

УДК 618.177-089.888.11

О.Д.Онищук

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ДО ПРОГРАМ ЗАПЛІДНЕННЯ
IN VITRO ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ ПОПЕРЕДНІХ СПРОБ**Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика, м. Київ
Інститут репродуктивної медицини, м. Київ
Дорожня клінічна лікарня № 1 ст. м. Київ

Резюме. У пацієток з невдалими спробами запліднення *in vitro* в 60-70 % випадків спостерігаються патологічні зміни ендометрія, які найбільш часто проявляються гіперпластичними процесами і, ймовірно, за рахунок порушення процесів імплантації ембріонів, несприятливо впливають на результати лікування безпліддя. Оптимізація умов імплантації в пацієток із невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі, шляхом корекції стану ендометрія за допомогою гісте-

роскопії з подальшим вишкрібанням стінок порожнини матки перед початком контрольованої стимуляції яєчників в програмах запліднення *in vitro*, є виправданою і дає можливість підвищити частоту настання вагітності в даних у програмах майже у 2 рази, не впливаючи на частоту виникнення багатоплідної вагітності.

Ключові слова: безпліддя, невдалі спроби запліднення, гістероскопія.

Вступ. Пацієнтки з неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro* (ЗІВ) становлять біля 30 % всіх пацієток [2]. Неефективність 2-6 спроб, у яких у порожнину матки сумарно перенесено більше 10 ембріонів «хорошої якості», визначається різними клініцистами як повторні невдалі спроби імплантації [5]. Основними причинами цього можуть бути зниження рецептивності ендометрія і дефекти ембріонів [4].

Одним із шляхів підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій, крім відбору для переносу в матку ембріонів хорошої якості, є оптимізація умов їх імплантації, оскільки тільки від цих умов, при достатньо правильному, повному і точному виконанні добре відомих методик ЗІВ у більшій мірі залежить вірогідність настання вагітності. Згідно з проведеними дослідженнями, нормальний секреторний розвиток і дозрівання ендометрія залежать від комбінованої дії естрогенів та прогестерону [6]. Дефіцит, надлишок або тимчасовий дисбаланс кожного із гормонів може порушувати морфологію ендометрія [7]. Тільки підготовлений циклічним стероїдним впливом ендометрій за відсутності внутрішньоматкової патології готовий до прийому ембріона і сприйняттю його гуморальних сигналів [3]. У безплідних пацієток, що неодноразово безрезультативно проходили лікування за допомогою методик ЗІВ, неможливо не враховувати можливість неадекватності стану слизової матки [8].

У зв'язку з цим в останні роки в літературі з'явилися повідомлення про необхідність проведення діагностичної гістероскопії перед повторними спробами ЗІВ з метою підвищення частоти позитивних результатів лікування методом ЗІВ [1].

Мета дослідження. Підвищити ефективність програм ЗІВ у жінок з невдалими спробами в анамнезі шляхом застосування діагностичної гістероскопії перед початком контрольованої стимуляції яєчників.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 184 жінок із безпліддям; 92 пацієнткам (основна група) перед початком контролю-

ваної стимуляції яєчників без вирішального ураження попередніх даних УЗД ендометрія проводили вишкрібання порожнини матки під контролем гістероскопії, з подальшим патоморфологічним дослідженням. У даній групі виявлено 56 (60,9 %) пацієток із трубно-перитонельним фактором безпліддя (діагноз зумовлений даними анамнезу, результатами метросальпінгографії, даними лапароскопії), 11 (11,95 %) – з безпліддям невиясненого генезу і 25 (27,17 %) – пацієток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, поєднаним з ендокринним.

Середній вік жінок в основній групі складав від 22 до 40 років і в середньому склав $31,3 \pm 3,5$ року. Первинне безпліддя відмічалось у 44 (47,8 %), вторинне – у 48 (52,2 %), середня тривалість безпліддя складала $7,5 \pm 2,9$, при коливанні від 2 до 15 років.

Контрольну групу склали 92 пацієнтки, в яких при УЗД не виявлено ознак патології ендометрія перед початком контрольованої стимуляції яєчників і яким не проводили гістероскопії та вишкрібання стінок порожнини матки.

У контрольній групі вік пацієток складав від 22 до 40 років (у середньому $31,4 \pm 3,1$ року). Первинне безпліддя відмічено в 42 (45,65 %), вторинне – у 50 (54,35 %) пацієток. Тривалість безпліддя коливалась від 3 до 15 років і в середньому становила $8,5 \pm 3,2$ року. Трубно-перитонеальний фактор безпліддя виявлено в 49 (53,30 %) пацієток, поєднання трубно-перитонеального фактору з ендокринним фактором безпліддя – у 30 (32,60 %) пацієток, безпліддя невиясненого генезу – у 13 (14,13 %) пацієток.

