

# Оптимізація циклів лікування методами допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазмою

Л.В. Суслікова<sup>1,2</sup>, А.В. Сербенюк<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Клініка репродуктивних технологій УДІР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлені результати дослідження, метою якого було з'ясувати вплив технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою на клінічні наслідки лікування трубно-перитонеальної безплідності методами ДРТ (за стандартним протоколом) у пацієнток з різними ступенями відставання розвитку ендометрія та невдалими спробами лікування методами ДРТ в анамнезі.

**Мета дослідження:** визначення впливу на клінічні наслідки технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю та різними ступенями (помірним та вираженим) відставання розвитку ендометрія у повторних спробах лікування методами ДРТ за протоколом контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) + ембріотрансфер (ЕТ).

**Матеріали та методи.** У проспективне дослідження увійшли 105 жінок з попередніми невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності. З них у 58 випадках спостерігалось помірне відставання розвитку ендометрія та у 47 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. Усім пацієнткам було запропоновано лікування із застосуванням естрогенів та методики ін'єкційного скретчингу аутоплазмою у циклі під час КСЯ. У ретроспективну групу увійшли 112 пацієнток з помірною гіпоплазією та 64 пацієнтки з вираженою гіпоплазією ендометрія.

Пацієнти, що проходили лікування трубно-перитонеальної безплідності поєднаної із помірним відставанням розвитку ендометрія, за протоколом КСЯ+ЕТ були розподілені на: ІА групу (група порівняння) – 45 пацієнток, що отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІБ групу (група контролю) – 67 пацієнток, що не отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІВ групу (основна група) – 58 пацієнток, яким під час КСЯ було призначено естрогени та процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу циклу стимуляції (ЦС).

Пацієнти, що проходили лікування трубно-перитонеальної безплідності, поєднаної із вираженим відставанням розвитку ендометрія, за протоколом КСЯ+ЕТ були розподілені на: ІА групу (група порівняння) – 31 пацієнтка, що отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІБ групу (група контролю) – 33 пацієнтки, що не отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІВ групу (основна група) – 47

пацієнток, яким під час КСЯ було призначено естрогени та процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою на 7-у добу ЦС.

Клінічні результати оцінювали за показниками частоти настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) і частоти втрат вагітності у І триместрі та порівнювали між собою.

**Результати.** У групі пацієнток з помірним відставанням розвитку ендометрія показник ЧНВПЕ достовірно не відрізнявся між групами ІА, ІБ та ІВ і становив відповідно 38%, 40,5% та 39,7%. Частота ранніх репродуктивних втрат становила 17,6% у жінок ІА групи, та 18,5% у жінок ІБ групи. Показник репродуктивних втрат в основній ІВ групі становив 21,7% та достовірно не відрізнявся від груп контролю та порівняння.

У групі пацієнток з вираженим відставанням розвитку ендометрія показник ЧНВПЕ у ІВ групі становив 27,7% проти 12,9% у пацієнток ІА групи ( $p=0,048$ ) та проти 12,1% ( $p=0,037$ ) у пацієнток ІБ групи (група порівняння).

Частота переривання вагітності у І триместрі у пацієнток груп ІА, ІБ та ІВ становила відповідно 23,1%, 50% та 50%. Виявлені відмінності не мали достовірного характеру ( $p=0,414$ ).

**Заключення.** Застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазмою достовірно покращує показник ЧНВПЕ у пацієнток з вираженою затримкою розвитку ендометрія у циклах лікування методами ДРТ.

**Ключові слова:** безплідність, методи допоміжних репродуктивних технологій, гіпоплазія ендометрія, ін'єкційний скретчинг ендометрія аутоплазмою.

Частина пацієнток із неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro* становить близько 30% від усіх пацієнток, які лікувалися із використанням даних методик. Існуючі на сьогодні літературні дані щодо комплексу механізмів, через які інтегрується материнсько-плодовий діалог, зазначають, що саме неадекватна рецептивність ендометрія відповідальна за більшу частку невдач імплантації порівняно із ембріональним чинником [2, 4, 6–9].

