

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРОТКИХ ПРОТОКОЛІВ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

©А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук

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

РЕЗЮМЕ. Орієнтовно 80–90 % жінок із ановуляцією, які звертаються в клініку, мають СПКЯ. За різними даними, хронічний ендометрит розпізнається від дуже низької до дуже високої частоти, зокрема, у 2,8 % – 67,6 % пацієнтів із безпліддям та невдалою імплантацією, що обґрунтовує доцільність вивчення особливостей безпліддя на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу.

Мета – вивчити особливості оогенезу, запліднення, настання вагітностей в програмах ЕКЗ у пацієнток із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та на тлі коморбідності синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриу.

Матеріали та методи. Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 110 жінок із ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та коморбідністю СПКЯ і хронічного ендометриу, а також 30 жінок, які склали контрольну групу. Пацієнтки були поділені на 3 групи. Першу дослідну групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ, другу – 58 жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриу (в цю групу були включені пацієнтки із невдалими спробами ЕКЗ та/або вагітністю, яка перервалася на ранніх термінах), а також 30 пацієнток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором, які склали групу порівняння (контроль).

Нами проведено порівняльний аналіз загальноклінічних показників пацієнток з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та коморбідністю СПКЯ і хронічного ендометриу. Проаналізовано отримані результати ефективності коротких протоколів ЕКЗ з антагоністом ГнРГ у цих пацієнток, такі як характеристика фолікулогенезу, отриманих ооцитів та ембріонів, клінічні результати настання вагітності та пологів.

Результати. На основі проведеного ретроспективного аналізу оперативних втручань у пацієнток із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриу виявлено у більшій кількості жінок вишкрібання стінок порожнини матки у 24,14 % та ВМС у 20,69 % в анамнезі, що могло бути одним із причинних факторів виникнення хронічного ендометриу. При оцінці результатів стимуляції суперовуляції виявлено більшу тривалість днів стимуляції, вищу загальну дозу гонадотропінів, меншу кількість виходу бластоцист, а також нижчий відсоток настання вагітності. Це дозволило в подальшому визначити пріоритетні методи підготовки пацієнток дослідних груп до кріопротоколу з метою реалізації їх репродуктивної функції.

Висновки. У пацієнток із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриу, у порівнянні з групою жінок із безпліддям на тлі СПКЯ, для стимуляції суперовуляції необхідна вища загальна доза рФСГ, тривалість введення антагоніста ГнРГ, тривалість КОС та достовірно нижча кількість отриманих ооцитів, запліднених яйцеклітин та бластоцист, а також нижчий відсоток настання вагітності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; синдром полікістозних яєчників; хронічний ендометрит; запальні захворювання сечостатевої системи; контрольована оваріальна стимуляція.

Вступ. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), головним чином запліднення *in vitro* (IVF) або інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ICSI), є третьою лінією лікування при СПКЯ після модифікації способу життя та медикаментозної індукції овуляції [1]. Жінок із СПКЯ, як правило, важче стимулювати за допомогою контрольованої овуляторної стимуляції. У пацієнток 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 [2–9]. Незважаючи на все це, рівень живонародження після ДРТ у жінок із СПКЯ зіставний з показниками у жінок з ендометріозом, нез'ясованим безпліддям або безпліддям з чоловічим фактором [10, 11].

Жінки із СПКЯ, які потребують IVF та ICSI, мають значно підвищений ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) через надмірну відповідь на стимуляцію ФСГ. Тому виникає запитання, якому протоколу слід надавати перевагу. Рядом досліджень зроблено висновок про те, що антагоністи ГнРГ та тригер агоніст ГнРГ знижують частоту СГЯ, порівняно із протоколами з агоністом, але не приводять до різниці в частоті живонародження та частоті клінічної вагітності [12–14].

Також варто зазначити, що для досягнення позитивного результату важливою складовою є рецептивність ендометрія. Одним із найчастіших захворювань у жінок із патологією порожнини матки є хронічний ендометрит. Порушення функції ендометрія у таких випадках може виникати внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, діагностичних чи лікуваль-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

них маніпуляцій та операцій, під час яких може травмуватися базальний шар ендометрія, гормональний дисбаланс, що спровокує появу зон з «німою» рецептивністю. Хронічний ендометрит у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ характеризується зниженням експресії рецепторів до прогестерону і більш вираженою лімфоїдною інфільтрацією ендометрія, ніж при ХЕ у пацієнток без СПКЯ [15]. Для сучасної репродуктивної медицини відновлення імплантаційної здатності ендометрія є найбільш важливою проблемою. Саме тому актуальною темою залишається вивчення безпліддя на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту.

