, стимулюючи яєчник, мають системний ферментативний ефект на стероїдогенез, а саме призводять до вивільнення естрогену та прогестерону. І останньою у цьому циклі є жіноча матка, ендометрій зокрема, який під дією останніх проліферує та дозріває. Метою цієї комплексної взаємодії є створення оптимального середовища для росту та дозрівання фолікулів, овуляції, утворення жовтого тіла та «підготовку» ендометрію до імплантації [70]. Регуляція МЦ є досить складною, а розлади взаємодії можуть результувати порушенням фертильності внаслідок ендокринологічного фактору. Порушення регуляції МЦ може призводити до порушення імплантації, виникнення безпліддя, ановуляторних циклів або до більш тонких порушень, які відображають знижений оваріальний резерв, якість ооцитів або реакцію ендометрію. В нормі МЦ, який супроводжується овуляцією є регулярним і часто пов'язаний з передменструальними та менструальними симптомами. На противагу овуляторним, ановуляторні цикли непередбачувані та не пов'язані з передменструальними симптомами. Нерегулярні МЦ є достатньою підставою для підтвердження ановуляції, що становить від 22% до 42% випадків безпліддя серед пар і є найпоширенішим симптомом жіночого безпліддя.

Відповідно перед початком протоку лікування безпліддя або перед застосування протоколів ЕКЗ гормональні фактори повинні враховуватись та корегуватись [71].

Згідно класифікації Всесвітньої організація охорони здоров'я, жінок з ановуляторними розладами розподіляють на 3 групи та гіперпролактинемію вирізняють як окрему четверту групу [72].

I група включає жінок з гіпогонадотропними розладами, що призводять до ановуляції. У 5%–10% жінок з ановуляцією, розлади обумовлені низьким рівнем гонадотропних гормонів та естрадіолу, що є вторинними наслідками зменшення пульсаційних виділень ГВГ.

II група є найбільшою та охоплює жінок з ановуляцією та нормальним рівнем ГВГ та естрогенів. У 75%–85% пацієток із ановуляторним циклом, ФСГ та естрадіол є у межах референтних значень, тоді як рівень ЛГ може бути підвищеним. Найпоширенішим розладом у цій групі є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), що характеризується наявністю ановуляції та гіперандрогенемією (діагностується клінічно або лабораторними тестами) з наявністю або відсутністю полікістозу яєчників за даними УЗД. Жінки, які страждають на СПКЯ, також можуть мати резистентність до інсуліну та повинні пройти обстеження на діабет другого типу [73].

III групу складають жінки з ановуляцією внаслідок збільшення рівнів гонадотропних гормонів. У 10–20% жінок із ановуляцією підвищений рівень ФСГ виснажує функціональний резерв яєчників. Найбільш складним ускладненням у цій групі є первинна недостатність яєчників, яка характеризується концентрацією ФСГ у сироватці крові вище 40 МО/л і щонайменше 4 місяці аменореї у віці до 40 років. В більшості випадків причину даного розладу виявити не вдається [74].

Гіперпролактинемічна ановуляція об'єднує жінок з підвищеним рівнем пролактину. У 5–10% жінок з ановуляцією гіперпролактинемія може бути пов'язана з дисфункцією або аденомою гіпофізу, недостатністю дофаміну або первинним гіпотиреозом, також це може бути результатом прийому певних

препаратів [74].

Безпосередній вплив на фертильність здійснює щитоподібна та наднирникові залози. Дисфункція щитоподібної залози може призводити до порушення менструального циклу та безпліддя. Найпоширенішим із розладів, що впливає на фертильність є гіпотиреоз. Поширеність гіпотиреозу серед жінок у віці від 20 до 40 років коливається у межах 2–4% [75]. У цій віковій групі аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є найбільш частою причиною виникнення гіпотиреозу [76]. Гіпотиреоз, зазвичай, асоціюється з овуляторною дисфункцією через численні взаємодії гормонів щитоподібної залози з жіночою репродуктивною системою. Наприклад, надмірне вироблення тиреотропного гормону (ТТГ) викликає гіперпролактинемію та змінює пульсаційну секрецію ГВГ [77]. У жінок навіть із нормальною функцією щитовидної залози, АІТ може негативно впливати на результати вагітності [78]. Тому при лікуванні безпліддя важливо враховувати недостатність гормонів щитоподібної залози. Для верифікації гіпотиреозу використовують визначення рівнів сироваткового ТТГ, трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4). Нормальний рівень ТТГ виключає гіпо– та гіпертиреоз. З іншого боку, високий рівень ТТГ вимагає вимірювання вільного Т4; у разі зменшення його рівня, буде поставлено діагноз: гіпотиреоз. Безплідних жінок слід обстежувати на дисфункцію щитовидної залози, особливо тому, що зазвичай ендометріоз та СПКЯ асоційовані з АІТ [79].

Знижена фертильність також може бути наслідком надвиробництва глюкокортикоїдів, що характеризує синдром Кушинга. Надмірна продукція андрогенів наднирниковими залозами може викликати клінічну ситуацію гіперандрогенії, ановуляторних циклів та безпліддя [80]. У хворих жінок може спостерігатись гіперандрогенія, що супроводжує оліго– або аменорею, гірсутизм, вугрові висипи та алопецію у поєднанні з конкретними клінічними ознаками, що походять від посиленої глюкокортикоїдної дії. Синдром Кушинга вимагає специфічного лікування і перед спробою вагітності необхідно відновити нормальну функцію/рівень гормонів наднирникових

залоз [81]. Нормалізацію циклу та покращення фертильної функції, зазвичай, досягають шляхом зниження рівнів андрогенів [82].

1.5 Роль ембріонального фактору у процесі імплантації

Утворення ембріону є результатом злиття статевих гамет. Важливе місце у процесі запліднення має якість ембріону, який формує ембріональний фактор успішності імплантації. Здебільшого, враховуючи етичні аспекти, розуміння процесу імплантації розроблено на основі дослідження тваринних моделей. У ссавців запліднена яйцеклітина диференціюється у внутрішню клітинну масу (ВКМ) і бластоцисту (БЦ). З ВКМ розвиваються ембріон, амніон, жовтковий мішок і алантоїс, тоді як БЦ утворює хоріонічну мембрану, яка пізніше стає основною частиною плаценти [83].

Процес диференціації та імплантації ембріону у материнський ендометрій поділяють на п'ять послідовних фаз [84]. У ссавців під час I фази запліднена яйцеклітина/бластоциста позбавляється *zona pellucida* та мігрує через маткові труби до порожнини матки [85]. Фаза II – це передконтактний період, протягом якого БЦ все ще може мігрувати або видовжуватись без остаточного контакту між клітинами БЦ та ендометрієм. Протягом цього періоду повинен бути встановлений біохімічний зв'язок між ембріоном та материнським ендометрієм задля подовження секреції прогестерону [84, 86]. Протягом III фази зовнішні клітини ембріону встановлюють остаточний контакт з ендометрієм. На етапі IV фази відбувається міцна адгезія між клітинами БЦ та ендометрієм. Завершальна V фаза характеризується інвазією БЦ через децидуальну тканину у внутрішню третину міометрію, що результує утворенням спіральних артерій [87].

Перехід від однієї фази до іншої є складним процесом взаємодії між численними молекулами клітинної адгезії як на поверхні БЦ, так і на поверхні ендометрію [88]. У ссавців тривала секреція прогестерону, особливо жовтим тілом (ЖТ), є необхідною умовою для підтримки вагітності. Відомо, що

прогестерон впливає безпосередньо та/або опосередковано на численні експресії генів. Ці зміни регулюють кровоплин у місці імплантації та сприяють створенню фізіологічного та/або імунного середовища, придатного для нормального ембріонального розвитку [89]. У людини ЖТ підтримується лютеотрофічним фактором, хоріонічним гонадотропіном (ХГЛ), що синтезується клітинами БЦ під час інвазії в ендометрій [90]. Незалежно від того, які молекули пов'язані з підтримкою тривалості життя ЖТ, вони повинні синтезуватись (виділитись) задовго до початку регресії ЖТ, а період, протягом якого ЖТ захищений від лютеолітичного сигналу, називається періодом материнського розпізнавання вагітності [91]. У такий період БЦ і ендометрій під впливом прогестерону повинні біохімічно і, можливо, фізично взаємодіяти один з одним, внаслідок чого створюються належні маткові середовища, необхідні для виживання ембріону, імплантації та подальшого утворення плаценти [92]. Накопичені дані свідчать про те, що ендокринна та імунна системи контролюють функціонування ЖТ у людини [93]. Протягом останнього десятиліття були здійснені глобальні дослідження щодо вивчення експресії генів та білків у ендометрії та ембріоні, виявлення багатьох молекул, що мають потенційне значення у кожній події імплантації [94-98]. Так, розлади взаємодії між ембріоном та організмом матері можуть призводити до зриву імплантації. Однак поточної інформації недостатньо для повного пояснення або повторення цієї події, особливо імунологічного розпізнавання на материнсько-плодовому інтерфейсі [87].

Приблизно 50% втрат вагітності виникають у період між утворенням бластоцисти та приєднанням ембріону до ендометрію, під час яких необхідним є встановлення належної комунікації між материнським та ембріональним середовищами [99]. Відповідно при плануванні лікування безпліддя, необхідно врахувати якість ембріону, яка є однією з важливих умов при прогнозуванні успішності циклів ЕКЗ [100]. Якість зиготи зазвичай оцінюють згідно класифікації пронуклеарної морфології Скотта [101], а також кількості та ступеню фрагментації бластомерів [102]. Багато досліджень показали

сильний взаємозв'язок між морфологією ембріону, імплантацією та рівнем клінічної вагітності. Теоретично ембріон низької якості має потенціал для успішної вагітності. З іншого боку, низькоякісний ембріон може призвести до збільшення кількості спонтанних абортів і загального зниження клінічної вагітності та народжуваності. Так, нещодавні дослідження встановили, що клінічна вагітність і народжуваність за один перенос були майже вдвічі вищими при передачі одного ембріону хорошої якості, ніж при переносі ембріону низької якості [103]. Існує потенційна взаємодія між доімплантаційними ембріонами через паракринні фактори, що впливають на розвиток та ріст сусідніх ембріонів [104]. Крім того, було показано, що перенос двох ембріонів пов'язаний з більш високим рівнем настання клінічної вагітності, у порівнянні з переносом одного ембріону. В цей час народжуваність внаслідок переносу одного ембріону на третину нижча, ніж після переносу двох ембріонів [105, 106]. Наявність ембріонів низької якості в одній культурі знижує загальну швидкість бластування всіх ембріонів [107].

1.6 Роль інфекційних факторів у патогенезі безпліддя

Асоціація між інфекцією та безпліддям відома давно. Проведені дослідження у жінок із запальними захворюваннями жіночих статевих органів (ЗЗЖСО) показали, що ризик розвитку трубного безпліддя підвищується у разі збільшення кількості та тяжкості тазових інфекцій. Загалом, виникнення безпліддя становить приблизно 10–12% – після одного епізоду, 23–35% – після двох і 54–75% – після трьох епізодів гострого ЗЗЖСО. Найчастішими причинами виникнення ЗЗЖСО є інфекції, що передаються статевим шляхом, внутрішньоматкові маніпуляції, такі як кюретаж, вакуум–евакуація тощо [108].

Поширеним наслідком ЗЗЖСО є виникнення запалення маткових труб (сальпінгіту) або оточуючої очеревини. Приблизно у 35% жінок безпліддя виникає на тлі запальних змін органів, які заважають функціонуванню та

транспорту статевих гамет. Сальпінгіти зустрічаються у 15% жінок репродуктивного віку, а 2,5% всіх жінок стають безплідними внаслідок сальпінгіту, особливо у віці 35 років і старше [108]. Таке поширення є наслідком того, що у 10–20% нелікованих жінок з гонореєю або хламідійною інфекцією врешті–решт розвиваються запальні зміни маткових труб [109]. Нажаль, дане поширення є результатом того, що у 60–80% жінок гострий сальпінгіт перебігає у стертій формі. Зокрема більшість жінок із трубним безпліддям ніколи не лікувались за визнаним епізодом сальпінгіту. Епідеміологічні дослідження підтримують концепцію мовчазного перебігу ЗЗЖСО, де існує сильний зв'язок між антитілами до *S. trachomatis* та виникненням трубного безпліддя або позаматковою вагітністю у пацієнток, які не мали клінічних ЗЗЖСО в анамнезі [110]. Іншим небажаним результатом перенесеної інфекції є виникнення ектопічних вагітностей. У 7–10% вагітностей, які настали після епізоду сальпінгіту, імплантація відбувається у позаматковому просторі, а також спостерігається в 10 разів більша частота позаматкової вагітності, ніж у загальній популяції. Приблизно 40% жінок, які перенесли позаматкову вагітність, не в змозі згодом досягти внутрішньоматкової вагітності [111].

Існує ряд теорій щодо можливих збудників, які призводять до виникнення безпліддя. Хламідійна інфекція є найвагомішою у розвитку трубного безпліддя. На її прикладі останньої можливо зрозуміти механізм виникнення ЗЗЖСО. *S. trachomatis* – це внутрішньоклітинна бактерія, яка проліферує в стовпчастих епітеліальних клітинах, де залишається захищеною від імунного захисту господаря клітинною мембраною. Для поділу *S. trachomatis* потрібний довший час (24 – 48 годин), ніж для класичних бактерій (від 1 до 4 годин). Ці повторні цикли реплікації та активації імунітету, що супроводжуються хламідійною персистенцією в епітеліальних клітинах маткової труби, врешті–решт призводять до утворення рубців та тубулярної оклюзії [112]. Характерним є тривалий проміжок часу між зараженням і виникненням симптомів серед жінок із *S. trachomatis*. Зазвичай, у результаті

зараження виникають лише легкі симптоми хвороби. Існує кілька опублікованих повідомлень, в яких жінки, що мають трубне безпліддя, мають на 25–70% вищу частоту антитіл до *C. trachomatis*, ніж у безплідних жінок із неушкодженими трубами [113].

Хламідійна інфекція частіше викликає той же спектр захворювань (наприклад, уретрит, цервіцит, ендометрит, сальпінгіт), як і гонокок. Гонококова інфекція викликає гнійну запальну реакцію, що характеризується гнійним ексудатом. Виділення *N. gonorrhoeae* з трубної або перитонеальної рідини у хворих на гострий сальпінгіт із ендоцервікальними проявами коливається в межах від 6% до 70%. Приблизно третина пацієток мають *N. gonorrhoeae* як єдиний ізолят, третина – *N. Gonorrhoeae* в асоціації аеробних та анаеробних бактерій, а третина – поєднання аеробних та анаеробних бактерій (негонококова–нехламідійна інфекція) [114].

Приблизно у 1/4-ї жінок із ЗЗЖСО збудником є негонококова–нехламідійна флора [115]. Може існувати критична кількість організмів, необхідних для порушення нормально існуючих захисних механізмів господаря і призвести до зараження. Ймовірно, існує континуум від бактеріального вагінозу до ендометриту та сальпінгіту, оскільки у жінок із бактеріальним вагінозом значно частіше виявляють запальні зміни [116]. Значна швидкість виділення бактерій, окрім гонококів або *C. trachomatis* із трубної рідини у цих хворих, показала, що бактеріальний вагіноз може спричиняти гострий сальпінгіт без попередньої хламідійної або гонококової інфекції [117, 118].

Як уже обговорювалось, жінки які були заражені хламідіозом, мали несприятливі наслідки при ЕКЗ [110]. Внаслідок чого, ці чинники призводять до виникнення РНІ. Запальні зміни, викликані інфекцією також впливають на ендометрій, а саме призводять до розвитку хронічного ендометриту (ХЕ) [119]. Встановлено, що серед вибірки безплідних пацієнтів 45% мали ХЕ, особливо у хворих на РНІ [120]. Більшість виявлених збудників складається з поширених бактерій, таких як стрептокок групи В, кишкова паличка,

ентерокок або мікоплазма. Коефіцієнт імплантації тих, хто вилікувався від інфекції, становив 37% проти 17% пацієнтів, які не отримували специфічного лікування. Рівень народжуваності при циклі ЕКЗ після лікування інфекції був значно вищим (61% проти 13%) у пацієток, які не отримували лікування [119]. У деяких випадках зменшення частоти імплантації може бути наслідком складу бактеріальної флори, яка присутня у порожнині матки. Раніше вважалось, що ендометрій є стерильним середовищем. На сьогоднішній день відомо, що крім піхви лактобактерії колонізують і слизову оболонку матки. У ряді досліджень було продемонстровано, що у жінок із лактобактеріями у порожнині матки, показники успішної імплантації при ЕКЗ (60,7% проти 23,1%) та народжуваності (58,8% проти 6,75%) досягають вищих значень порівняно з показниками жінок з відсутньою флорою лактобактерій у ендометрії [121].

1.7 Взаємозв'язок між аутоімунітетом та імплантацією

Встановлено, що при фізіологічних процесах, таких як овуляція, атрезія фолікулів, регресія жовтого тіла та ремоделювання тканин, які мають запальну природу, важливу роль відіграють лейкоцити, Т-клітини, макрофаги, антитіла [122, 123]. Цікаво, що натуральні антитіла (АТ), особливо, ІgМ відіграють роль в очищенні від апоптотичних клітин, підтримуючи В-клітинний, аутоімунний гомеостаз та запальні процеси. Будь-яке падіння рівня ІgМ може бути пов'язаним з неефективним кліренсом апоптотичних клітин та призвести до розвитку аутоімунного захворювання. Альтернативно, сильне і стійке розпізнавання апоптотичних клітин такими натуральними АТ може перенапружувати імунну систему і викликати хронічне запалення [124].

Імунна дисрегуляція є причиною нез'ясованого або ідіопатичного безпліддя у 20–30% безплідних пар. Аутоімунне безпліддя діагностується у разі, коли спонтанно синтезовані антитіла зв'язуються або реагують на сперму/ооцити для запобігання будь-якій одній або декільком подіям:

заплідненню, акросомальній реакції, конденсації або імплантації ембріону [125]. Окрім того, у жінок з незрозумілим безпліддям спостерігаються екстрагенітальні вогнища аутоімунної «агресії» [126]. Так, у 22% пацієнток із системним червоним вовчаком (СЧВ) виявляють АТ до жовтого тіла та підвищений рівень ФСГ, що є характерною ознакою для передчасного виснаження яєчників (ПВЯ) [127], а 60% випадків ПВЯ мають аутоімунне походження [128, 129]. У 20–30% випадків ПВЯ мають додаткове аутоімунне порушення [130], що включає аутоімунний тиреоїдит, хворобу Аддісона, ревматоїдний артрит та ін. [131, 132]. Щонайменше у 10% жінок з хворобою Аддісона виявляють АТ до 21– або 17–гідроксилази та аутоімунного оофориту [133]. Імовірно, ПВЯ–хвороба, є кінцевою стадією аутоімунного розладу у жінок, оскільки її виявляють на пізній стадії, коли яєчники вже суттєво спустошені і мало можливостей для управління фертильністю [134].

Дослідження на тваринних моделях ПВЯ–хвороби визначили, що імунізація одним антигеном спричиняє оофорит сам по собі, тоді як імунізація кількома антигенами повністю компрометує функцію яєчників [135]. Жінки, схильні до аутоімунних захворювань, зумовлені цитокіновим та хемокіновим впливом [136], часто мають інші аутоімунні дисфункції [137], включаючи аутоімунне безпліддя. Найчастіше сироваткові АТ: антифосфоліпідні, антиядерні, антитиреоїдні, анти–анексин V, антипротромбінові, анти–ZP поєднуються з високим рівнем натуральних кіллерів [138]. Аутоімунні тиреоїдити, зазвичай, зустрічаються при інших системних аутоімунних захворюваннях [139, 140] і асоціюються з наявністю антифосфоліпідних антитіл [141], які, в свою чергу, опосередковують повторні викидні, характерні для антифосфоліпідного синдрому (АФС) [142]. Таким чином, жінки з аутоімунним тиреоїдитом та АФС мають більший ризик повторних викиднів, що вимагає обстеження на наявність антифосфоліпідних АТ. Це вказує на те, що жінки з тиреоїдитом, ендометріозом, СЧВ, АФС тощо, складають групу ризику щодо звичного невиношування вагітності [143].

Існує сильний взаємозв'язок між антифосфоліпідними АТ та

порушенням імплантації. Встановлено, що у 30% пацієток при РНІ виявляються АТ до фосфатиділінозиту, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину порівняно з 16% жінок фертильного контролю ($p=0,019$) [144]. Також наведені докази клініко–лабораторних проявів АФС, з яких кожен з критеріїв являє собою два або більше нез'ясованих невдалих циклів ЕКЗ. Крім того, деякі дослідження припускають, що жінки з РНІ потребують стандартного лікування АФС [145]. Не останнє місце в розумінні патогенезу безпліддя займають специфічні маркери, білок теплового шоку 60 (Hsp60) та GroEl [146] (бактеріальний гомолог). Доведено, що визначення рівня антитіл проти цих шаперонів у поєднанні з іншими маркерами можуть результувати у високій специфічності пошуку безпліддя [147].

1.8 Підходи до діагностики факторів невдалої імплантації

Діагностика факторів РНІ відбувається шляхом ескалації складності методів дослідження. Алгоритм обстеження будується від найпростішого до найскладнішого, відповідно від найдешевшого до найдорожчого. Ультразвукове дослідження органів малого тазу є частиною початкового обстеження пацієток, які проходять запліднення *in vitro*. Відповідне дослідження дозволяє оцінити стан ендометрію, об'єм яєчників, кількість антральних фолікулів, а також – виявити додаткові чинники (лейоміоми, поліпи тощо). Однак, повна діагностика неможлива без оцінки прохідності маткових труб [148]. Цього можна досягти за допомогою гістросальпінгографії (ГСГ) [149], що полягає у рентгенографічній оцінці порожнини матки та маткових труб шляхом введення радіопрозорого середовища через цервікальний канал. Поряд з лапароскопічною пертубацією (90% ефективність), ГСГ може краще оцінити прохідність маткових труб [150]. Проте, прохідні маткові труби за даними ГСГ не можуть спрогнозувати потрапляння яйцеклітин до порожнини матки. Наприклад, у жінок з вираженим ендометріозом можуть бути прилеглі яєчники з численними

злуками та нормальними матковими трубами [148].

Наступним кроком в постановці діагнозу РНІ є гістероскопічне дослідження, яке вважається «золотим стандартом», проте воно не часто застосовується як метод першої лінії через високі витрати та потреби в обладнанні. Частота внутрішньоматкової патології у жінок, які потребують ЕКЗ, досягає 40% [151]. В свою чергу, раніше пропущена патологія може бути незначною [152], а морфологічні зміни можуть погіршити імплантацію, навіть якщо розмір або розташування патологічної ділянки не є суттєвим [153]. Одне невелике дослідження показало, що приблизно у 43% пацієток з попередньо нормальною УЗ-оцінкою порожнини матки були виявлені порушення при гістероскопії [154]. Крім того, застосування гістероскопії у пацієток з попередніми невдалими переносами пов'язано зі збільшенням частоти клінічної вагітності, незалежно від того, була виявлена патологія чи ні [155]. Дослідження також може викликати підозру щодо «підступної» причини РНІ – хронічного ендометриту. Такі особливості, як мікрополіпи та гіперемійований або набряклий ендометрій, визначені при гістероскопії, і це може викликати підозру щодо субклінічного ХЕ [119]. Деякі дослідження показали, що частота ХЕ є низькою у жінок із вперше діагностованим безпліддям [156], проте у 30% пацієток із РНІ діагностується ХЕ (30%) [119, 157], що необхідно враховувати при оцінці РНІ. Наявність ХЕ корелює з репродуктивною недостатністю, і з цих причин біопсія ендометрію є частиною дослідження у всіх пацієток із РНІ [119]. Окрім того, біопсія ендометрію може допомогти в діагностиці інших патологій, таких як поліпи та ін. [158, 159].

Проведення діагностичної гістероскопії може поєднуватись із лікувальними заходами, а саме лікувальним оновленням ендометрію або скретчингу. У пацієток з попередньо невдалим переносом Barash та ін. виявили корисний вплив даної методики для покращення імплантації [160]. Концепція заснована на індукції гострої запальної реакції з подальшою регенерацією, що призводить до вивільнення цитокінів та факторів росту, які,

як відомо, сприяють імплантації [161]. Оптимальним терміном позитивних ефектів від процедури був цикл, що передував перенесенню ембріонів [162]. Однак, на відміну від попередніх досліджень, було виявлено покращений рівень вагітності з травмою ендометрію, здійсненою протягом дійсного циклу (64% проти 48%, $p=0,023$) [163]. Vitagliano та ін. опублікували вичерпні дані, в яких зроблено висновок, що це втручання дає значну користь для жінок з попереднім порушенням імплантації [161].

