

УДК 618.177-089.888.11-048.56-07-08

О.С. Козира, М.В. Медведєв

Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси живонародження серед жінок із повторними невдачами імплантації

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 2(171): 31-37; doi: 10.15574/HW.2024.171.31

For citation: Kozyra OS, Medvediev MV. (2024). Assessment of the impact of gynecological pathology on the chances of life birth of patients with recurrent implantation failure. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(171): 31-37; doi: 10.15574/HW.2024.171.31.

Мета — вивчити прогностичний вплив гінекологічної патології на живонародження в жінок із множинними негативними спробами імплантації в розрізі запропонованих методик обстеження та лікування, таких як передімплантаційна генетична діагностика ембріонів та індивідуалізація протоколу підготовки ендометрія з огляду на результати оцінювання визначення вікна імплантації.

Матеріали та методи. Проспективне когортне дослідження включало 93 жінки із безпліддям, які пройшли лікування методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Пацієнтки мали повторні невдалі спроби імплантації та були поділені на три групи: група 1 — пацієнтки, які проходили лікування з використанням генетично нетестованих ембріонів за стандартним фіксованим протоколом стимуляції; група 2 — пацієнтки, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу за стандартним фіксованим протоколом; група 3 — пацієнтки, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу та визначення вікна імплантації з подальшою модифікацією стимуляційного протоколу, відповідно до результату дослідження ендометрія.

Вікно імплантації визначено шляхом триразової аспіраційної біопсії ендометрія протягом лютеїнової фази менструального циклу. Зразки проаналізовано за допомогою сканувальної електронної мікроскопії. На основі отриманих результатів протокол підготовки ендометрія індивідуалізовано для наступної спроби ЕКЗ. Передімплантаційну діагностику (ПГД) ембріонів проведено методом next generation (NGS). Статистичний аналіз виконано з використанням програмного забезпечення «IBM SPSS V25.0 for Windows».

Результати. Згідно з отриманими результатами, генітальна патологія знижувала шанс на живонародження на 30% у пацієнток із повторними невдалими спробами імплантації. Такі патології, як ендометріоз, у т.ч. ендометріодні кісти яєчників, доброякісні захворювання молочних залоз та синдром Ашермана, негативно впливають на шанс живонародження серед пацієнток, які пройшли лікування безпліддям із застосуванням ЕКЗ.

Висновки. Гінекологічна патологія знижує шанси на живонародження в пацієнток із повторними невдалими спробами імплантації, які проходять лікування методом ЕКЗ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: генітальна патологія, вікно імплантації, пайпель-біопсія, невдалі імплантації, передімплантаційна генетична діагностика, екстракорпоральне запліднення.

Assessment of the impact of gynecological pathology on the chances of life birth of patients with recurrent implantation failure

O.S. Kozyra, M.V. Medvediev

Dnipro State Medical University, Ukraine

Aim — to study the prognostic impact of the presence of gynecological pathology on live birth in women with multiple negative implantation attempts in the context of the proposed methods of examination and treatment, such as preimplantation genetic diagnosis of embryos and individualization of the endometrial preparation protocol, taking into account the results of the assessment of the implantation window.

Materials and methods. The prospective cohort study included 93 women with infertility treated by in vitro fertilization (IVF). Patients had repeated failed implantation attempts and were divided into three groups: the Group 1 — patients who were treated with genetically untested embryos according to a standard fixed stimulation protocol, the Group 2 — patients who were treated with euploid embryos after preimplantation genetic screening according to a standard fixed protocol; the Group 3 — patients treated with euploid embryos after preimplantation genetic screening and determination of the implantation window with subsequent modification of the stimulation protocol, according to the results of the endometrial examination.

The implantation window was determined by three-time aspiration biopsy of the endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. The samples were analyzed by scanning electron microscopy. Based on the results, the endometrial preparation protocol was individualized for the next IVF attempt. Preimplantation diagnostics of embryos was performed using the next generation method. Statistical analysis was performed using IBM SPSS V25.0 for Windows software.

