

# Аналіз ефективності використання естрогенів для корекції стану ендометрія у програмах лікування методами ДРТ

Л.В. Суслікова<sup>1</sup>, А.В. Сербенюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Клініка репродуктивних технологій УДР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті оцінено ефективність та проаналізовано доцільність застосування препаратів естрогенів у програмах лікування методами ДРТ за стандартним протоколом (шляхом застосування під час контрольованої стимуляції супер-овуляції препаратів естрогенів) і в програмі підготовки до ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів у попередніх невдалих спробах (за рахунку збільшення добової дози естрадіолу) для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків лікування методами ДРТ у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування естрогенів для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором у повторних програмах лікування безплідності методами ДРТ: 1) за стандартним протоколом та 2) у програмі підготовки до ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 283 пацієнти з невдалими спробами лікування методами ДРТ безплідності з трубно-перитонеальним фактором та різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 180 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 103 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. Для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія під час стандартного протоколу КСЯ та у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у пацієнтів застосовували препарати естрогенів.

**Результати.** У програмі лікування методами ДРТ (КС+ЕТ) додаткове використання у ЦС препаратів естрогенів не привело до збільшення товщини ендометрія при відставанні розвитку ендометрія (різних ступенів вираженості) на 7-й день ЦС. Не відзначали поліпшення результатів лікування за показниками ЧНВПЕ і відсотка втрат вагітності у I триместрі. У програмі КРІО-ЕТ поступове збільшення у ЗГТ добової дози естрадіолу з 7-го дня лікувального циклу у хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія не забезпечило збільшення товщини ендометрія до норми. Клінічні наслідки за показниками ЧНВПЕ і частоти ранніх репродуктивних втрат у програмі КРІО-ЕТ істотно поступаються результатам, які спостерігалися у жінок з нормальним розвитком ендометрія. У жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія на 7-й день циклу КРІО-ЕТ збільшення дози естрадіолу забезпечило нормалізацію М-ехо.

**Заключення.** У разі відставання розвитку ендометрія буде актуальним поліпшення стану основних систем гомеостазу в ендометрії та усунення відставання розвитку саме ендометрія з вираженим відставанням розвитку.

**Ключові слова:** безплідність, методи допоміжних репродуктивних технологій, гіпоплазія ендометрія.

Безплідність залишається однією з важливих медико-соціальних проблем не тільки в Україні, але й в усьому світі [5, 6, 14]. В Україні, як й у більшості країн світу, переважним є трубно-перитонеальний чинник безплідності, якому належить найбільша питома вага у структурі жіночої безплідності – 60–70% [7, 8]. Незважаючи на постійне удосконалення протоколів та насправді революційні досягнення репродуктології, результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), за даними всесвітнього реєстру, залишається у межах від 24% до 48%, при цьому лише 70% таких вагітностей завершуються пологами [5, 6, 10, 15].

Успішність програми ДРТ залежить від цілої низки факторів, зокрема висхідного імунного та гормонального гомеостазу пацієнток, кількості й якості отриманих ооцитів та ембріонів, стану ендометрія та методів контрольованої оваріальної гіперстимуляції (КОГ) тощо. Саме тому існує багато невирішених питань у лікуванні пацієнток з невдалими циклами ДРТ в анамнезі [9–11]. На сьогодні відсутні методи прогнозування ефективності лікування методами ДРТ і чіткі критерії вибору оптимальних лікувально-оздоровчих заходів перед проведенням наступних циклів.

Одним із важливих факторів, що визначають ефективність програми ДРТ, є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріона [6]. Існуючі на сьогодні літературні дані щодо комплексу механізмів, через які інтегрується материнсько-плодовий діалог, свідчать про те, що саме неадекватна рецептивність ендометрія відповідальна за більшу частку невдач імплантації порівняно із ембріональним чинником [8, 9, 11]. Слід відзначити, що поряд із досягненням певних успіхів в оцінюванні та покращенні якості ембріонів на сьогодні відсутні стандартизовані підходи щодо визначення періоду оптимальної для ембріотрансферу імплантаційної здатності ендометрія. Не вивченими залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого імплантаційного вікна, забезпечення адекватного ступеня васкуляризації та процесів ангіогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також не існує єдиної думки щодо схем гормональної корекції стану ендометрія, тривалості терапії, впливу на функціональний стан ендометрія та готовності до імплантації. Не розроблено прогностичних критеріїв імплантації ембріона у пацієнток із невдалими спробами у рамках циклів ДРТ.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування естрогенів для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором у повторних програмах лікування безплідності методами ДРТ:

- 1) за стандартним протоколом;
- 2) у програмі підготовки до ембріотрансферу (ЕТ) вітрифікованих ембріонів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у відділенні планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології та денним стаціонаром Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика. У дослідження увійшли 283 пацієнтки з невдалими спробами лікування методами ДРТ безплідності з трубно-перитонеальним фактором та різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 180 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 103 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія.

