

Л.С. ЦЕЛКОВИЧ¹, О.А. КРАВЦОВА¹, Т.С. ВЕРХОВНИКОВА²¹Самарский государственный медицинский университет²ГБУЗ МЦ «Династия»**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ:
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ
К ИМПЛАНТАЦИИ**

Автором проведена оценка морфофункционального состояния эндометрия у бесплодных пациенток, впервые планирующих экстракорпоральное оплодотворение и имеющих неэффективные попытки ЭКО в анамнезе, а также у фертильных женщин. Показано, что при морфологическом исследовании биоптатов эндометрия патология достоверно чаще выявляется у бесплодных пациенток, при этом число заключений о наличии хронического эндометрита на 13% больше, чем по результатам УЗИ. Сформулированы морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации.

Ключевые слова: морфологическое исследование эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, хронический эндометрит, пинороды, инфильтраты лимфоидных клеток

Целкович Людмила Савельевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Кравцова Ольга Александровна – очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2. E-mail: olgakravtsova89@mail.ru

Верховникова Татьяна Сергеевна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ МЦ «Династия». E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

L.S.TSELKOVICH¹, O.A.KRAVTSOVA¹, T.S. VERKHOVNIKOVA²¹Samara State Medical University²Samara Regional Medical Center "Dynasty"**IN VITRO FERTILIZATION: MORPHOLOGICAL CRITERIA
OF THE ENDOMETRIUM PREPAREDNESS FOR IMPLANTATION**

Authors evaluate the morphofunctional state of the endometrium in infertile patients planning to have in vitro fertilization for the first time and having an ineffective IVF attempts in medical history, as well as in fertile women. It is shown that the pathology is significantly more often revealed in infertile patients during the morphological study of the endometrium biopsy specimens, and at the same time the chronic endometritis is revealed in 13% of cases greater than by the results of the ultrasound. Morphological criteria of preparedness of the endometrium for implantation were formulated.

Key words: morphological study of the endometrium, in vitro fertilization (IVF), chronic endometritis, pinopodes, infiltrates of lymphoid cells

Ljudmila Savelievna Tselkovich – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Department №2. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Olga Aleksandrovna Kravtsova – Postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Department № 2. E-mail: olgakravtsova89@mail.ru

Tatyana Sergeevna Verkhovnikova – Gynecologist, Medical Center "Dynasty. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Успех имплантации во многом зависит от двух важных факторов – качества эмбрионов и эндометриальной рецептивности. Многие ученые считают нарушение рецептивности эндометрия одной из главных причин неудач при применении вспомогательных репродуктивных технологий [1, 6, 10, 12]. В связи с этим при подготовке к ЭКО «оправданно проводить комплексное обследование состояния эндометрия, оценку его органиче-

ской и функциональной состоятельности и, при необходимости, коррекцию патологических изменений» [4, 5].

Хотя большое значение в определении функционального состояния эндометрия имеют данные УЗИ, ультразвуковое исследование не может заменить диагностическое выскабливание эндометрия. Морфологическое исследование слизистой тела матки продолжает оставаться «золотым стандартом» для определения состояния

эндометрия и выявления его патологических изменений и является наиболее точным методом диагностики хронического эндометрита.

Цель исследования: оценка морфофункционального состояния эндометрия у женщин, имевших одну и более неудачных попыток ЭКО в анамнезе и фертильно здоровых женщин, уже имевших хотя бы однажды беременность и роды.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать морфологические особенности эндометрия у пациенток, имевших 1 и более попыток ЭКО.

2. Охарактеризовать морфологические особенности эндометрия у фертильно здоровых женщин, имевших хотя бы одни роды в анамнезе.

3. Провести сравнительную характеристику морфологических особенностей эндометрия у пациенток, планирующих ЭКО, и у фертильно здоровых женщин, имевших хотя бы одни роды в анамнезе.

4. Выявить морфологические характеристики, влияющие на эффективность программы ЭКО.

Материалы и методы

Для проведения исследования рандомизированным методом нами были выделены две группы женщин. В первую основную группу вошли 170 бесплодных пациенток, имевших 1 или более попыток ЭКО, последняя из которых закончилась беременностью (отсутствие беременности при удовлетворительном качестве перенесенных эмбрионов). Причиной выделения группы бесплодных женщин, потерпевших неудачу в цикле экстракорпорального оплодотворения, послужили данные ряда авторов, указывающие на широкую распространенность внутриматочной патологии у таких пациенток [4, 5].

Вторую, контрольную группу составили 80 женщин с нормальной фертильностью, уже имевших хотя бы однажды беременность и роды, обратившихся в поликлинику по поводу различных симптомов внутриматочной патологии или в порядке профосмотра. Однако морфологическое исследование эндометрия проводилось только у 40 из них, что составляет половину общей численности группы. Это связано с тем, что многие пациентки, реализовавшие репродуктивную функцию, не имели показаний для пайпель-биопсии, и мы сочли нецелесообразным подвергать их хотя и малоинвазивному, но всё же в некоторой степени травматичному вмешательству.

