

УДК 618.177-089.888.11-06-071

Саєнко А.І.

Українсько-французький центр репродуктивних функцій людини «Сім'я»

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НЕВДАЛИМИ ІМПЛАНТАЦІЯМИ, ЯКІ МАЮТЬ ГАРНУ ВІДПОВІДЬ, В ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ДРТ)

РЕЗЮМЕ. Мета: оцінка клініко-анамнестичних даних безплідних жінок з невдалими імплантаціями, які мають гарну відповідь в циклах ДРТ.

Матеріал та методи: Проведено вивчення клініко-анамнестичних даних 190 безплідних пацієнток-гарних відповідачів, які перенесли раніше лікування безпліддя в програмах ДРТ. З них 140 пацієнток групи I мали невдалі імплантації, а у 50 жінок вагітність настала у першому циклі ДРТ. Також у дослідження було включено 30 фертильних умовно гінекологічно і соматично здорових жінки.

Результати: Серед безплідних пацієнток-гарних відповідачів циклів ДРТ з невдалими імплантаціями середня маса тіла була більша за таку у жінок з вдалими на 3,69 кг ($p < 0,03$), а індекс маси тіла був більший на 1,32 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,04$); реєструвався більший ріст пушкового волосся в зоні верхньої губи в 1,40 рази ($p < 0,02$), задньої поверхні стегон – в 1,53 ($p < 0,01$) та попереку – в 1,88 ($p < 0,01$); рідше в анамнезі відмічалось штучне переривання вагітності у 3,23 рази ($p < 0,01$) та гіперплазія ендометрія у 3,48 рази ($p < 0,01$).

Висновки: безплідних пацієнток-гарних відповідачів циклів ДРТ з невдалими імплантаціями відрізняє більш виражені метаболічні зміни, більш виражений гірсутний синдром та більш часті гіперпластичні процеси ендометрія.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, невдала імплантація, клінічна характеристика

Безпліддя залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, а й в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, безплідний шлюб, частота якого щорічно збільшується на 10 млн. випадків, впливає на демографічні показники більш негативно, ніж невиношування вагітності та перинатальні втрати [1]. ДРТ коштують дорого, забирають багато часу, є успішним методом лікування безпліддя, але, загалом сукупна ймовірність наявності живонародження складає близько 40%. Багато пар, як і раніше, залишаються без дітей після кількох спроб ДРТ, що викликає глибокий вплив на якість життя, і кожен невдалий цикл викликає фінансовий тягар [3]. У теперішній час проблема підвищення результативності циклів ДРТ залишається актуальною [2-7].

Метою нашого дослідження стала оцінка клініко-анамнестичних даних безплідних жінок з невдалими імплантаціями, які мають гарну відповідь в циклах ДРТ.

Матеріал та методи

У дослідження були набрані 190 безплідних пацієнток-гарних відповідачів, які перенесли раніше лікування безпліддя в програмах ДРТ. З них 140 пацієнток групи I мали невдалі імплантації, а у 50 жінок вагітність настала у першому циклі ДРТ. Також у дослідження було включено 30 фертильних умовно гінекологічно і соматично здорових жінки групи К. Дизайн дослідження був ухвалено етичним комітетом ДонНМУ ім. М. Горького. Інформована згода була надана усіма пацієнтками.

Критеріями виключення були: жінки з відомою імунологічною недостатністю, наявністю маткових аномалій (міома, поліпи, маткова перетинка), ендометріозу, наявністю менше двох ембріонів, доступних для переносу, або товщиною ендометрія < 8 мм до переносу ембріонів. Всі ультразвукові дослідження проводили трансвагінально.

Пригнічення гіпофізу під час проведення ДРТ у обстежених пацієнток досягалося агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів (аГнРГ). Стимуляція яєчників проводилася рекомбінантним ФСГ. Коли фолікули досягали передовуляторного розміру (18-22 мм), вводили 10 000 МО хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Овоцити аспірували з використанням трансвагінального ультразвукового контролю через 34-36 год. після введення ХГЛ. Два ембріони були відібрані для переносу. Перенесення ембріонів проводили на 2-й або 3-й день, використовуючи м'який катетер (Wallace) під трансабдомінальним ультразвуковим контролем. Для лютеїнової підтримки використовували мікронізований прогестерон по 200 мг тричі на день, розпочинали за 1 день до перенесення ембріонів і продовжували до позитивного тесту на вагіт-

ність, який проводили через 2 тижні після перенесення ембріонів.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою стандартного пакету Excel.