Діагностична лапароскопія зараз рідко проводиться з єдиною метою діагностики причин безпліддя. Використання лапароскопії може розглядатись в основному для виявлення та лікування раніше не діагностованого ендометріозу. Оскільки сьогодні консервативне лікування, а саме тривала регуляція гіпофізарної функції у жінок з ендометріозом [164], значно збільшує успішність ЕКЗ. В додаток існують твердження, що кількість необхідних оперативних втручань для лікування забороняє рутинну лапароскопію, а американське товариство репродуктивної медицини (ASRM) цитує: «необхідно виконати 40 лапароскопій для отримання однієї додаткової вагітності» [46].

1.9 Підходи до лікування пацієнтів із невдалою імплантацією

Лікування хворих на РНІ є найважливішим етапом програми ДРТ. Пропущена чи недообстежена патологія, на жаль, може залишитись без належного лікування і врешті–решт призвести до зриву імплантації. Тому, лікування безпліддя виконується на підставі алгоритму виявлення анатомічної, функціональної, ендокринної, імунологічної та ін. патологій. Лікування РНІ нерідко ускладнюється відсутністю «видимої» причини безпліддя. Такі випадки потребують проведення гістерорезектоскопії (ГРС). Дана лікувальна методика дозволяє виявити внутрішньоматкову патологію, корекція якої результує клінічною вагітністю (51%) [165]. Окрім корекції, ГРС дозволяє провести біопсію та скретчинг ендометрію з лікувальною метою

[160]. Подальша гістологічна оцінка ендометрію дозволяє виявити морфологічні зміни, зокрема ХЕ. Етіологічне лікування даної патології повинно включати антибактеріальну терапію. Клінічний рівень вагітності після лікування антибіотиками перед циклом ЕКЗ у тих, хто страждає на ХЕ складає 65,2% порівняно з 33% пацієток, що мають стійку інфекцію ($p=0,039$) [119].

Важливим етапом лікування невдалої імплантації є зниження коагуляційного потенціалу. Одним із патогенетичних механізмів реалізації запалення є збільшення в'язкості крові через гіперактивацію системи гемостазу. Такі системні та місцеві зміни впливають на яєчники та ендометрій, призводять до несприйняття ембріону для імплантації [166]. Rubinstein та співавтори показали, що аспірин може ефективно пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Механізм полягає в незворотному інгібуванні циклооксигенази, зниженні активності тромбоксану A_2 та, як наслідок, зниженні синтезу простагландинів. В результаті аспірин знижує активність тромбоцитів, запобігаючи утворенню тромбів, знижує судинний опір цим самим посилює перфузію тканин [167]. Клінічно аспірин, при застосуванні у дозі 100 мг на добу, може покращити частоту вагітності при ЕКЗ [168]. В доповненні необхідно відмітити, що застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у комплексній терапії гіперкоагуляційних станів у пацієнтів з невдачею імплантації є актуальним на сьогоднішній день. Так, проведений метааналіз показав, що застосування НМГ збільшує рівень народжуваності на 79% [169].

Глюкокортикоїди (ГК) використовуються як препарати, що пригнічують імунну відповідь для поліпшення імплантації. Механізм дії ГК пов'язаний, в основному, зі зниженням активності натуральних кіллерів, експресії цитокінів [170]. Вони викликають зниження регуляції прозапальних цитокінів одночасно регулюючи протизапальні молекули. Глюкокортикоїди також інгібують фагоцитоз макрофагів і індукують апоптоз певних підмножин Т-лімфоцитів, при цьому здійснюють незначний вплив на гуморальний імунітет та вироблення антитіл [171]. Описані дані вказують на потенційну користь

лікування дексаметазоном у поєднанні з аспірином у жінок, які перебувають на стадії лікування перед ЕКЗ. Частота імплантації становила у групі з дексаметазоном і аспірином – 26,53%, в той час як у контрольній – 15,92%, що було статистично значущим, $p = 0,0294$.

Використання інтраліпиду (20% розчин ліпідів) в аспекті підготовчих заходів перед протоколом ДРТ також показало свою ефективність. Отриманні дані свідчать, що у пацієток із рецидивуючою невдачею імплантації, що клінічні вагітності були досягнуті внаслідок введення інтраліпиду. Інтраліпідну інфузію вводили один раз між 4 та 9 днями стимуляції яєчників та повторно протягом 7 днів після позитивного тесту на вагітність. Механізм, за допомогою якого інтраліпід модулює імунну систему, досі не з'ясований. Показано, що активація інтраліпідом ядерних рецепторів знижує цитотоксичну активність натуральних кіллерів, покращуючи цим імплантацію [172].

Заключним етапом у лікувальному протоколі є відновлення імунного гомеостазу. Аутоімунні антитіла, інфекція, хронічне запалення можуть призводити до невдалої імплантації [173]. Проте, не завжди можливо достовірно встановити аутоімунний компонент, але це не виключає необхідність етіологічного лікування. За останні роки чимало робіт присвячено лікуванню аутоімунних станів внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ), як компонент емпіричного лікування. Так було встановлено, що використання ВВІГ у протоколі лікування пацієнтів із невдалою імплантацією значно покращує результативність програми ДРТ. ВВІГ призначається пацієнтам із безпліддям з метою корекції аномальних рівнів прозапальних цитокінів [174]. Частота імплантації складає 34,3% у пацієток, які отримували ВВІГ, і лише 13,7% у пацієнтів без лікування або у групі плацебо, відносний ризик 2,71 (95% ДІ, 1,30–5,62). Застосування ВВІГ було пов'язано зі значно вищим рівнем клінічної вагітності, відносний ризик 1,47 (95% ДІ, 1,19–1,82). Клінічна вагітність траплялась у 60,2% пацієток, які отримували ВВІГ, і у 39,3% – при отриманні плацебо або не лікувались [175].

Наявні дані свідчать, що введення 500 мг/кг ВВІГ до перенесення ембріону та другої аналогічної дози, після реєстрації серцебиття ембріону, підвищують рівень живонародження [173].

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Berestoviy V. O., Mahmood A., Venckivska I. B., Ginzburg V. G., Sokol I. V., Berestoviy O. O., Govsieiev D. O. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медичні перспективи*. 2021. № 26 (1). С. 54–62.
2. Berestoviy V. O., Mahmood A. A., Berestoviy O. O., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. An overview of autoimmunity in implantation failure: a literature review. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. № 74 (3 cz 2). S. 777–783.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження

Робота виконувалася протягом 2019–2021 років у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (ректор університету – д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин), на кафедрі Акушерства, гінекології та післядипломної освіти (завідувач кафедри д.мед.н., професор, Д.О. Говсеєв). Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ (директор – д.мед.н. професор Д.О. Говсеєв) та ТОВ «Медичний центр Materі Clinic» м. Київ (директор – Т.Г. Берестова). Вивчення показників імуноферментного аналізу здійснювалось у медико–лабораторному центрі ТОВ «НДІ «Життя»» (завідувач – д.біо.н., професор П.В. Погрібний).

Дизайн дослідження – проспективне, відкрите, контрольоване дослідження пацієток із безпліддям, яке включало чотири етапи:

I етап досліджень

На першому етапі було проведено проспективне дослідження анамнестичних та клініко–лабораторних даних 106 пацієток із безпліддям, які проходили обстеження та лікування із застосуванням ДРТ у період (вересень 2019 р. – лютий 2021 р.). Встановлення діагнозу «безпліддя», обстеження та лікування проводилось згідно чинних наказів МОЗ України: №787 від 09.09.2013 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько–гінекологічної допомоги в Україні», діючих клінічних протоколів у межах теми.

Для визначення факторів ризику неуспішності імплантації перед ініціацією протоколу ДРТ всі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

– до 1 групи (група порівняння) увійшло 54 пацієнтки, які отримували

лікування за стандартною схемою лікування (контрольована оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер);

– до 2 групи (основна група) увійшло 52 жінки зі стандартною схемою лікування та покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, що включає використання внутрішньовенних імуноглобулінів, аспіріну, низькомолекулярних гепаринів.

II етап досліджень

На другому етапі дослідження було проведено оцінку лікування пацієнток згідно з удосконаленим покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, який включав: аналіз клініко–анамнестичної характеристики та аналіз лабораторних й інструментальних досліджень. За показаннями здійснювались консультації фахівців інших спеціальностей та проводились додаткові інструментальні методи дослідження. До дослідження було залучено 106 жінок, з яких 54 увійшли до 1-ої групи порівняння (середній вік – $34,1 \pm 3,4$ років). До 2-ої – основної групи включено 52 пацієнтки (середній вік – $33,3 \pm 5,4$ років). Відповідно мети та поставлених задач пацієнтів долучали згідно критеріїв включення/виключення.

Критерії включення до дослідження: наявність абсолютного, трубно–перитонеального, ендокринного, маткового, імунологічного безпліддя, наявність інформованої згоди жінки на включення в дослідження.

Критерії виключення з дослідження: чоловічий фактор безпліддя; пацієнтки з: серцево–судинними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями печінки, щитоподібної залози, легень. Жінки, які мали в анамнезі злякисні новоутворення. Респондентки з алкогольною та ніотиною залежністю, когнітивними порушеннями, також з хворобами інших органів та систем, які могли б вплинути на результат дослідження, зокрема, ВІЛ–інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С, гострий інфекційний процес протягом дослідження, тощо.

За необхідності, пацієнтки були оглянуті профільними фахівцями. Жодна пацієнтка не мала протипоказань до методики ДРТ та призначення запропонованої медикаментозної терапії.

Всім пацієнткам з двох груп було проведено:

- Анкетування (додаток А1) для з'ясування скарг, анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації;
- Аналіз акушерсько–гінекологічного анамнезу, а саме: кількість вагітностей, пологів, абортів, мимовільних викиднів, ектопічних вагітностей, початок менархе, регулярність та тривалість менструального циклу, оцінка ступеню гірсутності, кількість ембріотрансферів в анамнезі);
- Фізикальний огляд із вимірюванням маси тіла, зросту та індексу маси тіла;
- Крім загальноклінічного обстеження, всі пацієнтки пройшли гінекологічне дослідження, що включало: огляд зовнішніх статевих органів, шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження за стандартною методикою із визначенням положення, розмірів, щільності, рухливості матки та додатків, глибини склепінь і характеру виділень, проводилась проста та розширена кольпоскопія;
- Лабораторні дослідження із визначенням показників: загального аналізу крові, визначення групи крові та Rh–фактору, загальний аналіз сечі, основних біохімічних показників, коагулограми (фібриноген, АЧТЧ, МНВ, Д–димер), гормонального профілю (АМГ, ФСГ, ЛГ, вільного тестостерону, пролактину, кортизолу, ТТГ, Т3, Т4), показників антифосфоліпідного синдрому фосфоліпідів (IgG, IgM), бета–2–глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового антикоагулянту (скринінгу, підтвердження) проводились у лабораторіях, що ліцензовані МОЗ України;
- Проводилось дослідження рівня антитіл (IgG) до Hsp60, Groel, а також визначався рівень антитіл (IgG) до хламідійного білку теплового шоку 60

(сHсп60), що лягло в основу діагностики трубного блоку за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу.

- Визначення інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, мікоплазмоз, токсоплазмоз, трихомоніаз, уреоплазмоз);
- Визначення наявності морфологічних захворювань (аномалії розвитку органів розвитку репродуктивної системи, аномалії порожнини матки, оваріальна недостатність, синдром Ашермана, ендометріоз, аденоміоз, оваріальні кісти, наявність пельвіо–перитонеальних зрощень, синдром полікістозних яєчників, лейоміома матки, поліп ендометрію);
- Гістологічний аналіз біоптату тканин у разі хірургічного лікування; Інструментальні методи дослідження та/або лікування включали: УЗД, кольпоскопію, гістероскопію, лапароскопію, гістерорезектоскопію, які проводились за стандартними методиками.

III етап досліджень

Виконано оцінку результативності покрокового алгоритму лікувально-діагностичних заходів у пацієнок з безпліддям. Проведено аналіз впливу факторів ризику безпліддя на успішність імплантації. Вивчено діагностичні предиктори невдалої імплантації. Розподіл пацієнок з безпліддям на групи виконувався рандомізовано: шляхом парності чи непарності візиту у кабінет для прегравідарного консультування, так до групи порівняння потрапили непарні візити, до основної – парні. Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

IV етап досліджень

Виконано розробку прогностичних критеріїв виникнення невдалої спроби імплантації, на підставі вивчення клініко–анамнестичних критеріїв, динаміки зміни рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку, гормонального та аутоімунного профілів і результатів інструментальних методів дослідження/лікування. Виконано впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

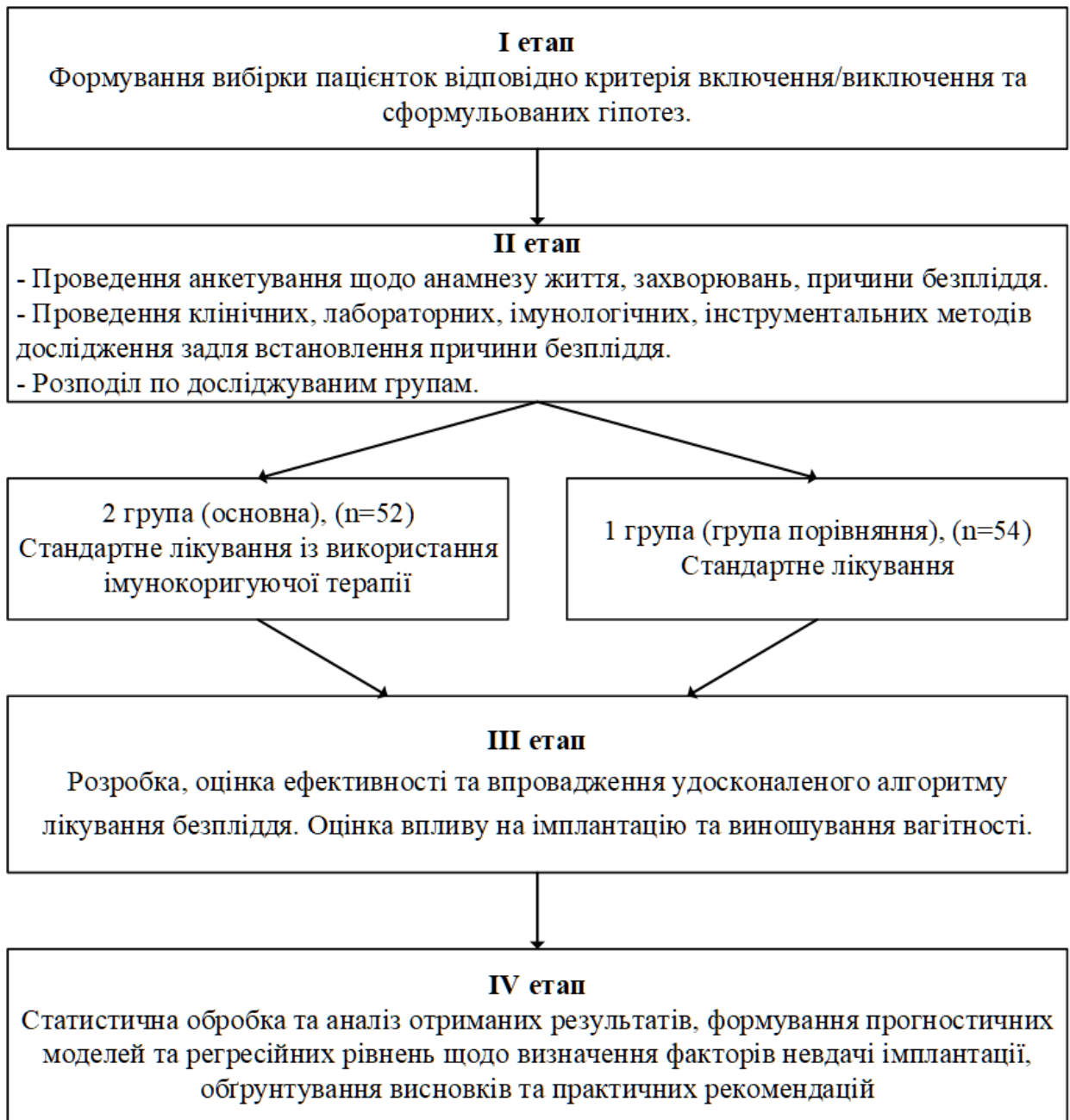


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Організація та проведення досліджень проводились із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1964 – 2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних

випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця протокол №126 від 13.11.2019 року із висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально–етичних норм. Всі процедури, включаючи збір персональних даних, проводились лише після підписання поінформованої добровільної згоди.

2.2. Методи обстеження пацієнток

З метою визначення гінекологічної і соматичної патології проводився збір анамнестичних даних шляхом опитування (додаток А 1). Приділялась особлива увага гінекологічному анамнезу: особливостям менструального циклу, сексуальному анамнезу, гінекологічним захворюванням та втручанням на органах малого тазу. Також оцінювалась кількість вагітностей, наявність невиношування та позаматкових вагітностей. Також було враховано характер безпліддя, його тривалість, методи лікування та кількість програм ДРТ. Всі пацієнтки були оглянуті терапевтом, та за необхідності профільними фахівцями.

Забір цільної крові для визначення рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 та Groel проводили з периферичної вени натще. Забір крові проводився двічі у вакуумні пробірки Vacutainer для отримання сироватки крові і центрифугували протягом 15 хв зі швидкістю 1600 об./хв. Відібрану сироватку розливали в пробірки «Епендорф». Заготовлені зразки заморожували та зберігали в низькотемпературній морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) при $T -70^{\circ}\text{C}$, повторне заморожування чи розморожування не допускались. Подальше одномоментне дослідження всіх зразків проведено за стандартними методиками у суворій відповідності до інструкцій виробника.

Дослідження отриманих рівнів білків та антитіл (IgG) до Hsp60, GroEl та cHsp60 проводили за допомогою непрямого твердофазного імуоферментного

аналізу. На I етапі відбувається адгезія антигена до плоскодонного планшета. Антиген, розчинений у PBS до концентрації 5 мкг/мл розносили 8-ми канальними самплерами у лунки ПВХ (полівінілхлоридного) фірми Nunc (Данія) по 100 мкл/лунку. Далі інкубували антиген на пластику протягом ночі (приблизно 20 годин) при температурі +4 °С. Після цього видаляли антиген, що не зв'язався, із лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку за допомогою натрій-фосфатного буферу (PBS) з 0,1% детергентом Tween-20 (PBST), на шостий раз PBST залишали у лунках. Промивали за допомогою вошера StatFax 2600 (Awareness Technology, США).

На другому етапі відбувається блокування вільних сайтів зв'язування. Стріпи з лунками, заповненими PBST, інкубували протягом ночі (приблизно 20 годин) при температурі +4 °С. Далі видаляли PBST з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST за допомогою StatFax 2600 (Awareness Technology, США).

На третьому етапі відбувається інкубація з первинними та вторинними антитілами. Вносили у відповідні лунки 100 мкл сироватки та інкубували 1 годину при +37 °С. Після інкубації видаляли PBST з антитілами, які не зв'язалися, з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST. У лунки вносили по 100 мкл вторинних кон'югованих антикролячих антитіл (Sigma, США) у розведенні 1:1000.

Видаляли PBST з антитілами, які не зв'язалися, з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST. На останньому етапі імуноферментного аналізу відбувається визначення антитіл. Вносили робочий розчин субстрату (ABTS A1888-5G (Sigma, Canada) – 5 мг; цитратний буфер, рН=4,8 – 2,5 мл; H₂O₂ 60% – 5 мкл; дистильована вода – 7,5 мл) по 100 мкл у одну лунку.

Вимірювали поглинання лунок при довжині хвилі 405 нм без диференційного фільтра з використанням бланка на мікропланшетному рідері Chromate Microplate Reader («Awareness Technology», США) з часом експозиції 10 хвилин.

2.3 Методи лікування пацієнок

В даному дослідженні, після лікування знайденої причини безпліддя, пацієнткам обох груп проводилось запліднення *in vitro*. Протоколом вибору було обрано довгий протокол [176], який включив наступні етапи (рис. 2.2):

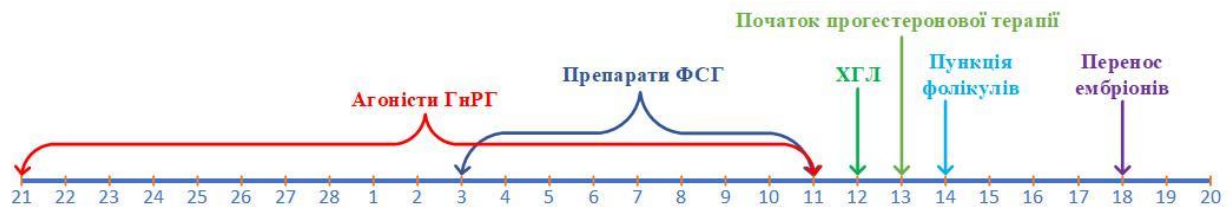


Рис. 2.2. Схема проведення довгого протоколу стимуляції яєчників та запліднення *in vitro*.

1. Введення агоністів ГнРГ внутрішньом'язово починаючи з 20 – 24 дня менструального циклу;
2. На 2 – 5 день наступного менструального циклу, розпочиналась індукція суперовуляції препаратом фолікулостимулюючого гормону;
3. В середньому на 12 день циклу вводився препарат хоріонічного гонадотропіну людини;
4. На 13 день циклу призначалась підтримуюча терапія препаратами прогестерону;
5. На 14 день циклу проводилась пункція яєчників та аспірація ооцитів;
6. Після аспірації ооцитів, оцінки якості та відбору отриманих статевих гамет, проводилась інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїду;
7. Відібрані ембріони після культивування на 18 день були перенесені до порожнини матки;
8. В аспекті проведення лікування безпліддя, настання клінічної вагітності відмічали як успішну імплантацію у двох групах пацієнтів.

Успішність ембріотрансферу, в аспекті вдалої імплантації, визначали за допомогою УЗД. При наявності ембріону у порожнині матки (маткова вагітність), спробу вважали вдалою.

Покроковий алгоритмом лікування

Всі пацієнтки основної групи отримували терапію антиагрегантами (аспірин) [168, 177], антикоагулянтами (еноксапарин) [169, 178] та препарату внутрішньовенних імуноглобулінів класу IgG [175, 179]. Під час проведення дослідження не було відмічено жодного епізоду ускладнення, пов'язаного з проведеною терапією. Запропоноване лікування проводилось в день, після проведеної оваріальної пункції та включало:

- 1) Аспірин 100 мг на добу, перорально, безперервно від дня ембріотрансферу;
- 2) Еноксапарин 0,2 мл. підшкірно, безперервно від дня ембріотрансферу. Пацієнткам проводився інструктаж щодо безпеки, режиму та методу самостійного введення препарату вдома;
- 3) В аспекті передімплантаційної підготовки у день ембріотрансферу проводилась внутрішньовенна інфузія 5%-го розчину внутрішньовенних імуноглобулінів класу IgG. Доза введення складала 400 мг/кг [179]. Попередньо, перед введенням, було виключено: дефіцит IgA в сироватці крові пацієнток, порушену функцію нирок. Щоб мінімізувати можливі ускладнення, препарат вводився у стаціонарі під ретельним контролем швидкості введення та спостереженням вітальних функцій пацієнток [180];
- 4) На 18 день циклу, відповідно до схеми (рис. 2.2) проводився ембріотрансфер.

2.4 Методи статистичної обробки

При проведенні аналізу результатів було використано статистичний пакет EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [181].

Для аналізу кількісних показників проводилась перевірка їх розподілу на нормальність, використано критерій Шапіро–Уїлка. При поданні

результатів для кількісних показників у випадку нормального закону розподілу розраховувалось середнє значення (\bar{X}) та стандартне відхилення ($\pm SD$), а для закону розподілу, відмінного від нормального, розраховувалось медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($QI - QIII$). При поданні якісних показників розраховувалась частота (%) та у разі необхідності 95% вірогідний інтервал (95% ДІ). Для порівняння середніх значень у двох групах для визначення кількісних показників у випадку нормального закону розподілу використано критерій Стьюдента, а у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Манна–Уїтні [182]. Для порівняння якісних показників було використано критерій хі–квадрат або точний критерій Фішера, при порівнянні більше ніж двох груп використано поправку Бонферроні [182]. При проведенні аналізу динаміки зміни кількісних ознак у випадку нормального закону розподілу використано $rANOVA$ (метод дисперсійного аналізу для повторних вимірювань), а у випадку закону розподілу відмінного від нормального використовувався критерій Фрідмана, постеріорні порівняння проводились з урахуванням поправки Бонферроні [182]. Для кількісної оцінки ефективності методів лікування розраховувалась показник відносного ризику (ВР) та його 95% ДІ [182].

Для аналізу зв'язку між кількісними ознаками використані методи кореляційного аналізу, розраховувалась показник рангової кореляції Спірмена. Для аналізу зв'язку ризику невдалої імплантації з факторними ознаками було використано метод побудови однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії [182]. Якість моделей оцінювалась за площею під ROC–кривою ($AUC - Area under the ROC - curve$), розраховувалась 95% ДІ показника [182]. Для кількісної оцінки ступеню впливу факторної ознаки розраховувалась показник відношення шансів (ВШ) та його 95% ДІ [182].

