

© А. С. Хміль Досвальд

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ПРОТОКОЛАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

**Мета дослідження** – проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та хронічного ендометриу (ХЕ) на якість ооцитів, імплантацію ембріонів та виношування вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 105 жінок із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ, які були поділені на 2 клінічні групи залежно від причин та схем лікування безпліддя, а також 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя, які склали контрольну групу. Усім обстеженим пацієнткам проводили оцінку якості ооцитів та імплантацію ембріонів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз проведеної терапії пацієнткам із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ показав, що початкова доза рФСГ та тривалість введення антагоніста ГнРГ «Оргалутран» були вірогідно вищі у групі зі стандартною схемою лікування. За умови модифікованої схеми терапії СПКЯ та ХЕ вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів, отриманих ооцитів, МІІ. У хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми лікування встановлено вірогідно вищу кількість запліднених клітин нормальної форми (в 3,30 разів), незапліднених ооцитів (в 3,12 разів), ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (в 3,05 разів), ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (в 2,38 разів), вихід бластоцист (в 1,94 разів) та кількість клітин високого класу (в 2,17 разів) стосовно показників групи порівняння. Також встановлено високу частоту пологів (41,94 %) за умови досягнутих клінічних вагітностей, що було у відсотковому значенні зівставно з показником групи порівняння, з переважанням термінових пологів над передчасними.

**Висновки.** У пацієток із СПКЯ та ХЕ застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитолу та альфа-ліпоевої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день пренесення ембріонів, сприяє збільшенню досягнутих клінічних вагітностей, зменшенню частоти перерваних вагітностей та зростанню відсотка вчасних пологів.

**Ключові слова:** ооцити; імплантація ембріонів; хронічний ендометрит; синдром полікістозних яєчників; контрольована овуляторна стимуляція; допоміжні репродуктивні технології; запліднення *in vitro*; синдром гіперстимуляції яєчників.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ В ПРОТОКОЛАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

**Цель исследования** – проанализировать влияние модифицированной схемы лечения в протоколах экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и хронического эндометрита (ХЭ) на качество ооцитов, имплантации эмбрионов и вынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 105 женщин с эндокринным бесплодием на фоне СПКЯ и ХЭ, разделенных на 2 клинические группы, в зависимости от причины и схемы лечения бесплодия, а также 35 женщин с мужским фактором бесплодия, составивших контрольную группу. Всем обследованным пациенткам проводили оценку качества ооцитов и имплантацию эмбрионов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ проведенной терапии пациенткам с бесплодием на фоне СПКЯ и ХЭ показал, что начальная доза рФСГ и продолжительность введения ант-ГнРГ «Оргалутран» были вероятно выше в группе со стандартной схемой лечения. При модифицированной схеме терапии СПКЯ и ХЭ достоверно выше, по отношению к группе сравнения, выявлялось количество фолликулов, полученных ооцитов, МІІ. У больных сочетанным течением СПКЯ и ХЭ при условии модифицированной схемы лечения установлено вероятно высшее количество оплодотворенных клеток нормальной формы (в 2,30 разов), неоплодотворенных ооцитов (в 3,12 разов), ненормально оплодотворившихся ооцитов (1PN) (в 3,05 разов), ненормально оплодотворившихся ооцитов (3PN) (в 2,38 разов), выход бластоцист (в 1,94 разов) и количество клеток высокого класса (в 2,17 разов) относительно показателей группы сравнения. Также установлена высокая частота родов (41,94 %) при достигнутых клинических беременностях, что было в процентном значении сопоставимо с показателем группы сравнения, с преобладанием срочных родов над преждевременными.

**Выводы.** У пациенток с СПКЯ и ХЭ применение стандартной противовоспалительной терапии по модифицированной нами схеме, которая включает препарат инозитолу и альфа-липоевой кислоты в прегравідарной подготовке, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день переносу ембріонів, способствует увеличению достигнутых клинических беременностей, уменьшению частоты прерванных беременностей и увеличению процента срочных родов.