Для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія під час стандартного протоколу КСЯ та у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у пацієнтів застосовували препарати естрогенів.

Пацієнти, що проходили лікування за стандартним протоколом (КСЯ+ЕТ) були розподілені на:

- групу ІА – 45 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІБ – 67 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІА – 31 пацієнтка з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІБ – 33 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІІІ (контрольна) – 434 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності з нормальними розвитком, ехоструктурою та товщиною ендометрія (ретроспективний аналіз циклів лікування методами ДРТ за бюджетний кошт за абсолютними показаннями).

Пацієнтки, що проходили лікування у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у попередніх невдалих спробах, були розподілені на:

- групу І – 68 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, яким було збільшено добову дозу естрогенів з 7-ї доби прегравідарної підготовки до ЕТ вітрифікованих ембріонів;
- групу ІІ – 39 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, яким було збільшено добову дозу естрогенів з 7-ї доби прегравідарної підготовки до ЕТ вітрифікованих ембріонів;
- групу ІІІ (контрольна) – 111 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності з нормальними розвитком, ехоструктурою та товщиною ендометрія, яким було проведено прегравідарну підготовку до ЕТ вітрифікованих ембріонів стартовою (стандартною – 6 мг) дозою естрадіолу.

Критеріями відбору пацієнок у дослідження були:

- репродуктивний вік від 20 до 40 років;
- наявність овуляції (нормогонадотропності);
- відсутність або повна непрохідність наявних маткових труб;
- відсутність ендометріозу, гіперпролактинемії, цукрової діабету та інших ендокринних порушень;
- відсутність патології тіла матки (міома з деформацією порожнини матки, аденоміоз ІІ–ІІІ ступеня за даними УЗД, вроджені аномалії розвитку тощо);
- нормоспермія у чоловіка.

В ембріологічному протоколі: ембріони задовільної якості, кількість ембріонів – не менше 2 і більше, що дозволило

більш об'єктивно оцінити клінічну значущість ендометріального фактора безплідності.

Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження у межах алгоритмів обстеження хворих з безплідністю (Наказ № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддям») та інструкції застосування ДРТ (Наказ № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»).

Під час проведення ультразвукового контролю у циклі стимуляції (ЦС) програми лікування методами ДРТ всіх пацієнок розподілили за трьома ступенями аналізу дозрівання ендометрія:

- ендометрій з нормальним розвитком: товщина 7 мм та більше на 7-й день застосування гонадотропінів та 8 мм і більше – на момент завершення проліферативної фази;
- помірно недорозвиненим вважався ендометрій: товщина 5–6 мм на 7-й день застосування гонадотропінів та 6–7 мм – на момент завершення проліферативної фази;
- виражено недорозвинений ендометрій: товщина 4 мм та менше на 7-й день застосування гонадотропінів та 5 мм та менше – на момент завершення проліферативної фази.

Стимуляцію яєчників у контрольованих циклах лікування методами ДРТ виконували або з використанням довгого протоколу down-регуляції з призначенням агоніста ГнРГ (у 75% циклах стимуляції), або із застосуванням короткого протоколу з антагоністом ГнРГ, що призначається у ЦС у разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 14 мм (в 25% ЦС).

Підбір стартової дози ФСГ, що входить до складу того чи іншого препарату гонадотропінів (від 75 до 300 МО/добу), здійснювали на підставі рекомендацій, що регламентують рішення цього питання, з урахуванням наявності / відсутності у пацієнтки ризиків гіпер- або гіпоергічної реакції яєчників, тобто підвищеної вірогідності розвитку у неї раннього синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) або бідної відповіді [15]. Контроль за індукованим фолікулогенезом проводили за допомогою УЗД, на підставі показань якого, за необхідності, коригували (збільшували або зменшували) добову дозу гонадотропінів. У всіх випадках максимальна добова доза ФСГ у складі будь-якого з призначених препаратів гонадотропінів була лімітована рівнем не більше 375 МО.

