

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧАЙКА ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.177-089.888.11:618.11-008.64-085.256.5-036.8-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ПРОТОКОЛІВ КОНТРОЛЬОВАНОЇ
СТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З
ПРОГНОЗОВАНОЮ БІДНОЮ ВІДПОВІДДЮ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.О.Чайка

Науковий керівник: Камінський А.В., доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Чайка О.О. Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом. –

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2023.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям, із прогнозованою бідною відповіддю яєчників, шляхом розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у цих жінок.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з безпліддям для виявлення факторів прогнозування ризику розвитку бідної відповіді в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); дослідити вихідний гормональний статус у досліджуваних пацієток перед програмою ДРТ; оцінити показники гонадотропної стимуляції та індукованого фолікулогенезу у досліджуваних пацієток; дослідити зміни в кількісному та якісному складі ооцитів та ембріонів при застосуванні рекомбінантних та сечових гонадотропінів для контрольованої стимуляції суперовуляції у обстежених жінок та оцінити ускладнення; розробити, впровадити та довести клінічну ефективність алгоритму диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ.

Дослідження проведені в Клініці репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини за період з 2019-2022 рр. Дослідження проведено в три етапи, до дослідження

залучено 145 жінок ретроспективно та 180 жінок проспективно, які планували вагітність протягом 2019–2022 років.

На I етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 100 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям різного генезу і бідною відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ– основна група. Контрольну групу (КГ) склали 45 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям з нормальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом клінічної бази кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Київським міським центром репродуктивної та перинатальної медицини.

На II етапі проспективного дослідження було клінічно обстежено 140 жінок репродуктивного віку які планували вагітність методом ДРТ та мали в анамнезі «слабку» відповідь яєчників на стимуляцію гонадотропінами-основна група (ОГ). Контрольну групу (КГ) склали 40 пацієнток з безпліддям без ризику слабкої відповіді на контрольовану стимуляцію суперовуляції (КССО). Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів ОГ розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами (лМГ) в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-релізинг-гормонів (ант-ГнРГ). II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами (р-лФСГ).

На III етапі проспективного дослідження проведено оцінку клінічної ефективності застосування запропонованої контрольованої стимуляції суперовуляції у жінок I групи та нами проведено спостереження за перебігом вагітності, пологів та станом новонароджених у цій групі.

Результати I етапу дослідження показали, що аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у пацієнток з різним оваріальний резервом дав можливість виявити фактори ризику прогнозованої слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами, а саме: - старший репродуктивний вік ($36,4 \pm 3,6$

років); - висока частота недостатності гормональної функції яєчників 74 (74,0%); - висока частота запальних захворювань яєчників 62 (62,0%); - висока частота оперативних утручань на органах малого таза і, як наслідок, зміна кровопостачання коркового шару яєчників, зменшення обсягу стромы і редукція фолікулярного запасу - одностороння оваріоектомія в 32 (32,0%) випадках та резекції яєчників - 27 (27,0%) випадках.

На II етапі було продемонстровано, що гормональні порушення до програми ДРТ виявили тенденцію до збільшення концентрації у сироватці крові фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) на 3 – 5 день спонтанного менструального циклу у пацієнтів ОГ і рівень ФСГ був достовірно вищим $11,5 \pm 2,4$ МО/л проти $6,5 \pm 2,6$ МО/л в КГ відповідно, $p < 0,05$; концентрація в сироватці крові антимюллерів гормон (АМГ) на 3 - 5 день менструального циклу була достовірно нижчою $0,71 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,95 \pm 0,1$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$).

На до трансферному етапі, порівняльне дослідження ефектів лМГ та комбінації рекомбінантних ФСГ і ЛГ, у всіх обстежених пацієток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

Проведення КССО яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю при застосуванні лМГ замість комбінації рекомбінантних ФСГ забезпечує поліпшення розвитку ембріонів як при їх 5-, так і при 6-добовому культивуванні: кількість життєздатних ембріонів на 5-6-ту добу культивування у I та II групах становила в середньому $5,4 \pm 2,1$ та $4,3 \pm 2,3$ $90,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,041$); цитоморфологічне дослідження ембріонів встановлено, що в I та II групах частка ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових

ембріонів становили відповідно $60,4 \pm 13,6\%$ та $54,6 \pm 14,2\%$ ($p=0,011$), а в Сумарна частота скасування циклу ДРТ на до трансферному етапі (через загрозу раннього синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) та неотримання ембріонів) у I групі - 3 (4,0%) випадки, виявилася достовірно нижчою ніж у II групі - 7 (10,8%) випадків, ($p=0,008$).

За результатами проведених програм ДРТ у обстежених пацієнток, без урахування характеру реакції яєчників у відповідь на КССО ми спостерігали, що між I та II групами мала місце достовірна відмінність за показником частоти настання вагітності в проведеному циклі (ЧНВПЦ)- 30/75 (40,0%) у пацієнток I групи проти 21/65 (32,3%); $p=0,031$, частоти настання вагітності при переносі ембріона (ЧНВПЕ) - в I групі - 30/74 (40,5%) випадків проти 21/62 (33,9%) випадків; $p=0,049$ та частоти імплантації (ЧІ) - 30/72 (19,4%) випадків в I групі пацієнток проти 21/58 (13,8%) випадків у пацієнток II групи відповідно; $p=0,044$).

При порівнянні ефективність результатів ДРТ у пацієнток I та II груп з підтвердженою бідною відповіддю на КССО яєчників ми спостерігали, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в I групі 41,2% випадків проти 35,7% випадків в II групі, $p=0,025$), ЧНВПЕ склала 43,7% випадків в I групі пацієнток проти 41,7% випадків в II групі $p=0,045$; та ЧІ в I групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в II групі $p=0,045$. У випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рекомбінантного ФСГ, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються достовірно частіше, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні препарату лМГ.

Розроблений та впроваджений алгоритм диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів склала та кількість новонароджених 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p<0,05$; достовірно менше відзначалися такі

ускладнення як: вагітність що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p < 0,05$ та самовільне переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p < 0,05$.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, оваріальний резерв, контрольована стимуляція суперовуляції яєчників, сечові гонадотропіни, рекомбінантні гонадотропіни, слабка відповідь яєчників, частота настання вагітності.

ANNOTATION

Chayka O.O. (Oksana Chayka) A differential approach to controlled ovarian stimulation protocols in women of reproductive age with varying ovarian reserve. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. – Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of reproductive function restoration in assisted reproductive technology programs in women with infertility, with predicted poor ovarian response, by developing and implementing a differentiated approach to controlled ovarian stimulation protocols in these women.

To solve the set goal, the following tasks were defined: To solve the set goal, the following tasks were defined: - to conduct a retrospective clinical and statistical analysis of the somatic and reproductive history of women with infertility to identify factors predicting the risk of poor response in ART programs; to investigate the initial hormonal status of the studied patients before the ART program; to evaluate the indicators of gonadotropic stimulation and induced folliculogenesis in the studied patients; to investigate changes in the quantitative and qualitative composition of oocytes and embryos when using recombinant and urinary gonadotropins for controlled stimulation of superovulation in examined women and to evaluate complications; to develop, implement and prove the clinical effectiveness of an algorithm of a differentiated approach to controlled ovarian stimulation protocols in women of reproductive age with a predicted poor ovarian response in ART programs.

The research was conducted at the Clinic of Reproductive Medicine of the P. L. Shupyk National University of Health of Ukraine, on the basis of the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine for the period from 2019 to 2022. The research was conducted in three stages, 145 women were involved in the research retrospectively and 180 women prospectively, who planned pregnancy during 2019-2022.

At the I stage of the retrospective study, a clinical and statistical analysis of the outpatient charts of 100 women aged 25 to 42 years with infertility of various genesis and poor ovarian response to stimulation in ART programs was performed - the main group. The control group (CG) consisted of 45 women aged 25 to 42 years with infertility and a normal response to stimulation in ART programs. Data for the retrospective study were provided by the archive of the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine.

At the II stage of the prospective study, 140 women of reproductive age were clinically examined who were planning pregnancy by the ART method and had a history of "weak" ovarian response to gonadotropin stimulation - the main group (MG). The control group (CG) consisted of 40 patients with infertility without the risk of a weak response to controlled stimulation of superovulation (CSSO). Depending on the hormonal therapy in the ART protocol (IVF/ICSI) in the subsequent study, the examined MG patients were divided into the following groups. The main clinical group I - 75 women, in whom controlled stimulation of superovulation was carried out with urinary gonadotropins (UG) in the protocol with the use of anti-GnRH. II group (comparison) - 65 women in whom stimulation of superovulation was carried out according to a similar scheme with recombinant gonadotropins (RG).

At the III stage of the prospective study, the clinical effectiveness of the proposed controlled stimulation of superovulation was evaluated in women of the I group, and we observed the course of pregnancy, childbirth, and the condition of newborns in this group.

The results of the I stage of the study showed that the analysis of the somatic and reproductive history of patients with different ovarian reserves made it possible to identify risk factors for a predicted weak ovarian response to gonadotropin stimulation, namely: - older reproductive age (36.4 ± 3.6 years); - high frequency of insufficiency of the hormonal function of the ovaries 74 (74.0%); - high frequency of inflammatory diseases of the ovaries 62 (62.0%); - a high frequency of surgical interventions on the organs of the small pelvis and, as a result, a change in the blood supply of the cortical layer of the ovaries, a decrease in the volume of the stroma and a reduction in the

follicular reserve - unilateral oophorectomy in 32 (32.0%) cases and resection of the ovaries - 27 (27.0%) cases.

At the II stage, it was demonstrated that hormonal disorders before the ART program revealed a tendency to increase the concentration of follicle stimulating hormone (FSH) in blood serum on day 3-5 of the spontaneous menstrual cycle in OG patients and the FSH level was significantly higher 11.5 ± 2.4 IU/l against 6.5 ± 2.6 IU/l in CG, respectively, $p < 0.05$; the serum concentration of antimüllerian hormone (AMG) on days 3-5 of the menstrual cycle was significantly lower, 0.71 ± 0.1 ng/ml versus 0.95 ± 0.1 ng/ml, respectively ($p < 0.001$).

At the pre-transfer stage, a comparative study of the effects of UG and the combination of recombinant FSH, in all examined patients with an expected weak response to gonadotropins, showed that the appointment of these drugs is accompanied by significant ($p < 0.05$) differences in a number of parameters of stimulated cycles: shortening of the period stimulation with gonadotropins in women with duration of use of gonadotropins ≤ 10 days; reduction of the average dose of FSH for the duration of the period of gonadotropin stimulation ≤ 10 days and > 10 days; improvement of the survival rate of 5- and 6-day-old embryos; increasing the proportion of good-quality embryos among 5- and 6-day-old embryos.

Carrying out controlled stimulation of superovulation in women of reproductive age instead with a predicted weak response when using UG instead of a combination of recombinant FSH ensures improvement of embryo development both during their 5- and 6-day cultivation: the number of viable embryos on the 5-6th day of cultivation in the I and II groups was on average 5.4 ± 2.1 and 4.3 ± 2.3 ($p = 0.014$), and their share of the number of zygotes obtained reached $91.2 \pm 4.1\%$ and $90.0 \pm 5.6\%$ ($p = 0.041$); cytomorphological examination of embryos established that in groups I and II the share of good-quality embryos in the total pool of 5-day-old embryos was $60.4 \pm 13.6\%$ and $54.6 \pm 14.2\%$, respectively ($p = 0.011$), and in general pools of 6-day embryos - $72.6 \pm 14.7\%$ and $68.7 \pm 16.4\%$ ($p = 0.013$). The total frequency of cancellation of the ART cycle at the pre-transfer stage (due to the threat of early ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and failure to receive embryos) in group I - 3 (4.0%) cases was significantly lower than in group II - 7 (10.8%) cases, ($p = 0.008$).

According to the results of ART programs in the examined patients, without taking into account the nature of the reaction of the ovaries in response to CSSO, we observed that there was a significant difference between the I and II groups in terms of the frequency of pregnancy in the completed cycle (FPCC) - 30/75 (40.0 %) in patients of the 1st group against 21/65 (32.3%); $p=0.031$, the frequency of pregnancy during embryo transfer (FPET) - in the 1st group - 30/74 (40.5%) cases against 21/62 (33.9%) cases; $p=0.049$ and implantation frequency (IF) – 30/72 (19.4%) cases in the I group of patients against 21/58 (13.8%) cases in the II group patients, respectively; $p=0.044$.

When comparing the effectiveness of the results of ART in patients of groups I and II with a confirmed poor response to CSSO of the ovaries, we observed that there was a statistically significant difference between these women in terms of FPCC indicators - in group I 41.2% of cases against 35.7% of cases in group II , $p=0.025$), FPET accounted for 43.7% of cases in the I group of patients against 41.7% of cases in the II group $p=0.045$; and SF in group I 15.6% of cases against 8.3% of cases in group II $p=0.045$. In cases of the development of a poor response against the background of the use of recombinant FSH + LH - the drug, its negative consequences for the results of ART are manifested significantly more often than in cases of the same weakened reaction of the ovaries when using the UG drug.

The developed and implemented algorithm of a differentiated approach to the protocols of controlled ovarian stimulation in women of reproductive age with a predicted poor ovarian response in ART programs proved its clinical effectiveness: the frequency of childbirth was 27 (36.0%) versus 17 (26.1%) <0.05 ; such complications as: non-developing pregnancy 2 (6.6%) versus 3 (14.2) $p<0.05$ and spontaneous termination of pregnancy 1 (3.3%) versus 1 (7.1%) were marked significantly less $p<0.05$.

K
e
y
w
o
r
d
s

Публікації за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Камінський А.В., Чайка О.О., Єсип Н.В. Сучасний погляд на протоколи контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом. Український журнал Здоров'я жінки. 2020. 9-10 (155-156):11-18. *(особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, їх аналізі, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

2. Chaika Oksana. "Особливості клініко-анамнестичної характеристики пацієток із різним оваріальним резервом." Perinatology and reproductology: from research to practice 1.3 (2021): 152-161.

3. Чайка О.О. "Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами." *Репродуктивне здоров'я жінки* 9-10 (2021): 42-47.

4. Anatoliy V. Kaminsky, Oksana O. Chaika Hormonal status of patients with a predicted weak response of the ovaries to gonadotropin stimulation 2374-78 *Wiadomości Lekarskie*, VOLUME LXXV, ISSUE 10, OCTOBER 2022. *(Особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

5. Чайка О.О. "Ефективність ембріологічного етапу екстракорпорального запліднення в пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 1 (158): 8-13.

6. Чайка О.О. "Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 4 (164) (2022): 27-31.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. XV МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ «ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ УАРМ 9-10.10.2020 «Клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок із слабкою відповіддю на стимуляцію яєчників» м. Чернівці.
2. XVI МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ «ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ» Київ 28-29 травня 2021р «Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок із різним оваріальним резервом».
3. XV з'їзд Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» 21-22.10.2021 Київ «Клініко-анамнестична характеристика пацієток із різним оваріальним резервом», м.Київ.
4. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022 «Ефективність ембріологічного етапу ЕКЗ у пацієток із слабкою відповіддю яєчників м.Київ.
5. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» Стендова доповідь 5-6 жовтня 2023 «Клінічна ефективність програм IVF/ICSI у пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників», м.Ужгород.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ ТА РОЗВИТКУ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ПОРУШЕННІ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	24
1.1. Допоміжні репродуктивні технології в сучасній репродуктології	24
1.2. Сучасна діагностика порушень оваріального резерву.....	25
1.3. Протоколи контрольованої стимуляції у жінок з різним оваріальним резервом. Характеристика протоколів стимуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-релізінг - гормонів.....	33
1.4. Сучасна гормональна корекція порушень оваріального резерву при використанні ДРТ	Помилка! Закладку не визначено.
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Матеріали дослідження.....	48
2.2. Контрольована стимуляція суперовуляції яєчників у групах дослідження.....	51
2.3. Методи дослідження.....	55
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК ІЗ РІЗНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ.....	63
РОЗДІЛ 4	
КЛІНІЧНА, ЛАБОРАТОРНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК.....	72

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГРАМ ДРТ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПРОГНОЗОВАНОЮ СЛАБКОЮ ВІДПОВІДІЮ ЯЄЧНИКІВ.....86

5.1 Тривалість гонадотропної стимуляції, курсова доза та показники

індуковного фолікулогенезу.....87

5.2. Ефективність ембріологічного етапу дослідження92

5.3. Клінічна ефективність програм ДРТ у досліджуваних пацієнток.....99

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 111

ВИСНОВКИ 119

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 122

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... 123

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМГ	- антимюллерів гормон
ант-ГнРГ	- антогоністи гонадотропін-релізінг-гормона
ГнРГ	- гонадотропін-релізінг-гормон
БВ	- бактеріальний вагіноз
ВР	- відносний ризик
ДРТ	- допоміжні репродуктивні технології
ДІ	- довірчий інтервал
ЗРП	- затримка росту плода
ЗІВ	- запліднення in vitro in vitro
ІПСШ	- інфекції, що передаються статевим шляхом
IGF-I	-інсулін подібний фактор росту 1
IGFBP-3	-протеїн, який зв'язує інсулін подібний фактор росту 3
КССО	- контрольована стимуляція суперовуляції
КСЯ	- контрольована стимуляція яєчників
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
лМГ	- людський менопаузальний гонадотропін
МЦ	- менструальний цикл
ПП	- передчасні пологи
р-ФСГ	- рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон
СТГ	- соматотропний гормон
СГЯ	- синдром гіперстимуляції яєчників
ТВП	- трансвагінальна пункція
УЗД	- ультразвукове дослідження
ХГЛ	- хоріонічний гонадотропін людини
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ЧНВПЦ	- частота настання вагітності в проведеному циклі
ЧНВПЕ	- частота настання вагітності при переносі ембріона
ЧІ	- частота імплантації

ВСТУП

Актуальність теми.

Б

е

з

п

л

і

д

д Важко уявити що розвиток у сфері ДРТ сягнув таких меж: кріоконсервація ембріонів, впровадження інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми (ІКСІ) для лікування чоловічого безпліддя, передімплантаційний генетичний аналіз, донорство мітохондрій (пронуклеарний перенос для виключення мітохондріальних захворювань у майбутньої дитини), кріоконсервація тканини яєчників, трансплантація матки та багато інших модифікацій у лікуванні безпліддя, все це є нашим сьогоднішнім [4-12].супружніх пар пройшло лікування безпліддя у приватних та державних установах (народилось 10717 дітей). У 2019 Доктор Роберт Г. Едвардс отримавши Нобелівську премію за розробку екстракорпорального запліднення мабуть і уявити собі не міг, що змінив парадигми лікування багатьох типів безпліддя [13,14]. На цей виклик його надихнуло дослідження того, як гормони контролюють критичні функції яєчників у мишей, такі як дозрівання ооцитів і овуляція [15,16]. Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) є першим та одним із найважливіших етапів ДРТ, що являє собою поступове введення лікарських препаратів із метою стимуляції одночасного дозрівання найбільшої кількості фолікулів для отримання зрілих та якісних яйцеклітин, які можна б було використати для запліднення в програмах ДРТ [17-22]. На сучасному етапі в дослідженнях використовувалось кілька протоколів, включаючи відсутність стимуляції до різних рівнів стимуляції яєчників за допомогою кломіфен цитрату, летрозолу та екзогенних гонадотропінів (фолікулстимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ)) [22-25].

В теперішній час в Україні серед жінок репродуктивного віку з безпліддям значна кількість має низький оваріальний резерв. В свою чергу велике значення в ДРТ має отримання якісної морфології бластоцист за шкалою Гартнера у обстежених жінок. Враховуючи вищесказане актуальним на сьогодні, являється індивідуальний підхід до вибору протоколу контрольованої стимуляції суперовуляції у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом.

У циклах ДРТ аналоги гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) використовуються для усунення пікового викиду ЛГ у жінки, що дозволяє лікарям визначити час отримання ооцитів. Ріст фолікулів контролюється трансвагінальним ультразвуковим дослідженням, а рівень естрадіолу (Е2) в крові допомагає визначити будь-які зазначені зміни в протоколі стимуляції [22,23]. Терапія ГнРГ є важливим компонентом в лікуванні безпліддя. З моменту введення гонадотропінів спостерігається значний прогрес в ДРТ, особливо протягом останніх десятиліть. Перший комерційний препарат людського хоріонального гонадотропіну з'явився в 1931 році. Однак було відмічено, що людський хоріонічний гонадотропін (ХГЛ) при відсутності фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) неефективний в фолікулярній фазі [23]. В 1970 році акушери-гінекологи відчували необхідність в різних режимах лікування безпліддя та різних дозах ФСГ та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) для пацієнтів з безпліддям, що в свою чергу поклато початок розробки очищених препаратів ФСГ в сечі з незначною кількістю ЛГ. Чистота сечових гонадотропінів була додатково покращена за допомогою технологічних досягнень, це привело до розробки високоочищених сечових препаратів [23-25].

Рекомбінантні біологічні продукти - це білки, що виробляються за допомогою технології рекомбінантної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Рекомбінантні гонадотропіни були розроблені для уникнення обмежень, притаманних попереднім сечовим продуктам гонадотропіну, оскільки рекомбінантні продукти можуть вироблятися у великих обсягах з високою чистотою та без змін складу. Станом на сьогодні рекомбінантні ГнРГ отримуються без необхідності екстракції з постменопаузальної сечі.

Рекомбінантний ФСГ людини аналогічний сечовому ФСГ з незначними структурними змінами в вуглеводних бокових ланцюгах і більш основними ізогормонами [26-32].

У природному циклі ДРТ ооцит вилучається до того, як відбудеться пік ЛГ у середині циклу, або використовується антагоніст ГнРГ для запобігання вивільненню ЛГ. Коли домінантний фолікул досягає зрілого розміру, ХГЛ дається як заміна для піку ЛГ. Рівень настання вагітності становить близько 8% за цикл із 21% кумулятивним показником після трьох циклів, з показниками до 44% у пар із чоловічим фактором безпліддя [30-32].

Для стимуляції яєчників шляхом монотерапії рекомбінантним ФСГ у схемах з агоністами або антагоністами ГнРГ. Однак при призначенні чистого ФСГ на фоні десенситизації аденогіпофіза частота гіпоергічної реакції яєчників у вигляді бідної або субоптимальної відповіді може досягати 30% [28,30]. Негативна значимість ослабленої реакції на екзогенний ФСГ полягає у зниженні ефективності ДРТ. Погіршення результатів лікування при цьому пов'язують з кількісним дефіцитом одержуваних ембріонів, що ускладнює або навіть унеможлиблює морфологічну селекцію найкращих з них для подальшого перенесення [29-32]. При субоптимальній/бідній відповіді ймовірно мати місце і якісні зміни ембріонів, що знижує їх імплантаційний потенціал [26-32]. Крім того, при монотерапії чистим ФСГ часто доводиться збільшувати використовувану дозу препарату, що супроводжується надлишковим утворенням прогестерону, який без ефектів ЛГ менш інтенсивно перетворюється на андрогени [30]. Це призводить до зростання рівня прогестерону, що викликає порушення процесів прегравідарної перебудови ендометрію, що також веде до зниження ймовірності успішної імплантації ембріонів [26, 32].

З урахуванням перелічених недоліків монотерапії чистим ФСГ, жінкам з високою ймовірністю бідної відповіді, для її попередження, багато фахівців рекомендують призначати комбінацію екзогенних ФСГ+ЛГ [28-32]. Обґрунтуванням для додаткового застосування лутеїнізуючого гормону (ЛГ) у

пацієнок з очікуваною ослабленою реакцією на ФСГ є існуючі уявлення про значення ЛГ для підтримки чутливості ФСГ-рецепторів та про його позитивну роль у процесах, що забезпечують остаточне дозрівання ооцитів та повноцінну прегравідарну трансформацію ендометрію [31,32].

Вирішення питання про перевагу вибору натуральних гіпофізарних або синтетичних рекомбінантних гонадотропінів для їх застосування у пацієнок з підвищеним ризиком бідної відповіді, що має пряме відношення до вирішення проблеми підвищення ефективності ДРТ у жінок із прогнозованою ослабленою реакцією на ФСГ.

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок репродуктивного віку з безпліддям, із прогнозованою бідною відповіддю яєчників, шляхом розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у цих жінок.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з безпліддям для виявлення факторів прогнозування ризику розвитку бідної відповіді в програмах ДРТ.
2. Дослідити базальний рівень ФСГ, ЛГ, АМГ, СТГ, IGF-I, IGFBP-3 та їх концентрацію в день трансвагінальної пункції фолікулів у пацієнок з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників в програмах ДРТ.
3. Оцінити показники гонадотропної стимуляції та індукованого фолікулогенезу у досліджуваних пацієнок.
4. Дослідити зміни в кількісному та якісному складі ооцитів та ембріонів при застосуванні рекомбінантних та сечових гонадотропінів для контрольованої стимуляції суперовуляції у обстежуваних жінок та оцінити ускладнення, що виникнуть.
5. Розробити, впровадити та довести клінічну ефективність алгоритму диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції

яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ.

Об'єкт дослідження – безпліддя у жінок, протоколи контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом в програмах ДРТ.

Предмет дослідження - клінічні дані, стан оваріального резерву при безплідді, гормональний профіль, ехоструктура яєчників, кількісні і якісні характеристики: ооцитів, бластуляції ембріонів, ембріотрансферів та частота настання вагітності у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом.

Методи дослідження – клінічні, мікробіологічні, гормональні, біохімічні, ультразвукові, гістероскопічні, статистичні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика: "Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю", 0120U100090 номер державної реєстрації, термін виконання 2019 - 2023 роки, а автор є її виконавцем.

Наукова новизна дослідження:

Автором вперше проведено клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з безпліддям для виявлення факторів прогнозування ризику розвитку бідної відповіді в програмах ДРТ.

Вперше у пацієток з бідною відповіддю (за Болонськими критеріями Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE)) зібрано статистично значущий матеріал про більш позитивний вплив на найважливіші параметри стимульованих циклів та клінічні результати ДРТ при використанні комбінованих людських сечових гонадотропінів, а не рекомбінантних гонадотропінів.

Автором визначена комплексна діагностична цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження органів малого тазу, гістероскопія) для оцінки стану оваріального резерву при плануванні вагітності та доведена їх доцільність.

Вперше оцінені показники гонадотропної стимуляції та індукованого фолікулогенезу у пацієток з прогнозованою бідної відповіддю на різні гонадотропіни в програмах ДРТ.

Автором вперше проведено аналіз змін в кількісному та якісному складі ооцитів та ембріонів при застосуванні рекомбінантних та сечових гонадотропінів для контрольованої стимуляції суперовуляції у обстежених жінок та оцінці ускладнення.

Проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених в циклах ДРТ після проведеної контрольованої стимуляції суперовуляції різними гонадотропінами у обстежених пацієток та доведена її клінічна ефективність.

Практичне значення отриманих результатів:

Проведені дослідження дозволили розробити та впровадити алгоритм прогнозування слабкої відповіді на контрольовану стимуляцію суперовуляції у жінок із безпліддям до проведення програм ДРТ, а також дали можливість отримання більш якісних ооцитів при застосуванні сечових гонадотропінів, що в свою чергу вплинуло на якість ембріонів та підвищило рівень клінічних вагітностей після застосування програм ДРТ.

Особистий внесок здобувача.

Планування і проведення дисертаційної роботи виконано за період з 2019 по 2022 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під керівництвом доктора медичних наук., професора кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України Камінського А.В. Спільно з науковим керівником автором було визначено основний напрямок дослідження, сформульовано його мету, задачі, способи їх виконання, а також критерії оцінки

отриманих результатів. Спільно з науковим керівником автором зроблений вибір методів дослідження.

Автором самостійно проведено ретроспективний аналіз медичної різного генезу і бідною відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ та 45 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям з нормальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ, згідно даним архіву клінічної бази кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини; клінічні спостереження та лабораторні обстеження у 180 тематичних жінок, які перебували на обстеженні та лікуванні в умовах Клініки репродуктивної медицини НУОЗ України імені П.Л.Шупика; розроблено нову схему контрольованої стимуляції яєчників з метою лікування безпліддя у жінок з прогнозованою слабкою відповіддю при застосуванні ДРТ та проведена оцінка ефективності лікувальних заходів. Особисто автором проаналізовано одержані результати і проведено їх статистичну обробку. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, та практичні рекомендації, виконано статистичну обробку отриманих результатів.

Дисертантка приймала безпосередню участь у веденні та розродженні переважної більшості жінок. Інструментальні дослідження проводилися авторкою спільно зі співробітниками Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

Частина публікацій у фахових журналах зроблена у співавторстві з співробітниками кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. Особистий внесок дисертантки в цих наукових працях полягає у аналізі літературних даних, розробці дизайну дослідження, обстежені пацієнок та новонароджених, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації. Отже, роль дисертантки у підготовці наукових публікацій, написаних у співавторстві є вирішальною.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2019-2021 рр.), на XV Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини УАРМ 9-10.10.2020р. м. Чернівці; на Науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» м.Тернопіль 8-9 квітня 2021 (в онлайн режимі за допомогою системи Microsoft Teams); на XVI Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини» УАРМ Київ 28-29 травня 2021р.; на XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» 21-22.10.2021 Київ; на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022р. м. Київ.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 тез у матеріалах наукових з'їздів та конференцій, 2 роботи включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень; основної частини, до якої ввійшли вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації; списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 136 сторінках. Анотація займає 9 сторінок, основний текст – 121 сторінок, з них шість повністю заповнені рисунками. Робота ілюстрована 13 таблицями та 26 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 100 посилань.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ ТА РОЗВИТКУ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ПОРУШЕННІ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1. Допоміжні репродуктивні технології в сучасній репродуктології.

На сьогодні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) міцно посіли своє місце у комплексі медичного лікування безплідності і користуються все більшою популярністю у лікарській практиці. В сучасному світі все більша кількість подружніх пар вдається до використання можливостей ДРТ при лікуванні безпліддя. ДРТ постійно вдосконалюються, застосовується весь спектр методик, деякі технології є унікальними науково-практичними досягненнями світового масштабу (пронуклеарний перенос), тенденції розвитку технологій відповідає світовим трендам (зниження кількості ембріонів, що переносяться, селекція ембріонів, тенденція до збільшення частки циклів із замороженими ембріонами, застосування методик IMSI, PGD, PGS) [5,8,18,33-35].

Проблема безпліддя не нова і з давніх часів потребувала вирішення та удосконалення, ще у стародавньому Єгипті жінки були рівними із чоловіками, тому безпліддя розглядалося як хвороба, що потребує діагностики та лікування. Були знайдені документи, датовані ще 1820 роком до нашої ери, що свідчать про пошуки шляхів лікування гінекологічних розладів [36]. У людській популяції завжди існували безплідні пари. Безпліддя завжди було значущою соціальною проблемою, проте не існувало ефективних методів подолання безпліддя до другої половини XX століття [1-8]. Спроби подолання безплідності здійснювалися з кінця 18 століття, так у 1795 р. J. Nanter вперше здійснив штучну інсемінацію, ввівши еякулят у піхву жінки, чоловік якої страждав на гіпоспадію. Процедура закінчилася настанням вагітності [7,36]. У XIX і XX століттях тривали роботи зі статевими клітинами савців та людини. Але успіх прийшов лише в 70-х роках XX століття до британських вчених Роберта Едвартса і Патріка Стептоу [7]. Розвиток репродуктології відкрив нові можливості збереження

фертильності як жінок, так і чоловіків. На сьогоднішній день у світі використовуються такі технології як ЕКЗ, ІКСІ (ICSI – intracytoplasmic sperm injection), біопсія яєчка та його придатка, донорство статевих клітин, сурогатне материнство, збереження фертильності у онкологічних хворих шляхом кріоконсервації статевих клітин – сперматозоїдів та яйцеклітин, кріоконсервація тканини яєчника з послідуною аутотрансплантацією, генетична діагностика ембріонів перед трансплантацією у порожнину матки, на експериментальному рівні проведено редагування геному людських ембріонів [7,8,9,13,37-38]. Продовжуються розробки нових методів, здатних підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій.