**Ключевые слова:** ооциты; имплантация эмбрионов; хронический эндометрит; синдром поликистозных яичников; контролируемая овуляторная стимуляция; вспомогательные репродуктивные технологии; оплодотворение *in vitro*; синдром гиперстимуляции яичников.

**EFFECTIVENESS OF A MODIFIED INFERTILITY TREATMENT APPROACH FOR *IN VITRO* FERTILIZATION PROTOCOLS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND CHRONIC ENDOMETRITIS**

**The aim of the study** – to analyze the effect of a modified treatment regimen of *in vitro* fertilization protocols on the quality of oocytes, embryo implantation and pregnancy in women with infertility against the background of polycystic ovary syndrome and chronic endometritis.

**Materials and Methods.** The study involved 105 women with endocrine infertility against the background of PCOS and CE, who were divided into two treatment groups, depending on the cause of infertility and treatment approach, as well as 35 women with infertility due to male causes, who comprised the control group. The patients in this study were evaluated for oocyte quality and embryo implantation.

**Results and Discussion.** Analysis of the treatment outcomes in patients with infertility against the background of PCOS and CE showed that the initial dose of rFSG and the duration of administration of "Orgalutran" anti-GnRH were significantly higher in the group with standard treatment. Following the modified treatment scheme for PCOS and CE, the number of follicles, derived oocytes and MII was significantly higher than in the comparison group. The patients with comorbid PCOS and CE who completed the the modified treatment scheme had a significantly higher number of normal fertilized cells (2.30 times), unfertilized oocytes (3.12 times), 1PN abnormally fertilized oocytes (3.05 times), 3PN abnormally fertilized oocytes (2.38 times), blastocyst yield (1.94 times) and the number of high quality cells (2.17 times) relative to the comparison group. In the cases of successful clinical pregnancies, there was also a high frequency of childbirth (41.94 %); this rate was comparable to the same metric of the comparison group, while term births predominated over premature ones.

**Conclusions.** In patients with PCOS and CE, the use of standard anti-inflammatory therapy as a part of our modified scheme, which includes pre-pregnancy treatment with inositol and alpha-lipoic acid, PRP therapy of the uterine cavity and lipofundin infusion on the day of embryo transfer, helps to increase the frequency of clinical pregnancies, reduce frequency of aborted pregnancies and increase frequency of term deliveries.

**Key words:** oocytes; embryo implantation; chronic endometritis; PCOS; COS; ART; IVF; OHSS.

**ВСТУП.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є однією із актуальних проблем в гінекології та призводить до виникнення безпліддя у 30–40 % жінок із вказаною патологією [1]. Розлади овуляції є причиною безпліддя приблизно у 25 % пар, а СПКЯ зумовлює ановуляторне безпліддя, що становить приблизно 70 % усіх випадків [2, 3]. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), головним чином запліднення *in vitro* (ЕКЗ) або інтрацитоплазматична ін'єкція сперми (ІКСІ), є основним методом лікування пацієнток із СПКЯ при неефективності консервативної терапії [4]. Хронічний ендометрит (ХЕ), який діагностують у 80 % пацієнток із СПКЯ, посідає важливе місце серед факторів ризику порушення імплантації ембріонів та невиношування вагітності після ЕКЗ [5, 6]. Крім того, нещодавно дослідники повідомили про запальне середовище в ендометрії при СПКЯ з підвищеним профілем маркерів запалення в проліферативній фазі та зниженим припливом природних клітин-кілерів у матку на пізній секреторній фазі, що, ймовірно, також сприятиме безпліддю, підвищенню поширеності ускладнень вагітності [7–9].

