

УДК 616-053.86]-616.85+618.14-06

ПАРНИЦЬКА О.І., ГОЛЬМАМЕДОВА І.Д., ДОЦЕНКО О.С., КОЗАЧОК А.А., ІЛЬІН І.Є.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ
Донецький національний медичиний університет ім. М. Горького
Інститут репродуктивної медицини, м. Київ
Медичний центр ІГР, м. Київ

ОЦІНКА ЕНДОМЕТРІАЛЬНОГО ФАКТОРА В ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗВИЧНИМИ НЕЕФЕКТИВНИМИ ІМПЛАНТАЦІЯМИ

Резюме. Звична неефективна імплантація (ЗНІ) — нездатність досягти клінічної вагітності при ембріотрансфері принаймні чотирьох ембріонів у трьох свіжих чи криоциклах, у яких ембріони гарної якості були перенесені жінкам віком до 40 років.

Мета дослідження: оцінка ендометріального фактора в пацієнток із ЗНІ при наявності ембріонів гарної якості.

Матеріали та методи дослідження. Основна група — 105 жінок, які звернулися для лікування безплідності за методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Критерій включення — неефективні цикли ДРТ в анамнезі при наявності ембріонів доброї якості. Виконувалося гістологічне, імуногістохімічне дослідження та скануюча електронна мікроскопія біоптатів ендометрія.

Контрольна група — 21 пацієнтка програми сурогатного материнства, у яких в анамнезі були хоча б одні нормальні пологи; а також були відсутні скарги на запальні захворювання органів малого таза та порушення менструальної функції. Гістероскопію та біопсію ендометрія цим жінкам виконували під час комплексного обстеження при підготовці до сурогатного материнства. Усі ці жінки надалі мали маткову вагітність, що закінчилася народженням життєздатних дітей.

Результати та обговорення. При аналізі ендометріального фактора в жінок із ЗНІ найчастіше спостерігалися: дисхроноз розвитку залоз та строми (35,24 %), хронічний ендометрит (63,81 %), дефіцит фази проліферації, гіпоплазія, гіпотрофія ендометрія (38,10 %), вогнищева гіперплазія (23,08 %), поліп ендометрія (41,90 %).

При проведенні скануючої електронної мікроскопії в день (П + 6) і (П + 8) у пацієнток із ЗНІ, окрім хронологічних відхилень формування піноподій, виявлено значне відхилення їх кількості. Виявлене відставання формування піноподій та зменшення їх кількості і розмірів є однією з причин порушення імплантації в пацієнток із ЗНІ.

Корекція морфофункціональних відхилень стану ендометрія та вдосконалення стратегії ембріотрансферу в жінок із ЗНІ в анамнезі є основою підвищення частоти імплантації в цієї категорії пацієнток.

Висновки. Основними патогенетичними ланками, що визначають успішність імплантації в програмі ДРТ, є гаметоембріональний і матковоендометріальний фактори. Характерними рисами діалогу «ембріон — ендометрій» є імунний, гормональний та цитокиновий взаємозв'язок і взаєморегуляція. Розуміння основних ланок патогенезу порушення імплантації дозволить розробити диференційовану схему лікувально-профілактичних заходів корекції дефектів селективності ендометрія, що покращить імплантацію ембріонів гарної якості, коли вони могли б бути відторгнуті, і запобігти неавторизованій імплантації ембріонів із низькою життєздатністю.

Ключові слова: імплантація бластоцисти, рецептивність ендометрія, вікно імплантації, звична неефективна імплантація, скануюча електронна мікроскопія.

Імплантація бластоцисти є абсолютною умовою репродукції людини. Складність цього процесу обумовлена, з одного боку, тим, що ембріон є наполовину чужерідним для материнського організму і є напівалогенним трансплантантом; з іншого боку, тим, що рецептивність ендометрія жінки до імплантації бластоцисти обмежена коротким часовим проміжком — вікном імплантації. Процес імплантації можна розділити на чотири етапи: апозиція, адгезія, інвазія й васкуляризація. У людському виді успіш-

ність репродукції обмежена. Навіть у клініках IVF, де допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) використовуються для лікування безплідних пар, імплантація є обмежуючим чинником [1]. Для успішної імплантації ембріон повинен

© Парницька О.І., Гольмамедова І.Д., Доценко О.С.,
Козачок А.А., Ільїн І.Є., 2013

© «Медико-соціальні проблеми сім'ї», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

