*Клиническая медицина*

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

*УДК 618.145:618.177-089.888.11*

**ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО И СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

* **ЖЕНЩИН С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

© 2015 А.А. Васюхина, И.Е. Никулина, О.А. Кравцова

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 20.03.2015

После проведения ЭКО у женщин с перитонеальным бесплодием, прегравидарная подготовка которых осуществлялась по обычной схеме, беременность наступила у 20,2±4,4% пациенток. Исследования показали, что эффективность процедуры ЭКО после применения расширенного протокола, при котором подготовка эндометрия проводится с учетом иммуногистохимических изменений, значительно повышается (до 71,4±4,5%). По мнению авторов, для успешного ЭКО необходимы оценка гистологического состояния эндометрия и использование результатов им-муногистохимических исследований.

*Ключевые слова:* ЭКО,расширенная подготовка к ЭКО,короткий протокол с оргалутраном,хронический эндометрит, иммуногистохимические исследования

Разработка методов повышения эффектив-ности ЭКО является важной задачей, решение которой будет способствовать росту численности населения и улучшению демографической ситуации в стране.

**Цель исследования:** оценка влияния пре-гравидарной подготовки эндометрия на резуль-тативность ЭКО у женщин с перитонеальным бесплодием для выработки научно-обоснован-ных рекомендаций по ведению женщин с пери-тонеальным бесплодием.

**Материалы и методы исследования.** Длядостижения поставленной цели мы проводили прегравидарную подготовку 182 женщин с перитонеальным бесплодием, разделив их на 2 группы. Основную группу составили 84 женщи-ны, подготовка которых к ЭКО осуществлялась по стандартному протоколу, в группу сравнения вошли 98 пациенток, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная под-готовка по предложенной нами схеме.

Перед проведением протокола все бесплод-ные пары были обследованы по стандартной схеме. Отметим, что гистероскопия [1] с по-следующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия позволила выявить у 15 (17,9±4,2%) женщин основной группы и у 17 (17,3±3,8%) пациенток группы сравнения хрони-ческий эндометрит в стадии обострения. Перед проведением процедуры ЭКО этим женщинам

*Васюхина Анна Александровна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2. E-mail: annavasyuhina@bk.ru Никулина Ирина Евгеньевна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2. E-mail: irinka1991@yandex.ru Кравцова Ольга Александровна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2. E-mail: olgakravtsova89@mail.ru*

было назначено противовоспалительное лече-ние, включающее прием антибактериальных средств с учетом чувствительности отделяемого из цервикального канала к антибиотикам (в зависимости от характера микробной флоры нами использовались в основном макролиды последнего поколения, в частности, джозамицин по 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 по 400 мг 1 раз в сутки 14 дней; тетрациклины – доксициклин 100 мг 2 раза в сутки).

Наряду с антибактериальной терапией использовались нестероидные противовос-палительные и антипротозойные препараты,

* частности, метронидазол (флагил, трихопол), а также антимикотики (в основном полиены – нистатин по 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки 10 дней; имидазолы – клотримазол в свечах и триазолы

– флуконазол 150 мг однократно) и системная энзимотерапия (вобензим, флогэнзим, мульсал). На этапе реабилитации применялось физиолечение (лазеротерапия по схемам лечения хронического эндометрита).

После завершения лечения пациентки про-ходили повторное обследование на бактериаль-ную флору и в случае получения отрицательного результата включались в программу ЭКО [4, 5].

* + предшествовавший забору яйцеклетки менструальный цикл определяли длительность фолликулярной фазы посредством измерения ба-зальной температуры и тестов функциональной диагностики, также проводилось тестирование на овуляцию. В предовуляторную фазу производили забор крови для приготовления эмбриокультуры,

279

*Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т.17, №2(2), 2015*

проведения хромосомного анализа, выявления спермоантител и антител к блестящей оболочке. Ближе к середине лютеиновой фазы менструального цикла определяли уровень эстрогенов и прогестерона.

Нами использовался так называемый ко-роткий протокол с оргалутраном (ганиреликс

* форме ацетата) ЭКО, поскольку подготовка при таком способе получения яйцеклеток более щадящая для организма и имеет меньшую про-должительность.

Указанный протокол проведения ЭКО пред-усматривал 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, определявше-гося при 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 гонадотро-пина в дозировке 5000 МЕ, после чего через 35-36 часов осуществлялся забор яйцеклетки. В люте-иновую фазу цикла интравагинально вводили микродозированный прогестерон (люгестерон, утрожестан) по 600 мг/сутки.

Забор яйцеклетки проводили посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ.