Жінок із СПКЯ, як правило, складніше стимулювати за допомогою контрольованої овуляторної стимуляції (КОС), незалежно від того, чи викликають монофолікулярну чи мультифолікулярну відповідь. При цьому в жінок із СПКЯ при КОС встановлена висока ймовірність стійкості до стимуляції та/або гіперреакція, а також вища частота скасування циклу, ніж у жінок без СПКЯ. Хоча під час ДРТ може бути отримана велика кількість ооцитів, є побоювання, що якість і зрілість цих яйцеклітин будуть порушені [10–17]. Варто також зазначити, що серед жінок із верифікованим ХЕ у 37 % виявляють невдалі спроби ЕКЗ та перенесення ембріонів в анамнезі [18]. Ряд авторів вважає, що перед початком програми ЕКЗ у жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом необхідно проводити прегравідарну підготовку, яка включає корекцію ендокринних та метаболічних порушень, а також діагностику і лікування ХЕ.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстра-

корпорального запліднення у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу на якість ооцитів, імплантацію ембріонів та виношування вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено обстеження 105 жінок із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу. Пацієнтки були поділені на дві клінічні групи залежно від схеми лікування безпліддя. У першу клінічну групу включили 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриу та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 3–4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі. У другу клінічну групу були включені 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу. Перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу в кріоциклі пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом – «FT 500 Plus» 1 пакетик 1 раз на добу та препарат альфа-ліпоєвої кислоти – «Pelvidol» у середньопрофілактичній дозі 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3–4 місяців. Ці препарати використовували з метою відновлення овуляції та в комплексі лікування хронічного ендометриу.

Пацієнткам було зроблено відтермінований кріоперенос після проведеного лікування хронічного ендометриу за модифікованою схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія. В кріопротоколі, в якому здійснювали ембріотрансфер, проводили інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Його ефективність полягає у зниженні активності НК-клітин та підвищенні рівня протизапальних цитокінів. Кріопротокол проводили із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі.

Контрольну групу (25,0 %) склали 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя.

У трьох групах пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну – «Пурегон» з 2–3 дня менструального циклу. Коли фолікули досягали розміру 14–15 мм (в середньому на 5–7 день протоколу стимуляції, що залежало від реакції яєчників), щоденно додатково протягом 4–6 днів вводили антагоніст гонадотропін-релізінг-гормону (ант-ГнРГ) «Оргалутран» у дозі 0,5 мг. Стимуляцію суперовуляції продовжували рекомбінантним ФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули  $\geq 18$  мм).

Тривалість КОС, введення доз препаратів та тригера овуляції визначали згідно з даними ультразвукового та гормонального моніторингу. Як тригер у першій і другій групах був використаний агоніст ГнРГ – диферелін (в дозі 0,2 мг/мл одноразово, через 12 годин препарат додатково вводили в дозі 0,1 мг/мл). Як тригери овуляції у третій групі порівняння використовували тільки препарати хоріонічного гонадотропіну (прегніл, хоріомон, 10 000 Од).

Методом аспірації із використанням спеціальної пункційної голки проводили забір фолікулярної рідини кожного фолікула у пробірку. Процедура проводили під УЗД-контролем за допомогою трансвагінального датчика. Аспіраційний матеріал з пробірки піддавали негайній оцінці ембріологічної лабораторії, де за допомогою світлової мікроскопії з використанням ламінарної шафи та дотриманням строгого температурного режиму виявляли специфічні кумулюс-ооцитні комплекси. Отримані ооцити переносили на живильне середовище з подальшим розміщенням в інкубатор. Оцінку яйцеклітин проводили перед процедурою ICSI після денудації. Під час оцінки зрілості ооцитів перед заплідненням розрізняли: GV – незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу, MI – незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу, MII – зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу, deg – дегенеративна форма ооцита.

Під час циклу ЕКЗ/ІКСІ проводили морфологічну характеристику за такими параметрами: стан прозорої оболонки (zona pellucida), зміни розміру та форми самої яйцеклітини, характеристик перивітелінового простору,

стану полярного тіла. Запліднення яйцеклітини та культивування ембріонів проводили у лабораторії екстракорпорального запліднення з наступною 5–6-денною вітрифікацією (стадія бластоцисти).

