

И.В. МОИСЕЕВА, А.А. ВАСЮХИНА

Самарский государственный медицинский университет
Кафедра акушерства и гинекологии №2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЭКО У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ
БЕСПЛОДИЕМ, ПОЛУЧАВШИХ КОМПЛЕКСНУЮ
ПОДГОТОВКУ ЭНДОМЕТРИЯ**

Научный руководитель – д.м.н., доцент Р.Б. Балтер

В работе рассматриваются результаты ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, получавших стандартную и расширенную подготовку эндометрия.

Ключевые слова: *хронический эндометрит, трубно-перитонеальное бесплодие, иммуногистохимия, эндометрий, гистология.*

I.V. MOISEEVA, A.A. VASYUHINA

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF IVF
IN WOMEN WITH TUBAL-PERITONEAL INFERTILITY
UNDERGOING COMPLEX PREPARATION OF THE
ENDOMETRIUM**

The paper deals with the results of IVF in women with tubal-peritoneal infertility undergoing standard and advanced preparation of the endometrium

Keywords: *chronic endometritis, tubal-peritoneal infertility, immunohistochemistry, endometrial histology.*

Несмотря на значительные успехи в последние десятилетия в сфере репродуктивных технологий, эффективность предлагаемых мер, по мнению многих авторов, продолжа-

ет оставаться низкой^{1,2,3}. По данным работ Гюльмамедовой И.Д.⁴, Корне-

¹ Айламазян Э.К., Акушерство: учебник для медицинских ВУЗов. 4-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2003. С. 528.

² Гузов И.И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации. Введение в рецепторологию. – М., 1999. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://mama.ru/club/hr/253/314>.

³ Гюльмамедова И.Д., О.К. Межова Проблемы имплантации в программе IVF (обзор литературы) // газета «Новости медицины и фармации»//Гинекология. (253), 2008.

⁴ Корнеева И.В., Т.В. Лопатина Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия / Руководство для врачей. Бесплодный брак. / Под ред. В.И. Кулакова. - М: ГЭОТАР Медиа, 2006. С. 19-50.

евой И.В.⁵, положительные результаты проведения экстракорпорального оплодотворения составляют не более 30%. Таболова В.К. считает, что во многом эта ситуация обусловлена недостаточной оценкой и подготовкой эндометрия⁶.

Исследования эффективности проведения ЭКО с применением различных протоколов и современных препаратов показало зависимость исхода процедуры от морфо-функционального состояния эндометрия до проведения протокола, а так же уровня сывороточных половых гормонов, которые в определенной мере определяют рецептивность эндометрия.

До настоящего времени нет определенного алгоритма подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО, учитывающего гистохимические и морфологические критерии эндометрия. Проведение гистероскопического исследования с последующим ультраструктурным определением характера тканей является больше инициативой лечащего врача, нежели стандартом обследования.

В связи с изложенным, конкретизация алгоритма диагностических методов при подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО позволит повысить эффективность последнего и будет способствовать дальнейшему вынашиванию беременности.

Целью нашей работы явился срав-

нительный анализ результативности проведения ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, использующих стандартный и расширенный протокол.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели, нам были обследованы 182 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, планирующие ЭКО. Все они получали лечение в Центре Планирования Семьи и Репродуктологии (ЦПСР).

Все женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, получавшие прегравидарную подготовку, были разделены нами на 2 группы: основную группу составили 84 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, которым проводился стандартный протокол подготовки к ЭКО, группу сравнения составили 98 пациенток с установленным трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме. Все пациентки, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту и медико-социальному статусу.

У всех женщин группы менструальные циклы были овуляторными. Перед проведением протокола все женщины были обследованы по стандартной схеме, которая включала в себя: общеклиническое обследование, в состав которого входило и обследование на хронические урогенитальные инфекции, бактериологическое и бактериоскопическое исследование, проведение кольпоскопии, гистероскопии, гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия.

