

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 4

**Беременность при первичном
склерозирующем холангите**

**Роль сочетанной патологии
в неудачных протоколах ЭКО**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011. Издательство ИРБИС

РОЛЬ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ В НЕУДАЧНЫХ ПРОТОКОЛАХ ЭКО

Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А.

Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва

Резюме: Проблема повышения результативности циклов ЭКО в настоящее время актуальна. Среди факторов, влияющих на имплантацию, лидируют хронический эндометрит, доброкачественные опухолевидные образования матки, соматические заболевания (в том числе аутоиммунные), тромбофилии. Взаимосвязь между тромбофилическими состояниями и неудачными исходами ВРТ активно обсуждается в литературе, но возможные механизмы влияния тромбофилии на исходы программ ВРТ до сих пор не ясны. Наиболее часто у пациенток с наследственной предрасположенностью к тромбозам или с антифосфолипидным синдромом протоколы ВРТ не эффективны. Необходима разработка индивидуальных протоколов обследования пациенток перед процедурой ВРТ в зависимости от ведущих факторов бесплодия в браке.

Ключевые слова: ЭКО, хронический эндометрит, тромбофилия, бесплодие

Введение

В настоящее время проблема повышения результативности циклов является ЭКО актуальной. По данным РАРЧ за 2010г. эффективность методов ВРТ за последние годы значительно не меняется (отчет за 2010 г). Неудачи ЭКО в 70% случаев связаны с патологией эндометрия при имплантации [15; 19].

Среди факторов, влияющих на имплантацию, лидируют хронический эндометрит, доброкачественные опухолевидные образования матки, соматические заболевания (в том числе аутоиммунные), тромбофилии [5; 10; 15]. В более ранних исследованиях доказано нарушение кровообращения в сосудистом бассейне малого таза у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. При этом, по мнению большинства авторов, от 30 до 60% случаев привычного невынашивания беременности связано с нарушением процессов свертывания крови и повышенным тромбообразованием [8; 9; 18].

Взаимосвязь между тромбофилическими состояниями и неудачными исходами ВРТ активно обсуждается в литературе, но возможные механизмы влияния тромбофилии на исходы программ ВРТ до сих пор не ясны [21]. На фоне стимуляции суперовуляции и гиперэстрогемии происходит сдвиг показателей гемостазиограммы в сторону гиперкоагуляции [17; 18]. В настоя-

щее время активно дискутируется возможная причинно-следственная связь гиперкоагуляции с повторными имплантационными потерями в программах ЭКО [21]. Наиболее часто у пациенток с наследственной предрасположенностью к тромбозам или с антифосфолипидным синдромом протоколы ВРТ не эффективны [21].

В настоящее время одной из методик, направленных на повышение эффективности ЭКО, является применение антикоагулянтной терапии [2; 8; 9; 10; 11; 15]. При этом высказываются мнения о возможном положительном эффекте схем профилактической прегравидарной терапии антикоагулянтами на систему гемостаза, участвующей в формировании рецептивности эндометрия и адекватной имплантации [15; 21]. Однако схемы и длительность применения этой терапии детально не исследованы.

Таким образом, изучение особенностей реализации программы ЭКО у пациенток с наследственными и приобретенными факторами риска развития тромбофилии, уточнение схем и длительности профилактической антикоагулянтной терапии является актуальным и своевременным.

Клинический пример

Пациентка С., 26 лет, обратилась в клинику ВРТ «Дети из пробирки» в 2005 г. с диагнозом: бесплодие II, сочетанное (трубно-перитонеальный фактор, мужской фактор бесплодия). Привычное невынашивание.

В анамнезе 5 попыток ЭКО: при 1-й попытке беременность не наступила, 2 протокола закончились неразвивающейся беременностью по типу гибели эмбриона на сроке 8 недель и 1 – правосторонней трубной беременностью. Проводилось прямое карiotипирование клеток ворсинчатого хориона неразвивающейся беременности, в обоих случаях установлен карiotип абортусов – 46XX.