Results. According to the results obtained, the presence of genital pathology reduced the chance of live birth by 30% in patients with repeated failed implantation attempts. Pathologies such as endometriosis, including endometrioid ovarian cysts, benign breast disease and Asherman syndrome have a negative effect on the chance of live birth among patients who have undergone infertility treatment with IVF.

Conclusions. The presence of gynecologic pathology reduces the chances of live birth in patients with repeated failed implantation attempts undergoing IVF treatment.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent was obtained from the patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: genital pathology, implantation window, pipelle biopsy, recurrent implantation failure, preimplantation genetic diagnosis, in vitro fertilization.

Вступ

Безпліддя є актуальною проблемою медицини та суспільства. Соціально-демографічні та економічні умови зумовлюють негативну тенденцію серед населення репродуктивного віку в Європі [5]. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) є найпоширенішим методом лікування безпліддя; однак не гарантує вагітності. За деякими даними, близько 60% пар, які звернулися по медичну допомогу до спеціалізованих закладів, повинні пройти повторну спробу, а деякі потребують трьох і більше процедур ЕКЗ [9]. Ембріональний фактор становить приблизно одну третину причин невдачі лікування методом запліднення *in vitro*, решта — через проблеми імплантації [6]. Існують добре охарактеризовані морфологічні та молекулярні маркери імплантації, але повна динаміка процесу, а також відносна важливість кожного кроку в процесі залишаються не відомими [4].

Одним із важливих факторів невдачі ЕКЗ є відсутність синхронності між дозріванням ендометрія та розвитком ембріона, оскільки це може призводити до зниження сприйнятливості ендометрія та відсутності імплантації. Сприйнятливість ендометрія є складним процесом, який забезпечує ембріону можливість прикріплюватися, проникати в організм і розвиватися далі, народжуватися та продовжувати вид [10]. Період часу, коли ендометрій сприйнятливий до імплантації бластоцисти, називається вікном імплантації. У цей період плазматична мембрана епітелію ендометрія втрачає мікроворсинки, а на апікальній поверхні клітин утворюється куполоподібне випинання, яке називають піноподіями [15]. Утворення піноподій під час лютеїнової фази [14] є одним з основних показників готовності ендометрія до імплантації ембріона, і оцінювання цього стану запропоноване як один із маркерів сприйнятливості ендометрія [11,12]. Вікно імплантації генетично детерміноване та утворюється протягом 6–7 діб після сплеску лютеїнізуючого гормону (ЛГ). День 0 є днем піку рівня ЛГ перед овуляцією. Формування піноподій раніше або пізніше 6–7 днів від піку ЛГ може призводити до невдалої імплантації ембріона при спробі ЕКЗ, оскільки день ембріотрансферу є фіксованим.

Одним із ключових факторів у лікуванні безпліддя є ембріональний фактор, значення якого в процесі досягнення живонародження здорової дитини є критичним. Спостерігається,

що анеуплоїдія бластоцист може значно обмежувати потенціал досягнення цієї кінцевої мети лікування. Дані досліджень підкреслюють, що якість і генетична стабільність ембріона відіграють вирішальну роль у встановленні вагітності та розвитку здорового плода [8]. Передімплантаційне генетичне тестування (ПГТ) уперше застосували для визначення статі ембріонів у 1990 р. До 2010 р. дослідження виконували за допомогою біопсії ембріона на стадії розщеплення методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH); однак у 2012 р. біопсія бластоцисти (трофектодерма; TE-біопсія) стала мейнстрімом. Крім того, для аналізу використовували порівняльну геномну гібридизацію (aCGH), яка в подальшому розвинулася до секвенування наступного покоління (NGS), яке використовується зараз в усьому світі для визначення скринінгу на еуплоїдії та діагностики мутацій [16].