Отметим, что гистероскопия с последующим гистологическим ис-

⁵ Кулаков В.И., Т.В. Лопатина Репродуктивное здоровье населения России / Руководстве для врачей. Бесплодный брак. / Под ред. В.И. Кулакова. - М: ГЭОТАР-Медиа. 2006. С. 10-18.

⁶ Таболова В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. - 2013. №10. С.17-22

следованием биоптатов эндометрия позволила выделить у 15 (17,9%) женщин основной группы и у 17 (17,3%) пациенток группы сравнения хронический эндометрит в стадии обострения.

Перед проведением процедуры ЭКО этим женщинам было проведено противовоспалительное лечение, включающее прием антибактериальных средств с учетом чувствительности отделяемого из цервикального канала к антибиотикам (отметим, что по характеру микробной флоры нами использовались в основном макролиды последнего поколения, в частности джозамицин, 500 мг 3 раза в сутки, курс 10 дней; защищенные пенициллины с фторхинолонами II поколения – амоксициллин с клавулановой кислотой в дозе 1 грамм 2 раза в день и/или офлоксацин, 400 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин, 400 мг 1 раз в сутки 14 дней; тетрациклины – доксициклин, 100 мг 2 раза в сутки). Наряду с антибактериальной терапией использовались нестероидные противовоспалительные и антипротозойные (в частности Метронидазол (Флагил, Трихопол) препараты, а также антимиотики (в основном полиены – нистатин, 500 тыс ЕД 4 раза в сутки 10 дней; имидазолы – клотримазол в свечах и триазолы – флуконазол, 150 мг однократно), и системную энзимотерапию (вобензим, флогэнзим, мультисал). На этапе реабилитации применялось физиолечение (лазеротерапия по схемам лечения хронического эндометрита).

После завершения лечения им было проведено повторное обследование на бактериальную флору, и в случае получения отрицательного результата женщины были включены в программу ЭКО.

В предшествующий забор у яйцеклетки менструальный цикл определяли длительность фолликулярной фазы посредством измерения базальной температуры и тестов функциональной диагностики, также проводился тест на овуляцию, в преовуляторную фазу производили забор крови для приготовления эмбриокультуры, проведения хромосомного анализа, выявления спермоантител и антител к блестящей оболочке. Далее, ближе к середине лютеиновой фазы менструального цикла определяли уровень эстрогенов и прогестерона.

Нами использовался так называемый «короткий протокол с Оргалутраном (ганиреликс (в форме ацетата))» ЭКО, поскольку подготовка при таком способе получения яйцеклеток более щадящая для организма и менее продолжительная по времени.

Указанный протокол проведения ЭКО предусматривал введение со 2-3 дня менструального цикла препаратов, содержащих ФСГ (пурегон в дозировке 100 МЕ). Продолжительность введения препарата составляла 9-14 дней и зависела от размеров растущего фолликула, определявшегося УЗИ. Затем с 5 или 6 дня стимуляции ежедневно подкожно вводили Оргалутран по 0,25 мг/сут на фоне продолжающейся стимуляции. Оргалутран вводили на протяжении 5-7 дней. При достижении доминантным фолликулом размера 1 см, проводилось дополнительное однократное введение препаратов хорионического гонадотропина в дозировке 5000 МЕ, после чего через 35-36 часов осуществлялся забор яйцеклетки. В лютеиновую фазу цикла интравагинально вводили микродозированный прогестерон (люгестерон, утрожестан) 600 мг/сутки.

Забор яйцеклетки проводили посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ.