Для вивчення впливу на клінічні наслідки лікування методами ДРТ додаткового використання препаратів естрогенів у жінок з недорозвиненим ендометрієм естрогени призначали з 8-го дня ЦС per os у стартовій дозі 4 мг/добу і збільшували її на 2 мг/добу до максимального значення 12 мг/добу.

У разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 18–20 мм вводили 5–10 тис. МО тригера овуляції людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) і через 34–36 год виконували трансвагінальну аспірацію ооцитів всіх фолікулів діаметром більше 15 мм. Виділення ооцитів, їх інсемінацію, культивування та перенесення ембріонів, а також підтримку лютеїнової фази препаратами прогестерону у посттрансферний період виконували відповідно до існуючих стандартних рекомендацій [15].

Під час аналізу зібраного фактичного матеріалу при визначенні показника частоти настання вагітності на кожен перенос ембріона (ЧНВПЕ) враховували тільки клінічно підтвержену вагітність (виявлення за допомогою УЗД плідного яйця на 28-у добу після ПЕ). Відповідно показник частоти ранніх (у І триместрі) репродуктивних втрат розраховували виключно від числа зареєстрованих клінічних вагітностей.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стьюдента для парних варіантів. Достовірними вважали їхні відмінності при значеннях  $p < 0,05$ .

Вплив препаратів естрогенів на розвиток ендометрія у програмах КСЯ+ЕТ

Показник	Помірне відставання розвитку ендометрія		Виразене відставання розвитку ендометрія	
	Група ІА (естрогени з 7-го дня циклу стимуляції), n=45	Група ІБ (не застосовували препарати естрогенів), n=67	Група ІІА (естрогени з 7-го дня циклу стимуляції), n=31	Група ІІБ (не застосовували препарати естрогенів), n=33
Відсоток пацієнтів з відновленою до норми товщиною ендометрія ( $\geq 8$ мм) у день введення ЛХГ	0	0	0	0

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### Стандартне КСЯ+ЕТ

Як засвідчили отримані результати, у програмі стандартного лікування методами ДРТ додаткове призначення препаратів естрогенів не забезпечило зростання товщини ендометрія до норми ні в одній з жінок як з виражено недо-розвиненим ендометрієм до дня введення ЛХГ (n=31), так і з помірним (n=45) відставанням розвитку ендометрія.

У цій самій програмі серед жінок, які не отримували додатково препарати естрогенів і характеризувалися наявністю вираженого (n=33) або помірною (n=67) відставання розвитку ендометрія на 7-й день ЦС, також не відзначали жодного випадку відновлення товщини ендометрія до норми до дня введення ЛХГ (табл. 1).

На підставі отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. По-перше, при стимуляції гонадотропінами у всіх пацієнток (100%) з помірним і вираженим відставанням розвитку ендометрія на 7-й день ЦС дане відставання зберігається до дня введення ЛХГ. З цього випливає, що прогнозувати гіпоплазію ендометрія до моменту завершення стимуляції гонадотропінами можна вже на 7-й день ЦС.

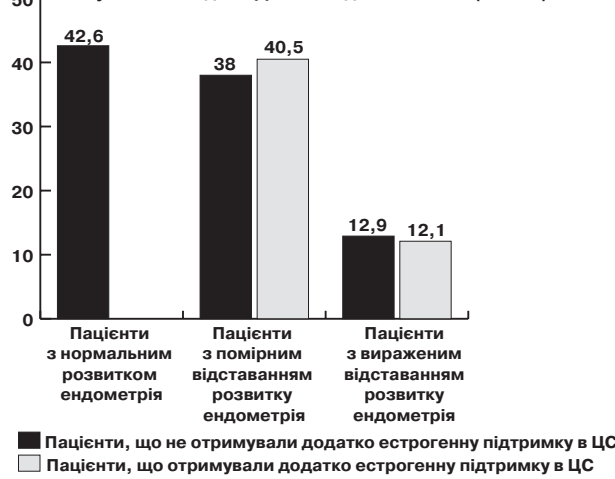
2. По-друге, доводиться визнати, що призначення препаратів естрогенів з 7-го дня ЦС пацієнткам з помірною і вираженою затримкою розвитку ендометрія за критерієм впливу на товщину ендометрія до дня введення ЛХГ не забезпечує ніякої переваги перед хворими з аналогічним відставанням розвитку ендометрія, які взагалі не отримують естрогенної підтримки. Цей факт свідчить про неефективність додаткового призначення препаратів естрогенів з метою протидії відставанню розвитку ендометрія, виявленому у програмі лікування методами ДРТ наприкінці першого тижня стимуляції гонадотропінами.