Поряд із досягненням певних успіхів у модифікації методів оцінювання та покращання якості ембріонів на сьогодні відсутні стандартизовані підходи щодо визначення періоду оптимальної рецептивності ендометрія для проведення перенесення ембріонів у порожнину матки. До кінця необгрунто-

ваними залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого імплантаційного вікна, забезпечення адекватного ступеня васкуляризації та процесів ангиогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також не існує єдиної думки щодо схем гормональної корекції, тривалості її застосування та впливу на функціональний стан ендометрія та готовність до імплантації, не розроблено прогностичних критеріїв настання вагітності у пацієнок із невдалими спробами лікування методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Саме тому актуальним залишається завдання пошуку нових методів покращання рецептивності ендометрія та розроблення комплексних підходів до медикаментозної корекції процесів регенерації та рецепції, а також індивідуалізованої підготовки організму жінки до імплантації [3, 5, 16].

Недостатній розвиток ендометрія у циклі лікування методами ДРТ може виникати внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, змін гормонального гомеостазу, лікарських маніпуляцій і операцій та пов'язаною з ними травмою базального шару ендометрія. Однією з найважливіших причин зниження репродуктивної функції є порушення міжклітинних взаємодій, склероз стромы навколо судин, зміни ангиоархітекτονіки тканин та ішемія [5, 11, 18]. В умовах постійної присутності пошкоджувального агента в тканині не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерації), виникає порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин. Довготривала та часто безсимптомна ішемія та гіпоксія тканин в ендометрії призводить до виражених змін у тканинній структурі, заважаючи нормальній імплантації та плацентації, формуючи патологічну відповідь на вагітність, а також спричинює порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрія. Як наслідок – виникають гіпопластичні процеси ендометрія як біологічна діяльність, що поєднує всі ланки нейрогормональної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо [12, 17, 19]. Порушення у рецептивному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенного гормонального впливу та випадків гестагенорезистентності [10, 13–15].

Оптимізація і прискорення процесу регенерації тканин – одне з актуальних завдань сучасної медицини. У 80-х роках ХХ століття під час стимуляції процесів регенерації основну увагу приділяли оксигенації тканин [1, 20]. Сьогодні провідна мета досліджень процесів регенерації – ідентифікація факторів росту, розкриття механізму дії і можливостей їхнього використання для прискорення загоєння ран [1, 22–24]. Переходом від однієї епохи до іншої слугувало відкриття того факту, що вплив на макрофаги кисню взагалі і парціального тиску кисню зокрема реалізується опосередковано через фактори ангиогенезу й інші фактори росту, які сприяють загоєнню і протистоять інфікуванню.

Аутоплазма, що містить тромбоцити, нетоксична і неімунореактивна, вона прискорює природні механізми регенерації завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту, які керують природними механізмами регенерації. Крім того, аутоплазма, що містить тромбоцити, модулює і регулює функцію таких первинних факторів росту, як тромбоцитарний (PDGF), «сімейство» трансформінового фактора росту (TGF- $\beta$ ) та фактор росту ендотелію судин (VEGF). Згадана вище властивість відрізняє фактори росту багаті на тромбоцити аутоплазми від рекомбінантних факторів росту, кожен з яких відповідає за окремий механізм регенерації [10].

У тромбоцитах містяться наступні фактори росту:

- IGF – інсуліноподібний;
- PDGF – тромбоцитарний;

- EGF – епідермальний;
- FGF – фібробластний;
- TGF- $\beta$  – «сімейство» трансформінового фактора росту;
- PDEGF – тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин;
- VEGF або PDAF – ростовий фактор ендотелію судин;
- PLGF-1/-2 – плацентарні ростові фактори;
- тромбоспондин;
- остеоонектин – «культуральний шоковий протеїн».

Фактори росту потрапляють у тканини в ін'єкціях аутоплазми і стимулюють утворення фібробластів. Фібробласти, у свою чергу, виробляють колаген, гіалуронову кислоту й еластин. Цей процес приводить до утворення молоді сполучної тканини, росту капілярів. У результаті відбувається відновлення обмінних процесів, поліпшення мікроциркуляції і метаболізму у клітинах тканин, нормалізація тканинного дихання, активізація місцевого імунітету. Запускаючи всі ланки природних процесів регенерації одночасно і діючи на них синергетично, аутоплазма, що містить тромбоцити, є зручним і безпечним біологічним «інструментом» прискорення регенеративних процесів. Вона сама по собі є природною для власних тканин людини, доступною у тому біохімічному співвідношенні компонентів, яке властиве даному організму [1, 21, 25, 26].