досягти стадії бластоцисти в момент рецептивної стадії розвитку ендометрія. Двонаправлений зв'язок між ембріоном та ендометрієм включає молекули адгезії, цитокини, клітки імунної системи. Механізми толерантності місцевого ендометріального імунітету матері до напівалогенного ембріона до кінця не вивчені. Клітки трофобласта не експресують класичні антигени (A- і B-молекули) I класу великого комплексу HLA гістосумісності, але експресують класичні молекули C і некласичні G-молекули I класу HLA. У процес імплантації залучені маткові природні клітини — кілери, дендритні клітини й регуляторні T-клітини. Незважаючи на всі зусилля, не всі бластоцисти високої якості імплантуються з причин, які не досить добре вивчені на сьогодні. Найвища частота імплантації високоякісної бластоцисти в програмі ДРТ становить близько 60 %.

Важливим поняттям сучасної репродуктології є **звична неефективна імплантacja** (ЗНІ) (Recurrent implantation failure). Під цим терміном розуміють нездатність досягти клінічної вагітності при ембріотрансфері (ЕТ) принаймні чотирьох ембріонів у трьох свіжих чи кріоциклах, у яких ембріони гарної якості були перенесені жінкам віком до 40 років [2].

Мета дослідження: оцінка ендометріального фактора в пацієнок із ЗНІ при наявності ембріонів гарної якості.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконувалася протягом 2011–2013 рр. у Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ННІПО, Інституту репродуктивної медицини, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Медичного центру ІГР.

Основну групу (ОГ) становили 105 жінок, які звернулися для лікування безплідності за методами ДРТ. Критерієм включення були неефективні цикли ДРТ в анамнезі при наявності ембріонів доброї якості. Виконувалося гістологічне, імуногістохімічне дослідження та скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) біопатів ендометрія. Забір матеріалу виконувався пайпелем.

Гістологічне дослідження матеріалу виконували після фіксації формаліном на парафінових зрізах із забарвленням гематоксилін-еозином і за Ван Гізоном. Оцінювали мітотичну активність залоз, строми, наявність вакуолей у клітинах епітелія, стан просвіту залоз, наявність секретії, діаметр, наявність псевдостратифікації епітелія залоз, порцію залоз і строми, стан судин строми, наявність предцидуальної реакції, набряку строми, форми епітеліальних клітин. Розрізняли нормальний, атрофічний і гіперпластичний ендометрій, десинхронізацію розвитку залоз та строми. Для характеристики нормального ендометрія використовували критерії Noyes зі співавт. [3–5].

Скануюча електронна мікроскопія. Вивчення маркерів вікна імплантації (ВІ) проводилося у середній лютеїновій фазі циклу замісної гормональної терапії, після десенситизації гіпофіза Аг-ГнРГ. Перший день призначення прогестерону (П) позначався як П1. Перші ознаки синтезу прогестерону яєчників виявляються приблизно через добу після введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну (ХГ), тому ми вважали день П1 заступного

циклу циклу відповідним ЛГ1 стимульованого циклу. Усім жінкам проводилася подвійна біопсія в лютеїновій фазі на ЛГ/П + 6/7 та ЛГ/П + 8/9 днів.

Біопсійний матеріал ендометрія відмивався від крові у фізіологічному розчині. Для ідентифікації піноподіб використовували метод скануючої електронної мікроскопії. Біопсійний матеріал фіксувався 24 години в 1,25% розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері, дегідратувався у зростаючих концентраціях спирту (від 50 до 96 %), висушувався методом переходу критичної точки, покривався золотом (150–200 А) [6]. СЕМ проводилася на мікроскопі JEOL Super probe 733 із збільшенням у 2000 разів [7].

Контрольну групу (КГ) становила 21 пацієнтка програми сурогатного материнства, у яких в анамнезі були хоча б одні нормальні пологи; були відсутні скарги на запальні захворювання органів малого таза, порушення менструальної функції. Гістероскопію та біопсію ендометрія цим жінкам виконували під час комплексного обстеження при підготовці до сурогатного материнства. Усі ці жінки надалі мали маткову вагітність, що закінчилася народженням життєздатних дітей. КГ була адаптована за віковим складом до жінок ОГ.