Дослідження мало на меті оцінити важливість використання персоналізації підсадки ембріона як наслідку дослідження вікна імплантації в поєднанні з ПГТ у пацієнок із множинними невдалими спробами імплантації, вплив генітальної патології на шанси живонародження.

Новизна дослідження полягає в оцінюванні ефективності застосованих методів обстеження та лікувальних методик, оцінюванні шансів на живонародження в розрізі визначених предикторів, у тому числі генітальної патології [2,3].

Матеріали та методи досліджень

Проспективне когортне дослідження проведено протягом періоду 2020–2023 рр. за участю 93 жінок репродуктивного віку з безпліддям, які пройшли лікування методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), мали повторні невдалі спроби імплантації та були поділені на три групи: група 1 — пацієнтки, які проходили лікування з використанням генетично нетестованих ембріонів (ПГС-) за стандартним фіксованим протоколом стимуляції (ВІ-); група 2 — пацієнтки, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів (ПГС+) після передімплантаційного генетичного скринінгу за стандартним фіксованим протоколом (ВІ-); група 3 — пацієнти, які проходили лікування з використанням еуплоїдних ембріонів після передімплантаційного генетичного скринінгу (ПГС+) та визначення вікна ім-

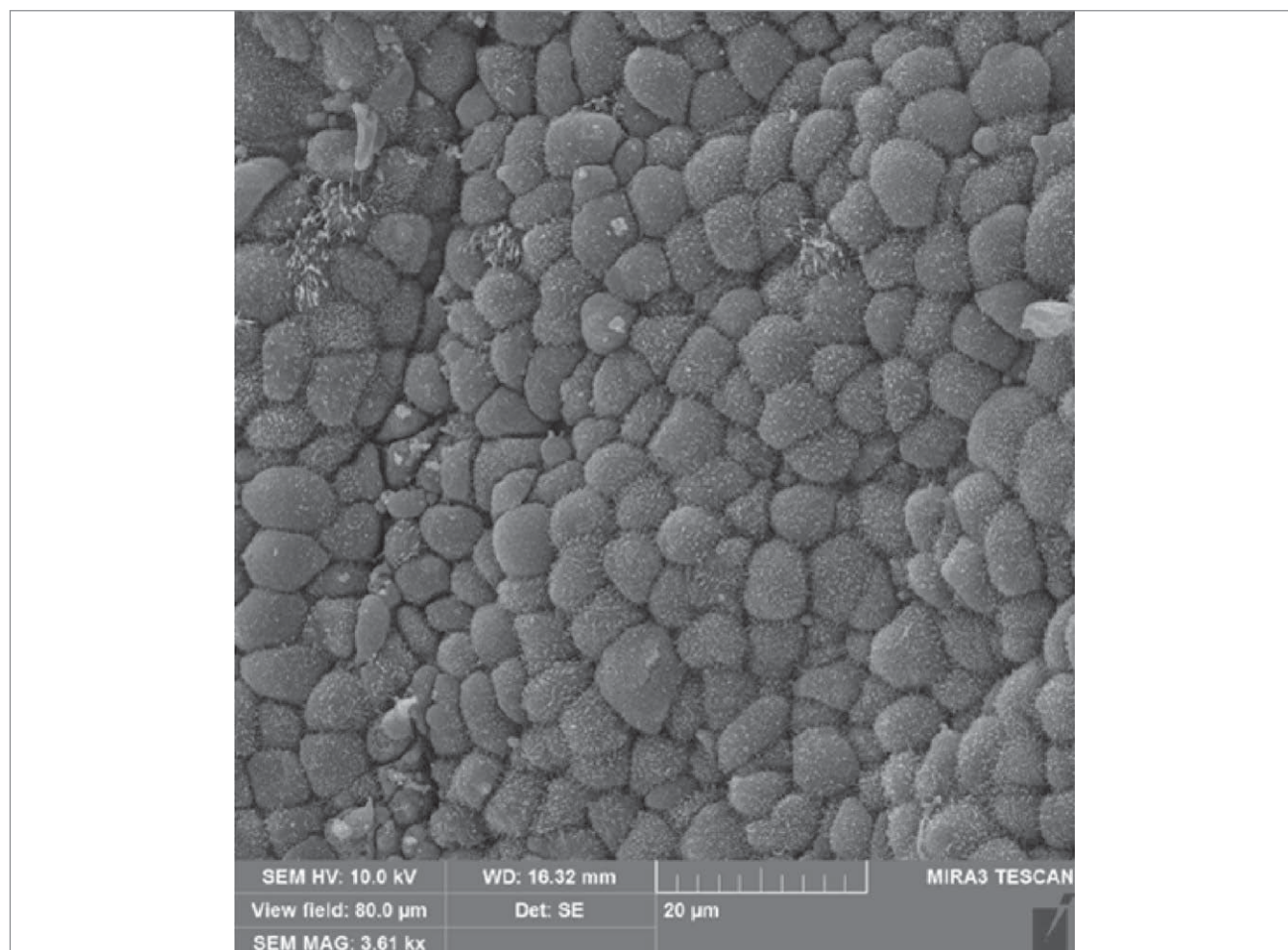


Рис. Зображення електронного сканувального мікроскопа. Ендометрій на стадії формування піноподій

плантації з подальшою модифікацією протоколу підготовки ендометрія, відповідно до результату дослідження ендометрія (BI+).

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

Усіх пацієнток проспективного етапу дослідження обстежували відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 № 787 [13], локального клінічного протоколу «Повторні невдачі імплантації» та рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології [7].

