

УДК 618.11-006.2-031.14+618.14-002.2]-06:618.177-089.888.111
DOI 10.11603/1681-2786.2022.4.13687

С. В. ХМІЛЬ^{1,2}, А. С. ХМІЛЬ ДОСВАЛЬД², М. С. ХМІЛЬ², Л. М. МАЛАНЧУК¹, С. М. ГЕРЯК¹,
І. В. КОРДА¹, Н. І. БАГНІЙ¹

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

²Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля», м. Тернопіль, Україна

Мета: проаналізувати вплив різних схем медикаментозної терапії на клінічні результати лікування безпліддя в жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом у протоколах екстракорпорального запліднення.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 140 жінок з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та ХЕ, які були поділені на 3 клінічні групи залежно від причин та схем лікування безпліддя, а також 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя, які склали контрольну групу. Усім досліджуваним пацієнткам проводили оцінку результативності лікування безпліддя за показниками протоколів ЕКЗ.

Результати. У результаті стимуляції суперовуляції у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту за умови модифікованої схеми терапії вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявляються кількість фолікулів (на 165,98 %), отриманих ооцитів (на 164,25 %), кількість МІІ (на 137,82 %), МІ (на 302,60 %), GV (на 282,50 %) та deg (на 295,00), а також кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 раза), кількість незапліднених ооцитів (у 3,12 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (у 3,05 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (у 2,38 раза), вихід бластоцист (в 1,94 раза) та кількість клітин високого класу (в 2,17 раза).

Висновок. У пацієнок із СПКЯ та ХЕ застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає препарат інозитулу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день пренесення ембріонів, сприяє покращенню показників результативності протоколів ЕКЗ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне безпліддя; синдром полікістозних яєчників; хронічний ендометрит; PRP-терапія; індукція суперовуляції; прегравідарна терапія.

Попри розвиток сучасної медицини і вдосконалення методів діагностики та лікування, проблема безпліддя з роками не втрачає своєї актуальності й залишається однією із найважливіших медико-соціальних проблем в акушерстві, гінекології та репродуктології [8, 9]. Серед найчастіших причин ановуляторного безпліддя виокремлюють синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [4], що є гетерогенним мультифакторіальним ендокринним захворюванням та вражає 4–20 % жінок репродуктивного віку у всьому світі [19]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі виявлено понад 116 млн (3,4 %) жінок із СПКЯ [1]. Зниження репродуктивного потенціалу при СПКЯ пов'язують із негативним впливом на дозрівання ооцитів, ембріонів та порушенням функції ендометрія, а також наявністю коморбідних станів, що також впливають на фертильність [17]. Одним із найефективніших методів відновлення та збагачення репродуктивного потенціалу безплідних пар є застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [10]. Результати методик запліднення *in vitro* залежать від багатьох факторів [6, 7]. Визначальним є стан порожнини матки, а отже, запальні захворювання органів малого таза з в'яло прогресуючим

перебігом, а саме хронічний ендометрит (ХЕ), можна розглядати як один із факторів невдалих спроб імплантації та зниження ефективності циклів ЕКЗ [5, 12]. Інфекційно-запальна скомпроментованість ендометрія через хронічний ендометрит разом призводять до порушення процесів імплантації, невиношування вагітності та безпліддя. В останні роки вивчається значення прегравідарної терапії, а саме роль інозитулу у фертильності жінок із синдромом полікістозних яєчників, які потребують допоміжних репродуктивних технологій, і його позитивний вплив в комбінації з альфа-ліпоєвою кислотою на метаболічні та гормональні параметри, а також фолікулогенез і якість ембріонів. У свою чергу, поєднаний перебіг синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту, що характеризується негативним впливом на імплантацію перенесених ембріонів під час циклів ЕКЗ/ICSI за рахунок запалення, вимагає не лише додаткових методів корекції, а й модифікації вже існуючих схем терапії. Науковці накопичили дані про сучасні потенційні методи покращення результативності протоколів ДРТ за рахунок введення ліпідних емульсій [14] та автоплазми, збагаченої тромбоцитами [3, 18], а прегравідарна підготовка із за-

© С. В. Хміль, А. С. Хміль Досвальд, М. С. Хміль, Л. М. Маланчук, С. М. Геряк, І. В. Корда, Н. І. Багній, 2022

стосуванням комбінації інозитулу [11, 13, 16] та альфа-ліпоєвої кислоти [2, 20], за їх дослідженнями, є багатообіцяючим терапевтичним підходом. Аналіз літературних джерел вказує на відсутність єдиної ефективної терапії безпліддя [15]. На даний момент дослідження триває й оцінюється динаміка показників гемодинаміки матки та сприйнятливості ендометрія у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту в умовах ДРТ.