Результати та обговорення

УЗД жінок обстежених груп показало наступне (табл. 1). Гіпоплазія ендометрія була виявлена в 66 (62,86 %) пацієнок ОГ. Невідповідність ехографічної структури ендометрія дню менструального циклу (МЦ) спостерігалась у майже кожній другій пацієнтки ОГ (49 (46,67 %)) та лише в 1 (4,76 %) випадку серед жінок КГ ($p < 0,05$). Внутрішньоматковий сінехії спостерігалися в 11 (10,48 %) пацієнок ОГ, у жодному випадку — у КГ. Аномалії розвитку матки були в кожній третій пацієнтки ОГ (31 (29,52 %)), поміж них аркуатна чи двоорога матка була в 28 (26,67 %), одноорога матка — у 3 (2,86 %). Міома матки різної локалізації діагностована у 24 (22,86 %) пацієнок ОГ, у 4 (3,81 %) із них була консервативна міомектомія. Наявність гормонозалежної патології та аномалій розвитку була протипоказанням для включення жінок у КГ.

При дослідженні біоптату ендометрія (морфологічні, імуногістохімічні методи) відхилення виявлені у переважній більшості пацієнок ОГ (101 (96,19 %)) та лише в 1 (4,76 %) випадку в КГ ($p < 0,05$) (табл. 2). За даними морфологічного дослідження відповідність структури ендометрія фазі МЦ спостерігалась у 66 (62,86 %) пацієнок ОГ та у 20 (95,24 %) — КГ ($p < 0,05$). Дисхронізм між розвитком залоз та строми спостерігався в кожній третій пацієнтки ОГ (37 (35,24 %)) та в 1 (4,76 %) — КГ ($p < 0,05$).

Хронічний ендометрит (ХЕ) був у 67 (63,81 %) пацієнок ОГ, із яких у 41 (39,05 %) були виявлені такі прояви ХЕ, як фіброз, склероз строми, ущільнення та склероз судин ендометрія. Число клітин маркерів ХЕ — плазматичних клітин (CD138/Сіндекан 1) на 1000 клітин строми становило $6,14 \pm 0,69$ з розрахунку на всіх пацієнок ОГ та $7,68 \pm 0,77$ — на жінок із ХЕ.

Дефіцит фази проліферації, гіпоплазія, гіпотрофія ендометрія були діагностовані в 40 (38,10 %) пацієнок ОГ, вогнищева гіперплазія ендометрія — у 24 (23,08 %), поліпії ендометрія — у 44 (41,90 %), субмукозна міома матки — у

6 (5,71 %). Наявність гормонозалежної патології, ХЕ, гіпотрофії ендометрія було протипоказанням для включення жінок у КГ, тому в цій групі вищеперерахована патологія не визначалась.

СЕМ ендометрію жінок обстежених груп дозволила виявити таке. Поверхневий епітелій ендометрія складається з двох різних типів клітин, що відрізняються при СЕМ: секреторні та циліарні клітини. Морфологія циліарних клітин особливо не змінюється під час циклу. У той же час секреторні клітини, вкриті мікрворсинками, під впливом гормонів формують структури-піноподії. Розвиток піноподій абсолютно прогестеронзалежний і чітко збігається з ВІ. Піноподії зникають при призначенні препаратів з антипрогестероновим ефектом. Високі дози естрогенів пригнічують формування піноподій та порушують імплантацію. Дослідження ультраструктури ендометрія — перспективний маркер його рецептивності [8–11].

У нашому дослідженні при проведенні СЕМ на фоні десенситизації гіпофіза Аг-ГНРГ та ЗГТ на шостий день призначення прогестерону (П + 6) у 68 (64,76 %) пацієнок ОГ була картина «до початку розвитку» — піноподіальні структури не визначались (рис. 1).

У КГ біоптатів з відсутністю піноподій на день (П + 6) не було. Картина «до початку росту» та мізерні піноподії навколо устя залоз спостерігались у 9 (8,57 %) пацієнок

ОГ та в 1 (4,76 %) — КГ ($p > 0,05$). Рясні піноподії, що розвиваються, відповідно в 17 (16,19 %) та в 14 (66,67 %) пацієнок порівнюваних груп ($p < 0,05$), а піноподії, що розвиваються, та поодинокі розвинені — в 11 (10,48 %) та в 6 (28,57 %) ($p < 0,03$) (рис. 2).