У всіх жінок в анамнезі були невдалі попередні спроби ЗІВ.

Гістероскопію, з подальшим вишкрібанням стінок порожнини матки проводили в I фазі менструального циклу (9-12-й день). Отриманий матеріал (зскрібок ендометрія) відправляли на патоморфологічне дослідження.

У програмах ЗІВ контрольовану стимуляцію яєчників проводили під контролем УЗД по довго-

му протоколу гонадотропінами (людський менопаузальний гонадотропін у поєднанні з рекомбінантним ФСГ) із стартовою дозою 225-250 МО, із попереднім використанням агоністів ГнРГ у вигляді щоденних п/ш ін'єкцій. Препарати гонадотропінів починали вводити при досягненні десенситизації гіпофіза, що оцінювали за зниженням концентрації естрадіолу в сировотці крові нижче 45 пг/мл. Трансвагінальну пункцію фолікулів виконували через 34-36 год після уведення 10000 ОД хоріогонічного гонадотропіну при досягненні лідируючого фолікула 20 мм у діаметрі. Перенос ембріонів у матку здійснювали на стадії бластоцисти через п'ять днів після пункції фолікулів за допомогою катетера Labotect, заповненого культуральним середовищем. Перенесли два ембріони. У посттрансферному періоді для підтримки лютеїнової фази призначали препарат натурального прогестерону вагінально.

Результати дослідження та їх обговорення.

Гістологічне дослідження ендометрія в пацієнток основної групи з невдалими спробами ЗІВ в анамнезі встановило наявність патологічного процесу в порожнині матки в 67 (72,83 %) пацієнток, у 25 (27,17 %) виявлено невідповідність між анамнестичними даними та даними патоморфологічного дослідження.

З 56 (60,9 %) пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя виявлено вогнищеву гіперплазію ендометрія у 10 (10,87 %), у 12 (13,04 %) – залозисту гіперплазію ендометрія, атрофію ендометрія – в 1 (1,09 %), ендометрій гіпопластичного типу – у 2 (2,17 %), у 5 (5,43 %) – виявлено залозистий поліп ендометрія, залозисто-фіброзний поліп – в 1 (1,09 %). Хронічний ендометрит (лімфоїдні інфільтрати, плазматичні клітини) діагностований у 5 (5,43 %) пацієнток. Невідповідність між анамнестичними даними та даними патоморфологічного дослідження – в 1 (1,09 %) встановлено недостатність лютеїнової фази, у 19 (20,65 %) пацієнток встановлено фазу секреції.

Із 25 (27,17 %) пацієнток основної групи з трубно-перитонеальним у поєднанні з ендокринним фактором безпліддя патологічні зміни в ендометрії виявлені в 24 (26,08 %). Вогнищеву гіперплазію ендометрія встановлено в 9 (9,78 %) пацієнток, у 8 (8,69 %) – залозисту гіперплазію ендометрія, поліпоз ендометрія – у 3 (3,26 %), хронічний ендометрит (лімфоїдні інфільтрати, плазматичні клітини) – в 1 (1,09 %) випадку, наявність підслизового міоматозного вузла встановлено – в 1 (1,09 %), невідповідність між анамнестичними даними та даними патоморфологічного дослідження – фаза секреції – в 1 (1,09 %) пацієнтки, недостатність лютеїнової фази – у 2 (2,17 %).

В 11 (11,95 %) жінок, в яких встановлено діагноз безпліддя невиясненого генезу, у 2 (2,17%) виявлено вогнищеву гіперплазію ендометрія, у 2 (2,17 %) – залозисту гіперплазію ендометрія, поліпи ендометрія – у 4 (4,35 %) випадків, в 1 (1,09 %) виявлено синехії порожнини матки, які були розсічені, невідповідність між анамнестич-

ними даними та даними патоморфологічного дослідження - фазу секреції встановлено у 2 (2,17 %) пацієнток.

При лікуванні пацієнток даної групи проведено 64 (69,54 %) процедури IVF і 28 (30,44 %) IVF/ICSI. На основі даних гормонального і УЗД зареєстровано настання 59 (64,12 %) клінічних вагітностей, з яких – закінчились пологами – 45 (48,9 %), з них – 3 (3,26 %) двійні, 3 (3,26 %) – біохімічні вагітності, 7 (7,61 %) – завмерлі вагітності на ранніх термінах, 4 (4,35 %) – мимовільні викидні в терміні 5 – 8 тижнів.