При проведенні аналізу у всіх випадках розрахунки проводились для двосторонньої критичної області, критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Berestoviy V. O., Sokol I. V., Mahmood A. A., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. A prospective study to analyze the specificity of chlamydial heat shock protein (chsp60) antibodies to diagnose tubal infertility. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. 7№ 4 (2). S. 184–189.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО–СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ АНТРОПОМЕТРІЇ ТА АКУШЕРСЬКО–ГІНЕКОЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

Під час визначення причин безпліддя серед обстежених нами пацієнток (n=106), розподілення відбулось наступним чином: ендокринологічний фактор (в тому числі порушення овуляції) – 58,5%, морфо-анатомічні причини – 50,94%, трубний фактор – 23,58%, аутоімунний фактор – 14,15%. В подальшому було проведено визначення впливу факторних ознак на процес імплантації.

З метою визначення факторів впливу, а саме антропометричних та даних акушерсько–гінекологічного анамнезу, проведено аналіз і дана оцінка щодо виникнення безпліддя у жінок 1 та 2 групи спостереження. В таблиці 3.1 представлено значення показників: віку, зросту, маси тіла, індексу маси тіла, менархе, тривалості менструального циклу, тривалості менструації, бали гірсутності, коїтусу у двох групах. В Таблицях $\bar{X} \pm SD$ (Norm.distr.) або Me (QI–QIII) (No Norm.distr.)

У ході дослідження не було виявлено відмінності між групами за показниками віку, зросту, маси тіла, індексу маси тіла, менархе, тривалості менструації, коїтусу в двох групах пацієнток ($p > 0,05$). Тривалість менструального циклу у пацієнток 1 групи склала, в середньому, 31 добу (26 – 34 доби), а у пацієнток 2 групи – 28 діб (27 – 28,5 діб), $p = 0,026$. Ступінь вираженості гірсутизму у пацієнток 1 групи склала, в середньому, 5 балів (3–7 балів), а у пацієнток 2 групи – 4 бали (2,5 – 3,5 балів), $p = 0,019$.

Аналіз отриманих даних свідчить, що середні значення факторних ознак у пацієнток із безпліддям, згідно отриманих нами даних, знаходяться в межах норми. Для подальшого аналізу впливу факторних ознак на ризик виникнення невдалої імплантації необхідно враховувати ступінь вираженості гірсутизму,

а також тривалість менструального циклу, оскільки ці факторні ознаки є відмінними у двох групах.

Таблиця 3.1

**Антропометричні показники та дані гінекологічного анамнезу
обстежених пацієнток.**

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значимості відмінності, p=
Вік, роки	34,1±3,4	33,3±5,4	0,361
Зріст, см	166,4±7,5	165,1±5,7	0,322
Маса тіла, кг	69 (54 – 82)	65 (56,5 – 73)	0,493
Індекс маси тіла	24,6 (20,8 – 27,1)	23,8 (20,5 – 26,0)	0,702
Менархе, вік	14 (12 – 15)	13 (12 – 14)	0,772
Тривалість менструального циклу, дні	31 (26 – 34)	28 (27 – 28,5)	0,026
Тривалість менструації, дні	5 (4 – 6)	5 (4 – 5)	0,277
Бали гірсутності	5 (3 – 7)	4 (2,5 – 5)	0,019
Коїтус, раз/тиждень	3 (2 – 4)	2,5 (2 – 3,5)	0,239

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), критерій Манна–Уїтні (закон розподілу відмінний від нормального).

Для подальшої оцінки наявності відмінностей між групами 1 та 2 було проаналізовано наступні фактори акушерсько–гінекологічного анамнезу: кількість вагітностей, паритет, кількість штучних абортів, кількість завмерлих вагітностей та викиднів, кількість ектопічних вагітностей, регулярність менструального циклу, наявність менорагії, перенесені оперативні втручання (лапароскопії, гістероскопії, лапаротомії), а також кількість ембріотрансферів в анамнезі (табл. 3.2).

В результаті аналізу факторних ознак у жінок 1 та 2 груп, не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Зокрема, варто зауважити, що у 28 (51,85%) пацієнток 1 групи та 27 (51,92%) – 2 групи не мали вагітності в анамнезі, а отже страждали первинним безпліддям, 26

(48,14%) та 25 (48,07%) респонденток 1 та 2 групи мали вторинне безпліддя. Жодна з пацієток 1 групи не народжували, проте 3 (5,8%) пацієнтки 2 групи мали одні пологи в анамнезі.

Таблиця 3.2

Акушерсько-гінекологічний анамнез обстежених пацієток

Показник		Група 1, (n=54)	Група 2, (n=52)	Відмінність, р=
Вагітність	0	28 (51,85)	27 (51,92)	0,933
	1	9 (16,7)	8 (15,4)	
	2	5 (9,3)	8 (15,4)	
	3	9 (16,7)	7 (13,5)	
	4	1 (1,9)	1 (1,9)	
	6	2 (3,7)	1 (1,9)	
Паритет	0	54 (100,0)	49 (94,2)	0,115
	1	0 (0,0)	3 (5,8)	
Штучний аборт	0	40 (74,1)	46 (88,5)	0,268
	1	8 (14,8)	3 (5,8)	
	2	5 (9,3)	2 (3,8)	
	3	1 (1,9)	1 (1,9)	
Завмерла вагітність, викидень	0	36 (66,7)	37 (71,2)	0,673
	1	11 (20,4)	10 (19,2)	
	2	3 (5,6)	3 (5,8)	
	3	1 (1,9)	1 (1,9)	
	4	2 (3,7)	0 (0,0)	
	5	1 (1,9)	0 (0,0)	
Ектопічна вагітність	0	47 (87,0)	41 (78,8)	0,366
	1	6 (11,1)	6 (11,5)	
	2	1 (1,9)	4 (7,7)	
	3	0 (0,0)	1 (1,9)	
Регулярність циклу	Так	39 (72,2)	41 (78,8)	0,501
	Ні	15 (27,8)	11 (21,2)	
Менорагія	Так	11 (20,4)	8 (15,4)	0,615
	Ні	43 (79,6)	44 (84,6)	
Лапароскопія в анамнезі	Так	23 (42,6)	22 (42,3)	>0,999
	Ні	31 (57,4)	30 (57,7)	
Гістероскопія в анамнезі	Так	14 (25,9)	12 (23,1)	0,822
	Ні	40 (74,1)	40 (76,9)	
Лапаротомія в анамнезі	Так	6 (11,1)	7 (13,5)	0,773
	Ні	48 (88,9)	45 (86,5)	
Ембріотрансфер в анамнезі	0	30 (55,6)	30 (57,7)	0,999
	1	9 (16,7)	8 (15,4)	
	2	11 (20,4)	10 (19,2)	
	3	3 (5,6)	3 (5,8)	
	4	1 (1,9)	1 (1,9)	

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано точний критерій Фішера або критерій χ^2 -квадрат (для трьох і більше градацій ознаки).

Наведені нами дані свідчать, що обстежені жінки не мали відмінностей,

окрім вираженості гірсутності та тривалості менструального циклу, а отже отримані дані є репрезентативними для дослідження клінічної значущості покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Після проведення лікування у пацієнок 1 групи не досягнуто результату у 29 (53,7%) випадках, у 2 групі респонденток – у 21 (40,4%) випадку. Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії на вибірці 106 пацієнок. При цьому випадок ($Y=1$, не досягнуто успіху) спостерігався у 50 пацієнок, не випадок ($Y=0$, пацієнтка завагітніла) – 56 пацієнок.

В таблиці 3.3 наведено результати аналізу 20 показників.

Таблиця 3.3

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Вік, роки	0,102±0,046	0,028	1,11 (1,01–1,21)
Зріст, см	-0,019±0,029	0,509	–
Маса тіла, кг	-0,010±0,013	0,424	–
Індекс маси тіла	-0,038±0,043	0,383	–
Менархе, вік	0,18±0,13	0,168	–
Тривалість менструального циклу, дні	-0,017±0,046	0,708	–
Тривалість менструації, дні	0,10±0,15	0,493	–
Бали гірсутності	0,005±0,099	0,960	–
Коїтус, раз/тиждень	0,23±0,14	0,106	–
Вагітності	0,18±0,14	0,194	–
Паритет	-20±1000	3 з однією вагітністю	Всі успішні
Штучні аборти	0,12±0,49	0,691	–
Завмерлі вагітності або викидні	0,38±0,21	0,073	–
Ектопічні вагітності	-0,09±0,34	0,789	–
Регулярність циклу	0,15±0,45	0,739	–
Менорагія	-0,25±0,51	0,626	–
Лапароскопія в анамнезі	0,28±0,39	0,485	–
Гістероскопія в анамнезі	0,15±0,45	0,739	–
Лапаротомія в анамнезі	0,30±0,59	0,608	–
Ембріотрансфер в анамнезі	-0,00±0,18	0,986	–

Отримані результати в ході дослідження свідчать про відсутність впливу антропометричних даних, факторів менструального анамнезу, гірсутизму, анамнезу вагітностей, ембріотрансферів, а також попередніх хірургічних втручань на виникнення безпліддя. Завмерлі вагітності та викидні в анамнезі є можливим фактором виникнення безпліддя, проте в ході дослідження не було виявлено статистичної значущості ($p=0,073$). При проведенні аналізу виявлено зв'язок ($p=0,028$) ризику невдалої імплантації з віком пацієнток, при зростанні віку ризик збільшувався, $ВШ = 1,11$ (95% ДІ 1,01–1,21) на кожен рік.

Для виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Значущі ознаки виділені методом покрокового включення/виключення. Було виділено 7 значущих ознак: метод лікування, вік, зріст, бали гірсутності, викидні та завмерлі вагітності, коїтус. Семифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі (рис. 3.1) $AUC = 0,74$ (95% ДІ 0,65–0,82), що свідчить про середнього ступеня вираженості зв'язок ризику невдалої імплантації з вищеперерахованими факторами.

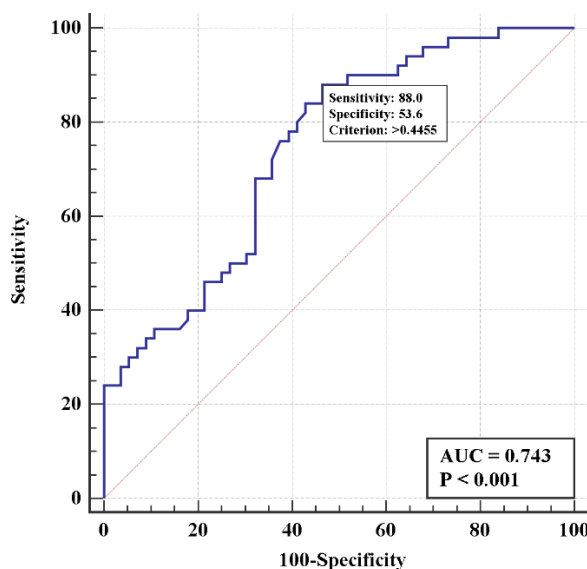


Рис. 3.1. Крива операційних характеристик 7-и факторної моделі прогнозування ризику невдалої імплантації. В таблиці 3.4 наведено результати аналізу багатофакторної моделі.

Таблиця 3.4

**Семифакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику
невдалої імплантації**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Вік	0,19±0,07	0,009	1,11 (1,01–1,21)
Зріст	-0,016±0,06	0,006	0,85 (0,76–0,96)
Менархе	0,30±0,19	0,121	–
Гірсутність	-0,25±0,16	0,112	–
Коїтус	0,54±0,21	0,012	1,71 (1,12–2,60)
Викидні та завмерлі вагітності	0,34±0,22	0,121	–
Група 2 vs Група 1	-0,99±0,50	0,049	0,37 (0,14–0,99)

При проведенні аналізу (табл. 3.4) виявлено зростання ризику невдалої імплантації з віком пацієнтки ($p=0,009$), ВШ = 1,11 (95% ДІ 1,01–1,21) на кожен рік (при стандартизації за іншими факторами ризику). Зі збільшенням зросту пацієнтки ризик невдалої імплантації знижується ($p=0,006$), ВШ = 0,85 (95% ДІ 0,76–0,96) на кожен сантиметр (при стандартизації за іншими факторами ризику). Виявлено зростання ризику невдалої імплантації зі збільшенням кількості статевих актів на тиждень ($p=0,012$), ВШ = 1,71 (95% ДІ 1,12–2,60) на кожен одиницю (при стандартизації за іншими факторами ризику). При стандартизації за іншими факторними ознаками ризик невдалої імплантації при використанні покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів є нижчим ($p=0,049$), ВШ = 0,37 (95% ДІ 0,14–0,99) у порівнянні із стандартним лікуванням.

Таким чином обстеження 106 пацієнток виявило, що безпліддя настало внаслідок: ендокринологічного фактору (в тому числі порушення овуляції) у 58,5%, морфо-анатомічних причин у 50,9%, трубного фактору у 23,6%, аутоімунного фактору – 14,2% жінок. Зокрема, варто зауважити, що у 28 (51,85%) пацієнток 1 групи та 27 (51,92%) – 2 групи не мали вагітності в анамнезі, а отже страждали первинним безпліддям, 26 (48,14%) та 25 (48,07%)

респонденток 1 та 2 групи мали вторинне безпліддя. Жодна з пацієток 1 групи не народжували, проте 3 (5,8%) пацієтки 2 групи мали одні пологи в анамнезі. Після проведення лікування у пацієток 1 групи не досягнуто результату у 29 (53,7%) випадках, у 2 групі респонденток – у 21 (40,4%) випадку. Аналіз виявив зв'язок ($p=0,028$) ризику невдалої імплантації з віком пацієток, при зростанні віку ризик збільшувався, ВШ = 1,11 (95% ДІ 1,01–1,21) на кожен рік. За результатами наших досліджень виділено 7 значущих ознак: метод лікування, вік, зріст, бали гірсутності, викидні та завмерлі вагітності, коїтус. Зі збільшенням зросту пацієтки виявлено зниження ризику невдалої імплантації з ($p=0,006$), ВШ = 0,85 (95% ДІ 0,76–0,96) на кожен сантиметр. Нами виявлено зростання ризику невдалої імплантації зі збільшенням кількості статевих актів на тиждень ($p=0,012$), ВШ = 1,71 (95% ДІ 1,12–2,60) на кожен одиницю. Так, при використанні покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів ризик невдалої імплантації є нижчим ($p=0,049$), ВШ = 0,37 (95% ДІ 0,14–0,99) у порівнянні із стандартним лікуванням.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Берестовий В. О., Булавченко Ю. О., Сігунов О. Г., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал здоров'я жінки*. 2021. № 157 (1). С. 12–18.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ АУТОІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРУШЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ

4.1 Вплив антифосфоліпідних антитіл на порушення імплантації

Антифосфоліпідний синдром (АФС) або наявність антифосфоліпідних антитіл (аАТ) можуть впливати на втрату вагітності. Однак, також відомо, що наявність аАТ впливає на імплантацію, плацентацию та ранній ембріональний розвиток, що представляє собою безпліддя. Вплив аАТ на бета-2-глікопротеїн може призводити до розпаду молекул адгезії фосфоліпідів між різними елементами трофобласта. Загалом аАТ та вовчаковий антикоагулянт причетні до розвитку РНІ через підвищення протромботичних ефектів системи гемостазу [183].

Наступним кроком в ході дослідження було обстеження пацієнток для виявлення АФС шляхом визначення антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового антикоагулянту (скринінгу, підтвердження) (табл. 4.1).

За результатами дослідження не було виявлено відмінностей між групами пацієнток за показниками рівнів антитіл (АТ) до фосфоліпідів (IgG), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінгу, підтвердження) в обох групах обстежених жінок ($p > 0,05$). Відмінними у двох групах був рівень АТ до бета-2-глікопротеїну IgM у пацієнток 1 групи, що склав, в середньому 9,42 од/мл (5,86 од/мл – 12,35 од/мл), а у пацієнток 2 групи – 7,23 од/мл (3,14 од/мл – 10,58 од/мл), $p = 0,015$. Для подальшого аналізу цю відмінність було враховано.

Патогенетичний механізм, що пояснює, як аАТ впливають на розвиток безпліддя, ще не до кінця вивчений. Деякі автори вважають, що аАТ можуть змінити розвиток ооциту після його секреції у фолікулярну рідину, оскільки гамети перед імплантацією не контактують з материнською кров'ю [184].

Таблиця 4.1

Визначення маркерів антифосфоліпідного синдрому

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значимості відмінності, p=
aAT (IgG), од/мл	8,42 (4,86–11,35)	6,71 (4,11–9,73)	0,106
aAT (IgM), од/мл	9,42 (5,86–12,35)	7,23 (3,14–10,58)	0,015
АТ до бета–2–глікопротеїну (IgG), од/мл	24,98 (16,68–31,81)	24,4 (13,48–33,13)	0,877
АТ до бета–2–глікопротеїну (IgM), од/мл	23,73 (13,35–32,26)	25,52 (16,78–32,51)	0,259
Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с	41,16 (35,54–45,80)	41,12 (34,61–46,07)	0,957
Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с	40,16 (34,54–44,80)	39,57 (34,24–44,19)	0,742

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано критерій Манна–Уїтні (закон розподілу відмінний від нормального).

Альтернативна теорія спирається на той факт, що антитіла впливають на децидуалізацію ендометрію, ставлячи під загрозу імплантацію. Децидуалізація – це перетворення стромальних фібробластів ендометрію в спеціалізовані секреторні клітини, які забезпечують живильний та імунодефіцитний матрикс, який є важливим для імплантації ембріона та розвитку плаценти. Дослідження *in vitro* також спостерігали зв'язок між aAT і ендотеліальними клітинами ендометрію, що погіршує ангиогенез [185, 186].

Для клінічного розуміння впливу факторів, пов'язаних ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії (табл. 4.2).

При проведенні аналізу не виявлено зв'язку ризику невдалої імплантації з показниками рівнів антитіл (АТ) до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета–2–глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінгу,

підтвердження) у двох групах пацієток ($p > 0,05$). Варто зауважити, що для всебічного розуміння впливу АФС на процес імплантації було досліджено стан прокоагуляційної системи гемостазу.

Таблиця 4.2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
аАТ (IgG), од/мл	0,054±0,054	0,318	–
аАТ (IgM), од/мл	0,050±0,049	0,311	–
АТ до бета–2–глікопротеїну (IgG), од/мл	0,004±0,020	0,818	–
АТ до бета–2–глікопротеїну (IgM), од/мл	0,004±0,020	0,852	–
Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с	0,029±0,034	0,404	–
Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с	0,036±0,037	0,326	–

Таким чином, наявність аАТ та/або АФС під час встановлення факторів безпліддя є важливими компонентами алгоритму діагностичного пошуку причини безпліддя та звичного невиношування. Однак, виходячи з отриманих нами даних, наявність аАТ не впливає на процес імплантації, а також на проведення лікування безпліддя.

4.2 Стан прокоагуляційної системи гемостазу у пацієток із безпліддям

Порушення коагуляції, а саме виникнення гіперкоагуляційного стану, є патологічним субстратом який лежить в основі будь-якої запальної реакції в організмі людини. Зміни в системі комплементу можуть сприяти тромбозу, викликаному аАТ, а фактори згортання можуть активувати каскад комплементу [187]. Патолофізіологія тромбозів, пов'язаних з АФС, відрізняється

від інших відомих станів гіперкоагуляції. При АФС тромбоутворення може виникати практично у всіх судинах, в артеріях і венах, а також судинах мікроциркуляції. Наявність аАТ здатна перешкоджати практично всім відомих гомеостатичним реакціям [188]. Результує така реакція підвищенням утворенням тромбів, а у пацієнтів із безпліддям – порушенням імплантації. Враховуючи цей факт, наступним кроком в ході дослідження була оцінка основних параметрів прокоагуляційної системи гемостазу у жінок 1 та 2 груп (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Стан системи гемостазу у обстежених жінок

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значимості відмінності, p
Фібриноген, г/л	2,7 (2,3 – 3,5)	2,75 (2,1 – 3,2)	0,214
АЧТЧ, с	29,35 (26,6 – 31,6)	29,35 (26,9 – 32,45)	0,546
МНВ	1 (1 – 1,1)	1,5 (0,950 – 1,06)	0,252
Д–димер, мг/л	0,406 (0,285 – 0,461)	0,305 (0,195 – 0,41)	0,005

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано критерій Манна–Уїтні (закон розподілу відмінний від нормального).

Так, показники системи гемостазу у обстежених жінок знаходились в межах норми, відповідно до референтних значень. У ході дослідження не було виявлено відмінностей між групами за показниками фібриногену, АЧТЧ, МНВ ($p > 0,05$). Значення показника Д–димеру у пацієток 1 групи складала, в середньому, 0,406 мг/л (0,285 мг/л – 0,461 мг/л), а у пацієток 2 групи – 0,305 мг/л (0,195 мг/л – 0,41 мг/л), $p = 0,005$. Таким чином, не було виявлено відмінностей, окрім значення Д–димеру, між основними показниками коагуляційного профілю пацієток обох груп. Відмінність значення Д–димеру між двома групами було враховано під час аналізу впливу системи гемостазу на виникнення безпліддя.

Для виявлення факторів, пов'язаних з ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних та багатфакторних моделей логістичної регресії. В таблиці 4.4 наведено результати аналізу

показників фібриногену, АЧТЧ, МНВ, Д–димеру в обох групах (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Фібриноген, г/л	$-0,26 \pm 0,31$	0,410	–
АЧТЧ, с	$-0,053 \pm 0,056$	0,344	–
МНВ	$-2,7 \pm 2,1$	0,194	–
Д–димер, мг/л	$-0,97 \pm 0,043$	1,27	–

При проведенні однофакторного аналізу і в рамках багатофакторної моделі логістичної регресії, не виявлено зв'язку ризику невдалої імплантації з аналізованими показниками системи гемостазу ($p > 0,05$).

Так у ході дослідження було виявлено, що показники коагулограми, досліджені на прегравідарному етапі, не впливають а ні на ризик виникнення безпліддя, а ні на успішність лікування безпліддя.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Берестовий В. О., Мартич А. М., Сокол І. В., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2021. № 88 (4). С. 14–18.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ НА ПРОЦЕС ІМПЛАНТАЦІЇ

Для фізіологічного процесу імплантації необхідна адаптація материнської ендокринної системи. Діалог між бластоцистою, ендометрієм та материнським організмом знаходиться під прямим впливом гормональної системи контролем стероїдних гормонів. Гормональні причини жіночого безпліддя можуть бути результатом дисфункції вісі гіпоталамус–гіпофіз–яєчник, периферичних залоз внутрішньої секреції, неендокринних органів або порушення обміну речовин [189]. Такі порушення в організмі жінки у секреції стероїдів і зміни у гормон–регульованій експресії різних мембранних, внутрішньоклітинних та позаклітинних факторів, безсумнівно, стимулюють несприятливі наслідки для сприйнятливості ендометрія, що є критичним наслідком для імплантації з подальшим впливом на ранні та пізні терміни розвитку ембріона [190]. Окрім того, використання допоміжних репродуктивних технологій та ембріотрансфер можуть змінити біологічні властивості ембріону [191]. Враховуючи останнє, наступним кроком в ході дослідження було визначення ендокринного інтерфейсу шляхом визначення рівнів гормонів у сироватці крові, які впливають на фертильність (табл. 5.1).

В результаті аналізу отриманих значень рівнів гормонів виявлено відмінність між групами у рівні вільного тестостерону, який склав у середньому у пацієток 1 групи – 4,05 пг/мл (1,31 пг/мл – 4,98 пг/мл), а у пацієток 2 групи – 4,48 пг/мл (2,7 пг/мл – 8,25 пг/мл), $p=0,025$. Подальший аналіз не виявив відмінностей між групами за показниками антимюлерового гормону, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, кортизолу, тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину в основній групі та групі порівняння ($p>0,05$). Так, рівні гормонів у досліджуваних групах не відрізнялись, окрім рівня вільного тестостерону. В

подальшому аналізі цю відмінність було враховано.

Таблиця 5.1

Значення рівнів гормонів у обстежених пацієнток

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значимості відмінності, p
АМГ, нг/мл	1,325 (0,71 – 2,03)	1,425 (0,92 – 2,05)	0,615
ФСГ, мМО/мл	18,48 (5,65 – 21,56)	11,525 (8,19 – 18,65)	0,473
ЛГ, мМО/мл	7,86 (4,83 – 10,34)	7,115 (4,37 – 9,41)	0,435
Тестостерон, пг/мл	4,05 (1,31 – 4,98)	4,48 (2,7 – 8,25)	0,025
Пролактин, нг/мл	14,695 (9,22 – 19,21)	15,07 (9,275 – 19,8)	0,658
Кортизол, мкг/дл	12,64 (8,97 – 15,66)	12,42 (8,795 – 15,38)	0,684
ТТГ, мкМО/мл	2,24 (1,71 – 3,54)	2,375 (1,19 – 3,34)	0,615
Т3, пг/мл	3,145 (2,5 – 3,55)	3,285 (2,56 – 3,875)	0,546
Т4, нг/дл	1,37 (1,15 – 1,56)	1,34 (1,11 – 1,53)	0,475

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано критерій Манна–Уїтні (закон розподілу відмінний від нормального).

Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
АМГ	0,61±0,27	0,027	1,83 (1,07–3,14)
ФСГ	-0,014±0,024	0,558	–
ЛГ	0,035±0,064	0,583	–
Тестостерон	-0,091±0,067	0,176	–
Пролактин	0,006±0,034	0,849	–
Кортизол	0,015±0,052	0,779	–
ТТГ	0,02±0,17	0,915	–
Т3	0,14±0,28	0,612	–
Т4	1,00±0,85	0,242	–

При проведенні аналізу виявлено зв'язок ($p=0,027$) ризику невдалої імплантації з рівнем антимюлерового гормону пацієток, при зростанні АМГ ризик збільшується, ВШ = 1,83 (95% ДІ 1,07–3,14) на кожний 1 нг/мл. Дане дослідження має деякі обмеження, оскільки в клінічній практиці АМГ використовується для діагностики та лікування пацієток із виснаженням оваріального резерву [192]. Однак, в дійсному дослідженні в аспекті діагностичного пошуку фактору, що призвів до безпліддя, всі пацієнтки були обстежені на предмет оцінки оваріального резерву. Відповідно, показання до застосування ДРТ включали не тільки ізольовану наявність оваріального дефіциту, а й інші фактори безпліддя. Подібні результати отримано Gomez R. та ін., автори в ході проведеного дослідження виявили кращу результативність використання ДРТ у жінок із низьким рівнем АМГ [193]. Так, респондентки із виснаженим оваріальним резервом або негативним прогнозом можуть демонструвати високий рівень розвитку бластоцисти високої якості під час проведення ДРТ. Цей результат позитивно корелює зі збільшенням рівня гонадотропінів під час лікування, що суперечить підходам лікування пацієток із більшою кількістю зрілих фолікулів [194].

Наступним кроком, для виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Значимі ознаки виділені методом покрокового включення/виключення. Нами виділено 4 значимих ознаки: сироватковий вміст АМГ, вільного тестостерону, Т3, Т4. Чотирьохфакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі (рис. 5.1) $AUC = 0,69$ (95% ДІ 0,60–0,78), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку між ризиком невдалої імплантації та сироватковим вмістом АМГ і вільним тестостероном, а також Т3, Т4.

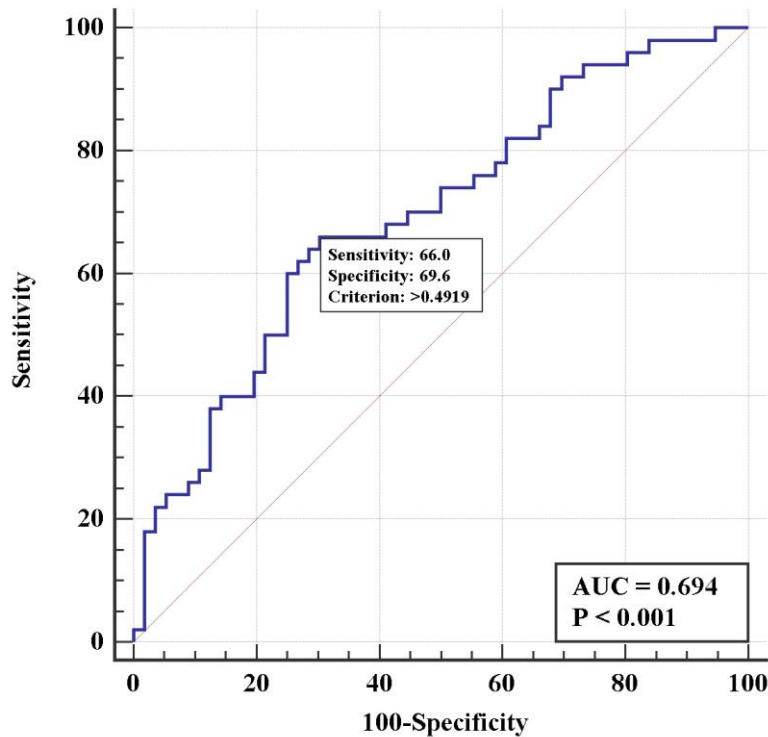


Рис. 5.1 Крива операційних характеристик 4-и факторної моделі прогнозування ризику невдалої імплантації.

В таблиці 5.3 наведено результати аналізу чотирьохфакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації.

Таблиця 5.3

Аналіз чотирьохфакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
АМГ	$0,76 \pm 0,30$	0,011	2,14 (1,19–3,83)
Тестостерон	$-0,13 \pm 0,07$	0,077	–
T3	$-0,60 \pm 0,36$	0,091	–
T4	$2,04 \pm 1,06$	0,054	7,7 (1,0–61,3)

При проведенні аналізу виявлено зростання ($p=0,011$) ризику невдалої імплантації з рівнем АМГ пацієток, при зростанні АМГ ризик збільшується,

ВШ = 2,14 (95% ДІ 1,19–3,83) на кожну 1 нг/мл. при стандартизації за іншими факторами ризику. Отримані в ході аналізу результати свідчать про вплив ендокринної системи на процес імплантації у ході використання ДРТ. При лікуванні пацієнтів зі змішаними факторами безпліддя, високі значення АМГ можуть мати прогностично гірші результати успішності щодо досягнення клінічної вагітності.

Таким чином, проведений аналіз виявив зростання ($p=0,011$) ризику невдалої імплантації з рівнем АМГ пацієток, при збільшенні якого ризик збільшується, ВШ = 2,14 (95% ДІ 1,19–3,83) на кожну 1 нг/мл. Так, при лікуванні пацієнтів зі змішаними факторами безпліддя, високі значення АМГ можуть мати прогностично гірші результати успішності щодо досягнення клінічної вагітності. Нами виділено 4 значимих ознаки: сироватковий вміст АМГ, вільного тестостерону, Т3, Т4. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,69$ (95% ДІ 0,60–0,78), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку між ризиком невдалої імплантації та вищезгаданими факторами.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Berestovyi V. O., Mahmood A., Martych A. M., Prylutska A. B., Berestovy O. O., Govsieiev D. O. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021. № 62. P. 14–21.

РОЗДІЛ 6

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO

6.1 Вплив інфекційно–запальних факторів на успішність лікування

Запальні захворювання органів малого тазу включають інфікування та запалення верхніх і нижніх відділів статевих шляхів (ендометрій, маткові труби, яєчники та очеревину малого тазу), а пошкодження тканин, спричинені інфекцією та запаленням, можуть призвести до безпліддя. Оскільки фактори запалення можуть впливати на репродуктивні органи практично на кожному рівні, в ході дослідження було дотримано анатомічного підходу при розгляді зв'язку перенесеної інфекції з безпліддям.

Наступним етапом в ході дослідження був аналіз перенесених інфекцій, що можуть призводити до запалення органів малого тазу. Вагомий внесок у виявлення хламідійного «сліду» було зроблено шляхом дослідження вмісту антитіл (IgG) до хламідійного білку теплового шоку 60 (cHsp60), що лягло в основу діагностики трубного блоку. В таблиці 6.1 представлені значення інтегральних показників (0 – відсутність ознаки, 1 – присутність ознаки) серологічного аналізу вмісту АТ до збудників хламідіозу (*Chlamydia trachomatis*), мікоплазмозу (*Mycoplasma hominis*), токсоплазмозу (*Toxoplasma gondii*), трихомоніазу (*Trichomonas vaginalis*), уреаплазмозу (*Ureaplasma urealyticum*) в двох групах.

В результаті аналізу отриманих даних нами не було виявлено відмінностей між групами за показниками перенесеного хламідіозу, мікоплазмозу, токсоплазмозу, трихомоніазу, уреаплазмозу ($p > 0,05$). Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. В таблиці 6.2 наведено результати однофакторного аналізу для

представлених показників.

Таблиця 6.1

Перенесені ІПСШ та умовно-патогенної мікрофлори у обстежених пацієнток, абс. (%)

Факторна ознака		Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значимості відмінності, p
Chlamydia trachomatis	0	35 (64,8)	35 (67,3)	0,839
	1	19 (35,2)	17 (32,7)	
Mycoplasma hominis	0	42 (77,8)	41 (78,8)	>0,999
	1	12 (22,2)	11 (21,2)	
Toxoplasma gondii	0	45 (83,3)	44 (84,6)	>0,999
	1	9 (16,7)	8 (15,4)	
Trichomonas vaginalis	0	48 (88,9)	49 (94,2)	0,489
	1	6 (11,1)	3 (5,8)	
Ureaplasma urealyticum	0	45 (83,3)	42 (80,8)	0,803
	1	9 (16,7)	10 (19,2)	

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано точний критерій Фішера.

Таблиця 6.2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Chlamydia trachomatis	0,68±0,42	0,101	—
Mycoplasma hominis	0,26±0,47	0,587	—
Toxoplasma gondii	0,85±0,55	0,121	—
Trichomonas vaginalis	0,37±0,70	0,600	—
Ureaplasma urealyticum	0,79±0,52	0,129	—

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику невдалої імплантації з наявністю перенесеного хламідіозу, мікоплазмозу, токсоплазмозу, трихомоніазу, уреаплазмозу ($p > 0,05$). Враховуючи останнє,

наступним в ході дослідження проаналізовано вплив структурних змін ОМТ на успішність штучного запліднення.

Отже, проведений нами аналіз не виявив зв'язку ризику невдалої імплантації з наявністю перенесеного хламідіозу, мікоплазмозу, токсоплазмозу, трихомоніазу, уреоплазмозу. Однак, інфекція, що викликає хронічну запальну реакцію в органах малого тазу (ОМТ), може призводити до утворення морфологічного субстрату порушення імплантації. Зокрема запальна теорія порушення імплантації лежить в основі патогенезу виникнення гідросальпінксу, синдрому Ашермана, ендометріозу тощо.

6.2 Вплив морфологічних змін органів малого тазу та їх хірургічна корекція в аспекті успішності лікування

Вроджена та набута морфологічна патологія ОМТ формують гормон-функціональний фактор безпліддя у пацієнок, що намагаються завагітніти. У більшості випадків такі стани залишаються безсимптомними, і іноді причина може залишатись непоміченою при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні та передбачає необхідність використання ендоскопічних лікувально-діагностичних методів [165]. В доповнення до хірургічного лікувально-діагностичного методу проведено гістологічний аналіз патологічно-зміненої тканини, дані занесені до таблиці 6.3.

При проведенні порівняльного аналізу не було виявлено відмінностей між групами за всіма показниками ($p > 0,05$).

Для виявлення факторів, пов'язаних з ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. В таблиці 6.4 наведено результати однофакторного аналізу для показників структурних змін ОМТ, а саме наявність: маткових та внутрішньоматкових аномалій, синдрому Ашермана, ендометріозу, аденоміозу, оваріальних кіст, злук у малому тазу, синдрому полікістозних яєчників, лейоміоми матки, поліпу ендометрію, лапаро- та гістероскопію в

анамнезі, гідросальпінксу, хронічного ендометриту, дистрофії ендометрію ангіолейоматозу.

Таблиця 6.3

**Морфологічні зміни ОМТ, їх хірургічна корекція та результат
гістологічних досліджень (абс., %)**

Факторна ознака		Група 1, абс., %	Група 2, абс., %	Рівень значимості відмінності, p
Маткові аномалії	0	37 (68,5)	35 (67,3)	>0,999
	1	17 (31,5)	17 (32,7)	
Аномалії порожнини матки	0	20 (37,0)	18 (34,6)	0,841
	1	34 (63,0)	34 (65,4)	
Синдром Ашермана	0	49 (90,7)	48 (92,3)	>0,999
	1	5 (9,3)	4 (7,7)	
Ендометріоз	0	45 (83,3)	44 (84,6)	>0,999
	1	9 (16,7)	8 (15,4)	
Аденоміоз	0	46 (85,2)	43 (82,7)	0,795
	1	8 (14,8)	9 (17,3)	
Оваріальні кісти	0	48 (88,9)	45 (86,5)	0,773
	1	6 (11,1)	7 (13,5)	
Злуки в малому тазу	0	49 (90,7)	47 (90,4)	>0,999
	1	5 (9,3)	5 (9,6)	
Синдром полікістозних яєчників	0	45 (83,3)	42 (80,8)	0,803
	1	9 (16,7)	10 (19,2)	
Лейоміома матки	0	46 (85,2)	43 (82,7)	0,795
	1	8 (14,8)	9 (17,3)	
Поліп ендометрію	0	33 (61,1)	28 (53,8)	0,556
	1	21 (38,9)	24 (46,2)	
Лапароскопія	0	38 (70,4)	36 (69,2)	>0,999
	1	16 (29,6)	16 (30,8)	
Гістерорезектоскопія	0	16 (29,6)	15 (28,8)	>0,999
	1	38 (70,4)	37 (71,2)	
Гідросальпінкс	0	42 (77,8)	41 (78,8)	>0,999
	1	12 (22,2)	11 (21,2)	
Хронічний ендометрит	0	38 (70,4)	35 (67,3)	0,835
	1	16 (29,6)	17 (32,7)	
Дистрофія ендометрію	0	25 (46,3)	26 (50,0)	0,846
	1	29 (53,7)	26 (50,0)	
Ангіолейоматоз	0	35 (64,8)	35 (67,3)	0,839
	1	19 (35,2)	17 (32,7)	

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано точний критерій Фішера.

Таблиця 6.4

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування
ризиків невдалої імплантації**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Маткові аномалії	0,34±0,42	0,414	–
Аномалії порожнини матки	0,66±0,41	0,113	–
Синдром Ашермана	0,37±0,70	0,600	–
Ендометріоз	-0,58±0,55	0,289	–
Аденоміоз	0,85±0,55	0,121	–
Оваріальні кісти	-0,41±0,61	0,504	–
Злуки в малому тазу	0,57±0,68	0,398	–
Синдром полікістозних яєчників	0,01±0,51	0,985	–
Лейоміома матки	0,28±0,53	0,604	–
Поліп ендометрію	-0,04±0,39	0,929	–
Гідросальпінкс	0,26±0,47	0,587	–
Хронічний ендометрит	0,43±0,42	0,308	–
Дистрофія ендометрію	0,16±0,39	0,681	–
Ангіолейоматоз	0,34±0,41	0,408	–
Лапароскопія	0,71±0,43	0,100	–
Гістерорезектоскопія	-0,25±0,43	0,556	–

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику невдалої імплантації з наявністю структурної патології ОМТ ($p > 0,05$).

Для виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Значимі ознаки виділені методом покрокового включення/виключення. Було виділено 6 значимих ознак: метод лікування, уреоплазмоз, аномалія порожнини матки, ендометріоз, лапароскопія, гістерорезектоскопія. Шестифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі (рис. 6.1) $AUC = 0,73$ (95% ДІ 0,64–0,81), що свідчить про середнього ступені

вираженості зв'язку ризику невдалої імплантації з вищеперерахованими факторами.

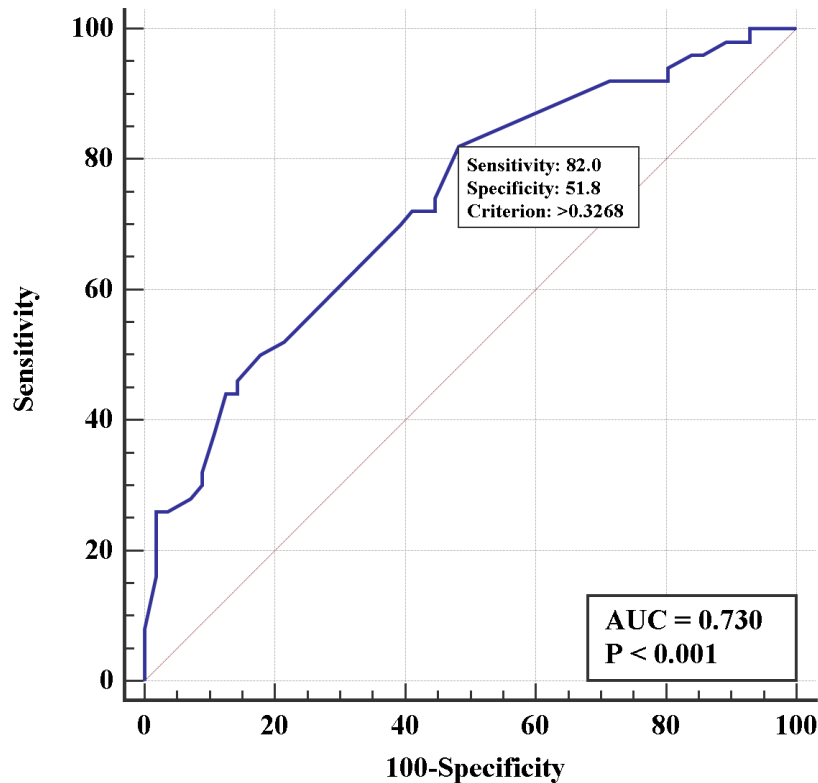


Рис. 6.1 Крива операційних характеристик 6-и факторної моделі прогнозування ризику невдалої імплантації.

Таблиця 6.5

Аналіз шестифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Уреаплазмоз	$1,30 \pm 0,60$	0,029	3,68 (1,14–11,9)
Аномалія порожнини матки	$1,47 \pm 0,59$	0,012	4,36 (1,38–13,8)
Ендометріоз	$-0,93 \pm 0,67$	0,160	–
Лапароскопія	$1,26 \pm 0,52$	0,015	3,53 (1,28–9,78)
Гістерорезектоскопія	$-1,02 \pm 0,59$	0,082	–
Метод лікування 2 vs Метод лікування 1	$-0,71 \pm 0,43$	0,098	–

Проведений нами аналіз 6-факторної моделі логістичної регресії виявив зростання ризику невдалої імплантації при наявності уреоплазмозу ($p=0,029$), ВШ = 3,68 (95% ДІ 1,14–11,9) у порівнянні з відсутністю уреоплазмозу (при стандартизації за іншими факторами ризику). При наявності аномалій порожнини матки ризик невдалої імплантації також зростає ($p=0,012$), ВШ = 4,36 (95% ДІ 1,38–13,8) у порівнянні з відсутністю аномалії порожнини матки (при стандартизації за іншими факторами ризику). Виявлено зростання ризику невдалої імплантації при проведенні лапароскопії ($p=0,015$), ВШ = 3,53 (95% ДІ 1,28–9,78) у порівнянні з відсутністю лапароскопічного втручання (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Так, наявність перенесеної умовно-патогенної інфекції, в даному дослідженні уреоплазмозу, негативно впливає на результативність лікування ДРТ. Патогенетична основа ґрунтується на тому, що мікроорганізми адаптивною пристосовуються в організмі хазяїна. Серед різноманітних стратегій, що застосовуються мікроорганізмами для подолання імунної відповіді хазяїна, явище молекулярної мімікрії дає можливість вагінальному біоптату керувати фізіологією та клітинними функціями господаря для власної зручності, імітуючи білки господаря та ініціюючи аутоімунітет [195]. Даний процес набуває клінічного значення, оскільки така взаємодія результує хронічним запаленням ОМТ і тому при прогнозуванні успішності лікування безпліддя необхідно враховувати раніше перенесені ПСШ та умовно-патогенну мікрофлору.

Хронічне запалення також може виникати на тлі структурних змін порожнини матки або ОМТ малого тазу в цілому, а отже повинно враховуватись при застосуванні інвазивних лікувально-діагностичних методик лікування безпліддя, оскільки цей факт призводить до збільшення ризику невдалої імплантації.

Таким чином, нами виділено 6 значимих ознак: метод лікування, уреоплазмоз, аномалія порожнини матки, наявність ендометріозу, лапароскопія, гістерорезектоскопія. Створена нами шестифакторна модель,

побудована на виділених ознаках свідчить про середнього ступеня вираженості зв'язку ризику невдалої імплантації з вищеперерахованими факторами. Аналіз 6-факторної моделі виявив зростання ризику невдалої імплантації при наявності уреаплазмозу ($p=0,029$), при наявності аномалій порожнини матки ризик невдалої імплантації зростає ($p=0,012$), виявлено зростання ризику невдалої імплантації при проведенні лапароскопії ($p=0,015$).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Берестовий В. О., Буренко В. В., Мартинова Л. І., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив інфекційних факторів та морфологічних змін органів малого тазу на невдалу спробу імплантації. *Медична наука України*. 2021. № 17 (4). С. 63–69.

РОЗДІЛ 7

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ АНТИТІЛ ДО БІЛКІВ ТЕПЛООВОГО ШОКУ (Hsp60 та GroE1) У ПРОЦЕСІ ІМПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНУ

Процес гомеостазу в організмі людини завжди прагне до рівноваги, а будь-який стрес призводить до порушення балансу. Клінічного значення стрес набуває у разі залучення органу, системи або організму в цілому. Однак існують передумови клінічного прояву порушення гомеостазу, що виникають на клітинному рівні. Так, білки теплового шоку (Hsp), які відіграють роль міжклітинної «мови», приймають участь при імплантації ембріону [196]. Відомо, що Hsp сприяють розвитку бластоцисти, а їх інгібування не тільки гальмує ріст бластоцисти, але й збільшує швидкість опосередкованої апоптозом загибелі ембріонів. Участь Hsp у клітинних механізмах вважається необхідною щодо створення сприятливого середовища для імплантації ембріонів та уникнення їх передімплантаційної загибелі [197]. Однак, білки теплового шоку утворюються не тільки в тілі людини, а й у клітинах бактерій. Бактеріальні Hsp (GroE1) мають високий рівень гомології відносно людських.

Наступним у ході дослідження було визначення у сироватці крові рівнів антитіл (IgG) до білку теплового шоку 60 (Hsp60) та його бактеріального гомолога GroE1 у пацієток із безпліддям. В таблиці 7.1 представлені значення рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 до лікування (1), перед ембріотрансфером (2), після вдалої/невдалої імплантації (3) в двох групах обстежених пацієток.

Аналіз отриманих даних не вияв відмінностей між групами за показниками рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 у всіх зборах крові. В подальшому нами проведено аналіз і дана оцінка динаміки рівнів антитіл у двох групах пацієток. На рисунку 7.1 наведено динаміку зміни рівнів антитіл (IgG) Hsp60 для пацієток 1 та 2 групи.

При проведенні аналізу для пацієток 1 групи виявлено зниження ($p < 0,001$, за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань) найбільше

значення показника Hsp60 спостерігалось на початку лікування – 0,403 (0,325–0,526, $p < 0,05$), а найменше на третє вимірювання – 0,367 (0,295–0,469, $p < 0,05$).

Таблиця 7.1

Значення рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 в обстежених пацієнток

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Відмінність, p
Hsp60_1, о.г.	0,403 (0,325–0,526)	0,397 (0,313–0,523)	0,91
Hsp60_2, о.г.	0,385 (0,295–0,486)	0,374 (0,296–0,488)	0,818
dHsp_1_2, о.г.	-0,0295 (-0,041–-0,012)	-0,0240 (-0,0405–0,0105)	0,353
Hsp60_3, о.г.	0,367 (0,295–0,469)	0,357 (0,289–0,482)	0,667
dHsp_2_3, о.г.	-0,043 (-0,068–-0,015)	-0,0405 (-0,0765–0,0145)	0,523
GroE1_1, о.г.	0,414 (0,358–0,485)	0,340 (0,27–0,502)	0,081
GroE1_2, о.г.	0,386 (0,342–0,485)	0,331 (0,25–0,466)	0,093
dGroE1_1_2, о.г.	-0,019 (-0,033–-0,007)	-0,0205 (-0,037–0,011)	0,862
GroE1_3, о.г.	0,382 (0,338–0,485)	0,322 (0,212–0,447)	0,165
dGroE_1_3, о.г.	-0,025 (-0,05–-0,013)	-0,0225 (-0,0645–0,0125)	0,85

Примітка: для порівняння показників в двох групах використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Манна-Уїтні (у випадку закону розподілу відмінного від нормального). d– різниця. о.г. – оптична густина.