Тканини ендометрія обережно промивали у фосфатно-сольовому буфері (PBS) для видалення крові та поверхневих залишків і поміщали у фіксатор. Незначну частку кожного зразка фіксували в 2,5% глутаровому альдегіді і після кількох промивань у буфері зневоднювали шляхом підвищення концентрації етанолу (25%/50%/75%). Зразки переносили в етанолі до сушарки з критичною точкою Samdri 780A. Сушили за допомогою рідкого діоксиду вуглецю, встановлювали на алюмінієві сканувальні електронно-мікроскопічні штифти та розпилювали сплавом золото : паладій (50:50) до товщини 300 нм за допомогою Gatan. press 682 інструмент. Сканувальну електронну мікроскопію (SEM) проводили за допомогою мікроскопа «Tescan Mira 3 LMU». Усі параметри SEM, такі як прискорювальна напруга, робоча відстань, збільшення та поле огляду, наведено на мікрофотографії (рис.).

Піноподії визначали як гладкі апікальні виступи з поверхневого епітелію без мікрвориснок. Експресію піноподій оцінювали так: від-

сутність піноподій, початок формування піноподій, утворені піноподії, регресія піноподій.

Пацієнтки зі встановленим зсувом вікна імплантації становили групу дослідження (група 3). Повторну спробу програми ЕКЗ пацієнтам цієї групи проводили з урахуванням індивідуальних особливостей вікна імплантації. Пацієнтки групи 1, групи 2 пройшли лікування методом ЕКЗ за фіксованим протоколом — ембріотрансфер проводили на 6-й день застосування прогестинів. Сканувальну мікроскопію ендометрія пацієнтам цих груп не проводили.

Для оптимізації статистичного аналізу оцінки якості ембріонів та її впливу на результати програм ЕКЗ використовували класифікацію Стамбульського консенсусу 2011 р. [7]. Передімплантаційну генетичну діагностику проводили ембріонам гарної та топової якості пацієнтів групи 2 і групи 3.