**Мета дослідження:** визначення впливу на клінічні наслідки технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю та різними ступенями (помірним та вираженим) відставання розвитку ендометрія у повторних спробах лікування методами ДРТ (за протоколом КСЯ+ЕТ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології та 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 включили 105 жінок із невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності за бюджетний кошт за абсолютними показаннями, з різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 58 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 47 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. На підставі даних анамнезу та після проведення загальноклінічного обстеження, ехографії, цитологічного дослідження мікробіоптату з порожнини матки, гістерорезектоскопії з роздільним діагностичним вишкрібанням каналу шийки матки і порожнини матки та гістологічним дослідженням отриманого матеріалу 105 пацієнткам було запропоновано лікування методами ДРТ за стандартним протоколом із застосуванням під час контрольованої стимуляції суперовуляції препаратів естрогенів та розробленої методики ін'єкційного скретчингу для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія.

Клінічні результати пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із відставанням розвитку ендометрія (помірним та вираженим), що проходили лікування за стандартним протоколом (КСЯ+ЕТ) із застосуванням процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-й день циклу стимуляції (ЦС), оцінювали за показниками частоти настання вагітності на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) і частоти втрат вагітності у I триместрі та порівнювали з показниками ретроспективного аналізу (результатами пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із відставанням розвитку ендометрія (помірним та вираженим), яким призначили та не призначили препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції). Слід

Ехографічні критерії оцінювання ендометрія у проліферативну фазу менструального циклу

Ехографічний висновок	Термін визначення товщини ендометрія	
	8-й день менструального циклу	Завершення проліферативної фази
	(7-й день застосування гонадотропінів у програмі стандартного циклу лікування методами ДРТ)	(день уведення ЛХГ у програмі стандартного циклу лікування методами ДРТ)
Нормальний розвиток ендометрія	7 мм та більше	8 мм та більше
Помірно недорозвинений ендометрій	5–6 мм	6–7 мм
Виразено недорозвинений ендометрій	4 мм та менше	5 мм та менше

зазначити, що у протоколах (КСЯ+ЕТ), де використовували процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія, обов'язковим було призначення препаратів естрогенів.

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

ІА групу (група контролю) – 45 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІБ групу (група порівняння) – 67 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІВ групу (основна група) – 58 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, яким під час КСЯ+ЕТ було призначено препарати естрогенів та застосовано процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу ЦС.

ІА групу (група контролю) – 31 пацієнтка з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІБ групу (група порівняння) – 33 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІВ групу (основна група) – 47 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, яким під час КСЯ+ЕТ було призначено препарати естрогенів та застосовано процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу ЦС.

Критеріями відбору хворих у дослідження були:

- 1) репродуктивний вік від 20 до 40 років;
- 2) наявність овуляції (нормогонадотропності);
- 3) відсутність або повна непрохідність наявних маткових труб;
- 4) відсутність ендометріозу, гіперпролактинемії, цукрового діабету та інших ендокринних порушень;
- 5) відсутність патології тіла матки (міома з деформацією порожнини матки, аденоміоз II–III ступеня за даними УЗД, вроджені аномалії розвитку);
- 6) нормоспермія у чоловіка.

В ембріологічному протоколі: ембріони задовільної якості, кількість ембріонів – два і більше, що дозволило більш об'єктивно оцінити клінічну значущість ендометріального фактора безплідності.

Початкове клінічне комплексне обстеження усіх пацієнток, які були відібрані для дослідження, проводили відповідно до алгоритмів обстеження хворих з безплідністю (Наказ

МОЗ України № 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 МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»), що включає збір анамнезу, первинний огляд, гінекологічне обстеження, УЗД органів малого таза, а також висновки суміжних спеціалістів про стан соматичного здоров'я пацієнтки і відсутність протипоказань до вагітності та пологів. У жінок, що проходили в минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безплідності, уточнювали характер наданої допомоги.