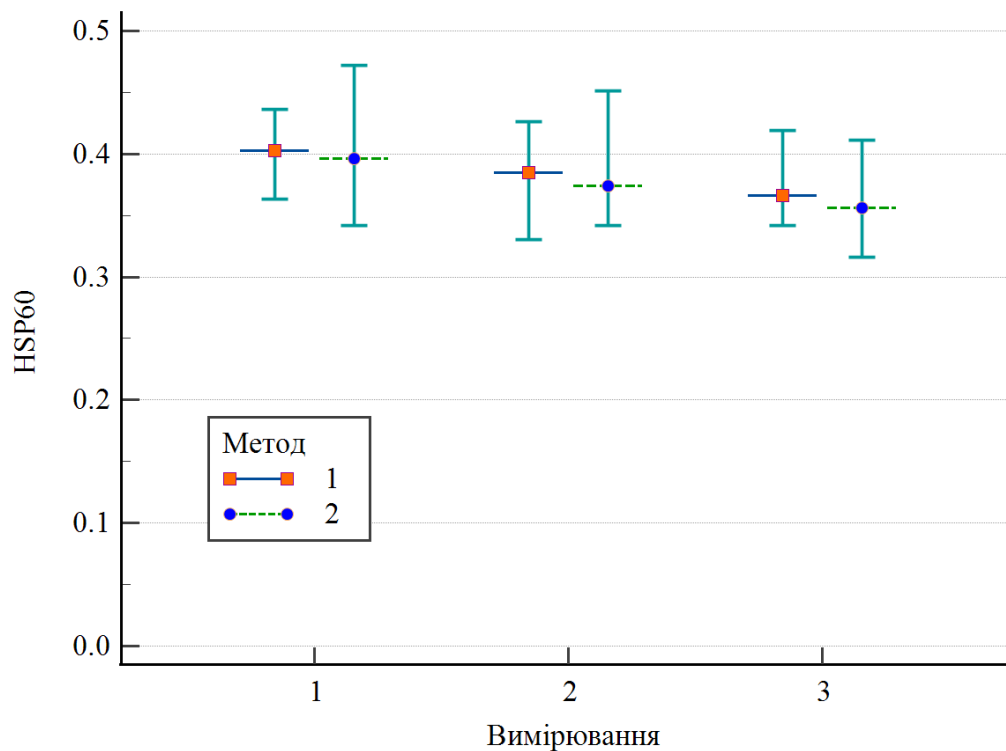


Рис.7.1. Динаміка змін рівня антитіл (IgG) до Hsp60 у обстежених пацієнток (Me, 95% ДІ). Значення рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 зазначені в одиницях оптичної густини.

Аналогічно, для пацієток у 2 групі виявлено зниження ($p < 0,001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань) рівня антитіл (IgG) до Hsp60, найбільше ($p < 0,05$) значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,397 (0,313– 0,523, $p < 0,05$), а найменше – на третє вимірювання – 0,357 (0,289– 0,482, $p < 0,05$).

Отже, лікування встановленої причини безпліддя у пацієток двох груп призводить до зниження рівня антитіл (IgG) до Hsp60 як при застосуванні імунокорегуючої терапії так і без.

Наступним кроком в ході дослідження була оцінка рівнів GroEl. На рисунку 7.2 наведено динаміку зміни показника GroEl.

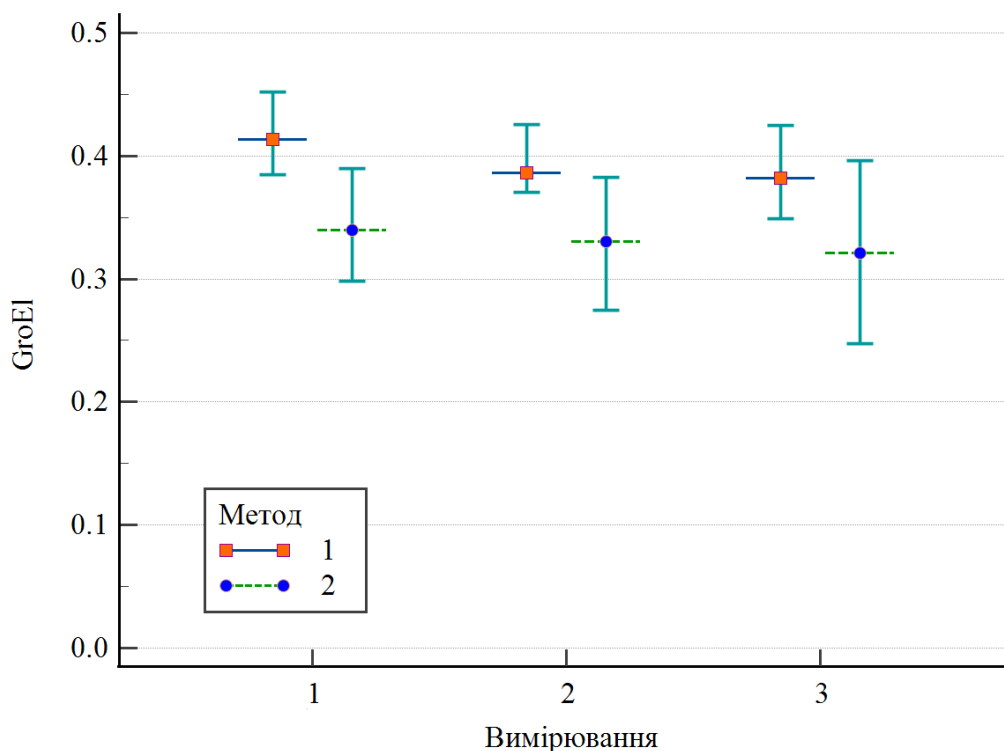


Рис.7.2. Динаміка змін показника GroEl для обстежених пацієток (Мета та 95% ДІ). Значення рівнів GroEl зазначені в одиницях оптичної густини.

Проведений аналіз і дана оцінка змін показника GroEl встановив, що для пацієтів 1 групи виявлено зниження ($p < 0,001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань) показника GroEl, найбільше значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,414 (0,358 – 0,485, $p < 0,05$), а

найменше – на третє вимірювання – 0,386 (0,342– 0,485, $p < 0,05$). Аналогічно, для пацієнтів 2 групи виявлено зниження ($p = 0,001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань) показника GroEl, найбільше значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,340 (0,270 – 0,502), найменше – на друге – 0,331 (0,250– 0,466) та третє вимірювання – 0,322 (0,212– 0,447, $p < 0,05$).

Так, лікування встановленої причини безпліддя у пацієнтів двох груп призводить до зниження рівнів GroEl як при застосуванні імунокорегуючої терапії так і без її проведення.

Аналіз ризиків невдалої імплантації

Рівні антитіл (IgG) до Hsp60 та GroEl є сильними предикторами ризику невдалої імплантації. Для аналізу зв'язку цих показників з ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик.

Таблиця 7.2

Аналіз ROC–кривих і прогнозування ризику невдалої імплантації для показників Hsp60 та GroEl

Факторна ознака	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ДІ)	Рівень значимості відмінності AUC від 0,5, p
Hsp60_1	0,59 (0,49 – 0,68)	0,113
Hsp60_2	0,68 (0,59 – 0,77)	<0,001
dHsp_1_2	0,81 (0,72 – 0,88)	<0,001
GroEl_1	0,77 (0,68 – 0,85)	<0,001
GroEl_2	0,82 (0,73 – 0,89)	<0,001
dGroE_1_2	0,78 (0,69 – 0,85)	<0,001

Результати аналізу (табл. 7.2) вказують на середню ступінь вираженості зв'язку ризику невдалої імплантації з показниками Hsp60 на друге вимірювання ($p < 0,001$), GroEl на перше вимірювання та зниження GroEl від першого до другого вимірювання ($p < 0,001$). Окрім того, виявлено сильний

зв'язок ризику невдалої імплантації з показниками зниження Hsp60 від першого до другого вимірювання та GroEl на друге вимірювання ($p < 0,001$).

В подальшому було проведено оцінку залежності між змінами рівня антитіл (IgG) до Hsp та успішною імплантацією. Так, на рисунку 7.3 наведено ROC-криву прогнозування ризику невдалої імплантації за показником зниження Hsp60 від першого до другого вимірювання.

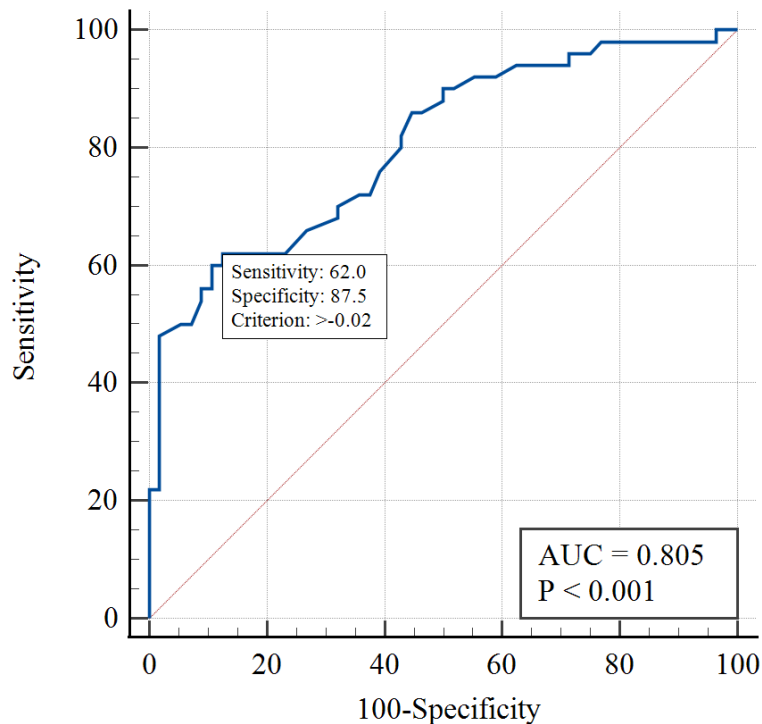


Рис. 7.3. Крива операційних характеристик прогнозування ризику невдалої імплантації за показником зниження Hsp60 від першого до другого вимірювання.

При виборі оптимального порогу (за Youden Index) цього тесту – зниження показника Hsp60 від першого до другого вимірювання менше ніж на 0,02 одиниць оптичної густини, прогнозується ризик невдалої імплантації – його чутливість складає 62% (95% ДІ 47,2% – 75,3%), специфічність дорівнює 87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,8%), +PV дорівнює 81,6% (95% ДІ 68,2% – 90,2%), –PV дорівнює 72,1% (95% ДІ 64,1% – 78,8%).

В подальшому було проведено оцінку залежності зміни рівня антитіл до GroEl та успішною імплантацією. На рисунку 7.4 наведено ROC-криву

прогнозування ризику невдалої імплантації за показником GroEl на друге вимірювання.

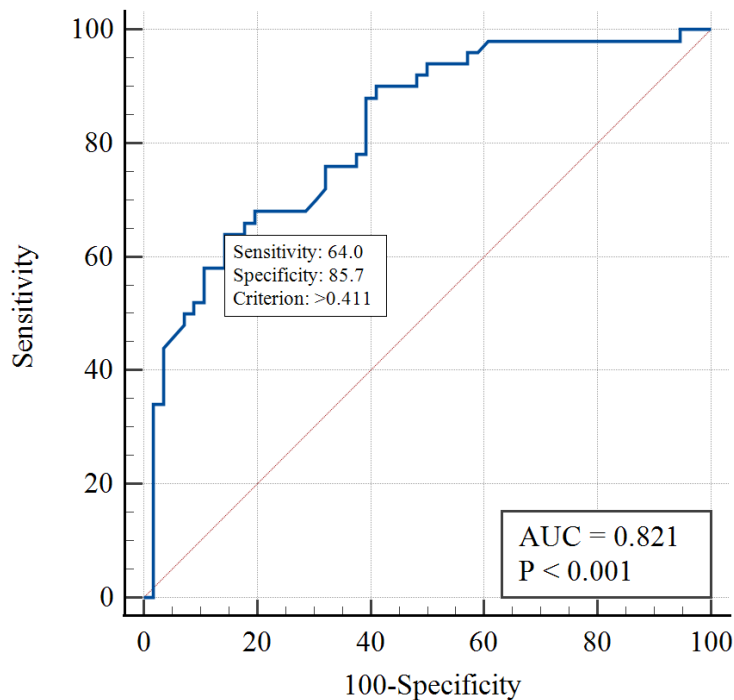


Рис. 7.4. Крива операційних характеристик прогнозування ризику невдалої імплантації за показником GroEl на друге вимірювання.

При виборі оптимального порогу (за Youden Index) цього тесту – значення показника GroEl на друге вимірювання більше 0,411 одиниць оптичної густини, прогнозується ризик невдалої імплантації – його чутливість складає 64% (95% ДІ 49,2% – 77,1%), специфічність дорівнює 85,6% (95% ДІ 73,8% – 93,6%), +PV дорівнює 80,0% (95% ДІ 67,1% – 88,7%), –PV дорівнює 72,7% (95% ДІ 64,5% – 79,7%).

Слід також відзначити сильний зв'язок ($p < 0,05$) показника GroEl на третє вимірювання з ризиком невдалої імплантації (Рис. 7.5). З наведених на рис. 7.5 даних можна побачити, що більшість пацієток, для яких успіх лікування не було досягнуто, мали на третє вимірювання високе значення показника GroEl. Так, при виборі оптимального порогу $GroEl = 0,354$ одиниць оптичної густини – 75,9% пацієток, що мали показник GroEl на третє вимірювання, що не перевищував цього порогу, завагітніли; 82,7% пацієток,

що мали показник GroE1 на третє вимірювання вище цього порогу мали невдалу імплантацію. Отже, використання динамічного вимірювання рівня антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 має прогностичне значення в аспекті проведення ембріотрансферу або пошуку причини, що впливає на імплантацію та продовження лікування.

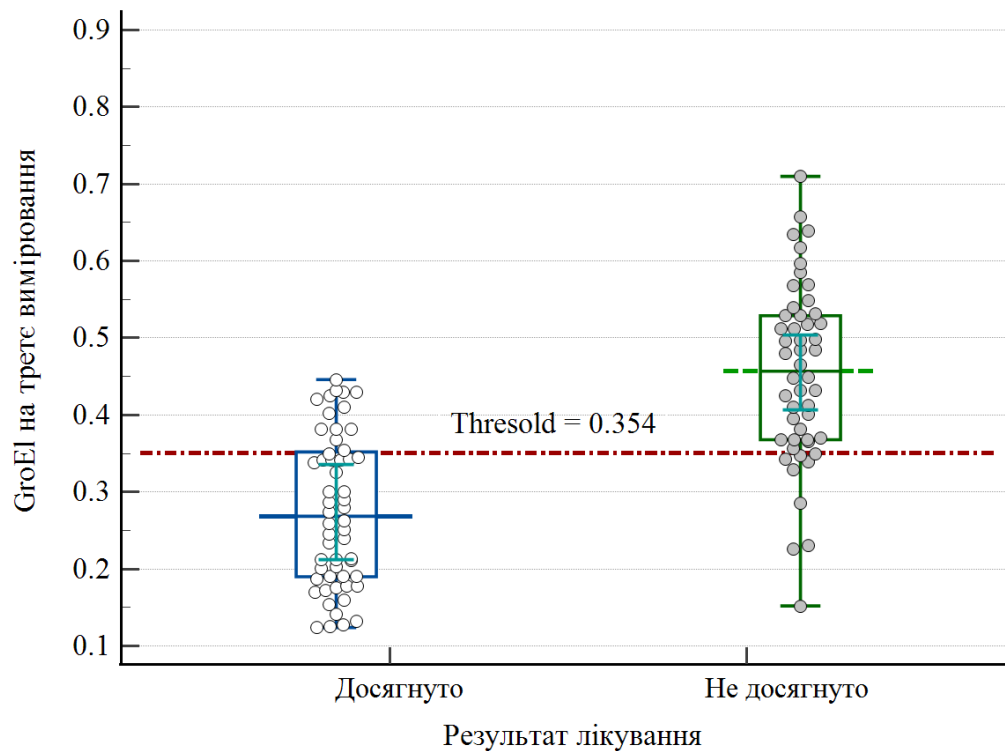


Рис. 7.5. GroE1 на третє вимірювання (Me, (QI-QIII) та 95% ДІ), вказано Min, Max значення першого та третього кватилей показника.

Таким чином, лікування встановленої причини безпліддя у пацієнтів двох груп призводить до зниження рівня антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 як при застосуванні імюнокорегуючої терапії так і без її проведення ($p < 0,05$). Нами було виявлено сильний зв'язок ризику невдалої імплантації зі зниження показниками Hsp60 від першого до другого вимірювання та GroE1 на друге та третє вимірювання ($p < 0,001$). Визначено оптимальний поріг зниження показника Hsp60 від першого до другого вимірювання, при зниженні якого менше ніж на 0,02 одиниць оптичної густини, прогнозується ризик невдалої імплантації. Проведений нами аналіз визначив оптимальний поріг значення показника GroE1 на друге, при значенні якого $> 0,411$ одиниць оптичної

густини, прогнозується ризик невдалої імплантації. Так, на третє вимірювання у 75,9% пацієток при значенні показника GroEI $<0,354$ одиниць оптичної густини зареєстровано настання клінічної вагітності, тоді як 82,7% пацієток, що мали показник GroEI $>0,354$ не завагітніли.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

2. Berestovyi V. O., Mahmood A., Martych A. M., Prylutska A. B., Berestovy O. O., Govsieiev D. O. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021. № 62. P. 14–21.

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НЕВДАЛОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІД'ЯМ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO

У попередніх розділах було проведено аналіз зв'язку факторів ризику невдалої імплантації для різних груп показників. Для узагальнення проведеного аналізу у багатофакторній моделі логістичної регресії було проведено відбір факторних ознак для всіх змінних. Відбір значимих ознак проводився за критерієм Акаїке.

Було виділено 12 значимих ознак: вік, зріст, ступінь гірсутності, кількість статевих актів, акушерські втрати, рівень Д-димеру, рівень АМГ, уреазплазмоз, аномалії порожнини матки, гістерорезектоскопії, рівень антитіл (IgG) до Hsp60 до лікування, проведена терапія. Дванадцятифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі (рис. 8.1) $AUC = 0,85$ (95% ДІ 0,76–0,91), що свідчить про сильний зв'язок ризику невдалої імплантації з вищезгаданими факторами.

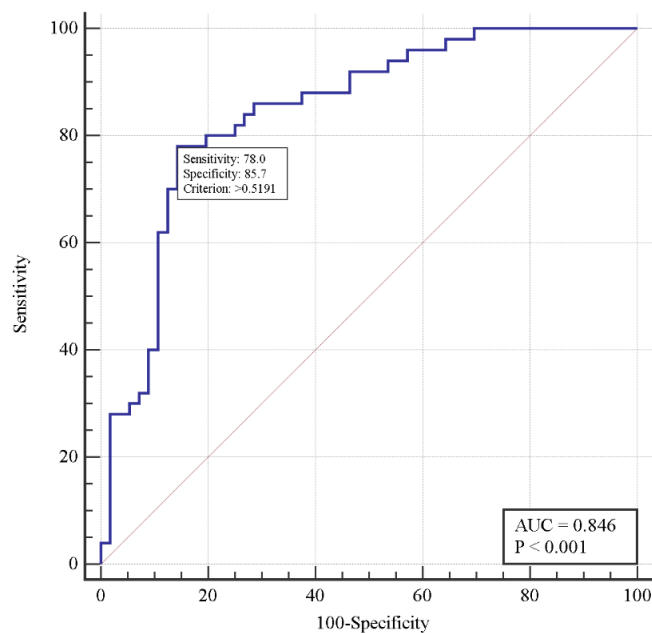


Рис. 8.1. Крива операційних характеристик 12-и факторної моделі прогнозування ризику невдалої імплантації.

В таблиці 8.1 наведено результати аналізу 12-факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації.

Таблиця 8.1.

Аналіз 12-факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації.

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Вік	0,18±0,08	0,022	1,19 (1,02–1,39)
Зріст	-0,15±0,06	0,013	0,86 (0,77–0,97)
Гірсутність	-0,31±0,18	0,088	–
Кількість статевих актів	0,70±0,24	0,003	2,01 (1,27–3,20)
Завмерла вагітність, викидень	0,39±0,24	0,098	–
Д-димер	-2,53±1,67	0,131	–
АМГ	0,85±0,34	0,014	2,33 (1,19–4,58)
Уреаплазмоз	1,32±0,72	0,067	–
Аномалія порожнини матки	1,22±0,65	0,058	–
Гістерорезектоскопія	-1,04±0,66	0,118	–
Hsp60_1	4,81±2,27	0,035	122 (1,4–10500)
Метод лікування 2 vs Метод лікування 1	-1,34±0,55	0,014	0,26 (0,09–0,76)

Таким чином, при проведенні аналізу виявлені ознаки, що пов'язані зі зростанням (ВШ при $p < 0,05$) ризику невдалої імплантації: вік пацієнтки, кількість статевих актів, рівень Д-димеру, рівень АМГ, рівень антитіл (IgG) до Hsp60_1 (табл.8.1). Виявлено, що ризик невдалої імплантації зростає ($p < 0,05$) у малорослих пацієнток.

Найважливішим є те, що при стандартизації за іншими факторними ознаками ризик невдалої імплантації при використанні імунокорегуючої терапії є нижчим ($p = 0,014$), ВШ = 0,26 (95% ДІ 0,09–0,76) у порівнянні з стандартним методом лікування.

Під час аналізу, вдалось знайти статистичну значущість факторів

ризика, що впливають на успішність імплантації. Розрахунки (рис. 8.2) для прогнозування ризику невдалої імплантації та успіху лікування в рамках побудованої моделі можуть бути проведені за допомогою спеціально створеного додатку у середовищі табличного процесора Excel (файл «Прогноз.xls» додається). Інтерфейс системи прогнозування наведено на рисунку 8.2. Для проведення розрахунків у відповідні комірки системи потрібно ввести дані пацієнтки та натиснути клавішу «ENTER». У випадку розрахованого значення $Y > 0.5191$ система прогнозує невдалу імплантацію.

	A	B	F	G	H	I
1	Вік (роки)	31				
2	Зріст (сантиметри)	173				
3	Бали гірсутності (0-10)	5				
4	Кількість статевих актів (кількість/тиждень)	1				
5	Завмерлі/викидні (кількість)	0				
6	Д-димер (рівень, мг/л)	0,23	Y=	0,093	Прогноз сприятливий	
7	Антимюлерів гормон (рівень, нг/мл)	2				
8	Уреаплазмоз (Так-1, Ні-0)	0				
9	Аномалії порожнини матки (Так-1, Ні-0)	0				
10	Гістерорезектоскопії (Лікування, Так-1, Ні-0)	0				
11	Нспр60 (до лікування, оптична густина)	0,4				
12	Лікування M2 (2) vs M1 (1)	1				
13						

Рис. 8.2. Інтерфейс системи прогнозування ризику невдалої імплантації в рамках 12-факторної моделі.

Модель прогнозування ризику невдалої імплантації може бути виражена формулою (рис. 8.3):

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = 0.18 \times X1 - 0.15 \times X2 - 0.31 \times X3 + 0.70 \times X4 + 0.39 \times X5 - 2.53 \times X6 + 0.85 \times X7 + 1.32 \times X8 + 1.22 \times X9 - 1.04 \times X10 + 4.81 \times X11 - 1.34 \times X12 + 16.5$$

Рис. 8.3. Формула розрахунку ризику невдалої імплантації. Значення: X1 – вік, роки; X2 – зріст, сантиметри; X3 – бали гірсутності; X4 – кількість статевих актів на тиждень; X5 – кількість завмерлих вагітностей та викиднів; X6 – рівень Д-димеру, (мг/л); X7 – рівень АМГ, (нг/мл), X8 – уреаплазмоз в анамнезі; X9 – наявність аномалії порожнини матки; X10 –

гістерорезектоскопія під час лікування; X11 – рівень антитіл до HSP60 перед лікуванням, оптична густина; X12 – залежить від запропонованої терапії – 0 для стандартної терапії і 1 для терапії з застосуванням покровоного, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Клінічний приклад

Пацієнтка О., 1987 р.н. (33 роки), АК№145. Звернулась на консультацію з приводу безпліддя, а саме відсутності настання вагітності протягом 2 років планування. Соматичний та інфекційний анамнез не обтяжені. Спермограма партнера була в межах норми. Із анамнезу відомо, що пацієнтка живе статевим життям двічі на тиждень та отримувала лікування з приводу уреоплазмозу. Фізикальний огляд виявив, що зріст пацієнтки склав 162 см, 4 бали – оцінка за шкалою гірсутності. Лабораторне дослідження виявило, що рівень АМГ склав 2,3 нг/мл, Д-димеру – 0,481 мг/л, антитіл до Hsp60 – 0,481 одиниць оптичної густини. За даними УЗД було виявлено внутрішньоматкову перетинку. Отримані дані дозволили оцінити попередній ризик невдалої імплантації, відповідно до покровоного, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів, результат якого склав ($Y=0,906$), що свідчить про несприятливий прогноз (Рис. 8.4).

	A	B	F	G	H	I
1	Вік (роки)	33				
2	Зріст (сантиметри)	162				
3	Бали гірсутності (0-10)	4				
4	Кількість статевих актів (кількість/тиждень)	2				
5	Завмерлі/викидні (кількість)	0				
6	Д-димер (рівень, мг/л)	0,48	Y= 0,906	Прогноз несприятливий		
7	Антимюлерів гормон (рівень, нг/мл)	2,3				
8	Уреоплазмоз (Так-1, Ні-0)	1				
9	Аномалії порожнини матки (Так-1, Ні-0)	1				
10	Гістерорезектоскопії (Лікування, Так-1, Ні-0)	0				
11	Hsp60 (до лікування, оптична густина)	0,481				
12	Лікування M2 (2) vs M1 (1)	1				
13						

Рис. 8.4. Інтерфейс системи прогнозування ризику неуспішної імплантації у пацієнтки О. після проведеного дослідження.