Основним критерієм ефективності застосування протоколів ДРТ є частота пологів здоровою доношеною дитиною (так званий показник take home baby). Ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій значно вища у стимульованих циклах [39-44].

1.2. Сучасна діагностика порушень оваріального резерву

Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) є першим та одним із найважливіших етапів екстракорпорального запліднення, що являє собою поступове введення лікарських препаратів із метою стимуляції одночасного дозрівання найбільшої кількості фолікулів для отримання зрілих та якісних яйцеклітин, які можна б було використати для запліднення в програмах ДРТ [16, 18, 20,45-47]. За допомогою КСЯ можна досягти високих показників частоти настання вагітності та імплантації порівняно з природніми циклами [18,45,46]. В індукції овуляції немає універсальних схем і протоколів. Головне – розуміння фізіології і патології фоллікулогенезу і механізмів дії препаратів. Безпека та ефективність ось основні принципи стимуляції яєчників та індукції овуляції.

КІО - індукція моноовуляції – росту одного преовуляторного фолікула з послідуючим контрольованим зачаттям (при ановуляції, пов'язаної з СПКЯ або гіпогонадотропним гіпогонадизмом).

У випадку безпліддя нез'ясованого генезу, ендометріозу – індукція від одного до трьох преовуляторних фолікулів для послідуєчої внутрішньоматкової інсемінації.

КСЯ - використовується для стимуляції множинного фолікулогенезу і отримання багатьох ооцитів в програмах ДРТ (ЗІВ, ІКСІ, ДО) [47,48].

Базовий підхід до стимуляції яєчників включає наступні правила:

- оцінка оваріального резерву та прогнозу відповіді яєчників на стимуляцію;
- вибір коректного протоколу, препарату та його стартової дози;
- профілактика ускладнень у групах ризику (використання протоколу з антагоністами ГнРГ, заміна тригера на агоніст ГнРГ, сегментація циклу);
- профілактика багатоплідності, невиношування, інших ускладнень вагітності та пологів (перенос одного якісного ембріона, застосування передімплантаційної генетичної діагностики) [49-51].

Оваріальний резерв (ОР) – важлива складова репродуктивного потенціалу жінок, відображає не тільки кількість, але і якість ооцитів, полягає в можливості яєчників забезпечувати ріст повноцінних фолікулів, які містять здорові, здатні до запліднення яйцеклітини [52-55].

Оваріальний резерв відображає кількість фолікулів, що знаходяться в яєчниках (примордіальний пул і зростаючі фолікули) і залежить від фізіологічних і патофізіологічних факторів. Поняття оваріального резерву варто відрізнити від фолікулярного запасу, який включає в себе число фолікулів і не відображає їх функціонального стану [53,55-59]. Чим вище оваріальний резерв, тим менші концентрації ФСГ необхідні для індукції росту одного домінантного фолікула, тим більше фолікулів може вирости під дією високих доз індукторів овуляції. До фізіологічних чинників, що визначають оваріальний резерв, відноситься в першу чергу кількість примордіальних фолікулів (примордіальний пул), що знаходяться в яєчниках дівчинки до моменту становлення [52,57]. Після початку свого росту, фолікули або зазнають атрезії, або доходять до овуляції (в нормі один фолікул в менструальний цикл). За життя у жінки до овуляції

доходять 400 – 500 фолікулів. Процес фолікулогенезу відображається в трьох періодах [56-59]. В гормон- незалежний період фолікули ростуть від стадії примордіального до стадії вторинного. Ця стадія зростання проходить в аваскулярній зоні і в умовах відсутності гіпофізарних гонадотропінів. Цей період вкрай тривалий і може становити кілька місяців. До теперішнього часу не було знайдено маркерів, які б могли дати уявлення про показники гормон-незалежної стадії фолікулогенезу[52,56-59].

В період фолікулогенезу відбувається зростання фолікулів від стадії вторинного до стадії великого антрального (1–2 мм у діаметрі). Це стадія зростання фолікулів може відбуватися тільки у присутності базальних рівнів гіпофізарних гонадотропінів, в першу чергу ФСГ. Цей період триває близько 100–120 днів (3–4 менструальні цикли) і має назву гормон-чутливої фази. На сьогодні виявлено фактор, за яким можна скласти уяву про гормон-чутливу фазу фолікулогенезу – це антимюллерів гормон (АМГ). Цей гормон виділяється клітинами гранульози фолікулів протягом усього гормон- чутливого періоду, рівень АМГ в крові визначає число фолікулів на даній стадії росту фолікула [53,54,56].

Третій або гормон-залежний період зростання фолікулогенезу починається в кінці лютеїнової фази циклу, коли формується група фолікулів, що знаходиться на стадії великих антральних (близько 1–2 мм у діаметрі). Після регресії жовтого тіла і падіння рівнів статевих стероїдів (естрадіолу і прогестерону), а також нестероїдного гормону інгібіну А, спостерігається, за принципом зворотного зв'язку, збільшення продукції ФСГ гіпофізом. Під впливом цього гормону антральні фолікули починають зростати, причому спостерігається тонка взаємодія між продукцією клітинами гранульози предомінантних фолікулів інгібіну В і виділенням гіпофізом ФСГ. Чим більше число антральних фолікулів продукує інгібін В, тим нижче рівень ФСГ і навпаки. Особливо великого клінічного значення набуває вимір так званих базальних рівнів ФСГ і інгібіну В, які визначаються на 2–3-й дні менструального циклу, що відображає зростання фолікулів, з яких буде обраний домінуючий. Переважна більшість показників

оваріального резерву характеризують гормон-залежну стадію зростання фолікулів. До них відносяться визначення базальних рівнів ФСГ, естрадіолу, ЛГ, а також ультразвукове визначення числа антральних фолікулів і обсягу яєчників [50,56].

Окрім фізіологічних факторів, на оваріальний резерв впливають різні патологічні стани, до яких відносяться перенесені та існуючі захворювання, інтоксикації і різні ятрогенні стани (оперативні втручання, хіміотерапія і радіаційне опромінення органів малого таза) [54,57,59], передчасне виснаження яєчників. До крайнього випадку впливу на тканину яєчника і виснаження оваріального резерву варто віднести синдром передчасного виснаження яєчників (СПВЯ).

У міру природної витрати примордіальних фолікулів, фолікулярний резерв знижується з віком, наближаючись до критичного після 38 років.

Перший опис пацієнта з низькою оваріальною відповіддю на контрольовану стимуляцію відбувся 35 років тому [53]. Стан характеризувався зменшенням фолікулярної реакції, низькими рівнями естрадіолу та отриманням декількох яйцеклітин, які виористали для штучного запліднення. Відтоді, з'явилося понад сотні наукових публікацій, які досліджували низьку оваріальну відповідь, патогенез її розвитку, клінічний перебіг, лікувальну тактику, такі пацієнти отримали назву «погані відповідачі», «poor responders» [7,54,60-62]. В літературі цей патологічний стан відомий також під назвою низька відповідь яєчників (НВЯ) або синдром слабкої відповіді яєчників [58 – 65]. Протягом багатьох років не існувало чіткого та міжнародно визнаного визначення НВЯ та єдиних критеріїв, що було обумовлено недостатньою кількістю досліджень та різноманітністю отриманих даних. Засіданням спеціальної проблемної групи Європейського співтовариства репродукції людини та ембріології ERSHE, що відбулося в м. Болонья у 2011 році, було створено вперше утверджене до практичного застосування єдине визначення «поганих відповідачів» (Болонські критерії) [63,65,66]: пізній репродуктивний вік матері (≥ 40 років) або будь-який

інший фактор ризику слабкої відповіді яєчників (оперативні втручання на яєчниках, перенесені запальні захворювання); слабка відповідь яєчників у попередньому циклі КОС (<3 ооцити у стандартному протоколі стимуляції); низький тест оваріального резерву (тобто КАФ <5–7 фолікулів або АМГ <0,5–,1 нг/мл).

Два та більше з перерахованих критеріїв дозволяють вживати термін «поганий відповідач» відносно пацієнта. Два епізоди НВЯ після максимальної стимуляції більшість дослідників вважають достатніми для визначення хворого як «поганого відповідача» за відсутності пізнього репродуктивного віку матері або зниженого ОР [56,62,66].

Для оцінки оваріального резерву та прогнозування надлишкової (гіперергічної) відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію мають два показники: кількість антральних фолікулів (КАФ) у яєчниках при трансвагінальному ультразвуковому скануванні (дослідження проводиться на 2–3-й день менструального циклу); проводиться підрахунок кількості візуалізованих антральних фолікулів діаметром до 10 мм в обох яєчниках; у жінок репродуктивного віку КАФ знаходиться у межах від 8 до 16; вміст АМГ у сироватці крові (можливе проведення дослідження у будь-який день циклу, оскільки цей показник значно не змінюється протягом менструального циклу); у здорових жінок репродуктивного віку вміст АМГ становить 1,0–2,5 нг/мл

Для оцінки оваріального резерву використовується визначення базальної концентрації ФСГ (на 2–3 д.м.ц.), а також число базальних (від 2 до 10 мм в діаметрі) фолікулів на 2–3 д.м.ц. і загальний об'єм яєчників за даними УЗД [63].

В цілому, вік можна вважати маркером якості ооцитів, а рівень ФСГ – маркером власне фолікулярного резерву, що досить точно визначає клінічну ситуацію.

Виділяють наступні клінічно значущі межі концентрацій ФСГ (на 2–3 д.м.ц.): 3–7 МО/Л – норма, передбачається хороша відповідь на стимуляцію; 8–10 МО/Л – відповідь може коливатися від нормальної до помірно пониженої; 11–12 МО/Л – низький оваріальний резерв, понижена відповідь на стимуляцію; 13–17 МО/Л – погана відповідь на стимуляцію і низька частота настання вагітності; більше 17 МО/Л – дуже погана відповідь на стимуляцію [54,57,58].

Іншим практично значущим маркером фолікулярного резерву є визнане по УЗД на 2–3 д.м.ц. число антральних фолікулів від 2 до 10 мм в діаметрі; до 5 фолікулів – передбачається бідна відповідь на стимуляцію, висока частота відміни циклу; 5 до 7 фолікулів – можлива «бідна» відповідь, потрібна вища доза ФСГ; 8–12 фолікулів – помірна відповідь, помірна частота настання вагітності; 13–20 фолікулів – хороша відповідь на невеликі дози ФСГ, помірний ризик СГЯ; більше 20 фолікулів – надмірна відповідь, високий ризик СГЯ [58,60-62].

Низький оваріальний резерв передбачається, якщо [60-66]: вік пацієнтки перевищує 35 років; рівень ФСГ на 2–3 д.м.ц. більше 12 МО/Л; число базальних фолікулів <10 мм в діаметрі на 2–3 д.м.ц. менше 5 в кожному яєчнику; об'єм яєчників менше 8 см³. Таких пацієнток називають пацієнтками з потенційно «бідною відповіддю». Їм потрібні вищі дози гонадотропінів для індукції овуляції. У них не слід чекати множинного росту фолікулів. Частота настання вагітності знижена.

Високий оваріальний резерв передбачається, якщо [52-54,59,61]: вік пацієнтки менше 30 років; рівень ФСГ на 2–3 д.м.ц. менше 8 МО/Л; число антральних фолікулів <10 мм в діаметрі на 2–3 д.м.ц. більше 10 в кожному яєчнику; об'єм яєчника більше 12 см³.

Таких пацієнток називають хорошими відповідачами, яким для індукції росту потрібні не високі дози гонадотропінів. У них висока вірогідність множинного росу фолікулів і синдрому гіперстимуляції яєчників, якщо стартова доза виявиться завищеною.

Ознаками, що свідчать про ризик гіперергічної відповіді яєчників та СГЯ вважають: • КАФ >16–18; • АМГ >3,6 нг/мл.

Недостатня відповідь яєчників на гонадотропну стимуляцію прогнозується за наступних показників: • КАФ <5–7; • АМГ <1,0-1,3 нг/мл.

Основними показаннями для сегментації протоколу є [55,57,59,66]: • наявність факторів ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) (високий оваріальний резерв, синдром полікістозних яєчників, СГЯ в анамнезі, низький індекс маси тіла); • гіперергічна відповідь яєчників (>16 ооцитів).

Сегментація циклу може також здійснюватись у таких випадках: проведення передімплантаційного генетичного скринінгу (біопсія бластоцисти); висока концентрація прогестерону у сироватці крові в день введення тригера; нестандартні варіанти стимуляції (початок стимуляції в кінці I та II фази циклу). Стратегія сегментації може бути обрана також при неодноразових невдачах імплантації. У цьому випадку можна уникнути можливого негативного гормонального впливу на ендометрій під час стимуляції [48,53,55].

У пацієнок зі зниженим оваріальним резервом, у тому числі у старшому репродуктивному віці, сегментація може бути застосована у таких випадках [60]:

- проведення протоколу у пацієнок з міомою матки, яка є показанням для оперативного лікування (у цьому випадку на першому етапі проводиться протокол ЕКЗ, отримання ембріонів, їх криоконсервація; на другому – оперативне втручання та заходи, спрямовані на оптимізацію репаративних процесів у міометрії; на третьому - перенесення ембріонів у кріопротоколі); проведення протоколу у пацієнок з ендометріозом (зокрема, з ендометріомами яєчників, коли проведення оперативного втручання може посилити процес зниження оваріального резерву; у цих випадках на першому етапі можливе проведення протоколу ДРТ, отримання ембріонів, їх криоконсервування, на другому - оперативне втручання; створення банку ембріонів; подвійна стимуляція. Сегментація циклу проводиться також при нестандартному початку стимуляції яєчників (старт стимуляції в кінці фолікулярної або в лютеїнову фазу циклу)

У дослідженнях останніх років було показано, що кількість ооцитів має пряму залежність від кількості зрілих ооцитів (МІІ), числа одержаних еуплоїдних бластоцист, частоти кріоконсервації ембріонів та кумулятивної частоти вагітності та пологів. Оцінки ефективності лікувального циклу [67], що відповідають консенсусу міжнародних професійних співтовариств з репродуктивної медицини (Zegers-Hochschild F. et al., 2017), наведено в табл. 1.1

Таблиця 1.1

II

ПОКАЗНИК	ХАРАКТЕРИСТИКА
Біохімічна вагітність	Наявність β -ХГЛ у крові/сечі
Клінічна вагітність	Наявність плідного яйця при ³ УЗД; варіанти одноплідної, багатоплідної, м'язової, ектопічної вагітності
Частота клінічної вагітності	Число клінічних вагітностей на 100 розпочатих протоколів/пункцій/переносів
Клінічна вагітність з візуалізованим серцебиттям плода	Наявність ембріону з серцевою діяльністю
Частота імплантації	Кількість плідних яєць, поділена на кількість перенесених ембріонів, %
Частота пологів	Число пологів на 100 розпочатих протоколів/пункцій/перенесення
Кумулятивна частота пологів (на розпочатий цикл чи пункцію)	Число живонароджень після одного розпочатого циклу ЕКЗ, включає свіжий цикл і всі кріопротоколи

Під час обговорення питання «кількості» слід зробити коментар щодо віку пацієнток. Відомо, що зі збільшенням віку жінки підвищується ризик незбалансованих хромосомних перебудов у ембріона. Так, частота отримання еуплоїдних ембріонів у пацієнток до 35 років у середньому становить 60%, у 35–37 років – 50%, у 38–40 років – 37%, у 41–42 роки – лише 23%. Крім цього, на жаль, частина ооцитів у результаті стимуляції яєчників може виявитися незрілими, у деяких пацієнток будуть порушення запліднення або станеться зупинка розвитку ембріонів. Підраховано, щоб отримати 1 еуплоїдну бластоцисту у пацієнток молодше 35 років, необхідно отримати близько 6 ооцитів; у 39-40 років - близько 10 ооцитів, у 42-43 роки - близько 16 ооцитів!

Протоколи контрольованої стимуляції у жінок з різним оваріальним резервом. Характеристика протоколів стимуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-релізинг - гормонів.

Механізм дії агоністів гонадотропін-релізинг-гормону полягає в конкурентному, проте зворотному блокуванні рецепторів гонадотропін-релізинг-гормону гіпоталамуса. Пригнічують продукцію ФСГ та ЛГ після попереднього викиду ендогенного ФСГ, тим самим попереджуючи фізіологічний пік ЛГ, передчасну овуляцію під час контрольованої стимуляції овуляції за рахунок десенсибілізації гіпофіза [23, 26]. Наслідком є синхронний ріст та розвиток фолікулів та зменшена кількість відмінених циклів. З однієї сторони, це добра якість, але це може призвести до виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників або інших ускладнень та побічних дій [26,30].

Антагоністів ГнРГ мають менше побічних ефектів. Антагоністи ГнРГ, як і агоністи, зменшують секрецію ФСГ та ЛГ, попереджуючи викид ЛГ [26,32,50]. Механізм дії антагоністів ГнРГ є протилежним відносно агоністів. Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону зв'язуються з рецепторами в гіпофізі та підтримуючи сигнал, викликають його десенсибілізацію, що в подальшому призводить до пригнічення секреції гонадотропінів після тривалого періоду підготовчого лікування [32,50]. Антагоністи ГнРГ також зв'язуються з

рецепторами в гіпофізі, але його десенситизація відбувається практично відразу, викликаючи супресію секреції гонадотропінів протягом кількох годин [26,32,68].

Існує кілька варіантів протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з використанням кожного аналога ГнРГ, але для спрощення, в традиційному довгому протоколі агоністи ГнРГ приймають за 7 днів до початку очікуваної менструації, тоді коли використання антагоністів ГнРГ відбувається в фіксований день стимуляції або при розмірі домінуючого фолікула 14 мм [50,51,68,69].

Довгий протокол стимуляції показаний жінкам із нормальним овуляторним резервом, ендометріозом, міомою матки [50,70,71].

Традиційно під час довгого протоколу стимуляції з середини другої фази попереднього менструального циклу для пригнічення спонтанної активності гіпофіза призначають агоністи гонадотропін-релізинг-гормону на 2–4 тижні [68-74].

Це ще не є самою стимуляцією овуляції, а лише підготовчим етапом до її проведення. Під час підготовчого лікування моніторинг стану яєчників відбувається лише двічі, перед початком введення а-ГнРГ та після. Після досягнення необхідної супресії гіпофіза, що визначають за допомогою ультразвукового та гормонального моніторингу, починається контрольована оваріальна стимуляція. Дозу агоністів ГнРГ зменшують вдвічі та для стимуляції «супресованих» яєчників призначають препарати гонадотропінів (рекомбінантні чи людські менопаузальні) на 12–14 днів. Дозу препаратів призначають строго індивідуально, враховуючи особливості організму кожної пацієнтки та відповідь яєчників на стимуляцію під контролем гормонального та УЗД-моніторингу. Приблизно на 12–14 дні (при досягненні більшої кількості фолікулів розміром у $d=18$ мм) призначають тригер овуляції. В довгих протоколах тригером можуть бути лише препарати хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ) [26,70,71].

Пункцію з аспірацією ооцитів для подальшого запліднення проводять через 35–37 год із моменту введення тригера, коли ооцити вже зрілі, але овуляція ще не настала. Після пункції підтримку лютеїнової фази здійснюють гестагенними препаратами (таблетованими та ін'єкційними формами). Ембріотрансфер у порожнину матки проводять як у свіжих, так і в кріоциклах [53,60,72].

Перевагами довгого протоколу є синхронний ріст та розвиток фолікулів, мінімальний вплив на рецептивність ендометрія, висока частота настання вагітності [71]. Серед недоліків одним із найвагоміших є високий ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, відсутність вибору тригера овуляції, тривалий етап підготовчого лікування, висока собівартість протоколу, тривалість стимуляції та кількість ін'єкцій, ризик розвитку фолікулярних кіст за рахунок початкового ефекту «спалаху» [68,70,73].

Класична схема короткого протоколу індукції овуляції є наступною. На 2–3 дні менструального циклу під контролем рівня ФСГ, ЛГ та стану яєчників, при трансвагінальному УЗД, з початком використання рекомбінантних гонадотропінів починається стимуляція суперовуляції. Використовують рекомбінантні та менопаузальні гонадотропіни, депо та щоденні форми. Існують фіксований та гнучкий види цього протоколу [52,53,68]. При фіксованому протоколі щоденне введення антагоністів ГнРГ починається з 6 дня стимуляції, тоді як при гнучкому протоколі їх введення починають з моменту досягнення більшої кількості фолікулів розміром 14 мм. Стимуляцію овуляції проводять до фінального дозрівання ооцитів (наявність щонайменше 3-ох ооцитів діаметром більше 18 мм). Як тригер можна використовувати агоніст гонадотропін-рилізінг-гормон «Диферелін» чи людський хоріонічний гонадотропін «Хоріомон» чи «Прегніл» в дозі 5000 чи 10 000 ОД. Вибір тригера є виключно індивідуальним, його вибір залежить від відповіді яєчників та ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Через 35–37 год від введення тригера овуляції проводять пункцію фолікулів із подальшою аспірацією ооцитів.

Перенесення ембріонів відбувається в свіжих та кріоциклах, залежно від стану яєчників та ендометрія [74].

Порівняно з довгим протоколом, він, як відомо, має низку переваг, у тому числі скорочення тривалості лікування, зниження потреби в гонадотропінах, запобігання надмірній супресії функції гіпофіза та побічним ефектам, а також зниження частоти виникнення синдрому тяжкої гіперстимуляції яєчників [32,53,67,73].

Проте, спираючись на дані досліджень, використання коротких протоколів сприяє нижчому рівню частоти настання вагітності порівняно з довгими протоколами [71]. Недоліками також є асинхронний ріст когорти фолікулів та зниження рецептивності ендометрія за рахунок вищих доз естрогенів [63,70].

1.4. Сучасна гормональна корекція порушень оваріального резерву при використанні ДРТ .

Для індукції фінального дозрівання фолікулів використовуються препарати ХГЛ або агоністи ГнРГ, що викликають викид ендogenous ЛГ. У циклах КСЯ використовується декілька класів препаратів, якими досягаються наступна мета: стимуляція росту і розвитку фолікулів; індукція фінального дозрівання ооцитів і овуляції (тригери овуляції); підтримка функції жовтого тіла. Для стимуляції росту і розвитку фолікулів використовуються прямі і непрямі індуктори. Прямі індуктори – гонадотропіни, що безпосередньо діють на фолікул: рекомбінантні гонадотропіни (доза – 100 МО в ампулі і в картриджах по 600 МО і 300 МО); людські сечові гонадотропіни (доза – 75 МО ФСГ, 75 МО ЛГ в ампулі). Непрямі індуктори овуляції – препарати, що підвищують власну продукцію ендogenous ФСГ гіпофізом: селективні модулятори естрогенових рецепторів - СМЕР (кломіфена цитрат, тамоксіфен); інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол) [5,26,50].

При гіпоталамо-гіпофізарній недостатності (І тип безпліддя) ефективно застосування тільки прямих індукторів овуляції (гонадотропінів), які

компенсують їх ендогенну недостатність. Гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція (II тип ановуляторного безпліддя) – найбільш поширена форма ановуляції, при якій можливе використання як прямих, так і непрямих індукторів овуляції. При недостатності яєчників (III тип) фолікулярний апарат виснажений (синдром передчасного виснаження яєчників) або резистентний до дії гонадотропінов (синдром резистентних яєчників). Будь-які методи стимуляції овуляції будуть неефективні. Вагітність в цій ситуації можлива при використанні запліднення ін вітро донорських яйцеклітин [75].

Ановуляція часто зустрічається і при гиперпролактинемії. В цьому випадку, терапія першого вибору направлена на нормалізацію рівня пролактину. Якщо овуляторний цикл не відновлюється або вагітність не настає протягом 4–5 овуляторних циклів, то індуктори овуляції комбінують з агоністами дофаміну (бромкріпін, достінекс і ін.) [76].

При індукції овуляції можуть використовуватися допоміжні препарати [76-79]: з метою блокади гіпофіза і попередження передчасної овуляції використовують агоністи і антагоністи гонадотропін-релізінг гормону; з метою планування циклів індукції овуляції, використання ребаунд-ефекту і профілактики утворення кіст, перед початком стимуляції використовують комбіновані естроген-гестагенні препарати (оральні контрацептиви, наприклад Марвелон®), які відмінюють за 5–6 днів до початку стимуляції; для стимуляції дозрівання ендометрію, наприклад, у пацієнок з патологією ендометрію, використовуються препарати естрадіола на фоні стимуляції овуляції. При проведенні індукції овуляції використовується принцип диференційованого вибору між препаратами ФСГ і кломіфена цитрат. Якщо прогноз ефективності кломіфена цитрата сприятливий, препарат використовують протягом трьох циклів стимуляції активною дозою 100 міліграм. При кломіфен-резистентності або відсутності вагітності після 3 циклів, а також при початковому прогнозі низької ефективності кломіфена цитрата використовують препарати ФСГ (Пурегон® 300 МО або 600 МО) [76,82].

Слід враховувати, що у пацієток молодого віку, які не застосовували кломіфену цитрат і гонадотропіни, вірогідність овуляції на кломіфену цитраті складає близько 70%, а частота настання вагітності від 10 до 15% на цикл лікування. При повторному використанні кломіфена цитрата у нерезистентних пацієток вірогідність вагітності зберігається постійною протягом 3 спроб, потім прогресивно зменшується. При кломіфен-резистентності вірогідність вагітності менше 5%. Всього за допомогою кломіфена цитрата при повторному використанні протягом 6 циклів можуть завагітніти 50–65% пацієток у віці до 35 років [79-81].

Використання гонадотропінів у молодих пацієток, які не отримували раніше гонадотропіни, а тільки застосовували кломіфена цитрат, призводить до овуляції в 90–95% випадків, настанню вагітності в 25–35% на цикл стимуляції. При повторному використанні можуть завагітніти до 90 пацієток (за відсутності чоловічого і трубного чинників безпліддя) [5,82].

Застосовувати кломіфена цитрату більш ніж протягом трьох циклів недоцільно, зважаючи на прогресуюче зниження шансів на настання вагітності. Застосування препаратів гонадотропінів не вимагає перерви між циклами стимуляції за винятком випадків, коли перед індукцією використовуються оральні контрацептиви для досягнення ребаунд-ефекту [75,79,80].

Підвищуючий протокол мінімальних доз, характеризується максимальною безпекою. Він базується на стратегії призначення менших доз з подальшим підвищенням дози у тих пацієток, у яких не було отримано відповіді на стартову дозу [67,70,82].

Знижуючий високодозовий протокол базується на стратегії призначення великих стартових доз з отриманням відповіді у всіх пацієток і подальшим зниженням дози у тих з них, де число фолікулів, що ростуть, перевищує бажане [67,70,74,79].

Базовий підвищуючий протокол «мінімальних доз». Даний протокол слід розглядати як найбільш безпечний відносно ризику багатопліддя і розвитку

синдрому гіперстимуляції яєчників, а також найбільш ефективний в досягненні монофолікулярного росту [70,7482].

Для того, щоб визначити стартову дозу ФСГ 50 або 100 МЕ, на 2–3 день циклу, при стартовому УЗ-моніторингу оцінюють параметри оваріального резерву (об'єм яєчників, їх структура, число антральних фолікулів), здатного прогнозувати відповідь яєчників на стимуляцію. Обов'язковий аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнтки, дослідження рівня ФСГ в крові, узятій на 2–3 день одного з минулих менструальних циклів.

Мінідозовий протокол індукції овуляції. В протоколі мінімальних доз вводиться Пурегон® щодня в постійній дозі до досягнення критеріїв зрілості фолікула. Індукцію овуляції починають з 2–3 д.м.ц. Проводять ультразвукове дослідження, що підтверджує відсутність вагітності, патології органів малого тазу. Призначають підшкірне щоденне введення рекомбінантного ФСГ в дозі 50 або 100 МО протягом 5–6 днів. Після цих 5–6 днів відбувається селекція фолікулів до подальшого росту, їх діаметр змінюється достатньо, щоб побачити динаміку росту при контрольному УЗД. Звертають увагу на число фолікулів, що досягли діаметру 10 мм. Якщо є фолікули, що ростуть, діаметром 10 мм і більш і їх число не перевищує 4, продовжують введення гонадотропінів в тій же дозі. При цьому проводиться УЗД кожні 1–2 дні з метою моніторингу діаметру фолікулів, їх кількості, товщини ендометрію [67,70,82].

Як тільки діаметр лідируючого фолікула досяг 18 мм, і товщина ендометрія при цьому не менше 8 мм, вважають, що отриманий зрілий фолікул і зрілий ендометрій. Цього дня можливе використання наступних варіантів ведення циклу: -призначення останньої дози гонадотропіна і трігера овуляції; - призначення лише трігера овуляції; - пропуск одного дня (відстрочене введення трігера овуляції наступного дня, оскільки домінантний фолікул має тенденцію до росту без екзогенного ФСГ) [67-79].

Вибір тієї або іншої тактики залежить від адекватності процесів росту фолікулів, що відбувалися раніше, дозрівання ендометрія, днів індукції, дня

менструального циклу. Як тригер овуляції вводиться препарат ХГ (Прегніл®) внутрішньом'язовий в дозі 10 000 МО. Через 36–42 години після введення Прегніла рекомендується внутріматкова інсемінація або статевий контакт, оскільки через 42–44 години після ін'єкції відбудеться овуляція. Потрібно пам'ятати, що статева стриманість у чоловіка перед статевим контактом або здачею сперми повинна бути протягом 3–5 днів [70,82].

Відповідно, при внутріматковій інсемінації Прегніл® вводять увечері, щоб провести процедуру ВМІ в першій половині дня через 1,5 доби. При природному зачатті Прегніл® вводять в уранішній час, статевий контакт рекомендують вечірньої пори через 1,5 доби. При призначенні ФСГ в дозі 50–100 МО овуляція досягається у 70–80 % пацієток, що мають нормальний оваріальний резерв. У інших 30–20 % пацієток ріст фолікулів на 5–6 день не відмічається і їм потрібне збільшення дози. Тоді дозу збільшують на 25 МО, потім вводять постійну нову дозу 5–6 днів і проводять через 5–6 днів після підвищення дози новий УЗД-моніторинг. Якщо відклик не відзначається, знову підвищують дозу і т.д. При реєстрації росту фолікулів дозу р-ФСГ більше не збільшують, вводять ФСГ щодня в досягнутій фіксованій дозі, проводять УЗД моніторинг кожні 1–2 дні, чекаючи досягнення фолікулом і ендометрієм критеріїв зрілості [79,82].

Знижуючий високодозовий протокол. При знижуючому протоколі зазвичай використовуються високі стартові дози ФСГ – 150 МО і вище. Метою використання такого протоколу є досягнення результату у тих пацієток, у яких прогнозується знижений оваріальний резерв і слабка вірогідність адекватної ефективності низьких доз стимуляції 50 – 100 МО. Для того, щоб уникнути втрати часу і витрати препарату, при поступовому підвищенні дози при мінідозовому протоколі, відразу застосовують вищу стартову дозу 150–200 МО р-ФСГ. Крім того, існує думка, що подовження фолікулярної фази більше 14 днів може несприятливо позначитися на успіху лікування, особливо, якщо жінка має регулярний менструальний цикл [67,69,72,76,82].

Знижуючий протокол рекомендується пацієткам, що мають два і більше з нижчеперерахованих критеріїв: вік старше 35 років; операції

клиновидної резекції, демедуляції, електрокаутерізації яєчників більше 1 року давності; рівень ФСГ більше 12 МО/Л на 2–3 д.м.ц.; необхідність в підвищенні дози до 150 МО і вище при попередній індукції овуляції; загальний об'єм яєчників менше 8 см³; загальна кількість фолікулів діаметром до 10 мм менше 5 в обох яєчниках на 2–3 д.м.ц.; олігоменорея, що настала після попередніх регулярних менструацій; вторинна аменорея; хіміотерапія або радіотерапія в анамнезі. Принципи ведення УЗД–моніторинга, а також критерії введення тригерів овуляції ті ж, що і в мінідозовому протоколі.