У зв'язку з ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників пацієнтки перебували під УЗД спостереженням 3–5 днів після аспірації фолікулів, для контролю кількості вільної рідини у черевній порожнині та розмірів яєчників.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica». Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, включених в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій. Опис кількісних характеристик, які підпорядковувались нормальному розподілу величин (відповідно до одержаних номограм та критеріїв нормальності Шапіро–Уїлка та Лілієфорса), здійснювали у вигляді Mean  $\pm$  SD (standart deviation). Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткова кількість (%) та 95 % ДІ (довірчий інтервал).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналіз проведеної терапії пацієнткам із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу показав, що початкова доза рФСГ та тривалість введення ант-ГнРГ «Оргалутран» були вірогідно вищі у групі зі стандартною схемою лікування, порівняно з даними другої групи (відповідно, на 7,28 та 10,19 %) та групи порівняння (відповідно, на 10,59 та 15,22 %). Варто зазначити, що інші показники (кількість днів стимуляції та загальна доза гонадотропінів на стимуляцію) вірогідно не залежали від стандартної чи модифікованої схем лікування, а також вірогідно не відрізнялися від результатів групи порівняння (табл. 1).

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієнтку із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу за умови стандартного лікування вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів, отриманих ооцитів, MII (зрілі ооцити), MI (незрілі форми ооцитів), GV (глибоко

Таблиця 1. Характеристика терапії пацієнток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35), (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
Початкова доза рФСГ (МО)	218,02 $\pm$ 19,91	203,23 $\pm$ 24,58	197,14 $\pm$ 33,63	$p_{1-2}=0,011^*$ ; $p_{1-3}=0,001^*$ ; $p_{2-3}=0,508$
Кількість днів стимуляції	10,30 $\pm$ 0,83	9,89 $\pm$ 0,89	10,34 $\pm$ 1,28	$p_{1-2}=0,085$ ; $p_{1-3}=0,982$ ; $p_{2-3}=0,073$
Загальна доза гонадотропінів на стимуляцію	2194,77 $\pm$ 320,60	2014,52 $\pm$ 423,89	2114,29 $\pm$ 462,34	$p_{1-2}=0,065$ ; $p_{1-3}=0,658$ ; $p_{2-3}=0,475$
Тривалість введення ант-ГнРГ «Оргалутран» 0.25 п/ш	5,30 $\pm$ 0,56	4,81 $\pm$ 0,83	4,60 $\pm$ 0,77	$p_{1-2}=0,002^*$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}=0,385$

Примітка. \* - статистично достовірні результати.

незрілі ооцити) та кількість deg (дегенеративні ооцити) (табл. 3). Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми терапії, зокрема, вірогідно вищими, порівняно з групою порівняння, виявлялися кількість фолікулів, отриманих ооцитів, MII, MI, GV та кількість deg (табл. 2). Ці показники протоколу стимуляції пацієнок із безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ вірогідно не залежали від стандартної та модифікованої схем лікування. Також встановлено, що товщина ендометрія в день перенесення ембріонів у другій дослідній групі була вірогідно вищою на 26,39 % стосовно досліджуваного показника в першій групі та на 13,60 % – у групі порівняння (табл. 2).

При аналізі особливостей запліднення встановлено, що за умови стандартної схеми лікування у хворих на коморбідність СПКЯ та ХЕ вірогідно вищими були кількість запліднених клітин нормальної форми (2PN) (в 2,15 раза), кількість незапліднених ооцитів (в 3,03 раза), вихід бластоцист (в 1,79 раза) та кількість клітин високого класу (в 2,03 раза) стосовно показників групи порівняння. У хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми лікування встановлено вірогідно вищу кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 раза), кількість незапліднених ооцитів (в 3,12 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (в 3,05 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (в 2,38 раза), вихід бластоцист (в 1,94 раза) та кількість клітин високого класу (в 2,17 раза) стосовно показників групи порівняння. При зіставленні досліджуваних груп у пацієнок показники, що вивчалися, не залежали від проведеного лікування (табл. 3).