Мета – вивчити особливості оогенезу, запліднення, настання вагітностей в програмах ЕКЗ у пацієнток із ендокринним безпліддям на фоні СПКЯ та на тлі коморбідності синдрому полікістозних яєчників і хронічного ендометриту.

Матеріал і методи дослідження. Зроблено ретроспективний аналіз медичних карт 110 жінок із ендокринним безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриту, а також 30 жінок, які склали контрольну групу. Пацієнтки були поділені на 3 групи. Першу дослідну групу склали 52 жінки з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ, другу – 58 жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та хронічного ендометриту (в цю групу були включені пацієнтки із невдалими спробами ЕКЗ та/або вагітністю, яка перервалася на ранніх термінах), а також 30 пацієнток з безпліддям, пов'язаним із чоловічим фактором, які склали групу порівняння (контроль).

У протоколі КОС ультразвукове дослідження малого таза проводили усім пацієнткам при первинному та кожному наступному їх прийомі. Як критерій зрілості фолікулів розцінювали досягнення їх розміру ≥ 18 мм, що вважали підставою для призначення тригера овуляції. В умовах операційної під контролем трансвагінального датчика проводили пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини через 36 год після введення тригера овуляції. У ламінарній шафі під світловим мікроскопом оцінювали вміст фолікулярної рідини у чашках Петрі з метою виявлення кумулюсоцитних комплексів. Виявлені ооцити одразу переносили на живильне середовище, після чого їх поміщали в інкубатор.

Зрілість яйцеклітин оцінювали перед заплідненням, яке проводили методом IVF та ICSI: GV, MI, MII. Через 16–19 год після IVF та ICSI оцінювали ефективність запліднення, частоту запліднення вираховували як відношення зигот із двома пронуклеусами до загального числа зигот. Якість ембріонів оцінювали через 48, 96, 120 годин після запліднення. При цьому враховували показники швидкості дроблення ембріонів, симетричність

бластомерів, кількість ядер і ступінь цитоплазматичної фрагментації. На основі морфологічної характеристики ембріони класифікували на 4 групи.

Результати й обговорення. Серед пацієнток із безпліддям, включених у дослідження, більшість склали жінки робочих професій – 62 жінки (44,29 %), 55 жінок – службовці (39,28 %), а також 23 жінки – домогосподарки та тимчасово безробітні (16,43 %). Варто зазначити, що в кожній групі були пацієнтки різного соціального статусу, вірогідної різниці між групами не виявлено. Аналізуючи отримані дані щодо місця проживання жінок у дослідних групах виявлено, що серед пацієнток із синдромом полікістозних яєчників 22 жінки (42,31 %) були міськими, а 30 жінок (57,69 %) – сільськими жителями, серед пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом міськими жителями були 30 жінок (51,72 %), сільськими – 28 жінок (48,28 %), тоді як у групі порівняння 18 жінок (60 %) – міські жителі, 12 жінок (40 %) – сільські жителі. Аналізуючи отримані дані щодо сімейного статусу в обстежених досліджуваних групах виявлено, що у групі пацієнток із СПКЯ було 39 жінок (75,0 %) із зареєстрованим шлюбом, 9 жінок (17,31 %) із незареєстрованим шлюбом та 4 жінки (7,69 %), які не перебували у шлюбі. Серед пацієнток з СПКЯ та хронічним ендометритом було 34 жінки (58,62 %) із зареєстрованим шлюбом, 17 жінок (29,31 %) із незареєстрованим шлюбом та 7 жінок (12,07 %) які не перебували у шлюбі. У групі порівняння було 23 жінки (76,67 %) із зареєстрованим шлюбом, 7 жінок (26,33 %) із незареєстрованим шлюбом. Отже, у групі пацієнток із коморбідністю СПКЯ та хронічним ендометритом була найбільша кількість жінок, які перебували в незареєстрованому шлюбі та які не перебували у шлюбі, порівняно з групою жінок із СПКЯ та контрольною групою пацієнток.