Комбіновані протоколи з іншими препаратами. При необхідності застосовують комбіновані протоколи, призначаючи індуктори овуляції на фоні препарату достінекс при гіперпролактинемії, або на фоні глюкокортикоїдів при гіперандрогенії. При цьому зазвичай супутнє застосування гормональних препаратів не вносить істотних змін до тактики призначення гонадотропінів, наприклад, при гіперпролактинемії або гіперандрогенії. Нерідко використовують протоколи з попереднім призначенням оральних контрацептивів (Марвелон®, Мерсилон®) [67,79,80,82].

Застосування оральних контрацептивів в циклі перед індукцією овуляції дозволяє планувати стимуляцію в строго визначені лікарем і зручні для пацієнтки дні, це особливо важливо при напруженому графіку роботи подружжя. Можливе використання препаратів естрадіола (Прогінова, Естрофем), як індукторів росту ендометрія. Це доцільно при прогнозованій недостатній товщині ендометрія. Наприклад, якщо товщина ендометрія на момент досягнення лідируючим фолікулом діаметру 14–16 мм не перевищує 5–6 мм, призначають естрадіол в дозах від 4 до 8 міліграмів на добу. При цьому дану дозу естрадіолу не відмінюють після введення тригера і продовжують в період підтримки лютеїнової фази [79,81,82].

Передчасна лютеїнізація. Один із найбільш типових станів характеризується передчасним викидом ЛГ гіпофізом у відповідь на гіперестрогенію, обумовлену мультифолікулярною відповіддю. У свою чергу передчасний викид ЛГ діє на незрілі фолікули фатально, викликаючи овуляцію,

а частіше за лютеїнізацію раніше визначеного терміну, саме тому в літературі закріпився термін «паразитарний пік ЛГ». За різними даними частота паразитарного піку ЛГ у чистих протоколах КСЯ гонадотропінами залишається досить високою, становлячи від 30% до 50% [49]. З метою контролю фолікулів, що розвиваються шляхом придушення ендogenous піку ЛГ раніше потрібного дня лікувального циклу в рутинну практику ввели спочатку агоністи, а потім і антагоністи ГнРГ [26,50,53]. Однак згодом помічено, що і при використанні аналогів ГнРГ, зокрема антГнРГ у рамках КСЯ, часто спостерігається помірне зростання сироваткової концентрації прогестерону [68]. Показано, що в абсолютній більшості випадків зростання рівня прогестерону відбувається у відповідь на індукцію, що проводиться, без тригерного піку ЛГ і пов'язаний з

і

н

д

и

в

і

д

у

а

У міру росту фолікула і збільшення концентрації естрадіолу створюються передумови для викиду гіпофізом овуляторної порції ЛГ. Такий пік ЛГ, що відбувся до моменту введення ХГ, називають передчасним піком ЛГ. Для невеликих фолікулів передчасний пік ЛГ не має клінічного значення, але у фолікулах діаметром більше 14–15 мм підвищення ЛГ може викликати овуляторні зміни, передчасне дозрівання ооцита, овуляцію або лютеїнізацію [25,46,60]. У пацієток з підвищеним ризиком передчасної овуляції слід проводити ультразвуковий моніторинг щодня, як тільки розмір фолікулів перевищив 14–15 мм. При виявленні ознак овуляції рекомендується статевий контакт протягом 4–6 годин або ВМІ. Можливе використання засобів для домашнього моніторингу підйому ЛГ (Clearplan), і при реєстрації позитивного

л

и

тесту на фоні фолікулів діаметром більше 15 мм пацієнці рекомендується коїтус або внутріматкова інсемінація в найближчу добу і через день.

У ряді випадків для контролю за передчасною овуляцією використовують препарати аналогів ГнРГ. Простіше і зручне використання антагоністів ГнРГ, наприклад, Оргалутрана® (ганірелікс 0,25 мг). Антагоніст ГнРГ попереджає викид ендogenous ЛГ і лютеїнізацію. Після досягнення лідируючим фолікулом діаметру 14 мм Оргалутран® вводиться підшкірно щодня в дозі 0,25 мг, що приводить до блокади гіпофіза і попередження передчасного піку ЛГ. Оргалутран® вводиться до дня введення ХГ включно. Доза гонадотропінов на період введення Оргалутрана® не міняється [62,79]..

Тригери овуляції і підтримка лютеїнової фази. Тригери овуляції – препарати, що викликають, або що імітують овуляторний пік ЛГ, що приводить до фінального дозрівання ооцита, забезпечує його готовність до запліднення. Тригери овуляції доцільно застосовувати у всіх циклах індукції овуляції, при будь-яких протоколах стимуляції, оскільки вони точно програмують фінальне дозрівання ооцитів і дозволяють рекомендувати коїтус або внутріматкову інсемінацію в час, найбільш сприятливий для зачаття. Як тригери овуляції традиційно застосовується хоріонічний гонадотропін (ХГЛ, Прегніл®) [67,70,75].

Доза достатня для овуляції – 5000 МО, але оскільки можливі коливання активності різних серій сечового препарату, зазвичай використовують дозу 10 000 МО одноразово, внутрішньом'язово. В результаті через 36 годин після введення ХГЛ відбувається дозрівання ооцита, а через 42–44 години- овуляція. Коїтус або ВМІ рекомендують в проміжку між 36 і 42 годинами після ін'єкції ХГ. Критерії введення ХГ описувалися вище – досягнення лідируючим фолікулом діаметру 18 мм, ендометрієм - товщини не менше 8 мм. Слід мати увазі, що на введення ХГЛ реагує не тільки лідируючий фолікул, а також когорта відстаючих фолікулів, діаметр яких перевищує 14 мм. Оскільки період напіввиведення ХГЛ складає близько 30–40 годин, післядія одноразової ін'єкції продовжується близько 3 діб. Окрім ХГЛ як тригер овуляції може використовуватися агоніст

ГнРГ. Агоністи, введені одноразово, викликають викид ендogenous ЛГ і ФСГ, імітуючи овуляторний пік і запускаючи овуляцію. Агоніст ГнРГ можна використовувати тільки в тих випадках, коли протягом останнього місяця не застосовувалися агоністи ГнРГ для десенситизації гіпофіза. Найбільш дослідженою є доза тріптореліна 0,2 міліграми. Критерії вибору часу введення тригера, часу зачаття ті ж, що і при використанні ХГЛ [70-79]..

Період напіввиведення ендogenous ЛГ складає близько 2 годин. Це призводить до швидкого зниження концентрації після піку і післядія від введення агоністів ГнРГ мінімальна. Тому такий тригер овуляції зазвичай використовують при ризику СГСЯ, коли небажана тривала стимулююча ХГЛ на яєчники. Після введення тригера овуляції і рекомендації статевих контактів (або ВМІ), необхідно забезпечити повноцінність гравідарної трансформації ендометрію в період імплантації в лютеїнову фазу. Підтримка починається не раніше, ніж через 44 години після ін'єкції тригера. В даний час використовується схема підтримки лютеїнової фази, що передбачає застосування ХГЛ або препаратів прогестерону. Прегніл® (ХГ) призначається в дозі від 1500 до 5000 МО через кожні 2 дні 3–4 ін'єкції. [60-67,78,82].

Підтримка лютеїнової фази (ЛФ) після індукції овуляції проводиться з використанням препаратів ХГ 1500 МО і прогестерону. При настанні вагітності і відсутності симптомів загрози переривання від підтримки лютеїнової фази поступово відмовляються після досягнення терміну 3 тижнів від овуляції. Препарати прогестерону можуть вводитися внутрішньом'язово у вигляді 2,5 % масляного розчину 1 мл, але такі щоденні ін'єкції болісні. Як альтернативне загальноприйнятим є використання вагінальних форм мікронізованого прогестерону в дозі 100–200 міліграм 2-3 рази на добу. Такий шлях введення забезпечує максимальні концентрації в порожнині матки при меншій системній циркуляції. Також використовується аналог прогестерону для перорального застосування (дідрогестерон) в дозі 10–20 міліграм 2 рази на добу. Препарати ХГ, внутрішньом'язовий прогестерон, вагінальний мікронізований прогестерон

і пероральне призначення дідрогестерону рівно ефективно в порівняльних дослідженнях [65,70,73,79]..

Якщо препарати естрадіолу використовувалися під час індукції для стимуляції росту ендометрія, їх прийом зазвичай продовжують в період підтримки ЛФ. Якщо не використовувалися – в призначенні препаратів естрадіолу необхідності немає, особливо при використанні ХГ для підтримки ЛФ, оскільки ХГ стимулює синтез в жовтому тілі не тільки прогестерону, але і естрадіолу. Підтримка лютеїнової фази доцільна до встановлення клінічної вагітності і активної продукції хоріоном хоріонічного гонадотропіну. Тому після діагностики вагітності на терміні 3 тижні від овуляції дози препаратів підтримки поступово знижують, відмовляючись від терапії протягом тижня. Якщо вагітність не наступила (тест на ХГ через 2 тижні після овуляції негативний) або перервалася, препарати підтримки ЛФ відмінюють. Якщо присутні симптоми загрози переривання вагітності, продовжують застосування препаратів прогестерону або ХГ, переводячи підтримку ЛФ в гормональну підтримку вагітності.

Ультразвуковий моніторинг. Перше УЗД проводиться на 2–3 д.м.ц., тобто перед призначенням індукторів овуляції для оцінки можливості індукції овуляції. Умовами успішної індукції овуляції: -відсутність функціональних кіст яєчника. За наявності фолікулярних кіст або кіст жовтого тіла, цикл індукції овуляції відкладають, призначаючи циклічну естроген-гестагенну терапію (комбіновані оральні контрацептиви); - товщина ендометрія не більше 4 мм, відсутність гіперплазії ендометрія, внутрішньоматкової патології; -відсутність вагітності. УЗД не є достовірним методом виключення вагітності в терміні 2–3 тижні, тому при сумнівах слід провести дослідження на бета-субодиниці ХГ в крові.

Оцінка стану оваріального резерву яєчників з метою оптимального підбору стартової дози гонадотропінів. Для цього оцінюються: загальний об'єм яєчників; загальне число фолікулів діаметром до 10 мм в обох яєчниках. Друге УЗД (5–7 день стимуляції). Оцінка відповіді яєчників на стартову дозу по наявності та

числу фолікулів діаметром 10 мм і більше. Подальша тактика залежить від числа таких фолікулів і описана в таблиці 1.3. Подальші ультразвукові дослідження при умові росту фолікулів призначаються кожні 2 дні, а коли лідируючий фолікул досяг діаметру 14 мм і більше – щодня. При досягненні лідируючим фолікулом критеріїв зрілості – діаметру 18 мм і достатньої товщини ендометрія вводиться тригерна доза ХГ (Прегнил®). Контроль синхронності росту фолікулів і товщини ендометрію, яка до моменту розвитку зрілого фолікула повинна бути не менше 8 мм. Велика товщина ендометрія не є негативним чинником. При недостатній товщині ендометрія призначають препарати естрадіолу в дозі 2–4 міліграми на добу. Не пропустити передчасну овуляцію і передчасну лютеїнізацію [26,50,51,67,70,75,82].

Після призначення тригера овуляції УЗ-моніторинг може бути закінчений. Бажано впевнитися у факті овуляції, що відбулася, для чого пацієнтку запрошують через 2 доби (48 годин) після введення ХГ і по даним УЗД оцінюють критерії овуляції і формування жовтих тіл. Останні відрізняються від фолікулярних кіст потовщеною стінкою і гетерогенним вмістом. За наявності зрілих фолікулів і введенні 10 000 МО ХГ, як правило через 38-42 години настає овуляція. Не можна виключити лютеїнізацію неовульованих фолікулів. Бажано проводити контрольне УЗД, особливо у випадках, коли є ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (спостерігається ріст більше трьох фолікулів). Тоді УЗД через 2–4 дні після введення тригера овуляції дозволяє точніше оцінити тяжкість СГСЯ, дати додаткові рекомендації по лікуванню. У інших випадках, якщо число фолікулів не перевищувало 3, від цього УЗД можна утриматися і запросити пацієнтку лише через 2 тижні для дослідження крові на рівень бета-субодиниці ХГ. Після коїтусу чи ВМІ призначається підтримка лютеїнової фази.

Через 3–5 тижнів після овуляції підтверджується факт клінічної внутрішньоматкової вагітності, виключається позаматкова. При прогнозі швидкості росту фолікулів і призначенні наступного візиту для ультразвукового моніторингу слід враховувати, що середня швидкість росту фолікулів, що мають

величину до 12–14 мм складає 1 мм за добу, потім швидкість росту діаметру зростає до 2 мм за добу [26,41,55,59,58-67,70,82].

Проведений аналіз літературних джерел продемонстрував, що підхід до проведення контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженим оваріальним резервом повинен відрізнятися від такого для загальної популяції пацієнок у програмах ДРТ і може передбачати використання низько дозових режимів контрольованої стимуляції яєчників, призначення КОК, андрогенів, естрогенів перед проведенням стимуляції. Присутність на ринку препаратів як нового покоління, так і їх попередників, свідчить про важливість комплексної оцінки різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки, зокрема, показників оваріального резерву, з метою індивідуалізованого підходу до лікування безпліддя в рамках програм ДРТ.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Камінський А.В., Чайка О.О., Єсип Н.В. Сучасний погляд на протоколи контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом. Український журнал Здоров'я жінки. 2020. 9-10 (155-156):11-18. *(особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, їх аналізі, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Матеріалами для даного дослідження послужили клініко-лабораторні дані, отримані в результаті обстеження пацієнтів, що проходили лікування в Клініці репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини за період з 2019-2022 рр. Дослідження проведено в три етапи, до дослідження залучено 145 жінок ретроспективно та 180 жінок проспективно, які планували вагітність протягом 2019–2022 років. Всі пацієнтки дали інформаційну згоду про дозвіл на проведення дослідження.

На I етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 100 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям різного генезу і бідною відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ – основна група. Контрольну групу (КГ) склали 45 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям з нормальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом клінічної бази кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Київським міським центром репродуктивної та перинатальної медицини (рис 2. 1).

На II етапі проспективного дослідження було клінічно обстежено 140 жінок репродуктивного віку які планували вагітність методом ДРТ та мали в анамнезі «слабку» відповідь яєчників на стимуляцію гонадотропінами - основна група (ОГ). Контрольну групу (КГ) склали 40 пацієнток з безпліддям без ризику слабкої відповіді на КССО. Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів ОГ розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами (лМГ) в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ. II група (порівняння) - 65 жінок, у яких

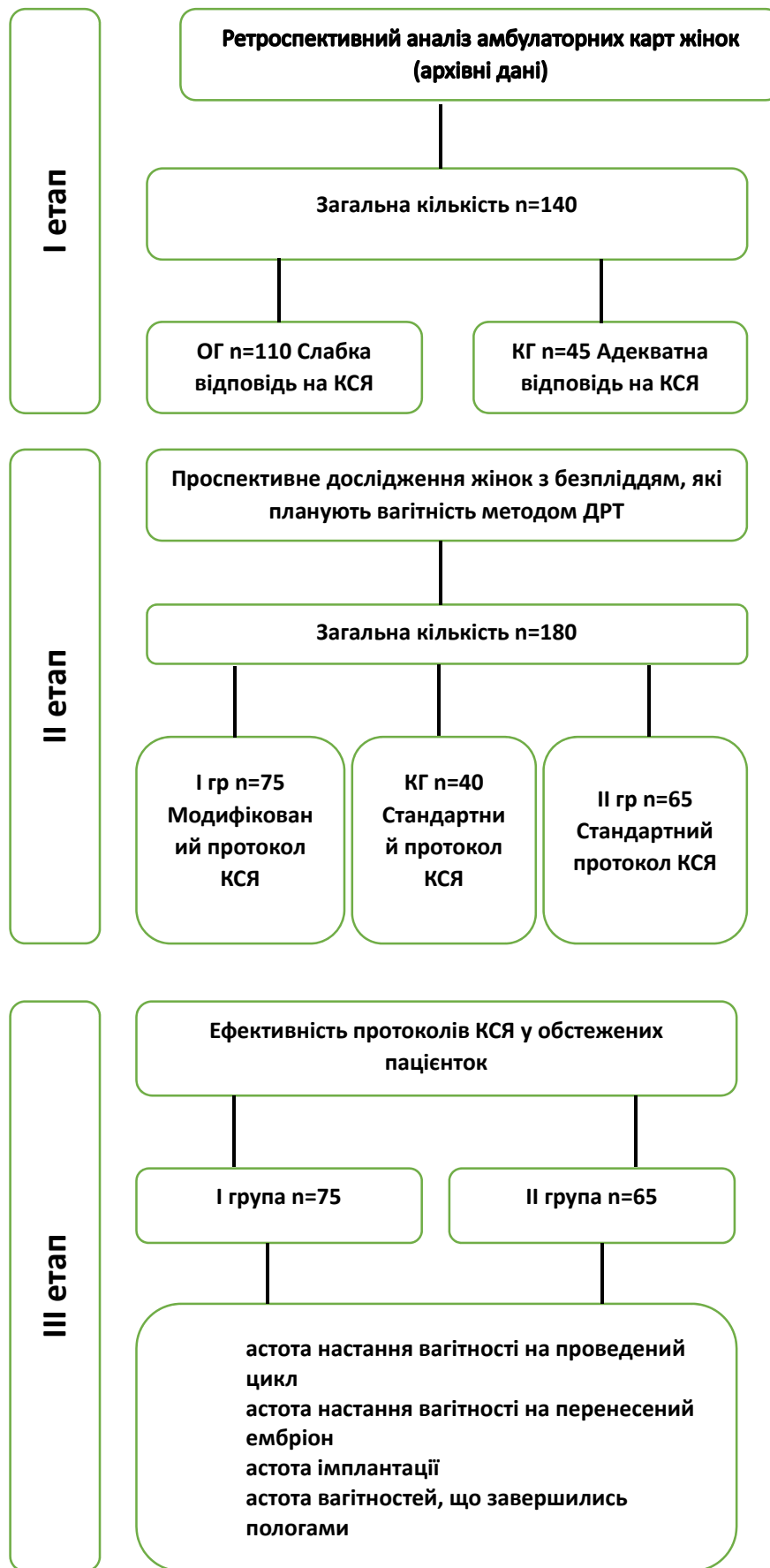


Рис.1 Дизайн дослідження.

стимуляцію суперовуляції проводили за стандартною схемою рекомбінантними гонадотропінами (р-лФСГ).

На III етапі проспективного дослідження проведено оцінку клінічної ефективності застосування запропонованої контрольованої стимуляції суперовуляції у жінок I групи та нами проведено спостереження за перебігом вагітності, пологів та станом новонароджених у цій групі.

Критерієм включення до дослідження була наявність у пацієнтки двох і більше з перелічених нижче ознак маркерів (предикторів), що асоціюються зі зменшенням чутливості до екзогенного ФСГ.

Прогностичний аналіз «слабкої» відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропіном виробляли на підставі Болонських критеріїв [12] при дотриманні двох з нижче перелічених умов: - два епізоди «слабкої» відповіді яєчників на стимуляцію суперовуляції в попередніх протоколах ДРТ; - наявність в анамнезі у пацієнтки одного циклу стимуляції суперовуляції з «слабкою» відповіддю яєчників, про який свідчив факт отримання в попередніх програмах ДРТ ≤ 3 ооцит-кумулясних комплексів (без оцінки зрілості ооцитів) при щоденній дозі рекомбінантного ФСГ не менше 225 МО; - ризику «слабкої» відповіді на стимуляцію суперовуляції (вкорочення менструального циклу, ендометріюїдні кісти яєчників, оперативні втручання на яєчниках в анамнезі); - концентрація АМГ в сироватці крові менше 0,5 - 1,0 нг/мл незалежно від дня менструального циклу і/або наявність в обох яєчниках менше 5 - 7 антральних фолікулів діаметром менше 10 мм на 2 - 3 день спонтанного менструального циклу.

При відборі хворих на безпліддя жінок в групі дослідження ми користувалися Болонськими критерії «поганих відповідачів» (Європейське товариство репродукції людини і ембріології ESHRE, 2011 р, м. Болонья) [83].

1. Предиктори обмеження оваріального резерву, що встановлюються при збиранні анамнезу та вивченні архівної медичної документації:

- вік > 35 років;

- вказівка на перенесення у минулому оперативного втручання на обох яєчниках;

- вказівка на бідну відповідь у спробах ДРТ, що проводилися в минулому, із застосуванням препаратів ФСГ;

- вказівка на укорочення менструального циклу порівняно з його тривалістю, що раніше спостерігалася.

2. Гормональні предиктори обмеження оваріального резерву:

- ФСГ >10 МО/л; • АМГ <1 нг/мл;

3. Ультразвукові предиктори обмеження оваріального резерву:

- базальне число антральних фолікулів діаметром 2–10 мм <5 у кожному яєчнику;

- загальний обсяг обох яєчників менше 8 см³.

4. Здоровий соматичний та психічний стан, відсутність інфекційних захворювань і тяжких супутніх захворювань, що є протипоказаннями до застосування методик ДРТ, та хронічних захворювань у стадії загострення.

5. Добровільна згода пацієнтки на участь у дослідженні

У дослідження не включали пацієнток старше 42 років, із значеннями базального ФСГ більше 15 МО/л та з ознаками ендокринного (ановуляторного) безпліддя на тлі ендокринопатій.

2.2. Контрольована стимуляція суперовуляції яєчників у групах дослідження

Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами (лМГ) в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ. II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проводили за стандартним протоколом з використанням рекомбінантних гонадотропінів (р-лФСГ) із застосуванням ант-ГнРГ.

Процедуру ДРТ (IVF/ICSI) виконували за загальноприйнятою методикою з використанням короткого протоколу стимуляції з ант-ГнРГ. З 2-3 доби менструального циклу (МЦ) доза сечового гонадотропіна (лМГ) або рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) становила 300 МО (таблиця 2.1). У такій дозі препарат використовували протягом 9-11 діб. На 5-6 добу контрольованої стимуляції яєчників проводили першу ультразвукову оцінку індукованого фолікулогенезу. За наявності фолікулів у діаметрі ≥ 14 мм у стимуляцію підключався ант-ГнРГ. Антагоніст пригнічує вивільнення гонадотропінів із гіпофізу шляхом конкурентного зв'язування рецепторів, запобігає передчасному вивільненню ЛГ. Вводити антагоніст рекомендовано через 12 годин після гонадотропіну підшкірно. Після досягнення більшості фолікулів діаметру ≥ 18 мм введення гонадотропінів припиняли та призначали тригер овуляції, в якості якого використовували препарат хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) у дозі 6500-10000 МО.

Таблиця 2.1

Модифікований протокол контрольованої стимуляції суперовуляції

Гормон	Доба														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
р-лФСГ або лМГ	-	-	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300			
ант-ГнРГ									+	+	+	+	+		
ХГЛ або ант-ГнРГ													+		
Пункція фолікулів															+

Отримання ооцитів, запліднення, культивування та ембріотрансфер виконували за стандартними методиками. Після переносу ембріона в порожнину матки пацієнткам призначали підтримуючу терапію препаратами прогестерону (натуральний мікронізований прогестерон). Підтвердження або виключення біохімічної вагітності проводили шляхом визначення рівня загального ХГЛ у

сироватці крові через 14 діб після переносу ембріона. У післятрансферному періоді передбачене також застосування фолієвої кислоти та виконання індивідуальних призначень ендокринолога, гематолога та інших профільних спеціалістів. Після констатації біохімічної вагітності використання всіх препаратів продовжували до моменту ультразвукової оцінки результатів ДРТ. У разі ультразвукового підтвердження клінічної вагітності підтримувальну терапію коригували індивідуально, залежно від наявності/відсутності ознак загрози переривання вагітності.

Як тригер фінального дозрівання ооцитів використовувався препарат ХГЛ. Через 35-36 годин після введення тригера овуляції проводили трансвагінальну пункцію преовуляторних фолікулів з метою аспірації ооцитів з подальшим екстракорпоральним заплідненням. Маніпуляцію здійснювали під внутрішньовенною анестезією через заднє склепіння піхви з використанням трансвагінального ультразвукового датчика з пункційним адаптером і спеціальними голками. Аспірацію вмісту фолікулів проводили за допомогою аспіраційного насосу COOK ASPIRATION UNIT. Отриману фолікулярну рідину поміщали в чашку Петрі діаметром 60 мм і під контролем бінокулярної лупи переглядали щодо наявності ооцит-кумулясних комплексів (ОКК). За відсутності ОКК в аспіраті проводили промивання фолікула фізіологічним розчином через систему за допомогою шприца в об'ємі, що дорівнює об'єму фолікула. Виявлені клітини переносили в чашку Петрі з середовищем Flushing medium (Origio, Данія) та поміщали в інкубатор «PLANER» (Origio, Данія) з постійними параметрами: температура 37 °С, концентрація CO₂ у повітрі – 5%, вологість – 98 – 100%. Запліднення отриманих яйцеклітин та культивування ембріонів проводили згідно з стандартним протоколом ДРТ (ЕКО/ICSI).

Для підтримки лютеїнової фази стимульованого циклу застосовували прогестагенні препарати або препарати вагінального прогестерону («Утрожестан»).

Перенесення одного ембріона у порожнину матки проводили на 3 – 6 день культивування під контролем ультразвуку за допомогою катетера Wallace чи

Cook. Решта морфологічно якісні ембріони кріоконсервували методом вітрифікації. Діагностику вагітності здійснювали біохімічним (на 14 день після перенесення ембріонів у порожнину матки) та ультразвуковим (на 21 – 25 день після перенесення ембріонів) методами.

Стартова доза для лМГ становила 300 МО ФСГ, для комбінації рекомбінантних ФСГ – 300 МО ФСГ. У такій добовій дозі обидва препарати використовували протягом перших 8-9 днів, після чого проводили першу контрольну УЗ-оцінку фолікулогенезу, що індукується. Якщо при такій стимуляції у яєчниках виявлялися фолікули діаметром близько 10 мм, дозу ФСГ у складі використовуваного препарату вважали адекватною та продовжували стимуляцію з подальшим контролем через 2–3 дні.. У всіх випадках максимальна добова доза лМГ і рекомбінантних ФСГ за кількістю ФСГ, що міститься в цих препаратах, була лімітована рівнем не більше 300 МО .

При УЗ-контролі індукованого фолікулогенезу в його активній фазі (з 8-9-го дня стимуляції) адекватним вважали приріст діаметра лідируючого зростання фолікула на 1-2 мм/добу. При надто швидкому фолікулярному зростанні дозу препарату зменшували на 1 ампулу. Після досягнення лідируючим фолікулом діаметра 15 мм, контрольні УЗД проводили щодня. При розмірах фолікула 18 мм введення гонадотропінів припиняли і призначався тригер овуляції як який використовувався препарат ХГЛ в дозі 6,5- 10 тис. МО.

Отримання ооцитів, їх запліднення, культивування та перенесення ембріонів виконували за стандартними методиками [11]. Після перенесення ембріонів у порожнину матки пацієнткам призначали підтримуючу терапію препаратами прогестерону (натуральний мікронізований прогестерон, дидрогестерон, вагінальний прогестерон, масляний розчин прогестерону) до моменту підтвердження/виключення біохімічної вагітності за визначеним тестованим рівнем β -ХГЛ на β -ХГЛ. У посттрансферному періоді передбачався також прийом фолієвої кислоти та виконання індивідуальних призначень ендокринолога, гематолога та ін. у разі наявності таких. При констатації біохімічної вагітності застосування всіх препаратів продовжували до моменту

ультразвукової оцінки результатів ДРТ (21-28 день після перенесення ембріонів). У випадках УЗ–підтвердження клінічної вагітності підтримуюча терапія коригувалася індивідуально залежно від гормонального статусу та наявності/відсутності ознак загрози переривання вагітності. Призначення терапії здійснювалося відповідно до існуючих клінічних рекомендацій.[84].

2.3. Методи дослідження.

Алгоритм ведення пацієток з безпліддям виконувався відповідно до наказів МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», № 1030/102 від 29.11.2013 р. «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні»: - виконувався збір даних щодо попереднього обстеження та лікування з приводу безпліддя подружньої пари: дані метросальпінгографії (рентгенівські знімки прохідності маткових труб). Для чоловіка: дані спермограми з морфологією. За відсутності таких даних проводилось обстеження партнера, обов'язковими умовами були: кількість днів утримання від статевого життя не менше 2, але не більше 7 днів, утримання від відвідування сауни, прийому гарячих ванн і вживання спиртного. За показаннями проводилась консультація андролога; - пари підлягали обов'язковому стандартному протоколу обстеження (ОСПО), що передувало включенню до програми ДРТ: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, коагулограма, біохімія крові; інфекційне обстеження, що включало виявлення антитіл до ВІЛ, антитіл до антигенів збудника сифілісу, HbsAg, HCV, визначення антитіл до вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, вірусу краснухи в крові методом ІФА, генетичного матеріалу хламідій, вірусу простого герпесу – методом ПЛР, уреоплазм, мікоплазм – культуральним методом; мікроскопічне дослідження виділень статевих органів, мазки на флору з уретри і цервікального каналу та визначення ступеня чистоти піхви (перед кожною програмою індукції суперовуляції); цитологічне дослідження мазків із шийки матки; УЗД органів малого таза (перед

кожною програмою індукції суперовуляції); гормональне дослідження – кров на ТТГ, пролактин, Т3 вільний, Т4 вільний, ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ (на 2-5 день циклу); флюорографію; ЕКГ; УЗД молочних залоз жінкам до 35 років, мамографію жінкам після 35 років; висновок терапевта про стан здоров'я та можливості виношування вагітності; - за показаннями пацієнтам проводилась консультація суміжних фахівців, лікаря-генетика і каріотипування, обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл, та інвазивні лікувально – діагностичні заходи: гістероскопія, лапароскопія, дослідження стану матки та маткових труб (гістеросальпінгографія або гістеросальпінгографія і лапароскопія).

У жінок, які проходили в минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безпліддя, за даними архівної медичної документації, що надається, уточнювали характер наданої допомоги.

Клінічне обстеження включало оцінку скарг, час та умови виникнення, тривалість. Вивчали анамнез життя, звертаючи увагу на спадкові хвороби, особливості репродуктивної функції у найближчих родичів. Акцентували увагу на наявності інфекційних, соматичних, ендокринних, гінекологічних захворювань у анамнезі, оперативних втручаннях та їх характері. Вивчали характер менструальної функції: початок менархе, тривалість менструацій, регулярність та тривалість менструального циклу. Вивчали репродуктивний анамнез: кількість та особливості перебігу попередніх вагітностей (викидні та позаматкові вагітності), за їх наявності, кількість та особливості пологів, наявність ускладнень під час вагітності, у пологах та післяпологовому періоді, особливості статевого життя та методи контрацепції. Аналізували тривалість безпліддя, провокуючі фактори, якщо пацієнтка отримувала обстеження та лікування з приводу безпліддя, то старанно збиралася інформація щодо застосування методик ДРТ у минулому, проведеного обстеження, метода лікування, призначених медикаментозних препаратів та їх ефективності, кількість спроб. За наявності стимуляції яєчників збиралася інформація щодо призначених гормонів та їх дози, кількість отриманих яйцеклітин, інформація

щодо ембріотрансферу та настання вагітностей при попередніх спробах ДРТ. При проведенні оперативного лікування в анамнезі визначався оперативний доступ, обсяг та результат операції, наявність ускладнень у післяопераційному періоді. Збиралася інформація про стан здоров'я чоловіка, його вік, та наявність супутніх захворювань, профшкідливостей, шкідливих звичок. За необхідністю чоловіків консультував лікар-андролог. При об'єктивному дослідженні звертали увагу на конституційний тип, товщину та зосередження підшкірно-жирової клітковини, стан шкірних покривів та слизових оболонок, наявність акне, гірсутизму та зміни пігментації шкіри, ступінь виразності вторинних статевих ознак. Проводили огляд та пальпацію молочних залоз. В обов'язковому порядку розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{довжина тіла (м)}^2}$. Нормальними показника ІМТ вважали його значення, які виходять межі 18,5–24,9 кг/м². Значення ІМТ в інтервалі 25–29,9 кг/м² трактували як надмірну масу тіла (запобігання), від 30 кг/м² та вище – як ожиріння. За наявності ожиріння (ІМТ 30 кг/м²) встановлювали час його початку, можливі причини та швидкість наростання маси тіла.