Аналіз кількості ооцитів у жінок дослідних груп стосовно групи порівняння показав вірогідні відмінності (табл. 4). У групі хворих на коморбідність СПКЯ та ХЕ за умови стандартної та модифікованої схем лікування переважали жінки, в яких у результаті КОС отримано 21–30 ооцитів (відповідно, 44,19 та 58,06 % жінок), тоді як у групі порівняння переважали жінки (80,00 %), в яких отримано 0–10 ооцитів; 11–20 ооцитів отримано у 37,21 % хворих при стандартному лікуванні, у 27,42 % при модифікованій схемі терапії та у 20,00 % – у групі порівняння. Проведена КОС у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ за умови стандартної та модифікованої схем лікування може приводити до отримання 31–40 ооцитів (відповідно, у 13,95 та 8,06 % жінок) та понад 40 ооцитів (відповідно, у 4,65 та 6,45 % жінок).

Результативність ЕКЗ оцінювали за рядом показників. При зіставленні даних у дослідних групах, а також стосовно групи порівняння, вірогідно не відрізнялися частота настання вагітностей, кількість досягнутих клінічних вагітностей, в тому числі багатоплідних вагітностей. При цьому в другій групі, де була запропонована модифікована схема лікування, кількість досягнутих клінічних вагітностей була більша на 7,42 % стосовно першої групи при стандартному лікуванні. Варто також звернути увагу на нижчу частоту перерваних вагітностей у пацієнок другої групи (18,75 %), порівняно з результатами першої групи (21,05 %). Встановлено високу частоту пологів у пацієнок першої (39,53 %) та другої (41,94 %) дослідних груп за умови досягнутих клінічних вагітностей, що було у відсотковому значенні зіставно з показником групи порівняння. Варто зазначити переважання термінових

Таблиця 2. Показники протоколу стимуляції пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35) (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
Товщина ендометрія, мм	8,26±0,99	10,44±2,68	9,19 ±1,25	$p_{1-2}<0,001^*$ ; $p_{1-3}=0,094$ ; $p_{2-3}=0,008^*$
Кількість фолікулів	30,42±7,38	29,71±7,35	11,17±1,69	$p_{1-2}=0,844$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість отриманих ооцитів	23,58±7,09	24,76±7,03	9,37±1,57	$p_{1-2}=0,601$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість MII (зрілі ооцити)	17,28±5,84	18,55±6,36	7,80±1,66	$p_{1-2}=0,462$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість MI (незрілі форми ооцитів)	2,77±1,32	3,10±1,36	0,77±0,49	$p_{1-2}=0,842$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість GV (глибоко незрілі ооцити)	1,67±0,99	1,53±1,04	0,40±0,50	$p_{1-2}=0,715$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість deg (дегенеративні ооцити)	1,86±1,39	1,58±0,97	0,40±0,50	$p_{1-2}=0,361$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка. \* – статистично достовірні результати.

Таблиця 3. Показники протоколу стимуляції пацієнток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від схеми лікування (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група порівняння (n=35) (чоловічий фактор безпліддя)	Тест Тьюкі
Кількість запліднених клітин нормальної форми (2PN)	14,16±5,39	15,18±6,02	6,60±1,56	$p_{1-2}=0,571$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість незапліднених ооцитів	1,91±0,92	1,97±1,02	0,63±0,55	$p_{1-2}=0,938$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN)	0,58±0,93	0,61±0,84	0,20±0,41	$p_{1-2}=0,988$ ; $p_{1-3}=0,084$ ; $p_{2-3}=0,035^*$
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN)	0,63±0,76	0,81±0,79	0,34±0,48	$p_{1-2}=0,417$ ; $p_{1-3}=0,184$ ; $p_{2-3}=0,006^*$
Вихід бластоцист	7,53±3,35	8,13±3,62	4,20±1,84	$p_{1-2}=0,614$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість клітин високого класу	6,16±2,93	6,56±3,36	3,03±1,50	$p_{1-2}=0,760$ ; $p_{1-3}<0,001^*$ ; $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка. \* – статистично достовірні результати.