Передімплантаційне генетичне тестування ембріонів — це генетичний аналіз, що дає змогу отримати інформацію про кількість і структуру хромосом в ембріона людини перед імплантацією в порожнину матки. ПГТ проводять для селекції ембріонів без генетичних порушень для подальшого ембріотрансферу. Тестуванню підлягали клітини трофектодерми, які добували методом біопсії ембріонів на стадії розвитку бластоцисти. Процедурі підлягали ембріони відповідного розміру та стадії розвитку (бластоцисти III (AA AB BA BB), бластоцисти IV (AA AB BA BB), бластоцисти V (AA AB BA BB)), яким попередньо, на 3-й день культивування, проводили лазерний хетчинг. Клітини трофектодерми, що підлягали заборі, захоплювали голкою для біопсії, розтягували, відрізали лазером та випускали з піпетки для біопсії в середовище. Біоптати підлягали т'юбінгу, заморожуванню на промарковані соломки. Для біопсії використовували пневматичний інжектор та піпетки для біопсії розміром XS або M, Biopsy buffer (-20°C), пробірки ПЛР, чашки Петрі, PVS (Polyvinylpyrrolidone) +PBS (Phosphate-buffered saline), Liquid paraffin, мікроскоп «Nikon Eclipse Ti-U», систему мікроманіпуляторів «Narishige Takanome», систему лазерного хетчингу «Hamilton Thorn Silos-tk», систему лазерного хетчингу «Hamilton Thorn Silos-tk», систему підігріву «Tokai Hit ThermoPlate TP-108».

Заморожені біоптати підлягали транспортуванню до генетичної лабораторії, де проводили ПГТ методом next generation sequencing (NGS).

Аналіз та визначення предикторів живонародження проводили в три етапи. На початку аналізували блоки даних для виокремлення найбільш достовірних предикторів з їх числа. Наступним етапом був сукупний аналіз отриманих попередньо предикторів. Після цього зазначені показники аналізували за методом зворотного виключення Вальда.

Характер розподілу кількісних ознак оцінювали як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова–Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov–Smirnov & Lilliefors test for normality) і Шапіро–Вілкі (Shapiro–Wilk's test of normality). Оскільки оцінювання показників визначило суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовували методи непараметричної статистики. Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних змінних (безперервних або інтервальних) визначали медіану (Me) та значення нижнього (Lower quartile; QL) і верхнього (UQ; Upper quartile). Результат надавали у вигляді Me (LQ;UQ). Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Манна–Вітні (Mann–Whitney U-test). Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох пов'язаних групах визначали за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описували в абсолютних і відносних (процентних) величинах. Результат надавали у вигляді абс. (%). Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою формування чотирипільних або довільних таблиць і застосування критерію спряженості χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test) з наданням відповідного значення критерію χ^2 .

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення «IBM SPSS V25.0 for Windows».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнток становив 34,4 року з діапазоном від 26 до 45 років, цей показник не виявив статистично значущих відмінностей між

Таблиця 1

Асоціації наявності генітальної патології з живонародженням у пацієнок із повторними невдалими спробами імплантації

Предиктор: гінекологічна патологія	Уніваріативний аналіз			
	ВШ	95% ДІ		р
		нижній	верхній	
Факт наявності гінекологічної патології	0,702	0,190	2,594	0,596
Лейоміома	1,296	0,493	3,411	0,599
Ендометріоз, будь-яка форма	0,958	0,408	2,248	0,922
Ендометріоз ретроцервікальний, екстрагенітальний	2,523	0,480	13,254	0,274
Аденоміоз	1,266	0,519	3,088	0,605
Ендометріозні кісти яєчників	0,972	0,243	3,892	0,968
ЗЗОМТ	1,697	0,691	4,166	0,248
Гіперпластичні процеси ендометрія	1,295	0,388	4,324	0,674
Аномалія Мюлерової протоки	1,295	0,388	4,324	0,674
Поліп ендометрія	1,053	0,392	2,827	0,919
Аномальні маткові кровотечі	2,426	0,242	24,270	0,451
Інфекції, що передаються статевим шляхом	1,704	0,716	4,056	0,229
СПКЯ	1,444	0,508	4,102	0,491
Доброякісні захворювання молочних залоз	0,543	0,182	1,618	0,273
Синдром Ашермана	0,895	0,275	2,917	0,854

Примітки: ЗЗОМТ— запальні захворювання органів малого таза; СПКЯ — синдром полікістозних яєчників.