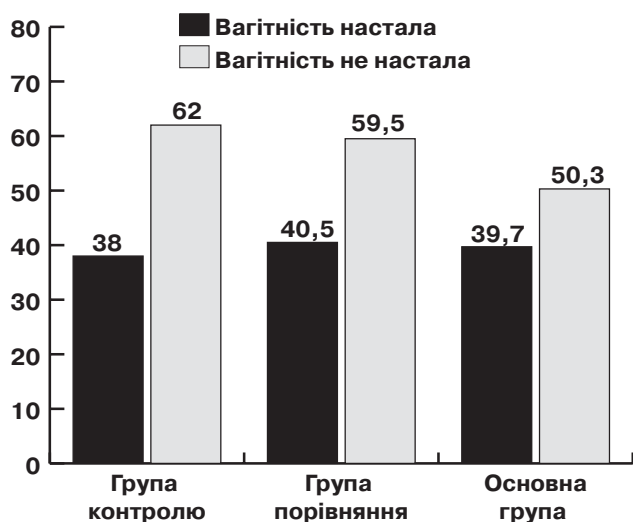
Усім пацієнткам проводили трансвагінальне УЗ-обстеження на 7-й, 14-й день менструального циклу за допомогою ультразвукового сканера «TOSHIBA APLIO MX» (Японія) з функцією об'ємного зображення і спрямованого доплеру трансабдомінальним і трансвагінальним конвексними датчиками з частотою 4,0–7,0 МГц і 5,6–8,0 МГц. Залежно від отриманих результатів оцінювання ендометрія пацієнток розподілили на три групи: норма, помірне відставання розвитку та виражене відставання розвитку ендометрія (таблиця).

Стимуляцію яєчників у контрольованих циклах лікування методами ДРТ виконували або з використанням довгого протоколу down-регуляції з призначенням агоніста ГнРГ (у 75% циклів стимуляції), або із застосуванням короткого протоколу з антагоністом ГнРГ, що призначають у ЦС у разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 14 мм (у 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, які регламентують рішення цього питання з урахуванням наявності/відсутності у пацієнтки ризиків гіпер- або гіпоергічної реакції яєчників. Тобто підвищену вірогідність розвитку у неї раннього синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) або бідної відповіді. Контроль за індукованим фолікулогенезом проводили за допомогою УЗД, на підставі результатів якого, за необхідності, коригували (збільшували або зменшували) добову дозу використовуваних гонадотропінів. У всіх випадках максимальна добова доза ФСГ у складі будь-якого з призначених препаратів гонадотропінів була лімітована рівнем не більше 375 МО. 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.

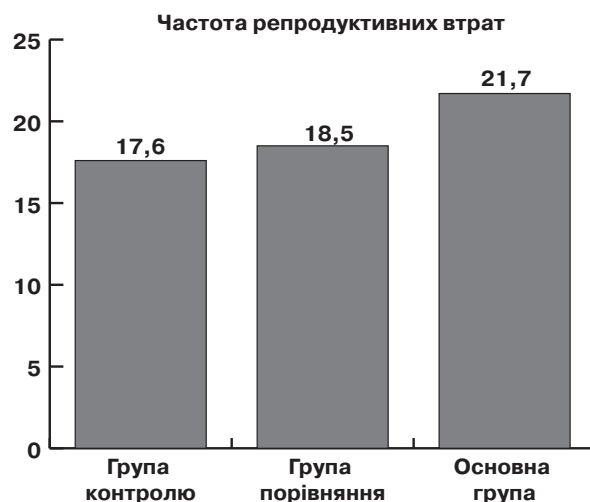
Виділення ооцитів, їхню інсемінацію, культивування та перенесення ембріонів, а також підтримання лютеїнової фази препаратами прогестерону у посттрансферний період виконували відповідно до існуючих стандартних рекомендацій [15].