Відповідно для зниження ризику невдалої імплантації був використаний покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів (M2), проведено септопластику порожнини матки методом гістерорезектоскопії, а також проведено контроль лікування шляхом визначення рівня антитіл (IgG) до Hsp60. Після проведеного лікування рівень антитіл до Hsp60 склав 0,295 одиниць оптичної густини. Проведений контрольний розрахунок ризику невдалої імплантації виявив, що ризик склав ($Y=0,491$), що свідчило про сприятливий прогноз імплантації (Рис. 8.5).

	A	B	F	G	H
1	Вік (роки)	33			
2	Зріст (сантиметри)	162			
3	Бали гірсутності (0-10)	4			
4	Кількість статевих актів (кількість/тиждень)	2			
5	Завмерлі/викидні (кількість)	0			
6	Д-димер (рівень, мг/л)	0,48	$Y=$	0,491	Прогноз сприятливий
7	Антимюлерів гормон (рівень, нг/мл)	2,3			
8	Уреаплазмоз (Так-1, Ні-0)	1			
9	Аномалії порожнини матки (Так-1, Ні-0)	1			
10	Гістерорезектоскопії (Лікування, Так-1, Ні-0)	1			
11	Hsp60 (до лікування, оптична густина)	0,295			
12	Лікування M2 (2) vs M1 (1)	2			
13					

Рис. 8.5. Інтерфейс системи прогнозування ризику неуспішної імплантації у пацієнтки О. після проведеного лікування за покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів.

Після розрахунку ризику пацієнтці проведено ембріотрансфер. Вдалу спробу підтвердили за допомогою УЗД. Отже, при розробці лікувально-діагностичного маршруту, використання удосконаленого нами покрокового алгоритму діагностики дозволило провести контроль, а також визначити тривалість лікування в аспекті підготовки до ембріотрансферу.

Таким чином, при прогнозуванні успішності лікування, а саме успішної

імплантації на було виділено 12 значимих ознак: вік, зріст, ступінь гірсутності, кількість статевих актів, акушерські втрати, рівень Д-димеру, рівень АМГ, уреаплазмоз, аномалії порожнини матки, проведення гістерорезектоскопії, рівень антитіл (IgG) до Hsp60 до лікування, проведена терапія. Дванадцятифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,85$ (95% ДІ 0,76–0,91), що свідчить про сильний зв'язок ризику невдалої імплантації з вищезгаданими факторами. Також нами встановлено, що стандартизації за іншими факторними ознаками ризик невдалої імплантації при використанні імунокорегуючої терапії є нижчим ($p=0,014$), ВШ = 0,26 (95% ДІ 0,09–0,76) у порівнянні з стандартним методом лікування. Зокрема, використання удосконаленого, покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікування дозволило знизити ризик невдалої імплантації в 1,3 рази та збільшити результативність настання клінічної вагітності.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

3. Berestovyi V. O., Mahmood A., Martych A. M., Prylutska A. B., Berestovy O. O., Govsieiev D. O. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021. № 62. P. 14–21.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кожна людина має право на найвищий досяжний рівень фізичного та психічного здоров'я. Окремі особи та пари мають право вирішувати кількість, час і різницю між своїми дітьми. Безпліддя може заперечити реалізацію цих основних прав людини. Тому вирішення проблеми безпліддя є важливою частиною реалізації права окремих осіб та пар на створення сім'ї [198].

Приблизно кожна сьома пара відчуває труднощі з настанням вагітності, і багато з них звертаються за допомогою лікування безпліддя. Запліднення *in vitro* або екстракорпоральне запліднення зазвичай вважається найсучаснішим варіантом лікування і рекомендується у багатьох випадках, незалежно від причини субфертильності. ЕКЗ зараз широко доступне як варіант лікування, і щорічно по всьому світу проходить понад 1 мільйон циклів ЕКЗ. Однак, незважаючи на численні досягнення ДРТ за ці роки, рівень успіху залишається незначним – приблизно 30% за цикл [199]; хоча показники успіху варіюють в залежності від багатьох факторів пацієнтки та лікування, таких як вік жінки та причина безпліддя. Навіть незважаючи на те, що ймовірність завагітніти та народити дитину зростає з додатковими циклами ЕКЗ, на жаль, багато людей закінчують своє лікування безрезультатно.

Щоб спробувати поліпшити результати вагітності, за останні два десятиліття до стандартних протоколів ДРТ було додано багато методів лікування. Ці додаткові методи лікування називаються доповненнями до ДРТ. Хоча немає узгодженого визначення доповнень до ЕКЗ, цей термін набув популярності і описує будь-які додаткові (несуттєві) процедури, методики або ліки, які можна додати до стандартних протоколів [200].

Вище зазначене диктує необхідність поглибленого та всебічного дослідження представленої проблеми.

За мету було поставлено удосконалити маркери неуспішної імплантації

з подальшою можливістю прогнозування ризику, а також розробити патогенетично обґрунтовану медикаментозну терапію для пацієнок, які готуються до запліднення *in vitro*.

Відповідно до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань, робота виконувалась в 4 етапи. Перший етап передбачав проведення проспективного дослідження клініко–лабораторних та анамнестичних даних 106 пацієнок із безпліддям, які проходили обстеження та лікування із застосуванням ДРТ.

Для визначення факторів ризику неуспішності імплантації до дослідження було залучено 106 жінок. Перед ініціацією протоколу ДРТ всі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

- до 1–ої групи (група порівняння) (середній вік – $34,1 \pm 3,4$ років) увійшло 54 пацієнтки, які отримували лікування за стандартною схемою лікування (контрольована оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер);
- до 2–ої групи (основна група) (середній вік – $33,3 \pm 5,4$ років) увійшло 52 жінки зі стандартною схемою лікування та покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів, який включав використання внутрішньовенних імуноглобулінів, антиагрегантів та антикоагулянтів.

На другому етапі дослідження було проведено оцінку лікування пацієнок, а саме: аналіз клініко–анамнестичної характеристики, аналіз результатів лабораторних та інструментальних досліджень. За показанням здійснювались консультації фахівців інших спеціальностей та проводились додаткові інструментальні методи дослідження.

Відповідно до мети та поставлених задач пацієнтів долучали згідно критерії включення/виключення.

Критерії включення до дослідження: наявність встановленого безпліддя, наявність інформованої згоди жінки на включення в дослідження.

Критерії виключення з дослідження: чоловічий фактор безпліддя;

пацієнтки з: серцево–судинними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями печінки, щитоподібної залози, легень. Пацієнтки, які мали злякисні новоутвореннями або курс терапії онкологічних процесів молочних залоз і приймали препарати антиестрогенової групи. Пацієнтки з алкогольною та ніотиною залежністю, когнітивними порушеннями. Пацієнтки з хворобами інших органів та систем, які могли б вплинути на результат дослідження (ВІЛ–інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С, гострий інфекційний процес протягом дослідження).

На третьому етапі дослідження нами дана оцінка результативності покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів у пацієнток з безпліддям. Проведено аналіз впливу факторів ризику безпліддя на успішність імплантації. Вивчено діагностичні предиктори невдалої імплантації.

На четвертому етапі виконано розробку прогностичних критеріїв виникнення невдалої спроби імплантації на підставі вивчення клініко–анамнестичних критеріїв, динаміки зміни рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку, гормонального та аутоімунного профілів і результатів інструментальних методів дослідження/лікування. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику.

Розподіл 106 пацієнток із безпліддям проведено у відповідності до причини. З ендокринологічним фактором безпліддя (в тому числі порушення овуляції) звернулось 58,5% жінок, морфо–анатомічними причинами – 50,94%, трубним фактором – 23,58%, з аутоімунним фактором – 14,15%. Аналіз причин виникнення безпліддя встановив, що виявити ізольовану причину безпліддя неможливо, зокрема нами було враховано поєднання факторів.

Так, варто зауважити, що 28 (51,85%) пацієнток 1 групи та 27 (51,92%) 2 групи ніколи не були вагітними, а отже мали первинне безпліддя, відповідно 26 (48,14%) та 25 (48,07%) жінок 1 та 2 груп мали вторинне безпліддя. Жодна з пацієнток 1 групи не мала в анамнезі пологів, проте 3 (5,8%) респондентки 2 групи мали одні пологи в анамнезі. Після проведення лікування у пацієнток 1

групи не досягнуто результату у 29 (53,7%) випадках, у жінок 2 групи – у 21 (40,4%) випадку.

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії виявив, що завмерлі вагітності та викидні в анамнезі є можливим фактором виникнення безпліддя, проте в ході дослідження не виявлено статистичної значущості ($p=0,073$). При проведенні аналізу виявлено зв'язок ($p=0,028$) ризику невдалої імплантації з віком пацієнтки, при зростанні віку ризик збільшується, ВШ = 1,11 (95% ДІ 1,01–1,21) на кожен рік.

Дослідження багатофакторних моделей логістичної регресії встановило 7 значимих ознак, що впливають на успішність імплантації: метод лікування, вік, зріст, бали гірсутності, викидні та завмерлі вагітності, коїтус. Семифакторна модель аналізу ризику, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,74$ (95% ДІ 0,65–0,82), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку ризику невдалої імплантації з представленими факторами. Було виявлено зростання ризику невдалої імплантації зі збільшенням віку пацієнтки ($p=0,009$), ВШ = 1,11 (95% ДІ 1,01–1,21) на кожен рік (при стандартизації за іншими факторами ризику). Зі збільшенням зросту пацієнтки ризик невдалої імплантації знижується ($p=0,006$), ВШ = 0,85 (95% ДІ 0,76–0,96) на кожен сантиметр (при стандартизації за іншими факторами ризику). Виявлено зростання ризику невдалої імплантації зі збільшенням кількості статевих актів на тиждень ($p=0,012$), ВШ = 1,71 (95% ДІ 1,12–2,60) на кожну одиницю (при стандартизації за іншими факторами ризику). При стандартизації за іншими факторними ознаками ризик невдалої імплантації при використанні покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів є нижчим ($p=0,049$), ВШ = 0,37 (95% ДІ 0,14–0,99) у порівнянні зі стандартною терапією.

Наявність антифосфоліпідних антитіл (аАТ) в аспекті розвитку АФС, як правило, впливає на невиношування вагітності. Проте, також відомо, що наявність аАТ впливає на імплантацію, плацентацию та ранній ембріональний

розвиток, що представляє собою безпліддя. Вплив аАТ на бета-2-глікопротеїн може призводити до порушення молекул адгезії фосфоліпідів між різними елементами трофобласта. Загалом аАТ, вовчаковий антикоагулянт причетні до розвитку невдалої імплантації через підвищення протромботичних ефектів системи гемостазу [183].

Для розуміння впливу факторів фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації було використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії.

Аналіз не виявив зв'язку ризику неуспішної імплантації з показниками рівнів антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту у двох групах пацієнток ($p > 0,05$). Виходячи з отриманих даних, наявність аАТ, в проведеному дослідженні, не впливає на процес імплантації, а також не впливає на проведення лікування безпліддя.

Для всебічного розуміння впливу АФС на процес імплантації було проведено дослідження стану прокоагуляційної системи гемостазу. При АФС утворення тромбів може виникати практично у всіх судинах, а наявність аАТ здатна перешкоджати практично всім відомим гемостатичним реакціям [188]. Результує така реакція підвищенням утворенням тромбів, а у пацієнтів із безпліддям – порушенням імплантації. Враховуючи цей факт, наступним кроком у ході дослідження була оцінка основних параметрів прокоагуляційної системи гемостазу у пацієнток 1 та 2 груп – значення показників фібриногену, активованого часткового тромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення, Д-димеру. Так, показники системи гемостазу у досліджуваних групах знаходились в межах норми, відповідно до референтних значень. Проведений однофакторний аналіз та побудована багатофакторна модель логістичної регресії, не виявили зв'язку ризику невдалої імплантації з аналізованими показниками системи гемостазу. Так, в ході дослідження було виявлено, що показники коагулограми, досліджені на прегравідарному етапі, не впливають а ні на ризик виникнення безпліддя, а ні на успішність лікування

безпліддя.

Аналіз гормонального фактору невдалої імплантації виявив, що рівні фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, вільного тестостерону, тиреотропного гормонів, кортизолу, вільного трийодтироніну, вільного тироксину в основній групі та групі порівняння не впливають на успішність імплантації. Однак, виявлено зв'язок ($p=0,027$) ризику невдалої імплантації з рівнем антимюлерового гормону, при зростанні АМГ ризик збільшується, ВШ = 1,83 (95% ДІ 1,07–3,14) на кожний 1 нг/мл.

Аналіз багатофакторної моделі логістичної регресії виявив 4 значимих ознаки: сироватковий вміст АМГ, вільного тестостерону, Т3, Т4. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,69$ (95% ДІ 0,60–0,78), що свідчить про середній ступінь вираженості зв'язку між ризиком невдалої імплантації з сироватковим вмістом АМГ, вільним тестостероном, Т3, Т4. При проведенні аналізу виявлено зростання ($p=0,011$) ризику невдалої імплантації з рівнем АМГ пацієнтки, при зростанні АМГ ризик збільшується, ВШ = 2,14 (95% ДІ 1,19–3,83) на кожну 1 нг/мл.

Отриманий результат має деякі обмеження, оскільки в клінічній практиці АМГ використовується для діагностики та лікування пацієнток із дефіцитом оваріального резерву [192]. Проте, в проведеному нами дослідженні в аспекті діагностичного пошуку фактору, що призвів до безпліддя, всі жінки були обстежені на предмет оцінки оваріального резерву. Подібні результати отримано Gomez R. та ін., автори в ході проведеного дослідження виявили кращу результативність використання ДРТ у пацієнток із низьким рівнем АМГ [193]. Так, респонденти зі зниженим оваріальним резервом або несприятливим прогнозом можуть мати високий рівень розвитку бластоцисти високої якості під час проведення ДРТ. Дійсний результат позитивно корелює зі збільшенням рівня призначених гонадотропінів під час лікування, що суперечить існуючим підходам до лікування пацієнток із більшою кількістю зрілих фолікулів [194]. Отримані дані свідчать про вплив

ендокринної системи на процес імплантації в ході використання ДРТ. При лікуванні жінок зі змішаними факторами безпліддя, вищі значення АМГ можуть мати прогностично гірші результати успішності досягнення клінічної вагітності.

Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії не виявив зв'язку ризику невдалої імплантації з наявністю перенесеного хламідіозу, мікоплазмозу, токсоплазмозу, трихомоніазу, уреаплазмозу ($p > 0,05$). Інфекція, що призводить до виникнення хронічної запальної реакції в органах малого тазу, може спричиняти утворення морфологічного субстрату порушення імплантації. Власне запальна теорія порушення імплантації, лежить в основі патогенезу виникнення гідросальпінксу, синдрому Ашермана, ендометріозу тощо [201]. Так, наявність перенесеного уреаплазмозу в анамнезі має негативний вплив на результативність лікування ДРТ в аспекті успішної імплантації. Патогенетично це пояснюється тим, що мікроорганізми мають всеохоплюючий спектр корегувань, щоб вижити в організмі хазяїна. Серед різноманітних стратегій, що застосовуються мікроорганізмами для подолання імунної відповіді хазяїна, явище молекулярної мімікрії дає можливість мікробній флорі керувати фізіологією та клітинними функціями господаря для власної вигоди, імітуючи білки господаря та ініціюючи аутоімунітет, що призводить до хронічного запалення [195].

Враховуючи останнє, нами було проведено аналіз впливу структурних змін органів малого тазу та їх хірургічної корекції на успішність імплантації. В доповнення до хірургічного лікувально-діагностичного методу, у разі хірургічного лікування, було проведено гістологічний аналіз зразків тканин. Аналіз багатофакторних моделей логістичної регресії виявив 6 значущих ознак: метод лікування, уреаплазмоз, аномалії порожнини матки, ендометріоз, лапароскопія, гістерорезектоскопія. Шестифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,73$ (95% ДІ 0,64–0,81), що свідчить про середнього ступеня вираженості зв'язок ризику невдалої імплантації з представленими факторами.

Виявлено зростання ризику невдалої імплантації при наявності уреоплазмозу ($p=0,029$), ВШ = 3,68 (95% ДІ 1,14–11,9) у порівнянні з відсутністю уреоплазмозу (при стандартизації за іншими факторами ризику). Наявні аномалії порожнини матки збільшують ризик невдалої імплантації ($p=0,012$), ВШ = 4,36 (95% ДІ 1,38–13,8) у порівнянні з відсутністю аномалій порожнини матки (при стандартизації за іншими факторами ризику). При проведенні лапароскопії виявлено зростання ризику невдалої імплантації ($p=0,015$), ВШ = 3,53 (95% ДІ 1,28–9,78) у порівнянні з відсутністю лапароскопічного втручання в аспекті лікування (при стандартизації за іншими факторами ризику).

Хронічне запалення також може виникати як на тлі раніше перенесеної інфекції, так і на тлі структурних змін порожнини матки або органів малого тазу в цілому, а отже повинно враховуватись при створенні лікувально-діагностичного маршруту лікування безпліддя. Так, кожний збудник може залишити «імунологічний слід» в організмі жінки, що буде стимулювати розвиток запалення, як наприклад при хламідійній та ін. інфекціях [195]. Цей слід можливо відслідкувати шляхом визначення антитіл (IgG) до білків теплового шоку (Hsp), які відіграють роль міжклітинної «мови» і приймають участь при імплантації ембріону [196]. Однак, білки теплового шоку утворюються не тільки в клітинах бактерій, а й в тілі людини, в свою чергу бактеріальні Hsp (GroE1) мають високий рівень гомології відносно людських.

Нами проведено аналіз рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку (Hsp60) та бактеріального гомолога GroE1 до лікування, після лікування, після вдалої/невдалої імплантації ембріону. Виявлено, що у пацієнтів 1 групи спостерігається зниження ($p<0,001$) показника Hsp60, найбільше значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,403 (0,325– 0,526, $p<0,05$), а найменше на третє вимірювання – 0,367 (0,295– 0,469, $p<0,05$). Аналогічно, для пацієнтів у 2 групі виявлено зниження ($p<0,001$ за критерієм Фрідмана для повторних вимірювань) рівня антитіл (IgG) до Hsp60, найбільше ($p<0,05$) значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,397 (0,313– 0,523,

$p < 0,05$), а найменше – на третє вимірювання – 0,357 (0,289– 0,482, $p < 0,05$). Так, лікування причини безпліддя у пацієток двох груп призводить до зниження рівнів Hsp60 як при застосуванні імунокорегуючої терапії, так і без неї.

Аналіз показника GroEl у пацієток 1 групи виявив зниження рівнів антитіл ($p < 0,001$) найбільше значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,414 (0,358 – 0,485, $p < 0,05$), а найменше – на третє вимірювання – 0,386 (0,342– 0,485, $p < 0,05$). Аналогічно, для пацієнтів 2 групи виявлено зниження ($p = 0,001$) показника GroEl, найбільше значення показника спостерігалось на початку лікування – 0,340 (0,270 – 0,502), найменше – на друге – 0,331 (0,250– 0,466) та третє вимірювання – 0,322 (0,212– 0,447, $p < 0,05$). Так, лікування причини безпліддя у жінок двох груп призводить до зниження рівнів GroEl як при застосуванні імунокорегуючої терапії так і без її проведення.

Аналіз кривих операційних характеристик виявив середній ступінь вираженості зв'язку ризику невдалої імплантації з показниками Hsp60 на друге вимірювання ($p < 0,001$), GroEl на перше вимірювання ($p < 0,001$) та зниження GroEl від першого до другого вимірювання ($p < 0,001$). Також нами виявлено сильний зв'язок ризику невдалої імплантації з показниками зниження Hsp60 від першого до другого вимірювання ($p < 0,001$) та GroEl на друге вимірювання ($p < 0,001$). Отже, отримані дані свідчать, що визначення рівнів антитіл до Hsp60 та GroEl є значущими предикторами ризику невдалої імплантації.

Визначення оптимального порогу (за Youden Index) цього тесту виявило, що зниження показника Hsp60 від першого до другого вимірювання менше ніж на 0,02 одиниць оптичної густини прогнозує ризик невдалої імплантації – його чутливість складає 62% (95% ДІ 47,2% – 75,3%), специфічність дорівнює 87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,8%), +PV дорівнює 81,6% (95% ДІ 68,2% – 90,2%), –PV дорівнює 72,1% (95% ДІ 64,1% – 78,8%).

Значення оптимального порогу (за Youden Index) тесту встановило, що значення показника GroEl на друге вимірювання більше 0,411 одиниць

оптичної густини прогнозує ризик невдалої імплантації – його чутливість складає 64% (95% ДІ 49,2% – 77,1%), специфічність – 85,6% (95% ДІ 73,8% – 93,6%), +PV дорівнює 80,0% (95% ДІ 67,1% – 88,7%), –PV – 72,7% (95% ДІ 64,5% – 79,7%). Так, більшість пацієток, які мали невдалу імплантацію після запліднення *in vitro*, мали на третє вимірювання високе значення показника GroEI. При виборі оптимального порогу $GroEI = 0,354$ одиниць оптичної густини, 75,9% пацієток, що мали показник GroEI на третє вимірювання, який не перевищував цього порогу, завагітніли; 82,7% жінок, що мали показник GroEI на третє вимірювання вище цього порогу не були вагітними. Отже, використання динамічного вимірювання рівня антитіл (IgG) до Hsp60 та GroEI має прогностичне значення в аспекті проведення ембріотрансферу або пошуку причини безпліддя та продовження лікування.

Для узагальнення проведеного аналізу, нами визначено було факторні ознаки для всіх змінних у багатофакторній моделі логістичної регресії. За критерієм Акаїке виділено 12 значущих ознак: вік, зріст, ступінь гірсутності, кількість статевих актів, акушерські втрати, рівень Д-димеру, рівень АМГ, уреаплазмоз, аномалії порожнини матки, гістерорезектоскопії, рівень антитіл (IgG) до Hsp60 до лікування, метод лікування. Дванадцятифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,85$ (95% ДІ 0,76–0,91), що свідчить про сильний зв'язок ризику невдалої імплантації з вищезгаданими факторами.

При проведенні аналізу нами виявлено ознаки, що пов'язані зі зростанням (ВШ при $p < 0,05$) ризику невдалої імплантації: вік пацієтки, кількість статевих актів, рівень Д-димеру, рівень антитіл (IgG) до Hsp60 на перше вимірювання. Виявлено, що ризик невдалої імплантації зростає ($p < 0,05$) у малорослих пацієток.

Оскільки на процес імплантації впливає поєднання факторів, при стандартизації останніх, ризик невдалої імплантації при використанні імунокорегуючої терапії є нижчим ($p = 0,014$), ВШ = 0,26 (95% ДІ 0,09–0,76) у порівнянні зі стандартним методом лікування.

ВИСНОВКИ

1. Частота та структура патологічних станів серед пацієток з безпліддям складається з: ендокринологічного фактору (в тому числі порушення овуляції) – у 58,5% випадків, морфо–анатомічного – у 50,94%, трубного – у 23,58%, аутоімунного фактору – у 14,15%. Для виявлення причини безпліддя доцільним є враховувати поєднані фактори.
2. До ізольованих та поєднаних факторів, негативно впливаючих на успішність імплантації відноситься: зростання віку пацієнтки ($p=0,028$), збільшення кількості статевих актів на тиждень ($p=0,121$), зменшення зросту жінки ($p=0,006$), збільшення рівня антимюлерового гормону ($p=0,027$), перенесений уреаплазмоз ($p=0,029$), наявність аномалії порожнини матки ($p=0,012$), проведення лапароскопічного втручання ($p=0,015$). До ізольованих та поєднаних факторів, позитивно впливаючих на успішність імплантації відноситься: збільшення зросту пацієнтки ($p=0,006$).
3. Визначення поєданого впливу віку, зросту, ступеню гірсутності, кількості статевих актів, акушерських втрат, рівню Д–димеру та АМГ, уреаплазмозу, аномалії порожнини матки, гістерорезектоскопії, рівню антитіл (IgG) до Hsp60 до лікування, методу лікування дозволяє прогнозувати ризик невдалої імплантації $AUC = 0,85$ (95% ДІ 0,76–0,91).
4. Значення показника GroE1 більше 0,411 одиниць оптичної густини прогнозує ризик невдалої імплантації, чутливість показника – 64% (95% ДІ 49,2% – 77,1%), специфічність – 85,6% (95% ДІ 73,8% – 93,6%), +PV – 80,0% (95% ДІ 67,1% – 88,7%), -PV – 72,7% (95% ДІ 64,5% – 79,7%). При зниженні рівня антитіл (IgG) до Hsp60 від першого до другого вимірювання менше ніж на 0,02 одиниць оптичної густини, прогнозується ризик невдалої імплантації, чутливість показника – 62% (95% ДІ 47,2% – 75,3%), специфічність – 87,5% (95% ДІ 75,9% – 94,8%), +PV – 81,6% (95% ДІ 68,2% – 90,2%), -PV – 72,1% (95% ДІ 64,1% – 78,8%).
5. Перенесені в анамнезі урогенітальні інфекції залишають імунологічний «слід» в організмі жінки і як наслідок, призводять до аутоімунного ураження

репродуктивної системи. У 75,9% пацієток, що мали на третє вимірювання значення $GroEI = 0,354$ одиниць оптичної густини і менше – завагітніли, у 82,7% пацієток з показником $GroEI$ вище ніж 0,354 – не завагітніли.