Женщины сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, имели овуляторный менструальный цикл.

Полученные результаты

Оптимальным сроком для забора диагностического материала является средняя или поздняя пролиферативная фаза (7-10-й день нормального менструального цикла (МЦ)). По мнению некоторых авторов, при исследовании материала, полученного в секреторную фазу МЦ, «некоторые морфологические находки (отек стромы, наличие гранулоцитов и лимфоцитов) могут быть ошибочно расценены как признаки хронического воспаления (в данном случае это норма)» [7]. Иначе говоря, исследование эндометрия пациенток не в фазу пролиферации дает в основном информацию о соответствии морфологических превращений эндометрия фазе менструального цикла.

Как показал анализ, наличие воспалительных изменений эндометрия у бесплодных женщин обнаружено статистически значимо чаще, чем у фертильно здоровых женщин (таблица 1).

Таблица 1
Воспалительные изменения эндометрия у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Очаговые инфильтраты лимфоидных клеток	60 (35,3%)	3 (7,5%)	11,912*
Диффузные инфильтраты лимфоидных клеток	42 (24,7%)	2(5%)	7,592*
Наличие плазматических клеток в строме	47 (27,6%)	4(10%)	5,484**

*p < 0,01

**p < 0,05

Пациентки контрольной группы, у которых были выявлены воспалительные изменения эндометрия, – это те пациентки, у которых в ходе обследования выявлен ранее не диагностированный хронический эндометрит. При этом в большинстве случаев при морфологическом исследовании у фертильных женщин был верифицирован хронический эндометрит, признаки которого впервые отмечены при ультразвуковом исследовании.

У 2 (5,0 %) женщин контрольной группы морфологически подтвержден хронический эндометрит после искусственного аборта на фоне остатков плацентарной или хориальной ткани.

Склеротические изменения стенок спиральных артерий статистически значимо чаще встречаются у бесплодных женщин, чем у фертильно здоровых (таблица 2).

Таблица 2
Склеротические изменения стенок спиральных артерий у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Есть	77(45,3%)	1 (2,5%)	25,400*
Нет	93(54,7%)	39(97,5%)	

*p < 0,01

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), проявляющаяся в асинхронном развитии желез в позднюю пролиферативную фазу, статистически значимо чаще встречается у бесплодных женщин, чем у фертильно здоровых (таблица 3).

Таблица 3
Недостаточность лютеиновой фазы (асинхронное развитие желез в стадии поздней пролиферации) у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Есть	32(18,8%)	1 (2,5%)	6,514*
Нет	138(81,2%)	39(97,5%)	

*p < 0,05

Гиперплазия эндометрия, по данным морфологического исследования, чаще встречалась у женщин, имевших одну и более попыток ЭКО, однако статистически значимых различий среди пациенток указанных групп выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4
Наличие гиперплазии эндометрия у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Есть	21(12,3%)	5 (12,5%)	0,01*
Нет	149(87,7%)	35(87,5%)	

*p > 0,05

Анализ наличия полипов эндометрия показал, что статистически значимых различий среди пациенток указанных групп выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5
Наличие полипов эндометрия у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Есть	28(16,4%)	6 (15%)	0,052*
Нет	142(83,6%)	34(85%)	

*p > 0,05

Атрофия тканей эндометрия наблюдалась лишь в группах бесплодных женщин и не была зарегистрирована у тех, кто имел беременность и роды в анамнезе (таблица 6).

Таблица 6
Наличие атрофии эндометрия у пациенток выделенных групп (n=210)

	Основная группа (n=170)	Контрольная группа (n=40)	χ^2
Есть	20(11,8%)	0 (0%)	5,201*
Нет	150(88,2%)	40(100%)	

*p < 0,05

Наличие атрофии эндометрия у бесплодных женщин обнаружено статистически значимо чаще, чем у фертильно здоровых женщин.

Обсуждение

В целом проведенный анализ показал, что при морфологическом исследовании биоптатов эндометрия патологии статистически значимо чаще выявляется в группе бесплодных пациенток. Хронический эндометрит морфологически характеризуется очаговой (рассеянной) лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, наличием лимфоидных фолликулов, фиброзом стромы, увеличением ее плотности, поверхностным отеком, очаговыми кровоизлияниями, склерозом спиральных артерий функционального слоя эндометрия [2, 3]. Гемокапилляры артериального типа сужены за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза. По нашим данным, хронический эндометрит преобладал у пациенток со вторичным бесплодием. У них также чаще по сравнению с пациентками с первичным бесплодием выявлялись полипы и гиперплазия.

Следует отметить, что у пациенток, у которых гистологически подтверждался хронический эндометрит, признаки заболевания не всегда отмечались в совокупности. У значительного числа женщин зарегистрированы лишь 1-2 признака [4]. Однако это давало основание для детального обследования пациентки (при необ-

ходимости с помощью дополнительных методов) и назначения ей соответствующего лечения.