Труднощі інтерпретації результатів СЕМ унаслідок надмірної кількості еритроцитів були в 1 (0,95 %); унаслідок формування плівки — у 3 (2,86 %) пацієнок ОГ. Циліарні клітини в терміні (П + 6) були виявлені в кожній третій пацієнтки ОГ (32 (30,48 %)) та вдвічі рідше — у КГ (3 (14,29 %), $p < 0,13$). Ділянки відсутності при наявності піноподіальних структур виявлялись у 17 (16,19 %) пацієнок ОГ та у 3 (14,29 %) пацієнок КГ ($p > 0,05$).

На восьмий день призначення прогестерону (П + 8) піноподії були відсутні в 19 (18,10 %) пацієнок основної групи; мізерні піноподії, що розвиваються навколо устя залоз, — у 20 (19,05 %); помірні піноподії, що розвиваються, — у 18 (17,14 %). У КГ біоптатів з відсутністю піноподіальних структур, мізерних піноподій, що розвиваються навколо устя залоз, та помірної кількості піноподій, що розвиваються, на день Р (+8) не було. Рясні піноподії, що розвиваються, спостерігались у 14 (13,33 %) пацієнок основної групи та в 1 (4,76 %) — КГ ($p > 0,05$). Рясні піноподії, що розвиваються, та поодинокі розвинені спостерігались у 4 (3,81 %), а ділянки з мізерною кількіс-

Таблиця 1. Результати УЗД жінок обстежених груп

Показники, що аналізуються		Основна група (n = 105)	КГ (n = 21)	p
Гіпоплазія ендометрія	n	66	0	< 0,05
	%	62,86 ± 0,77	0,00	
Невідповідність ехоструктури ендометрія дню МЦ	n	49	1	< 0,05
	%	46,67 ± 0,67	4,76 ± 0,49	
Внутрішньоматкові синехії	n	11	0	< 0,05
	%	10,48 ± 0,32	0,00	
Аномалії розвитку матки, в тому числі:	n	31	0	< 0,05
	%	29,52 ± 0,53	0,00	
— аркуатна чи двоорога матка	n	28	0	< 0,05
	%	26,67 ± 0,51	0,00	
— однорога матка	n	3	0	> 0,05
	%	2,86 ± 0,17	0,00	
Міоми матки різної локалізації	n	24	0	< 0,05
	%	22,86 ± 0,47	0,00	

Таблиця 2. Результати морфологічного дослідження ендометрія жінок обстежених груп

Показники, що аналізуються		Основна група (n = 105)	КГ (n = 21)	p
Відповідність структури ендометрія хронологічному дню МЦ	n	66	20	< 0,05
	%	62,86 ± 0,77	95,24 ± 2,17	
Дисхроноз розвитку залоз та строми	n	37	1	< 0,05
	%	35,24 ± 0,58	4,76 ± 0,49	
Хронічний ендометрит	n	67	0	< 0,05
	%	63,81 ± 0,78	0,00	
Фіброз, склероз строми; ущільнення, склероз судин ендометрія	n	41	0	< 0,05
	%	39,05 ± 0,61	0,00	
Дефіцит фази проліферації, гіпоплазія, гіпотрофія ендометрія	n	40	0	< 0,05
	%	38,1 ± 0,6	0,00	
Вогнищева гіперплазія ендометрія	n	24	0	< 0,05
	%	23,08 ± 0,47	0,00	
Поліп ендометрія	n	44	0	< 0,05
	%	41,90 ± 0,63	0,00	
Субмукозна міома матки	n	6	0	< 0,05
	%	5,71 ± 0,23	0,00	

тю піноподій у стадії регресу були у 8 (7,62 %) пацієток основної групи. Ділянки з помірною кількістю піноподій у стадії регресу були в 13 (12,38 %) пацієток ОГ та у 2 (9,52 %) – КГ ($p > 0,05$). Поєднання рясних ютеродомів, що регресують, та поодиноких повністю розвинених піноподій – у 6 (5,71%) пацієток ОГ та в КГ – у 9 (42,86 %) ($p < 0,05$). Значний регрес – відповідно у 4 (3,81 %) та в 9 (42,86 %) пацієток порівнюваних груп ($p < 0,05$).

Таким чином, при аналізі ендометріального фактора у жінок із ЗНІ найчастіше спостерігалися: дисхроноз розвитку залоз та стромы, ХЕ, дефіцит фази проліферації, гіпоплазія, гіпотрофія ендометрія, вогнищева гіперплазія, поліп ендометрія.