Гінекологічне дослідження проводилось усім пацієнткам шляхом застосування огляду в дзеркалах та бімануального вагінального дослідження. Оцінювали ступінь розвитку зовнішніх статевих органів, ємність вагіни і колір слизової оболонки, стан епітелію шийки матки. За наявності ознак запального процесу, ерозій, цервіцитів та лейкоплакій пацієнткам проводилась кольпоскопія, за необхідності призначалось лікування. Бімануально визначали положення та розміри тіла матки, рухливість та болючість при пальпації, розміри придатків матки, наявність новоутворень, чутливість склепінь піхви. З метою визначення стану оваріального резерву вивчали наступні показники: Визначення концентрації гонадотропінів у сироватці крові (ФСГ, ЛГ), естрадіолу (Е2) проводилось на 2–3й день менструального циклу. Забір крові проводився з ліктьової вени вранці натщесерце. Для дослідження ФСГ, ЛГ і естрадіолу використовувалась сироватка крові. Визначення рівнів естрадіолу, ЛГ, ФСГ проводилось імунофлюоресцентним методом за допомогою стандартних наборів

“DELFA” на флюороімунному аналізаторі 1420 VIKTOR фірми “WALLAC OY” (Фінляндія).

Лабораторний інфекційний скринінг включав мікроскопію вагінальних мазків та цервікального матеріалу для виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом. Обстеження на наявність інфекцій сечостатевої системи включало в себе мікроскопію мазка виділень з піхви, пофарбованого за Грамом, за необхідністю посів на середовища для виявлення збудника, ПЛР або ІФА дослідження (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonada vaginalis*, ЦМВ, ВПГ, ВПЛ). Оцінка стану біоценозу піхви виконувалась за допомогою спеціального дослідження Фемофлор 4,6,12. Під час дослідження вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, оцінювали стан піхвового епітелію (співвідношення поверхових клітин, проміжного та парабазального шару, наявність «ключових клітин»), наявність лейкоцитів, та ступінь вираженості лейкоцитарної реакції, проявів фагоцитозу, склад мікрофлори (кількісна та якісна оцінка). Для формування поняття про стан біоценозу піхви та визначення етіологічних чинників при бактеріальному вагінозі піхви проводилось дослідження методом ПЛР у режимі реального часу. Виконувалась комплексна кількісна оцінка мікрофлори піхви з проведенням порівнювального аналізу конкретних представників нормофлори та широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів, з метою визначення дисбалансу, ступеню його вираженості та визначення етіологічної ролі в його розвитку конкретних мікроорганізмів. За наявності інфікування пацієнткам або подружній парі призначали попереднє лікування з обов'язковими контрольними аналізами перед проведенням програм ДРТ. За відсутності патологічних змін у мазках та цервікальному матеріалі подальшого обстеження не проводили.

З неінвазивних інструментальних методів в обов'язковому порядку у всіх пацієнток використовували **ультразвукове дослідження (УЗД)** органів малого тазу. УЗД органів малого тазу проводилось всім пацієнткам на апаратах LOGIQ лінійних розмірів від 1мм до 180 мм з трансвагінальним багаточастотним

датчиком. Визначали положення та розміри тіла матки, оцінювалась структура міометрія, наявність лейоматозних вузлів, їх розміри та локалізація. Визначали величину передньо-заднього розміру М-ехо, його структуру та однорідність. При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри, структуру та стан фолікулярного апарату. Об'єм яєчників (V) обчислювали за спрощеною формулою еліпса, як результат множення висоти (H), ширини (W), товщини (T) на значення числа π , поділеного на 6: $V=H \cdot W \cdot T \cdot \pi/6$. За допомогою трансвагінального датчика на 3-4 день менструального циклу усім пацієнткам проводили визначення стану оваріального резерву, визначали базальне число антральних фолікулів (ЧАФ) діаметром 2-10 мм, моніторинг параметрів фолікулогенезу та товщини ендометрію в динаміці контрольованих циклів. Спочатку на 2-3 день менструального циклу (МЦ), надалі – протягом усього періоду стимуляції супероуляції з інтервалом 1-3 дні. Дозрілим фолікул вважали при розмірах 18 мм, концентрації естрадіолу в сироватці крові понад 300-400 пг/мл, із підрахунку на кожний фолікул. Пункція фолікулів та аспірація фолікулярної рідини (забір ооцитів) виконувались в умовах малої операційної під контролем трансвагінальної ехографії через 34-35 годин після введення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Використовувались голки для аспірації ооцитів СООК (Австралія). Кількість та якість яйцеклітин, морфологічна оцінка ембріонів виконувалась в умовах ембріологічної лабораторії за допомогою мікроскопів NIKON ECLIPSE TE 2000-U (Японія), допомогою УЗД оцінювали динаміку наростання ендометрія. Усіх пацієнткам, у котрих темпи росту ендометрія були знижені і не відповідали 2-4 мм в перший день КССО (2-3 день МЦ), 10-12 мм в останні дні КССО, призначали відповідну терапію. Ембріотрансфер виконували на 2-5 добу залежно від кількості, морфологічних характеристик і темпів розвитку ембріонів. УЗД вагітності виконували на 21 день після ембріотрансферу з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та жовтого тіла у яєчнику, визначення серцебиття плоду визначали у терміні вагітності 4-5 тижнів. За необхідності УЗД інших органів та

систем виконували відповідні спеціалісти з подальшим наданням лікувально-консультативної допомоги.

За показаннями призначали мамографію та комп'ютерну томографію області турецького сідла.

Ендоскопічні методи обстеження. Лапароскопію та гістероскопію виконували за допомогою апаратури фірми Storz (Німеччина) за загальноприйнятими методиками.

Гормональні дослідження. На етапі вихідного обстеження у пацієнок із нормальним за тривалістю регулярним циклом підтвердженою овуляцією, визначали в крові базальні рівні ФСГ, Е2 та АМГ. У жінок з порушеннями менструальної та овуляторної функцій на додаток до зазначених гормонів досліджували в крові вміст загального тестостерону (заг.Т), дегідроепіандростерону-сульфату (ДЕА-С), пролактину та лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Концентрацію соматотропного гормону (СТГ) в сироватці крові і та факторів росту таких як інсулін подібний фактор росту 1 (IGFBP-1) та протеїн, який зв'язує інсулін подібний фактор росту 3 (IGFBP-3), визначали на 2-3 день спонтанного МЦ і в день транвагінальної пункції (ТВП) фолікулів.

Для визначення стану щитовидної залози та при підозрі на тиреоїдну патологію визначали рівні трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4) та тиреотропного гормону (ТТГ).

Для діагностики вагітності визначали концентрацію β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) на 14 день після ембріотрансферу (підтвердження «біохімічної» вагітності) та виконували УЗД матки на 21–28 день після ембріотрансферу (підтвердження «клінічної» вагітності).

Усі гормональні та біохімічні дослідження проводили в лабораторії СІНЕВО м.Київ.

Статистичні методи. Робота є проспективним і ретроспективним когортним клінічним дослідженням і носить порівняльний характер. Результативність проведеної стимуляції яєчників оцінювалася на підставі

сумарної та ефективної дози гонадотропінів, тривалості стимуляції кількості отриманих ооцитів.

Оцінка ефективності ембріологічного етапу програми ДРТ проводилася з урахуванням таких критеріїв: кількість зрілих ооцитів, двопронуклеарних зигот, морфологічно якісних ембріонів. Ефективність проведених програм ЕКО оцінювалася на підставі частоти настання вагітності на протокол та перенесення ембріонів, частоти відміни циклу.

Статистичну обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету Microsoft Excel 2016 і пакета прикладних програм Statistica for Windows версія 10.0, StatSoft Inc. (США) з дотриманням рекомендацій для медичних та біологічних досліджень. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили методами варіаційної статистики. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для наступного аналізу результатів дослідження використовувалися методи параметричної та непараметричного аналізу. Оцінка міжгрупових відмінностей розраховувалася з використанням U-критерію МаннаУїтні, W-критерію Вілкоксона, критерію Колмогорова-Смирнова. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$ (95%-рівень значимості) та $p < 0,01$ (99%-рівень значимості).

Для математичного вираження впливу змінних, що розглядаються як фактори ризику, на результат програми ДРТ використано відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Оцінка ступеня впливу окремих факторів на ймовірність настання вагітності проводилася з використанням логістичного регресійного аналізу. У логістичний регресійний аналіз були включені змінні, що мають достовірний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок із фактом настання вагітності та виділені на підставі значень коефіцієнта Спірмена.

Для підрахунку результатів застосовували методи, прийняті медико-біологічною статистикою, викладені в керівництві А.П. Мінцера [85].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК ІЗ РІЗНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ

Контрольована стимуляція яєчників є одним з ключових моментів у такому складному процесі, як запліднення *in vitro* (ЗІВ) [86]. Її метою є отримання достатньої кількості ооцитів належної якості, що забезпечить можливість їх подальшого ретельного аналізу, відбору на передімплантаційному етапі, в тому числі з проведенням інвазивної передімплантаційної діагностики [87].

Для цього існує ряд фармакотерапевтичних підходів, що забезпечують належне дозрівання більшої порівняно зі звичайним природнім циклом кількості ооцитів. Зокрема, вважається, що за звичайних умов пороговий рівень ендогенного ФСГ є достатнім для забезпечення росту до передовуляторної стадії одного фолікула. Причому наростання концентрації ендогенного ФСГ розпочинається ще в кінці лютеїнової фази попереднього циклу, приводячи до формування когорти зростаючих антральних фолікулів. Період часу, протягом якого рівень ФСГ перевищує пороговий, необхідний для селекції та росту домінантного фолікула, називається ФСГ-вікном [88].

В умовах ЗІВ, коли необхідним є отримання суттєво більшої кількості, необхідно збільшити час дії надпорогового рівня ФСГ на фолікулогенез, що досягається введенням даної речовини екзогенно. Таким чином досягають розширення так званого ФСГ-вікна [89].

З огляду на тривалу історію вивчення питання, існує цілий спектр лікарських засобів – препаратів гонадотропних гормонів, які використовували і використовують для досягнення даної мети [90,91].

Першими були препарати отримані із сечі жінок у менопаузі – так звані людські менопаузальні гонадотропіни (ЛМГ), або ментропіни. З'явившись у 70

роках минулого століття, вони містили ФСГ та ЛГ у співвідношенні 1:1 [92]. Розвиток медичної науки дозволив удосконалити процес обробки біоматеріалу, результатом чого стало отримання так званого очищеного сечового ФСГ (сФСГ). Його основною принциповою відмінністю як препарату другого покоління від попередника була наявність ЛГ у концентрації менше однієї міжнародної одиниці (МО) на 75 МО ФСГ. Третє покоління аналогічно відрізнялося ще більшою однорідністю хімічного складу препарату. Концентрація ЛГ складала менше 0,1 МО на 75 МО ФСГ. Назва для препаратів даного покоління – високоочищений сФСГ [92].

Принципово іншими за походженнями були препарати четвертого покоління. Дослідженню їх впливу передувала імплементація технік генної інженерії, які дозволили на клітинній лінії, отриманій з яєчників китайського хом'яка, ізолювати гени, які кодують субодиниці гонадотропних гормонів [93]. Отримання чистого рекомбінантного ФСГ (рФСГ) наразі дозволяє отримати препарат високого ступеню чистоти, позбавленого не лише сполук гормональної природи, а й інших білкових речовин, які присутні, зокрема, в сечі людини. Низька імуногенність препарату забезпечує можливість його підшкірного введення [94].

На даний момент відсутні жорсткі критерії підбору препаратів гонадотропнів для КСЯ [95]. Кохранівський огляд, датований 2011 роком, постулює про відсутність різниці у показниках ефективності застосування різних препаратів гонадотропних гормонів. Зазначається, що клініцисту у процесі вибору препарату варто аналізувати доступність, зручність та вартість препаратів [96]. Однак проведені рандомізовані контрольовані дослідження часто свідчать про суперечливість отриманих даних. Дана проблема потребує більш детального розгляду та подальшого вивчення.

Ми провели ретроспективний клініко-статистичний аналіз анамнестичних даних у жінок з безпліддям для виявлення факторів ризику для розвитку «слабкої» відповіді в програмах ДРТ.

На I етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 100 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям різного генезу і бідною відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ– основна група. Контрольну групу (КГ) склали 45 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям з нормальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом клінічної бази кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Київським міським центром репродуктивної та перинатальної медицини.

Середній вік пацієток склав $36,4 \pm 3,6$ років і $32,6 \pm 2,5$ років в ОГ та КГ відповідно ($p < 0,05$). При аналізі антропометричних даних було виявлено різницю в показниках ваги і, як наслідок, ІМТ жінок. Середня вага склала $66,2 \pm 12,9$ кг і $64,7 \pm 11,5$ кг в ОГ та КГ відповідно ($p > 0,05$). Індекс маси тіла склав $24,1 \pm 4,5$ кг / м² і $23,2 \pm 3,9$ кг / м², відповідно ($p > 0,05$).

Соціально-економічні характеристики (рівень освіти, сімейний стан, наявність або відсутність роботи, місце проживання), а також наявність шкідливих звичок у пацієток (куріння) не відрізнялись в групах порівняння.

При оцінці менструальної функції (вік менархе, тривалість менструального циклу, тривалість менструальної кровотечі) не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$), таблиця 3.1.

Нормальний менструальний цикл відзначався у 76,0% обстеження пацієток основної групи та 88,8% у пацієток КГ. Порушення менструального циклу за типом олігоменореї спостерігалось у 9 пацієток (9,0%) основної групи та у 6 пацієток (13,3%) КГ ($p > 0,05$). Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) з лікувальною або контрацептивною метою застосовували 26 пацієток (26,0%) основної групи та 12 пацієток (26,6%) КГ відповідно ($p = 0,2593$).

Таблиця 3.1

Менструальна функція у обстежених жінок (M±m)

Показник	Групи дослідження	
	I n=100	II n=45
Вік менархе	12,8±1,2	13,5±1,2
Тривалість циклу	29,5±3,2	30,2±2,5
Тривалість кровотечі	5,2±1,1	4,9±1,1
Початок статевого життя	19,9±3,4	19,3±2,8

Аналіз особливостей репродуктивної функції жінок обстежених груп представлена на рис 3.1.

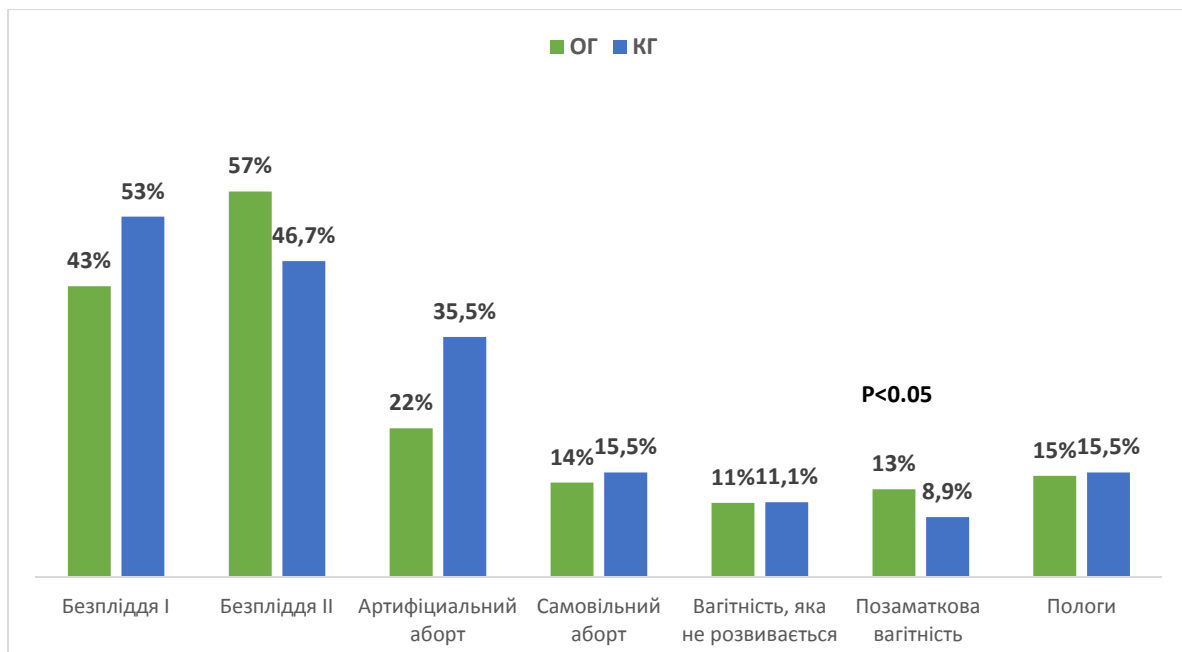


Рис.3.1. Репродуктивний анамнез у обстежених пацієнток (%)

Аналіз показників репродуктивної функції обстежених жінок виявив, що артіфіційний аборт в анамнезі спостерігався в 22 (22,0%) випадках в ОГ та 16 (35,5%) випадках в КГ, невиношування вагітності, а саме самовільний аборт в 14 (14,0%) випадках в ОГ та в 7 (15,5%) випадках в КГ відповідно, вагітність, яка не розвивається до 12 тижнів, зустрічалися з майже однаковою частотою - 11 (11,0%) випадків в ОГ та в 5 (11,1%) випадках в КГ відповідно. Основну причину самовільного переривання вагітності вдалося встановити в 6 випадках з 25 (25%). При цитогенетичному дослідженні абортівного матеріалу були діагностовані хромосомні мутації. Слід зазначити, що хромосомні порушення не були спадково обумовлені і виникли вперше *de novo*, оскільки при проведенні каріотипування подружніх пар з невиношуванням вагітності в анамнезі в усіх випадках діагностовано каріотип 46 XX, нормальний жіночий і каріотип 46 XY, нормальний чоловічий. Медикаментозне переривання вагітності не проводилося.

Частота виявлення ектопічної трубної вагітності зустрічалася достовірно частіше у обстежених жінок ОГ і склала 13 (13,0%) випадків проти та 4 (8,9%) випадків в КГ відповідно ($p < 0,05$). Вагітності, які закінчилися терміновими пологами склали 15 (15,0%) випадків в ОГ та 7 (15,5%) випадків в КГ відповідно.

Структура гінекологічних захворювань жінок обстежених груп представлена на рис.3.2.

Аналіз структури гінекологічної патології у обстежених жінок з слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами виявив достовірно високу частоту розвитку гормональної недостатності яєчників - 74 (74,0%) випадків в ОГ проти 26 (57,8%) випадків в КГ відповідно по групам ($p < 0,05$) та наявності в анамнезі пацієнок запальних захворювань яєчників - 62 (62,0%) випадки в ОГ проти 18 (40,0%) випадків в КГ відповідно, ($p < 0,05$). В результаті проведеного аналізу даних амбулаторних карт пацієнок ОГ, було встановлено, що недостатність яєчників обумовлена хронічною ановуляцією склала 47 (63,5%) випадків, а недостатність жовтого тіла в 27 (36,5%) випадках у обстежених жінок ОГ.

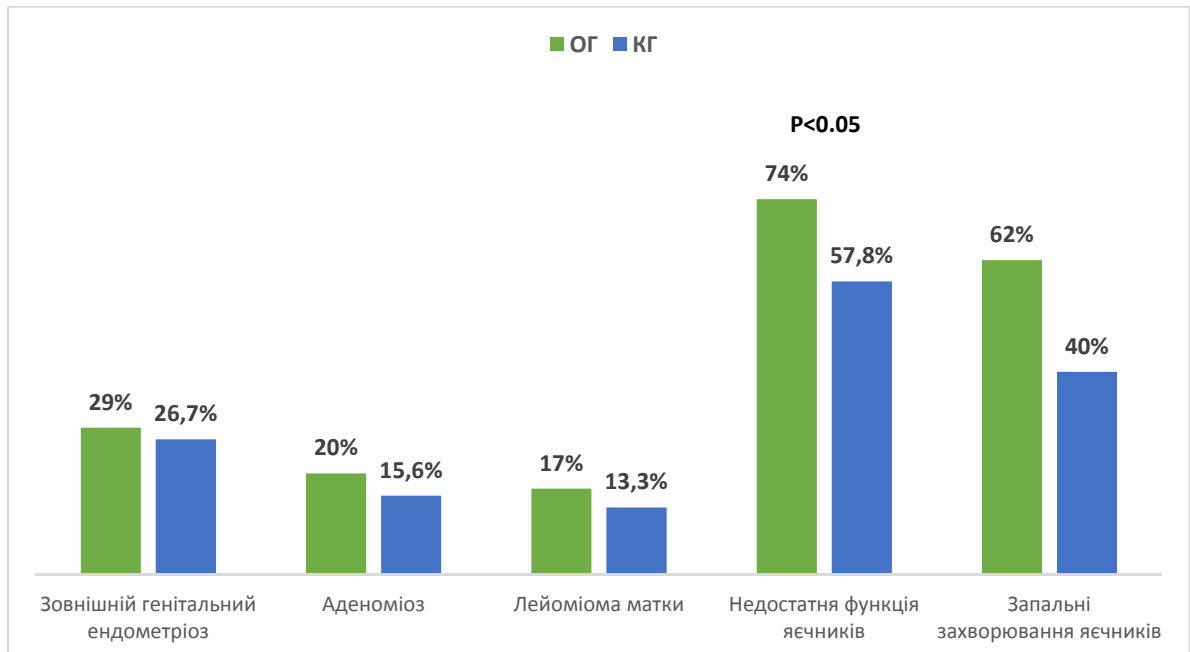


Рис.3.2. Структура гінекологічної патології у обстежених пацієток (%).

Запальні захворювання органів малого тазу виявились другими за частотою в структурі гінекологічної патології у обстежених жінок з слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами - 62 (62,0%) випадки проти 18 (40,0%) випадків в КГ відповідно, $p < 0,05$. Необхідно відзначити, що всім цим пацієткам проводилися неодноразові курси антибактеріальної, протизапальної та імуномодуючої терапії.

Генітальний ендометріоз представляв третє за частотою гінекологічне захворювання у досліджуваних пацієток - 29 (29,0%) випадків в ОГ проти 12 (26,7%) випадків в КГ відповідно. У більшості випадків поширеність зовнішнього генітального ендометріозу відповідала III - IV ступеня. Варто відзначити, що комбіновану терапію, що включає хірургічне лікування з подальшим призначенням агоністів гонадотропін-релізінг гормонів (GNRH1) або дієногеста протягом 4-6 місяців, отримували лише 12 (41,3%) пацієток ОГ та 8 (66,7%) жінок КГ.

Дані оперативного втручання на органах малого тазу були в анамнезі у всіх обстежених пацієток ОГ (з слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами), причому в 97 (97,0%) випадків даної категорії пацієнтів були

виконані лапароскопічно проти 43 (95,6%) випадків у пацієток КГ. Структура оперативних втручань на органах малого таза у жінок обстежених груп представлена на рис.3.3.

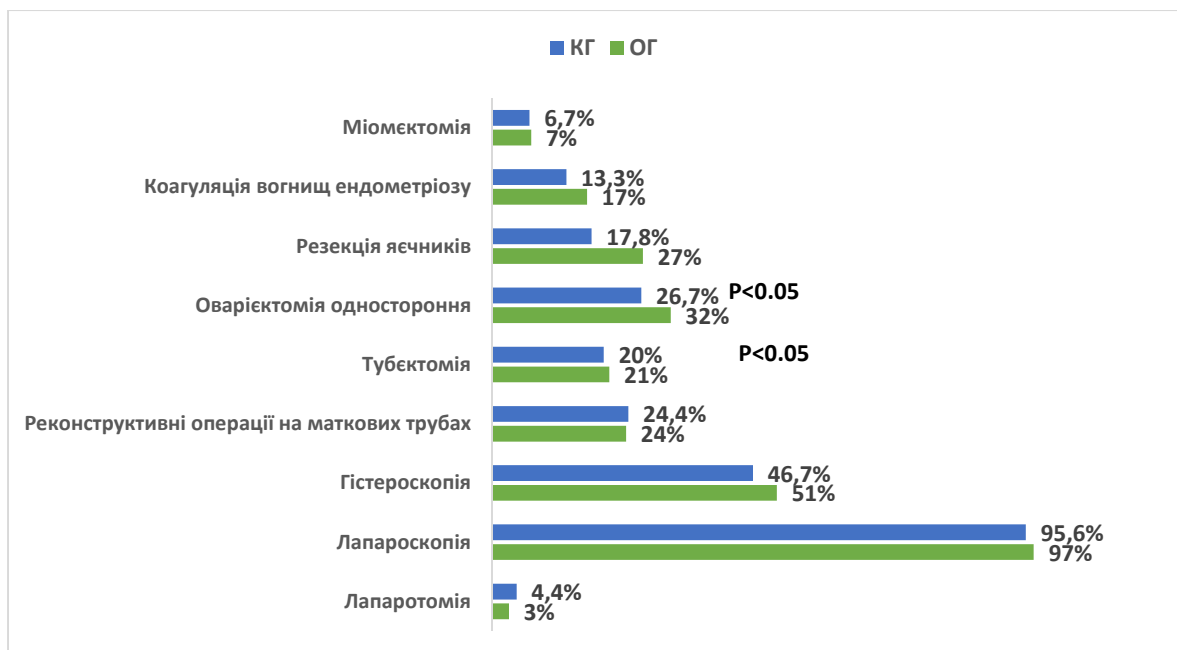


Рис.3.3. Структура оперативного втручання на органах малого таза у обстежених пацієток (%).

Аналіз частоти оперативного втручання на органах малого таза у жінок порівнюваних груп виявив достовірне збільшення у пацієток ОГ односторонньої оваріоектомії - 32 (32,0%) випадки проти 12 (26,7%) випадків в КГ відповідно, $p < 0,05$ та резекції яєчників - 27 (27,0%) випадків в ОГ проти 8 (17,8%) випадків у пацієток КГ відповідно, $p < 0,05$.

Аналіз структури обсягів хірургічного втручання у пацієток ОГ виявив високу частоту проведення резекції яєчників з функціональної кісти - 4 (14,8%) випадків, простої серозної кісти – 6 (22,2%) випадків.. Рецидивуючий перебіг зовнішнього генітального ендометріозу з утворенням ендометріюїдних кіст в 14 (51,8%) випадках став причиною резекції яєчників у пацієток ОГ (рисунок 3.4).

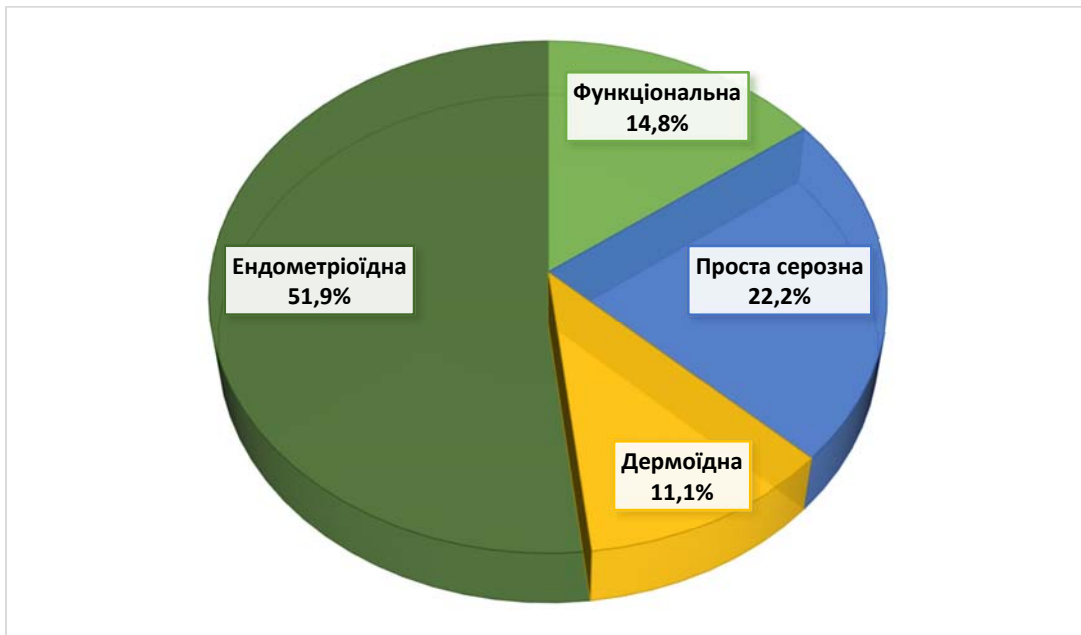


Рис. 3.4 – Структура показань для резекції яєчників у пацієток ОГ (n=27, %)

Патологія ендометрію, яка була виявлена у пацієток обстежених груп представлена на рис.3.5.

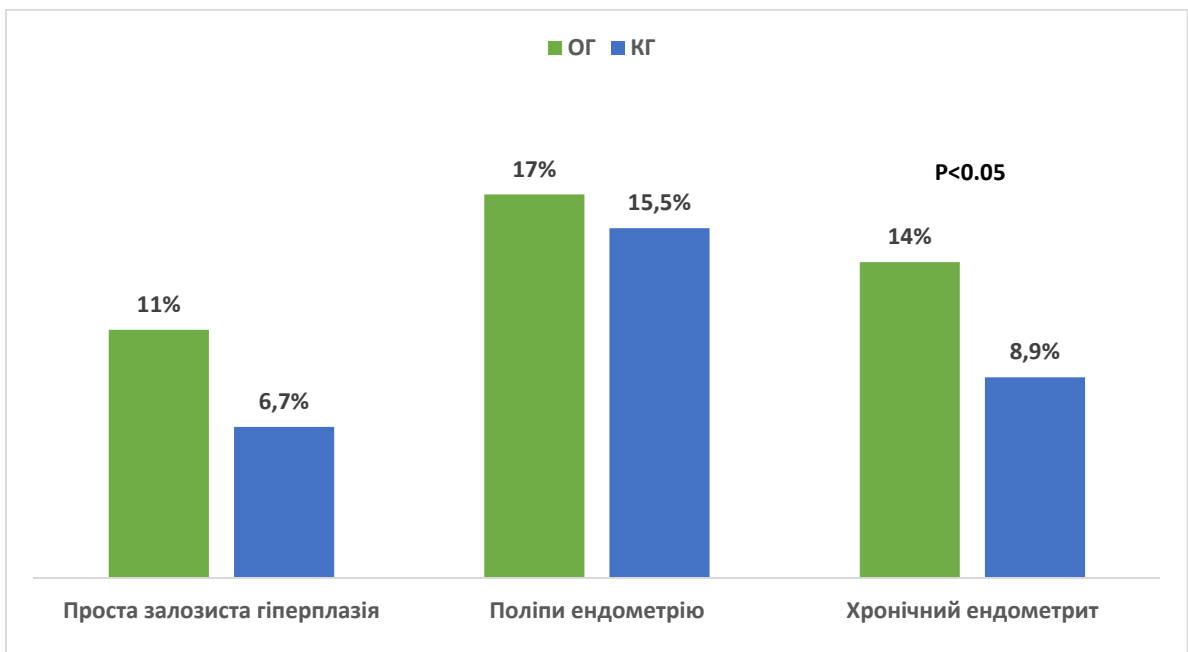


Рис. 3.5. Патологія ендометрія у обстежених пацієток (%).

В результаті гістероскопічного дослідження порожнини матки з наступним гістологічним і / або імуногістохімічним дослідженням отриманого матеріалу була виявлена висока частота патологічних змін ендометрія у обстежених нами жінок – 42 (42,0%) випадків у пацієток ОГ проти 14 (31,1%) випадків в КГ

відповідно. Перше місце в структурі патології ендометрія займали поліпи ендометрія 17 (17,0%) випадків в ОГ проти 7 (15,5%) випадків в КГ відповідно, хронічний ендометрит - 14 (14,0%) випадків в ОГ проти 4 (8,9%) випадків в КГ відповідно, $p < 0,05$.

