

ГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК В ЦИКЛАХ ЭКО С ПЕРЕНОСОМ ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ЭУПЛОИДНЫХ БЛАСТОЦИСТ*

Луцкий А. С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

irina.u.kuzmina@gmail.com

Одним из наиболее эффективных методов лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в числе которого перенос селективно выбранного размороженного эмбриона (бластоцисты) [1].

Криоконсервация (витрификация) эмбрионов значительно расширяет клинические возможности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), повышая частоту наступления беременности в расчете на 1 цикл стимуляции суперовуляции и дает возможность провести генетическую селекцию эмбрионов [2].

Перенос размороженных эмбрионов в естественном менструальном цикле, является более физиологичным, однако, не стимулированный гормонами эндометрий не всегда готов к имплантации и не дает возможность получить более высокую частоту наступления беременности [3].

Основной причиной неудач лечения бесплодия методом ЭКО является перенос в матку эмбрионов с генетическим дефектом [4]. В связи с чем, в настоящее время получил развитие метод преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), позволяющий проводить генетический анализ эмбриона до его переноса в матку [5].

Циклы ЭКО с ПГТ имеют ряд преимуществ, так как позволяют отобрать и перенести в матку только эмбрионы хорошего качества, не имеющих хромосомной патологии, что снижает риск невынашивания беременности, способствует повышению вероятности успешной имплантации эмбриона и повышает шанс рождения здорового ребенка [6].

При наличии euploidных эмбрионов необходимо провести их перенос в матку с эндометрием готовым к имплантации, ко-

* Работа выполнена в рамках комплексной научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета, кафедры акушерства и гинекологии № 2 «Діагностика та лікування порушень жіночої статеві системи в пубертатному і репродуктивному віці» (№ державної реєстрації 0111U001399).

Учреждением, финансирующим исследование, является Министерство Здравоохранения Украины.

Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 24.06.2019.

торый должен быть синхронизирован возрасту эмбриона.

Криоциклы подразделяются на две группы, в зависимости от способа подготовки эндометрия — естественные и искусственные. В естественном менструальном цикле (МЦ) можно ожидать овуляцию, или воздействовать на фолликул хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) [7]. Искусственные менструальные циклы разделяются на два вида — с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и без них. В циклах без агонистов пролиферация эндометрия и подавление роста фолликулов достигается за счет применения эстрогенов [8].

В литературе имеются данные исследований результатов ЭКО в криопротоколах, в которых показано, что нет существенного преимущества какой-либо схемы подготовки эндометрия. Однако частота наступления беременности наблюдается выше в естественных циклах с добавлением прогестерона по сравнению с естественными циклами без добавления прогестерона, или с искусственными циклами с агонистами или без них [9].

В последние годы предметом активного обсуждения является проблема повышения результативности криоциклов, эффективность которых определяется как качеством отогретых эмбрионов, так и структурно-функциональной полноценностью эндометрия [10].

Витрифицированные эмбрионы переносят в матку реципиентки в период, соот-

ветствующий ожидаемому «окну» имплантации. Поэтому, важную роль для достижения беременности в криоциклах принадлежит подготовке эндометрия к переносу эмбрионов (ПЭ) и адекватной поддержке лютеиновой фазы (ЛФ) [11].

Наиболее часто в клинической практике переносят размороженные эмбрионы на фоне гормональной подготовки эндометрия препаратами эстрадиола и прогестерона, в естественном овуляторном МЦ и на фоне стимуляции яичников небольшими дозами гонадотропинов [12].

Каждый из протоколов имеет свои преимущества и недостатки. Так, ПЭ в естественном МЦ требует тщательного УЗ-мониторинга для точного определения дня овуляции.

Возможность приблизить гормональный фон женщины и состояние эндометрия к характерному для естественного МЦ, делает технологию переноса криоконсервированных эмбрионов более совершенной.

Спорным остается вопрос о наиболее оптимальной схеме проведения поддержки лютеиновой фазы (ЛФ) цикла, так как нет объективных данных, доказывающих ее эффективность и влияние на состояние эндометрия.

Целью нашего исследования явился анализ эффективности переноса эуплоидных витрифицированных бластоцист в зависимости от гормональной подготовки эндометрия и эндокринного статуса пациенток в циклах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинике репродуктивной медицины им. В. И. Грищенко (г. Харьков). Обследовано 100 женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, в возрасте от 25 до 40 лет, у которых были криоконсервированы эуплоидные бластоцисты. Количество переносимых эмбрионов на цикл -1.