Отримання аутоплазми включає виділення і концентрацію тромбоцитів. З цією метою використовують систе-

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ



**Мал. 1.** Частота настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, %



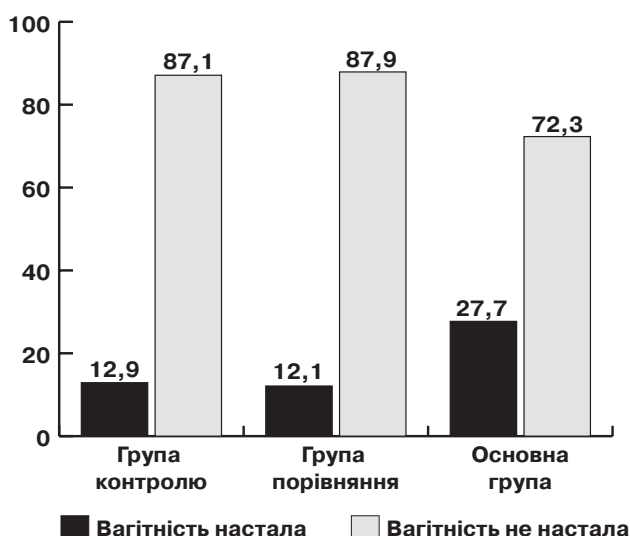
**Мал. 2.** Частота переривання вагітності у I триместрі у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, %

му для концентрування тромбоцитів SMART Prep2. Шляхом двоетапного центрифугування з 40 мл цільної периферійної крові пацієнтки видаляються спочатку еритроцити як найважчі формені елементи і лейкоцити (тромбоцити при цьому залишаються у надосаді), а потім, під час другої процедури центрифугування, концентруються тромбоцити. При цьому найбільш важкі лейкоцити і еритроцити осідають на дно пробірки, а «бідна» плазма частково сорбується спеціальним фільтром. У решті плазми концентрація тромбоцитів підвищується у 3–5 разів. З отриманого розчину за допомогою шприца забирали аутоплазму в обсязі 3–3,5 мл з кожної пробірки і використовували у методиці ін'єкційного скретчингу. Збагачену тромбоцитами плазму готували ex tempore безпосередньо перед оперативним втручанням.

Під час проведення даної процедури в операційний канал гістероскопу заводили голку з потрібною заточкою кінчика типу «олівець» діаметром 0,53 мм. Голкою зі зрізом Квінке проводили мікроін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, та скретчинг базального шару ендометрія від внутрішнього зів'язу до дна матки, вздовж всіх стінок порожнини матки і далі в дні матки від одного вічка маткової труби до іншого.

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

Одержані результати обробляли із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 та Біостат і методів аналітичної статис-



**Мал. 3.** Частота настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, %



**Мал. 4.** Частота переривання вагітності у I триместрі у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, %



тики. За допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: *t*-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок;  $\chi^2$ -критерій – для аналізу поєднання ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення статистичної залежності між показниками.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У випадках трубно-перитонеального фактора безплідності, поєданого із помірним відставанням розвитку ендометрія, застосування ін'єкційного скретчингу аутоплазмой у групі ІВ забезпечило ЧНВПЕ на рівні 39,7%, що достовірно не відрізняється від групи ІА (група контролю) – 38% ( $p=0,957$ ) та групи ІБ – 40,5% ( $p=0,847$ ) (мал. 1).

У групах контролю та порівняння хворих з помірним відставанням розвитку ендометрія частота ранніх репродуктивних втрат була практично однаковою – 17,6% (3 з 17) у жінок групи ІА і 18,5% (5 з 27) – у жінок групи ІБ (мал. 2). Показники репродуктивних втрат в основній групі ІВ, де застосовували процедуру ін'єкційного скретчингу аутоплазмой, становили 21,7% (5 з 23), що достовірно не відрізнялося від груп контролю та порівняння.

Як засвідчили отримані результати, у випадках трубно-перитонеального фактора безплідності, поєданого із вираженим відставанням розвитку ендометрія (мал. 3), показники ЧНВПЕ виявилися достовірно кращими в основній групі (ін'єкційний скретчинг) – 27,7% проти 12,9% ( $p=0,048$ ) у пацієнок ІА групи (група контролю) та проти 12,1% ( $p=0,037$ ) у пацієнок ІБ групи, які не отримували

### Оптимизация лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием посредством применения процедуры инъекционного скретчинга аутоплазмой Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк

В статье представлены результаты исследования, целью которого было выяснить влияние технологии инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой на клинические результаты лечения трубно-перитонеального бесплодия методами ВРТ (по стандартному протоколу) у пациенток с различной степенью отставания развития эндометрия и неудачными попытками лечения методами ВРТ в анамнезе.