Висновки.

Проведений аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у пацієнок з різним оваріальний резервом дав можливість виявити фактори ризику прогнозованої слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами, а саме:

- старший репродуктивний вік ($36,4 \pm 3,6$ років);
- висока частота недостатності гормональної функції яєчників (74 (74,0%));
- висока частота запальних захворювань яєчників 62 (62,0%);
- висока частота оперативних втручань на органах малого таза і, як наслідок, зміна кровопостачання коркового шару яєчників, зменшення обсягу строми і редукція фолікулярного запасу - одностороння оваріоектомія в 32 (32,0%) випадках та резекції яєчників - 27 (27,0%) випадках.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Чайка О.О. "Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу пацієнок із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами". *Репродуктивне здоров'я жінки*. 9-10 (2021): 42-47.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА, ЛАБОРАТОРНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК

Матеріалами для даного дослідження були клініко-анамнестичні дані, отримані в результаті обстеження пацієнтів, що проходили лікування в Українському державному інституті репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, за період з 2020-2022 рр.

Для вирішення поставлених у роботі завдань на II етапі нашого проспективного дослідження під нагляд було взято 140 пацієнток із безпліддям віком від 25 до 42 років та з підвищеним ризиком слабкої відповіді на КССО. Контрольну групу (КГ) склали 40 пацієнток з безпліддям без ризику слабкої відповіді на КССО. Критерієм включення до дослідження в ОГ була наявність у пацієнтки двох і більше маркерів (предикторів), що асоціюються зі зменшенням чутливості до екзогенного ФСГ.

В подальшому всі 140 пацієнток були розділені на групи: основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контролювану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами ЛМГ в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ, II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами р-ФСГ.

Вік обстежених пацієнток варіював від 25 до 42 років, причому серед них переважали пацієнтки ≥ 36 років, частка яких склала 97 (69,3 %) випадків (рис.4.1).

Частота пацієнток з первинним та вторинним безпліддям була відповідно 230 (21,4%) випадків та 110 (78,6%) випадків (рис. 4.2). Середня тривалість первинного безпліддя становила $8,6 \pm 4,2$ року, вторинного безпліддя – $4,9 \pm 2,98$ року.

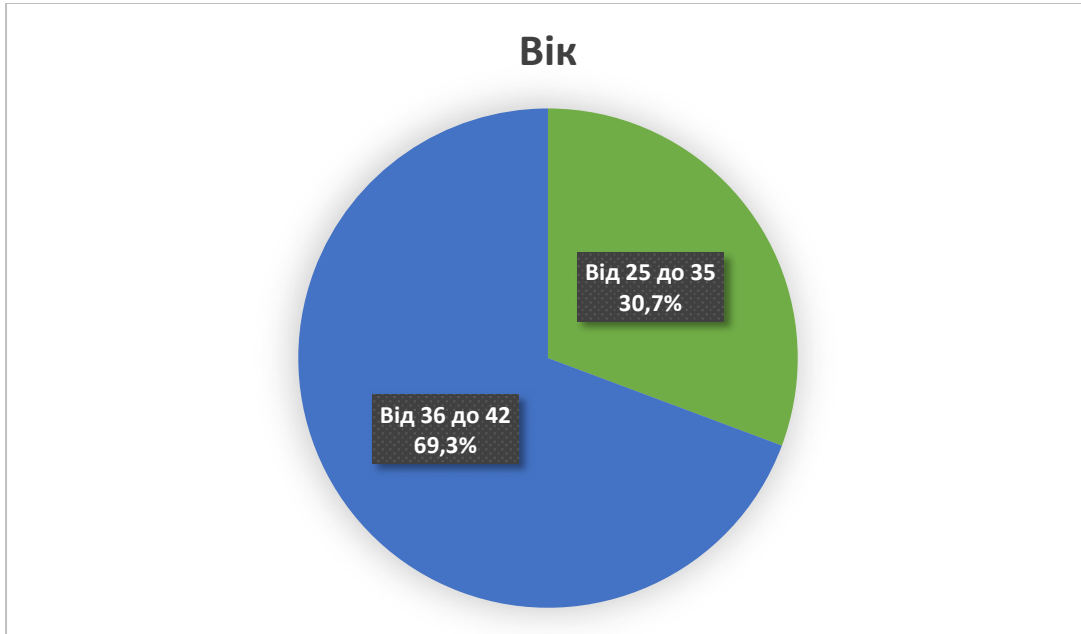


Рис.4.1. Вік обстежених пацієток (%).



Рис.4.2. Структура безпліддя у обстежених пацієток (%).

При уточненні наслідків попередніх вагітностей у 110 пацієнток з безпліддям II було встановлено (рис.4.3.), що термінові пологи в минулому реєструвалися у 61 (55.4%) пацієнтки. Найчастіше жінки з безпліддям II відзначали медичні аборти в анамнезі 74 (67.3%). Мимовільні викидні в анамнезі були у 19 (17,4%) пацієнток, вагітність, що не розвивається у 12 (10,9%) пацієнток, на ектопічну вагітність вказали відповідно 8 (7,3%) жінок.

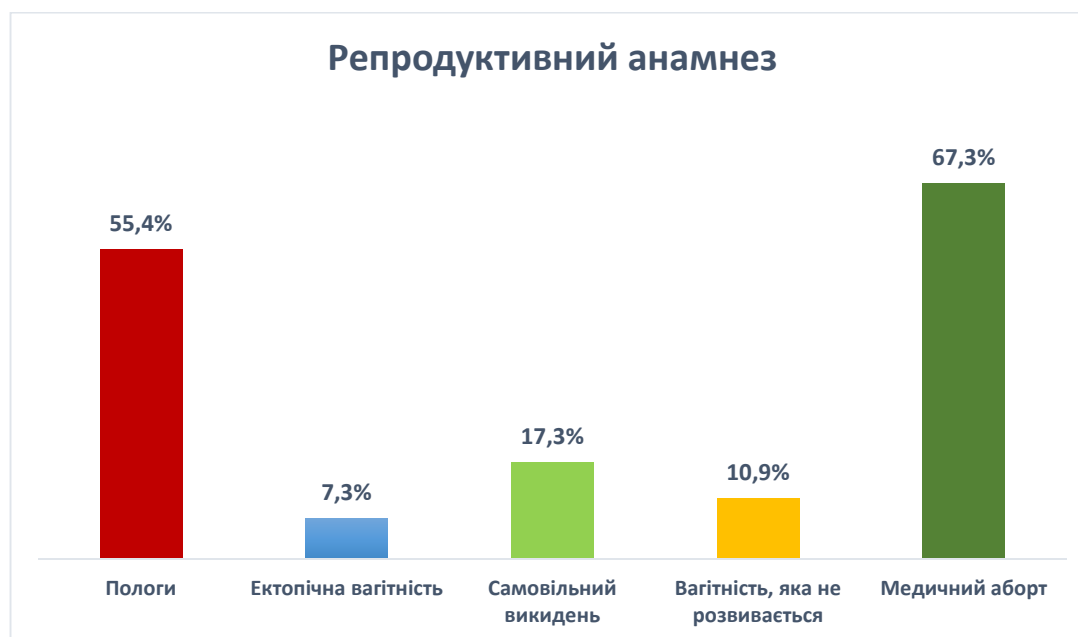


Рис.4.3. Репродуктивний анамнез у обстежених пацієнток з безпліддям II (%)

При аналізі використаних у анамнезі методів лікування безпліддя було встановлено, що 125 (89,3%) пацієнток раніше отримували ту чи іншу терапію, спрямовану на настання вагітності. Інші 15 (10,7%) пацієнток вперше звернулися за допомогою для лікування безпліддя у період проведення даного дослідження. Лікування із застосуванням ДРТ у минулому було виконано у 58 (41,4 %) жінок. Серед 58 пацієнток, у яких в анамнезі було застосовано ДРТ, згідно даним архівної медичної документації слабка відповідь на стимуляцію яєчників мала місце у 48 (82,8%) пацієнток (рис.4.4.).



Рис.4.4. Відповідь яєчників на КССО в анамнезі у обстежених пацієнок (%)

З супутніх екстрагенітальних захворювань у обстежених пацієнок найчастіше виявлялися (рис.4.5.) хронічний гастрит 29 (20,7%) випадків, патологія щитовидної залози (ЩЗ) 31 (22,1%) випадок, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок 22 (15,7 %) випадки, гепатобілярна патологія 16 (11,4%) випадків, порушення з боку сечовивідної системи 12 (8,6%).

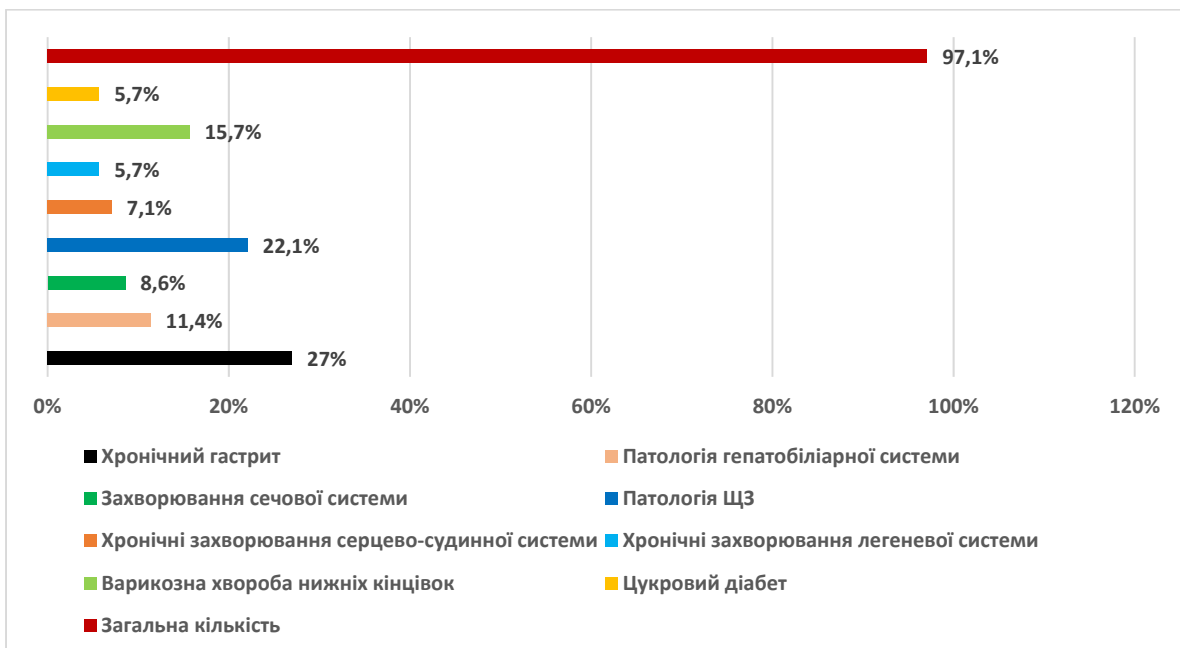


Рис.4.5. Структура екстрагенітальної патології у обстежених пацієнок (%).

Загальна частка пацієток з одним або декількома хронічними екстрагенітальними захворюваннями сягала 97,1% (136 жінок).

За наявності клінічних ознак супутніх екстрагенітальних захворювань у період проведення лікування безпліддя за необхідності паралельно здійснювалася їхня терапія з урахуванням рекомендацій відповідних фахівців. У всіх випадках клінічні прояви супутньої екстрагенітальної патології не були розцінені як протипоказання до вагітності та пологів, а також до використання індукторів овуляції у програмах ДРТ.

При аналізі перенесених гінекологічних захворювань та операцій (таблиця 6) на наявність ендометріозу вказували 16 (11,4%) пацієток, хронічного сальпінгоофориту – 13 (9,3%) пацієток, патології яєчників – 15 (10,7%) пацієток, внутрішньоматкової патології (поліпи, синехії, вроджені аномалії) – 12 (8,6%) пацієток, лейоміоми матки – 11 (7,8%) пацієток.

Операції на органах малого тазу без двосторонніх хірургічних маніпуляцій на яєчниках раніше було виконано у 44 (31,4%) пацієток. Показанням до оперативного лікування (рис. 4.6) були наявні гінекологічні захворювання (перитонеальний ендометріоз, лейоміома, односторонні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників), акушерська патологія (позаматкова вагітність, ситуації, що вимагали використання кесаревого розтину), а також спроби усунення трубно-перитонеальних та внутрішньоматкових факторів безпліддя із застосуванням хірургічних методів (реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах та матці, лізис перитонеальних спайок).

Частота хворих, які перенесли у минулому двосторонні операції на яєчниках, склала 26 (18,6%) пацієток. Найбільш поширеними показаннями до такого втручання були двосторонні ендометріюїдні кісти та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

При оцінці стану менструальної та овуляторної функції у обстежених пацієток було встановлено (рис. 4.7), що серед них переважали пацієтки з нормальним за тривалістю овуляторним циклом, частка яких складала 96 (68,6%) жінок. Частота пацієток із вкороченням циклу становила 12 (27,3%)

пацієток, з нерегулярним циклом – 23 (52,3%) пацієтки, з олігоменореєю – 5 (11,3%) пацієток, з ановуляцією – 4 (9,1%) жінок.



Рис. 4.6. Структура гінекологічної патології у обстежених пацієток (%).

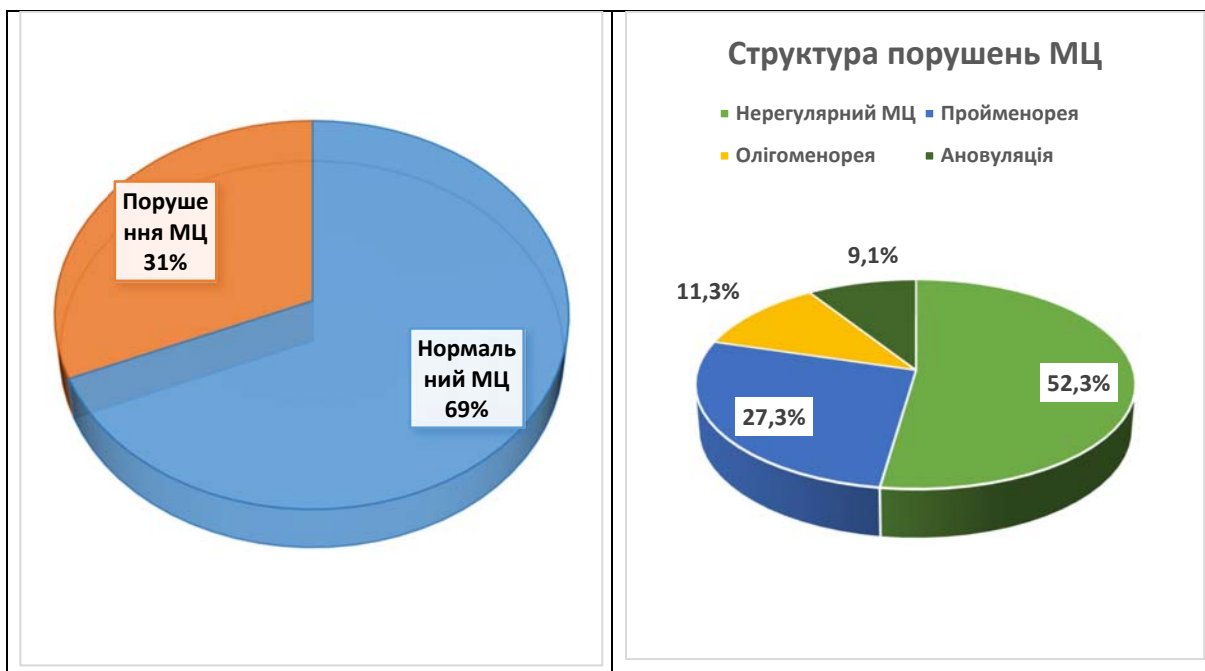


Рис. 4.7. Структура порушень менструального циклу у обстежених пацієток (%).

При загальному огляді було встановлено, що всі пацієнтки мали правильну будову тіла. В ході оцінки індексу маси тіла (ІМТ) з'ясувалося (таблиці 4.1), що цей показник відповідав нормативним значенням у 89 (63,6%) пацієток. У 32 (22,8%) пацієток значення ІМТ коливалися в інтервалі від 25 до 29,9 кг/м² («передожиріння»). Ожиріння (ІМТ \geq 30 кг/м²) було констатовано у 19 (13,7%) пацієток.

Таблиця 4.1

Показники ІМТ у обстежених пацієток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч	%
\leq	89	63,6
25 – 29,9 кг/м ²	32	22,8
\geq 30 кг/м ²	19	13,7

При гінекологічному огляді та кольпоскопії цервікальні фактори (дисплазія шийки матки, поліпи слизової оболонки цервікального каналу) були виявлені у 9 (6,4%) жінок. При візуальній оцінці слизової оболонки піхви та шийки матки та при подальшому мікроскопічному дослідженні ознаки дисбіозу піхви були виявлені у 22 (15,7%) пацієток (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Фактори дисбіозу піхви у обстежених пацієток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч	%
Бактеріальний вагіноз	11	7,8
Неспецифічний вагініт	5	3,6
Вульвовагінальний кандидоз	6	4,3
Загальна кількість	22	15,7

При цьому найчастіше виявлявся бактеріальний вагіноз (БВ)– у 11 (7,8%) пацієнток. Неспецифічний та кандидозний вагініти були діагностовані відповідно у 5 (3,6%) та 6 (4,3%) жінок. На етапі підготовки до ДРТ усі пацієнтки з такими порушеннями пройшли необхідну терапію з метою відновлення нормального біоценозу піхви.

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів малого тазу (таблиця 4.3) ознаки лейоміоми матки були виявлені у 8 (5,7%) жінок), вогнищевої та дифузної гіперплазії ендометрію – у 5 (3,6%) пацієнток, одно- та двосторонніх кіст яєчника – у 6 (4,3%) пацієнток; одно- та двосторонніх змін маткових труб по типу гідросальпінксу – у 4 (2,8%) жінок.

Таблиця 4.3

УЗД органів малого тазу у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч.	%
Патологія ендометрія	5	3,6
Лейоміома матки	8	5,7
Кіста яєчника	6	4,3
Гідросальпінкс	4	2,8

Щодо випадків виявлення міоми слід зазначити, що діаметр ехографічно візуалізованих інтрамуральних міоматозних вузлів не перевищували 3 см, і вони не деформували порожнину матки, що слугувало обґрунтуванням відмови від консервативної міомектомії як підготовчого етапу до ДРТ.

При уточненні наявності/відсутності ехографічних ознак обмеження оваріального резерву (УЗ-предикторів поганої відповіді) було встановлено (таблиця 4.4), що частка пацієнток із кількістю антральних фолікулів (КАФ) менше 5 у кожному яєчнику становила 96 (68,5%) жінок, з об'ємом яєчників менше 8 – 15 (10,7%) жінок.

Таблиця 4.4

Ультразвукові ознаки порушення оваріального резерву (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч.	%
КАФ d=2-10 мм <5 в кожному яєчнику	96	68,5
Об'єм яєчників <8 см ³	15	10,7

При виконанні гістероскопії, яка призначалася в нашій роботі всім обстеженим хворим, різноманітна внутрішньоматкова патологія була виявлена у 18 (12,9%) пацієнток (таблиця 4.5), що вимагало проведення у цих хворих відповідної хірургічної корекції до початку використання ДРТ.

Таблиця 4.5

Дані гістероскопії у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч	%
Дифузна гіперплазія ендометрія	4	2,9
Поліпи ендометрія	6	4,3
Хронічний ендометрит	5	3,6
Синехії	2	1,4
Неповна перетинка матки	1	0,7
Загальна кількість виявленої патології	18	12,9

Лапароскопія була виконана 15 (10,7%) пацієнткам, які вперше звернулися з приводу безпліддя, у решти 125 (89,3%) пацієнток включених до цього дослідження, лапароскопія була проведена до звернення до нашого відділення. Метою проведеної нами лапароскопії було визначення стану органів

малого тазу та визначення репродуктивного прогнозу, а також підготовка до ДРТ. При виконанні лапароскопії у 15 зазначених пацієнток та чи інша патологія органів малого тазу була виявлена у них (таблиця 4.6). У всіх цих пацієнток було виконано відповідне оперативне лікування, причому у 2 (13,3%) з них хірургічні маніпуляції здійснювалися на обох яєчниках.

Таблиця 4.6

Патологія виявлена при лапароскопії у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=15	
	абс.ч	%
Спайковий процес органів малого тазу	5	33,3
Гідросальпінкс	3	20,0
Непрохідність маткових труб	2	13,3
Субсерозна леоміома матки	2	13,3
Кісти яєчників	4	26,7
Зовнішній генітальний ендометріоз	3	20,0

При виконанні гормональних досліджень ознаки обмеження оваріального резерву, що асоціюються з підвищенням базального ФСГ до 10–15 мМО/мл, виявили у 61 (43,6 %) пацієнтки (таблиця 4.7). Ознаки редукції оваріального резерву, що асоціюються зі зниженням АМГ до значень менше 1 нг/мл, було виявлено у 113 (80,7%) пацієнток.

Таблиця 4.7

Гормональні ознаки порушення оваріального резерву у обстежених пацієнток (абс.ч., %)

Показник	Група дослідження n=140	
	абс.ч.	%
Базальний ФСГ 10-15 МО/л	61	43,6
АМГ < 1 нг/мл	113	80,7

Для оцінки гормонального статусу пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на КССО перед програмами ДРТ (ОГ n=140) ми провели порівняльний аналіз результатів дослідження концентрації гормонів їх з контрольною групою (КГ n=40). Результати гормонального обстеження жінок із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію у програмах ДРТ показали, що базальні рівні гонадотропінів, концентрація естрадіолу та пролактину в сироватці крові на 3 – 5 день спонтанного менструального циклу перебувають у межах референтних значень. Рівень АМГ демонстрував зниження показників оваріального резерву у ОГ пацієнток, його концентрація у сироватці крові склала $0,71 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,95 \pm 0,1$ нг/мл в групі контролю (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Гормональний статус обстежених пацієнток (M±m)

Показник	Групи дослідження		p
	ОГ n=140	КГ n=40	
ФСГ, МО/л	$11,5 \pm 2,4$	$6,5 \pm 2,6$	0,0001
ЛГ, МО/л	$4,9 \pm 2,1$	$5,2 \pm 2,7$	0,9618
АМГ, нг/мл	$0,71 \pm 0,1$	$0,95 \pm 0,1$	0,0001
Естрадіол, пг/мл	$174,1 \pm 104,1$	$178,1 \pm 91,4$	0,4736
Пролактин, мМЕ/мл	$336,9 \pm 147,8$	$352,5 \pm 166,6$	0,4455
ТТГ МО/л	$1,9 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,9$	0,9903

Примітка: $p < 0,001$ – достовірність відповідно до КГ

При аналізі показників вихідного гормонального статусу виявлено тенденцію до збільшення концентрації у сироватці крові ФСГ на 3 – 5 день спонтанного менструального циклу у пацієнтів ОГ. Встановлено, що рівень ФСГ в ОГ був достовірно вищим $11,5 \pm 2,4$ МО/л проти $6,5 \pm 2,6$ МО/л в КГ відповідно, $p < 0,05$. Ми виявили, що концентрація в сироватці крові АМГ на 3 - 5 день менструального циклу в ОГ була достовірно нижчою $0,71 \pm 0,1$ нг/мл порівняно з даними КГ $0,95 \pm 0,1$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Таблиця 4.9

Ознаки зниження оваріального резерву (предикторів бідної відповіді) в обстежених пацієнток

Пре ди к т о р и с л а б к о ї в і д п о в і д і		
	І група лМГ) n=75	
	абс. ч.	
Д а н і а н а м н е з у	вік > 35 л е т	
	оп е р а т и в ні в т р у ч а н н я н а я є ч н и к а х	

	Сл аб ка від по від ь пр и пр ов ед ені ДР Т з ви ко ри ст ан ня м ст и Ф УГ		
	ск ор оч ен ня ме нс тр уа ль но го ци кл у по р		
Го р м	ба за ль н		

о н а л ь ні п ре д и	и Ф С Г 10 – 15 М Е/ л		
к т о р и	А М Г < 1 нг/ мл		
У з д п р е д и к т о р и	К А Ф ди ам ет ро м 2– 10 мм < 5 в ко жн ом у яє чн ик у		
	О б' є м		

Згідно з методологією наукової роботи була проведена рандомізація групи дослідження на І групу основну та ІІ групу порівняння виділених для

порівняльної оцінки ефектів сечових та рекомбінантних гонадотропінів. Згідно представлених даних в таблиці 4.9, нам вдалося забезпечити виконання цієї умови, тобто за частотою виявлення будь-якого з врахованих предикторів поганої відповіді відмінності між групами не були статистично значимими ($p > 0,05$): основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ, II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами.

Очевидно, що порівняння I та II груп за частотою виявлення рекомендованих до обліку найважливіших клініко-анамнестичних, гормональних та ультразвукових предикторів поганої відповіді забезпечує коректність аналітичних оцінок при уточненні відмінностей у ефектах препаратів гонадотропінів, що застосовувалися у цих групах в подальшому дослідженні.

Якщо необхідність призначення пацієнтам з очікуваною слабкою відповіддю ФСГ+ЛГ-вмісних препаратів замість монотерапії ФСГ сьогодні не викликає жодних сумнівів, то вибір для цієї мети конкретних типів комбінованих гонадотропінів з урахуванням їх походження (людські або рекомбінантні) ще ніяк не аргументований і по суті є невирішеною проблемою. Про це свідчать прямо протилежні висновки фахівців, одні з яких рекомендують для хворих з прогнозованою ослабленою відповіддю комбінацію сечових гонадотропінів (препарати ЛМГ) [97,98], тоді як інші – поєднання рекомбінантних ФСГ та ЛГ, що вводяться окремо (рФСГ та рЛГ) чи в складі одного препарату (рФСГ+рЛГ) [99,100]. З проведеного огляду літератури, поки не створюється враження про залежність клінічних результатів ДРТ у пацієток з підвищеним ризиком бідної відповіді від походження (джерела отримання) гонадотропінів, що містять ФСГ+ЛГ. Очевидно, що для остаточного судження з цього питання доцільно продовжувати збір фактичного матеріалу, що забезпечує об'єктивну порівняльну оцінку терапевтичних ефектів комбінованих людських та рекомбінантних

гонадотропінів у групах хворих, які відносяться до категорії пацієнтів, що бідно відповідають, за Болонськими критеріями ESHRE. Необхідність вирішення зазначеної проблеми стала мотивом щодо власних досліджень.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Anatoliy V. Kaminsky, Oksana O. Chaika Hormonal status of patients with a predicted weak response of the ovaries to gonadotropin stimulation 2374-78 Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXV, ISSUE 10, OCTOBER 2022. *(Особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

2. Chaika Oksana. "Особливості клініко-анамнестичної характеристики пацієнток із різним оваріальним резервом." Perinatology and reproductology: from research to practice 1.3 (2021): 152-161.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГРАМ ДРТ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПРОГНОЗОВАНОЮ СЛАБКОЮ ВІДПОВІДДЮ ЯЄЧНИКІВ

Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції (КССО) проводили сечовими гонадотропінами (лМГ) в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ. II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію КССО проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами (рФСГ).

Процедуру ДРТ (IVF/ICSI) виконували за загальноприйнятою методикою з використанням короткого протоколу стимуляції з ант-ГнРГ. З 2-3 доби менструального циклу доза рекомбінантного людського ФСГ (рФСГ) та сечового гонадотропіну (лМГ) становила 300 МО (таблиця 5.1). У такій дозі препарат використовували протягом 9-11 діб. На 5-6 добу контрольованої стимуляції (КС) яєчників проводили першу ультразвукову оцінку індукованого фолікулогенезу. За наявності фолікулів у діаметрі ≥ 14 мм у стимуляцію підключався ант-ГнРГ. Антагоніст пригнічує вивільнення гонадотропінів із гіпофізу шляхом конкурентного зв'язування рецепторів, запобігає передчасному вивільненню ЛГ. Вводити антагоніст рекомендовано через 12 годин після гонадотропіну підшкірно. Після досягнення більшості фолікулів діаметру ≥ 18 мм введення гонадотропінів припиняли та призначали тригер овуляції, в якості якого використовували препарат хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) у дозі 6500-10000 МО (таблиця 5.1).

**Модифікований протокол контрольованої стимуляції суперовуляції
яєчників у обстежених пацієнток**

Гормон	Доба														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
р-лФСГ або лМГ	-	-	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300			
ант-ГнРГ								+	+	+	+	+			
ХГЛ або ант-ГнРГ													+		
Пункція фолікулів															+

Отримання ооцитів, запліднення, культивування та ембріотрансфер виконували за стандартними методиками. Після переносу ембріона в порожнину матки пацієнткам призначали підтримувальну терапію препаратами прогестерону (натуральний мікронізований прогестерон). Підтвердження або виключення біохімічної вагітності проводили шляхом визначення рівня загального ХГЛ у сироватці крові через 14 діб після переносу ембріона. У після трансферному періоді передбачене також застосування фолієвої кислоти та виконання індивідуальних призначень ендокринолога, гематолога та інших профільних спеціалістів. Після констатації біохімічної вагітності використання всіх препаратів продовжували до моменту ультразвукової оцінки результатів ДРТ. У разі ультразвукового підтвердження клінічної вагітності підтримувальну терапію коригували індивідуально, залежно від наявності/відсутності ознак загрози переривання вагітності.

5.1. Тривалість гонадотропної стимуляції, курсова доза та показники індукованого фолікулогенезу.

У ході проведеного лабораторного обстеження жінок з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників (І група) на стимуляцію в програмах ДРТ встановлено, що концентрації соматотропного гормону (СТГ), IGF-I та IGFBP-3 у сироватці крові на 2 – 3 день спонтанного менструального циклу та в день трансвагінальної пункції (ТВП) фолікулів (таблиця 5. 2). При оцінці динаміки змін показників СТГ, IGF-I та IGFBP-3 у програмі ДРТ у жінок зі «слабкою» відповіддю яєчників встановлено, що концентрація СТГ та IGF-I як у сироватці крові в ході оваріальної стимуляції збільшується, а концентрація IGFBP-3 знижується; проте зміни даних показників були статистично достовірні.

Порівняльна характеристика вмісту гормональних та ростових факторів у сироватці крові та фолікулярної рідини у жінок обстежених груп представлена в таблиці 5.2. Достовірних відмінностей у вмісті СТГ, IGF-I та IGFBP-3 у сироватці крові на 2 – 3 день МЦ у жінок обстежуваних груп виявлено не було. Концентрація СТГ і сироватці крові в день ТВП в І групі була достовірно вищою за таку в ІІ групі, тоді як концентрація IGF BP-3 в І групі була достовірно нижчою порівняно з ІІ групою. Крім того, концентрація IGF-I у сироватці крові в день ТВП в І групі була достовірно вищою за таку в ІІ групі порівняння.

Таблиця 5.2

Концентрація гормональних та ростових факторів у обстежених жінок (M±m)

Показник	Групи дослідження		p
	I n=16	II n=14	
1 день КССО			
СТГ нг/мл	1,78±0,4	2,11 ±0,4	0,115
IGF-I нг/мл	139,76±78,1	141,31 ±82,1	0,056
IGFBP-3 нг/мл	3689,8±1361,2	2407,8±1322,4	0,849
День ТВП			
СТГ нг/мл	3,78 ±0,6	2,71 ±0,6	0,022
IGF-I нг/мл	164,68 ±98,1	144,67 ±96,1	0,008
IGFBP-3 нг/мл	2198,6±1221,1	2740,4±1347,2	0,057

Примітка: $p < 0,05$ – достовірність відповідно до II групи

У жінок із «слабкою» відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ концентрація СТГ, IGF-I та IGFBP-3 у сироватці крові на 2 – 3 день спонтанного менструального циклу та в день трансвагінальної пункції фолікулів знаходиться в межах референтних значень. У пацієток I групи контрольована стимуляція суперовуляції сечовими гонадотропінами призводить до збільшення концентрації СТГ у сироватці крові на день ТВП ($3,78 \pm 0,6$ нг/мл) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($1,78 \pm 0,4$ нг/мл $p = 0,015$); зниження активності IGFBP-3 сироватці крові на день ТВП ($2198,6 \pm 1221,1$ нг/мл $p = 0,022$) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($3689,8 \pm 1361,2$ нг/мл), тоді як у циклах у пацієток II групи концентрація даних показників майже не змінюється.