При аналізі частоти оперативних втручань у жінок досліджуваних груп і групи порівняння встановлено, що у структурі оперативних втручань у групі пацієнток із СПКЯ найчастіше зафіксовані гістероскопії – 9 жінок (17,31 %), а також ВМС – 8 жінок (15,38 %) та лапароскопії – 8 жінок (15,38 %). У пацієнток із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту найчастіше були вишкрібання стінок порожнини матки – 14 жінок (24,14 %), ВМС – 12 жінок (20,69 %), лапароскопії – 11 жінок (18,97 %) та гістероскопії – 10 жінок (17,24 %) в анамнезі. Найменша кількість лапаротомій та вакуум-аспірацій плідного яйця зареєстрована в анамнезі жінок як дослідних груп, так і групи порівняння (рис. 1).

У жінок із безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, які були включені у дослідження, виявлено попередні спроби індукції овуляції клос-

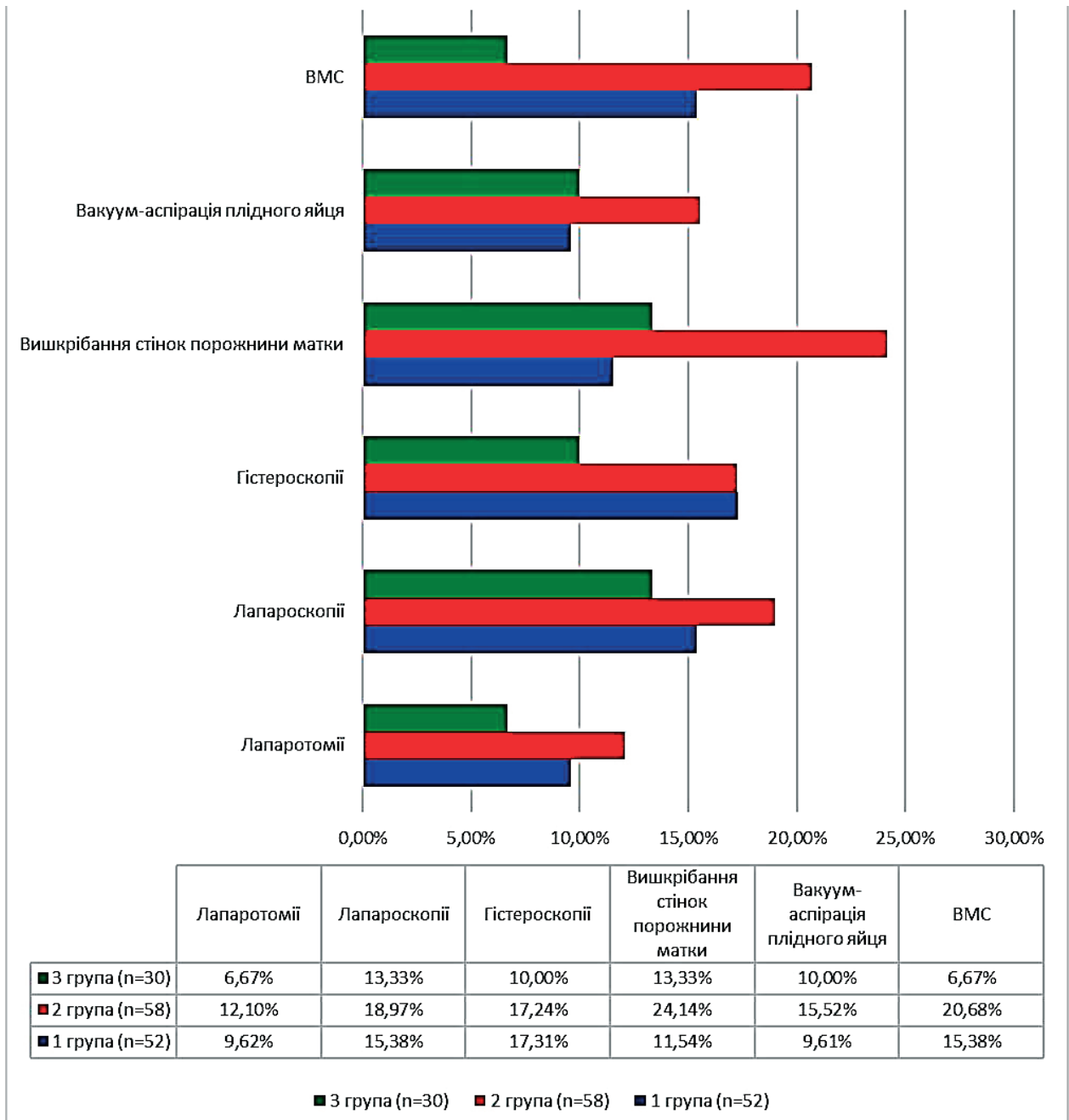


Рис. 1. Частота оперативних втручань у пацієнок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриу.

