

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

² Московский
областной
перинатальный центр

³ Федеральный
медицинский
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна

⁴ Клиника
«Москворечье»

⁵ Научно-
исследовательский
институт
морфологии человека
РАМН

Оптимизация тактики ведения пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения

Г.В. Тамазян¹, О.Ф. Серова^{2,3}, А.П. Лазарев⁴, М.Н. Болтовская⁵,
А.П. Милованов⁵, Л.В. Седаев^{2,3}, Н.В. Шутикова^{2,3}

Адрес для переписки: Ольга Федоровна Серова, olga-serova@yandex.ru

Авторами проведено исследование с целью улучшения результатов процедур экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. Было предложено оптимизировать тактику ведения пациенток с учетом морфофункционального состояния эндометрия. Установлено, что критерием успешной имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий является сывороточный уровень альфа-2-микроглобулина фертильности не менее 7–8 нг/мл в день введения хорионического гонадотропина человека. Кроме того, сывороточные уровни альфа-2-микроглобулина фертильности можно считать более ранними прогностическими признаками наступления беременности, чем содержание хорионического гонадотропина человека. Подготовка пациенток к процедуре экстракорпорального оплодотворения с учетом морфофункционального состояния эндометрия увеличивает общую эффективность лечения бесплодия в среднем на 11,4%.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, альфа-2-микроглобулин фертильности

Актуальность

Одной из возможных причин неэффективности лечения бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) является нарушение процессов нидации и имплантации бластоцисты. Известно, что решающим условием наступления и прогрессирования беременности является синхронизация развития эмбриона и его микроокружения. По мнению многих авторов [1–4], жизнеспособность бластоцисты и имплантационный потенциал эндометрия во многом зависят от состава секрета эндометриальных желез и свойств маточного эпителия.

В настоящее время известно более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию и раннее развитие эмбриона/плода [5, 6]. Наиболее известный



из них – альфа-2-микроглобулин фертильности (АМГФ), который рассматривают как показатель функциональной активности маточных желез. Доказана иммуносупрессивная и эмбриопротективная роль АМГФ на ранних стадиях развития эмбриона [3, 4].

АМГФ как антиген плаценты был идентифицирован сначала в 1976 г. Д.Д. Петруниным и позднее несколькими независимыми группами исследователей. По этой причине белок имеет несколько названий: плацентарный протеин 14 (PP14), альфа-2-белок матки (AUP) [1, 6], эндометриальный пептид 15 (EP15) [7], прогестерон-зависимый эндометриальный белок (PEP) [1, 6], ассоциированный с беременностью альфа-2-глобулин (PEG). Некоторые авторы [2, 5] оценивали его содержание в сыворотке крови и сперме мужа или донора в программах ЭКО, однако мнения о его прогностической и диагностической значимости противоречивы.

В связи со всем вышеперечисленным представляется интересным изучить морфофункциональное состояние эндометрия по сывороточному уровню эндометриальных белков в цикле, предшествующем ЭКО, в период «имплантационного окна» в программе вспомогательных репродуктивных технологий, а также после зафиксированной неудачи.

Цель исследования

С состоянием эндометрия связаны все процессы, обеспечивающие ре-

ализацию репродуктивной функции, поэтому перед исследователями стояла задача более четко определить оптимальные условия для имплантации эмбриона после искусственного оплодотворения и установить ранние прогностические критерии эффективности данного метода. Соответственно, учитывая морфофункциональное состояние эндометрия, оптимизировать тактику ведения пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий и улучшить результаты ЭКО.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели работа проводилась в два этапа. Первый этап – ретроспективный анализ амбулаторных карт 296 пациенток, которым проводились ЭКО и ПЭ (группа сравнения). Второй этап – проспективный. 120 пациенток прошли обследование и получали лечение бесплодия методом ЭКО и ПЭ (основная группа). Обследование выполнялось в соответствии с медико-экономическими стандартами с использованием дополнительных методов:

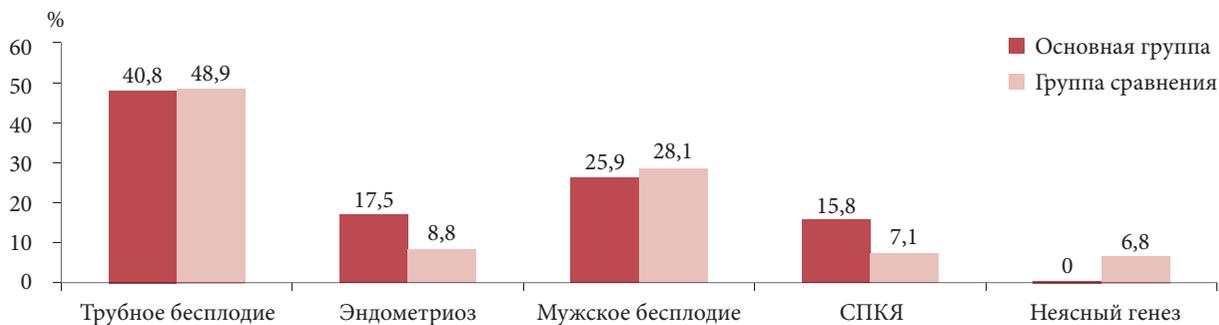
- иммуноферментный анализ. Определялся уровень эндометриальных белков АМГФ в менструальных выделениях, сыворотке крови в цикле ЭКО после переноса эмбрионов на 9, 15 и 21-й дни. Исследование проводилось в лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии Научно-исследовательского института морфологии человека;

- пайпель-биопсия в прегравидарный период, гистероскопия и отдельно-диагностическое выскабливание в случае неэффективности ЭКО и ПЭ на этапе планирования следующих попыток;
- морфологический анализ. Исследование материала соскоба из полости матки или пайпель-биоптатов эндометрия накануне проведения ЭКО и ПЭ, а также при неэффективном цикле ЭКО на 17, 18, 19-й день после переноса эмбрионов. Исследование проводилось в лаборатории патологической анатомии болезней детского возраста Научно-исследовательского института морфологии человека под руководством члена-корр. РАЕН профессора А.П. Милованова.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными причинами бесплодия как в основной группе, так и в группе сравнения были трубно-перитонеальные факторы, синдром поликистозных яичников и мужская инфертильность (рис. 1). Отмечалась высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза: хроническим сальпингоофоритом страдали 62,5% женщин в основной и 71,6% женщин в группе сравнения, хронический эндометрит имели в анамнезе 11,6 и 12,8% женщин соответственно.

Для выяснения причин неэффективности ЭКО проведено гистологическое исследование эндо-



СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

Рис. 1. Главные причины бесплодия у пациенток основной группы и группы сравнения

метрия. Оно показало, что у 93,9% пациенток имелись патологические изменения: хронический эндометрит (52%), гормональная недостаточность, проявляющаяся отставанием секреторной трансформации эндометрия (26%), микрополипоз эндометрия, сочетающийся в подавляющем большинстве случаев с хроническим эндометритом (13%); гиперплазия эндометрия, сопровождающаяся у каждой третьей пациентки также хроническим эндометритом (9%). Другими словами, признаки хронического эндометрита были выявлены у 63% женщин. Нормальная структура эндометрия была отмечена только в 6% случаев.

Следует подчеркнуть: даже при адекватных структурных изменениях эндометрия у пациенток с неэффективным ЭКО уровень АМГФ был снижен почти в два раза по сравнению с нормой, что свидетельствовало о функциональной неполноценности эндометрия (рис. 2).

Наши результаты согласуются с данными ряда авторов [1–3, 5] о целесообразности проведения гистероскопии и диагностического выскабливания эндометрия с последующим гистологическим исследованием у женщин, плани-

рующих ЭКО, даже при наличии регулярного менструального цикла.

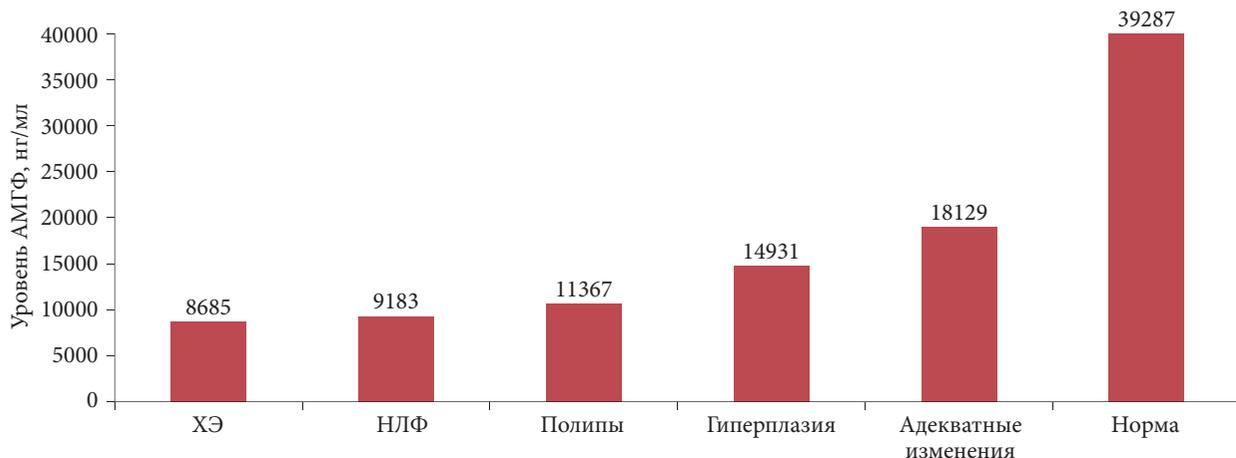
Пациентки основной группы прошли подготовку к ЭКО: комплексное обследование с оценкой морфофункционального состояния эндометрия, этиопатогенетическую терапию, оценку эффективности лечения. ЭКО производилось:

- при отрицательных результатах бактериологического и ПЦР анализов эндометрия;
- нормальных ультразвуковых показателях: размер желтого тела не менее 18 мм, толщина эндометрия не менее 8 мм на 22–24-й день цикла;
- уровне АМГФ в смыве из полости матки на 22–24-й день цикла не менее 6800 нг/мл, в менструальных выделениях – не менее 26 000 нг/мл;
- гистологически подтвержденном отсутствии воспалительных изменений в эндометрии и его структурном соответствии дню цикла.

После первой попытки ЭКО беременность наступила у 39 женщин (32,5%), в 43 случаях из 81 была предпринята вторая попытка ЭКО. Для разработки прогностических критериев наступления беременности в циклах ЭКО и ПЭ, а так-

же для оптимизации поддержки второй фазы индуцированного цикла проведено сравнение сывороточного показателя АМГФ и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в динамике у пациенток с наступившей беременностью и при ее отсутствии. Обоснованием такого подхода является известный факт, что при наступлении беременности в сыворотке крови резко возрастает содержание эндометриальных и плацентарных белков. Снижение их продукции свидетельствует о нарушении процессов имплантации, плацентации и различных гестационных осложнениях.

По данным анализа результатов исследования, количественные показатели АМГФ в день введения овуляторной дозы ХГЧ у пациенток с наступившей беременностью более чем в два раза превышали аналогичный показатель у небеременных пациенток ($8,5 \pm 1,4$ и $3,1 \pm 1,9$ нг/мл соответственно). В последующие дни происходило прогрессивное нарастание сывороточных значений АМГФ, причем более выраженное у беременных пациенток по сравнению с небеременными. Показатели бета-ХГЧ у беременных и небеременных пациенток достоверно разли-



АМГФ – альфа-2-микроглобулин фертильности; НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы; ХЭ – хронический эндометрит.

Рис. 2. Содержание АМГФ в менструальных выделениях у пациенток с неэффективными попытками ЭКО



акушерство

чались лишь на 15-й ($168,8 \pm 2,5$ и $18,5 \pm 1,5$ мМЕ/мл) и 21-й ($1564,8 \pm 2,5$ и $38,5 \pm 0,7$ мМЕ/мл) дни после пункции. Другими словами, сывороточное содержание АМГФ является более ранним прогностическим признаком наступления беременности. Фактически он отражает имплантационный потенциал эндометрия, что имеет особое значение в программе переноса криоконсервированных эмбрионов.

На основании этих результатов была оптимизирована тактика ведения пациенток в программе ЭКО в соответствии с представленным алгоритмом (рис. 3). Исходно низкое сывороточное содержание АМГФ диктует необходимость дообследования и более тщательной подготовки пациенток. Поскольку продукция АМГФ зависит от сывороточного содержания прогестерона, разработан дифференцированный подход к дозам экзогенно вводимого его

аналога – Утрожестана для поддержания второй фазы в циклах ЭКО.

При сывороточном содержании АМГФ в день введения ХГЧ 8 нг/мл Утрожестан назначался в дозе 400 мг/сут, при 6–7 нг/мл – 600 мг/сут. Уровень АМГФ менее 6 нг/мл является показанием к отсроченному ПЭ (криоконсервации эмбрионов). Недостаточная динамика увеличения АМГФ на 9-й день после пункции фолликулов, несмотря на проводимую терапию (менее 70 нг/мл), являлась показанием для увеличения дозы Утрожестана до 800 мг/сут. Утрожестан применялся интравагинально, с возможностью пролонгации приема до 22–34 недель беременности в зависимости от клинической ситуации и сывороточного содержания прогестерона. Это соответствует международным и российским рекомендациям (новый клинический протокол).

Выявление низкого, не соответствующего дням цикла содержания АМГФ в сыворотке крови даже на фоне высоких показателей ХГЧ может означать неблагоприятный прогноз течения беременности (раннее прерывание беременности после подсадки эмбриона).