Мета роботи: проаналізувати вплив різних схем медикаментозної терапії на клінічні результати лікування безпліддя в жінок із СПКЯ та хронічним ендометритом у протоколах екстракорпорального запліднення.

Матеріали і методи. Клінічне обстеження було проведено на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України та медичного центру «Клініка професора С. Хміля». Проведено обстеження 140 пацієток з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Пацієнтки були розділені на три клінічні групи залежно від схеми лікування безпліддя. Першу клінічну групу склали 43 жінки (30,71 %) з ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтермінований перенос ембріонів у кріоциклах через 2–4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі. Другу клінічну групу склали 62 жінки (44,29 %) з ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС, протягом 2 місяців, та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом з інозитолом «FT 500 Plus» 1 пакетик 1 раз на добу та препарат Pelvidol (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньотерапевтичних дозах 1 таблетка 1 раз на добу протягом 2–4 місяців. Ці препарати використовували з метою прегравадарної підготовки в протоколах КОС та в комплексі лікування хронічного ендометриту. Пацієнткам було зроблено відтермінований кріоперенос, попередньо 2–4 місяці проводили лікування хронічного ендометриту за модифікованою нами схемою, яка додатково включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія, а також проводили інфузію ліпофундину – на 2–3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол проводили із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі. Контрольну групу (25,0 %) склали 35 пацієток із безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором. У всіх трьох групах жінок контролювану оваріальну стимуляцію суперовуляції здійснювали за допомогою реккомбінантного ФСГ («Пурегон») з 2–3 дня менструального циклу до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули \geq 18 мм). Залежно від реакції яєчників на стимуляцію на 5–7 день

протоколу стимуляції при розмірах фолікулів, які досягали 14–15 мм, пацієнткам призначали щоденно антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ «Оргалутран» по 0,25 мг). Як тригер овуляції використовували хоріонічний гонадотропін («Овітрель»). Аспірацію ооцитів проводили через 36 год після введення тригера овуляції. Під контролем вагінального датчика УЗД за допомогою спеціальної голки проводили аспірацію кожного фолікула. У ламінарній шафі під світловим мікроскопом оцінювали вміст фолікулярної рідини у чашках Петрі для виявлення кумулюсооцитних комплексів. Одразу виявлені ооцити переносили на живильне середовище та поміщали їх в інкубатор. В умовах IVF-лабораторії здійснювали запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів до стадії бластоцисти. Перед процедурою ICSI проводили оцінку ооцитів після денудації. Оцінювали мейотичний стан ооцитів (GV – незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу, MI – незрілий ооцит на стадії метафази першого мейотичного поділу, MII – зрілий ооцит на стадії метафази другого мейотичного поділу). Характеристику ооцитів у циклах IVF/ICSI здійснювали за морфологічними параметрами: оцінка прозорої оболонки (zona pellucida), якості характеристики перивітелінового простору, стану полярного тіла, змін у величині та формі самого ооцита. Через 16–19 год після процедури ICSI оцінювали результати запліднення, показники дроблення на 3-тю добу та вихід бластоцист на 5–6-ту добу. Якісну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner. Під час циклу IVF/ICSI проводили морфологічну характеристику за такими параметрами, як: 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). 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 рівності дисперсій. Опис кількісних характеристик, які підпорядковувалися 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. Середній вік пацієток, включених у дослідження, коливався в межах 26–36 років. Розподіл пацієток за соціальним статусом не показав вірогідної різниці між групами. Більшість склада-

