

УДК 618.14+618.177-089.888.11

© Н. В. Коцабин, Л. Б. Николин, О. М. Макаrchук, 2013.

ОЦІНКА ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У ЖІНОК З НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Н. В. Коцабин, Л. Б. Николин, О. М. Макаrchук*Кафедра акушерства та гінекології ФПО (зав. – професор О. М. Макаrchук), Івано-Франківський національний медичний університет; 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька 2; E-mail: ifdmu@ifdmu.edu.ua*

EVALUATION OF ENDOMETRIAL POTENTIAL IN WOMEN WITH FAILED IN VITRO FERTILIZATION ATTEMPTS

N. V. Kotsabin, L. B. Nikolin, O. M. Makarchuk

SUMMARY

According to the World Register, the frequency of positive results of in vitro fertilization is about 20%, in some countries it is above 30%. The aim of our study is to optimize the preparation of the endometrium for the in vitro fertilization program by studying the frequency of cases and evaluating the structure of intrauterine pathology in patients with failed IVF attempts.

The main study group consisted of 60 women who underwent endometrial biopsy in terms of preparation for embryo transfer. The endometrial biopsy material was transferred to the laboratory for histological examination. The comparison group consisted of 24 women who were offered the standard protocol of the endometrium preparation before the transfer of cryopreserved embryos.

In the group of women for whom hysteroscopy with endometrial biopsy and adequate treatment of intrauterine pathology had been performed, the percentage of patients with a positive test for β -chorionic gonadotropin was 1,5 times higher than among the women of the comparison group.

The percentage of early miscarriages among women who had received differentiated endometrial preparation and adequate treatment of discovered intrauterine pathology was 2,5 times smaller.

ОЦЕНКА ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ЖЕНЩИН С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н. В. Коцабин, Л. Б. Николин, О. М. Макаrchук

РЕЗЮМЕ

Частота положительных результатов после оплодотворения in vitro, по данным всемирного реестра, составляет около 20%, в некоторых странах превышает 30%. Целью нашего исследования является оптимизация подготовки эндометрия к проведению программы оплодотворения in vitro путем изучения частоты и оценки структуры внутриматочной патологии у пациенток с безуспешными попытками использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Основную группу исследования составили 60 женщин, которым в плане оценки имплантационного потенциала и подготовки к криопереносу была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия. На этапе преемственной подготовки данным пациенткам была проведена индивидуальная дифференцированная подготовка с учетом морфологических изменений. Группу сравнения составили 24 женщины, которым была предложена стандартная схема подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов.

В группе женщин, которым была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия и адекватное лечение выявленной внутриматочной патологии процент пациенток, у которых был положительный тест на β -хорионический гонадотропин, в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами группы сравнения.

Процент ранних самопроизвольных выкидышей среди женщин, которым была проведена дифференцированная подготовка эндометрия и адекватное лечение выявленной внутриматочной патологии, был значимо (в 2,5 раза) меньше.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, морфологічна оцінка ендометрію, імплантаційний потенціал.

На сьогоднішній день основним методом, що дозволяє ефективно долати практично будь-які форми безпліддя, є запліднення in vitro (ЗІВ). Однак, не всі спроби ЗІВ закінчуються вагітностями. Частота позитивних результатів після запліднення in vitro, за даними всесвітнього реєстру, складає біля 20,0%, в деяких країнах перевищує 30,0%.

Жінки з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в анамнезі – це особлива категорія пацієнток, які потребують надзвичайної уваги і більш ретельного обстеження як на етапі селекції ембріонів, так і при підготовці ендометрію до ембріотрансферу.

Як відомо, позитивний результат програми ЗІВ

залежить від двох факторів – якості отриманих ембріонів та анатомо-функціонального стану ендометрію, який визначає його імплантаційний потенціал. Однак навіть при переносі ембріонів хорошої якості все ж зустрічаються невдачі імплантації, які, на думку деяких дослідників, можуть бути обумовлені патологічними процесами, що розвиваються в порожнині матки та ендометрію, в числі яких: хронічний ендометрит, поліп ендометрію, гіперпластичні процеси [3, 4]. Враховуючи той факт, що основна функція ендометрію – це імплантація та нідація ембріону, не викликає сумніву, що у жінок з внутрішньоматковою патологією погіршується сприйнятливність ендометрію, і при цьому порушуються умови, необхідні для імплантації ембріона [2, 6].