Щодо впливу на клінічні наслідки застосування додатково препаратів естрогенів під час ЦС у лікуванні методами ДРТ при відставанні розвитку ендометрія, результати виявились наступними. У програмі стандартної КСЯ+ЕТ під час вивчення залежності показника ЧНВПЕ від товщини ендометрія у день введення ЛХГ і від наявності або відсутності фактора додаткової естрогенної підтримки у жінок з помірним і вираженим відставанням розвитку ендометрія були встановлені результати, наведені на мал. 1.

У 434 циклах з нормальною товщиною ендометрія за даними УЗД (контрольна група) було зареєстровано 185 індукованих вагітностей: ЧНВПЕ = 42,6%. У жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія, які вживали (n=45) і не вживали (n=67) естрогени з 7-го дня ЦС, ЧНВПЕ становила відповідно 38% (17 з 45) і 40,5% (27 з 67), що було цілком можливо порівняти (p>0,05) з контрольною групою.

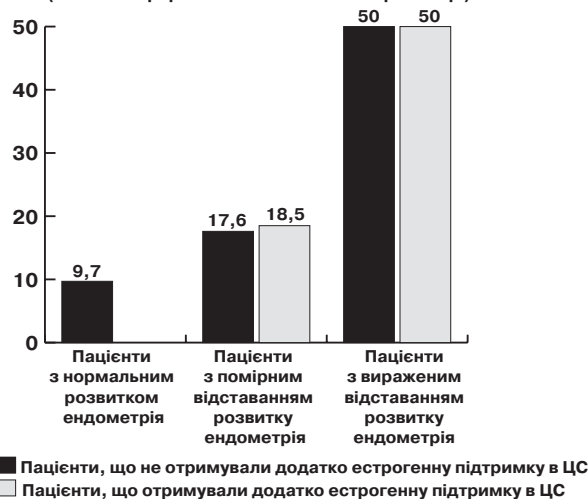
У пацієнток з вираженим відставанням розвитку ендометрія у випадках використання (n=31) або невикористання (n=33) естрогенів з 7-го дня ЦС ЧНВПЕ так само виявлялася приблизно однаковою, але при цьому вона була значно нижче, ніж у жінок контрольної групи, становивши відповідно 12,9% (4 з 31) і 12,1% (4 з 33). Виявлені відмінності за показником ЧНВПЕ цих двох груп від контролю мали достовірний характер (p<0,001).

Лікування методами ДРТ за бюджетний кошт (ЧНВПЕ)



Мал. 1. Залежність частоти настання вагітності від ступеня розвитку ендометрія та застосування естрогенної підтримки (з 7-го дня ЦС) у програмі КСЯ+ЕТ, %

Лікування методами ДРТ за бюджетний кошт (частота переривання вагітностей в I триместрі)



Мал. 2. Залежність частоти раннього переривання вагітності від ступеня розвитку ендометрія та застосування естрогенної підтримки (з 7-го дня ЦС) у програмі лікування методами ДРТ, %

Під час спостереження ранніх термінів індукованих вагітностей після виконання стандартного лікування методами ДРТ були отримані результати, наведені на мал. 2.