Результати та їх обговорення

Вік обстежених жінок коливався від 25 до 46 років і в середньому між групами вірогідно не відрізнявся. Переважали жінки від 26 до 35 років. Розподіл жінок в групах по вікових категоріях також був гомогенним.

Дослідження антропометричних даних жінок обстежених груп виявило, що пацієнтки не відрізнялися за зростом та розподілом статури, але середня маса пацієнток з невдалими спробами ДРТ була більша за таку у пацієнток з вдалими на 3,69 кг ($p < 0,03$), а індекс маси тіла більший на 1,32 кг/м² ($p < 0,04$) (табл. 1).

Таблиця 1. Віковий розподіл і антропометричні характеристики обстежених пацієнток

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
Вік, n (P±p,%):			
– до 25 років	2 (1,43±0,10)	2 (4,00±0,29)	0 (0,00)
– 26-35 років	91 (65,00±0,68)	37 (74,00±1,22)	22 (73,33±1,58)
– понад 35 років	47 (33,57±0,49)	11 (22,00±0,67)	8 (26,67±0,96)
Маса, M±m кг	65,07±0,98 ^{II}	61,38±1,42 ^I	61,47±2,10
Зріст, M±m м	1,66±0,00	1,66±0,01	1,63±0,01
ІМТ, M±m кг/м ²	23,69±0,35 ^{II}	22,37±0,53 ^I	23,06±0,74
Тип статури, n (P±p,%):			
– астенична	6 (4,29±0,18)	3 (6,00±0,35)	0 (0,00)
– нормостенична	103 (73,57±0,72)	39 (78,00±1,26)	24 (80,00±1,65)
– гіперстенична	31 (22,14±0,40)	8 (16,00±0,57)	6 (20,00±0,83)

Примітка. ^{I,II} – вірогідна статистична різниця з групами I, II ($p < 0,05$).

Жінки, які пройшли програму ДРТ, мали підвищений рівень гірсутного числа за «гормональною» шкалою Ферімана-Галвея порівняно з обстеженими контрольною групою: у групі I (4,29±0,15 балів) воно перевищувало таке в контролі (2,10±0,26 балів) у 2,04 рази ($p < 0,01$), у групі II – у 1,61 (3,38±0,17 балів, $p < 0,01$). Характерною особливістю жінок групи I була наявність

більш вираженого надлишкового росту пушкового волосся порівняно з контролем в зонах підборіддя, грудей, верхньої та нижньої частини живота, задньої поверхні стегон, попереку, а групи II – в зонах підборіддя, верхньої частини живота, задньої поверхні стегон (табл. 2).

При порівняльному аналізі встановлено, що пацієнтки з вдалими спробами

ДРТ порівняно з пацієнтками з невдалими мали менший ріст пушкового волосся в зоні верхньої губи в 1,40 рази ($p < 0,02$), задньої поверхні стегон – в 1,53 ($p < 0,01$) та попереку – в 1,88 ($p < 0,01$).

Дослідження менструальної функції не виявило вірогідних відмінностей між групами за показниками віку менархе, тривалістю менструальної кровотечі і ме-

нструального циклу, середньою кількістю менструальних циклів на рік та характером МЦ (табл. 3).

Середній вік початку статевого життя вірогідно не відрізнявся в обстежених жінок і склав: у групі I – $18,12 \pm 0,17$, у групі II – $17,54 \pm 0,24$, в контрольній групі – $18,23 \pm 0,33$ років.

Таблиця 2. Оцінка росту волосся у обстежених пацієнток за гормональною шкалою Ферімана-Галвея, $M \pm m$

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
A – верхня губа	$0,70 \pm 0,04^{II}$	$0,50 \pm 0,07^I$	$0,67 \pm 0,10$
B – підборіддя	$0,53 \pm 0,04^K$	$0,46 \pm 0,07^K$	$0,13 \pm 0,06$
C – грудь	$0,48 \pm 0,05^K$	$0,42 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,07$
D – верхня частина живота	$0,26 \pm 0,04^K$	$0,30 \pm 0,07^K$	$0,00 \pm 0,00$
E – нижня частина живота	$0,81 \pm 0,03^K$	$0,74 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,11$
F – плече	$0,39 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,09$
G – задня поверхня стегон	$0,61 \pm 0,04^{II,K}$	$0,40 \pm 0,07^{K,I}$	$0,07 \pm 0,05$
H – спина	$0,05 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,03$
I – попереку	$0,45 \pm 0,05^{K,II}$	$0,24 \pm 0,06^I$	$0,23 \pm 0,08$