У контрольній групі пацієнток стандартна технологія IVF застосована в 60 (65,22 %) пацієнток, процедура IVF/ ICSI – у 32 (34,78 %) пацієнток, зареєстровано 35 (38,04 %) вагітностей, з яких закінчились пологами 17 (18,48 %), з них двійні – 2 (2,17 %), у 2 (2,17 %) пацієнток встановлено біохімічну вагітність, в 11 (11,96 %) – завмерлу вагітність у ранніх термінах, у 5 (5,43 %) – мимовільні викидні в терміні – 5-8 тижнів.

Частота настання вагітності в даній групі, виявилась значно нижчою, чим в основній групі, де перед початком контрольованої стимуляції яєчників проводили гістероскопію і вишкрібання стінок порожнини матки ($p < 0,05$).

Висновок

Гістероскопія з подальшим вишкрібанням стінок порожнини матки перед початком контрольованої стимуляції яєчників у програмах ЗІВ є виправданою, оскільки дає можливість підвищити частоту настання вагітності в даних програмах майже у 2 рази, не впливаючи на частоту виникнення багатоплідної вагітності.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз використання оперативної гістероскопії перед повторними процедурами ЗІВ.

Література

1. Буравченко Н.Б. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ / Н.Б.Буравченко, В.М.Здановский // Пробл. репродукции. – 2009. – № 3. – С. 49-53.
2. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. на соискание уч. ст. д-ра мед. наук / И.Е.Корнеева. – М., 2006. – 21 с.
3. Кулаков В.И. Бесплодный брак / В.И.Кулаков. – М.: Гэотар-Мед, 2005. – 616 с.
4. Романова Н.В. Повторные неудачи имплантации и применение ПГД для оптимизации программ ВРТ (обзор литературы) / Н.В.Романова, В.Ю.Смольникова, Л.Н.Кузьмичев // Пробл.репродукции. – 2010. – № 1. – С. 63-67.
5. Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment / P.E.Levi-Setti [et al.] // Ann. Ny. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1034. – P. 184-199.
6. Sherman J. Silber. Pre-implantation genetic diagnosis. Reprod / Sherman J. Silber // Biomed Online. – 2007. – Vol. 6. – P. 232-237.

7. Surrey E.S. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome / E.S.Surrey // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15. – P. 239-242.
8. Yucebilgin M.S. Comparison of hydrosalpingography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of infertile patients / M.S.Yucebilgin, E.Aktan, K.Bozcurt // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 55-58.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН К ПРОГРАММ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ IN VITRO ПОСЛЕ НЕУДАЧНЫХ ПРЕДЫДУЩИХ ПОПЫТОК

А.Д.Онищук

Резюме. У пациенток с неудачными попытками оплодотворения in vitro (ОИВ) в 60-70 % случаев наблюдаются патологические изменения эндометрия, которые наиболее часто проявляются гиперпластическими процессами и, вероятно, за счет нарушения процессов имплантации эмбрионов, неблагоприятно влияют на результаты лечения бесплодия. Оптимизация условий имплантации у пациенток с неудачными попытками ОИВ в анамнезе, путем коррекции состояния эндометрия с помощью гистероскопии с последующим выскабливанием стенок полости матки перед началом контролируемой стимуляции яичников в программах ОИВ, оправдана и позволяет повысить частоту наступления беременности в данных программах почти в 2 раза, не влияя на частоту возникновения многоплодной беременности.

Ключевые слова: бесплодие, неудачные попытки оплодотворения, гистероскопия.

OPTIMIZATION OF PREPARING WOMEN FOR IN VITRO FERTILIZATION (IVF) PROGRAMS AFTER UNSUCCESSFUL PREVIOUS ATTEMPTS

O.D.Onyshchuk

Abstract. Pathological changes of the endometrium are observed in 60-70% of the cases in patients with unsuccessful IVF attempts of fertilization in vitro, these are often manifested by hyperplastic processes and probably at the expense of a disturbance of the processes of implanting embryos, unfavorably influencing on the results of treating in fertility. Optimizing the conditions of implanting in patients, with unsuccessful IVF attempts in the past history via correcting the state of the endometrium by means of hysteroscopy with further curettage of the walls of the uterine cavity before the start of controlled stimulation of the ovaries in the IVF is justifiable and enables to raise the rate of the onset of pregnancy in the programs in question almost twice, without influencing on the rate of the onset of multiple pregnancy.

Key words: sterility, attempted fertilization, hysteroscopy.

P.L.Shupyk Ukrainian State Institute of Reproductive Medicine (Kiev),
Railway Clinical Hospital № 1 (Kiev)

Рецензент – д.мед.н. І.В.Каліновська

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 55-57

Надійшла до редакції 17.05.2011 року