Частота переривання вагітності у I триместрі у жінок з нормальною товщиною ендометрія (контрольна група) не перевищу-

**Результати корекції відставання розвитку ендометрія шляхом застосування збільшеної дози естрогенів (максимально до 12 мг/добу) у циклі підготовки до ембріотрансферу криоконсервованих ембріонів**

Ступінь відставання ендометрія на 7-й день ЗГТ в КРІО-ЕТ	Посилення естрогенної підтримки, n	Нормальна товщина ендометрія у кінці проліферативної фази	
		Абс. число	%
Помірне відставання розвитку ендометрія	68	14	20
Виражене відставання розвитку ендометрія	39	0	0

вала 9,7% (18 з 185). У вагітних з помірною затримкою розвитку ендометрія ранні репродуктивні втрати діагностували приблизно у два рази більше проти контролю, як у тих з них, хто не отримували естрогени у ЦС, – 18,5% (5 з 27;  $p=0,084$ ), так і серед тих, що отримували дане лікування, – 17% (2 з 13;  $p=0,12$ ). У жінок з вираженою затримкою розвитку ендометрія частота переривання вагітності у I триместрі сягала ще більших значень, зростаючи до 50% серед пацієток, які отримували (2 з 4), так і не отримували (так само 2 з 4) лікування естрогенами у ЦС. Виявлені відмінності за показником ранніх репродуктивних втрат між контрольною групою і порівнюваними з нею групами пацієток з виражено тонким ендометрієм, які отримували або які не отримували лікування естрадіолом, були статистично значущі ( $p=0,022$ ).

#### Трансфер криоконсервованих ембріонів

У програмі КРІО-ЕТ призначення підвищених доз естрадіолу (максимум до 12 мг/добу) жінкам з помірним відставанням росту ендометрія до кінця однотижневого використання ЗГТ зі стартовою дозою естрадіолу (4 мг/добу) забезпечило відновлення до норми товщини ендометрія до дня початку використання прогестерону у 20,5% (14 з 68) хворих (табл. 2). Аналогічне призначення підвищених доз естрадіолу 9 пацієткам з вираженою затримкою розвитку ендометрія до моменту завершення естрогенної підтримки з постійною стартовою дозою естрадіолу у жодної з них не привело до збільшення товщини ендометрія до норми до дня початку використання прогестерону.

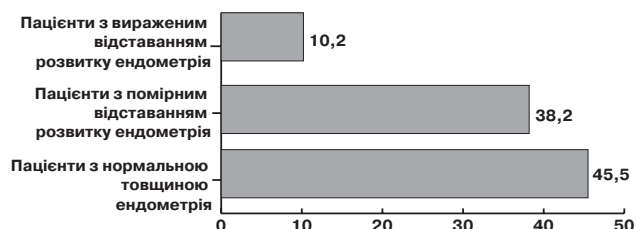
Результати, представлені у табл. 2, дозволяють відзначити, що у програмі КРІО-ЕТ посилення естрогенної підтримки виявляється здатним забезпечувати збільшення товщини ендометрія до норми лише у 20% жінок з помірним відставанням у розвитку ендометрія. Що стосується пацієток з виражено тонким ендометрієм до моменту завершення стартового використання естрадіолу, то у них продовження призначення естрогенів у підвищених дозах взагалі не приводить до відновлення товщини ендометрія до норми (або хоча б до значень, що відповідають помірному відставанню від нижнього нормативного значення) до дня початку використання прогестерону.

Останнє означає повну безперспективність спроб протидії відставанню розвитку ендометрія у програмах КРІО-ЕТ шляхом посилення естрогенної стимуляції у випадках виявлення у пацієток виражено тонкого ендометрія до кінця 7-денного стартового використання естрадіолу у постійній дозі 4 мг/добу.

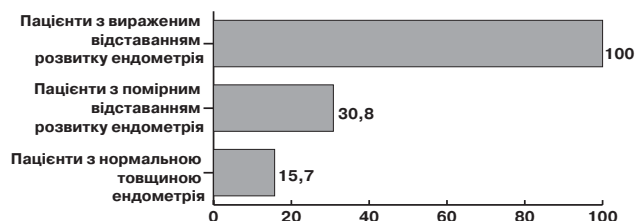
Щодо впливу на клінічні наслідки з КРІО-ЕТ посилення у ЗГТ естрогенної підтримки при відставанні розвитку ендометрія, то результати представлені на мал. 3. У пацієток з нормальною товщиною ендометрія та з його помірним стоншенням до моменту призначення прогестерону зареєстровані у подальшому показники ЧНБПЕ достовірно не відрізнялися ( $p=0,436$ ) і становили відповідно 45,5% (51 з 111) і 38,2% (26 з 68).

У жінок з вираженим відставанням розвитку ендометрія показник ЧНБПЕ становив усього лише 10,3% (тільки 4 клінічні вагітності з 39 пацієток), що було майже у 4 рази нижче, ніж у жінок з нормальною товщиною ендометрія ( $p=0,027$ ).