Під час оцінювання терміну стимуляції гонадотропінами в жінок із вихідним рівнем ослабленої реакції яєчників на ФСГ встановлено, що кількість пацієток, яким знадобилося призначення препаратів гонадотропінів > 10 діб, у I та II групах становила відповідно 18 (24,0%) і 21 (32,3%), а ≤ 10 діб - відповідно 57 (76%) і 44 (67,7%) пацієтки (рис.5.2).

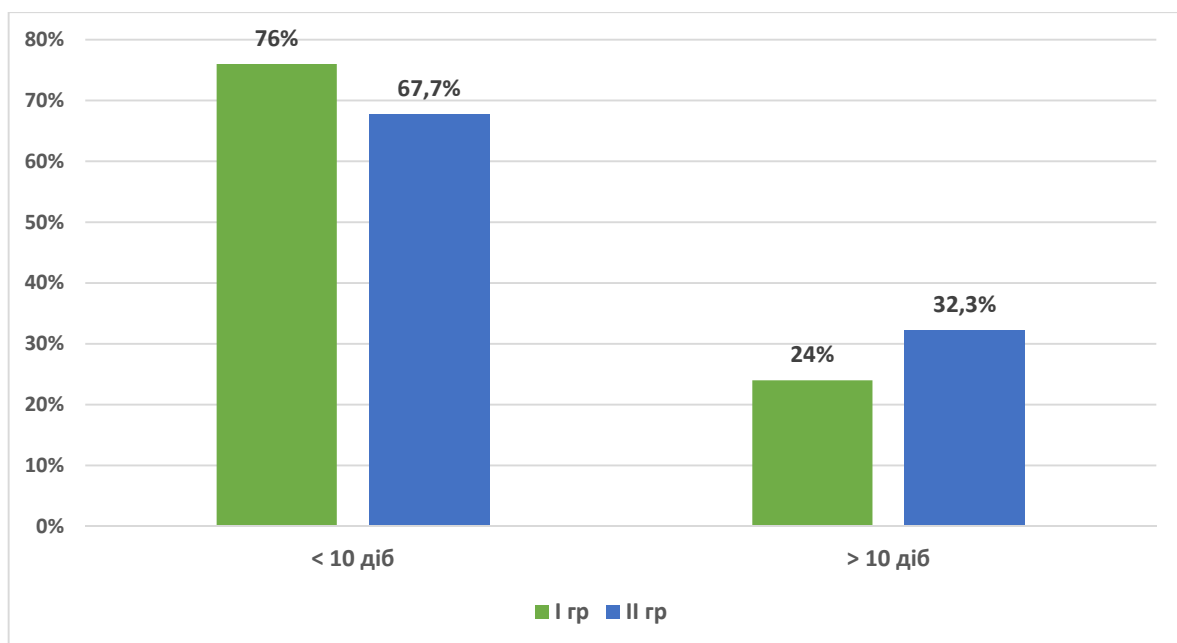


Рис.5.2. Тривалість стимуляції гонадотропінами в обстежених пацієток ≤ 10 діб і > 10 діб (%)

Відмінність між цими показниками не була статистично значущою ($p>0,05$), хоча отримані результати все ж таки вказують на певну тенденцію до збільшення відсотка жінок, які потребують більш тривалого (>10 діб) призначення гонадотропінів, у разі застосування рекомбінантного ФСГ (II група) замість ЛМГ (I група).

Серед пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції яєчників не перевищувала 10 діб, середня тривалість застосування гонадотропінів дорівнювала відповідно $8,4\pm 1,3$ доби та $9,5\pm 1,2$ доби (табл. 5.2). Відмінність між цими показниками була статистично значущою ($p<0,05$). Однак серед пацієнток, які потребували тривалішого призначення препаратів, які порівнювалися, середня тривалість стимуляції гонадотропінами виявилася достовірно вищою в разі застосування рекомбінантних гонадотропінів - $12,8\pm 2,0$ доби у II групі проти $10,4\pm 1,4$ доби у I групі ($p<0,05$).

Таблиця 5.2

**Середня тривалість стимуляції гонадотропінами в обстежених пацієнток
($M\pm m$)**

Показник	Група дослідження		p
	I n=75	II n=65	
Середня тривалість стимуляції гонадотропінами ≤ 10 діб	$8,4\pm 1,3$ (n=57)	$9,5\pm 1,2$ (n=44)	0,068
Середня тривалість стимуляції гонадотропінами >10 діб	$10,4\pm 1,4$ (n=18)	$12,8\pm 2,0$ (n=21)	0,016

Примітка: * $p<0,05$ - значущість відмінностей між I та II групами.

Під час оцінювання дози ФСГ, що витрачається у складі порівнюваних препаратів гонадотропінів, встановлено (таблиця 5.3): у пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції гонадотропіном дорівнювала ≤ 10 діб, курсова доза ФСГ у середньому становила відповідно 2700 ± 300 МО. За тривалості стимуляції

гонадотропіном >10 діб доза ФСГ у I групі в середньому зростала до 3000±300 МО, у II групі - до 3300±300 МО. Виявлена різниця між кількістю ФСГ у I та II групах була достовірною в групах пацієток із тривалістю стимуляції гонадотропіном ≤10 діб і >10 діб.

Таблиця 5.3

Курсова доза ФСГ в обстежених пацієток ≤10 діб і >10 діб

Тривалість стимуляції	Препарат	Курсова доза ФСГ (мг)	p
≤10 діб	лМГ, n=57	2700±300	<0,001
	рФСГ, n=44	2700±300	
>10 діб	лМГ, n=18	3000±300	<0,001
	рФСГ, n=21	3300±300	

У I та II групах показники індукованого фолікулогенезу, що характеризують кількість зростаючих фолікулів (9,2±3,7 проти 8,4±4,6) та отриманих із них ооцитів (7,1±3,4 проти 6,7±4,4), достовірно не відрізнялися (p>0,05), (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Показники фолікулогенезу в обстежених пацієток (M±m)

Показник	Група дослідження		p
	I n=75	II n=65	
Кількість зрілих фолікулів	9,2±3,7	8,4±4,6	0,166
Кількість отриманих ооцитів	7,1±3,4	6,7±4,4	0,125
Кількість отриманих зрілих ооцитів (стадія МІІ)	6,2±3,2	5,6±3,6	0,099
Відсоток зрілих ооцитів у загальному пулі отриманих ооцитів	85,3±6,8	80,1±7,7	0,061

Також у I та II групах не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) за показниками середньої кількості отриманих зрілих ооцитів ($6,2 \pm 3,2$ проти $5,6 \pm 3,6$) та їх відсоткового змісту в загальному пулі отриманих ооцитів ($85,3 \pm 6,8\%$ проти $80,1 \pm 7,7\%$).

Таким чином, у пацієток, які отримували КССО яєчників сечовими гонадотропинами, порівняно з пацієтками, які застосовували рекомбінантний ФСГ, спостерігалось статистично значуще зменшення дози ФСГ, яка виявляється меншою за будь-якої (≤ 10 діб і > 10 діб) тривалості стимуляції гонадотропінами.

5.2. Ефективність ембріологічного етапу дослідження

При порівняльній оцінці запліднення ооцитів у пацієток I та II груп (таблиця 5.5) не виявлено достовірних відмінностей за показниками середньої кількості отриманих зигот, тобто ембріонів на стадії 2 рп ($5,6 \pm 2,5$ проти $5,2 \pm 3,1$; $p = 0,055$), частоти запліднення яйцеклітин від усіх отриманих ооцитів ($78,2 \pm 11,2\%$ проти $75,9 \pm 12,3\%$, $p = 0,102$) та від числа зрілих ооцитів на стадії VI ($94,4 \pm 3,8\%$ і $91,4 \pm 4,4\%$, $p = 0,08$). Очевидно, що ці дані вказують на сумісність фертилізації ооцитів, отриманих при використанні в контрольованих циклах стимуляції ЛМГ і гонадотропінів, що містять р-ФСГ.

Таблиця 5.5

Запліднення ооцитів в обстежених пацієток ($M \pm m$)

Показник	Група дослідження		p
	I n=75	II n=65	
Число отриманих зигот (ембріонів на ст. 2 рп)	$5,6 \pm 2,5$	$5,2 \pm 3,1$	0,055
Відсоток запліднення яйцеклітин від числа всіх отриманих ооцитів	$78,2 \pm 11,2$	$75,9 \pm 12,3$	0,102
Відсоток запліднення яйцеклітин від числа отриманих бластоцист	$94,4 \pm 3,8$	$91,4 \pm 4,4$	0,08

Кількість життєздатних ембріонів на 5-6-ту добу культивування (таблиця 5.6) у I та II групах становила в середньому $5,4 \pm 2,1$ та $4,3 \pm 2,3$ ($p=0,014$), а їх частка від

кількості отриманих зигот досягала $91,2 \pm 4,1\%$ та $90,0 \pm 5,6\%$ ($p=0,041$). На 6-ту добу культивування (таблиця 7) кількість життєздатних ембріонів у групах знижувалася до значень $4,2 \pm 1,5$ та $3,6 \pm 1,7$ ($p=0,005$), а їх частка від кількості отриманих зигот скорочувалася до $77,2 \pm 3,5\%$ та $76,0 \pm 4,8\%$ ($p=0,012$). Ці дані вказують на те, що подовження культивування ембріонів з 5 до 6 діб супроводжується зменшенням кількості ембріонів, що розвиваються незалежно від того, які саме типи гонадотропінів (сечові або рекомбінантні) використовуються в контрольованих циклах.

Однак ці дані дають зробити висновок, що застосування лМГ замість р-ФСГ забезпечує поліпшення розвитку ембріонів як при їх 5, так і при 6-добовому культивуванні. Також слід зазначити, що порівняно з використаним лМГ, поліпшення показників розвитку ембріонів мало достовірний характер.

Таблиця 5.6

Вживання ембріонів на 5 добу культивації в обстежених пацієнток ($M \pm m$)

Показник	Група дослідження		p
	I n=75)	II n=65	
Кількість життєздатних ембріонів	$5,4 \pm 2,1$	$4,3 \pm 2,3$	0,014
Відсоток життєздатних ембріонів від кількості всіх отриманих ооцитів	$72,4 \pm 12,2$	$68,2 \pm 12,6$	0,091
Відсоток життєздатних 5-добових ембріонів від кількості отриманих зрілих (стадія МІІ) ооцитів	$86,2 \pm 7,2$	$81,3 \pm 8,6$	0,078
Відсоток життєздатних 5-добових ембріонів від кількості отриманих зигот	$91,2 \pm 4,1$	$90,0 \pm 5,6$	0,041

Примітка: $p < 0,05$ - значущість відмінностей між I та II групами.

При цитоморфологічному дослідженні ембріонів, що культивуються, встановлено (таблиця 5.8), що в I та II групах частка ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових ембріонів становили відповідно $60,4 \pm 13,6\%$ та $54,6 \pm 14,2\%$ ($p=0,011$), а в загальному пулі 6-добових ембріонів - $72,6 \pm 14,7\%$ та $68,7 \pm 16,4\%$ ($p=0,013$).

Таблиця 5.7

Вживання ембріонів на 6 добу культивації в обстежених пацієнток (M±m)

Показник	Група дослідження		p
	I n=75	II n=65	
Кількість життєздатних ембріонів	$4,2 \pm 1,5$	$3,6 \pm 1,7$	0,005
Відсоток життєздатних ембріонів від кількості всіх отриманих ооцитів	$62,1 \pm 12,6$	$56,7 \pm 12,6$	0,123
Відсоток життєздатних 6-добових ембріонів від кількості отриманих зрілих (стадія МІІ) ооцитів	$72,1 \pm 7,7$	$70,4 \pm 9,2$	0,085
Відсоток життєздатних 6-добових ембріонів від кількості отриманих зигот	$77,2 \pm 3,5$	$76,0 \pm 4,8$	0,012

Примітка: $p < 0,05$ - значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 5.8

Відсоток ембріонів гарної якості на 5 та 6 добу культивації в обстежених пацієнток (%)

Показник	Група дослідження		p
	I n=75	II n=65	
Частка ембріонів гарної якості у пулі 5-добових ембріонів	$60,4 \pm 13,6$	$54,6 \pm 14,2$	0,011
Частка ембріонів гарної якості у пулі 6-добових ембріонів	$72,6 \pm 14,7$	$68,7 \pm 16,4$	0,013

Примітка: $p < 0,05$ - значущість відмінностей між I та II групами.

Отже, застосування лМГ замість рФСГ асоціюється з достовірним (хоча і незначним в абсолютному вираженні) зростанням частки життєздатних ембріонів гарної якості як при 5-, так і при 6-денному культивуванні.

Ми розглянули і проаналізували ускладнення на до трансферному етапі ДРТ у обстежених пацієнток, що обумовлюються неадекватною реакцією яєчників на препарати гонадотропінів, що застосовувалися. При оцінці адекватності реакції яєчників на препарати гонадотропінів, що порівнювалися, було встановлено (рисунок 5.3), що в обстежених пацієнток частота жінок з гіпоергічною (тобто з бідною) відповіддю достовірно не відрізнялася ($p=0,477$), складаючи відповідно 34 (45,3%) випадків проти 28 (43,1%) випадків. Також групи I та II, не відрізнялися за частотою пацієнток з нормальною реакцією яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами – 40 (53,3%) випадків проти 34 (52,3%) випадків відповідно; $p=0,131$.

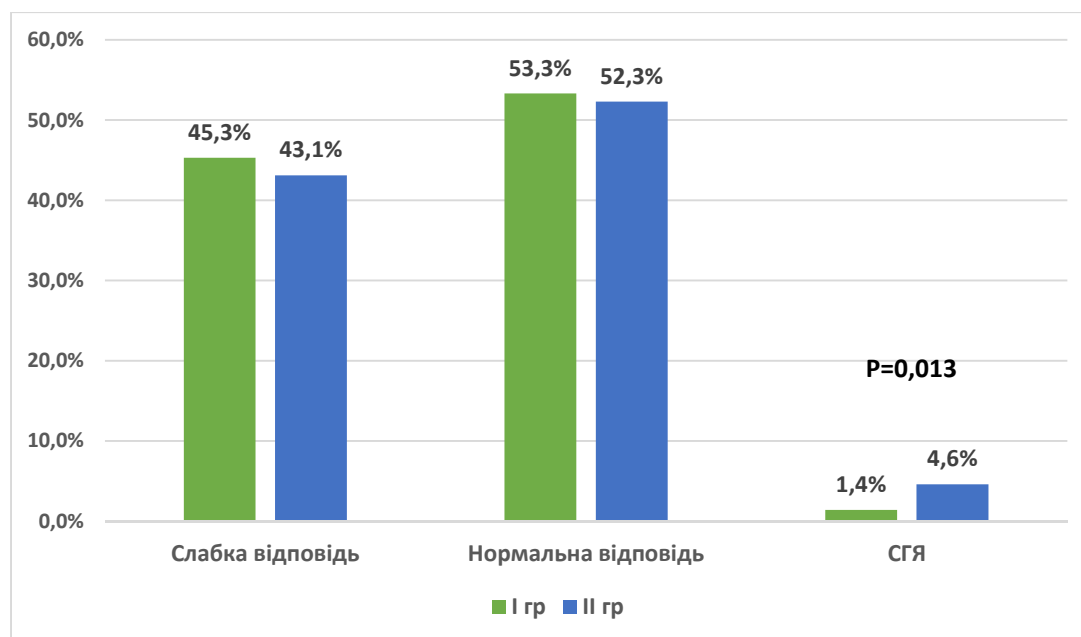


Рис.5.3. Частота різної відповіді на КССО у обстежених пацієнток (%)

В той же час було встановлено, що частота пацієнток з гіперергічною відповіддю яєчників, що мають ризик розвитку раннього СГЯ, у II групі склала 3 (4,6%) випадки і виявилася вищою, ніж у I групі – 1 (1,4%) випадок, причому

цю різницю підтверджувалося статистично ($p=0,013$). У всіх хворих з гіперергічною реакцією яєчників на застосовувані препарати гонадотропінів лікувальний цикл, що проводився, був перерваний, перенесення ембріонів не проводилося.

Частота скасування проведеного циклу ДРТ на до трансферному етапі через неотримання ембріонів прийнятної якості серед усіх взятих під нагляд пацієнок у II склала 4 (6,2%) випадки, тоді як у I групі таке ускладнення мало місце у 2 (2,7%) випадків відповідно (рисунок 5.4). Відмінність між групами за частотою пацієнок із зазначеним ускладненням не була статистично значущою ($p=0,150$), проте вона вказувала на явну тенденцію до більш високої частоти переривання циклів ДРТ через неотримання ембріонів на фоні застосування саме рФСГ, а не лМГ.

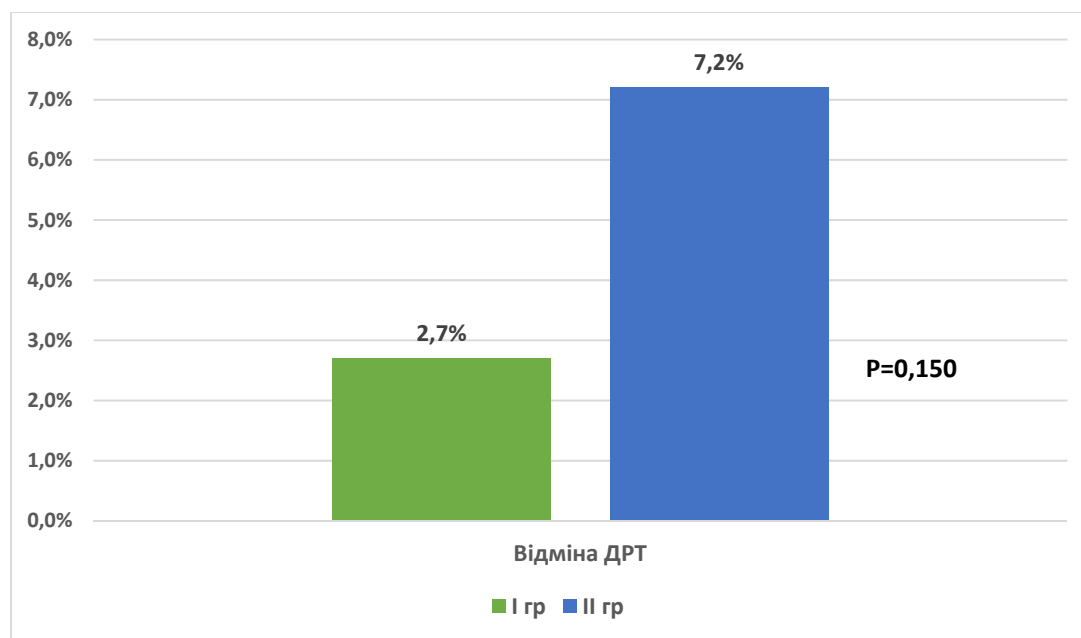


Рис 5.4. Частота скасування циклу ДРТ на до трансферному етапі у обстежених пацієнок (%).

Слід зазначити, що в групах I та II всі випадки відміни циклу ДРТ через неотримання ембріонів мали місце тільки серед пацієнок з підтвердженою ослабленою (субоптимальною/бідною) відповіддю яєчників на гонадотропіни,

що застосовувалися. Відповідно частота описуваного ускладнення серед таких пацієток у I та II групах виявлялася суттєво вищою, ніж серед усіх пацієток цих груп. Так, у I групі серед пацієток із гіпоергічною відповіддю на лМГ довелося перервати спробу ДРТ через неотримання ембріонів у 2 (5,8%) випадках (рисунок 5.5).

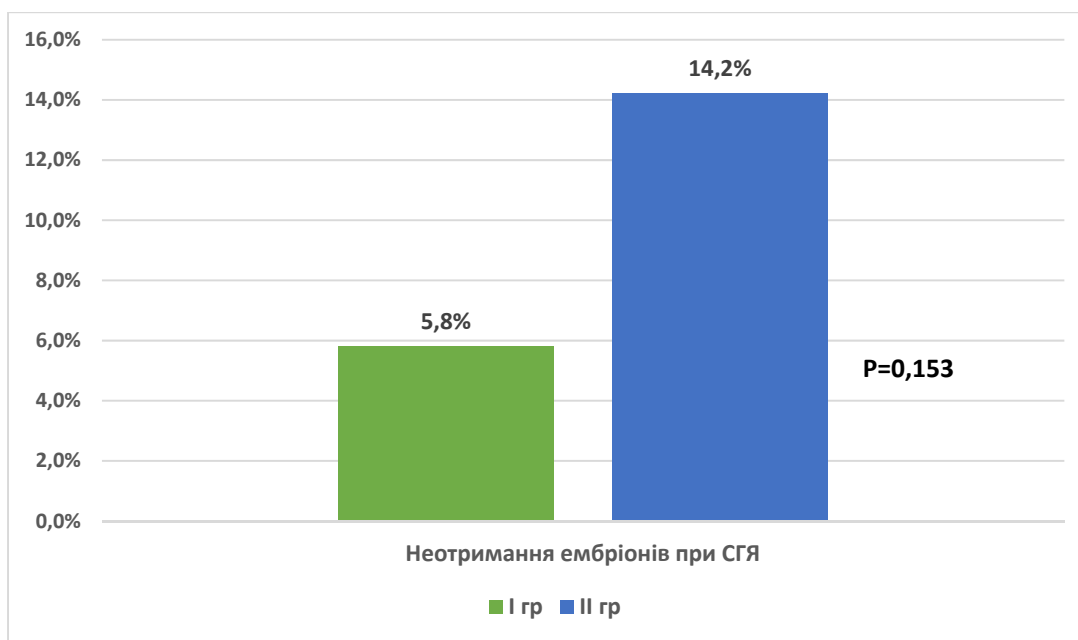


Рис. 5.5. Частота відміни циклу ДРТ через неотримання ембріонів серед пацієток з гіпоергічною відповіддю (%).

У II групі серед пацієток з ослабленою реакцією на рФСГ частота скасування циклу через неотримання ембріонів досягала 4 (14,2%) випадки, тобто. була майже в 2,4 рази вищою, ніж у I групі. Хоча різниця між розрахованими частотами відміни циклу через неотримання ембріонів серед пацієток I та II груп з реєстрованим субоптимальним/бідним також не підтверджувалася статистично ($p=0,153$), воно все ж таки вказувало на очевидну тенденцію до більш частого розвитку цього ускладнення при застосуванні рФСГ а не лМГ.

Заслуговує на увагу, що сумарна частота скасування циклу ДРТ на до трансферному етапі (через загрозу раннього СГЯ та неотримання ембріонів) у I

групі - 3 (4,0%) випадки, виявилася достовірно нижчою ніж у II групі – 7 (10,8%) випадків, ($p=0,008$) (рисунок 5.6).

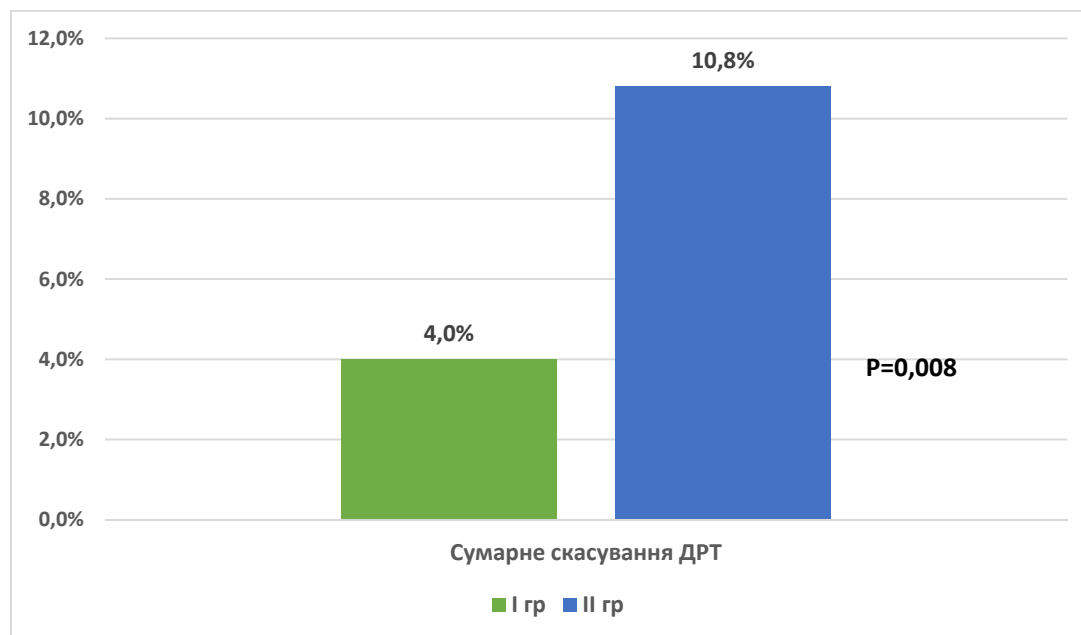


Рис. 5.6. Сумарна частота скасування циклу ДРТ у обстежених пацієнток (%).

З цих даних випливає, що використання лМГ порівняно з рФСГ більш надійно забезпечує можливість доведення проведеного лікувального циклу до етапу перенесення ембріонів, що потенційно сприяє підвищенню ефективності ДРТ за показником частоти настання вагітності на стимульований цикл.

Проведене порівняльне дослідження ефектів лМГ та рФСГ на до трансферному етапі у всіх обстежених пацієнток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p<0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів, статистично значуще:

- скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб;
- зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб;
- поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

Установлено, що виявлені відмінності в ефектах лМГ та рФСГ на до трансферному етапі програм ДРТ свідчать на користь положення про більш позитивний вплив на параметри циклів, що стимулюються, у пацієнок із прогнозованою слабкою відповіддю на ФСГ саме сечових, а не гонадотропінів, що містять ФСГ.

У пацієнок, які отримували лікування лМГ, порівняно з пацієнками, які застосовували рФСГ, спостерігалось статистично значуще зменшення дози ФСГ, яка виявляється меншою за будь-якої (≤ 10 діб і > 10 діб) тривалості стимуляції гонадотропінами. Виявлена закономірність має важливе практичне значення, оскільки можна стверджувати, що вибір для контрольованої стимуляції сечових замість рекомбінантного ФСГ - гонадотропінів дає змогу скоротити дозу ФСГ і за рахунок цього зменшити загальну вартість процедури ДРТ.

5.3. Клінічна ефективність програм ДРТ у обстежених пацієнок

Дослідження впливу порівнюваних препаратів гонадотропінів на результати ДРТ у обстежених пацієнок, без урахування характеру реакції яєчників у відповідь на КССО показало (рисунок 5.7), що між I та II групами мала місце достовірна відмінність за показником частоти настання вагітності в проведеному циклі (ЧНВПЦ)- 30/75 (40,0%) у пацієнок I групи проти 21/65 (32,3%); $p=0,031$, частоти настання вагітності при переносі ембріона (ЧНВПЕ) - в I групі – 30/74 (40,5%) випадків проти 21/62 (33,9%) випадків; $p=0,049$ та частоти імплантації (ЧІ) – 30/72 (19,4%) випадків в I групі пацієнок проти 21/58 (13,8%) випадків у пацієнок II групи відповідно; $p=0,044$).

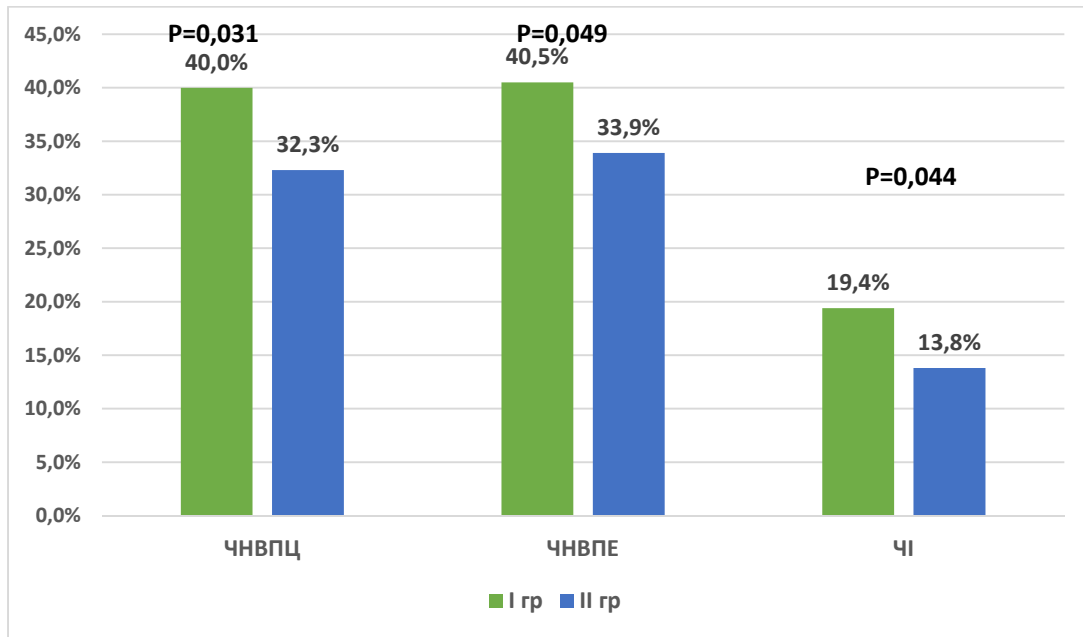


Рис. 5.7. Клінічна ефективність ДРТ у всіх досліджених пацієнток (%).

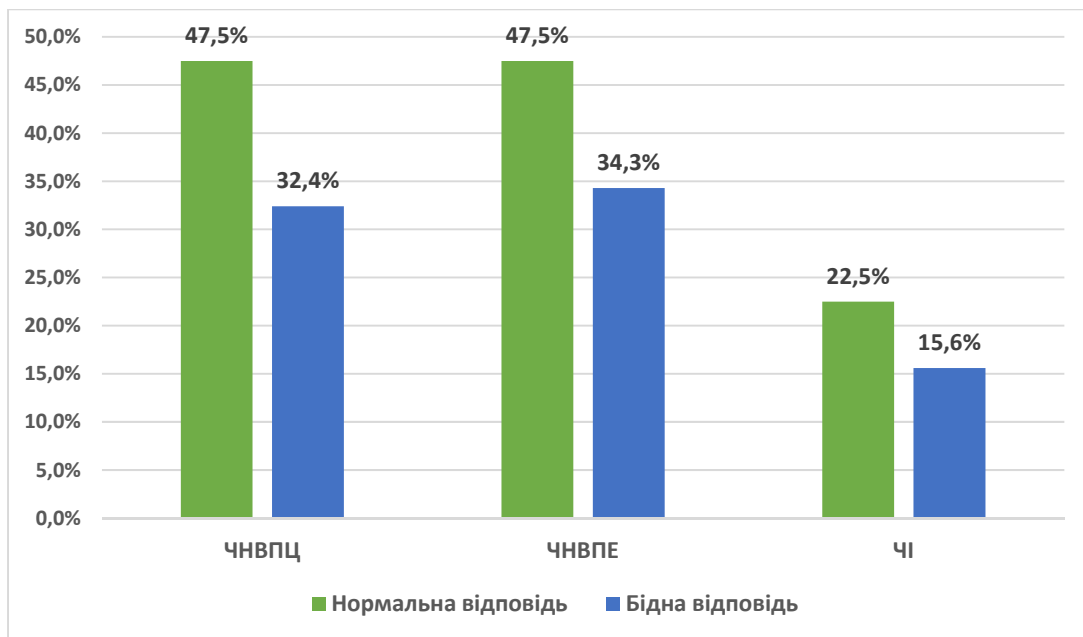


Рис.5.8. Клінічна ефективність ДРТ у пацієнток I групи з адекватною та бідною відповіддю на ЛМГ (%).