**Цель исследования:** определение влияния на клинические последствия технологии инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и различной степенью (умеренной и выраженной) отставания развития эндометрия в повторных попытках лечения методами ВРТ по протоколу контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) + эмбриотрансфер (ЭТ).

**Материалы и методы.** В проспективное исследование вошли 105 женщин с предыдущими неудачными попытками лечения методами ВРТ трубно-перитонеального фактора бесплодия. Из них в 58 случаях наблюдалось умеренное отставание развития эндометрия и в 47 случаях – выраженное отставание развития эндометрия. Всем пациенткам было предложено лечение с применением эстрогенов и методики инъекционного скретчинга аутоплазмой в цикле во время КСЯ. В ретроспективную группу вошли 112 пациенток с умеренной гипоплазией и 64 пациентки с выраженной гипоплазией эндометрия.

Пациентки, проходившие лечение трубно-перитонеального бесплодия в сочетании с умеренным отставанием развития эндометрия по протоколу КСЯ + ЭТ, были распределены на: ІА группу (группа сравнения) – 45 пациенток, получавших эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІБ группу (группа контроля) – 67 пациенток, не получавших эстрогены с 7-го дня

препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції.

Частота переривання вагітності у І триместрі у пацієнок ІВ групи (основна група) була помітно нижча, ніж у пацієнок груп контролю та порівняння, – 23,1% проти 50%, як у ІА групі, так і ІБ групі (мал. 4). Виявлені відмінності хоча й не мали достовірного характеру ( $p=0,414$ ), проте свідчили про певну тенденцію до зменшення ранніх репродуктивних втрат у разі застосування ін'єкційного скретчингу. Відсутність статистичної значущості під час зіставлення аналізованих показників частоти ранніх репродуктивних втрат можна пояснити дуже невеликою кількістю випадків спостережень, що, у свою чергу, було зумовлено досить незначною поширеністю вираженої гіпоплазії ендометрія і великою рідкістю настання вагітності у жінок з даним порушенням.

Представлені на мал. 3 і 4 результати свідчать про те, що у випадку вираженого відставання розвитку ендометрія процедура ін'єкційного скретчингу аутоплазмой (у поєднанні з додатковою естрогеною підтримкою) достовірно покращує показник ЧНВПЕ та потенційно може зменшувати ризик переривання вагітності у І триместрі.

### ВИСНОВКИ

Виконання ін'єкційного скретчингу у пацієнок з вираженим відставанням розвитку ендометрія забезпечило достовірно поліпшення клінічних результатів, хоча вони продовжували помітно поступатися результатам, які спостерігаються під час лікування жінок з нормальним розвитком ендометрія. Виконання ін'єкційного скретчингу у пацієнок з помірним відставанням розвитку ендометрія достовірно не впливало на показники клінічної ефективності КСЯ+ЕТ.

КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІВ группу (основная группа) – 58 пациенток, которым во время КСЯ были назначены эстрогены и процедура инъекционного скретчинга эндометрия на 7-й день цикла стимуляции (ЦС).

Пациентки, проходившие лечение трубно-перитонеального бесплодия в сочетании с выраженным отставанием развития эндометрия по протоколу КСЯ + ЭТ, были распределены на: ІА группу (группа сравнения) – 31 пациентка, получавшая эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІБ группу (группа контроля) – 33 пациентки, не получавших эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІВ группу (основная группа) – 47 пациенток, которым во время КСЯ были назначены эстрогены и процедура инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой на 7-й день ЦС.

Клинические результаты оценивали по показателям частоты наступления беременностей на перенос эмбрионов (ЧНБПЭ) и частоты потерь беременности в I триместре и сравнивали между собой.

**Результаты.** В группе пациенток с умеренным отставанием развития эндометрия показатель ЧНБПЭ достоверно не отличался между группами ІА, ІБ и ІВ и составил соответственно 38%, 40,5% и 39,7%. Частота ранних репродуктивных потерь составила 17,6% у женщин ІА группы, и 18,5% у женщин ІБ группы. Показатель репродуктивных потерь в основной ІВ группе составил 21,7% и достоверно не отличался от групп контроля и сравнения.