В 2007 г. проведена диагностическая лапароскопия, при которой выявлен спаечный процесс в малом тазу, окклюзия левой маточной трубы. Произведена левосторонняя тубэктомия, адгезиолизис. При проведении повторного гистологического исследования биоптата эндометрия в 2007 г. выявлена простая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Проведена десенсибилизация гипофиза агонистами гонадолиберина в течение 2 месяцев. При контрольной биопсии на 7 день цикла – пролиферативный эндометрий.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7956495495; e-mail: info@irbis-1.ru

Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

В клинике проведено полное обследование супружеской пары. При проведении обследования диагностирован антифосфолипидный синдром на основании следующих диагностических критериев: повышение титра антител к бета-2 гликопротеину – 1 до 35,5 u/ml (N < 20 u/ml), антиспермальных антител до 24,5 u/ml (N < 20 u/ml) волчаночного антикоагулянта до 56 u/ml (N < 35 u/ml), антител к кардиолипину до 11,5 u/ml (N < 10 u/ml). Исследование проведено дважды с интервалом в 12 недель.

В связи с выявленным АФС, учитывая привычное невынашивание, пациентке С. рекомендовано исследование полиморфизма генов гемостаза. Анализ полиморфизмов генов свертывающей системы выявил в генотипе женщины наличие гетерозиготных вариантов в генах фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионин-синтазы редуктазы, метионин-синтазы, интегрин альфа-2 и Р-селектин лиганда гликопротеина. Носительство данных полиморфизмов при воздействии провоцирующих факторов (беременность, гормональная терапия, курение, оперативное вмешательство, инфекционное заболевание, АФС) повышает уровень фибриногена и гомоцистеина, умеренно повышает скорость адгезии тромбоцитов в плазме крови, что увеличивает риск рецидивирующих тромбозов, дефектов нервной трубки плода, невынашивания беременности, преждевременной отслойки плаценты.

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза на 7-й день менструального цикла было обнаружено повышение эхогенности, неровный контур и неоднородная структура эндометрия, расширение вен миометрия до 4,5 мм. При доплерометрии было выявлено увеличение систоло-диастолического коэффициента в правой и левой маточных артериях.

Биопсия эндометрия проведена на 7-й день менструального цикла с помощью шприца-аспиратора Ipras MVA Plus. Биоптат отправлен на гистологическое и бактериологическое исследование. Гистологическая картина соответствовала хроническому эндометриту: в препарате – воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные вокруг желез и кровеносных сосудов. Очаговые инфильтраты имели вид «лимфоидных фолликулов» во всех отделах функционального слоя, очаговый фиброз стромы. По результатам бактериологического посева биоптата эндометрия обнаружен рост бактериоидов 10^3 . В мазках на флору – лейкоцитоз до 30 лейкоцитов в поле зрения, обильная мелкобациллярная флора, незавершенный фагоцитоз, единичные споры грибов.

Супруг пациентки также обследован. При исследовании спермограммы выявлено: снижение общего количества сперматозоидов в эякуляте до 8,2 млн/мл (N > 20 млн/мл), снижение количества подвижных сперматозоидов до 13% (N > 50%), количество морфологически нормальных сперматозоидов 18% (N > 30%). Сперматозоиды с патологической морфологией 82%, из них 61% – с патологией головки, 2% – с патологией шейки, 1% – с патологией хвоста и 18% сперматозоидов с патологией смешанного типа. В крови пациента выяв-

лено повышение уровня антиспермальных антител до 24,5 u/ml (N < 20 u/ml). Пациент осмотрен урологом, для преодоления бесплодия рекомендовано ЭКО + ИКСИ.

На основании проведенного обследования супружеской пары установлен диагноз: бесплодие II, сочетанное (трубно-перитонеальный фактор, астенотератозоспермия). Синдром потери беременности. Антифосфолипидный синдром. Генетически-обусловленная тромбофилия. Хронический эндометрит, обострение.

В качестве прегравидарной подготовки пациентке С. проведено 2 курса антибактериальной системной терапии с учетом чувствительности к антибиотикам выявленного возбудителя, санация влагалища. Противомикробная терапия сочеталась с физиотерапевтическим лечением (10 сеансов гелий-неонового лазера по стандартной методике). В связи с выявленными тромбофилическими мутациями рекомендован прием фолиевой кислоты (5 мг/сутки).