Примітка. ^{K, I, II} – вірогідна статистична різниця з групами контролю, I, II ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Кількісна та якісна характеристика менструальної функції у обстежених жінок

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
Вік менархе, у роках, $M \pm m$	$13,34 \pm 0,12$	$13,02 \pm 0,14$	$13,07 \pm 0,20$
Тривалість менструації, у днях, $M \pm m$	$5,15 \pm 0,12$	$5,40 \pm 0,15$	$5,37 \pm 0,23$
Тривалість МЦ, у днях, $M \pm m$	$28,37 \pm 0,39$	$28,02 \pm 0,20$	$28,07 \pm 0,32$
Середня кількість МЦ на рік, $M \pm m$	$13,13 \pm 0,17$	$13,16 \pm 0,11^K$	$13,06 \pm 0,18$
Характер менструацій, n ($P \pm p, \%$):			
– болісні	65 ($46,43 \pm 0,58$)	23 ($46,00 \pm 0,97$)	9 ($30,00 \pm 1,02$)
– скудні	6 ($4,29 \pm 0,18$)	1 ($2,00 \pm 0,20$)	1 ($3,33 \pm 0,34$)
– помірні	95 ($67,86 \pm 0,70$)	34 ($68,00 \pm 1,17$)	22 ($73,33 \pm 1,58$)
– рясні	39 ($27,86 \pm 0,45$)	15 ($30,00 \pm 0,78$)	7 ($23,33 \pm 0,90$)

Примітка. Достовірних розходжень між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Дослідження даних, що характеризують стан репродуктивної функції в групах спостереження (табл. 4), показало, що серед безплідних пацієнток, включених до програми ДРТ переважало первинне безпліддя:

у групі I на нього страждали 62,86% жінок і в групі II – 52,00%. З приводу безпліддя пацієнтки групи I мали в анамнезі від 1 до 3 спроб ДРТ, у середньому $-1,89 \pm 0,04$.

Таблиця 4. Показники репродуктивної функції та середня кількість різних кінців вагітностей обстежених пацієнток,

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
Штучні аборти, n (P±p,%)	15 (10,79± 0,28) ^{к,II}	15 (34,88± 0,91) ^I	14 (46,67± 1,27)
Мимовільні аборти, n (P±p,%)	19 (13,57± 0,31) ^к	3 (6,00± 0,35)	0 (0,00)
Пологи, n (P±p,%)	12 (8,57± 0,25) ^к	4 (8,00± 0,40) ^к	30 (100,00)
Позаматкова вагітність, n (P±p,%)	19 (13,57± 0,31) ^к	6 (12,00± 0,49) ^к	0 (0,00)
Безпліддя первинне, n (P±p,%)	88 (62,86± 0,67)	26 (52,00± 1,03)	0 (0,00)
Безпліддя вторинне, n (P±p,%)	52 (37,14± 0,52)	24 (48,00± 0,99)	0 (0,00)
Середня кількість вагітностей, M±m	0,66±0,09 ^к	0,76±0,13 ^к	2,07±0,23
Середня кількість штучних абортів, M±m	0,18±0,06 ^{к,II}	0,44±0,07 ^I	0,80±0,21
Середня кількість мимовільних абортів, M±m	0,16±0,04 ^к	0,06±0,03	0,00±0,00
Середня кількість пологів, M±m	0,09±0,02 ^к	0,08±0,04 ^к	1,27±0,10
Середня кількість позаматкових вагітностей, M±m	0,24±0,05 ^к	0,18±0,07 ^к	0,00±0,00

Примітка.^{к, I, II} – вірогідна статистична різниця з групами контролю, I, II (p<0,05).

Як видно з табл. 4, кожна дванадцята жінка груп I та II раніше народжувала. У пацієнток групи II порівняно з групою I у 3,23 рази (p<0,01) частіше в анамнезі відмічалася штучне переривання вагітності, відповідно кількість штучних абортів була більше в 2,44 рази (p<0,01) (табл. 4).