Частота репродуктивних втрат у I триместрі у вагітних без ознак відставання розвитку ендометрія на день призна-



**Мал. 3. Залежність частоти настання вагітності від ступеня розвитку ендометрія у програмі КРІО-ЕТ, вітрифікованих у попередніх невдалих циклах лікування методами ДРТ, %**



**Мал. 4. Залежність частоти раннього переривання вагітності від ступеня розвитку ендометрія у програмі КРІО-ЕТ, вітрифікованих у попередніх невдалих циклах лікування методами ДРТ, %**

чення прогестерону (контрольна група) не перевищувала 15,7% (8 з 51) (мал. 4).

Порівняно з контрольною групою у вагітних з помірним відставанням товщини ендометрія від норми ранні репродуктивні втрати зростали до 30,8% (8 з 26), а у пацієток з виражено тонким ендометрієм вони становили 100% (4 з 4). При цьому виявлена відмінність від контролю була достовірною тільки у жінок з виражено тонким ендометрієм ( $p=0,022$ ), тоді як у пацієток з помірним відставанням розвитку ендометрія вона не було статистично значущою ( $p=0,245$ ).

#### ВИСНОВКИ

У програмі стандартного лікування методами ДРТ додаткове використання у ЦС препаратів естрогенів жодного разу не привело до збільшення товщини ендометрія хоча б до мінімального значення норми до дня введення тригера овуляції. Причому відсутність ефекту від додаткового призначення естрогенів була виявлена не тільки серед хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія, але й навіть із помірним відставанням розвитку ендометрія, підтвердженим на 7-й день ЦС.

Так само при застосуванні естрогенів, що призначали пацієткам з недостатньою товщиною ендометрія, – не відзначено поліпшення результатів лікування за показниками ЧНБПЕ і відсотка втрат вагітності у I триместрі, що виявлялися такими самими, як і у жінок з відставанням (помірним або вираженим) розвитку ендометрія, які взагалі не отримували естрогенної підтримки.

У програми КРІО-ЕТ поступове збільшення у ЗГТ добової дози естрадіолу з 7-го дня лікувального циклу у хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія також не забезпечило збільшення товщини ендометрія до норми або хоча б до значень, що відповідають помірному відставанню розвитку ендометрія. При цьому клінічні наслідки за показниками ЧНВПЕ і частоти ранніх репродуктивних втрат у програмі КРІО-ЕТ у таких пацієнток істотно поступаються результатам, які спостерігалися у жінок з нормальним розвитком ендометрія.

Лише у жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія на 7-й день циклу прегравідарної підготовки перед КРІО-ЕТ збільшення дози естрадіолу забезпечило нормалізацію М-ехо до дня призначення прогестерону, однак це спостерігалось лише в 1/5 з числа таких хворих. Такий перерозподіл хворих, тобто збільшення частки пацієнток з нормальною товщиною ендометрія за рахунок пропорційного

зменшення частки хворих з помірним відставанням розвитку ендометрія, навряд чи можна розцінювати як значуще досягнення. Це пояснюється тим, що саме по собі помірне відставання розвитку ендометрія від норми до моменту початку використання прогестерону, за нашими спостереженнями, не впливало на клінічні наслідки КРІО-ЕТ.

З цього випливає, що для поліпшення результатів КРІО-ЕТ (так само, як і стандартного циклу лікування методами ДРТ) при відставанні розвитку ендометрія буде актуально поліпшення стану основних систем гомеостазу в ендометрії та усунення відставання розвитку саме ендометрія з вираженим відставанням розвитку.

Відсутність ефективності естрогенів у покращанні стану ендометрія за наявності відставання у його розвитку обґрунтовує пошук альтернативних та більш ефективних методик прегравідарної підготовки імплантаційного ендометрія у циклах ДРТ.