В группе пациенток с выраженным отставанием развития эндометрия показатель ЧНБПЭ во ІВ группе составил 27,7% против 12,9% у пациенток ІА группы ( $p=0,048$ ) и против 12,1% ( $p=0,037$ ) у пациенток ІБ группы (группа сравнения).

Частота прерывания беременности в I триместре у пациенток групп ІА, ІБ и ІВ составила соответственно 23,1%, 50% и 50%. Выявленные различия не имели достоверного характера ( $p=0,414$ ).

**Заключение.** Применение процедуры инъекционного скретчинга аутоплазмой достоверно улучшает показатель ЧНБПЭ у пациенток с выраженной задержкой развития эндометрия в циклах лечения методами ВРТ.

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

**Optimization of treatment by ART methods in patients with tubal-peritoneal infertility by application of the injection scratching procedure**  
**L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk**

The article presents the results of a study whose aim was to elucidate the effect of autologous injection of endometrial autotransplantation on clinical outcomes of tubal peritoneal infertility by ART (according to the standard protocol) in patients with varying degrees of lag in the development of the endometrium and unsuccessful attempts at treatment with ART in the anamnesis.

**The objective:** was to determine the impact on the clinical consequences of the endometrial injection technique on the autoplasm in patients with tubal peritoneal infertility and the varying degree of (moderate and severe) lag in the development of the endometrium in repeated attempts to treat ART by the protocol of controlled ovarian stimulation (ETS) + embryo transfer (ET).

**Materials and methods.** In a prospective study included 105 cases of previous unsuccessful attempts to treat ART by the tubal peritoneal factor of infertility. Of these, 58 patients experienced a moderate lag in the development of the endometrium and in 47 cases a marked lag in the development of the endometrium. 105 patients were offered treatment with the use of estrogens and the technique of injection scratching with autoplasm in the cycle during CSC. The retrospective group included 112 patients with moderate hypoplasia and 64 patients with severe endometrial hypoplasia.

Patients treated with tubal peritoneal infertility in combination with a moderate lag in the development of the endometrium under the CAS + ET protocol were allocated to: IA group (comparison group) – 45 patients receiving estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis indices); IB group (control group) - 67 patients who did not receive estrogens from the 7th day of CAS (retrospective analysis indicators); IV group (main group) – 58 patients who were prescribed estrogen and an injection procedure for endometrial stitching on the 7th day of the stimulation cycle (CI) during CSC.

Patients treated with tubal peritoneal infertility, in combination with a marked lag in the development of the endometrium according to the CAS + ET protocol, were allocated to: the IIA group (comparison group) - 31 patients who received estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis); IIB group (control group) - 33 patients who did not receive estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis indicators); IIB group (main group) - 47 patients who were prescribed estrogens and an injection procedure for endometrial scratching with autoplasm during the CSC at the 7th day of the CA.

Clinical results were evaluated according to the frequency of pregnancy on embryo transfer (CHNBPE) and the frequency of pregnancy loss in the first trimester and compared with each other.

**Results.** In the group of patients with a moderate lag in the development of the endometrium, the CHNBPE index did not differ significantly between the IA, IB and IB groups and was 38%, 40.5% and 39.7%, respectively. The frequency of early reproductive losses was 17.6% for women in the IA group, and 18.5% for women of the IB group. The index of reproductive losses in the main IV group was 21.7% and did not differ significantly from the control and comparison groups.

In the group of patients with a marked lag in the development of the endometrium, the CHNBPE index in the IIB group was 27.7% compared to 12.9% in the IIA group ( $p = 0.048$ ) and 12.1% ( $p = 0.037$ ) in the IIB group (comparison group).

The frequency of abortion in the I trimester in patients of groups IIA, IIB and IIB was 23.1%, 50% and 50%, respectively. The differences were not significant ( $p = 0.414$ ).

**Conclusion.** The application of the autoplasmic injection scratching procedure significantly improves the rate of CHNBPE in patients with a pronounced delay in the development of the endometrium in the ART treatment cycles. Key words: infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium, injection scratching of endometrium.