Підвищення результативності існуючих методів лікування безпліддя та розробка нових підходів неможливі без вивчення механізмів регуляції імплантації – одного з найбільш вразливих ланок в становленні симбіотичних взаємовідносин ембріону та материнського організму [5, 6].

Метою нашого дослідження є оптимізація підготовки ендометрію до проведення програми запліднення *in vitro* шляхом вивчення частоти та оцінки структури внутрішньоматкової патології у пацієнток з безуспішними спробами допоміжних репродуктивних технологій.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Поле нашого дослідження охопили жінки репродуктивного віку (від 23 до 40 років), у яких було

два чи більше ембріотрансферів свіжими чи кріоконсервованими ембріонами високої якості без позитивного результату. Середній вік усіх жінок склав 31,5 роки. В усіх жінок були відсутні ультразвукові ознаки патології ендометрію: товщина в II фазу не перевищувала 16 мм, ендометріально-матковий коефіцієнт не більше 0,3, однорідна структура, рівні контури М-ехо [1].

Основну групу дослідження склали 60 жінок, яким була проведена гістероскопія з біопсією ендометрію в плані підготовки до кріопереносу. Жінок цієї групи було поділено на дві підгрупи: I – пацієнтки віком до 35 років, II – старше 36 років. Матеріал біоптатів ендометрію було передано в патгістологічну лабораторію для гістологічного дослідження, на етапі прекоцепційної підготовки даним пацієнткам було проведено індивідуальну диференційовану підготовку з врахуванням морфологічних змін.

Групу порівняння склали 24 жінки, яким було запропоновано стандартну схему підготовки ендометрію до переносу кріоконсервованих ембріонів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи гістологічні знахідки у жінок основної групи, встановлено значимий відсоток внутрішньоматкових гінекологічних захворювань (табл. 1).

У 4,5% пацієнток основної і 3,8% групи порівняння було виявлено поєднану патологію.

Таблиця 1

Дані патгістологічного дослідження біоптатів ендометрію жінок основної групи

| Показник | I (до 35 років) (n=44) | | II (старше 36 років) (n=26) | |
|--|---------------------------|------|--------------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Ендометрій, що відповідає фазі циклу | 12 | 27,3 | 7 | 26,9 |
| Неповноцінна секреторна трансформація ендометрію | 13 | 29,5 | 3 | 11,5 |
| Проста неатипова гіперплазія ендометрію | 1 | 2,3 | 2 | 7,7 |
| Комплексна неатипова гіперплазія ендометрію | 10 | 22,7 | 6 | 23,1 |
| Вогнищева неатипова гіперплазія ендометрію | 5 | 11,4 | 2 | 7,7 |
| Функціональний залозистий поліп | 3 | 6,8 | 3 | 11,5 |
| Хронічний ендометрит | 2 | 4,5 | 4 | 15,4 |

Гістологічне вивчення матеріалу біоптату показало наявність гіперпластичних процесів у 43,2% I-ї і 50,0% жінок II-ї підгрупи основної групи (функціональний залозистий поліп – у 6,8% і 11,5% відповідно, вогнищева неатипова гіперплазія ендометрію – у 11,4% і 7,7%, комплексна неатипова гіперплазія

ендометрію – у 22,7% і 23,1%, проста неатипова гіперплазія ендометрію – у 2,3% і 7,7%), що є наслідком хронічної нормоестрогенової або відносної (відносно рівня прогестерону) гіперестрогенової ановуляції.