Хламідіоз зустрічався раніше практично у кожній п'ятій жінки груп I та II уреаплазмоз – у кожній третій, інфекція, викликана *Str. agalactia* – у кожній шостій, бактеріальний вагіноз – у кожній третій (табл. 5).

Серед гінекологічних захворювань у безплідних пацієнток груп I і II найчастіше зустрічався хронічний сальпінгіт. У пацієнток групи II порівняно з групою I у 3,48 рази (p<0,01) рідше в анамнезі відмічалася гіперплазія ендометрія (табл. 6). Розподіл перенесених раніше оперативних втручань у групах I та II не мав статистично значимої різниці. У двох третин безплідних жінок раніше була виконана сальпінгоектомія (табл. 6).

Що стосується дитячих інфекційних та соматичних захворювань, то їх частота по групах вірогідно не відрізнялася.

Таблиця 5. Перенесені урогенітальні інфекції та бактеріальний вагіноз у пацієнток обстежених груп, n (P±p,%)

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
Хламідіоз	30 (21,43±0,39) ^к	12 (24,00±0,70) ^к	0 (0,00)
Трихомоніаз	1 (0,71±0,07)	1 (2,00±0,20)	
Гонорея	2 (1,43±0,10)	0 (0,00)	
Уреаплазмоз	52 (37,14±0,52) ^к	16 (32,00±0,81) ^к	
Микоплазмоз	11 (7,86±0,24)	3 (6,00±0,35)	
Інфекція викликана <i>St. agalactia</i>	25 (17,99±0,36) ^к	9 (18,00±0,61) ^к	
Бактеріальний вагіноз	40 (28,57±0,45) ^к	17 (34,00±0,83) ^к	

Примітка.^{к, I, II} – вірогідна статистична різниця з групами контролю, I, II (p<0,05).

Таблиця 6. Гінекологічні захворювання та оперативні втручання в анамнезі пацієнток обстежених груп, n (P±p,%)

Показники	Група I, n=140	Група II, n=50	Контрольна група, n=30
Хламідіоз	30 (21,43±0,39) ^к	12 (24,00±0,70) ^к	0 (0,00)
Фонові захворювання шийки матки	33 (23,57±0,41)	13 (26,00±0,73)	7 (23,33±0,90)
Гіперплазія ендометрія	39 (27,86±0,45) ^{к,II}	4 (8,00±0,40) ^I	0 (0,00)
Хронічний сальпінгіт	119 (85,00±0,78) ^к	37 (74,00±1,22) ^к	0 (0,00)
Хронічний ендометрит	13 (9,29±0,26)	3 (6,00±0,35)	0 (0,00)
СПКЯ	13 (9,29±0,26)	6 (12,00±0,49) ^к	0 (0,00)
Кістозні утворення яєчників	21 (15,00±0,33) ^к	5 (10,00±0,45)	0 (0,00)
Сальпінгоектомія	86 (61,43±0,66) ^к	30 (60,00±1,10) ^к	0 (0,00)
Резекція яєчників	13 (9,29±0,26)	6 (12,00±0,49) ^к	0 (0,00)
Цистектомія	21 (15,00±0,33) ^к	5 (10,00±0,45)	0 (0,00)
Апендектомія	9 (6,43±0,21)	1 (2,00±0,20)	3 (10,00±0,59)
Холецистектомія	2 (1,43±0,10)	1 (2,00±0,20)	0 (0,00)
Тонзілектомія	9 (6,43±0,21)	4 (8,00±0,40)	2 (6,67±0,48)

Примітка.^{к, I, II} – вірогідна статистична різниця з групами контролю, I, II (p<0,05).

Висновки

Серед безплідних пацієнток – гарних відповідачів циклів ДРТ з невдалими імплантаціями середня маса тіла більша за таку у жінок з вдалими на 3,69 кг (p<0,03), а індекс маси тіла більший на 1,32 кг/м² (p<0,04); більший ріст пушкового волосся в зоні верхньої губи в 1,40 рази (p<0,02), задньої поверхні стегон – в 1,53 (p<0,01) та попереку – в 1,88 (p<0,01); рідше в анамнезі відмічається штучне переривання вагітності у 3,23 рази (p<0,01) та частіше – гіперплазія ендометрія у 3,48 рази.