ли жінки робочих професій – 65 жінок (46,43 %), 54 жінки – службовці (38,57 %), а також 21 жінка – домогосподарки та тимчасово безробітні (15,00 %). При аналізі отриманих даних щодо місця проживання жінок у досліджуваних групах виявлено, що у групі стандартної терапії 23 жінки (53,49 %) були міськими жителями, а 20 жінок (46,51 %) – сільськими жителями, серед пацієнок групи модифікованої терапії, міськими жителями були 33 жінки (53,23 %), сільськими жителями – 29 жінок (46,77 %), тоді як у групі порівняння 20 жінок (57,14 %) – міські жителі, 15 жінок (42,86 %) – сільські жителі. Аналізуючи отримані дані щодо сімейного статусу в досліджуваних групах, виявлено, що у групі стандартної терапії була 21 жінка (48,84 %) із зареєстрованим шлюбом, 17 жінок (39,53 %) із незареєстрованим шлюбом та 5 жінок (11,63 %), які не перебували у шлюбі. Серед пацієнок групи модифікованої терапії було 29 жінок (46,77 %) із зареєстрованим шлюбом, 25 жінок (40,32 %) із незареєстрованим шлюбом та 8 жінок (12,91 %), які не перебували у шлюбі. У групі порівняння була 21 жінка (60,0 %) із зареєстрованим шлюбом, 10 жінок (28,57 %) із незареєстрованим шлюбом та 4 жінки (11,43 %), які не перебували у шлюбі. Тривалість безпліддя у жінок з діагностованим безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу, яким проводили стандартну терапію, становила (6,00±3,29) року, і вірогідно не відрізнялася від тривалості безпліддя пацієнтів із СПКЯ та хронічним ендометритом, яким застосовували модифіковану терапію, ((5,84±3,56) року, $p=0,971$), а також групи порівняння ((5,34±3,69) року, $p=0,690$).

Аналіз розподілу пацієнок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом за формою безпліддя показав практично однакову частоту первинного безпліддя у першій та другій досліджуваних групах (відповідно, 27,91 % та 24,19 %) і вторинного безпліддя (відповідно, 72,09 % та 75,81 %), що статистично значимо не відрізнялося від результатів групи порівняння.

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу за умови стандартного лікування вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 172,34 %), кількість отриманих ооцитів (на 151,65 %), кількість МІІ (зрілі ооцити) (на 121,54 %), МІ (незрілі форми ооцитів) (1,67±0,99), GV (глибоко незрілі ооцити) (на 317,50 %) та deg (дегенеративні ооцити) (на 365,00 %). Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та ХЕ за умови модифікованої схеми терапії, зокрема, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів (на 165,98 %), кількість отриманих ооцитів (на 164,60 %), кількість МІІ (на 137,82 %), МІ (на 302,60 %), GV (на 282,50 %) та deg (на 295,00 %). Варто відмітити, що дані 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 вища на 26,39 % стосовно досліджуваного показника в першій групі та на 13,60 % – у групі порівняння (табл. 1).

Таблиця 1. Показники протоколу стимуляції пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу залежно від схеми лікування (Mean ± SD)

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група контролю (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 МІІ (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 МІ (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	$p_{1-2} = 0,715$; $p_{1-3} < 0,001^*$; $p_{2-3} < 0,001^*$

Показник	Перша група (n=43), стандартна схема лікування	Друга група (n=62), модифікована схема лікування	Третя група контролю (n=35), чоловічий фактор безпліддя	Тест Тьюкі
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.

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) (у 2,15 раза), кількість незапліднених ооцитів (у 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 заплід-

нених клітин нормальної форми (в 2,30 раза), кількість незапліднених ооцитів (у 3,12 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (у 3,05 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN) (у 2,38 раза), вихід бластоцист (в 1,94 раза) та кількість клітин високого класу (в 2,17 раза) стосовно показників групи порівняння. Варто відмітити, що при зіставленні у пацієнок досліджуваних груп показники не залежали від проведеного лікування (табл. 2).

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
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.

Висновки

У пацієнок із СПКЯ та ХЕ застосування стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає препарат інозитолу та альфа-ліпоєвої кислоти в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину в день пренесення ембріонів, сприяє покращенню показників результативності протоколів ЕКЗ. У результаті стимуляції супервуляції у пацієнок із безпліддям на тлі СПКЯ та

хронічного ендометриту за умови модифікованої схеми терапії вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявляються кількість фолікулів (на 165,98 %), отриманих ооцитів (на 164,25 %), кількість MII (на 137,82 %), MI (на 302,60 %), GV (на 282,50 %) та deg (на 295,00), а також кількість запліднених клітин нормальної форми (в 2,30 раза), кількість незапліднених ооцитів (у 3,12 раза), кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN) (у 3,05 раза), кількість ооцитів, які

ненормально запліднилися (ЗРН) (у 2,38 раза), вихід бластоцист (в 1,94 раза) та кількість клітин високого класу (в 2,17 раза).