досліджуваними групами — 34,0 (31,8; 37,5), 34,0 (30,0; 39,3) і 34,0 (31,5; 38,0) у групах 1, 2 та 3, відповідно ($p_{1-2}=0,629$, $p_{1-3}=0,692$, $p_{2-3}=0,569$). Первинне непліддя ідентифікували як домінуючу форму безпліддя у всіх групах із такою частотою: 73,3% — у групі 1, 66,7% — у групі 2, 82,8% — у групі 3 ($\chi^2=5,552$; $p=0,136$).

У ході дослідження отримали такі результати. Так, наявність гінекологічної патології знижувала вірогідність живонародження на 30%, проте показник не був статистично достовірним ($p=0,599$). Наявність будь-якої клінічної форми ендометріозу недостовірно асоціювалася зі зниженням вірогідності живонародження, у тому числі ендометріюїдних кіст яєчників (відношення шансів (ВШ) = 0,972; 95,0% довірчий інтервал (ДІ): 0,243–3,892; $p=0,968$). Не отримано достовірного впливу на вірогідність живонародження щодо наявності аденоміозу, запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), гіперпластичних процесів ендометрія. При цьому в уніваріативному аналізі наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), не асоціювалася з живонародженням (ВШ=1,704; 95,0% ДІ: 0,716–4,056; $p=0,229$), проте за результатами сукупної оцінки методом зворотного виключення показник виявив достовірну позитивну асоціацію зі збільшенням вірогідності живонародження майже в 3 рази на тлі лікування безпліддя за допомогою

допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (ВШ=2,980; 95,0% ДІ: 1,036–8,570; $p=0,043$). Своєю чергою, доброякісні захворювання молочних залоз і наявність синдрому Ашермана показали зниження вірогідності живонародження на 46% і 11%, відповідно, проте статистично недостовірно ($p=0,273$; $p=0,854$) (табл. 1).

Аналіз предикторів показав дещо відмінні тенденції в окремих досліджуваних групах. Так, факт наявності синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у пацієнок у групі 1 показав зниження частоти живонародження майже на 73%, тоді як у групі 2 — підвищення у 2,2 рази, проте обидва показники не мали статистичної достовірності. Ідентично гіперпластичні процеси ендометрія асоціювалися зі зниженням частоти живонародження серед пацієнок групи 1 (ВШ=0,625; 95,0% ДІ: 0,050–7,749; $p=0,714$) та групи 3 (ВШ=0,150; 95,0% ДІ: 0,012–1,956; $p=0,148$). Натомість у групі 2 підвищення шансу на живонародження в 7,8 рази статистично недостовірно. Подібні результати свідчать, що саме ПГТ ембріонів дає змогу пацієнткам із цією патологією підвищити частоту живонародження. У групі 3 — найбільш глибоко обстежених пацієнок, власний негативний вплив на живонародження показали такі патології, як лейоміома матки (ВШ=0,521; 95,0% ДІ: 0,091–2,993; $p=0,465$), аномалії Мюлерової протоки (ВШ=0,500; 95,0%

Таблиця 2

Асоціації наявності генітальної патології з живонародженням у пацієнок із повторними невдалими спробами імплантації досліджуваних груп