### Анализ эффективности эстрогенов в лечении трубно-перитонеального бесплодия методами ВРТ

*Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк*

В статье оценена эффективность и проанализирована целесообразность применения препаратов эстрогенов в программах лечения методами ВРТ по стандартному протоколу (путем назначения при контролируемой стимуляции суперовуляции препаратов эстрогенов) и в программе подготовки к эмбриотрансферу витрифицированных эмбрионов в предыдущих неудачных попытках (за счет увеличения суточной дозы эстрадиола) для коррекции различных степеней отставания в развитии эндометрия и улучшения клинических результатов лечения методами ВРТ у пациентов с неудачными попытками лечения бесплодия с трубно-перитонеальным фактором.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения эстрогенов для коррекции различных степеней отставания развития эндометрия и улучшения клинических последствий у пациентов с неудачными попытками лечения бесплодия с трубно-перитонеальным фактором в повторных программах лечения бесплодия методами ВРТ: 1) по стандартному протоколу и 2) в программе подготовки к эмбриотрансферу витрифицированных эмбрионов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 283 пациентки с неудачными попытками лечения методами ВРТ бесплодия с трубно-перитонеальным фактором и различными степенями отставания развития эндометрия. Из них в 180 случаях было выявлено умеренное отставание развития эндометрия и в 103 случаях – выраженное отставание развития эндометрия. Для коррекции различных степеней отставания развития эндометрия во время стандартного протокола КСЯ и в программе подготовки к трансферу витрифицированных эмбрионов у пациентов применяли препараты эстрогенов.

**Результаты.** В программе лечения методами ВРТ (КС + ЭТ) дополнительное использование в ЦС препаратов эстрогенов не привело к увеличению толщины эндометрия при отставании развития эндометрия (различной степени выраженности) на 7-й день ЦС. Не было отмечено улучшения результатов лечения по показателям ЧНВПЭ и процента потерь беременности в I триместре. В программе КРІО-ЭТ постепенное увеличение в ЗГТ суточной дозы эстрадиола с 7-го дня лечебного цикла у больных с выраженным отставанием развития эндометрия не обеспечило увеличения толщины эндометрия до нормы. Клинические последствия по показателям ЧНВПЭ и частоты ранних репродуктивных потерь в программе КРІО-ЭТ существенно уступают результатам, которые наблюдались у женщин с нормальным развитием эндометрия. У женщин с умеренным отставанием развития эндометрия на 7-й день цикла КРІО-ЭТ увеличение дозы эстрадиола обеспечило нормализацию М-ехо.

**Заключение.** В случае отставания развития эндометрия будет актуальным улучшение состояния основных систем гомеостазу в эндометрии и устранение отставания развития именно эндометрия с выраженным отставанием развития.

**Ключевые слова:** бесплодие, методы вспомогательных репродуктивных технологий, гипоплазия эндометрия.

### The efficiency of general applicable methods of correction of the morphofunctional structure of endometrium in ART treatment of infertility

*L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk*

The article evaluates the effectiveness and analyzes the expediency of the use of estrogen drugs in the treatment programs using ART in accordance with the standard protocol (through the use of controlled stimulation of supravulation of estrogen preparations) and in the program for the embryotransfer of vitrified embryos in previous unsuccessful attempts (due to an increase in the daily dose of estradiol) for correction of different degrees of lagging development of endometrium and improvement of clinical consequences of treatment with ART methods in a patient with unsuccessful attempts of treatment of the tubal-peritoneal infertility factor.

**The objective:** was to evaluate the effectiveness of estrogen application for correcting the different degrees of lag in the development of the endometrium and to improve the clinical consequences in patients with unsuccessful attempts to treat infertility with a tubal peritoneal factor in repeated infertility treatment programs using ART methods: 1) according to a standard protocol; and 2) embryotransfer of vitrified embryos.

**Materials and methods.** The study included 283 patients with unsuccessful attempts to treat the methods of VRT infertility with a tubal peritoneal factor with varying degrees of lag in the development of the endometrium. Of these, in 180 cases, a moderate lag in the development of the endometrium was detected and in 103 cases - a marked lag in the development of the endometrium. To correct the various degrees of lag in the development of the endometrium during the standard CSC protocol and in the preparation program for the transfer of vitrified embryos, estrogen preparations were used in patients.

**Results.** In the ART treatment program (CP + ET), the additional use of estrogen preparations in the CS did not result in an increase in the thickness of the endometrium with a lag in the development of the endometrium (of varying severity) on the 7-th day of the CA. There was no improvement in treatment outcomes for CHNV-P and indicators of pregnancy loss in the first trimester. In the Cryo-ET program, a gradual increase in HRT of a daily dose of estradiol from the 7th day of the treatment cycle in patients with a marked lag in the development of the endometrium did not ensure an increase in the thickness of the endometrium to normal. Clinical consequences of the CHNV-P parameters and the frequency of early reproductive losses in the Cryo-ET program are significantly inferior to those observed in women with normal endometrial development. In women with a moderate lag in the development of the endometrium on the 7-th day of the CRIO-ET cycle, an increase in the dose of estradiol provided normalization of the M-echo.