Подчеркнем, что в нашем исследовании диагноз хронического эндометрита по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам проведенного ранее УЗИ. Таким образом, морфологическое исследование эндометрия должно быть обязательным звеном алгоритма комплексного обследования женщин, страдающих бесплодием и готовящихся к экстракорпоральному оплодотворению [5, 6].

Одним из главных морфологических маркеров рецептивности эндометрия исследователи сегодня считают наличие развитых (зрелых) пиноподий в период «окна имплантации». В рамках нашего исследования не проводилось определения наличия и степени зрелости пиноподий у бесплодных пациенток в период «окна имплантации», что обусловлено объективными причинами – необходимостью применения электронной микроскопии и проведения биопсии в краткосрочный период «окна имплантации». Однако при возможности мы считаем необходимым определение наличия и степени зрелости пиноподий у пациенток с неудачными, особенно неоднократными попытками ЭКО в анамнезе [11].

Наше мнение согласуется с выводами ученых Nikas et al., Pantos et al., согласно которым наличие у пациентки в период «окна имплантации» развитых пиноподий, занимающих 50 и более процентов поверхности эндометрия, можно считать главным морфологическим критерием готовности эндометрия к имплантации [7,10].

Выводы

1. Воспалительные изменения эндометрия (очаговые инфильтраты лимфоидных клеток, диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, наличие плазматических клеток в строме) встречались чаще у бесплодных пациенток, чем у фертильно здоровых женщин на 27,8%, 19,7% и 17,6% соответственно. Склеротические изменения стенок спиральных артерий на 42,8% встречались чаще у бесплодных пациенток, чем у репродуктивно здоровых. Недостаточность лютеиновой фазы и атрофия эндометрия чаще встречались в основной группе, чем в контрольной, на 16,3% и 11,8% соответственно.

2. К числу морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации, с нашей точки зрения, следует отнести отсутствие в эндометрии воспалительных изменений, таких как очаговые

и диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, плазматические клетки в строме, а также склеротических изменений стенок спиральных артерий. При наличии у пациентки, готовящейся к ЭКО, всех трёх этих признаков или хотя бы одного-двух из них успех имплантации подвергается сомнению, а пациентка нуждается в назначении адекватной терапии.

3. При сомнительной морфологической картине мы рекомендуем дополнять полученную информацию данными гистероскопии и иммуногистохимического исследования.

Список литературы

1. Алиева К.У., Смольникова В.Ю., Дюжева Е.В., Ипатов М.В., Калинина Е.А. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО (обзор литературы) // Гинекология. – 2012. – № 3. – Т. 14. – С. 16-18.
2. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Колесниченко Т.В., Мишиева Н.Г. Анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими, клинико-лабораторными данными, особенностями индукции суперовуляции и исходами ЭКО и ЭКО/ИКСИ // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – Т. 17. – С. 73-77.
3. Бурлев В.А. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / В.А. Бурлев, Л.Н. Кузьмичев, А.С. Онищенко, Н.А. Ильясова, Н.С. Шетинина // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 2. – С. 41-52.
4. Васюхина А.А., Моисеева И.В., Кравцова О.А., Богданова М.А., Югина О.К. Особенности диагностирования внутриматочной патологии в рамках подготовки к ЭКО // Высшее сестринское образование в системе Российского здравоохранения. – 2014. – С.19-24.
5. Казачков Е.А. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Л.Е. Мирошниченко, И.Г. Хелашвили // Архив патологии. – 2014. – № 3. – С. 53-58.
6. Коган Е.А., Колотовкина А.В., Файзуллина Н.М., Калинина Е.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружным генитальным эндометриозом 1-2 стадии // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 35-40.
7. Кузнецова А.В. Морфологические особенности хронического эндометрита / А.В. Кузнецова, В.С. Пауков, И.Н. Волощук, Е.М. Демидова, С.М. Казарян // Архив патологии. – 2001. – № 5. – С. 8-13.
8. Левиашвили М.М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева, Н.М. Файзуллина, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65-69.

9. Манухин И.Б. Перспективы использования комплексной оценки клинкоморфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 98-102.
10. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5 // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 40-45.
11. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Демура Т.А., Галлямова Е.М. Морфофункциональное состояние эндометрия в стимулированных циклах программы экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 80-87.
12. Ольховская М.А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2007.
13. Судомы И.А., Маслий Ю.В. Алгоритм обследования и лечения пациентов с многократными неудачными программами ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. – Казань, 2007. – С. 20.
14. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 17-22.
15. Ledee-Bataille N. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. Hum Reprod. – 2002. – 17: 213-8.
16. Nikas G. Endometrial receptivity: change sincell-surface morphology // Semin Reprod Med. – 2000. – 18: 229-236.