Пациентки исследуемых групп статистически значимо не различались по индексу массы тела ($23 \pm 2,5$) и длительности бесплодия (4 ± 2 года). По структуре гинекологической и экстрагенитальной патологии, а также репродуктивного анамнеза

и характеру менструальной функции, значимых различий между группами не отмечалось. Длительность менструальных кровотечений не превышала 7 дней у всех наблюдаемых женщин. У женщин всех групп не было операций на внутренних половых органах, эндокринных заболеваний, эндометриоза, урогенитальных инфекций. По данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ), в полости матки отсутствовали гиперпластические процессы эндометрия.

Всем женщинам, включенным в исследование, были полностью разъяснены аспек-

ты лечения и необходимого обследования. Информированное согласие получено от всех пациенток, участвующих в исследовании.

Пациентки разделены на 2 равные группы по 50 человек в каждой. В первой группе перенос витрифицированного эмбриона проводился в естественном МЦ при минимальной поддержке ЛФ. Поддержку 2 фазы МЦ проводили со дня овуляции — 90 мг прогестерона в виде интравагинального геля 1 раз в сутки.

Во вторую группу вошли пациентки с отсутствием овуляции, которые за 10 дней до менструации получали аг-ГнРг гормон в дозе 0,05 мг подкожно до достижения толщины эндометрия 7 мм. Подготовка эндометрия проводилась эстрадиол валериатом в дозе 6 мг ежедневно с 3 дня менструального цикла. Для поддержки 2 фазы использовали высокоочищенный прогестерон 25 мг подкожно и 90 мг прогестерона в виде геля внутривагинально. В день переноса витрифицированных эмбрионов у пациенток проводили исследование крови на содержание прогестерона и эстрадиола.

Яйцеклетки оплодотворяли методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в 100 % случаев. Опло-

дотворение констатировали по наличию пронуклеусов. Морфологическую оценку эмбрионов, достигших стадии бластоцисты проводили согласно классификации Гарднера [13].

Перенос размороженного эмбриона проводили на 5 день после овуляции, которую отслеживали при УЗ-мониторинге.

В циклах криопереносов проводили анализ клинических и эмбриологических этапов.

Результаты обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 фирмы «StatSoft Inc.» (США) для персонального компьютера по программе в операционной среде Statistica for Windows и по прикладным программам пакета Excel, с использованием критерия t-Стьюдента. Разницу между величинами, которые сравнивали, считали достоверной при $p < 0,05$. При анализе качественных данных определяли частоты (%). Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью анализа данных сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square). Критическое значение χ^2 зависело от степени свободы (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки II группы в предыдущем цикле до проведения подготовки эндометрия, имели достоверно меньшую толщину эндометрия, по сравнению с пациентками I группы (I группа — 7,8 мм и II — 6,5 мм соответственно, $p < 0,05$). Отставание развития эндометрия у пациенток II группы сопровождалось изменениями показателей кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях матки, а именно, ростом систоло-диастолического отношения (S/D), пульсационного индекса (PI) и снижением индекса резистентности (IR) до $0,66 \pm 0,03$ (в I группе — $0,82 \pm 0,04$ соответственно), что, возможно, приводит к нарушению трофики эндометрия и неудачным попыткам ЭКО.

В день переноса эмбрионов в полость матки, пациенткам обеих групп определяли толщину эндометрия, который у пациенток I группы составил $9,4 \pm 0,3$ мм и достоверно

отличался от показателей II группы, в которой, после проведенной гормональной терапии, эндометрий увеличился с $7,2 \pm 0,4$ мм до $8,8 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). Проводили УЗИ в сочетании с цветовым доплерокартированием и доплерометрией сосудов матки.

В I группе изменения в показателях маточного кровотока носили менее выраженный характер. При сравнении доплерометрических параметров гемодинамики матки в день переноса эмбрионов, у женщин II группы показатель пульсационного индекса (PI) имел незначительную разницу в правой и левой маточных артериях ($2,6 \pm 0,13$ и $2,1 \pm 0,09$ в I группе; $2,7 \pm 0,15$ и $2,2 \pm 0,09$ во II группе, $p > 0,05$). Систо-диастолическое соотношение (S/D) в левой маточной артерии в I группе было снижено и соответствовало $7,8 \pm 0,2$, а во второй — $10,5 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Это подтверждает тот

факт, что низкое сопротивление в маточных артериях косвенно может свидетельствовать о готовности эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки [14]. Индексы сосудистого сопротивления маточному кровотоку у женщин I группы были одинаковыми на всех уровнях измерения. Остальные показатели в этой группе отличий не имели.

Небольшое снижение индексов сосудистого сопротивления маточному кровотоку при гормональной подготовке эндометрия, по сравнению с естественным циклом, свидетельствует о положительном влиянии гормональной терапии на структуру и функцию эндометрия.