Предиктор: гінекологічна патологія	ВШ	Нижній 95% ДІ	Верхній 95% ДІ	p
<i>Група 1 (ПГС-, ВІ-); (n=30)</i>				
Факт наявності гінекологічної патології	0,750	0,042	13,242	0,844
Лейоміома	2,917	0,547	15,561	0,210
Ендометріоз, будь-яка форма	1,800	0,415	7,814	0,433
Ендометріоз ретроцервікальний, екстрагенітальний	2,909	0,234	36,164	0,406
Аденоміоз	2,800	0,619	12,664	0,181
Ендометріодні кісти яєчників	0,625	0,050	7,749	0,714
ЗЗОМТ	1,800	0,415	7,814	0,433
Гіперпластичні процеси ендометрія	0,625	0,050	7,749	0,714
Аномалії Мюлерової протоки	2,250	0,317	15,973	0,417
Поліпи ендометрія	2,917	0,547	15,561	0,210
Аномальні маткові кровотечі	—			
Інфекції, що передаються статевим шляхом	1,227	0,263	5,734	0,795
СПКЯ	0,271	0,026	2,777	0,271
Доброякісні захворювання молочних залоз	0,591	0,090	3,864	0,583
Синдром Ашермана	—			
<i>Група 2 (ПГС+, ВІ-); (n=30)</i>				
Факт наявності гінекологічної патології	0,231	0,023	2,366	0,217
Лейоміома	1,222	0,222	6,730	0,818
Ендометріоз, будь-яка форма	0,308	0,060	1,589	0,159
Ендометріоз ретроцервікальний, екстрагенітальний	1,857	0,150	22,998	0,630
Аденоміоз	0,415	0,079	2,195	0,301
Ендометріодні кісти яєчників	0,857	0,104	7,043	0,886
ЗЗОМТ	4,667	0,776	28,047	0,092
Гіперпластичні процеси ендометрія	7,800	0,804	75,640	0,076
Аномалії Мюлерової протоки	1,857	0,150	22,998	0,630
Поліпи ендометрія	0,833	0,165	4,212	0,825
Аномальні маткові кровотечі	—			
Інфекції, що передаються статевим шляхом	3,600	0,591	21,932	0,165
СПКЯ	2,200	0,431	11,219	0,343
Доброякісні захворювання молочних залоз	0,167	0,016	1,718	0,132
Синдром Ашермана	—			
<i>Група 3 (ПГС+, ВІ+); (n=30)</i>				
Факт наявності гінекологічної патології	3,167	0,364	27,575	0,297
Лейоміома	0,521	0,091	2,993	0,465
Ендометріоз, будь-яка форма	2,250	0,365	13,870	0,382
Ендометріоз ретроцервікальний, екстрагенітальний			—	
Аденоміоз	1,846	0,297	11,470	0,511
Ендометріодні кісти яєчників			—	
ЗЗОМТ	2,187	0,214	22,337	0,509
Гіперпластичні процеси ендометрія	0,150	0,012	1,956	0,148
Аномалії Мюлерової протоки	0,500	0,067	3,745	0,500
Поліпи ендометрія	0,500	0,067	3,745	0,500
Аномальні маткові кровотечі	0,350	0,019	6,376	0,478
Інфекції, що передаються статевим шляхом	—			
СПКЯ	—			
Доброякісні захворювання молочних залоз	1,647	0,155	17,470	0,679
Синдром Ашермана	—			

Примітки: ЗЗОМТ — запальні захворювання органів малого таза; СПКЯ — синдром полікістозних яєчників.

ДІ: 0,067–3,745; $p=0,500$), поліпи ендометрія (ВШ=0,500; 95,0% ДІ: 0,067–3,745; $p=0,500$), аномальні маткові кровотечі (ВШ=0,350; 95,0% ДІ: 0,019–6,376; $p=0,478$), проте статистично не достовірно (табл. 2).