После идентификации полученной яйце-клетки добавляли сперматозоиды из очищенной и центрифугированной спермы (200-300 тыс. сперматозоидов на одну яйцеклетку), далее в течение 50 ч проводили инкубацию эмбриона до стадии 6-8-клеточного деления, после чего транс-плантировали эмбрион в 0,5% культуральной жидкости через цервикальный канал в область дна матки. После переноса эмбриона осущест-вляли гормональную поддержку беременности препаратами прогестерона (утрожестан по 200 мг 3 раза в сутки или дюфастон 20 мг 3 раза в сутки) с постепенным снижением дозы до профилак-тических значений. Через 2 недели от времени

переноса эмбриона проводили тестирование на беременность и осуществляли забор крови для анализа на хорионический гонадотропин. Через 3 недели (при положительном результате теста) проводили ультразвуковую идентификацию беременности и начинали корректировать дозу препаратов прогестерона.

Анализ результатов проведенного протокола свидетельствовал, что у пациенток из основной группы беременность наступила в 17 случаях (20,2±4,4%). Ориентируясь на совокупное со-держание СD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II), определенное до проведения ЭКО, мы установили, что беременность наступила у 5 (62,5±18,3%) женщин с диагнозом «нормальный эндометрий», у 4 (9,3±4,5%) пациенток с диагно-зом «аутоиммунный хронический эндометрит», у 3 (16,7±9,0%) женщин с диагнозом «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» и у 5 (33,3±12,6) женщин после проведенного лечения обострения хрони-ческого эндометрита (табл. 1)

Наиболее успешными результаты оказались в подгруппе женщин, у которых по данным имму-ногистохимического обследования эндометрий был охарактеризован как нормальный. На втором месте были пациентки после проведенного лечения обострения хронического эндометрита, самые «скромные» результаты получены в под-группе женщин с аутоиммунным хроническим эндометритом.

Таким образом, при отрицательных резуль-татах бактериологического обследования, но при подтвержденном иммуногистохимическими методами аутоиммунном хроническом эндоме-трите только у каждой 10-й женщины возможно наступление беременности методом ЭКО.

Затем нами была рассмотрена эффективность процедуры ЭКО после применения расширенного протокола, который предполагал определенную подготовку эндометрия, учитывающую иммуно-гистохимические изменения.

Перед проведением протокола ЭКО женщины группы сравнения проходили подготовку эндо-метрия в течение трех месяцев. Расширенная подготовка включала в себя комплексную вита-

**Таблица 1.** Результаты проведения ЭКО у женщин основной группы(абс.-%)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Совокупное содержание CD56+, CD16+ | Основная группа | | | Основная группа | |
| и маркера HLA-DR(II) | (n=84) до проведения ЭКО | | | (n=84) положительный результат ЭКО | |
|  |  |  | |  | |
|  | абс. |  | % | абс. число | % |
|  | число |  |  |  |  |
| Нормальный эндометрий | 8 |  | 9,5±3,2 | 5 | 62,5±18,3 |
| Аутоиммунный хронический энодометрит | 43 |  | 51,1±5,4 | 4 | 9,3±4,5 |
| Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса | 18 |  | 21,4±4,5 | 3 | 16,7±9,0 |
|  |  |  |  |  |  |
| Хронический эндометрит с обострением | 15 |  | 17,9±4,2 | 5 | 33,3±12,6 |

280

*Клиническая медицина*

**Таблица 2.** Результаты проведения ЭКО у женщин группы сравнения(абс.-%)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Совокупное содержание CD56+, CD16+ | Группа сравнения | | | Группа сравнения (n=98) | | |
| и маркера HLA-DR(II) | (n=98) до проведения ЭКО | | | положительный результат ЭКО | | |
|  |  |  | |  |  | |
|  | абс. |  | % | абс. число |  | % |
|  | Число |  |  |  |  |  |
| Нормальный эндометрий | 11 |  | 11,2±3,2 | 9 |  | 81,8±12,1 |
| Аутоиммунный хронический энодометрит | 46 |  | 46,9±5,0 | 32 |  | 69,5±6,8 |
| Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса | 24 |  | 24,4±4,3 | 18 |  | 75,0±9,0 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Хронический эндометрит с обострением | 17 |  | 17,3±3,8 | 11 |  | 64,7±11,9 |

минотерапию (для улучшения системы перекис-ного окисления липидов и клеточного метаболиз-ма, функции эндокринной и иммунной систем), гормональную поддержку производными про-гестерона во вторую фазу менструального цикла. Для поддержки иммунного ответа и локализации иммунного ответа в очаге воспаления в курсе противовоспалительной терапии и подготовки

* ЭКО нами использовался аллоферон (Аллокин-альфа), а для улучшения тканевого метаболизма, газообмена и микроциркуляции на местном уровне – перфторан, который мы вводили в виде инсталляций внутриматочно. Отметим, что курс аллоферона рассчитан на 3 месяца, а инсталляции перфторана повторяли на протяжении 3 циклов в фолликулярную фазу.