Порушення гістологічної структури ендометрія було одним із факторів, що погіршують рецептивність ендометрія. Найчастіше зустрічались різні клініко-морфологічні прояви ХЕ (63,81 %). Персистенція бактеріальної та вірусної інфекції супроводжується розвитком з'єднувального процесу, порушенням гемодинаміки маткових судин, ушкодженням рецепторного апарату ендометрія з порушенням його морфофункціональної структури, порушенням синтезу молекул імплантації, підвищенням синтезу прозапальних цитокінів. ХЕ характеризується вогнищевими запальними ущільненнями слизової оболонки матки, локалізованими в ділянці залоз та кровоносних судин. Тривалість та ускладнений перебіг запального процесу призводять до склеротичних змін судин та фіброзу. Ці зміни порушують здатність ендометрія відповідати на гуморальну регуляцію, унаслідок чого порушується перебіг циклічних процесів. Невідповідність структури ендометрія хронологічному дню МЦ, дисхроноз між розвитком залоз та стромы спостерігався у 35,24 % пацієток із ЗНІ. Наслідком хронічного запального процесу є також поява поліпів, які були виявлені в 41,90 % пацієток, та гіпоплазії ендометрія (38,10 %). Указані зміни порушують рецептивність ендометрія до імплантації ембріонів. При прогнозуванні ймовірності настання вагітності, яка закінчиться пологами, за даними прогностичної моделі ефективності лікування безплідності за методами ДРТ, відхилення від норми морфофункціональної структури ендометрія зменшують ефективність лікування на 6,3 бала, а наявність нормальної структури ендометрія покращує прогноз на 1,2 бала [12].

Важливою ланкою патогенезу ЗНІ при наявності ембріонів гарної якості є дані, отримані при аналізі СЕМ. Якщо зважити на те, що імплантація бластоцисти відбувається приблизно на 120-ту годину розвитку ембріона, день наступний після введення тригерної дози ХГЛ відповідає дню початку синтезу прогестерону – день ЕТ (П + 6) повинен характеризуватись наявністю піноподій, що розвиваються, чи повністю розвинених піноподій; у день (П + 8) повинні виявлятися розвинені піноподії та ютеродоми на різних стадіях регресу.

При проведенні СЕМ у день (П + 6) у 73,3 % пацієток із ЗНІ в анамнезі піноподіальних структур були відсутні чи спостерігалася мізерна кількість піноподій на початку розвитку навколо устя залоз. На день (П + 8) повна відсутність ютеродомів або мізерні піноподії, що розвиваються навколо устя залоз, спостерігались у 37,2 % пацієток. Різні прояви регресу ютеродомів на день (П + 8) спостерігались лише у 29,52 %. Окрім хронологічних відхилень формування піноподій виявлено значні зміни їх кількості. У пацієток із ЗНІ ділянки відсутності формування ютеродомів при наявності піноподіальних структур на різних стадіях розвитку виявлялися у 16,19 % у біоптатах (П + 6) та в 19,05 % (П + 8). У пацієток із нормальною рецептивністю ендометрія біоптатів з відсутністю піноподіальних структур або мізерних піноподій, що розвиваються навколо устя залоз, на дні П (+6; +8) не було. Виявлене відставання формування піноподій та зменшення їх кількості і розмірів є однією з причин порушення імплантації у пацієток із ЗНІ.

Корекція виявлених морфофункціональних відхилень стану ендометрія та вдосконалення стратегії ЕТ у жінок із ЗНІ в анамнезі є основою підвищення частоти імплантації в цієї категорії пацієток.

Численні публікації свідчать, що КОС може призвести до зниження рецептивності ендометрія [13]. Зокрема, можливе передчасне дозрівання ендометрія та його асинхронний розвиток по відношенню до ембріона, що розвивається *in vitro*. Ми не спостерігали в наших пацієток із ЗНІ передчасного розвитку ендометрія, навпаки, виявлена затримка його розвитку. Ембріони можна піддати кріоконсервації для того, щоб виконати ембріотрансфер у природному циклі з адекватнішою рецептивністю ендометрія.