Список літератури

1. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография/ Под общей ред. В.К. Чайка, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко; / Чайка В.К., Чайка А.В., Носенко Е.Н. [и др.]. – Донецк: Изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2011. – 243 с.
2. Вартанян Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО/ Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А.// Акушерство,

гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 40-43.

3. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects/ Revel A., Achache H., Stevens J. [et al.]// Hum. Reprod. – 2011. – Vol.26, N 10. – P. 2830-2840. doi: 10.1093/humrep/der255. 2

4. Zeyneloglu H.B. Remedies for recurrent implantation failure/ H.B. Zeyneloglu, G. Onalan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol.32, N 4. – P. 297-305. doi: 10.1055/s-0034-1375182.

5. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation/ H. Achache, A. Revel// Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol.12, N 6. – P.731-746.

6. Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure/ Koler M., Achache H., Tsafirir A. [et al.]// Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, N 10. – P.2541-2548. doi: 10.1093/humrep/dep193.

7. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization/ Achache H., Tsafirir A., Prus D. [et al.]// Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, N 4. – P.1271-1278. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1668.

Отримано 28/02/2014

САЕНКО А.И.

*Украинско-французский центр репродуктивных функций человека «Семья»***КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С НЕУДАЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ, ИМЕЮЩИХ ХОРОШИЙ ОТВЕТ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ)**

РЕЗЮМЕ. Цель: оценка клинико-анамнестических данных бесплодных женщин с неудачными имплантации, которые имеют хороший ответ в циклах ВРТ.

Материал и методы: Проведено изучение клинико-анамнестических данных 190 бесплодных пациенток-хороших ответчиков, перенесших ранее лечения бесплодия в программах ВРТ. Из них 140 пациенток группы I имели неудачные имплантации, а у 50 женщин беременность наступила в первом цикле ВРТ. Также в исследование были включены 30 фертильных условно гинекологически и соматически здоровых женщины.

Результаты Среди бесплодных пациенток-хороших ответчиков циклов ВРТ с неудачными имплантации средняя масса тела была больше таковой у женщин с удачными на 3,69 кг ($p < 0,03$), а индекс массы тела был больше на $1,32 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,04$); регистрировался больший рост пушковых волос в зоне верхней губы в 1,40 раза ($p < 0,02$), задней поверхности бедер - в 1,53 ($p < 0,01$) и поясице - в 1,88 ($p < 0,01$); реже в анамнезе отмечалось искусственное прерывание беременности в 3,23 раза ($p < 0,01$) и гиперплазия эндометрия в 3,48 раза ($p < 0,01$).

Выводы: бесплодных пациенток-хороших ответчиков циклов ВРТ с неудачными имплантации отличают более выраженные метаболические изменения, более выраженный гирсутный синдром и более частые гиперпластические процессы эндометрия.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, неудачная имплантация, клиническая характеристика

SAIENKO AI

*Ukrainian-French Center for Human Reproductive Functions "Family"***CLINICAL CHARACTERISTICS OF INFERTILE WOMEN WITH IMPLANTATION FAILURE, HAVING GOOD RESPONSE IN CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (ART)**

SUMMARY. Objective: To estimate the clinical and anamnestic data of infertile women with implantation failures that have good response in IVF cycles.

Material and methods: It was studied the clinical and anamnestic data of 190 infertile patients good-defendants, who previously underwent fertility treatment in ART programs. Of these 140 patients had failed implantation and in 50 women pregnancy occurred in the first cycle of IVF. Also, the study included 30 fertile conditionally gynecological and somatically healthy women.

Results: Among infertile patients, good defendants cycles of IVF, with implantation failures mean body weight was greater for women with a successful IVF on 3.69 kg ($p < 0.03$) and body mass index was higher by 1.32 kg/m^2 ($p < 0.04$); registered higher growth fluff hair on the upper lip area 1.40 times ($p < 0.02$), posterior thighs - to 1.53 ($p < 0.01$) and waist - to 1.88 ($p < 0.01$), rarely in the history of abortion was observed at 3.23-fold ($p < 0.01$) and endometrial hyperplasia in 3.48-fold ($p < 0.01$).

Conclusion: Infertile patients good-defendants cycles of IVF with implantation failures distinguishes more pronounced metabolic changes are more pronounced hirsutny syndrome and more frequent endometrial hyperplasia.

Keywords: infertility, fertility treatments, implantation failure, clinical characteristics