Пациентке С. назначена схема стимуляции супер-овуляции по короткому протоколу ЭКО с 3-го дня менструального цикла. Стимуляция проводилась рекомбинантными гонадотропинами в суммарной дозе 2100 ЕД, десенситизация гипофиза проводилась агонистами гонадотропинов ежедневно. В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин 10 000 ЕД.

Трансвагинальная пункция проведена на 12-й день менструального цикла. Пунктировано 15 фолликулов, получено 15 ооцитов М II. Характеристика спермы супруга на день пункции: концентрация 19 млн/мл, прогрессивно подвижных а=0%, в=0%, с=12%, морфологически нормальных 6%. ИКСИ проведено на 15 ооцитах. На 1-й день оплодотворилось 13 ооцитов, которые продолжили нормальное развитие на 2 и 3 дни. На 17-й день цикла произведен трансфер 2 эмбрионов в полость матки на стадии бластоцисты 5АА и 5АВ. Криоконсервированы 4 бластоцисты 4АВ, 5АВ, 4ВС, 5ВС. Толщина эндометрия на день переноса – 11 мм.

Поддержка посттрансферного периода проводилась микроинизированным прогестероном 600 мг/сутки интравагинально. На 7 день переноса уровень эстрадиола в периферической крови составил 784 нг/л, прогестерона – 110 мкг/л. В гемостазиограмме произошел сдвиг показателей в сторону гиперкоагуляции: фибриноген 553 мг/дл (норма до 400 мг/дл), Хагеман-зависимый фибринолиз 13 мин (норма до 12 мин), РФМК 11 г/лх102 (норма < 5,5 г/лх102), в связи с чем пациентке назначен дипиридамол 25 мгх 3 р/сутки. При контрольной гемостазиограмме через 7 дней уровень фибриногена снизился до 407 мг/дл, Хагеман-зависимый фибринолиз и уровень РФМК остались без изменения. Уровень в-ХГЧ на 14-й день цикла – 100 мМЕ/мл. При исследовании в-ХГЧ на 21-й день после переноса эмбрионов – менее 11,2 мМЕ/мл, при проведении ультразвукового исследования выявлен гравидарный эндометрий 10 мм, плодного яйца в полости матки не было обнаружено. Гормональная поддержка отменена, беременность не наступила.

С целью подготовки к криопротоколу пациентке С. в периконцепционный период была назначена фолиевая кислота 5 мг/сутки ежедневно, в пищевой рацион рекомендовано ввести продукты, богатые витаминами С, Р, группы В-В1, В6, В12. Через 3 месяца пациентке назначен новый протокол ВРТ.

Стимуляция пролиферации эндометрия начата со 2-го дня цикла эстрадиол валератом в начальной дозе 4 мг/сутки с постепенным увеличением дозы к 11-му дню менструального цикла до 12 мг/сутки. С 15-го дня цикла начато введение масляного раствора прогестерона 2,5% – 6 мл/сутки. Учитывая особенности свертывающей системы и АФС, пациентке на фоне гормональной терапии назначен НМГ (эноксапарин натрий, 40 мг 1 раз в сутки, подкожно) под контролем показателей гемостазиограммы. На 19 день менструального цикла произведен трансфер 2 бластоцист (5АВ и 4АВ) в полость матки. Толщина эндометрия на день переноса составила 12 мм. Поддержка посттрансферного периода продолжена эстрадиол валератом 12 мг/сутки и масляным раствором прогестерона 2,5 5–6,0 в/м, НМГ (эноксапарин натрий, 40 мг/сутки, подкожно). При контроле гемостазиограммы выявлена изокоагуляция, показатели гемостаза не выходили из референсных значений. Уровень эстрадиола на 7-й день после переноса эмбрионов составил 520 нг/л, прогестерона 200 мкг/л. На 14-й день уровень в-ХГЧ составил 720 мМЕ/мл. На 21-й день после переноса при УЗ-исследовании в полости матки выявлено 1 плодное яйцо его средним внутренним диаметром 6 мм.