Висновки

За отриманими результатами, наявність генітальної патології знижувала шанс на живонародження на 30% у пацієнок із повторними невдалими спробами імплантації. Такі патології, як ендометріоз (ВШ=0,958; 95,0% ДІ: 0,408–2,248; $p=0,922$), у тому числі ендометріюїдні кісти яєчників (ВШ=0,972; 95,0% ДІ: 0,243–3,892; $p=0,968$), доброякісні захворювання молочних залоз (ВШ=0,543; 95,0% ДІ: 0,182–1,618; $p=0,273$) і синдром Ашермана (ВШ=0,895; 95,0% ДІ: 0,275–2,917; $p=0,854$) мають негативний вплив на шанс живонародження серед пацієнок, які пройшли лікування безплід-

дя із застосуванням ДРТ. Факт перенесення ПСШ у сукупному оцінюванні методом зворотного виключення виявив достовірну позитивну асоціацію зі збільшенням вірогідності живонародження майже в 3 рази на тлі лікування безпліддя за допомогою ДРТ (ВШ=2,980; 95,0% ДІ: 1,036–8,570; $p=0,043$). Окремого дослідження потребує визначення впливу використання методів ДРТ на живонародження серед пацієнок із різними формами генітальної патології.

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно наведеного дослідження, у тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в статті.

Подяка. Автори вдячні за технічну підтримку ТОВ «НаноМедТех» і Миколі Скорику — завідувачу лабораторії електронної мікроскопії.

References/Література

- Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. (2011, Jun). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 26(6): 1270–1283.
- Amin J Sr, Patel R, Jayesh Amin G, Gomedhikam J, Surakala S, Kota M. (2022, Jun 23). Personalized Embryo Transfer Outcomes in Recurrent Implantation Failure Patients Following Endometrial Receptivity Array with Pre-Implantation Genetic Testing. *Cureus.* 14(6): e26248. doi: 10.7759/cureus.26248. PMID: 35911354; PMCID: PMC9312421.
- Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. (2020, Dec). Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 37(12): 2989–2997. Epub 2020 Sep 24. doi: 10.1007/s10815-020-01948-7. PMID: 32974805; PMCID: PMC7714804.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. (2019). Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 25(2): 202–223.
- De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka M, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T et al. (2020). Corrigendum. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open.* 3: 1–17.
- Edwards RG. (1994). Implantation, interception and contraception. *Hum Reprod.* 9(6): 985–995.
- ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure, D Cimadomo, de los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G et al. (2023, Jun 15). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Human Reproduction Open.* 2023(3): hoad023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>.
- Forman EJ, Tao X, Ferry KM, Taylor D, Treff NR, Scott Jr RT. (2012). Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Hum Reprod.* 27: 1217–1222.
- Jones Jr HW, Oehninger S, Bocca S, Stadtmauer L, Mayer J. (2010). Reproductive efficiency of human oocytes fertilized in vitro. *Facts Views Vis Obgyn.* 2(3): 169–171.
- Lessey BA, Young SL. (2019, Apr). What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril.* 111(4): 611–617.
- Lopata A, Bentin-Ley U, Enders A. (2002). Pinopodes and implantation. *Rev Endocr Metab Disord.* 3: 77–86.
- Martel D, Frydman R, Glissant M, Maggioni D, Roche E, Psychoyos A. (1987). Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *J Endocrinol.* 114: 319–324.
- MOZ Ukrainy (2013). Porjadok zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 09.09.2013 roku No.787. [МОЗ України (2013). Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Наказ МОЗ України від 09.09.2013 року № 787]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
- Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Skoufari C, Koumantakis E et al. (1995). Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum Reprod.* 10: 1208–1213.
- Noyes RW, Hertig AT, Rock JR. (1950). Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril.* 1: 3.
- Takeuchi K. (2020, Oct 13). Pre-implantation genetic testing: Past, present, future. *Reprod Med Biol.* 20(1): 27–40. doi: 10.1002/rmb2.12352. PMID: 33488281; PMCID: PMC7812490.

Відомості про авторів:

Козира Олександра Сергіївна — аспірант каф. акушерства та гінекології ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3641-3141>.

Медведев Михайло Володимирович — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

<https://orcid.org/0000-0002-0443-0572>.

Стаття надійшла до редакції 23.12.2023 р.; прийнята до друку 25.03.2024 р.