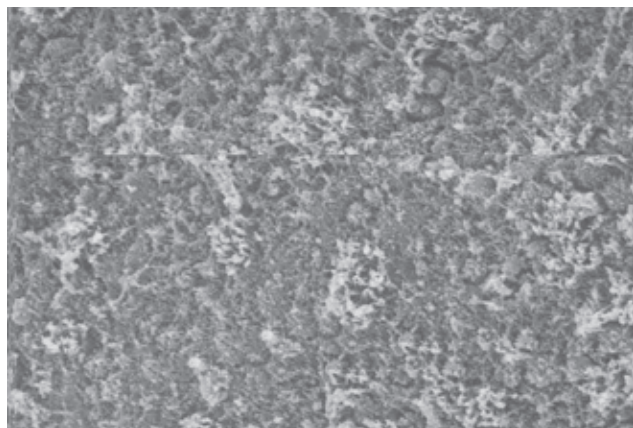


Рисунок 1. Ендометрій пацієтки ОГ, П + 6. Картина до початку розвитку піноподій. СЕМ, $\times 2000$

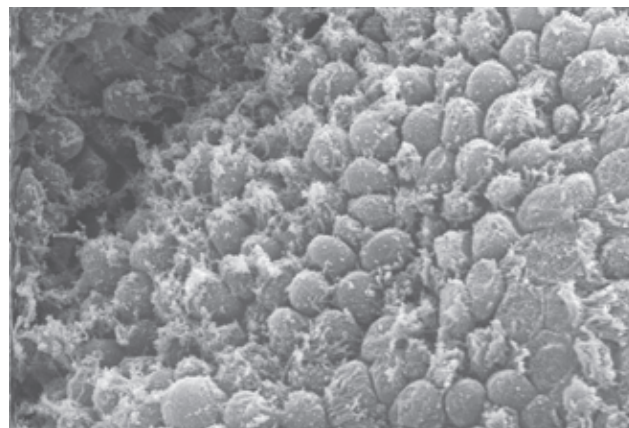


Рисунок 2. Ендометрій пацієтки КГ, П + 6. Піноподії, що розвиваються. СЕМ, $\times 2000$

тріа. Нарешті, було показано в моделі імплантації *in vitro*, що рецептивний ендометрій здатний проводити селекцію ембріонів гарної якості і відхиляти некомпетентні ембріони. Цей процес може бути порушений у пацієнок із невиношуванням вагітності.

Основна причина відсутності імплантації — низька якість ембріонів, що виявляється фрагментацією, затримкою розвитку, мультинуклеарними і хромосомними порушеннями. Упродовж останніх десятиліть основні зусилля були спрямовані на поліпшення результатів ДРТ шляхом оптимізації умов культивування ембріонів. Стратегія СЕТ для профілактики багатоплідної вагітності спонукала ембріологів шукати додаткову інформацію про потенціал імплантації ембріонів. Це було досягнуто шляхом подовження культивування ембріонів до стадії бластоцисти, морфологічної оцінки якості ембріонів методом *time lapse*, поліпшення метаболізму фолікулярної рідини й культуральних середовищ.

Рецептивність ендометрія залежить від його росту та секреторної трансформації. Естрогени, які виділяються під час фолікулогенезу, підтримують зростання ендометрія й забезпечують підготовку ендометрія до процесу децидуалізації під впливом прогестерону у постовуляторному періоді.

До недавнього часу діалог «ембріон — ендометрій» розглядали як вторгнення активного ембріона в пасивний ендометрій. Проте дослідження останніх років показали, що децидуалізація ендометрія виступає як біосенсор якості ембріонів, відбувається зниження цитокинової відповіді ендометрія в присутності ембріона поганої якості. Децидуалізація ендометрія краща при наявності ембріонів високої якості і гірша в присутності ембріонів поганої якості. У лабораторних умовах показано, що ця нещодавно описана ембріон-селективна функція ендометрія порушена в жінок із звичним невиношуванням (ЗН). У стромальних клітинах ендометрія цих жінок зменшена експресія маркерів децидуалізації, пролактину та IGFBP1. Окрім того, міграція стромальних клітин змінена в жінок із ЗН. Незважаючи на те, що етіологія звичних невдалих імплантацій часто вважається аналогічною ЗН, децидуальні фенотипічні аномалії в кожному стані насправді можуть бути протилежними. Іншими словами, ЗНІ можуть виникнути через те, що більш селективний ендометрій дозволяє імплантуватись тільки найкращим ембріонам. У той час ЗН виникає через відсутність селективності ендометрія, що дозволяє імплантуватись ембріонам із низькою життєздатністю, що пізніше призводить до мимовільного абортів чи вагітності, що не розвивається [1]. Клінічну значимість цих результатів ще належить уточнити, але зростаюче число доказів підтверджує поняття про активний, селективний децидуальний фенотип, порушення якого може призвести до репродуктивних втраг.