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть бути використані для по-

дальшого вдосконалення методик лікування безпліддя в жінок, хворих на СПКЯ у поєднанні з ХЕ при коморбідності описаних патологій.

Список літератури

1. *A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)* / S. Siddiqui, S. Mateen, R. Ahmad, S. Moin // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2022. – Vol. 39 (11). – P. 2439–2473. DOI 10.1007/s10815-022-02625-7. PMID: 36190593; PMCID: PMC9723082.
2. *α -Lipoic Acid and its Role on Female Reproduction* / F. Di Nicuolo, R. Castellani, C. Ticconi [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2021. – Vol. 22 (11). – P. 767–774. DOI 10.2174/1389203722666211029102417. PMID: 34719371.
3. *A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine* / F. I. Sharara, L. L. Lelea, S. Rahman [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2021. – Vol. 38 (5). – P. 1003–1012. DOI 10.1007/s10815-021-02146-9. PMID: 33723748; PMCID: PMC8190208.
4. *Cunha A. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review* / A. Cunha, A. M. Póvoa // *Porto Biomed. J.* – 2021. – Vol. 6 (1). DOI 10.1097/j.pbj.000000000000116. PMID: 33532657; PMCID: PMC7846416.
5. *Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure* / Y. Li, S. Yu, C. Huang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 113 (1). – P. 187–196. DOI 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001. PMID: 31718829.
6. *Factors Associated with In Vitro Fertilization Live Birth Outcome: A Comparison of Different Classification Methods* / P. Amini, F. Ramezanali, M. Parchehbaf-Kashani [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 15 (2). – P. 128–134. DOI 10.22074/IJFS.2020.134582. PMID: 33687166; PMCID: PMC8052806.
7. *Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization* / R. Dabbagh Rezaeiyeh, A. Mehrara, A. Mohammad Ali Pour [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 16 (2). – P. 76–84. DOI 10.22074/IJFS.2021.531672.1134. PMID: 35639653; PMCID: PMC9108295.
8. *Infertility Stigma: A Qualitative Study on Feelings and Experiences of Infertile Women* / M. Taebi, N. Kariman, A. Montazeri, H. A. Majd // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 15 (3). – P. 189–196. DOI 10.22074/IJFS.2021.139093.1039. PMID: 34155865; PMCID: PMC8233927.
9. *Infertility-why the silence?* // *The Lancet Glob. Health.* – 2022. – Vol. 10 (6). DOI 10.1016/S2214-109X(22)00215-7. PMID: 35561706.
10. *Inhorn M. C. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century* / M. C. Inhorn, P. Patrizio // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21 (4). – P. 411–426. DOI 10.1093/humupd/dmv016. PMID: 25801630.
11. *Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS* / A. Wojciechowska, A. Osowski, M. Jóźwik [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (22). DOI 10.3390/ijms20225787. PMID: 31752081; PMCID: PMC6888190.
12. *Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure* / P. Chen, P. Chen, Y. Guo [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. DOI 10.3389/fimmu.2021.748447. PMID: 34671363; PMCID: PMC8521098.
13. *Kamenov Z. Inositols in PCOS* / Z. Kamenov, A. Gateva // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25 (23). DOI 10.3390/molecules25235566. PMID: 33260918; PMCID: PMC7729761.
14. *Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity* / P. R. B. C. Canella, R. Barini, P. O. Carvalho, D. S. Razolli // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25 (5). – P. 2290–2296. DOI 10.1111/jcmm.16257. PMID: 33544456; PMCID: PMC7933936.
15. *Mosalanejad L. Barriers to infertility treatment: an integrated study* / L. Mosalanejad, N. Parandavar, S. Abdollahifard // *Glob. J. Health Sci.* – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 181–191. DOI 10.5539/gjhs.v6n1p181. PMID: 24373278; PMCID: PMC4825254.
16. *Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance* / Z. Kamenov, G. Kolarov, A. Gateva [et al.] // *Gynecological Endocrinology.* – 2015. – Vol. 31 (2). – P. 131–135.
17. *Palomba S. Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper* // *Human Reproduction.* – 2021. – Vol. 36 (9). – P. 2421–2428.
18. *Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis* / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, N. Nitsos [et al.] // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33 (2). – P. 515–521. DOI 10.21873/invivo.11504. PMID: 30804135; PMCID: PMC6506282.
19. *The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review* / R. Deswal, V. Narwal, A. Dang, C. S. Pundir // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 13 (4). – P. 261–271. DOI 10.4103/jhrs.JHRS_95_18. PMID: 33627974; PMCID: PMC7879843.
20. *The role of alpha lipoic acid in female and male infertility: a systematic review* / C. Di Tucci, G. Galati, G. Mattei [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 37 (6). – P. 497–505. DOI 10.1080/09513590.2020.1843619. PMID: 33345661.