Таблиця 4. Розподіл пацієнток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту залежно від кількості отриманих ооцитів

Кількість отриманих ооцитів	Перша група (n=43), стандартна схема лікування		Друга група (n=62), модифікована схема лікування		Третя група порівняння (n=35) (чоловічий фактор безпліддя)		$\chi^2$ , p
	n	% (25 % ДІ)	n	% (25 % ДІ)	n	% (25 % ДІ)	
0–10 ооцитів	0	0	0	0	28	80,00	$\chi^2=112,61$ ; $p<0,001^*$
11–20 ооцитів	16	37,21	17	27,42	7	20,00	
21–30 ооцитів	19	44,19	36	58,06	0	0	
31–40 ооцитів	6	13,95	5	8,06	0	0	
Більше 40 ооцитів	2	4,65	4	6,45	0	0	

Примітка. \* – статистично достовірні результати.

пологів над передчасними як у дослідних групах, так і в групі порівняння. Пологи природними пологовыми шляхами зареєстровані у 52,94 % жінок першої групи, 57,69 % жінок – другої групи та 53,85 % жінок групи порівняння, що перевищувало кількість пологів шляхом кесаревого розтину.

Застосування інозитолу в якості прегравідарної підготовки має значний вплив на дозрівання і запліднення яйцеклітин за допомогою регуляції кальційопосередкованих сигналів від рецептора гонадотропін-рилізінг-гормону, лютеїнізуючого та фолікулолестимулювального гормонів. Доведено, що зростання рівня міо-інозитолу у фолікулярній рідині в преовуляторний та овуляторний періоди забезпечує повноцінне дозрівання фолікулів, прямо пов'язане з частотою настання вагітності [19, 20].

Враховуючи вирішальну роль інсулінорезистентності та оксидативного стресу в патологічних механізмах

СПКЯ, комбінація інозитолу та альфа-ліпоевої кислоти є багатообіцяючим терапевтичним підходом без значного негативного впливу на жінок із СПКЯ [21]. Альфа-ліпоева кислота є потужним поглиначем вільних радикалів і природним кофактором мітохондріальних дегідрогеназних комплексів. Згідно з науковими даними, альфа-ліпоева кислота активує 5'аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (АМРК), яка знижує рівень триацилгліцеролів і покращує функцію ендотелію [22]. При застосуванні окремо або в поєднанні з інозитолом вона корисна для покращення контролю глюкози, інсулінорезистентності, метаболічних та ендокринних порушень у хворих на СПКЯ [23–25].

**ВИСНОВКИ.** У пацієнток із СПКЯ та ХЕ застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою нами схемою, яка включає препарат інозитолу та альфа-ліпоевої кислоти в прегравідарній підготовці,

PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день пренесення ембріонів, сприяє збільшенню досягнутих клінічних вагітностей, зменшенню частоти перерваних вагітностей та зростанню відсотка термінових пологів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають в удосконаленні методів лікування безпліддя у жінок, хворих на СПКЯ у поєднанні з ХЕ, у протоколах ЕКЗ із застосуванням сучасних медикаментозних засобів, які ґрунтуються на впливі на основні патогенетичні ланки досліджуваних патологій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003 – 2008 / E. M. Okoroh, W. C. Hooper, H. K. Atrash [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207 (4). – P. 299.
- Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK, 2013. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. London, 139.
- ESHRE Capri Workshop Group Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 586–599.
- PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors / F. J. Broekmans, E. A. Knauff, O. Valkenburg [et al.] // *BJOG.* – 2006. – Vol. 113 (10). – P. 1210–1217.
- Kushnir V. Aneuploidy in abort uses following IVF and ICSI / V. Kushnir, J. Frattarelli // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2010. – Vol. 26 (2-3). – P. 93–97.
- Кулаков В. И. Хронический эндометрит / В. И. Кулаков, А. В. Шуршалина // *Гинекология.* – 2015. – Т. 7, № 5/6. – С. 32–34.
- Barry J. A. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. A. Barry, M. M. Azizia, P. J. Hardiman // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20 (5). – P. 748–758.
- Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential / T. T. Piltonen, J. Chen, D. W. Erikson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (9). – P. 3765–3775.
- Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia / K. V. Naver, J. Grinstead, S. O. Larsen [et al.] // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121 (5). – P. 575–581.
- Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis / M. Baumgarten, L. Polanski, B. Campbell [et al.] // *Hum. Fertil.* – 2013. – Vol. 16 (3). – P. 168–174.
- Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India / P. Kumar, N. Nawani, N. Malhotra [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 49–53.
- In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction / C. S. Siristatidis, N. Vrachnis, M. Creatsa [et al.] // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 8 (10). – 006606.
- Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome / M. S. Coffler, K. Patel, M. H. Dahan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88 (4). – P. 1742–1747.
- Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone / M. S. Coffler, K. Patel, M. H. Dahan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88 (12). – P. 5624–5631.
- Insulin activates vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: influence of nitric oxide and of insulin resistance / G. Doronzo, I. Russo, L. Mattiello [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 34 (10). – P. 664–673.
- Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women / K. Jayaprakasan, Y. Chan, R. Islam [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98 (3). – P. 657–663.
- Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles / P. Ocal, S. Sahmay, M. Cetin [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28 (12). – P. 1197–1203.
- Сухих Г. Т. Хронический эндометрит / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – ГЕОТАР-Медиа, 2010. – С. 108–116.
- Garg D. Inositol treatment and ART Outcomes in Women with PCOS / D. Garg, R. Tal // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – 1979654.
- Капшук І. М. Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом / І. М. Капшук, Г. О. Ісламова // *Слово о здоров'ї.* – 2018. – № 1. – С. 32–34.
- Polycystic ovarian syndrome: an updated overview / S. El. Hayek, L. Bitar, L. H. Hamdar [et al.] // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol. 5 (7). – С. 74.
- Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome / U. Masharani, C. Gjerde, J. L. Evans [et al.] // *J. Diabetes. Sci. Technol.* – 2010. – Vol. 4 (2). – P. 359–364.
- Alpha lipoic acid in obstetrics and gynecology / C. Di Tucci, M. Di Feliciano, F. Vena [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 34 (9). – P. 729–733.
- Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients / A. D. Genazzani, K. Shefer, D. Della Casa [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – Vol. 41 (5). – P. 583–590.
- Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome / F. Fruzzetti, A. Capozzi, A. Canu [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35 (6). – P. 506–510.