Беременность пациентки в первом триместре протекала без особенностей. Показатели пренатального скрининга – в пределах нормальных популяционных значений. Морфологический ультразвук в 22 недели не выявил отклонений в развитии плода. Введение НМГ в дозе 40 мг/сутки и 5 мг фолиевой кислоты продолжали на протяжении всего периода беременности под контролем показателей гемостазиограммы каждые 7-10 дней. С 25-й недели беременности у пациентки развился гестоз. На 36-й неделе выявлена симметричная форма задержки внутриутробного развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, прогрессирование гестоза, в связи с чем пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременности. Экстренное корпоральное кесарево сечение проведено на 36-37 неделе беременности из-за преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Родилась живая недоношенная девочка весом 2500 г, рост 46 см, оценка по шкале АПГАР – 6-8 баллов.

Заключение

Многочисленные неудачные попытки ЭКО у пациентки С. по-видимому были обусловлены хроническим эндометритом и патологией свертывающей системы. Хронический эндометрит является важным фактором в развитии патологии репродуктивной функции и требует обязательной верификации и лечения у женщин с бесплодием, неудачными попытками ЭКО, привычным невынашиванием.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ХЭ выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, однако у пациенток с нарушениями генеративной функции его распространенность увеличивается до 23–57% [1; 5].

Диагностические сложности возникают при верификации ХЭ [1; 3; 4]. Эталонным методом диагностики является патоморфологическое исследование. Причем, оптимальным сроком получения диагностического материала является средняя пролиферативная фаза. Морфологическое исследование материала, полученного в секреторной фазе цикла, недостаточно информативно. Поэтому исследование эндометрия пациенток с ХЭ в период «окна имплантации» не может быть в полной мере корректным и несет, в большей степени, информацию о соответствии морфологических превращений эндометрия фазе менструального цикла.

Продолжают обсуждаться морфологические критерии ХЭ. В публикациях ряда исследователей диагноз хронического эндометрита связывают с детекцией плазматических клеток, другие авторы считают, что есть формы эндометритов, проявляющиеся только лимфоидной инфильтрацией, третьи допускают наличие плазматических клеток в эндометрии здоровых фертильных женщин, четвертые важнейшим маркером воспаления в ткани эндометрия считают наличие большого числа макрофагов [5]. Некоторые исследователи предлагают проведение количественной оценки клеточных элементов инфильтрата. Изменения морфологических свойств эндометрия при хроническом эндометрите указывают на иммунные механизмы прогрессирования заболевания.

Таким образом, для морфологических проявлений хронических воспалительных заболеваний гениталий характерны общие признаки, возникающие в большинстве органов при хроническом воспалении. Однако трактовать их следует с учетом структурных и функциональных особенностей эндометрия. Метод иммуногистохимии дает развернутое представление о местных иммунных процессах.

Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной имплантации и плацентации и формируя патологический ответ на беременность. Воспалительные структурные изменения вызывают нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани эндометрия [1; 4; 5; 7]. Это приобретает особое значение при беременности после переноса криоконсервированных эмбрионов с заведомо низким жизненным потенциалом [15; 18; 19]. Отмечается высокая корреляция ХЭ с неудачами программ ЭКО и репродуктивных потерь в циклах ВРТ [10; 11; 12; 14].

Многие современные авторы считают, что отсутствие беременности после трех циклов ЭКО, при условии переноса качественных эмбрионов в полость матки, требует поиска причины неудачи имплантации [6; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 20].

Помимо рецептивности эндометрия важное значение в процессе имплантации играет сосудистый и гемостазиологический статус как в целом организме, так и в области формирования плацентарной площадки. Известно, что в процессе имплантации наблюдается нарушение целостности сосудов эндометрия [3; 7; 8; 10], а присоединяющиеся при этом гемостазиологические отклонения от нормы способны приводить к нарушению процессов плацентации, что ведет к невынашиванию [10], неразвивающейся беременности, развитию различных патологических отклонений у плода и, в конечном итоге, к бесплодию [10; 15; 17]. Известно, что стимуляция суперовуляции в процессе экстракорпорального оплодотворения сопровождается явлениями гиперкоагуляции и активацией внутрисосудистого свертывания. В этой связи представляется весьма актуальным изучение развернутой картины системы гемостаза с точки зрения влияния этой системы на результативность программы

экстракорпорального оплодотворения [8; 9; 10; 11; 16; 17]. Не вызывает сомнений эффективность применения НМГ и высоких доз фолиевой кислоты во время беременности у женщин с АФС и генетически-обусловленными тромбофилическими состояниями.