После идентификации полученной яйцеклетки проводили добавление сперматозоидов из очищенной и центрифугированной спермы (200-300 тыс сперматозоидов на одну яйцеклетку), далее в течение 50ч проводили инкубацию эмбриона до стадии 6-8 клеточного деления, после чего трансплантировали эмбрион в 0,5% культуральной жидкости через цервикальный канал в область дна матки. После переноса эмбриона осуществляли гормональную поддержку беременности препаратами прогестерона (утрожестан, 200 мг 3 раза в сутки или дюфастон, 20 мг 3 раза в сутки) с постепенным снижением дозы до профилактических значений. Через 2 недели от времени переноса эмбриона проводили тест на беременность и забор крови на присутствие в ней хорионического гонадотропина. Через 3 недели (при положительном результате теста) проводили ультразвуковую идентификацию беременности и начинали корректировать дозу препаратов прогестерона.

Анализ результатов проведенного протокола свидетельствовал том, что у женщин основной группы беременность наступила в 17 случаях (20,2%). Ориентируясь на совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II), определенное до проведения ЭКО, нами было установлено, что из всех женщин беременность наступила у 5 (62,5%) женщин с диагнозом нормальный эндометрий, у 4 (9,3%) пациенток с диагнозом аутоиммунный хронический эндометрит, у 3 (16,7%) женщин с диагнозом хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса и у 5 (33,3%) женщин после проведения лечения обострения хронического эндометрита (таблица 1).

Как видно из данных, приведенных в таблице, наиболее успешными результаты были в подгруппе женщин, у которых по данным иммуногистохимического обследования эндометрий был охарактеризован, как нормальный. На втором месте были пациентки, получившие лечение обострения хронического эндометрита, и самые скромные результаты были получены

Таблица 1

Результаты проведения ЭКО у женщин основной группы (абс.-%)

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Основная группа (n=84) до проведения ЭКО		Основная группа (n=84) положительный результат ЭКО	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальный эндометрий	8	9,5	5	62,5
Аутоиммунный хронический эндометрит	43	51,2	4	9,3
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	18	21,4	3	16,7
Хронический эндометрит с обострением	15	17,9	5	33,3

в подгруппе женщин с аутоиммунным хроническим эндометритом.

Таким образом, при отрицательных результатах бактериологического обследования, но подтвержденного иммуногистохимическими методами аутоиммунного хронического эндометрита, только у каждой десятой женщины возможно наступление беременности методом проведения ЭКО.

Далее нами было рассмотрена эффективность проведения ЭКО после применения расширенного протокола, который предполагал определенную подготовку эндометрия, учитывающую иммуногистохимические изменения.

Перед проведением протокола ЭКО женщины группы сравнения проходили подготовку эндометрия в течение 3-х мес.

Подготовка включала в себя комплексную витаминотерапию (для улучшения системы перекисного окисления липидов и клеточного метаболизма, функции эндокринной и иммунной систем), гормональную поддержку производными прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Для поддержки иммунного ответа и локализации иммунного ответа в очаге воспаления в курс противовоспалительной терапии и подготовки к ЭКО нами был использован аллоферон (Аллокин-альфа), а для улучшения тканевого метаболизма, газообмена и микроциркуляции на местном уровне нами использовался перфторан, который мы вводили в виде инстилляций внутриматочно (таблица 2).

Отметим, что курс аллоферона рассчитан на 3 мес, а инсталляции перф-

Таблица 2

Расширенная подготовка женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО

Витаминотерапия	Гормональная поддержка	Иммуномодуляция и улучшение тканевого обмена
1-16 дни менструального цикла		
Ретинол (вит.А) 25000 Ед/сут Аскорбиновая кислота (вит. С) 0,3 г/сут	Нет	Аллоферон (Алокин-альфа) с 1 дня менструального цикла 1мл п/к через день №6, затем через 3 нед. По 1 мг подкожно 1 раз в неделю 3 инъекции Перфторан инстилляцией с 6 дня менструального цикла – 50 мл через день №4
17-25 дни менструального цикла		
Токоферол (Вит.Е) 200мг/сут	Производные прогестерона (Утрожестан 200мг/сут или дюфастон 20 мг/сут)	Аллоферон (Алокин-альфа) с 1 дня менструального цикла 1мл п/к через день №6, затем через 3 нед. 1 мг подкожно 1 раз в неделю 3 инъекции

торана повторяли 3 цикла в фолликулярную фазу.