тилбегітом, внутрішньоматковій інсемінації та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) в анамнезі. Так, жінкам із СПКЯ та поєднанням СПКЯ та хронічного ендометриу вірогідно частіше проводили індукцію овуляції клостилбегітом, стосовно групи порівняння. Найменше число внутрішньоматкових інсемінацій в анамнезі зафіксовано у жінок із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриу, тоді як частота ЕКЗ не залежала від етіологічної причини безпліддя (табл. 1). Дані Kowalska та співавт. вказують також на те, що у хворих на СПКЯ

консервативна терапія із застосуванням стимуляторів фолікулогенезу виявляється достатньо ефективною у 50–60 % випадків, навіть до 80 % [16].

При структурній характеристиці методів ДРТ встановлено переважання у досліджуваних групах із СПКЯ та коморбідністю СПКЯ і хронічного ендометриу методу ICSI (відповідно 92,31 % та 89,66 %) та криоембріотрансферу (в обох групах 100 %) з ембріотрансфером 2-ох ембріонів (відповідно 65,38 % та 70,69 %). Варто зазначити, що такі ж методи ДРТ переважали у групі порівняння,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
Таблиця 1. Розподіл пацієток із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриду за кількістю проведених методів допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	p
Індукція овуляції клостилбегітом в анамнезі	2,98±1,45	2,16±1,45	1,63±1,63	p ₁₋₂ =0,010*; p ₁₋₃ <0,001*; p ₂₋₃ =0,264
ВМІ (внутрішньоматкова інсемінація) в анамнезі	1,15±1,36	0,57±0,984	1,30±1,49	p ₁₋₂ =0,035*; p ₁₋₃ =0,864; p ₂₋₃ =0,023*
ЕКЗ (екстракорпоральне запліднення) в анамнезі	0,62±0,69	0,74±0,76	0,77±0,82	p ₁₋₂ =0,652; p ₁₋₃ =0,652; p ₂₋₃ =0,988

Примітка. * – статистично достовірні результати.

що зіставно з результатами дослідження Okoń та співавт. [17].

Аналіз методів ДРТ залежно від віку пацієток показав, що IVF проводили жінкам віком 30–34 роки, як в дослідних групах, так і в групі порівняння. Застосування методів ICSI та криоембріотрансферу не залежали від віку пацієток, а також патології, що призводила до безпліддя. Метод TESA застосовували найчастіше пацієткам групи порівняння з чоловічим фактором безпліддя у віці понад 30 років. У віці 25–29 років у пацієток із безпліддям на тлі СПКЯ, а також СПКЯ та хронічного ендометриду в однаковій мірі здійснювали ембріотрансфер 1 або 2 ембріонів, тоді як у жінок 30 років і старше перевага надавалася ембріотрансферу 2 ембріонів. Така ж тенденція відмічена у групі порівняння.

При оцінці результатів стимуляції суперовуляції у пацієток дослідних груп виявлено вірогід-

но вищу тривалість стимуляції овуляції у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічного ендометриду – (10,64±1,15), стосовно групи з СПКЯ (10,13±1,17). При цьому як початкова доза рФСГ, так і загальна доза гонадотропінів у пацієток дослідних груп не залежала від коморбідності СПКЯ та хронічного ендометриду, а також статистично не відрізнялася від групи порівняння (табл. 2). Варто зазначити, що тривалість введення ант-ГнРГ була найбільшою у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічного ендометриду (5,24±0,68) і вірогідно відрізнялася від тривалості його введення у пацієток із СПКЯ (4,83±0,58) (p=0,001) та у групі порівняння (4,63±0,49) (p<0,001).

Встановлено вірогідно вищу товщину ендометрія у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічний ендометрит (12,22±2,30), стосовно даних групи з СПКЯ (9,74±1,19) на 25,46 % та групи

Таблиця 2. Характеристика параметрів стимуляції суперовуляції у пацієнтів із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриду

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	Тест Тьюкі
Початкова доза рФСГ (МО)	208,65±48,73	214,22±55,63	198,33±39,90	p ₁₋₂ =0,830; p ₁₋₃ =0,641; p ₂₋₃ =0,335
Кількість днів стимуляції	10,13±1,17	10,64±1,15	10,47±0,90	p ₁₋₂ =0,046*; p ₁₋₃ =0,393; p ₂₋₃ =0,6772
Загальна доза гонадотропінів на стимуляцію	2147,12±647,92	2259,48±678,26	2200,17±367,14	p ₁₋₂ =0,603; p ₁₋₃ =0,925; p ₂₋₃ =0,903
Тривалість введення ант-ГнРГ "Оргалутран" 0,25 п/ш	4,83±0,58	5,24±0,68	4,63±0,49	p ₁₋₂ =0,001*; p ₁₋₃ =0,350; p ₂₋₃ <0,001*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення порівняння (10,03±0,95) на 21,83 %. У хворих із СПКЯ вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів – 31,71±7,54, кількість отриманих ооцитів – 25,25±7,09, кількість MII (зрілі ооцити) – 19,21±6,38, кількість MI (незрілі форми ооцитів) – 2,50±1,74, кількість GV (глибоко незрілі ооцити) – 1,56±0,96 та кількість deg (дегенеративні ооцити) – 1,98±1,70 (табл. 3).

Така ж тенденція відмічена у хворих на поєднаний перебіг СПКЯ та хронічний ендометрит, зокрема, вірогідно вищими, стосовно групи порівняння, виявлялися кількість фолікулів – 30,71±5,32, кількість отриманих ооцитів – 23,40±5,26, кількість MII – 16,62±4,46, кількість MI – 2,67±1,83, кількість GV – 1,93±1,52 та кількість deg – 2,09±1,41 (табл. 3).

Таблиця 3. Показники протоколу стимуляції у жінок з СПКЯ поєднаним з хронічним ендометритом (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=52), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	Тест Тьюкі
Товщина ендометрія в день введення тригера овуляції, мм	9,74±1,19	12,22±2,30	10,03±0,95	$p_{1-2}<0,001^*$; $p_{1-3}=0,743$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість фолікулів	31,71±7,54	30,71±5,32	11,90±2,70	$p_{1-2}=0,643$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість отриманих ооцитів	25,25±7,09	23,40±5,26	9,23±2,47	$p_{1-2}=0,194$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість MII (зрілі ооцити)	19,21±6,38	16,62±4,46	7,90±2,51	$p_{1-2}=0,018^*$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість MI (незрілі форми ооцитів)	2,50±1,74	2,67±1,83	0,70±0,65	$p_{1-2}=0,842$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість GV (глибоко незрілі ооцити)	1,56±0,96	1,93±1,52	0,30±0,53	$p_{1-2}=0,215$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість deg (дегенеративні ооцити)	1,98±1,70	2,09±1,41	0,30±0,65	$p_{1-2}=0,919$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$

Примітка. * – статистично достовірні результати.

При зіставленні показників протоколу стимуляції у жінок дослідних груп встановлено вірогідно вища кількість зрілих ооцитів при СПКЯ, стосовно групи з поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту ($p=0,018$) (табл. 3).

При аналізі особливостей запліднення встановлено, що у пацієток із СПКЯ вірогідно вищими були кількість усіх запліднених клітин (в 2,43 раза), кількість нормально запліднених клітин (2PN) (в 2,34 раза), кількість незапліднених ооцитів (в 5,32 раза), вихід бластоцист (в 1,91 раза) та кількість клітин високого класу (в 1,74 раза) стосовно показників групи порівняння. У пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту встановлено вірогідно вищу кількість усіх запліднених клітин (в 2,12 раза), кількість нормально запліднених клітин (в 1,95 раза), кількість незапліднених ооцитів (в 4,98 раза), вихід бластоцист (в 1,58 раза) та кількість клітин високого класу (в 1,45 раза) стосов-

но показників групи порівняння. Варто зазначити, що при зіставленні досліджуваних груп у пацієток із СПКЯ вірогідно вищими були кількість усіх запліднених клітин (на 14,76 %) та кількість нормально запліднених клітин (на 19,81 %) (табл. 4).

Аналіз кількості ооцитів у жінок досліджуваних груп стосовно групи порівняння показав вірогідні відмінності (табл. 5). Так, у групі пацієток із СПКЯ та поєднанням СПКЯ із хронічним ендометритом переважали жінки, в яких у результаті КОС отримано 21–30 ооцитів, тоді як у групі порівняння переважали жінки, в яких отримано 0–10 ооцитів. Варто зазначити, що практично в однакової кількості жінок отримано 11–20 ооцитів, зокрема, у 30,77 % хворих на СПКЯ, у 22,41 % – хворих на СПКЯ та хронічний ендометрит та у 23,33 % – у групі порівняння. Проведена КОС у пацієток із СПКЯ може приводити до отримання понад 40 ооцитів в межах до 10,72 % жінок.