REFERENCES

1. Okoroh, E.M., Hooper, W.C., Atrash, H.K., Yusuf, H.R., & Boulet, S.L. (2012). Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003–2008. *Obstet. Gynecol.*, 207 (4), 299. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.07.023.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. (2013). *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility problems*. London.
3. ESHRE Capri Workshop Group Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. (2012). *Hum. Reprod. Update*, 18 (5), 586-599. DOI: 10.1093/humupd/dms019.
4. Broekmans, F.J., Knauff, E.A., Valkenburg, O., Laven, J.S., & Eijkemans, M.J., (2006). Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.*, 113 (10), 1210-1217. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x.
5. Kushnir, V., & Frattarelli, J. (2010). Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *Assist. Reprod. Genet.*, 26, 93-97. DOI: 10.1007/s10815-009-9292-z.
6. Kulakov, V.I., & Shurshalina, A.V. (2015). Hroniciskiy endometrit [Chronic endometritis]. *Ginekologiya – Gynecology*, 7 (5/6), 32-34 [in Russian].
7. Barry, J.A., Azizia, M.M., & Hardiman, P.J. (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.*, 20 (5), 748-758. DOI: 0.1093/humupd/dmu012.
8. Piltonen, T.T., Chen, J., Erikson, D.W., Spitzer, T.L., Barragan, F., Rabban, J.T., ..., & Giudice, L.C. (2013). Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98 (9), 3765-3775. DOI: 10.1210/jc.2013-1923.
9. Naver, K.V., Grinstead, J., Larsen, S.O., Hedley, P.L., Jorgensen, F.S., Christiansen, M., & Nilas, L. (2014). Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG*, 121 (5), 575-581. DOI: 10.1111/1471-0528.12558.
10. Baumgarten, M., Polanski, L., Campbell, B., & Raine-Fenning, N. (2013). Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Fertil.*, 16 (3), 168-174. DOI: 10.3109/14647273.2013.833348.
11. Kumar, P., Nawani, N., Malhotra, N., Malhotra, J., Patil, M., Jayakrishnan, K., ..., & Mahajan, N. (2013). Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 6 (1), 49-53. DOI: 10.4103/0974-1208.112382.
12. Siristatidis, C.S., Vrachnis, N., Creatsa, M., Maheshwari, A., & Bhattacharya, S. (2013). In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8 (10), CD006606. DOI: 10.1002/14651858.CD006606.pub3.
13. Coffler, M.S., Patel, K., Dahan, M.H., Malcom, P.J., Kawashima, T., Deutsch, R., ..., & Chang, R.J. (2003). Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88 (4), 1742-1747. DOI: 10.1210/jc.2002-021280.
14. Coffler, M.S., Patel, K., Dahan, M.H., Yoo, R.Y., Malcom, P.J., & Chang, R.J. (2003). Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88 (12), 5624-5631. DOI: 10.1210/jc.2003-030745.
15. Doronzo, G., Russo, I., Mattiello, L., Anfossi, G., Bosia, A., & Trovati, M. (2004). Insulin activates vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: influence of nitric oxide and of insulin resistance. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34 (10), 664-673. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2004.01412.x.
16. Jayaprakasan, K., Chan, Y., Islam, R., Haoula, Z., Hopkisson, J., Coomarasamy, A., & Raine-Fenning, N. (2012). Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil. Steril.*, 98 (3), 657-663. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.042.
17. Ocal, P., Sahmay, S., Cetin, M., Irez, T., Guralp, O., & Cepni, I. (2011). Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 28 (12), 1197-1203. DOI: 10.1007/s10815-011-9627-4.
18. Sukhikh, G.T., & Shurshalina, A.V. (2010). *Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]*. GEOTAR-Media [in Russian].
19. Garg, D., & Tal, R. (2016). Inositol treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int. J. Endocrinol.*, 2016. DOI: 10.1155/2016/1979654.
20. Kapshuk, I.M., & Islamova, G.O. (2018). Osoblyvosti likuvannya sindromu polikistoznykh yaiechnikiv u zhinok [Features of treatment of polycystic ovarian syndrome in women with metabolic syndrome]. *Slovo o zdorov'ie – Word about Health*, 1, 32-34 [in Russian].
21. Hayek, S.El., Bitar, L., Hamdar, L.H., Mirza, F.G., & Daoud, G. (2016). Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front. Physiol.*, 5, 7, 124. DOI: 10.3389/fphys.2016.00124
22. Masharani, U., Gjerde, C., Evans, J.L., Youngren, J.F., & Goldfine, I.D. (2010). Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J. Diabetes. Sci. Technol.*, 4 (2), 359-364. DOI:10.1177/193229681000400218.
23. Tucci, C.Di., Felicianantonio, M.Di., Vena, F., Capone, C., Schiavi, M.C., Pietrangeli, D., ..., & Panici, P.B. (2018). Alpha lipoic acid in obstetrics and gynecology. *Gynecol. Endocrinol.*, 34 (9), 729-733. DOI: 10.1080/09513590.2018.1462320.
24. Genazzani, A.D., Shefer, K., Della Casa, D., Prati, A., Napolitano, A., Manzo, A., ..., & Simoncini, T. (2018). Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 41 (5), 583-590. DOI:10.1007/s40618-017-0782-z.
25. Fruzzetti, F., Capozzi, A., Canu, A., & Lello, S. (2019). Treatment with d-chiro-inositol and alpha lipoic acid in the management of polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 35 (6), 506-510. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540573.

Отримано 16.11.21

Прийнято до друку 17.12.21

Електронна адреса для листування: klinika\_khmiil@ukr.net