6. Ефективність і безпечність розробленого покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів підтверджено зниженням випадків невдалої спроби імплантації після запліднення *in vitro* в 1,3 рази.

Практичні рекомендації

1. Проблему безпліддя у жінок необхідно оцінювати враховуючи поєднані фактори, які впливають на успішність імплантації та запліднення *in vitro*
2. Обстеження даного контингенту пацієнок проводити комплексно, з вимірюванням рівнів антитіл до білку теплового шоку Hsp60 та його бактеріального гомолога GroE1 до проведення терапії та перед ембріотрансфером.
3. Ведення жінок із безпліддям, яким проводилось запліднення *in vitro*, здійснювати згідно з запропонованим нами покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів.
4. Менеджмент ведення пацієнок із безпліддям доповнити застосуванням препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів (IgG), аспірину та низькомолекулярних гепаринів, з метою профілактики розвитку рецидивуючої невдалої імплантації.

Список використаних джерел

1. Заболотько ВМ. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ : ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». 2017:28.
2. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178 898 women. *Human reproduction*. 2016;31(3):572-581.
3. Макаренко М, Говсеев Д, Мартынова Л, Берестовой В, Ворона Р. Вспомогательные репродуктивные технологии и внутриматочная патология как факторы риска предлежания плаценты. *Здоровье женщины*. 2016;(10):140-140.
4. Casper R, Haas J, Hsieh T-B, Bassil R, Mehta C. Recent advances in in vitro fertilization. *F1000Research*. 2017;6.
5. Lindsay TJ, Vitrikas K. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*. 2015;91(5):308-314.
6. Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, Rebar RW, Robins JC, Leach RE. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertility and sterility*. 2019;111(3):477-488.
7. Weinerman R. *In vitro fertilization (IVF): Where are we now?* : Wiley Online Library; 2018.
8. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2008;89(6):1603.
9. Ali S, Sophie R, Imam AM, Khan FI, Ali SF, Shaikh A, Farid-ul-Hasnain S. Knowledge, perceptions and myths regarding infertility among selected adult population in Pakistan: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):760.
10. WHO. Infertility is a global public health issue. [Електронний ресурс]. 2020 [цитовано у травні 2020]; Режим доступу: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>.
11. Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility. *SciELO Public Health*; 2010.

12. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*. 2015;21(4):411-426.
13. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя: статистичний бюлетень. Державний комітет статистики. [Електронний ресурс]. 2017 [цитовано у травні 2020]; Режим доступу: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2017/BL1001_2017_02_born.pdf.
14. Україна. Мультиіндикаторне кластерне обстеження домогосподарств, 2012. Державна служба статистики України [та ін]. 2013;К.: К.І.С., 2013.:432.
15. Benkhalifa M, Demirel A, Sari T, Balashova E, Tsouroupani M, Giakoumakis Y, Gurgan T. Autologous embryo–cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study. *Zygote*. 2012;20(2):173-180.
16. Rosendahl M, Loft A, Byskov A, Ziebe S, Schmidt K, Andersen AN, Ottosen C, Andersen CY. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Human Reproduction*. 2006;21(8):2006-2009.
17. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Van der Poel S. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Human reproduction*. 2009;24(11):2683-2687.
18. Laufer N, Simon A. Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertility and sterility*. 2012;97(5):1019-1020.
19. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li TC. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
20. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(4):696-709.

21. Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K, editors. Treatment of congenital malformations. *Seminars in reproductive medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
22. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2009;16(2):181-187.
23. Society TAF. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertility and sterility*. 1988;49(6):944-955.
24. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(10):2277-2281.
25. Medicine PCotASfR. Uterine septum: a guideline. *Fertility and sterility*. 2016;106(3):530-540.
26. Rikken J, Leeuwis-Fedorovich N, Letteboer S, Emanuel M, Limpens J, van der Veen F, Goddijn M, van Wely M. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(10):1192-1199.
27. Chan Y, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(4):371-382.
28. Baikpour M, Hurd WW. Hysteroscopic endometrial polypectomy with manual vacuum aspiration compared to mechanical morcellation. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;26(6):1050-1055.
29. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2004;8(2):103.
30. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S.

Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Human Reproduction*. 2002;17(10):2742-2747.

31. Fatemi H, Kasius J, Timmermans A, Van Disseldorp J, Fauser B, Devroey P, Broekmans F. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2010;25(8):1959-1965.

32. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008;22(4):571-588.

33. Bradley Jr WG. MR-guided focused ultrasound: a potentially disruptive technology. *Journal of the American College of Radiology*. 2009;6(7):510-513.

34. Amjad S, Iqbal H, Bacha R, Gilani SA, Uzair M, Malik SS, Fatima M, Farooq SMY. Sonographic association of uterine fibroids with infertility among women of childbearing age. *The Professional Medical Journal*. 2020;27(04):711-716.

35. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2019;62(2):257-270.

36. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;34:66-73.

37. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):465-477.

38. Puente J, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016;14(1):1-9.

39. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstetrical & gynecological survey*. 2016;71(9):557.

40. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and

adenomyosis. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):129-134.

41. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reproductive biomedicine online*. 2019;38(1):13-21.
42. Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;51(3):280-283.
43. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2012;25(3):273-277.
44. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2012;39(4):535-549.
45. Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis associated infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(4):720.
46. Medicine PCotASfR. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):591-598.
47. Borrelli G, Carvalho K, Kallas E, Mechsner S, Baracat E, Abrão M. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *Journal of reproductive immunology*. 2013;98(1-2):1-9.
48. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, Białoszewska A, Włodarczyk D, Baranowski W, Ząbek J, Korczak-Kowalska G, Malejczyk J. CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Human Reproduction*. 2013;28(1):119-124.
49. Beste MT, Pfäffle-Doyle N, Prentice EA, Morris SN, Lauffenburger DA, Isaacson KB, Griffith LG. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Science translational medicine*. 2014;6(222):222ra216-222ra216.
50. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro

fertilization. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1148-1155.

51. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Human reproduction update*. 2014;20(2):262-278.

52. Westendorp I, Ankum WM, Mol B, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(12):3347-3350.

53. Wallach EE, Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and sterility*. 1982;37(5):593-610.

54. Tao Z, Duan H. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2012;47(10):734-737.

55. Bhandari S, Bhawe P, Ganguly I, Baxi A, Agarwal P. Reproductive outcome of patients with Asherman's syndrome: A SAIMS experience. *Journal of reproduction & infertility*. 2015;16(4):229.

56. Detels R, Green AM, Klausner JD, Katzenstein D, Gaydos C, Handsfield HH, Pequegnat W, Mayer K, Hartwell TD, Quinn TC. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections in selected populations in five countries. *Sexually transmitted diseases*. 2011;38(6):503.

57. Liao W, Tang X, Li X, Li T. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on tubal factor infertility using a chronic salpingitis murine model. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;300(2):421-429.

58. Andersen AN, Yue Z, Meng FJ, Petersen K. Implantation: Low implantation rate after in-vitro fertilization in patients with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. *Human reproduction*. 1994;9(10):1935-1938.

59. Strandell A, Waldenström U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Human reproduction*.

1994;9(5):861-863.

60. Murray DL, Sagoskin AW, Widra EA, Levy MJ. The adverse effect of hydrosalpinges on in vitro fertilization pregnancy rates and the benefit of surgical correction. *Fertility and sterility*. 1998;69(1):41-45.

61. Seli E, Kayisli UA, Cakmak H, Bukulmez O, Bildirici I, Guzeloglu-Kayisli O, Arici A. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window. *Human reproduction*. 2005;20(11):3012-3017.

62. Rogenhofer N, Bohlmann M, Thaler C, Friese K, Toth B. Habituelle Abortneigung: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2010;70(07):544-552.

63. Kovachev E, Ganchev Z, Cherneva S, Zokhav E, Shperberg A. Measurement of endometrial volume and endometrial thickness for assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive techniques. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005;44:27-33.

64. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertility and sterility*. 2008;89(1):111-117.

65. Kliman HJ, Frankfurter D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertility and sterility*. 2019;111(4):618-628.

66. Van Mourik MS, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *Journal of leukocyte biology*. 2009;85(1):4-19.

67. Laird S, Tuckerman E, Cork B, Linjawi S, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human reproduction update*. 2003;9(2):163-174.

68. Laird S, Tuckerman E, Li T. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproductive biomedicine online*. 2006;13(1):13-23.

69. Li J, Liu D, Wang J, Deng H, Luo X, Shen X, Huan Y, Huang G, Ye H. Meta-analysis identifies candidate key genes in endometrium as predictive biomarkers for clinical pregnancy in IVF. *Oncotarget*. 2017;8(60):102428.
70. Dubey R. *Sex Hormones: BoD–Books on Demand*; 2012.
71. Corson SL, Maislin G. The national regional advisory council practice survey for 2000. *Fertility and sterility*. 2002;77(3):448-455.
72. Group WHOS. *Agents stimulating ovarian function in the human*. 1976.
73. Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolffenbuttel BH, Land JA. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Human Reproduction*. 2011;26(9):2505-2512.
74. Bukman A, Heineman M. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Human reproduction update*. 2001;7(6):581-590.
75. Thomas R, Reid R. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(5):789-798.
76. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*. 2002;12(11):997-1001.
77. Glinoeer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9(10):403-411.
78. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(7):2587-2591.
79. CICCARELLI E, GIUSTI M, MIOLA C, POTENZONI F, SGHEDONI D, CAMANNI F, GIORDANO G. Effectiveness and tolerability of long term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(4):725-

728.

80. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(3):577-584.
81. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2001;357(9258):783-791.
82. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1182-1190.
83. Amoroso E. *The evolution of viviparity*. SAGE Publications; 1968.
84. Bazer FW, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G. Comparative aspects of implantation. *Reproduction*. 2009;138(2):195-209.
85. Yoshinaga K. A sequence of events in the uterus prior to implantation in the mouse. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2013;30(8):1017-1022.
86. Roberts RM, Cross JC, Leaman DW. Interferons as hormones of pregnancy. *Endocrine Reviews*. 1992;13(3):432-452.
87. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, Golos T, Matzuk M, McCune JM. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature immunology*. 2015;16(4):328-334.
88. Gao F, Ma X, Rusie A, Hemingway J, Ostmann AB, Chung D, Das SK. Epigenetic changes through DNA methylation contribute to uterine stromal cell decidualization. *Endocrinology*. 2012;153(12):6078-6090.
89. Psychoyos A. *Hormonal control of ovoimplantation*. Vitamins & Hormones. 31: Elsevier; 1974. p. 201-256.
90. Hearn J, Webley G, Gidley-Baird A. Chorionic gonadotrophin and embryo-maternal recognition during the peri-implantation period in primates. *Reproduction*. 1991;92(2):497-509.
91. Short R. Implantation and the maternal recognition of pregnancy. *Foetal Autonomy*. 1969;2:31.

92. Quagliarello J, GOLDSMITH L, STEINETZ B, LUSTIG S, WEISS G. Induction of relaxin secretion in nonpregnant women by human chorionic gonadotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;51(1):74-77.
93. Fujiwara H, Araki Y, Imakawa K, Saito S, Daikoku T, Shigeta M, Kanzaki H, Mori T. Dual positive regulation of embryo implantation by endocrine and immune systems—step-by-step maternal recognition of the developing embryo. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75(3):281-289.
94. Spencer TE, Sandra O, Wolf E. 2258301. Genes involved in conceptus-endometrial interactions in ruminants: insights from reductionism and thoughts on holistic approaches: Focus on Mammalian Embryogenomics. *Reproduction*. 2008;135(2):165-179.
95. Forde N, Carter F, Fair T, Crowe M, Evans A, Spencer T, Bazer F, McBride R, Boland M, O'gaora P. Progesterone-regulated changes in endometrial gene expression contribute to advanced conceptus development in cattle. *Biology of reproduction*. 2009;81(4):784-794.
96. Forde N, Bazer FW, Spencer TE, Lonergan P. 'Conceptualizing' the endometrium: identification of conceptus-derived proteins during early pregnancy in cattle. *Biology of reproduction*. 2015;92(6):156, 151-113.
97. Mansouri-Attia N, Aubert J, Reinaud P, Giraud-Delville C, Taghouti G, Galio L, Everts RE, Degrelle S, Richard C, Hue I. Gene expression profiles of bovine caruncular and intercaruncular endometrium at implantation. *Physiological genomics*. 2009;39(1):14-27.
98. Sakurai T, Bai H, Bai R, Sato D, Arai M, Okuda K, Ideta A, Aoyagi Y, Godkin JD, Imakawa K. Down-regulation of interferon tau gene transcription with a transcription factor, EOMES. *Molecular reproduction and development*. 2013;80(5):371-383.
99. Wolf E, Arnold G, Bauersachs S, Beier H, Blum H, Einspanier R, Fröhlich T, Herrler A, Hiendleder S, Kölle S. Embryo-maternal communication in bovine—strategies for deciphering a complex cross-talk. *Reproduction in Domestic Animals*.

2003;38(4):276-289.

100. Zhu J, Lian Y, Li M, Chen L, Liu P, Qiao J. Does IVF cleavage stage embryo quality affect pregnancy complications and neonatal outcomes in singleton gestations after double embryo transfers? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(12):1635-1641.

101. Scott L, Alvero R, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human reproduction*. 2000;15(11):2394-2403.

102. Giorgetti C, Terriou P, Auquier P, Hans E, Spach J-L, Salzmann J, Roulier R. Implantation: Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization: based on 957 single embryo transfers. *Human Reproduction*. 1995;10(9):2427-2431.

103. Oron G, Son W-Y, Buckett W, Tulandi T, Holzer H. The association between embryo quality and perinatal outcome of singletons born after single embryo transfers: a pilot study. *Human Reproduction*. 2014;29(7):1444-1451.

104. Paria B, Dey S. Preimplantation embryo development in vitro: cooperative interactions among embryos and role of growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(12):4756-4760.

105. Roberts SA, McGowan L, Mark Hirst W, Vail A, Rutherford A, Lieberman BA, Brison DR, Collaboration t. Reducing the incidence of twins from IVF treatments: predictive modelling from a retrospective cohort. *Human Reproduction*. 2011;26(3):569-575.

106. Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Nicoletti A, Pontes A, Oliveira JBA, Franco JG. Single-embryo transfer reduces clinical pregnancy rates and live births in fresh IVF and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycles: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):36.

107. Tao T, Robichaud A, Mercier J, Ouellette R. Influence of group embryo culture strategies on the blastocyst development and pregnancy outcome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2013;30(1):63-68.

108. Weström L. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sexually transmitted diseases*. 1994;21(2 Suppl):S32-37.

109. Eschenbach D. Infertility caused by infection. *ContempObstetGynecol.* 1987;32:29-46.
110. Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grifo JA, Rosenwaks Z. Unsuspected Chlamydia trachomatis infection and in vitro fertilization outcome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1994;171(5):1208-1214.
111. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology.* 1999;42(1):2-8.
112. Witkin SS. Immune pathogenesis of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections in the female genital tract. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology.* 1995;3.
113. Jones RB, Ardery BR, Hui SL, Cleary RE. Correlation between serum antichlamydial antibodies and tubal factor as a cause of infertility. *Fertility and sterility.* 1982;38(5):553-558.
114. Holmes KK, Eschenbach DA, Knapp JS. Salpingitis: overview of etiology and epidemiology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1980;138(7):893-900.
115. Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, Forsyth PS, Alexander ER, Lin J-s, Wang S-p, Wentworth BB, McCormack WM, Holmes KK. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *New England Journal of Medicine.* 1975;293(4):166-171.
116. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1988;158(4):819-828.
117. Sweet RL, Mills J, Hadley KW, Blumenstock E, Schachter J, Robbie MO, Draper DL. Use of laparoscopy to determine the microbiologic etiology of acute salpingitis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1979;134(1):68-74.
118. Schaefer G. Female genital tuberculosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1976;19(1):223-239.
119. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated

- unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*. 2015;30(2):323-330.
120. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75(6):672-677.
121. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(6):684-703.
122. Bukulmez O, Arici A. Leukocytes in ovarian function. *Human reproduction update*. 2000;6(1):1-15.
123. Wu R, Van der Hoek KH, Ryan NK, Norman RJ, Robker RL. Macrophage contributions to ovarian function. *Human reproduction update*. 2004;10(2):119-133.
124. Panda S, Ding JL. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *The journal of immunology*. 2015;194(1):13-20.
125. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on autoimmune reactions in female infertility: antibodies to follicle stimulating hormone. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012.
126. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human reproduction update*. 2008;14(4):359-366.
127. Junk SM, Matson PL, Yovich JM, Bootsma B, Yovich JL. The fertilization of human oocytes by spermatozoa from men with antispermatozoal antibodies in semen. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer*. 1986;3(6):350-352.
128. Luborsky J, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(1):69-75.
129. Lebovic DI, Naz R. Premature ovarian failure: Think 'autoimmune disorder'. *Sexuality, Reproduction and Menopause*. 2004;2(4):230-233.

130. Petříková J, Lazúrová I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11(6-7):A471-A478.
131. Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, Gupta N, Ray D, Tomar N, Singh S. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4256-4259.
132. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):606-614.
133. Kifor O, Moore Jr FD, Delaney M, Garber J, Hendy GN, Butters R, Gao P, Cantor TL, Kifor I, Brown EM. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(1):60-72.
134. Kalantaridou S, Braddock D, Patronas N, Nelson L. Treatment of autoimmune premature ovarian failure: case report. *Human Reproduction*. 1999;14(7):1777-1782.
135. Bagavant H, Thompson C, Ohno K, Setiady Y, Tung KS. Differential effect of neonatal thymectomy on systemic and organ-specific autoimmune disease. *International immunology*. 2002;14(12):1397-1406.
136. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, Arnold AP, Singh RR, Voskuhl RR. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(5):1099-1108.
137. Tuohy VK, Kinkel RP. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease. *Autoimmunity: Springer*; 2001. p. 39-48.
138. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Human Reproduction*. 2006;21(8):1951-1955.
139. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(2):174-180.
140. Robazzi T, Adan L. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):417-430.

141. Versini M. Thyroid autoimmunity and antiphospholipid syndrome: not such a trivial association. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:175.
142. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *Journal of reproductive immunology*. 2002;56(1-2):111-121.
143. Shankarkumar U, Pradhan V, Patwardhan M, Shankarkumar A, Ghosh K. Autoantibody profile and other immunological parameters in recurrent spontaneous abortion patients. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2011;52(3):163.
144. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HG. Antibodies to β 2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertility and sterility*. 1998;70(5):938-944.
145. Arachchillage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(01):13-19.
146. Kinnunen A, Molander P, Morrison R, Lehtinen M, Karttunen R, Tiitinen A, Paavonen J, Surcel H-M. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertility and sterility*. 2002;77(1):162-166.
147. van Ess EF, Eck-Hauer A, Land JA, Morr  SA, Ouburg S. Combining individual *Chlamydia trachomatis* IgG antibodies MOMP, TARP, CPAF, OMP2, and HSP60 for tubal factor infertility prediction. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019;81(3):e13091.
148. Roma Dalf  A,  beda B,  beda A, Monz n M, Rotger R, Ramos R, Palacio A. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(5):1405-1409.
149. Medicine PCotASfR. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and sterility*. 2006;86(5 Suppl 1):S264.
150. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D, Arduini D.

Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2003;10(3):367-372.

151. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rbellotti E, Fusi F, Brigante C, Ferrari A. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Gynecological endocrinology*. 2005;21(4):235-237.

152. Tulandi T, Marzal A. Redefining reproductive surgery. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2012;19(3):296-306.

153. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and sterility*. 2011;95(8):2690-2692.

154. Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1992;58(6):1237-1239.

155. Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(5):590-594.

156. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, Devroey P, Broekmans FJ. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2011;96(6):1451-1456.

157. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):437-441.

158. Miguel RDV, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, Wiesenfeld HC, Phillips JM, Cherpes TL. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathology-Research and Practice*. 2011;207(11):680-685.

159. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C-C, Yu M-Y, Laird S, Li T-C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and*

sterility. 2018;109(5):832-839.

160. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1317-1322.

161. Vitagliano A, Sardo ADS, Saccone G, Valenti G, Sapia F, Kamath MS, Blaganje M, Andrisani A, Ambrosini G. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2018;110(4):687-702. e682.

162. Karimzade MA, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(3):499-503.

163. Tang Z, Hong M, He F, Huang D, Dai Z, Xuan H, Zhang H, Zhu W. Effect of endometrial injury during menstruation on clinical outcomes in frozen–thawed embryo transfer cycles: A randomized control trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(3):451-458.

164. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2002;78(4):699-704.

165. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(2):357-360.

166. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.

167. Rubinstein M, Marazzi A, de Fried EP. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective,

- randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):825-829.
168. Wang L, Huang X, Li X, Lv F, He X, Pan Y, Wang L, Zhang X. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(37).
169. Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013;19(6):674-684.
170. Boomsma CM, Key SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(6).
171. Schimmer BP, Funder JW. ACTH, adrenal steroids, and pharmacology of the adrenal cortex. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* 12th ed New-York: McGraw-Hill. 2011:1209-1235.
172. Roussev RG, Acacio B, Ng SC, Coulam CB. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2008;60(3):258-263.
173. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121.
174. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, El-Toukhy T, Ahuja S, Taranissi M. Elevated preconception CD56+ 16+ and/or Th1: Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66(5):394-403.
175. Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;70(6):434-447.
176. Stimulation EGGoO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G. ESHRE guideline: ovarian

- stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
177. Zhang X, Guo F, Wang Q, Bai W, Zhao A. Low-dose aspirin treatment improves endometrial receptivity in the midluteal phase in unexplained recurrent implantation failure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021.
178. RPL EGGo, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human reproduction open*. 2018;2018(2):hoy004.
179. Sung N, Han AR, Park CW, Park DW, Park JC, Kim NY, Lim KS, Shin JE, Joo CW, Lee SE. Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean Society for Reproductive Immunology practice guidelines. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2017;44(1):1.
180. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. IVIG in autoimmunity and cancer—efficacy versus safety. *Expert opinion on drug safety*. 2002;1(2):153-158.
181. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(3):452-458.
182. Гур’янов В, Лях Ю, Парій В, Короткий О, Чалий О, Чалий К, Цехмістер Я. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): Навчальний посібник. К: Вістка. 2018.
183. Carp H, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007;32(2):159-161.
184. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS impact women’s fertility? *Current rheumatology reports*. 2017;19(6):33.
185. Di Simone N, Di Nicuolo F, D’Ippolito S, Castellani R, Tersigni C, Caruso A, Meroni P, Marana R. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biology of reproduction*. 2010;83(2):212-219.
186. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine reviews*. 2014;35(6):851-905.
187. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, Lambris JD, Warner RL, Flierl MA, Hoesel LM. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature medicine*. 2006;12(6):682-

687.

188. Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2008;17(5):405-411.
189. Luciano AA, Lanzone A, Goverde AJ. Management of female infertility from hormonal causes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;123:S9-S17.
190. Sandra O, editor *Hormonal control of implantation*. *Annales d'endocrinologie*; 2016: Elsevier.
191. Grace KS, Sinclair KD, editors. *Assisted reproductive technology, epigenetics, and long-term health: a developmental time bomb still ticking*. *Seminars in reproductive medicine*; 2009: © Thieme Medical Publishers.
192. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2015;103(1):119-130. e113.
193. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, Skala C. The influence of AMH on IVF success. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(3):667-673.
194. Sadruddin S, Barnett B, Ku L, Havemann D, Mucowski S, Herrington R, Burggren W. Maternal serum concentration of anti-Müllerian hormone is a better predictor than basal follicle stimulating hormone of successful blastocysts development during IVF treatment. *Plos one*. 2020;15(10):e0239779.
195. Thaper D, Prabha V. Molecular mimicry: An explanation for autoimmune diseases and infertility. *Scandinavian journal of immunology*. 2018;88(2):e12697.
196. Yuan J-X, Xiao L-J, Lu C-L, Zhang X-S, Liu T, Chen M, Hu Z-Y, Gao F, Liu Y-X. Increased expression of heat shock protein 105 in rat uterus of early pregnancy and its significance in embryo implantation. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7(1):1-10.
197. Esfandiari N, Falcone T, Agarwal A, Goldberg JM, Nelson DR, Sharma RK. Are heat shock proteins acting as modulators of pre-implantation mouse embryo development and apoptosis? *Fertility and Sterility*. 2002;78:S108.

198. Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. Human rights to in vitro fertilization. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;123(1):86-89.
199. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertility and sterility*. 2018;110(6):1067-1080.
200. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, Nastri CO, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(6).
201. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reproductive sciences*. 2009;16(2):216-229.

ДОДАТОК А1

АНКЕТА ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

Шановні пацієнт(и) ми розробили це анкетування, щоб заповнити його під час першого візиту (та для подальшого лікування) для врахування всіх можливих факторів анамнезу. Ми дуже переконливо просимо Вас повністю та коректно надавати відповіді на всі питання, оскільки цим ми можемо досягти важливих цілей діагностики розладів фертильності.

1. Основна частина цієї анкети заповнюється в ході підготовкою до першого візиту. Вся додаткова інформація заповнюється під час подальшого лікування.
2. Отримана доступна та повна інформація матиме велике значення для встановлення точного діагнозу.
3. Якщо у вас є минулі результати аналізів крові, медичні файли, результати досліджень, таких як рентген, спермограма, генетичні тести та виписки з медичних історій і хірургічних протоколів, а також відео минулих хірургічних втручань надайте їх, будь-ласка їх під час наступного візиту.
4. Надання всебічної та детальної інформації, у Вашому випадку, допомагає нам багато з діагнозом і подальшими призначеннями.
5. Після того як ця інформація була отримана, вона підпадає під дію закону про конфіденційність персональних даних.
6. Закон про недоторканність приватного життя дозволяє всім пацієнтам отримати копії своїх записів будь-якого лікаря або лікарні.

Для одностатевих пар було б корисно, якщо партнер заповнить окрему анкету, особливо якщо він/вона також прагне мати дитину, навіть якщо це не цей час.

Будь ласка, заповніть цю анкету!

А. Загальна інформація

Дата заповнення: _____

ПІБ: _____

ПІБ чоловіка (партнера): _____

Вік: _____ Дата народження: _____

Зріст: _____ см. Маса тіла: _____ кг. ІМТ _____

Професія: _____

Мата Вашого візиту:

В. АНАМНЕЗ ВАГІТНОСТЕЙ

Період шлюбу (або відносин) _____

Як довго ви намагаєтесь завагітніти? _____

Чи були ви вагітні? _____

Ви вже намагались завагітніти? _____

Кількість вагітностей _____ Термінові пологи _____

Передчасні пологи _____ Викидні _____

Мед.аборти _____ усиновлення _____

Дата	Викидень	Мед. аборт	Позаматкові вагітності	Скільки витрачено часу, щоб завагітніти	Лікування щоб безпліддя	Вага/С тать	Кесарів розтин	Ускладнення	Батько є дійсним партнером?

Якщо у вас виникли ускладнення під час вагітності або пологів, опишіть їх:

С. МЕНСТРУАЛЬНИЙ (гормональна) АНАМНЕЗ

Початок останньої менструації _____

Вік початку менструації _____

У Вас регулярні менструації? Так Ні

Тривалість менструального циклу _____

Термін встановлення місячного циклу? _____

Скільки днів продовжується менструація? _____

Чи відмічаєте Ви кров'яністі виділення чи кровотечу між менструаціями? Так НіЧи відмічаєте Ви наявність згустків під час менструації? Так Ні

Чи відмічаєте Ви наявність перед менструальних симптомів?

Завжди чи дуже часто Зрідка Ніколи**D. ВИКОРИСТАННЯ КОНТРАЦЕПЦІЇ:**

Тип контрацептивів, тривалість використання? Підстава для припинення

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

E. СЕКСУАЛЬНИЙ АНАМНЕЗ

Як часто ви живете сексуальним життям (в тиждень)? _____

Приблизно яка кількість у Вас статевих актів в період близький до овуляції? _____

Ви використовуєте лубриканти під час статевого акту? Так Ні

Тип _____

Ви берете душ до або після статевого акту? _____

У вас були небажані, незаплановані сексуальні акти? _____

Чи відмічаєте Ви наявність сексуальних проблем? (якщо так, то яких)

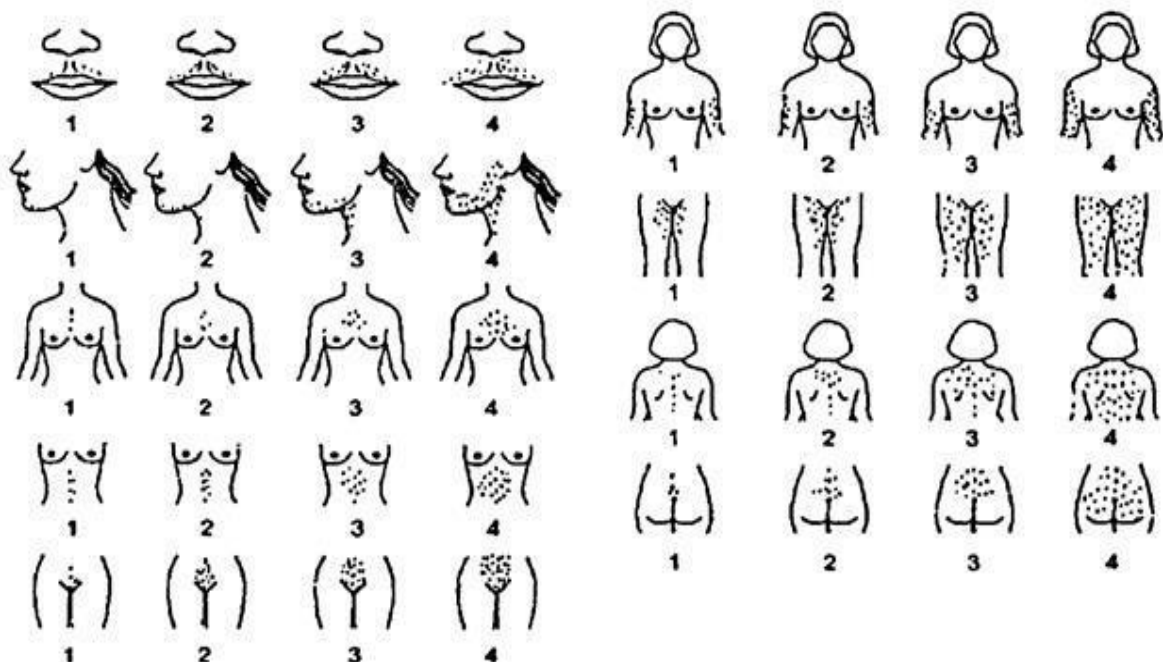
F. ГІНЕКОЛОГІЧНИЙ СТАТУС/ІНФЕКЦІЇ

У вас є або були: (відмітьте, все, що було)

- Відхилення в цитологічних випробуваннях (Пап-тест)
- Порушення матки (форма і т. д.)
- Антихламідійні антитіла
- Апендицит
- Цервіцити
- Хламідіоз
- Коліт чи ентерит
- Кріо-терапія або хірургія на шийці матки
- Цитомегаловірус (CMV)
- Ендометриоз
- Генітальний герпес
- Генітальні бородавки чи кондиломи
- Гонорея
- Мікоплазма
- Кісти яєчників
- Спайки в малому тазу
- Тазові інфекції
- Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)
- Рецидивуючий вагініт
- Сифіліс
- Токсоплазмоз
- Трихомоніаз
- Туберкульоз
- Уреаплазмоз
- Маткова фіброміома або міома
- Поліпи матки
- Поліпи цервікального каналу

Шкала оцінка гірсутизму (надлишок росту волосся)

Вкажіть, що Ви відмічаєте в себе:



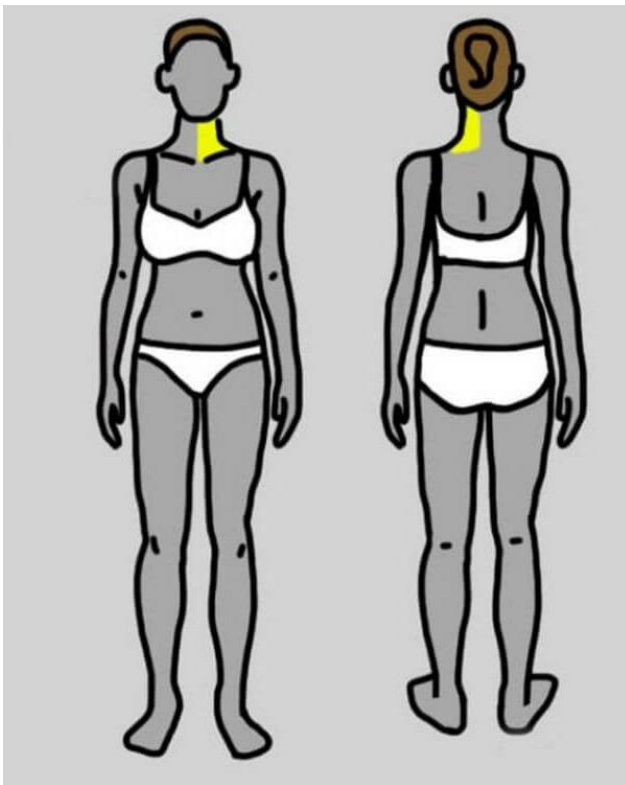
Сума балів:

ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ ТАЗОВОГО БОЛЮ.

Ви відчуваєте тазовий біль?

- Ніколи Під час менструаціях Перед менструацією
 Після менструації В середині циклу Під час статевого акту
 Під час сечовипусканні Під час руху кишечника
 біль змінює вашу нормальну активність через біль Ви пропустите роботу
 болі справа болі зліва болі посередині

Де біль локалізована? Вкажіть або Опишіть область вашого тіла, що болить.



Як давно Ви відчуваєте даний біль? _____

Чи пов'язуєте наявність болю з менструальним циклом, статевим актом, фізичними вправами?

Характер болю : колюча, гостра, тягнуча, тиснуча, пекуча, короткотривала, постійна, пульсуюча ?

Чи приймаєте знеболюючі, щоб впоратися з болем?

- Так Ні

Які ліки ви приймаєте для цього?

Чи погіршує цей біль якість Вашого життя? Так Ні

Чи супроводжується цей біль нудотою чи блюванням? Так Ні

Чи була у Вас госпіталізація пов'язана з болем? Так Ні

За шкалою від 1 до 10, скільки ви поставити своєму болю? _____

G. ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ БЕЗПЛІДДЯ

Ви контролювали:

	Ні	Патологія	Норма	Дата	Значення
Базальну температуру	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Сечові тести LH (тести на овуляцію)	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Біопсію ендометрія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
ГОРМОНИ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
АМГ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
ФСГ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
ЛГ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Естрадіол	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Пролактин	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Кортизол	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Тиреоїдні тести	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
ТТГ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Т3	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Т4	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Тестостерон	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Вільний андрогеновий індекс	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Прогестерон	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Гепатит В	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Гепатит С	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
ВИЧ	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Т-лімфотропний вірус людини	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Культура мікоплазми	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Культура хламідії	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Антихламідійні антитіла	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Гістеросальпінгографія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Ехосальпінгоскопія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Контрастна ехосальпінгоскопія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Лапароскопія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Гістероскопія	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Каріотипування	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Антикардіоліпінові антитіла	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Люпус – антикоагулянт	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		
Антинуклеарні антитіла	<input type="checkbox"/> не проводили	<input type="checkbox"/> Патологія	<input type="checkbox"/> Норма		

Н. ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ В АНАМНЕЗІ

	Кількість місяців	Доза (якщо відомо)	Приблизна схема
Антиспермальні антитіла			
Кломіфенцитрат			
Гонадотропіни рекомбінантні			
Гонадотропіни сечові			
Хоріонічний гонадотропін			
Прогестерон			
Дексаметазон			
Гонадотропін релізинг гормон – агоністи			
Гонадотропін релізинг гормон – АНТАгоністи			
Оргалютран			
Цетротид			
Інсемінація спермою партнера/чоловіка			
Інсемінація спермою донора			
ЕКО (IVF (in vitro fertilization))			
ICSI			
Донація ооцитів			
Донація сперми			
Сурогатне материнство			
Інші методи лікування			

Будь ласка, використайте решту цього розділу для опису будь-якої додаткової інформації, яку Ви вважаєте, що знадобиться Вашому лікарю.

I. МЕДИЧНИЙ АНАМНЕЗ

Перерахуйте усі важкі або хронічні захворювання чи травми, які Ви ще не описали:

У _____ членів _____ Вашої _____ родини:
 безпліддя гормональні захворювання інші вроджені або набуті захворювання:

Якщо Ви відмічаєте наявність гормональних розладів, будь ласка, вкажіть тип та лікування:

Хто–небудь з Вашої родини були діагностовані на рак молочної залози або рак яєчників?

Чи були в Вашій родині випадки народження дітей з вродженими дефектами/розумовим відставанням? _____

У Вас чи у кого–небудь з Вашої були діагностовані захворювання крові, кровотечі, порушення згортання? _____

І. ІНШІ МЕДИЧНІ СТАНИ

Відмічаєте Ви наявність дійсних або випадків в минулому? (Відмітьте, що підходить)

<input type="checkbox"/> Проблеми з наднирниками	<input type="checkbox"/> Порушення нюху або інших органів відчуття
<input type="checkbox"/> Аутоімунні захворювання	<input type="checkbox"/> Захворювання паразитоподібної залози
<input type="checkbox"/> Проблеми з молочними залозами	<input type="checkbox"/> Психіатричне лікування
<input type="checkbox"/> хронічні головні болі	<input type="checkbox"/> Респіраторні захворювання або астма
<input type="checkbox"/> Діабет (тип I або тип II)	<input type="checkbox"/> Судоми, судомний синдром, епілептичні напади
<input type="checkbox"/> Надмірний стрес	<input type="checkbox"/> Особливі дієтичні звички
<input type="checkbox"/> Травми голови	<input type="checkbox"/> Порушення щитоподібної залози
<input type="checkbox"/> Захворювання серця	<input type="checkbox"/> Тропічні захворювання, малярія
<input type="checkbox"/> Приливи	<input type="checkbox"/> Туберкульоз
<input type="checkbox"/> Поширене акне	<input type="checkbox"/> Порушення зору
<input type="checkbox"/> Надмірне оволосіння тіла	<input type="checkbox"/> Нудота
<input type="checkbox"/> Захворювання нирок та сечового міхура	<input type="checkbox"/> Втрата ваги більше ніж на 5 кг.
<input type="checkbox"/> Неврологічні розлади	<input type="checkbox"/> Збільшення ваги більше ніж на 5 кг.

Якщо Ви відповіли Так на будь–яке питання, будь–ласка, надайте уточнення:

К. Оперативні втручання

Дата, діагностика, операція, де та ким виконувалась?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

L. АНАМНЕЗ ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТІВ:

Будь ласка, перерахуйте всі рецептурні, безрецептурні, трав'яні, натуральні ліки, які Ви використовували протягом минулого року? (дата початку та закінчення, дозування, частота, причина призначення)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

M. АЛЛЕРГІЧНИЙ АНАМНЕЗ

До чого? (препарат чи речовина) Коли? Який тип реакції?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

N. СОЦІАЛЬНИЙ АНАМНЕЗ

Паління тютюну (кількість сигарет на день, стаж): Так Ні _____

Алкоголь (тип та кількість напоїв на тиждень): Так Ні _____

Марихуана (кількість): Так Ні _____

Інші наркотики (тип та кількість): Так Ні _____

Використання внутрішньовенних наркотиків: Так Ні _____

Кофеїнові напої в день: Так Ні _____

Радіохвильове опромінення: Так Ні _____

Вплив токсинів: Так Ні _____

Фізичні вправи:

Тип _____ години/тиждень _____

Тип _____ години/тиждень _____

O. СЕМЕЙНИЙ АНАМНЕЗ

Зовнішність: (Відмітьте все, що підходить)

Північно-європейська (наприклад, Великобританія, Германія)

Південно-європейська (наприклад, Італія, Греція)

Канадська, французька або Саїун

- Ашкеназі євреї
- Єврей
- Фінська
- Інше / змішана кавказька
- Східна Азія (наприклад Китай, Японія)
- Південна Азія (наприклад, Індія, Пакистан)
- Південно–східна Азія (наприклад, Філіппіни, В'єтнам)
- Африка або афро–американська
- Іспанська
- Близький схід
- Корінний американець
- Тихоокеанські острови

Ви коли–небудь проходили генетичне тестування?

Причина для тестування: (Відмітьте все, що підходить)

- Відсутність історії сім'ї (скринінг)
- Відомий сімейний анамнез
- Відомий носій
- Донор яйцеклітин або сперми
- Жіноче або чоловіче безпліддя

ПІБ: _____ Підпис: _____

ДОДАТОК А2**Відомості про публікації результатів дослідження**

1. Berestoviy V. O., Mahmood A., Venckivska I. B., Ginzburg V. G., Sokol I. V., Berestoviy O. O., Govsieiev D. O. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медичні перспективи*. 2021. № 26 (1). S. 54–62.
2. Berestoviy V. O., Mahmood A. A., Berestoviy O. O., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. An overview of autoimmunity in implantation failure: a literature review. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. № 74 (3 cz 2). S. 777–783.
3. Berestoviy V. O., Sokol I. V., Mahmood A. A., Ginzburg V. G., Govsieiev D. O. A prospective study to analyze the specificity of chlamydial heat shock protein (cHsp60) antibodies to diagnose tubal infertility. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960). 2021. № 74 (2). S. 184–189.
4. Berestoviy V. O., Mahmood A., Martych A. M., Prylutska A. B., Berestoviy O. O., Govsieiev D. O. Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful IVF outcome. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 2021. № (62). S. 14–21.
5. Берестовий В. О., Буренко В. В., Мартинова Л. І., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив інфекційних факторів та морфологічних змін органів малого тазу на невдалу спробу імплантації. *Медицина науки України*. 2021. № 17 (4). С. 63–69.
6. Берестовий В. О., Булавченко Ю. О., Сігунов О. Г., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько–гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал здоров'я жінки*. 2021. № 157 (1). С. 12–18.
7. Берестовий В. О., Мартич А. М., Сокол І. В., Берестовий О. О., Говсєєв Д. О. Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2021. № 88 (4). С. 14–18.

ДОДАТОК АЗ**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства та гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2020, 2021).

ДОДАТОК А4

ЗАТВЕРДЖУЮ


Директор
ТОВ «МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР ІГР»
Ільїн Ігор Євгенійович
«10» лютого 2022 року


(підпис)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення особливостей патогенезу невдачі імплантації на підставі поглибленого вивчення імунних і молекулярних механізмів з обґрунтуванням нових підходів до лікувально-діагностичних заходів;
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; КНП «Київський міський пологовий будинок №5», м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; Клініка «Матері», м. Київ, вул. П. Калнишевського 7;
Автор: Берестовий Владислав Олегович, асистент кафедри;
3. **Джерело інформації:**
V.O. Berestoviy, Ahmad Mahmood, A.M. Martych, A.B. Prylutska, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful ivf outcome// Репродуктивна ендокринологія, 2021 - №5(61) – р. 14-21;
V.O. Berestoviy, V.V. Burenko, L.I. Martynova, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Effect of infectious factors and morphological changes of reproductive organs on implantation failure// Medical science of Ukraine, 2021 - Vol 17 №4// р. 63-69;
Берестовий В.О., Булавченко Ю.О., Сігунов О.Г., Берестовий О.О., Говсєєв Д.О.// Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення in vitro// Здоров'я жінки, 2021 - №1(157) – с. 12-18;
4. **Місце впровадження:** репродуктивні клініки, жіночі консультації, гінекологічні відділення, акушерські відділення;
5. **Термін впровадження:** 2022-2024 рр.;
6. **Переважність впровадженої пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації;
7. **Ефективність впровадження:** розроблено комплексне патогенетично обґрунтоване лікування із застосуванням імунорегулюючої терапії з метою підвищення результативності запліднення in vitro та зменшенню негативних результатів ембріотрансферу. Створено покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який застосовано у жінок з безпліддям, що сприяло покращенню оцінки факторів ризику, зменшенню кількості рецидивуючих невдач імплантації та прогнозуванню успіху імплантації після проведення ембріотрансферу.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який буде застосовано у жінок з безпліддям.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач лікувально-профілактичним
Підрозділом, лікар акушер-гінеколог, к.м.н



Е.В.Капустін

ДОДАТОК А5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ПрАТ «Інститут репродуктивної
медицини»Куценко А.О. *(підпис)*

«10» листопада 2022 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення особливостей патогенезу невдачі імплантації на підставі поглибленого вивчення імунних і молекулярних механізмів з обґрунтуванням нових підходів до лікувально-діагностичних заходів;
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; КНП «Київський міський пологовий будинок №5», м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; Клініка «Матері», м. Київ, вул. П. Калнишевського 7;
Автор: Берестовий Владислав Олегович, асистент кафедри;
3. **Джерело інформації:**
V.O. Berestoviy, Ahmad Mahmood, A.M. Martych, A..B. Prylutska, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful ivf outcome// Репродуктивна ендокринологія, 2021 - №5(61) – р. 14-21;
V.O. Berestoviy, V.V. Burenko, L.I. Martynova, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Effect of infectious factors and morphological changes of reproductive organs on implantation failure// Medical science of Ukraine, 2021 - Vol 17 №4// р. 63-69;
Берестовий В.О., Булавченко Ю.О., Сігунов О.Г., Берестовий О.О., Говсєєв Д.О.// Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення in vitro// Здоров'я жінки, 2021 - №1(157) – с. 12-18;
4. **Місце впровадження:** репродуктивні клініки, жіночі консультації, гінекологічні відділення, акушерські відділення;
5. **Термін впровадження:** 2022-2024 рр.;
6. **Переважність впровадженої пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації;
7. **Ефективність впровадження:** розроблено комплексне патогенетично обґрунтоване лікування із застосуванням імюнокорегуючої терапії з метою підвищення результативності запліднення in vitro та зменшенню негативних результатів ембріотрансферу. Створено покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який застосовано у жінок з безпліддям, що сприяло покращенню оцінки факторів ризику, зменшенню кількості рецидивуючих невдач імплантації та прогнозуванню успіху імплантації після проведення ембріотрансферу.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який буде застосовано у жінок з безпліддям.

Відповідальний за впровадження:Завідувач лікувально-профілактичним
підрозділом, лікар акушер-гінеколог,
к.м.н. Сіренко В.Ю.*(підпис)*

ДОДАТОК А6

УКРАЇНА
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ІКСІ КЛІНІКА»
Ідентифікаційний код 42923681
м. Київ
«10» 02 2022 р.
№ 6/22

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор Тумасов А.П.
ПІБ
«10» 02 2022 року
Чу

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** визначення особливостей патогенезу невдачі імплантації на підставі поглибленого вивчення імунних і молекулярних механізмів з обґрунтуванням нових підходів до лікувально-діагностичних заходів;
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; КНП «Київський міський пологовий будинок №5», м. Київ, п-т. В. Лобановського 2; Клініка «Матері», м. Київ, вул. П. Калнишевського 7;
Автор: Берестовий Владислав Олегович, асистент кафедри;
- Джерело інформації:**
V.O. Berestoviy, Ahmad Mahmood, A.M. Martych, A..B. Prylutska, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Prospective study to estimate the role of different infertility factors in prediction of unsuccessful ivf outcome// Репродуктивна ендокринологія, 2021 - №5(61) – р. 14-21;
V.O. Berestoviy, V.V. Burenko, L.I. Martynova, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev// Effect of infectious factors and morphological changes of reproductive organs on implantation failure// Medical science of Ukraine, 2021 - Vol 17 №4// р. 63-69;
Берестовий В.О., Булавченко Ю.О., Сігунов О.Г., Берестовий О.О., Говсєєв Д.О.// Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення in vitro// Здоров'я жінки, 2021 - №1(157) – с. 12-18;
- Місце впровадження:** репродуктивні клініки, жіночі консультації, гінекологічні відділення, акушерські відділення;
- Термін впровадження:** 2022-2024 рр.;
- Переважність впровадженої пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації;
- Ефективність впровадження:** розроблено комплексне патогенетично обґрунтоване лікування із застосуванням імунорегуючої терапії з метою підвищення результативності запліднення in vitro та зменшенню негативних результатів ембріотрансферу. Створено покроковий, патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який застосовано у жінок з безпліддям, що сприяло покращенню оцінки факторів ризику, зменшенню кількості рецидивуючих невдач імплантації та прогнозуванню успіху імплантації після проведення ембріотрансферу.
- Зауваження, пропозиції:** пропонується патогенетично-обґрунтований алгоритм лікувально-діагностичних заходів, який буде застосовано у жінок з безпліддям.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач лікувально-профілактичним

Підрозділом, лікар акушер-гінеколог, провідний репродуктолог, к.м.н, лікар вищої категорії, заслужений лікар України