Таблиця 4. Показники протоколу стимуляції у пацієнок із СПКЯ, поєднаним з хронічним ендометритом (Mean±SD)

Показник	Перша група (n=52), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ	Друга група (n=58), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ	Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)	Тест Тьюкі
Кількість усіх запліднених клітин	19,21±6,38	16,74±4,53	7,90±2,51	$p_{1-2}=0,026^*$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість нормально запліднених клітин (2PN)	16,21±5,82	13,53±4,10	6,93±2,52	$p_{1-2}=0,006^*$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість незапліднених ооцитів	2,50±1,13	2,34±0,89	0,47±0,51	$p_{1-2}=0,655$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (1PN)	0,29±0,78	0,31±0,57	0,30±0,47	$p_{1-2}=0,982$; $p_{1-3}=0,997$; $p_{2-3}=0,997$
Кількість ооцитів, які ненормально запліднилися (3PN)	0,44±1,07	0,59±0,97	0,23±0,43	$p_{1-2}=0,696$; $p_{1-3}=0,589$; $p_{2-3}=0,209$
Вихід бластоцист	8,92±3,80	7,38±3,95	4,67±2,40	$p_{1-2}=0,065$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}<0,001^*$
Кількість бластоцист високого класу	6,96±3,46	5,79±3,53	4,00±2,24	$p_{1-2}=0,148$; $p_{1-3}<0,001^*$; $p_{2-3}=0,039^*$

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 5. Розподіл пацієнок із СПКЯ, поєднаним із хронічним ендометритом, залежно від кількості отриманих ооцитів

Кількість отриманих ооцитів	Перша група (n=52), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієнтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		χ^2, p
	n	% (25 % ДІ)	n	% (25 % ДІ)	n	% (25 % ДІ)	
0–10 ооцитів	0	0	0	0	23	76,67 (48,60; 100,00)	$\chi^2=116,92$; $p<0,001^*$
11–20 ооцитів	16	30,77 (17,60; 49,97)	13	22,41 (11,93; 38,33)	7	23,33 (9,38; 48,08)	
21–30 ооцитів	22	42,31 (26,51; 64,05)	39	67,24 (47,82; 91,92)	0	0	
31–40 ооцитів	13	25,00 (13,31; 42,75)	6	10,34 (3,80; 22,52)	0	0	
Більше 40 ооцитів	1	1,92 (0,01; 10,72)	0	0	0	0	

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Результативність ЕКЗ оцінювали за рядом показників. Відомо, що для успішного настання вагітності необхідна одночасна присутність двох факторів: морфологічно та генетично повноцінного ембріона та ендометрія з високим імплантаційним потенціалом [18]. При зіставленні даних у досліджуваних групах, а також стосовно групи порівняння, вірогідно не відрізнялися частота настання вагітностей, кількість досягнутих клінічних вагітностей, в тому числі багатоплідних вагітностей. Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієн-

джуваних групах, а також стосовно групи порівняння, вірогідно не відрізнялися частота настання вагітностей, кількість досягнутих клінічних вагітностей, в тому числі багатоплідних вагітностей. Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієн-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
ток із коморбідним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту, зокрема, у 100,0 % жінок. Варто зазначити, що частота пологів за умови досягнутих клінічних вагітностей при СПКЯ у відсотковому значенні була зіставна з показником групи порів-

няння, тоді як при поєднанні СПКЯ та хронічного ендометриту пологи не наставали в результаті переривання на ранніх термінах вагітності, що стало одним з критеріїв, на основі якого була сформована дана досліджувана група (табл. 6).

Таблиця 6. Характеристика пацієток із СПКЯ, поєднаним із хронічним ендометритом, залежно від результатів вагітності

Показник	Перша група (n=52), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ		Друга група (n=58), пацієтки із безпліддям на тлі СПКЯ та ХЕ		Третя група (n=30), чоловічий фактор безпліддя (група порівняння)		x ² , p
	n	%	n	%	n	%	
Вагітність	29	55,77 (37,35; 80,09)	23	39,66 (25,14; 59,50)	17	56,67 (33,01; 90,73)	x ² =3,68; p=0,159
Клінічні вагітності	24	46,15 (29,57; 68,67)	16	27,59 (15,77; 44,80)	14	46,67 (25,51; 78,30)	x ² =5,05; p=0,080
Багатоплідні вагітності	4	16,67 (4,54; 42,67)	2	12,50 (1,51; 45,15)	2	14,29 (1,73; 51,60)	x ² =0,14; p=0,934
Перервані вагітності	3	12,50 (2,58; 36,53)	16	100,00	2	14,29 (1,73; 51,60)	x ² =35,74; p<0,001*
Пологи	18	34,62 (20,52; 54,71)	0	0	12	40,00 (20,67; 69,87)	x ² =27,33; p<0,001*
Передчасні пологи	3	14,29 (2,95; 41,75)	0	0	1	8,33 (0,21; 46,43)	x ² =0,40; p=0,820