Выбор препаратов для расширенной под-готовки был не случайным и обусловлен их биологическим действием. Так, аллоферон является оригинальным противовирусным пре-паратом нового типа, обладающим локальным иммуномодулирующим действием. Действующее вещество препарата – цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, который локализует иммунный ответ в очаге вос-паления. Выбор перфторана также обусловлен его уникальными фармакологическими свойствами: препарат обладает оксигенирующим и мембраностабилизирующим эффектами и, кроме того, улучшает кислотно-основной и газовый составы ткани.

После проведения указанной подготовки всем женщинам группы сравнения также проводился «короткий протокол с оргалутраном (ганиреликс (в форме ацетата)». Результаты протокола ЭКО приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, эффективность пред-ложенной подготовки достаточно высока. Самый высокий процент беременностей после расши-ренной подготовки регистрировался у женщин с иммуногистохимическим «нормальным эндо-метрием» – 81,8±12,1%. Несколько ниже были ре-зультаты у пациенток с диагнозом «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» – 75,0±9,0%. Еще меньшая эффективность ЭКО отмечена у женщин с «ау-

тоиммунным хроническим эндометритом» – 69,5±6,8%. И, наконец, у пациенток, перенесших обострение хронического эндометрита, показа-тель эффективности составил 64,7±11,9%.

Далее мы провели сравнительный анализ показателей, полученных в двух группах. Укажем, что в основной группе беременность наступила у 17 (20,2±4,4%) женщин, в то время как при использовании расширенного протокола подготовки в группе сравнения – у 70 (71,4±4,5%) пациенток (p<0,001).

**Выводы.** Таким образом, расширенная под-готовка к ЭКО у женщин с перитонеальным бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов ре-продуктивной системы, включающая не только простивовоспалительные, но и иммуномодули-рующие, 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 ЭКО необходима не только обязательная оценка гистологического состояния эндометрия, но и использование иммуногистохи-мических исследований [2, 3]. Дифференцировка структуры эндометрия по данным иммуногисто-химии позволяет значительно расширить пред-ставления о его функциональных возможностях

* состоянии локального иммунитета, обусловли-вающего, в свою очередь, успешность нидации и прогресса наступившей беременности.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Каппушева Л.М.* Гистероскопия в диагностике илечении внутриматочной патологии: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2001. С. 36.
2. *Ковязин В.А.* Иммуногистохимическое исследова-ние пролиферативных, гиперпластических и не-опластических процессов в эндометрии: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2005. 19 с.
3. *Лысенко О.Н. и др.* Иммуногистохимические ис-следования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии // Архив патологии. 2004. Т. 66. № 2. С. 7–11.

281

*Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т.17, №2(2), 2015*

5. *Радзинский В.Е, Петров Ю.А., Полина М.Л.* Хрони-

4. *Николайчик Е.А.* Повышение эффективности лече- ческий эндометрит в современной перспективе //

ния трубно-перитонеального бесплодия у женщин: Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. № 1.

дисс. … канд. мед. наук. Красноярск, 2005. 126 с. С. 178–181.

**OPTIONS FOR IVF PROTOCOL AND COMPARING THE RESULTS**

**IN WOMEN WITH PERITONEAL STERILITY**

© 2015 A.A. Vasyuhina, I.E. Nikulina, O.A. Kravtsova

Samara State Medical University

After IVF in women with peritoneal sterility, whose pregravid preparation was carried out in the usual way, the pregnancy began in 20,2 ± 4,4% of patients. Studies have shown that the effectiveness of IVF after using the extended protocol, in which the preparation of the endometrium is performed with taking into account the immunohistochemical changes, is significantly increased (up to 71,4 ± 4,5%). According to the author, a successful IVF needs the evaluation of histological state of the endometrium and the use of the results of immunohistochemical studies.

*Key words***:**IVF, enhanced preparation for IVF, a short protocol with Orgalutran, chronic endometritis,immunohistochemical studies

*Anna Vasyuhina, Postgraduate Student, Department*

*of Obstetrics and Gynecology №2.*

*E-mail: annavasyuhina@bk.ru*

*Irina Nikulina, Postgraduate Student, Department*

*of Obstetrics and Gynecology №2.*

*E-mail: irinka1991@yandex.ru*

*Olga Kravtsova, Postgraduate Student, Department*

*of Obstetrics and Gynecology №2.*

*E-mail: olgakravtsova89@mail.ru*

282