В связи с изложенным становится очевидным необходимость выявления значимых диагностических критериев и внесения патогенетически обоснованных уточнений в структурно-функциональные изменения эндометрия, препятствующие реализации репродуктивной функции у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. Разнородность когорт пациенток, вступающих в программы ВРТ, заставляет клиницистов оценивать частоту и характер внутриматочных патологий в каждом конкретном медицинском учреждении для того, чтобы разработать индивидуальную программу подготовки эндометрия, перед проведением очередной программы ВРТ.

Литература:

1. Гаспаров А.С. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А.С. Гаспаров, Н.И. Волковы, Р.Г. Гатаулина и др. // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 43–44.
2. Доброхотова Ю.Э. Некоторые аспекты профилактики и лечения тромботических осложнений в акушерстве (клиническая лекция) / Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Ли // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 79–84.
3. Долгова И.Ю. Особенности физиологического статуса женщин и мужчин при экстракорпоральном оплодотворении: Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Чебоксары, 2006. – 139 с.
4. Дюговская Л. А. Роль гистамина в функции супрессорной активности тимоцитов. / Л.А. Дюговская // Актуальные проблемы современной патофизиологии. – Киев, 1981. – С. 126 – 127.
5. Корсак В.С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно – перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО/ Корсак В.С. // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 39–42.
6. Осмоналиева Р.К. Диагностика и лечение недостаточности лютеиновой фазы цикла: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Д., 1990. – 26 с.
7. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3 – С. 5–8.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. – 2006. – Специальный выпуск. – С. 2–10.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
10. Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией / Т.Е. Матвеева // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2002. – 25 с.
11. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома / Е.Л. Насонов // Тер. архив. – 2003. – № 5. – С. 83–87.
12. Погасов А.Г. Эффективность хирургического; лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1998. – 21 с.
13. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для постдипломного обучения; под ред. Ч.Р. Уитфилда. – М.: Медицина, 2003. – 795 с.
14. Фахрутдинова Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 143 с.
15. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation./ Achache H., Revel A. //Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6).
16. Andersen A.S. Low molecular weight heparin (LMWH) and pregnancy. / Andersen A.S., Bergholt T., Berthelsen J.G. // Thromb Res 2007; 119.
17. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss / B. Brenner // Thrombosis and Haemostasis J. – 1999. – Vol. 82, N 2. – P. 634–641.
18. Greer I.A. Risk factors and diagnosis of VTE in pregnancy. Thromb Res 2007; 119: Suppl 1: 8
19. L d e-Bataille N. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme./L d e-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. //Hum Reprod. 2002 May; 17 (5):1249–53.
20. Loscalzo J. Oxidative stress in endothelial cell dysfunction and thrombosis / J. Loscalzo // Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis J. – 2002. – Vol. 32, N 5–6. – P. 359–360.
21. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques/ Thrombosis Research (2009) 123: S8 – S15.

ROLE OF COMBINED PATHOLOGY IN UNSUCCESSFUL IVF CYCLES

Vartanyan E.V., Martyshkina E.Yu., Tsaturova K.A.

IVF Clinic «Children from tube», Moscow

Abstract: The problem of increasing successful IVF cycles number is actual. Leading factors which impact implantation are chronic endometritis, benign uterus tumors, somatic diseases (including autoimmune), thrombophilias.

Correlation between thrombophilic conditions and unsuccessful ART cycles is widely discussed in literature. However possible mechanisms of thrombophilia influence on IVF cycles outcomes are still unclear. Patients with inherited thrombosis liability or with antiphospholipid syndrome are mostly unsuccessful. Elaboration of individual approach in IVF treatment is required for such patients before starting IVF treatment taking into account leading infertility factors in the particular case.

Key words: IVF, chronic endometritis, thrombophilia, infertility