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Висновки. У пацієток із ендокринним безпліддям на фоні коморбідності СПКЯ і хронічного ендометриту, у порівнянні з групою жінок із безпліддям на тлі СПКЯ, для стимуляції суперовуляції необхідна вища загальна доза рФСГ, тривалість введення антагоніста ГнРГ, тривалість КОС та отримана достовірно нижча кількість ооцитів та бластоцист.

У пацієток із поєднаним перебігом СПКЯ та хронічного ендометриту вірогідно нижча кількість усіх запліднених клітин (16,74±4,53) та запліднених клітин нормальної форми (13,53±4,10) стосовно показників групи зі СПКЯ – 19,21±6,38 та 16,21±5,82 відповідно.

Встановлено найвищу частоту перерваних вагітностей серед досягнутих клінічних вагітностей у пацієток із коморбідністю СПКЯ та хронічного ендометриту, зокрема, у 100,0 % жінок. Варто зазна-

чити, що частота пологів за умови досягнутих клінічних вагітностей при СПКЯ у відсотковому значенні була зіставна з показником групи порівняння, тоді як при поєднанні СПКЯ та хронічного ендометриту пологи не наставали в результаті переривання на ранніх термінах вагітності, що стало одним з критеріїв, на основі якого була сформована дана досліджувана група.

Перспективи подальших досліджень. Проаналізувавши отримані результати ефективності коротких протоколів ЕКЗ з антагоністом ГнРГ у пацієток, такі як характеристика фолікулогенезу, отриманих ооцитів та ембріонів, клінічні результати настання вагітності та пологів, нам вдалось визначити пріоритетні методи підготовки пацієток досліджуваних груп до кріопротоколу з метою реалізації їх репродуктивної функції в подальшому.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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,

N. Raine-Fenning // Hum. Fertil. – 2013. – Vol. 16 (3). – P. 168–174.

3. 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.

4. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction / C. S. Siristatidis, N. Vrachnis, M. Creatsa [et

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 10. – CD006606.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study / J. Sigala, C. Sifer, D. Dewailly [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (1). – P. 112–118.

11. Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database /

J. E. Stern, M. B. Brown, E. Wantman [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – Vol. 30 (11). – P. 1445–1450.

12. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome / E. M. Heijnen, M. J. Eijkemans, E. G. Hughes [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – Vol. 12 (1). – P. 13–21.

13. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention / C. O. Nastri, D. M. Teixeira, R. M. Moroni [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45 (4). – P. 377–393.

14. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / M. Kollmann, W. P. Martins, M. L. S. Lima [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48 (6). – P. 709–718.

15. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Э. М. Шарифулин, И. А. Игумнов, О. В. Круско, А. В. Аталян, Л. В. Сутурина // *Acta biomedica scientifica.* – 2020. – Vol. 5(6). – P. 27–36.

16. Kowalska I. The influence of obesity on ovarian function. II. Plasma leptin concentration in women with polycystic ovary syndrome / I. Kowalska, M. Kinalski, S. Wolczynski // *J. Ginecol. Pol.* – 2016. – Vol. 70 (6). – P. 428–432.

17. Okohue J. E. Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility / J. E. Okohue, S. O. Onuh, J. I. Ikimalo // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 207–210.

18. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium / Y. Chang, J. Li, L. N. Wei [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98 (3). – P. e14062.

REFERENCES

1. Broekmans, F.J., Knauff, E.A., Valkenburg, O., Laven, J.S., Eijkemans, M.J., & Fauser, B.C. (2006). 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.*, 10, CD006606. DOI: 10.1002/14651858.CD006606.pub3.