Ендометрій відповідав фазі циклу у 27,3% і 26,9% жінок I і II підгруп відповідно. Однак у 29,5%

жінок I підгрупи спостерігалась невідповідність морфологічної картини ендометрію фазі циклу, тоді як серед жінок II підгрупи дана функціональна патологія спостерігалась лише у 11,5%. Це є свідченням того, що в жінок молодшого репродуктивного віку (до 35 років) часто проблемою імплантації з боку ендометрію є його неповноцінна секреторна трансформація, відставання морфологічних перетворень дню оваріально-менструального циклу.

Явища хронічного запалення було виявлено у 15,4% жінок II підгрупи і лише у 4,5% жінок I підгрупи, що очевидно свідчить про обтяжений анамнез на предмет перенесених запальних захворювань додатків та вишкрібань порожнини матки у жінок старшої вікової групи (старше 36 років).

Жінки основної групи, у яких було виявлено внутрішньоматкову патологію, отримали терапію

агоністами гонадотропін рилізінг гормонів протягом 2 місяців, а пацієнтки із явищами хронічного запалення ендометрію додатково отримали курс протизапальної терапії. Підготовка ендометрію до ембріотрансферу проводилась жінкам основної та групи порівняння за загальноприйнятим протоколом.

Результати диференційованого підходу до підготовки імплантаційного потенціалу продемонстрували у 36,7% жінок основної групи позитивний тест на β -ХГЧ, що в 1,5 рази частіше, ніж серед пацієнток групи порівняння. Відсоток ранніх мимовільних викиднів серед жінок групи порівняння достовірно (в 2,5 рази) перевищував дані серед респондентів основної групи (табл. 2). Ці факти беззаперечно доводять необхідність оцінки стану ендометрію для досягнення вагітності в програмах ДРТ, особливо у жінок з безуспішними спробами ЗІВ в анамнезі.

Таблиця 2

Результат кріопереносу у жінок обох груп

| Показник | Основна група (n=60) | | Група порівняння (n=24) | |
|---------------------------------|-------------------------|------|----------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Позитивний тест на β -ХГЧ | 22 | 36,7 | 6 | 25,0 |
| Наявність плідного яйця при УЗД | 20 | 33,3 | 6 | 25,0 |
| Анембріонія | 2 | 3,3 | 1 | 4,2 |
| Ранній мимовільний викидень | 3 | 5,0 | 3 | 12,5 |

ВИСНОВКИ

1. Найбільш поширеною патологією ендометрію у жінок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі всіх вікових груп є гіперпластичні процеси (комплексна неатипова гіперплазія ендометрію, вогнищева неатипова гіперплазія ендометрію, функціональний залозистий поліп, проста неатипова гіперплазія ендометрію). На другому місці серед жінок молодшого віку переважає неповноцінна трансформація ендометрію, а серед жінок старше 36 років – хронічне запалення.

2. У групі жінок, яким було проведено гістероскопію з біопсією ендометрію та адекватне лікування виявленої внутрішньоматкової патології, відсоток пацієнток, у яких був позитивний тест на β -ХГЧ, в 1,5 рази вищий порівняно з жінками групи порівняння.

3. Відсоток ранніх мимовільних викиднів серед жінок, яким було проведено диференційовану підготовку ендометрію та адекватне лікування виявленої внутрішньоматкової патології, був значимо (в 2,5 рази) меншим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альманах репродуктивного здоров'я 2012 / Сборник рекомендаций журнала «Репродуктивная

эндокринология» ; під ред. А. Н. Запорожана, Т. Ф. Татарчук. – К. : ООО «Трилист», 2012. – С. 8–22.

2. Берестовой О. А. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий: новые подходы к подготовке трансдермальными формами натурального эстрадиола / О. А. Берестовой, В. В. Веселовский // Здоровье женщины. – 2003. – Т. 16, № 4. – С. 88–91.

3. Корнеева И. Е. Эффективность лечения бесплодия в амбулаторных условиях / И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 13–17.

4. Кулаков В. И. Вспомогательная репродукция: настоящее и будущее / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 3–7.

5. Применение маркеров имплантации человека в клинической практике // И. Д. Гюльмамедова, О. В. Доценко, А. В. Чайка [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2011. – С. 233–238.

6. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2007. – № 3. – С. 48–52.