References

1. Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Assist. Reprod. Genet.*, 39(11), 2439-2473. DOI 10.1007/s10815-022-02625-7. PMID: 36190593; PMCID: PMC9723082.
2. Di Nicuolo, F., Castellani, R., Ticconi, C., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Di, Simone, N. (2021). α -Lipoic Acid and its Role on Female Reproduction. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 22(11), 767-774. DOI 10.2174/138920372266621102910241. PMID: 34719371.
3. Sharara, F.I., Lelea, L.L., Rahman, S., Klebanoff, J.S., & Moawad, G.N. (2021). A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 38(5), 1003-1012. DOI 10.1007/s10815-021-02146-9. PMID: 33723748; PMCID: PMC8190208.
4. Cunha, A., & Póvoa, A.M. (2021). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomed. J.*, 6(1). DOI 10.1097/j.pbj.0000000000000116. PMID: 33532657; PMCID: PMC7846416.
5. Li, Y., Yu, S., Huang, C., Lian, R., Chen, C., Liu, S., ... Zeng, Y. (2020). Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil. Steril.*, 113(1), 187-196. DOI 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001. PMID: 31718829.
6. Amini, P., Ramezani, F., Parchehbaf-Kashani, M., Maroufizadeh, S., Omani-Samani, R., & Ghaheri, A. (2021). Factors Associated with In Vitro Fertilization Live Birth Outcome: A Comparison of Different Classification Methods. *Int. J. Fertil. Steril.*, 15(2), 128-134. DOI 10.22074/IJFS.2020.134582. PMID: 33687166; PMCID: PMC8052806.
7. Dabbagh Rezaei, R., Mehrara, A., Mohammad Ali Pour, A., Fallahi, J., & Forouhari, S. (2022). Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization. *Int. J. Fertil. Steril.*, 16(2), 76-84. DOI 10.22074/IJFS.2021.531672.1134. PMID: 35639653; PMCID: PMC9108295.
8. Taebi, M., Kariman, N., Montazeri, A., & Majd, H.A. (2021). Infertility Stigma: A Qualitative Study on Feelings and Experiences of Infertile Women. *Int. J. Fertil. Steril.*, 15(3), 189-196. DOI 10.22074/IJFS.2021.139093.1039. PMID: 34155865; PMCID: PMC8233927.
9. (2022). Infertility-why the silence? *The Lancet Glob. Health*, 10(6). DOI 10.1016/S2214-109X(22)00215-7. PMID: 35561706.
10. Inhorn, M.C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum. Reprod. Update*, 21(4), 411-426. DOI 10.1093/humupd/dmv016. PMID: 25801630.
11. Wojciechowska, A., Osowski, A., Jóźwik, M., Górecki, R., Rynkiewicz, A., & Wojtkiewicz, J. (2019). Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(22). DOI 10.3390/ijms20225787. PMID: 31752081; PMCID: PMC6888190.
12. Chen, P., Chen, P., Guo, Y., Fang, C., & Li, T. (2021). Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front. Immunol.*, 12. DOI 10.3389/fimmu.2021.748447. PMID: 34671363; PMCID: PMC8521098.
13. Kamenov, Z., & Gateva, A. (2020). Inositols in PCOS. *Molecules*, 25(23). DOI 10.3390/molecules25235566. PMID: 33260918; PMCID: PMC7729761.
14. Canella, P.R.B.C., Barini, R., Carvalho, P.O., & Razolli, D.S. (2021). Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity. *J. Cell. Mol. Med.*, 25(5), 2290-2296. DOI 10.1111/jcmm.16257. PMID: 33544456; PMCID: PMC7933936.
15. Mosalanejad, L., Parandavar, N., & Abdollahifard, S. (2013). Barriers to infertility treatment: an integrated study. *Glob. J. Health Sci.*, 6(1), 181-191. DOI 10.5539/gjhs.v6n1p181. PMID: 24373278; PMCID: PMC4825254.
16. Kamenov, Z., Kolarov, G., Gateva, A., Carlomagno, G., & Genazzani, A.D. (2015). Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*, 31(2), 131-135.
17. Palomba, S. (2021). Is fertility reduced in ovulatory women with polycystic ovary syndrome? An opinion paper. *Human Reproduction*, 36(9), 2421-2428.
18. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Lazaros, L., Rapani, A., Pantou, A., ... Pantos, K. (2019). Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo*, 33(2), 515-521. DOI 10.21873/in vivo.11504. PMID: 30804135; PMCID: PMC6506282.
19. Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C.S. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 13(4), 261-271. DOI 10.4103/jhrs.JHRS_95_18. PMID: 33627974; PMCID: PMC7879843.
20. Di Tucci, C., Galati, G., Mattei, G., Bonanni, V., Capri, O., D'Amelio, R., ... Benedetti Panici, P. (2021). The role of alpha lipoic acid in female and male infertility: a systematic review. *Gynecol. Endocrinol.*, 37(6), 497-505. DOI 10.1080/09513590.2020.1843619. PMID: 33345661.