Очевидно, що ці дані вказують на те, що ЛМГ порівняно з рФСГ+рЛГ має більш позитивний вплив на клінічні результати ДРТ, що характеризуються значеннями ЧНВПЦ, ЧНБПЕ та ЧІ у пацієнток I групи.

При аналізі цих же показників ефективності ДРТ у пацієнток з адекватною та бідною відповіддю у I групі було встановлено (рисунок 5.8), що у пацієнток з

бідною реакцією в порівнянні з пацієнтками з нормальною відповіддю на цей препарат, мало місце зниження ЧНВПЦ 47,5% до 32,4%, ЧНВПЕ з 47,5% до 34,5%) та ЧІ з 22,5% до 15,6%.

Хоча ці зміни не були статистично значущі ($p > 0,05$ у всіх випадках), проте вони все ж таки вказували на явну тенденцію до погіршення клінічних результатів ДРТ при гіпоергічній реакції яєчників на лМГ.

Аналогічний аналіз проведений в II групі показав (рисунок 5.9), що у пацієток із бідною відповіддю яєчників на рФСГ, порівняно з пацієнтками

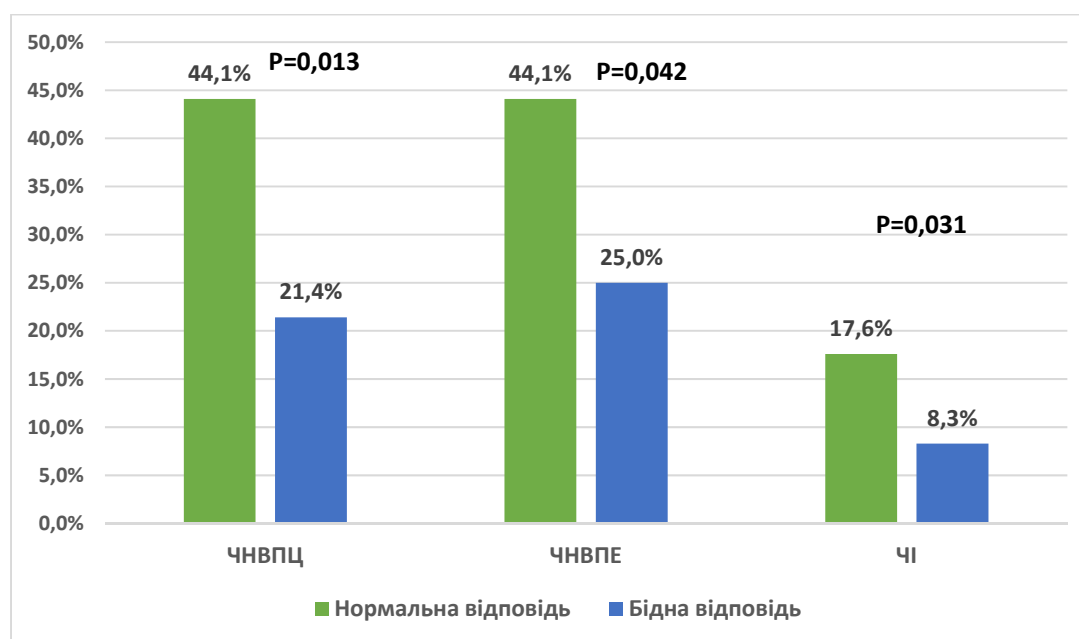


Рис. 5.9. Клінічна ефективність ДРТ у пацієток II групи з адекватною та бідною відповіддю на рФСГ

з адекватною реакцією на цей препарат, спостерігалось статистично значуще зниження всіх трьох визначальних показників ефективності ДРТ. Так, показник ЧНВПЦ при слабкій реакції на стимуляцію падав з 44,1% до 21,4% ($p = 0,013$), ЧНВПЕ – з 44,1% до 25,0% ($p = 0,042$) та ЧІ – з 17,6% до 8,3, $p = 0,031$. З наведених даних випливає, що слабка реакція на рекомбінантний ФСГ, як і ослаблена відповідь на лМГ, супроводжується погіршенням найважливіших показників

ефективності ДРТ, проте ступінь цього погіршення при використанні комбінації рФСГ виявляється у % вираженні більш вираженої, як і надає виявленим відмінностям достовірний характер.

Зіставлення показників ефективності ДРТ серед пацієнок I та II груп з адекватною відповіддю на препарати гонадотропінів (таблиця 5.9) не виявило достовірної різниці між ними за зареєстрованими значеннями ЧНВПЦ 40,0% випадків в I групі пацієнок 32,4% випадків в II групі відповідно, $p=0,569$; ЧНВПЕ в I групі – 40,0% випадків проти 32,4% випадків в II групі, $p = 0,569$; та ЧІ в I групі склала 22,5% випадків проти 17,6% випадків в II групі відповідно, $p = 0,593$.

Таблиця 5.9

Ефективність ДРТ у пацієнок з адекватною відповіддю у досліджуваних пацієнок (%)

Показники		I група n=75	II група n=65
Число проведених циклів		40	34
Число перенесених ембріонів		40	34
Клінічна вагітність	абс.ч.	19	15
	ЧНВПЦ	47,5%	44,1%
	ЧНВПЕ	47,5%	44,1%
Частота імплантації (ЧІ)		22,5%	17,6%

Аналогічне порівняння результатів ДРТ у пацієнок I та II груп з підтвердженою бідною відповіддю на ті ж препарати (таблиця 5.10) показало, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в I групі 41,2% випадків проти 35,7% випадків в II групі, $p=0,025$), ЧНВПЕ склала 43,7% випадків в I групі пацієнок проти 41,7% випадків в II групі $p=0,045$; та ЧІ в I групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в II групі $p=0,045$.

Ефективність ДРТ у пацієток із бідною відповіддю у обстежених пацієток (%)

Показник		I група n=75	II група n=65
Число проведених циклів		34	28
Число перенесених ембріонів		32	24
Клінічна вагітність	абс.ч.	11	6
	ЧНВПЦ	32,4%	21,4%
	ЧНВПЕ	34,3%	25,0%
Частота інплантації (ЧІ)		15,6%	8,3%

Ці спостереження вказують, що у випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рекомбінантного ФСГ препарату, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються більш контрастно, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні препарату менопаузального походження.

Таким чином, отримані результати цілком аргументовано переконують у тому, що ослаблена реакція яєчників у стимульованих циклах при застосуванні рФСГ має більшу негативну значущість для клінічних результатів ДРТ, ніж подібна субоптимальна/бідна відповідь на ЛМГ.

Результативність програм ДРТ (IVF/ICSI) оцінювали за частотою настання вагітності на проведений цикл і перенесення ембріонів у порожнину матки, частотою пологів і частотою невдалих спроб. При проведенні КССО яєчників з дослідження були виключені пацієтки з гіперергічною реакцією на стимуляцію гонадотропинами (1 проти 3 відповідно по групам) в I групі залишилось 74 пацієтки в II групі 62 пацієтки, частота настання вагітності на протокол ДРТ становила в I групі 30 (40,0%) проти 21 (32,3%) випадку у пацієток II групи. В подальшому із дослідження вибули пацієтки з неякісними ембріонами (2 проти 4 відповідно по групам) і частота перенесення ембріонів по групам склала: 72 пацієтки в I групі проти 58 в II групі, тому частота настання вагітності по

перенесенню ембріонів склала: в I групі – 30 (40,5%) випадків проти 21 (33,9%) випадків.

Відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність) зареєстрували в 2 (2,7%) жінки I групи та в 4 (6,2%) пацієнтки II групи. Вагітність, що не розвивається, у терміні до 12 тижнів діагностували у 2 (6,6%) жінок I групи та в 3 (14,2%) жінок II групи. Вагітність, що настала після програми ДРТ (IVF/ICSI), завершилася пологами у 24 (32,0%) із 75 жінок I групи та в 17 (26,2%) із 65 пацієнток II групи.

Слід зазначити, що ймовірність настання вагітності серед пацієнток I групи була достовірно вищою, ніж серед пацієнток II групи (ВШ=9,1; 95% ДІ: 1,034-80,093; $p < 0,05$). Частота невдалих спроб ДРТ (IVF/ICSI) у жінок II групи зі слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію рекомбінантними гонадотропінами становила 67,7% (44/65).

Ускладнення I половини вагітності в обстежених пацієнток наведено в рис.5.11.

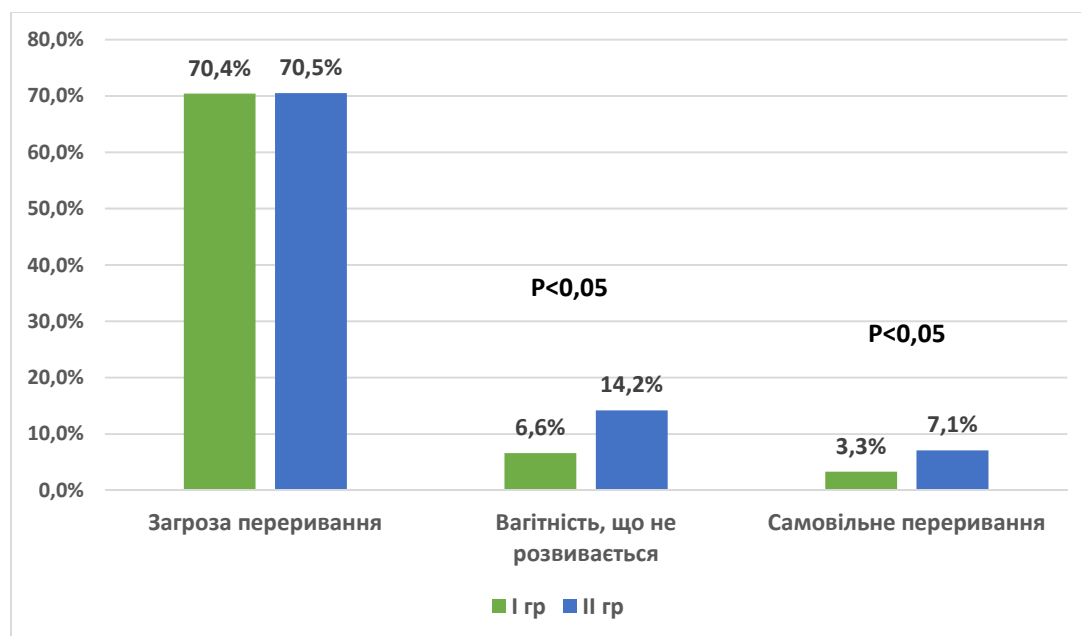


Рис.5.11. Ускладнення I половини вагітності у обстежених вагітних (%).

За даних рис. 5.11 частота основних ускладнень вагітності в обстежених пацієнток I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи.

Частота вагітності, що не розвивається та самовільного переривання вагітності спостерігалася достовірно менша в пацієток I групи – 2 (6,6%) випадків та 1 (33,3%) випадків проти 3 (14,2%) та 1 (7,1%) випадків у II групі відповідно; $p < 0,05$. Це, на нашу думку, можна пояснити погіршенням показника виживання 5 і 6-денних ембріонів; зменшенням відсотка ембріонів гарної якості серед 5 та 6-денних ембріонів у пацієток II групи на ембріональному етапі ДРТ.

Ускладнення II половини вагітності в обстежених вагітних наведено в рис.5.12.

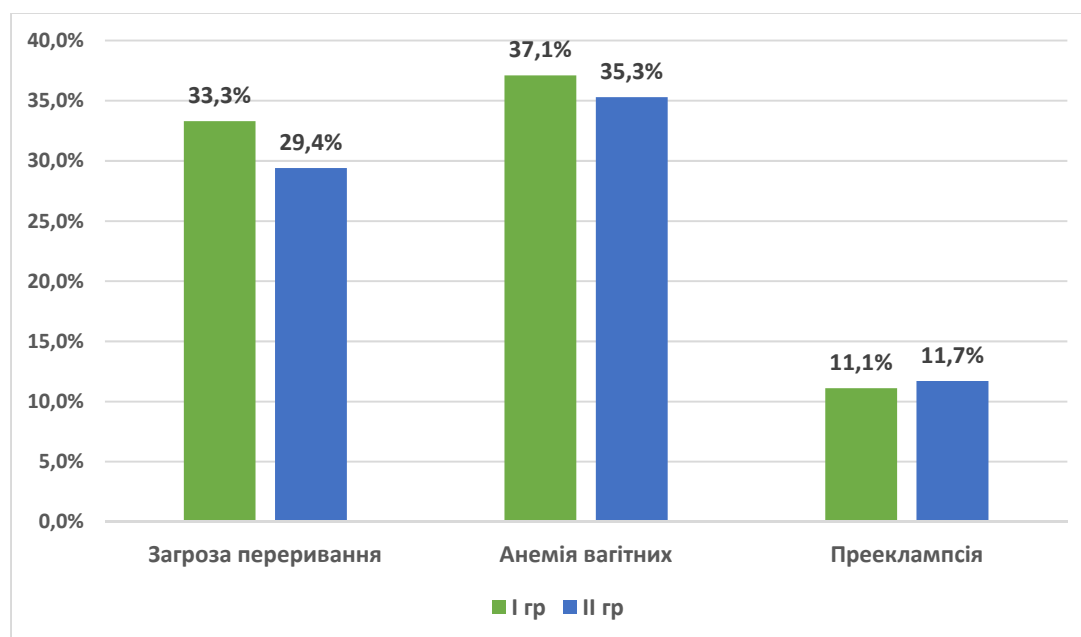


Рис.5.12. Ускладнення II половини вагітності у обстежених вагітних (%).

Слід зазначити, що в обстежених пацієток спостерігали загрозу переривання вагітності у 9 (33,3%) випадках у пацієток I групи проти 5 (29,4%) випадків в II групі, розвиток гестаційної анемії у 10 (37,1%) вагітних I групи проти 6 (35,3%) вагітних II групи, розвиток прееклампсії у 3 (11,1%) вагітних I групи проти 2 (11,7%) вагітних в II групі, плацентарну дисфункцію - 8 (29,6%) випадків проти 4 (23,5%) випадків відповідно, синдромом затримки росту плода (ЗРП) мав місце на тлі тяжкої плацентарної недостатності в 5 (18,5%) випадків у вагітних I групи проти 3 (17,6%) випадків в II групі. Треба зазначити, що достовірних відмінностей між групами дослідження не виявили.

Терміни розродження у обстежених вагітних представлені на рис. 5.13.

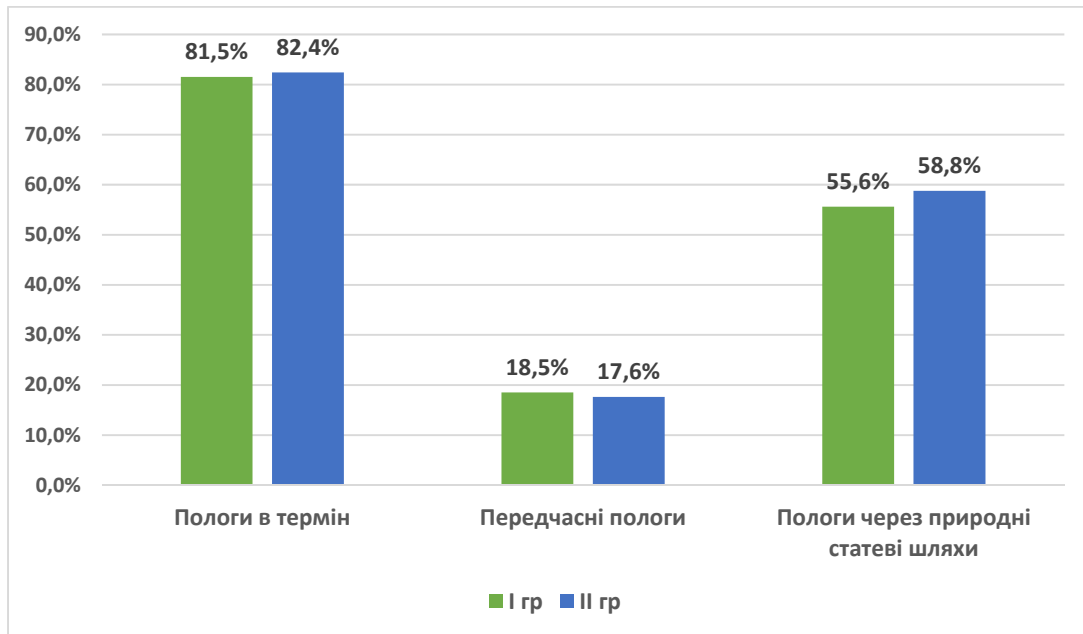


Рис.5.13. Терміни та методи розродження у обстежених вагітних (%).

Пологи в термін наступили у 22 (81,5%) вагітних I групи та в 14 (82,4%) жінок II групи. Передчасні пологи становили 5 (18,5%) випадків у I групі проти 3 (17,6%) випадків у вагітних II групи. Частота кесаревого розтину склала 12 (44,5%) випадків у I групі вагітних проти 7 (41,2%) випадків серед вагітних II групи відповідно. Пологи через природні пологові шляхи склали в I групі вагітних 15 (55,6%) випадків проти 10 (58,8%) випадків в II групі пацієток. Достовірних розбіжностей по групам не виявлено. Народилося живими 27 дітей в I групі та 17 дітей у II групі. Випадків перинатальної смертності не спостерігали.

Проведений аналіз клінічних результатів ДРТ без урахування характеру відповіді яєчників у включених у дослідження хворих, які отримували у стимульованих циклах ЛМГ або рФСГ, дозволяє зробити однозначний висновок про більш високу ефективність ЛМГ. На це прямо вказують достовірно більші значення показників ЧНВПЦ, ЧНВПЕ та ЧІ у пацієток I групи. Оцінка тих же результатів з урахуванням наявності у пацієтки адекватної або бідної відповіді показала, що слабка реакція на гонадотропіни, що розвивалася, погіршувала

результати лікування за всіма трьома визначальними показниками ефективності ДРТ при застосуванні будь-якого з двох препаратів, що порівнювалися. При цьому звертало на себе увагу, що таке погіршення клінічних результатів ДРТ у пацієток з слабкою реакцією на рФСГ було більш вираженим та достовірним, тоді як у пацієток з аналогічною ослабленою відповіддю на ЛМГ воно мало характер тенденції, тобто був статистично значимим. З урахуванням того, що в обстежених пацієток I та II групи частка їх із бідною відповіддю яєчників була не лише суттєвою, а й приблизно однаковою (відповідно 34 (45,3 %) та 28 (43, %), це добре пояснює, чому результати використання ДРТ у I групі виявилися достовірно кращими. Тобто поліпшення результатів лікування безпліддя в I групі в першу чергу було досягнуто за рахунок того, що у пацієток з бідною відповіддю з цієї групи ефективність ДРТ виявилася вищою, ніж у пацієток з бідною відповіддю з II групи. Крім того, більш високі значення показника ЧНВПЦ у I групі пояснюються також тим, що у цій групі сумарна частота скасування циклу стимуляції (через не отримання ембріонів та загрози СГЯ) на до трансферного етапі була нижчою, ніж у II групі: 1 (1,4%) випадок проти 3(4,6%) випадків відповідно.

Таким чином, зібраний фактичний матеріал свідчить про те, що вираженість негативного впливу бідної відповіді на ефективність ДРТ залежить від типу препарату гонадотропінів, що застосовується. Як можна бачити з отриманих нами результатів, призначення ЛМГ замість рекомбінантного ФСГ препарату забезпечує послаблення несприятливого впливу на показники ЧНВПЦ, ЧНВПЕ та ЧІ у випадках розвитку гіпоергічної відповіді і за рахунок цього покращує клінічні результати ДРТ у загальному контингенті. Що стосується пацієток з адекватною реакцією на гонадотропіни, то у цих пацієток клінічні результати ДРТ достовірно не залежали від типу використаного препарату, хоча й у них відзначалася тенденція до деякого покращення результатів лікування при застосуванні саме ЛМГ, а не рФСГ.

Висновки.

1. Призначення лМГ для КССО яєчників супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів на до трансферному етапі: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.
2. На результати ДРТ у обстежених пацієнток, без урахування характеру реакції яєчників у відповідь на КССО показало, що між I та II групами мала місце достовірна відмінність за показником частоти настання вагітності в проведеному циклі (ЧНВПЦ)- 30/75 (40,0%) у пацієнток I групи проти 21/65 (32,3%); $p = 0,031$, частоти настання вагітності при переносі ембріона (ЧНВПЕ) - в I групі – 30/74 (40,5%) випадків проти 21/62 (33,9%) випадків; $p = 0,049$ та частоти імплантації (ЧІ) – 30/72 (41,7%) випадків в I групі пацієнток проти 21/58 (36,2%) випадків у пацієнток II групи відповідно; $p = 0,044$).
3. Ефективність результатів ДРТ у пацієнток I та II груп з підтвердженою бідною відповіддю на КССО яєчників показало, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в I групі 41,2% випадків проти 35,7% випадків в II групі, $p = 0,025$), ЧНВПЕ складала 43,7% випадків в I групі пацієнток проти 41,7% випадків в II групі $p = 0,045$; та ЧІ в I групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в II групі $p = 0,045$.
4. У випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рекомбінантного ФСГ препарату, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються достовірно частіше, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні препарату лМГ.
5. Розроблений, впроваджений алгоритм диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного

- віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів та кількість новонароджених склала 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p < 0,05$; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: вагітність що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p < 0,05$ та самовільного переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p < 0,05$.
6. Ефективність результатів ДРТ у пацієток I та II груп з підтвердженою бідною відповіддю на КССО яєчників показало, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в I групі 32,4% випадків проти 21,4% випадків в II групі, $p = 0,025$), ЧНВПЕ склала 34,3% випадків в I групі пацієток проти 25,0% випадків в II групі $p = 0,045$; та ЧІ в I групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в II групі $p = 0,045$. У випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рФСГ, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються достовірно частіше, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні ЛМГ.
7. Розроблений, впроваджений алгоритму диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів склала та кількість новонароджених 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p < 0,05$; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: вагітність що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p < 0,05$ та самовільне переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p < 0,05$.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Чайка ОО. "Ефективність ембріологічного етапу екстракорпорального запліднення в пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 1 (158): 8-13

2.. Чайка ОО. "Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 4 (164) (2022): 27-31.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що актуальність обраної теми зумовлена зростанням кількості невдалих спроб ДРТ на тлі слабкої відповіді на КСЯ, тому підхід до проведення контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженим оваріальним резервом повинен відрізнятися від такого для загальної популяції пацієнток у програмах ДРТ.

На сучасному етапі розвитку ДРТ одним із пріоритетних завдань є успішне лікування безпліддя у хворих із «слабкою» відповіддю яєчників. Згідно з актуальними уявленнями, прогностичний аналіз зниженої оваріальної відповіді на стимуляцію гонадотропінами повинен проводитись на підставі болонських критеріїв. Ряд авторів ставить під сумнів включення в критерії «слабкої» відповіді змін у показниках оваріального резерву, вважаючи, що для прогнозування успіху програми ДРТ головну роль відіграє якість, а не кількість ооцитів [7,53,54,60-62].

Якщо необхідність призначення пацієнткам з очікуваною бідною відповіддю ФСГ+ЛГ-вмісних препаратів замість монотерапії ФСГ сьогодні не викликає жодних сумнівів, то вибір для цієї мети конкретних типів комбінованих гонадотропінів з урахуванням їх походження (людські або рекомбінантні) ще ніяк не аргументований і по суті представляє собою невирішену проблему. Про це дуже красномовно свідчать прямо протилежні висновки фахівців, одні з яких рекомендують для хворих з прогнозованою ослабленою відповіддю комбінацію сечових гонадотропінів (препарати ЛМГ) [58-65,74-82], тоді як інші – поєднання рекомбінантних ФСГ та ЛГ, що вводяться окремо (рФСГ та рЛГ) або у складі одного препарату (рФСГ+рЛГ) [50,60,62].

Метою виконаної роботи було підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок репродуктивного віку з безпліддям, із прогнозованою бідною відповіддю

яєчників, шляхом розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у цих жінок (порівняльна оцінка впливу ЛМГ та рФСГ на основні параметри стимульованих циклів та результати ДРТ, що оцінювалися за показниками ЧНВПЦ, ЧНВПЕ, ЧІ та ЧП).

Першорядне значення на вирішення поставлених нами завдань, мало визначення сприятливих чинників на розвиток «слабкої» відповіді в програмах ДРТ. Такими стали старший репродуктивний вік ($36,4 \pm 3,6$ років); - висока частота недостатності гормональної функції яєчників 74 (74,0%); - висока частота запальних захворювань яєчників 62 (62,0%); - висока частота оперативних втручань на органах малого таза і, як наслідок, зміна кровопостачання коркового шару яєчників, зменшення обсягу стромы і редукція фолікулярного запасу - одностороння оваріоектомія в 32 (32,0%) випадках та резекції яєчників - 27 (27,0%) випадках.

Вікові інволютивні процеси, що знижують ймовірність спонтанної вагітності та ефективність стандартної програми ДРТ з власними ооцитами пацієнтки, починають проявляти себе вже після 30 років і помітно посилюються

і У процесі старіння репродуктивний потенціал жінки знижується як за рахунок виснаження запасу фолікулів у яєчниках, так і через погіршення їхньої якості. Результати цитогенетичного аналізу ооцитів вказують на збільшення частоти їх дегенеративних форм у жінок віком від 35 років. У таких ооцитах може виявлятися деформація та лізис структурних компонентів, фрагментація, вакуолізація ядра та інші морфологічні ознаки клітинної дегенерації. У жінок старшого репродуктивного віку у геномі ембріонів суттєво збільшується ризик анеуплоїдії. Це відбувається внаслідок нерозходження хромосом або запізнення

р Згідно даних деяких досліджень відомо, що зміни у функціонуванні аутоімунних факторів, зокрема накопичення інтерлейкіну-6 або інактиваторів судинно-ендотеліального фактора росту у фолікулярній рідині при ендометріозі, негативно впливають на процес фолікулогенезу та зрілість ооцитів [59-63]. До того ж показано, що наявність ендометріом яєчників призводить до зменшення

діаметра, щільності яєчників, а також до змін судинної мережі коркового шару та загальної кількості первинних фолікулів у ньому [4,51]. За даними низки досліджень відзначається зниження оваріального резерву до 53% після видалення ендометріюїдних кіст яєчників лапароскопічним методом [13, 45, 73].

Згідно з отриманими нами даними, у всіх жінок із прогнозованою «слабкою» відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами спостерігалися знижені показники оваріального резерву. В процесі вивчення різних джерел літератури ми дійшли висновку, що відомості про концентрацію гормональних та ростових факторів у сироватці крові та фолікулярної рідини у жінок з прогнозованою «слабкою» відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами є суперечливими [46, 51, 56,62,66,73]. Результати низки досліджень свідчать про знижений рівень IGF-I у фолікулярній рідині у даної категорії хворих [51, 68]. Власні спостереження продемонстрували, що базальні концентрації гормонів та ростових факторів виявили тенденцію до збільшення концентрації у сироватці крові ФСГ на 3 – 5 день спонтанного МЦ у пацієнтів ОГ і рівень ФСГ був достовірно вищим $11,5 \pm 2,4$ МО/л проти $6,5 \pm 2,6$ МО/л в КГ відповідно, $p < 0,05$; концентрація в сироватці крові АМГ на 3 - 5 день менструального циклу була достовірно нижчою $0,71 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,95 \pm 0,1$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$); концентрація СТГ, IGF-I та IGFBP-3 у сироватці крові на 2 – 3 день спонтанного менструального циклу та в день трансвагінальної пункції фолікулів знаходиться в межах референтних значень, в I групі КССО л МГ призводить до збільшення концентрації СТГ у сироватці крові на день ТВП ($3,78 \pm 0,6$ нг/мл) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($1,78 \pm 0,4$ нг/мл $p = 0,015$); зниження активності IGFBP-3 сироватці крові на день ТВП ($2198,6 \pm 1221,1$ нг/мл $p = 0,022$) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($3689,8 \pm 1361,2$ нг/мл.). У цьому контексті доречно звернути увагу на можливі причини цього ефекту. Це спостереження може бути пов'язане з впливом естрогенів на продукцію IGF-I в печінці або регулювання вироблення IGF-I за механізмом негативного зворотного зв'язку.

Проблема подолання недостатньої відповіді яєчників на гонадотропну стимуляцію у програмах ДРТ розглядається досить широко. У той же час ціла

низка методичних питань залишається відкритим. Численні систематичні огляди свідчать про проблему гетерогенності протоколів стимуляції овуляції та різноманітних режимах складу дозування гонадотропінів [46, 51, 73].

Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції (КССО) проводили сечовими гонадотропінами (лМГ) в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ. II група (порівняння) - 65 жінок, у яких стимуляцію КССО проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами (р-ФСГ). Наявність у обстежених пацієнток підвищеного ризику бідної відповіді на ФСГ препарати підтверджували на підставі Болонських критеріїв ESHRE, рекомендованих в даний час як для визначення самого поняття бідної відповіді, так і для прогнозування такого ускладнення [63,65,66].

Процедуру ДРТ (IVF/ICSI) виконували за модифікованим протоколом у пацієнток I групи та загальноприйнятою методикою у пацієнток II групи, з використанням короткого протоколу стимуляції з ант-ГнРГ. З 2-3 доби менструального циклу доза рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) та сечового гонадотропіну (лМГ) становила 300 МО. У такій дозі препарат використовували протягом 9-11 діб. На 5-6 добу контрольованої стимуляції (КС) яєчників проводили першу ультразвукову оцінку індукованого фолікулогенезу. За наявності фолікулів у діаметрі ≥ 14 мм у стимуляцію підключався ант-ГнРГ. Антагоніст пригнічує вивільнення гонадотропінів із гіпофізу шляхом конкурентного зв'язування рецепторів, запобігає передчасному вивільненню ЛГ. Вводити антагоніст рекомендовано через 12 годин після гонадотропіну підшкірно. Після досягнення більшості фолікулів діаметру ≥ 18 мм введення гонадотропінів припиняли та призначали тригер овуляції, в якості якого використовували препарат хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) у дозі 6500-10000 МО.

При аналізі ефектів порівнюваних препаратів у контрольованих циклах на до трансферному етапі було виявлено цілу низку переваг лМГ перед рФСГ. До найбільш важливим з них можна віднести те, що використання лМГ порівняно з

рФСГ асоціювалося з достовірним зниженням кумулятивної частоти відміни стимуляційних циклів через неотримання ембріонів (на тлі ослабленої відповіді яєчників) та загрози раннього СГЯ. Так, при оцінці наслідків гіпоергічної реакції на гонадотропіни на до трансферному етапі було встановлено, що у I групі серед пацієток із бідною відповіддю на лМГ частота випадків неотримання ембріонів становила 2,7%, тоді як у II групі серед пацієток із ослабленою реакцією на рФСГ вона сягала вже 6,2%, тобто збільшувалася 2,3 рази. При цьому частота самої бідної відповіді в I та II групах достовірно не відрізнялася і становила відповідно 45,3% та 43,1%. Порівняння цих результатів вказує на те, що ослаблена відповідь на рекомбінантний ФСГ препарат виявляється за своїми наслідками гірше, ніж аналогічна ослаблена реакція на лМГ, оскільки його використання при гіпоергічній реакції яєчників супроводжується помітним збільшенням числа випадків відміни перенесення ембріонів..

Несподіванкою для нас виявилось достовірне збільшення частоти відміни циклів на до трансферному етапі при використанні рФСГ замість лМГ через загрозу раннього СГЯ (4,6% II група проти 1,4% I групи, $p=0,013$). Як зазначено вище, лМГ сечового походження, порівняно з рекомбінантним, забезпечував більш виражений стимулюючий вплив на фолікулогенез, сприяючи статистично значущому зменшенню випадків неодержання ооцитів та ембріонів. З урахуванням цієї закономірності було б логічно очікувати збільшення кількості випадків раннього СГЯ, що асоціюються з надмірною стимуляцією фолікулогенезу, саме при застосуванні сечових, а не рекомбінантних гонадотропінів. Проте наші результати не підтвердили цих очікувань, тобто на практиці зростання частоти випадків загрози раннього СГЯ відбувалося при призначенні саме рФСГ, а не лМГ.