5. 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 syn-

drome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(4), 1742–1747. DOI: 10.1210/jc.2002-021280.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Sigala, J., Sifer, C., Dewailly, D., Robin, G., Bruyneel, A., Ramdane, N., ..., & Decanter, C. (2015). Is polycys-

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- tic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertil. Steril.*, 103(1), 112-118. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.040.
11. Stern, J.E., Brown, M.B., Wantman, E., Kalra, S.K., & Luke, B. (2013). Live birth rates and birth outcomes by diagnosis using linked cycles from the SART CORS database. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 30(11), 1445-1450. DOI: 10.1007/s10815-013-0092-0.
12. Heijnen, E.M., Eijkemans, M.J., Hughes, E.G., Laven, J.S., Macklon, N.S., & Fauser, B.C. (2006). A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update.*, 12(1), 13-21. DOI: 10.1093/humupd/dmi036.
13. Nastri, C.O., Teixeira, D.M., Moroni, R.M., Leitao, V.M., & Martins, W.P. (2015). Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 45(4), 377-393. DOI: 10.1002/uog.14684.
14. Kollmann, M., Martins, W.P., Lima, M.L.S., Craciunas, L., Nastri, C.O., Richardson, A., & Raine-Fenning, N. (2016), Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 48(6), 709-718. DOI: 10.1002/uog.15898.
15. Features of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome / Shari-fulin E.M., Igumnov I.A., Krusko O.V., Atalyan A.V., Suturina L.V // *Acta biomedica scientifica.* – 2020. – Vol. 5(6). – P. 27-36. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.3.
16. Kowalska, I., Kinalski, M., & Wolczynski, S. (2016). The influence of obesity on ovarian function. II. Plasma leptin concentration in women with polycystic ovary syndrome. *J. Gynecol. Pol.*, 70(6), 428-432.
17. Okohue, J.E., Onuh, S.O., & Ikimalo, J.I. (2013). Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility. *Niger. J. Clin. Pract.*, 16(2), 207-210. DOI: 10.4103/1119-3077.110164.
18. Chang, Y., Li, J., Wei, L.N., Pang, J., Chen, J., & Liang, X. (2019). Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*, 98(3), e14062. DOI:10.1097/MD.00000000000014062.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF SHORT EXTRACORPOREAL FERTILIZATION PROTOCOLS IN WOMEN WITH INFERTILITY AGAINST THE BACKGROUND OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND CHRONIC ENDOMETRITIS

©A. S. Khmil Doswald, L. M. Malanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. In women who seek medical help for anovulation, approximately 80–90 % are diagnosed with PCOS. Data on the prevalence of chronic endometritis varies, from very low to very high frequency, or 2,8 % to 67,6 % of patients with infertility and failed implantation. These figures suggest the need to study infertility against the background of PCOS and chronic endometritis.

The aim: to study the features of oogenesis, fertilization, pregnancy programs in patients undergoing IVF and with endocrine infertility against the background of PCOS as well as the background of comorbid polycystic ovary syndrome and chronic endometritis.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 110 women with endocrine infertility and 1) polycystic ovary syndrome; 2) comorbid PCOS and chronic endometritis; and 3) control group (n=30). The patients were divided into three groups. The first study group comprised 52 women with endocrine infertility against the background of PCOS, the second of 58 women with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis (this group included patients whose pregnancies have terminated prematurely and/or had implantation failure), and the third group of 30 patients with infertility caused male-related factors, which constituted a control group.

We conducted a comparative analysis of general clinical parameters of patients with endocrine infertility against the background of PCOS as well as comorbid PCOS and chronic endometritis. Additionally, we analyzed the outcomes of short IVF protocols with GnRH antagonist in these patients, including the characteristics of folliculogenesis, the number of produced oocytes and embryos, and clinical results of pregnancy and childbirth.

Results. The retrospective analysis of surgical interventions in patients with comorbid PCOS and chronic endometritis showed that 24.14 % of these patients had a history of uterine wall scraping and 20.69 % had IUDs, which could be one of the causative factors of chronic endometritis. Analysis of the results of superovulation stimulation revealed a higher number of stimulation days, a higher total dose of gonadotropins, a lower number of blastocysts, as well as a lower probability of pregnancy. These findings allow us to determine preferable methods to prepare the patients of the second study groups for a cryoprotocol in order to realize their reproductive function.

Conclusions. Patients with endocrine infertility with comorbidity of PCOS and chronic endometritis, compared the patients with infertility against background of PCOS only, a higher total dose of rFSG to stimulate superovulation, longer duration of GnRH antagonist administration and COS, significantly lower number of oocytes, fertilized eggs and blastocysts, as well as a lower pregnancy rate.

KEY WORDS: infertility; polycystic ovary syndrome; chronic endometritis; inflammatory diseases of the genitourinary system; controlled ovarian stimulation.

Отримано 22.10.2021

Електронна адреса для листування: klinika_khml@ukr.net