**Conclusion.** In the case of lagging development of the endometrium, the improvement of the state of the main homeostasis in the endometrium and the elimination of the developmental lag of the endometrium with a marked developmental lag will be topical.

**Key words:** infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium.

## Сведения об авторах

**Сусликова Лидия Викторовна** – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: udirmapo@gmail.com*

**Сербенюк Анастасия Валерьевна** – Клиника репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: udirmapo@gmail.com*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алиева К.У. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К.У. Алиева, Л.Н. Кузьмичев, В.Ю. Смольникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 39–43.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008) Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*, 11: 38–40.
- Гольмамедова И.Д. Особенности формирования эндометриальных пинолодий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном / И.Д. Гольмамедова, О.И. Ильина, Е.Н. Носенко [та ін.] // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 18–23.
- Гольмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гольмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
- Козловський І.В. Клініко-лабораторні критерії ефективності лапароскопії в лікуванні безпліддя у жінок, які перенесли змішані генітальні інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І.В. Козловський. – Львів: нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького. – Л., 2006. – 20 с.
- Ольховская М.А. Биомаркеры «имплантационного окна» (обзор литературы) / М.А. Ольховская // Пробл. репрод. – 2007. – № 1. – С. 72–77.
- Самойлова А.В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с бесплодием / А.В. Самойлова, Е.В. Кострова, Л.А. Любовева // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы VIII ежегодной международной конференции РАРЧ, Самара, 4–6 сентября, 2008 г. – Самара, 2008. – С. 52–53.
- Сеидова Л.А. Паракринные регуляторы имплантации / Л.А. Сеидова, К.А. Яворская // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 7–10.
- Судомы И.А. Эндометриальные натуральные киллеры у пациенток с неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения / И.А. Судомы, Т.Д. Задорожная, О.А. Берестовой // Здоровье женщины. – 2004. – Т. 17, № 1. – С. 82–86.
- Чайка В.К. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием / В.К. Чайка, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко [и др.] – Донецк: Издательство Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. – 243 с.: ил. – Библиогр.: с. 221–243.
- Чайка В.К. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності / Чайка В.К., Чайка А.В., Ханча Ф.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 5. – С. 70–73.
- Bourgain C. Histologic and functional aspects of the endometrium in the implantatory phase / C. Bourgain, P. Devroey // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 131–133.
- Brandes M. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort / [Brandes M., Hamilton C.J., de Bruin J.P. et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 118–126.
- Chen M.J., Yang J.H., Peng F.H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization program. // *J Ass Reprod Genet.* – 2006. – V. 23. – P. 337–342.
- Chennazhi K.P. Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor / K.P. Chennazhi, N.R. Nayak // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 80–89.
- Garcia Velasco J. Auto-immunity and/or thrombophilia as causes for recurrent implantation failure: myth or reality? / J. Garcia Velasco // *Instituto Valenciano de Infertilidad, Reproductive Endocrinology and Infertility, Madrid, Spain*, 2012.
- Granot I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // *Reproduction.* – 2012. – Vol. 44. – P. 61.
- Huang S.Y., Wang C.J., Soong Y.K. et al. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2011. № 9. – P. 140.
- Li T.C. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // *ESHRE.* – 2012.
- Macklon N. Laboratory: The embryo-endometrial interface – role in implantation/developmental success / N. Macklon // *The contribution of the endometrium University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mailpoint. European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session.* – London, United Kingdom, 7–10 July 2013.
- Naz T. Laparoscopic evaluation in infertility / [Naz T., Hassan L., Gulmeen et al.] // *J. Coll. Physicians. Surg.* – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 704–707.
- Singh N., Bahadur A., Mittal S. et al. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. // *J Hum Reprod Sci.* – 2011. – 4. – P. 29–33.
- Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua / In: *Biology of the Uterus* // Ed. R.M. Wynn. – New York. – 1977. – P. 341–376.

Статья поступила в редакцию 23.03.2018