

УДК 618.145:618.177-089.888.11

## ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО И СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ У 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 иммуногистохимических исследований.

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

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

**Цель исследования:** оценка влияния прегравидарной подготовки эндометрия на результативность ЭКО у женщин с перитонеальным бесплодием для выработки научно-обоснованных рекомендаций по ведению женщин с перитонеальным бесплодием.

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

Перед проведением протокола все бесплодные пары были обследованы по стандартной схеме. Отметим, что гистероскопия [1] с последующим 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 хронический эндометрит в стадии обострения. Перед проведением процедуры ЭКО этим женщинам

было назначено противовоспалительное лечение, 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 противовоспалительные и антипротозойные препараты, в 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, мультисал). На этапе реабилитации применялось физиолечение (лазеротерапия по схемам лечения хронического эндометрита).

После завершения лечения пациентки проходили повторное обследование на бактериальную флору и в случае получения отрицательного результата включались в программу ЭКО [4, 5].

В предшествующий забору яйцеклетки менструальный цикл определяли длительность фолликулярной фазы посредством измерения базальной температуры и тестов функциональной диагностики, также проводилось тестирование на овуляцию. В предовуляторную фазу производили забор крови для приготовления эмбриокультуры,

*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*

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 короткий протокол с оргалутраном (ганиреликс в форме ацетата) ЭКО, поскольку подготовка при таком способе получения яйцеклеток более щадящая для организма и имеет меньшую продолжительность.

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 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 гонадотропина в дозировке 5000 МЕ, после чего через 35-36 часов осуществлялся забор яйцеклетки. В лютеиновую 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 яйцеклетки 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 трансплантировали эмбрион в 0,5% культуральной жидкости через цервикальный канал в область дна матки. После переноса эмбриона осуществляли 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 профилактических 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 содержание CD56+, 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 диагнозом «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 хронического эндометрита (табл. 1)

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

Таким образом, при отрицательных результатах бактериологического обследования, но при подтвержденном иммуногистохимическими методами аутоиммунном хроническом эндометрите 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 иммуногистохимические изменения.

Перед проведением протокола ЭКО женщины группы сравнения проходили подготовку эндометрия 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+ 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±3,2	5	62,5±18,3
Аутоиммунный хронический эндометрит	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

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

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Группа сравнения (n=98) до проведения ЭКО		Группа сравнения (n=98) положительный результат ЭКО	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальный эндометрий	11	11,2±3,2	9	81,8±12,1
Аутоиммунный хронический эндометрит	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 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 курсе противовоспалительной терапии и подготовки к 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 подготовки был не случайным и обусловлен их биологическим действием. Так, аллоферон является оригинальным противовирусным препаратом нового типа, обладающим локальным иммуномодулирующим действием. Действующее вещество препарата – цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, который локализует иммунный ответ в очаге воспаления. Выбор перфторана 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 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 предложенной подготовки достаточно высока. Самый высокий процент беременностей после расширенной подготовки регистрировался у женщин с иммуногистохимическим «нормальным эндометрием» – 81,8±12,1%. Несколько ниже были результаты 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, показатель 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 подготовка к ЭКО у женщин с перитонеальным бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, включающая не только простивовоспалительные, 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 ЭКО необходима не только обязательная оценка гистологического состояния эндометрия, но и использование иммуногистохимических исследований [2, 3]. 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.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капнушева Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 36.
2. Ковязин В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 19 с.
3. Лысенко О.Н. и др. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии // Архив патологии. 2004. Т. 66. № 2.

- С. 7–11.
4. *Николайчик Е.А.* Повышение эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин: дисс. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2005. 126 с.
5. *Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л.* Хронический эндометрит в современной перспективе // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. № 1. 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  $20,2 \pm 4,4\%$  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  $71,4 \pm 4,5\%$ ). 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*