Факт того, що застосування рФСГ замість їхнього сечового аналогу супроводжується збільшенням не тільки числа випадків неотримання ембріонів на тлі бідної відповіді, а й зростанням частоти гіперергічної реакції яєчників, що асоціюється з загрозою раннього СГЯ, вказує на гіршу керованість фолікулогенезу рекомбінантними гонадотропінами. Не підлягає сумніву, що достовірне зростання кумулятивної частоти переривання лікувального циклу на

до трансферному етапі через загрозу раннього СГЯ і через неотримання ембріонів, що спостерігається при призначенні рФСГ порівняно с призначенням менопаузальних гонадотропінів є очевидною передумовою до погіршення клінічних результатів ДРТ за показником ЧНВПЦ.

При оцінці використаної кількості гонадотропінів у КСЯ було встановлено, що курсова доза ФСГ, що входить до складу препаратів, що порівнювалися, при застосуванні лМГ була достовірно меншою, ніж при використанні рФСГ. Дана закономірність статистично значуща ($p=0,001$) проявляла себе серед пацієток з тривалістю призначення гонадотропінів $\leq i > 10$ днів, причому різниця між I та II групами за показником курсової дози ФСГ була тим більш вираженою, чим триваліше використовувалися препарати, що порівнювалися. Так, якщо у хворих із тривалістю гонадотропінової стимуляції менше 10 днів середня курсова доза ФСГ у I групі була меншою, ніж у II групі, на 900 МО, то у пацієток із тривалістю застосування гонадотропінів більше 10 днів ця різниця зростала вже до 1800 МО.

Порівняння тривалості застосування препаратів гонадотропінів, що порівнювалися в I та II групах, виявило і збільшення середньої тривалості стимуляції при використанні рекомбінантних препаратів замість менопаузальних гонадотропінів. У хворих із тривалістю застосування порівнюваних препаратів ≤ 10 днів ця закономірність була статистично значуща ($p=0,068$), тобто. мала лише характер тенденції, однак у пацієток із тривалістю гонадотропінової стимуляції > 10 днів вона вже ставала достовірною ($p=0,016$).

Отримані дані про курсові дози і тривалість гонадотропінової стимуляції при використанні препаратів гонадотропінів, що порівнювалися, прямо вказують на те, що лМГ у порівнянні з рФСГ виявляється більш ефективним стимулятором фолікулогенезу. Заслугове на увагу, що ця його перевага проявляється у контингенту пацієток як із нормальним (≤ 10 днів), так і з затягнутим (> 10 днів) за тривалістю періодом гонадотропінової стимуляції.

Відомо, що для досягнення максимальної ефективності протоколу ДРТ необхідно отримання орієнтовно 10 - 15 ооцит-кумулясних комплексів [16,23,50,61]. Незважаючи на те, що при «слабкій» відповіді яєчників на

стимуляцію гонадотропінами та знижених показниках оваріального резерву це завдання є неможливим, власні спостереження та спеціальні дослідження в цьому ключі показали збільшення кількості ооцитів, що отримуються в програмах ДРТ при порівнянні дослідження ефектів лМГ та рФСГ на до трансферному етапі у всіх обстежених пацієнок з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

Також результати нашого дослідження показали, що застосування лМГ замість рФСГ забезпечує поліпшення розвитку ембріонів як при їх 5-, так і при 6-добовому культивуванні: кількість життєздатних ембріонів на 5-6-ту добу культивування у I та II групах становила в середньому $5,4 \pm 2,1$ та $4,3 \pm 2,3$ ($p = 0,014$), а їх частка від кількості отриманих зигот досягала $91,2 \pm 4,1\%$ та $90,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,041$); цитоморфологічне дослідження ембріонів встановлено, що в I та II групах частка ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових ембріонів становили відповідно $60,4 \pm 13,6\%$ та $54,6 \pm 14,2\%$ ($p = 0,011$), а в сумарна частота скасування циклу ДРТ на до трансферному етапі (через загрозу раннього СГЯ та неотримання ембріонів) у I групі - 3 (4,0%) випадки, виявилася достовірно нижчою ніж у II групі - 7 (10,8%) випадків, ($p = 0,008$).

Важливим для дослідження є положення про клінічну ефективність запропонованого модифікованого протоколу КСЯ яєчників у пацієнок з прогнозованою слабкою відповіддю на стимуляцію гонадотропінами. Результати ДРТ у обстежених пацієнок, без урахування характеру реакції яєчників у відповідь на КССО показали, що між I та II групами мала місце достовірна відмінність за показником частоти настання вагітності в проведеному циклі (ЧНВПЦ)- $30/75$ (40,0%) у пацієнок I групи проти $21/65$ (32,3%); $p = 0,031$,

частоти настання вагітності при переносі ембріона (ЧНВПЕ) - в I групі – 30/74 (40,5%) випадків проти 21/62 (33,9%) випадків; $p=0,049$ та частоти імплантації (ЧІ) – 30/72 (19,4%) випадків в I групі пацієток проти 21/58 (13,8%) випадків у пацієток II групи відповідно; $p=0,044$). Ефективність результатів ДРТ у пацієток I та II груп з підтвердженою бідною відповіддю на КССО яєчників показало, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в I групі 41,2% випадків проти 35,7% випадків в II групі, $p=0,025$), ЧНВПЕ склала 43,7% випадків в I групі пацієток проти 41,7% випадків в II групі $p=0,045$; та ЧІ в I групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в II групі $p=0,045$. У випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рФСГ, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються достовірно частіше, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні лМГ.

Таким чином, розроблений, впроваджений алгоритму диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів склала та кількість новонароджених 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p<0,05$; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: вагітність що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p<0,05$ та самовільне переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p<0,05$.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, нами сформульовано алгоритм обстеження жінок із ризиком розвитку «слабкої» відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами та розроблено модифікований протокол оптимізації лікування безпліддя із застосуванням методів ДРТ у даної категорії пацієнтів і доведена його клінічна ефективність.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі науково обґрунтовано та практично вирішено актуальне завдання клінічного акушерства, гінекології та репродуктології - підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок репродуктивного віку з безпліддям, із прогнозованою бідною відповіддю яєчників, шляхом розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у цих жінок.

проведений аналіз літературних джерел продемонстрував, що підхід до проведення контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженим оваріальним резервом повинен відрізнятися від такого для загальної популяції пацієнток у програмах ДРТ і може передбачати використання низько дозових режимів контрольованої стимуляції яєчників, призначення КОК, андрогенів, естрогенів перед проведенням стимуляції. Присутність на ринку препаратів як нового покоління, так і їх попередників, свідчить про важливість комплексної оцінки різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки, зокрема, показників оваріального резерву, з метою індивідуалізованого підходу до лікування безпліддя в рамках програм ДРТ.

2. Проведений аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у пацієнток з різним оваріальним резервом дав можливість виявити фактори ризику прогнозованої слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами, а саме: - старший репродуктивний вік ($36,4 \pm 3,6$ років); - висока частота недостатності гормональної функції яєчників 74 (74,0%); - висока частота запальних захворювань яєчників 62 (62,0%); - висока частота оперативних втручань на органах малого таза і, як наслідок, зміна кровопостачання коркового шару яєчників, зменшення обсягу стромы і редукція фолікулярного запасу - одностороння оваріоектомія в 32 (32,0%) випадках та резекції яєчників - 27 (27,0%) випадках.

3. Гормональні дослідження до програми ДРТ виявили тенденцію до збільшення концентрації у сироватці крові ФСГ на 3 – 5 день спонтанного менструального циклу у пацієнтів ОГ і рівень ФСГ був достовірно вищим $11,5 \pm 2,4$ МО/л проти $6,5 \pm 2,6$ МО/л в КГ відповідно, $p < 0,05$; концентрація в сироватці крові АМГ на 3 - 5 день менструального циклу була достовірно нижчою $0,71 \pm 0,1$ нг/мл проти $0,95 \pm 0,1$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$); концентрація СТГ, IGF-I та IGFBP-3 у сироватці крові на 2 – 3 день спонтанного менструального циклу та в день трансвагінальної пункції фолікулів знаходиться в межах референтних значень, в I групі КССО л МГ призводить до збільшення концентрації СТГ у сироватці крові на день ТВП ($3,78 \pm 0,6$ нг/мл) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($1,78 \pm 0,4$ нг/мл $p = 0,015$); зниження активності IGFBP-3 сироватці крові на день ТВП ($2198,6 \pm 1221,1$ нг/мл $p = 0,022$) порівняно з 2 – 3 днем МЦ ($3689,8 \pm 1361,2$ нг/мл.)

4. Порівняльне дослідження ефектів лМГ та рФСГ на до трансферному етапі у всіх обстежених пацієток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

5. Застосування лМГ замість рФСГ забезпечує поліпшення розвитку ембріонів як при їх 5-, так і при 6-добовому культивуванні: кількість життєздатних ембріонів на 5-6-ту добу культивування у I та II групах становила в середньому $5,4 \pm 2,1$ та $4,3 \pm 2,3$ ($p = 0,014$), а їх частка від кількості отриманих зигот досягала $91,2 \pm 4,1\%$ та $90,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,041$); цитоморфологічне дослідження ембріонів установлено, що в I та II групах частка ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових ембріонів становили відповідно $60,4 \pm 13,6\%$ та $54,6 \pm 14,2\%$ ($p = 0,011$), а в загальному пулі 6-добових ембріонів - $72,6 \pm 14,7\%$

трансферному етапі (через загрозу раннього СГЯ та неотримання ембріонів) у І групі - 3 (4,0%) випадки, виявилася достовірно нижчою ніж у ІІ групі – 7 (10,8%) випадків, ($p=0,008$).

6. Результати ДРТ у обстежених пацієнток, без урахування характеру реакції яєчників у відповідь на КССО показали, що між І та ІІ групами мала місце достовірна відмінність за показником частоти настання вагітності в проведеному циклі (ЧНВПЦ)- 30/75 (40,0%) у пацієнток І групи проти 21/65 (32,3%); $p=0,031$, частоти настання вагітності при переносі ембріона (ЧНВПЕ) - в І групі – 30/74 (40,5%) випадків проти 21/62 (33,9%) випадків; $p=0,049$ та частоти імплантації (ЧІ) –30/72 (19,4%) випадків в І групі пацієнток проти 21/58 (13,8%) випадків у пацієнток ІІ групи відповідно; $p=0,044$).

7. Ефективність результатів ДРТ у пацієнток І та ІІ груп з підтвердженою бідною відповіддю на КССО яєчників показало, що між цими жінками виявлялася статистично значуща відмінність за показниками ЧНВПЦ - в І групі 32,4% випадків проти 21,4% випадків в ІІ групі, $p=0,025$), ЧНВПЕ склала 34,3% випадків в І групі пацієнток проти 25,0% випадків в ІІ групі $p=0,045$; та ЧІ в І групі 15,6% випадків проти 8,3% випадків в ІІ групі $p=0,045$. У випадках розвитку бідної відповіді на фоні використання рФСГ, його негативні наслідки для результатів ДРТ проявляються достовірно частіше, ніж у випадках такої ж ослабленої реакції яєчників при застосуванні ЛМГ.

8. Розроблений, впроваджений алгоритм диференційованого підходу до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів склала та кількість новонароджених 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p<0,05$; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: вагітність що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p<0,05$ та самовільне переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p<0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

сім пацієнткам з безпліддям, які планують застосування ДРТ, доцільно проведення комплексної оцінки стану оваріального резерву, для прогнозування слабкої відповіді на КССО (вік, ФСГ, АМГ, УЗД), додатково доцільно визначати рівень IGF-I в сироватці крові на 2 – 3 день менструального циклу.

використання КАФ як маркера оваріального резерву дозволяє найбільш чітко прогнозувати оваріальну відповідь на стимуляцію гонадотропінами. При КАФ менше 5 необхідно інформувати пацієнтів про низьку імовірність отримання власного ооцита при КССО.

. Застосування модифікованої схеми контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнок з прогнозованою слабкою відповіддю, з використанням лМГ у дозі 300 МО на добу протягом 10 днів є доцільним для покращення оваріальної відповіді й підвищення рівня настання вагітностей, що завершуються пологами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дудіна, О. О., Антипкін, Ю. Г., Бондаренко, Н. Ю., Лапшин, В. Ф., & Марушко, Р. В. (2020). Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України.
2. Poznyak, O.V., Shevchuk, P.Y. "Demographic prospects of Ukraine until 2060." *Demography and Social Economy* 21.1 (2014): 73–84.
3. Заяць, М. М., & Мельник, І. О. (2019). Результати анкетного опитування щодо вирішення проблем безпліддя та застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Статті конференції*, 230.
4. Шемелько, т. Л. (2020). Оптимізація методів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ендометріозом.
5. Юзько, О. М. (2022). Допоміжні репродуктивні технології: реалії та перспективи (Doctoral dissertation, БДМУ).
6. Голяновський, О. В., Зукін, В. Д., Шемякіна, Н. М., & Рубінштейн, А. М. (2021). Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (9-10), 79-87.
7. Москалюк, Н., & Слома, В. (2023). Історичні аспекти та сучасний стан застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі. *Актуальні проблеми правознавства*, (1), 102-108.
8. Kitsok, O. (2023). Інформаційно-кореляційні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. *Perinatology and reproductology: from research to practice*, 3(2), 88-94.
9. Mani, S., Ghosh, J., Coutifaris, C., Sapienza, C., & Mainigi, M. (2020). Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics*, 15(1-2), 12-25.
10. Bosch, E., De Vos, M., & Humaidan, P. (2020). The future of cryopreservation in assisted reproductive technologies. *Frontiers in endocrinology*, 11, 465609.
11. Tamura, H., Jozaki, M., Tanabe, M., Shirafuta, Y., Mihara, Y., Shinagawa, M., ... & Sugino, N. (2020). Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1135.

12. Chambers, G. M., Dyer, S., Zegers-Hochschild, F., de Mouzon, J., Ishihara, O., Banker, M., ... & Adamson, G. D. (2021). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Human Reproduction*, 36(11), 2921-2934..
13. Kantha, S. S. (2021). Nobel Awards and Nominations for Research/Activities Linked to Human Sexuality. *International Medical Journal*, 28(2), 262-266.
14. Mahmud, N., & Mirza, F. N. (2021). A tale of Louise Joy Brown: Story goes on. *Bangladesh J*, 1(1), 47-51.
15. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long –acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009577.
16. Nyboe Anderson A, Nelson SM, Fauser BC Garcia –Velasco JA, Klein BM, Arce JC. Individualized versus conventional ovarian stimulation for invitro fertilization: a multicentre, randomized, controlled, assessor- blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil.Steril.*2017;107: 387- 96 e4.
17. Bonardi, B., Massarotti, C., Bruzzone, M., Goldrat, O., Mangili, G., Anserini, P., ... & Lambertini, M. (2020). Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*, 10, 574669.
18. Carosso, A., Revelli, A., Gennarelli, G., Canosa, S., Cosma, S., Borella, F., ... & Benedetto, C. (2020). Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 37, 2315-2326.
19. Mostinckx, L., Segers, I., Belva, F., Buyl, R., Santos-Ribeiro, S., Blockeel, C., ... & De Vos, M. (2019). Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 34(8), 1595-1607.
20. Marklund, A., Eloranta, S., Wikander, I., Kitlinski, M. L., Lood, M., Nedstrand, E., ... & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2020). Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation

in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Human Reproduction*, 35(4), 929-938.

21. Suñol, J., Castillo, J. C., Ortiz, J. A., Ten, J., Fuentes, A., Moliner, B., ... & Bernabeu, R. (2023). Conventional follicular phase ovarian stimulation versus luteal phase stimulation in suboptimal responders: a randomized controlled trial. *F&S Reports*.
22. Di, M., Wang, X., Wu, J., & Yang, H. (2023). Ovarian stimulation protocols for poor ovarian responders: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(6), 1713-1726.
23. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin – releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for invitro fertilization cycles. *Fertil Steril*.2014; 102(5): 1312-7.
24. Khair, A., Brown, T., Markert, M., Barsøe, C. R., Daftary, G. S., & Heiser, P. W. (2023). Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (HP-hMG) Versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (rFSH) for Controlled Ovarian Stimulation in US Predicted High-Responder Patients: A Cost-Comparison Analysis. *PharmacoEconomics-Open*, 1-10.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertile Steril* 2016; 106(7): 1634-47.
26. Стасів, Х. О., Заліська, О. М., & Максимович, Н. М. (2019). Аналіз реальних даних призначень лікарських засобів у протоколах стимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях в Україні. *Фармацевтичний часопис*, (3), 83-91.
27. Хміль, С. В., & Дроздовська, Ю. Б. (2021). ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ФОЛІКУЛОГЕНЕЗУ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (1), 100-106
28. Taralatazis BC, Laufer N, Decherney AN. The use of ovarian ultrasonography in monitoring ovulation induction. *J in vitro Fert Embryo Transf* 1984;1: 226-32.

29. Bergandi, L., Canosa, S., Carosso, A. R., Paschero, C., Gennarelli, G., Silvagno, F., & Revelli, A. (2020). Human recombinant FSH and its biosimilars: clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Pharmaceuticals*, *13*(7), 136.
30. Racca, A., Drakopoulos, P., Neves, A. R., & Polyzos, N. P. (2020). Current therapeutic options for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Drugs*, *80*(10), 973-994.
31. Prodromidou, A., Anagnostou, E., Mavrogianni, D., Liokari, E., Dimitroulia, E., Drakakis, P., ... & Mavrogianni, D. (2021). Past, present, and future of gonadotropin use in controlled ovarian stimulation during assisted reproductive techniques. *Cureus*, *13*(6).
32. Tso, L. O., Leis, L., Glina, C. G., Busso, C. E., Romano, R. S., Busso, N. E., ... & Glina, S. (2021). Does the controlled ovarian stimulation increase the weight of women undergoing IVF treatment?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *263*, 205-209.
33. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. The Future of Cryopreservation in Assisted Reproductive Technologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 20;11:67. doi: 10.3389/fendo.2020.00067. PMID: 32153506; PMCID: PMC7044122.
34. De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb;33(1):3-8. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.004. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30799230.
35. Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;69:74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32616441.
36. Москалюк Н., Слома В. Історичні аспекти та сучасний стан застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні та світі //Актуальні проблеми правознавства. – 2023. – №. 1. – С. 102-108.
37. Wang ZC, Zhang JQ, Li L. In vitro investigation of mammalian early embryonic development. *Yi Chuan*. 2022 Apr 20;44(4):269-274. doi: 10.16288/j.ycz.22-034. PMID: 35437235.

38. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Bofill M, Brian K, Collura B, Curtis C, Evers JLH, Farquharson RG, Fincham A, Franik S, Giudice LC, Glanville E, Hickey M, Horne AW, Hull ML, Johnson NP, Jordan V, Khalaf Y, Knijnenburg JML, Legro RS, Lensen S, MacKenzie J, Mavrelou D, Mol BW, Morbeck DE, Nagels H, Ng EHY, Niederberger C, Otter AS, Puscasiu L, Rautakallio-Hokkanen S, Sadler L, Sarris I, Showell M, Stewart J, Strandell A, Strawbridge C, Vail A, van Wely M, Vercoe M, Vuong NL, Wang AY, Wang R, Wilkinson J, Wong K, Wong TY, Farquhar CM; Priority Setting Partnership for Infertility. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Fertil Steril*. 2021 Jan;115(1):180-190. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.014. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33272617.
39. Fukuda, J., Kumagai, J., Kodama, H., Murata, M., Kawamura, K., & Tanaka, T. (2001). Upper limit of the number of IVF-ET treatment cycles in different age groups, predicted by cumulative take-home baby rate. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 80(1), 71-71.
40. Kariuki E, Sutton C, Leone TA. Neonatal resuscitation: current evidence and guidelines. *BJA Educ*. 2021 Dec;21(12):479-485. doi: 10.1016/j.bjae.2021.07.008. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34840820; PMCID: PMC8606598.
41. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 25;11(11):CD003519. doi: 10.1002/14651858.CD003519.pub4. PMID: 27885658; PMCID: PMC6464366.
42. Ku, F. Y., Wu, C. C., Hsiao, Y. W., & Kang, Y. N. (2018). Association of sperm source with miscarriage and take-home baby after ICSI in cryptozoospermia: a meta-analysis of testicular and ejaculated sperm. *Andrology*, 6(6), 882-889.
43. Kuivasaari-Pirinen, P., Hippeläinen, M., Hakkarainen, H., Randell, K., & Heinonen, S. (2010). Cumulative baby take-home rate among women with PCOS treated by IVF. *Gynecological Endocrinology*, 26(8), 582-589.
44. Spitzer, D., Wirleitner, B., Corn, C., Stadler, J., Zech, M., & Zech, N. H. (2015). Prediction of oocyte number for take-home baby rate in fresh ART cycles. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, 12, 19-24.

45. Kochhar, Puneet Kaur, and Pranay Ghosh. "Diminished ovarian reserve predisposes to premature luteinizing hormone surges in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in in vitro fertilization." *Journal of human reproductive sciences* 13.3 (2020): 191.
46. Su, N. J., Huang, C. Y., Liu, J., Kang, D. Y., Wang, S. L., Liao, L. J., ... & Liu, F. H. (2021). Association between baseline LH/FSH and live-birth rate after fresh-embryo transfer in polycystic ovary syndrome women. *Scientific Reports*, 11(1), 20490.
47. Fu, W., & Kuang, Y. (2023). Role of luteinizing hormone elevation in outcomes of ovulation induction with letrozole for polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Medicine*, 10, 1113840.
48. Yin, W. W., Huang, C. C., Chen, Y. R., Yu, D. Q., Jin, M., & Feng, C. (2022). The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: A meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 1-14.
49. Palomba, S., Costanzi, F., Nelson, S. M., Caserta, D., & Humaidan, P. (2023). Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 67.
50. Marklund, A., Eloranta, S., Wikander, I., Kitlinski, M. L., Lood, M., Nedstrand, E., ... & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2020). Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Human Reproduction*, 35(4), 929-938.
51. Di, M., Wang, X., Wu, J., & Yang, H. (2023). Ovarian stimulation protocols for poor ovarian responders: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(6), 1713-1726.
52. Moolhuijsen, L. M., & Visser, J. A. (2020). Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(11), 3361-3373.
53. Cedars, M. I. (2022). Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1510-1519.

54. La Marca, A., Donno, V., Longo, M., Greco, P., Cucinelli, F., Varricchio, M. T., ... & Greco, E. (2023). Predicting the total number of retrieved oocytes following double ovarian stimulation (DuoStim). *Human Reproduction*, dead148.
55. Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Falcone, T., Hansen, K., Hill, M., ... & Yaeger, B. (2020). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 114(6), 1151-1157.
56. Nargund, G., Datta, A. K., Campbell, S., Patrizio, P., Chian, R. C., Ombelet, W., ... & Fauser, B. C. (2022). The case for mild stimulation for IVF: recommendations from The International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction. *Reproductive biomedicine online*, 45(6), 1133-1144.
57. Law, Y. J., Zhang, N., Venetis, C. A., Chambers, G. M., & Harris, K. (2019). The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Human Reproduction*, 34(9), 1778-1787.
58. on Ovarian, T. E. G. G., Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., ... & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open*, 2020(2).
59. Jiao, X., Meng, T., Zhai, Y., Zhao, L., Luo, W., Liu, P., & Qin, Y. (2021). Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Frontiers in endocrinology*, 12, 601752.
60. Kawamura, K., Ishizuka, B., & Hsueh, A. J. (2020). Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reproductive biomedicine online*, 40(2), 245-253.
61. Conforti, A., Esteves, S. C., Cimadomo, D., Vaiarelli, A., Di Rella, F., Ubaldi, F. M., ... & Alviggi, C. (2019). Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin. *Frontiers in endocrinology*, 10, 387.
62. Drakopoulos, P., Bardhi, E., Boudry, L., Vaiarelli, A., Makrigiannakis, A., Esteves, S. C., ... & Blockeel, C. (2020). Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Therapeutic advances in reproductive health*, 14, 2633494120941480.

63. Grisendi, V., Mastellari, E., & La Marca, A. (2019). Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of poseidon classification. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 281.
64. Fan, Y., Chang, Y., Wei, L., Chen, J., Li, J., Goldsmith, S., ... & Liang, X. (2019). Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *36*, 1225-1235.
65. Xu, H., Shi, L., Feng, G., Xiao, Z., Chen, L., Li, R., & Qiao, J. (2020). An ovarian reserve assessment model based on anti-müllerian hormone levels, follicle-stimulating hormone levels, and age: Retrospective cohort study. *Journal of medical Internet research*, *22*(9), e19096.
66. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod*. 2014 Sep;29(9):1842-5. doi: 10.1093/humrep/deu139. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25008235.
67. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PMID: 29117321; PMCID: PMC5850297.
68. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015 Jun;3(10):137. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09. PMID: 26207230; PMCID: PMC4486909.
69. Orvieto, R., Rabinson, J., Meltzer, S., Zohav, E., Anteby, E., & Homburg, R. (2006). Substituting HCG with GnRH agonist to trigger final follicular maturation—a retrospective comparison of three different ovarian stimulation protocols. *Reproductive biomedicine online*, *13*(2), 198-201.
70. Liu, X., Li, T., Wang, B., Xiao, X., Liang, X., & Huang, R. (2020). Mild stimulation protocol vs conventional controlled ovarian stimulation protocol in poor ovarian response patients: a prospective randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, *301*, 1331-1339.
71. Dong, M., Sun, L., Huang, L., Wang, F., Zhang, X., & Liu, F. (2021). Fixed gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol versus flexible progestin-

primed ovarian stimulation protocol in patients with asynchronous follicular development during controlled ovulation stimulation: a retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 690575.

72. Shen, X., Long, H., Guo, W., Gao, H., Cai, R., Jin, W., ... & Kuang, Y. (2019). Optimal ovulation trigger–oocyte pickup interval in progestin-primed ovarian stimulation protocol: a retrospective study using propensity score matching. *Frontiers in endocrinology*, 10, 694.
73. Zhang, Y., Wu, L., Li, T. C., Wang, C. C., Zhang, T., & Chung, J. P. W. (2022). Systematic review update and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials of ovarian stimulation versus artificial cycle for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 62.
74. Nesbit, C. B., Blanchette-Porter, M., & Esfandiari, N. (2022). Ovulation induction and intrauterine insemination in women of advanced reproductive age: a systematic review of the literature. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*, 39(7), 1445-1491.
75. Du X, Yuan Q, Yao Y, Li Z, Zhang H. Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):4660-5. PMID: 25663963; PMCID: PMC4307410.
76. Floersheim-Shachar Y, Keller PJ. Treatment of hyperprolactinemia-anovulation syndrome. *Fertil Steril*. 1977 Nov;28(11):1158-63. doi: 10.1016/s0015-0282(16)42910-9. PMID: 562780.
77. Muharam, R., & Firman, F. (2022). Lean management improves the process efficiency of controlled ovarian stimulation monitoring in IVF treatment. *Journal of healthcare engineering*, 2022.
78. Cedars, M. I. (2022). Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1510-1519.
79. Bulletti, C., Allegra, A., Mignini Renzini, M., & Vaiarelli, A. (2021). How fixed versus variable gonadotropin dose during controlled ovarian stimulation could influence the management of infertility patients undergoing IVF treatment: a national Delphi consensus. *Gynecological Endocrinology*, 37(3), 255-263.

80. Suñol, J., Castillo, J. C., Ortiz, J. A., Ten, J., Fuentes, A., Moliner, B., ... & Bernabeu, R. (2023). Conventional follicular phase ovarian stimulation versus luteal phase stimulation in suboptimal responders: a randomized controlled trial. *F&S Reports*.
81. Zhang, Y., Zhang, C., Shu, J., Guo, J., Chang, H. M., Leung, P. C., ... & Huang, H. (2020). Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Human reproduction update*, 26(2), 247-263.
82. Горбатюк, О. Г., Григоренко, А. П., Шатковська, А. С., Васьків, О. В., Герич, О. Х., & Петраш, А. І. (2023). Особливості гормонального гомеостазу жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 65-72.
83. ESHRE consensus on the definition of —poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser [et al.] // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1616–162
84. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні», № 1030/102 від 29.11.2013 р. «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні».
85. Mintser AP. Statisticheskie metodyi issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;3:41-5.
86. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertility and Sterility* 2005;84(3):555–69.
87. Денисенко С.В. Генетика репродукции / С.В. Денисенко, А.С. Дарий, М.И. Кононенко, Т.Э. Зерова-Любимова. – К.: Ферзь-ТА, 2008. – 650 с.
88. Коган И.Ю. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО : руководство для врачей / И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Е.А. Лесик. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2018. :160 с.

89. Pepling ME. Follicular assembly: mechanisms of action. *Reproduction*. 2012 Feb;143(2):139-49.
90. Khalaf Y, El-Toukhy T, Taylor A, Braude P. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;103(2):146-9.
91. Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Human Reproduction* 2001;16(8):1636-46.
92. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429.
93. Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Juhn JH, Lee S, Yun M, Park JH. Highly expressed recombinant human follicle-stimulating hormone from Chinese hamster ovary cells grown in serum-free medium and its effect on induction of folliculogenesis and ovulation. *Fertil Steril*. 2010 May 15;93(8):2652-60.
94. Berger E, Chabloz P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhauser M. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropin beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reproduction*. 1999; Vol. 14 suppl 1:61-62.
95. Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 2012;97(4):785-801.
96. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD003719.

- 97.Краснопольская К.В. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. /К. В. Краснопольская, Д.И. Кабанова, Е. В. Крстич. //Акушерство и гинекология. 2010; 2:48–53.
- 98.Ghoshdastidar B. A comparative study to examine the relative efficiency of hMG versus recombinant LH for LH activity supplementation in recombinant FSH cycles in art. / Ghoshdastidar B., Maity S. P., Ghoshdastidar S. //Hum. Reprod. 2010; v.25. Suppl.1.: Abstract Book.P-515: 314–315.
- 99.Buhler K.F. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH-activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. / Buhler K.F., Fisher R. // Gynecol. Endocrinol. 2012; v.28. 5:345–350.
100. Подзолкова Н.М. Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода //Проблемы репродукции. 2012; 18(2):77–82.

Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Камінський А.В., Чайка О.О., Єсип Н.В. Сучасний погляд на протоколи контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом. Український журнал Здоров'я жінки. 2020. 9-10 (155-156):11-18. *(особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, їх аналізі, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

2. Chaika Oksana. "Особливості клініко-анамнестичної характеристики пацієток із різним оваріальним резервом." Perinatology and reproductology: from research to practice 1.3 (2021): 152-161.

3. Чайка О.О. "Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами." Репродуктивне здоров'я жінки 9-10 (2021): 42-47.

4. Anatoliy V. Kaminsky, Oksana O. Chaika Hormonal status of patients with a predicted weak response of the ovaries to gonadotropin stimulation 2374-78 Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXV, ISSUE 10, OCTOBER 2022. *(Особовий внесок полягає у аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації).*

5. Чайка О.О. "Ефективність ембріологічного етапу екстракорпорального запліднення в пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 1 (158): 8-13.

6. Чайка О.О. "Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 4 (164) (2022): 27-31.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. XV МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ «ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ УАРМ 9-10.10.2020 «Клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок із слабкою відповіддю на стимуляцію яєчників» м. Чернівці.
2. XVI МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ «ТЕОРІЯ ТА ПРАКТИКА РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ» Київ 28-29 травня 2021р «Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок із різним оваріальним резервом».
3. XV з'їзд Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» 21-22.10.2021 Київ «Клініко-анамнестична характеристика пацієток із різним оваріальним резервом», м.Київ.
4. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022 «Ефективність ембріологічного етапу ЕКЗ у пацієток із слабкою відповіддю яєчників м.Київ.
5. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» Стендова доповідь 5-6 жовтня 2023 «Клінічна ефективність програм IVF/ICSI у пацієток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників», м.Ужгород.