Дифференцированный подход к гормональной поддержке второй фазы цикла предпринят при второй попытке ЭКО у 43 (53,1%) из 81 женщины, у которых первая попытка оказалась неэффективной. Из них 11 пациенткам проводился повторный курс стимуляции суперовуляции, остальным – перенос криоконсервированных эмбрионов.

После второй попытки ЭКО частота наступления беременности была выше, чем при первой попытке (37,2 и 32,5% соответственно). Эти показатели выше аналогичных результатов в группе сравнения. Особое значение имеет увеличение почти в два раза



АМГФ – альфа-2-микроглобулин фертильности; ПЭ – перенос эмбрионов; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.

Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток в программе ЭКО

эффективности ЭКО при первой попытке. Этому, безусловно, способствует тщательная подготовка эндометрия к имплантации. Более высокая частота наступления беременности у пациенток основной группы после второй попытки обусловлена еще и дифференцированным подходом к гормональной поддержке второй фазы цикла.

В целом эффективность ЭКО в расчете на одну попытку составила 33,7%, что на 11,3% выше, чем в группе сравнения (22,4%). Частота ранних репродуктивных потерь при этом составила 3 (5,4%) случая, что ниже общепопуляци-

онного показателя. Эти данные являются наиболее убедительным доказательством эффективности предлагаемой тактики ведения пациенток в программах ЭКО.

Выводы

Сывороточные уровни АМГФ можно считать более ранним прогностическим признаком наступления беременности, чем содержание ХГЧ. Критерием успешной имплантации в циклах ЭКО и ПЭ, а также циклах переноса криоконсервированных эмбрионов является сывороточный уровень АМГФ в день введения ХГЧ не менее 7–8 нг/мл.

Гормональная поддержка второй фазы стимулированного или естественного цикла в программах ЭКО должна проводиться дифференцированно, в зависимости от значений АМГФ в день введения ХГЧ, на 9-й и 15-й дни после пункции ооцитов, а также от динамики его увеличения.

Подготовка пациенток к процедуре ЭКО с учетом морфофункционального состояния эндометрия увеличивает общую эффективность лечения бесплодия на 11,4%, составляя 33,7%, эффективность при первой попытке возрастает в 1,7 раза, составляя 32,5%. ❧

Литература

1. Болтовская М.Н., Попов Г.Д., Калинина Е.А. и др. Альфа2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2000. Т. 6. № 6. С. 6–11.
2. Краснополяская К.В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
3. Мачанские О.В., Попов А.А., Мананникова Т.Н. и др. Лапароскопия и гистероскопия в подготовке пациенток к ЭКО // Материалы XIV ежегодной конференции РАРЧ «Вспомогательные репродук-
4. Ншанян С.Ю. Диагностика и лечение структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Здановский В.М. Современные подходы к лечению бесплодного брака: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2000.
6. Tseng L., Mazella J. Endometrial cell specific gene activation during implantation and early pregnancy // Front. Biosci. 2002. Vol. 7. P. 1566–1574.
7. Spandorfer S.D., Barmat L.I., Navarro J. et al. Importance of the biopsy date in autologous endometrial cocultures for patients with multiple implantation failures // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. № 6. P. 1209–1213.

Optimization of maintenance tactics for women's from IVF program

G.V. Tamazyan¹, O.F. Serova^{2,3}, A.P. Lazarev⁴, M.N. Boltovskaya⁵, A.P. Milovanov⁵, L.V. Sedaya^{2,3}, N.V. Shutikova^{2,3}

¹ Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovsky

² Moscow district perinatal center

³ Federal medical biophysical center named after A.I. Burnazyan

⁴ Clinic 'Moskvorechye'

⁵ Research institute of human morphology of the Russian academy of medical sciences

Contact person: Olga Fyodorovna Serova, olga-serova@yandex.ru

Current study was performed to improve results of IVF-procedure and embryo transfer. For this, it was suggested to optimize maintenance tactics for women considering morphofunctional status of endometrium. It was found that if one day before administration of human chorionic gonadotropin the level of fertility alpha-2-microglobulin was as much as 7–8 ng/ml it was considered as a criterion for successful implantation conducted during assisted reproductive technologies. Moreover, serum level of fertility alpha-2-microglobulin may be considered as an earlier prognostic sign for the onset of pregnancy rather than the level of human chorionic gonadotropin. Preparation of patients for IVF-procedure based on the morphofunctional status of endometrium, on average, was found to increase overall efficacy of infertility treatment by 11,4%.

Key words: pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, fertility alpha-2-microglobulin