Тем пациенткам, у которых гистологически было выявлено обострение хронического эндометрита, проводилось противовоспалительное лечение по приведенной выше схеме с использованием антибиотиков с учетом чувствительности отделяемого, нестероидных противовоспалительных и антипротозойных препаратов, а также с назначением антимикотиков и системной энзимотерапии.

Отметим, что выбор препаратов для расширенной подготовки был случайным и обусловлен их биологическим действием. Так, аллоферон является оригинальным противовирусным препаратом нового типа, обладающим локальным иммуномодулирующим действием. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, который локализует иммунный ответ в очаге воспаления.

Фармакологическое действие аллоферона в системе общего иммунитета проявляется в следующем:

- индукция интерлейкина-18 с

каскадной реакцией и количественным увеличением NK- лимфоцитов с фенотипом CD3+ CD16+;

- индукция ИНФ – γ и клеточная дифференцировка Т-хелперов 1 типа (Th1)

- стимуляция и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов.

Выбор перфторана был также обусловлен его уникальными фармакологическими свойствами: препарат обладает оксигенирующим и мембраностабилизирующим эффектами и, кроме того, улучшает кислотно-основную и газовый составы ткани.

После проведения указанной подготовки, как и в основной группе, всем женщинам группы сравнения проводился «короткий протокол с Оргалутраном (ганиреликс (в форме ацетата))».

Результаты протокола ЭКО приведены в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице – эффективность предложенной подготовки достаточно высока. Самый высокий процент беременностей после расширенной

Таблица 3

Результаты проведения ЭКО у женщин основной группы (абс.-%)

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Основная группа (n=98) до проведения ЭКО		Основная группа (n=98) положительный результат ЭКО	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальный эндометрий	11	11,2	9	81,8
Аутоиммунный хронический эндометрит	46	47	32	69,5
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	24	24,5	18	75,0
Хронический эндометрит с обострением	17	17,3	11	64,7



Рис. 1. Показатели результата проведенного ЭКО в основной и сравниваемой группах женщин

подготовки был получен у женщин с иммуногистохимическим «нормальным эндометрием» – 81,8%, несколько ниже были результаты у женщин с «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» – 75,0%, следующими по эффективности были женщины с «аутоиммунным хроническим эндометритом» – 69,5% и, наконец, у женщин, перенесших обострение хронического эндометрита, показатель эффективности составил 64,7%.

Далее мы провели сравнительный анализ полученных показателей выделенных нами групп женщин (рис. 1).

Проведя цифровые параллели между эффективностью проводимого ЭКО в целом у женщин сравниваемых групп, укажем, что в основной группе беременность наступила у 17 (20,2%) женщин, в то время как при использовании расширенного протокола подготовки – у 70 (71,4%) пациенток ($p < 0,001$).

Выводы. Таким образом, проведенное сравнение позволяет сделать вывод, что расширенная подготовка к ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бес-

плодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, включающая не только противовоспалительные, но и иммуномодулирующие, метаболические воздействия, а также гормональную поддержку эндометрия до начала проведения стандартного протокола ЭКО, позволяет повысить его эффективность почти в 3,5 раза.

Вместе с тем, для адекватного назначения и прогноза успешности проводимого ЭКО необходима не только обязательная оценка гистологического состояния эндометрия, которое предполагает проведение стационарной гистероскопии на этапе обследования, но и использование иммуногистохимических исследований. Отметим, что дифференцировка структуры эндометрия по данным иммуногистохимии позволяет значительно расширить представления о его функциональных возможностях и состоянии локального иммунитета, обуславливающего, в свою очередь, успешность nidации и прогресса наступившей беременности.