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

### Сведения об авторах

**Сусликова Лидия Викторовна** – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шурика, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шурика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: [udirnmapo@gmail.com](mailto:udirnmapo@gmail.com)

**Сербенюк Анастасия Валерьевна** – Клиника репродуктивных технологий УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шурика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: [udirnmapo@gmail.com](mailto:udirnmapo@gmail.com)

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автостимуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии /Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н. [и др.] // Сборник тезисов X Международного симпозиума по эстетической медицине. – Москва, 2011. – С. 16.
2. Афанасова Е.А. Информативные и прогностические социально-экономические факторы риска острого эндометрита / Е.А. Афанасова // Известия Юго-Западного государственного университета. Сер. Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2014. – № 4. – С. 63–69.
3. Боярский КЮ, Гайдуков СН, Пальченко НА. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы. Проблемы репродукции. 2013;(4):51–60.
4. Воробей-Вихівська ВМ. Роль системи гемостазу в результативності програм допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти імені П.Л. Шурика МОЗ України; 2017. – 20 с.
5. Гайворонская СИ, Грищенко НГ, Парашук ВЮ. Влияние факторов риска на развитие синдрома гиперстимуляции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий. В: Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2015 червня 26; Львів, Україна. Львів: Львівська медична спільнота; 2015. – С. 17–18.
6. Грищенко НГ. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза. – Харків, 2011. – 363 с.
7. Гольмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гольмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17-27.
8. Дахно ФВ, Камінський ВВ, редактори. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник для лікарів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти. Київ; 2011. 320 с.
9. Донської БВ. Імунні фактори у репродукції. Прогнозування успішності репродуктивного процесу. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2014;(4):53-9.
10. Зарудий Р.Ф., Ахмеров Р.Р. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза//Электронный журнал «Регенеративная хирургия».
11. Камінський ВВ, Прядко НГ. Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні. Репродуктивна ендокринологія. 2014;(3):30-5.
12. Камінський ВВ, Сергедій ЛІ. Вплив синдрому гіперстимуляції яєчників на перебіг та завершення вагітності після запліднення in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки. Практична медицина.2010;16(2):10-5.
13. Лесовська ЛГ. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово о здоровье. 2017 квт.;(2):12-6.
14. Онищук ОД. Діагностична гістероскопія після невдалих попередніх спроб запліднення in vitro. Здоров'я жінки. 2009;(3):213-4.
15. Рецептивність ендометрія у пацієнток с бесплодієм / В. К. Чайка, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко [и др.] – Донецк : Издательство Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. – 243 с. : ил. – Библиогр.: с. 221-243.
16. Рудакова ЕБ, Давыдов ПВ, Давыдов ВВ. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. Лечащий врач. 2015;(1):83-6.
17. 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.
18. 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.

19. Granot I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // Reproduction. – 2012. – Vol. 44. – P. 61.

20. Li T.C. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // ESHRE. – 2012. – 0088.

21. Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua // Biology

of the Uterus. //Ed. R.M.Wynn. - New York. – 1977. – P.341 - 376.

22. Xu CK, Tang SB. Alteration of endometrial receptivity in rats with ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol. 2014 Feb;34(2):146-52. doi: 10.3109/01443615.2013.832735. PubMed PMID: 24456435.

23. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. Reprod Biomed Online. 2013 Nov;27(5):497-505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010. PubMed

PMID: 23933037; PubMed Central PMCID: PMC3818404.

24. Yu N, Yang J, Guo Y, Fang J, Yin T, Luo J, et al. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves endometrial receptivity in mice with embryonic implantation dysfunction. Am J Reprod Immunol. 2014 Jan;71(1):24-33. doi: 10.1111/aji.12150. PubMed PMID: 239099171.

25. Zheng, C. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-

thawed embryo transfer: A preliminary report Madafeiton MA Bodombossou-Djobo [Text] / C. Zheng, S. Chen, D. Yang // Reprod Biol Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – P. 122.

26. Zhioua A, Elloumi H, Fourati S, Merdassi G, Ben Ammar A, Sajja BS, et al. Morphometric analysis of the human endometrium during the implantation window. Light and transmission electron microscopy study. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012 May;41(3):235-42. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.11.009. PubMed PMID: 22257733.

Статья поступила в редакцию 30.05.2018

## ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

*Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця*

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.