Висновки

Узагальнюючи наведені дані, можна сказати, що основними патогенетичними ланками, що визначають успішність імплантації в програмі ДРТ, є гаметоємбріональний і матковоендометріальний фактори, що перебувають у тісному взаємозв'язку. Характерними рисами діалогу «ембріон — ендометрій» є імунний, гормональний та цито-

киновий взаємообмін і взаєморегуляція. Розуміння основних ланок патогенезу порушення імплантації дозволить розробити диференційовану схему лікувально-профілактичних заходів корекції дефектів селективності ендометрію, що покращить імплантацію ембріонів гарної якості, коли вони могли б бути відторгнуті, і запобігти неавторизованій імплантації ембріонів із низькою життєздатністю. Це повинно захистити жінок від важкого стресу, пов'язаного із звичними неефективними імплантаціями та звичним невиношуванням.

Список літератури

1. Macklon N. Laboratory: The embryo-endometrial interface — role in implantation/developmental success / N. Macklon // *The contribution of the endometrium University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mailpoint. European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session.* — London, United Kingdom, 7–10 July 2013.
2. Li T.C. Evidence-based management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // *ESHRE.* — 2012. — O-088.
3. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A.A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 73, № 4. — P. 788-798.
4. Noyes R.W. Dating the endometrial biopsy / R.W. Noyes, M.D. Hertig, M.D. Rock // *Fertil. Steril.* — 1950. — № 1. — P. 3-25.
5. Noyes R.W. Dating the endometrial biopsy / R.W. Noyes, A.T. Hertig, J. Rock // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1975. — Vol. 122, № 2. — P. 262-263.
6. Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation / G. Nikas // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 37-44.
7. Судомо І.О. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз: Дис... д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 — акуш. та гін.
8. Nikas G. Pinipodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice / G. Nikas // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14 (Suppl. 2). — P. 99-106.
9. Nikas G., Aghajanova L. // *Reprod. Biomed. Online.* — 2002. — Vol. 4, № 3. — P. 18-23.
10. Судомо І.О. Формування піноподій на тлі атрофічних та гіпотрофічних змін ендометрію у пацієнок з безуспішними циклами екстракорпорального запліднення / І.О. Судомо, Т.Д. Задорожна // *Здоров'я жінки.* — 2005. — Т. 23, № 3. — С. 135-138.
11. Особенности формирования эндометриальных пинородий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном / Гольмамедова И.Д., Ильина О.И., Носенко Е.Н. [та ін.] // *Жіночий лікар.* — 2010. — № 5. — С. 18-23.
12. Гольмамедова И.Д. Диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій: Дис... д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 — акуш. та гін.
13. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK / [Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S.D.] // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112(6). — P. 773-780.

Отримано 02.12.13 □

Парницкая О.И., Гольмамедова И.Д., Доценко О.С.,
Козачок А.А., Ильин И.Е.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии»,
г. Киев

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Институт репродуктивной медицины, г. Киев

Медицинский центр ИГР, г. Киев

ОЦЕНКА ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО ФАКТОРА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМИ НЕЭФФЕКТИВНЫМИ ИМПЛАНТАЦИЯМИ

Резюме. Привычная неэффективная имплантация (ПНИ) — невозможность достичь клинической беременности при эмбриотрансфере по крайней мере четырех эмбрионов в трех свежих или криоциклах, в которых эмбрионы хорошего качества были перенесены женщинам в возрасте до 40 лет.

Цель исследования: оценка эндометриального фактора у пациенток с ПНИ при наличии эмбрионов хорошего качества.

Материал и методы исследования. Основная группа — 105 женщин, обратившихся для лечения бесплодия методами вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). Критерии включения — неэффективные циклы ВРТ в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества. Выполнялось гистологическое, иммуногистохимическое исследование и сканирующая электронная микроскопия биоптатов эндометрия.

Контрольная группа — 21 пациентка программы суррогатного материнства, у которых в анамнезе были хотя бы одни нормальные роды, а также отсутствовали жалобы на воспалительные заболевания органов малого таза и нарушение менструальной функции. Гистероскопию и биопсию эндометрия этим женщинам выполняли в ходе комплексного обследования при подготовке к суррогатному материнству. Все эти женщины в дальнейшем имели маточную беременность, которая закончилась рождением жизнеспособных детей.