CLINICAL RESULTS IN WOMEN WITH INFERTILITY DUE TO PCOS AND CHRONIC ENDOMETRITIS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

S. V. Khmil^{1,2}, A. S. Khmil Dosvald², M. S. Khmil², L. M. Malanchuk¹, S. M. Heriak¹, I. V. Korda¹, N. I. Bahniy¹

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Medical Center "Professor Stefan Khmil's Clinic", Ternopil, Ukraine

Purpose: to analyze the effect of different treatment regimens on the clinical results of infertility treatment in women with PCOS and chronic endometritis *in vitro* fertilization protocols.

Materials and Methods. The study involved 140 women with endocrine infertility against the background of PCOS and chronic endometritis, who were divided into three 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 assessed for the effectiveness of infertility treatment according to the parameters of the IVF protocols.

Results. As a result of stimulation of superovulation in patients with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis, in case of modified therapy scheme, the number of follicles (by 165.98 %), received oocytes (by 164.25 %), the number of MII's are probably higher than in the comparison group (by 137.82 %), the number of MI (by 302.60 %), the number of GV (by 282.50 %) and the number of deg (by 295.00), as well as the number of fertilized cells of normal shape (by 2.30 times), number of unfertilized oocytes (3.12 times), number of abnormally fertilized oocytes (1PN) (3.05 times), number of abnormally fertilized oocytes (3PN) (2.38 times), blastocyst yield (by 1.94 times) and the number of high-class cells (by 2.17 times).

Conclusion. In patients with PCOS and chronic endometritis, the use of modified scheme therapy, which includes the f inositol and alpha-lipoic acid in pregravid pre-treatment, PRP-therapy of the uterine cavity and infusion of lipofundin on the day of embryo transfer, helps to improve the results of IVF protocols.

KEY WORDS: infertility; assisted reproductive technologies; in vitro fertilization; polycystic ovary syndrome; chronic endometritis; PRP therapy; induction of ovulation; pregravid therapy.

Рукопис надійшов до редакції 14.11.2022 р.

Відомості про авторів:

Хміль Стефан Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, директор, за-сновник Медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля».

Хміль Досвальд Анна Стефанівна – кандидатка медичних наук, лікарка акушерка-гінекологиня, репродуктологиня Медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля».

Хміль Марія Стефанівна – кандидатка медичних наук, лікарка акушерка-гінекологиня, репродуктологиня Медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля».

Маланчук Лариса Михайлівна – докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Геряк Світлана Миколаївна – докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.

Корда Інна Володимирівна – кандидатка медичних наук, доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.

Багній Наталія Іванівна – кандидатка медичних наук, доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 52-38-81.