Результаты и обсуждение. При анализе эндометриального фактора у женщин с ПНИ чаще наблюдались дисхроноз развития желез и стромы (35,24 %), хронический эндометрит (63,81 %), дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия (38,10 %), очаговая гиперплазия (23,08 %), полип эндометрия (41,90 %).

При проведении сканирующей электронной микроскопии в день (П + 6) и (П + 8) у пациенток с ПНИ, кроме хронологических отклонений формирования пиноподий, обнаружено значительное отклонение их количества. Обнаруженное отставание формирования пиноподий и уменьшение их количества и размеров является одной из причин нарушения имплантации у пациенток с ПНИ.

Коррекция морфофункциональных отклонений состояния эндометрия и совершенствование стратегии эмбриотрансфера у женщин с ПНИ в анамнезе является основой повышения частоты имплантаций у этой категории пациенток.

Выводы. Основными патогенетическими звеньями, которые определяют успешность имплантации в программе ВРТ, являются гаметоэмбриональный и маточноэндометриальный факторы. Характерными чертами диалога «эмбрион — эндометрий» являются иммунная, гормональная и цитокиновая взаимосвязь и взаиморегуляция. Понимание основных звеньев патогенеза нарушения имплантации позволит разработать дифференцированную схему лечебно-профилактических мероприятий коррекции дефектов селективности эндометрия, улучшить имплантацию эмбрионов хорошего качества, когда они могли бы быть отторгнуты, и предотвратить неавторизованную имплантацию эмбрионов с низкой жизнеспособностью.

Ключевые слова: имплантация blastocyst, рецептивность эндометрия, окно имплантации, привычная неэффективная имплантация, сканирующая электронная микроскопия.

Parnytska O.I., Gulmamedova I.D., Dotsenko O.S.,
Kozachok A.A., Ilyin I.Ye.

State Institution «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology», Kyiv

Donetsk National Medical University
named after M. Gorky

Institute of Reproductive Medicine, Kyiv

Medical Center IGR, Kyiv, Ukraine

ENDOMETRIAL FACTOR ASSESSMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURE

Summary. Recurrent implantation failure (RIF) — impossibility to have clinical pregnancy after transfer of at least 4 good quality embryos in 3 fresh or frozen cycles to women under the age of 40 years.

The objective of the study: endometrial factor assessment in patients with RIF at availability of good quality embryos.

Materials and methods of the study. Study group — 105 women seeking treatment for treatment of infertility using assisted reproductive technology (ART). Enrollment criteria — ineffective ART cycles in the history at the presence of good quality embryos. There had been carried out histological, immunohistochemical study and scanning electron microscopy of endometrial biopsies.

Control group — 21 patients from the surrogate motherhood program, who had a history of at least one normal delivery and no complaints on inflammatory diseases of the pelvic organs and menstrual dysfunction. Hysteroscopy and endometrial biopsy were performed in these women during a comprehensive survey in preparation for surrogacy. All of these women subsequently had uterine pregnancy, which ended in the birth of viable children.

Results and Discussion. In the analysis of endometrial factors in women with RIF there were more likely detected dysynchrony of glands and stroma development (35.24 %), chronic endometritis (63.81 %), lack of proliferative phase, hypoplasia, endometrial hypotrophy (38.10 %), focal hyperplasia (23.08 %), endometrial polyp (41.90 %).

During the scanning electron microscopy daily (P + 6) and (P + 8) in patients with RIF, besides chronological variations of pinopody forming, we detected significant deviation in their quantity. The observed lag in pinopody formation, and a decrease in their number and size is one of the causes of impaired implantation in patients with RIF.

Correction of morphofunctional disturbances in endometrial state and improvement of embryo transfer strategy in patients with a history of RIF are the basis of increase in implantation rate in these women.

Conclusions. Basic pathogenic links, which determine the success of implantation in ART program, are gamete-embryonal and uterine-endometrial factors. Characteristic features of the dialogue «embryo — endometrium» are immune, hormonal and cytokine relationship and interactive regulation. Understanding the basic links of pathogenesis of implantation disorders will enable to develop differentiated scheme of preventive and curative interventions for correction of endometrial selectivity defects, to improve implantation of good quality embryos, when they could be rejected, and to prevent unauthorized implantation of embryos with low viability.

Key words: blastocyst implantation, endometrial receptivity, implantation window, recurrent implantation failure, scanning electron microscopy.