У пациенток II группы в период «окна имплантации» выявлено только небольшое снижение индексов сосудистого сопротивления маточному кровотоку по сравнению с естественным циклом, что свидетельствует о положительном влиянии гормональной терапии.

Анализ эффективности переноса эмбрионов в криоцикле показал, что после проведения подготовки эндометрия гормональными препаратами (II-я группа па-

циенток) в день ПЭ толщина и структура эндометрия нормализовалась и практически не отличалась от показателей толщины эндометрия у женщин в естественном менструальном цикле при минимальной поддержке ЛФ (I группа). Достоверное увеличение толщины эндометрия с $7,2 \pm 0,4$ мм до $8,8 \pm 0,2$, по-видимому, связано с повышением конечной диастолической скорости кровотока, снижением сосудистого сопротивления и увеличением кровотока по маточным сосудам, что способствует улучшению доставки эстрогена и прогестерона к матке и обеспечивает более эффективную поддержку ЛФ цикла у пациенток II группы.

В I группе содержание прогестерона — $27,9 \pm 1,31$ нг/мл, а эстрадиола $151,5 \pm 7,49$ пг/мл ($p < 0,05$). Во II группе прогестерон соответствовал — $34,2 \pm 1,86$ нг/мл, а эстрадиол — $118,2 \pm 8,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция увеличения прогестерона и снижения эстрадиола у пациенток II группы по сравнению с I (табл. 1).

Показатели результативности лечебных циклов представлены в таблице 2.

При сравнении эффективности 2 методов подготовки эндометрия у пациенток

Таблица 1

Содержание прогестерона и эстрадиола в крови в день эмбриопереноса, (M ± m)

Показатель	Группы обследованных пациенток, n = 100	
	I группа (n = 50)	II группа (n = 50)
Эстрадиол (пг/мл)	$151,5 \pm 7,49$	$118,2 \pm 8,9^*$
Прогестерон (нг/мл)	$27,9 \pm 1,31$	$34,2 \pm 1,86^*$

Примечание:

* достоверность отличий между 1 и 2 группами, $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели результативности лечебных циклов с переносом витрифицированных бластоцист

Показатель	Группы обследованных пациенток, n = 100		Согласно критерию χ^2
	I группа (n = 50)	II группа (n = 50)	
Биохимическая беременность	45 (90%)	40 (80%)	$\chi^2 = 1,96$ ($p = 0,161$)
Клиническая беременность	42 (84%)	36 (72%)	$\chi^2 = 2,097$ ($p = 0,145$)
Продолжающаяся беременность	38 (72%)	33 (66%)	$\chi^2 = 0,27$ ($p = 0,145$)

I и II групп достоверной разницы не отмечено (табл.2). Из приведенной таблицы видно, что частота клинических беременностей в I группе составила 42 (84%) против 36 (72%) во второй. В I группе частота продолжающихся беременностей составила 38 (72%) против 33 (66%) во второй группе ($p > 0,1$). Результаты проведенной нами оценки эффективности различных протоколов подготовки эндометрия в криоциклах оказались сходными с данными, полученными другими авторами [15].

Следует подчеркнуть, что циклы с использованием гормональной подготовки эндометрия, а также со стимуляцией функции яичников можно моделировать. Так естественный МЦ менее предсказуем и требует более тщательного мониторинга с целью определения овуляции и расчета оптимального периода для ПЭ в полость матки.

Таким образом, протоколы с гормональной подготовкой эндометрия и переносом

витрифицированных эмбрионов в естественном МЦ одинаково эффективны по частоте наступления клинической беременности и частоте продолжающихся беременностей.

Выбор метода подготовки эндометрия должен определяться индивидуально и зависит от исходных клинико-лабораторных характеристик пациенток.

У женщин с регулярным 28-дневным МЦ с овуляцией на 13–15-й день цикла, толщиной эндометрия в день овуляции не менее 8 мм, (а в день ПЭ — не менее 9 мм), предпочтительнее переносить размороженные эмбрионы в естественном МЦ. При отсутствии перечисленных условий целесообразно переносить размороженные эмбрионы на фоне заместительной гормональной терапии, при которой повышается качество эндометрия и улучшается его кровоснабжение.

ВЫВОДЫ

Криоконсервация эмбрионов является неотъемлемой частью программ ВРТ. Анализ эффективности переноса эмбрионов в криоцикле показал, что после проведения подготовки эндометрия гормональными препаратами (2-я группа пациенток) в день ПЭ толщина и структура эндометрия нормализовалась и практически не отличалась от показателей толщины эндометрия у женщин в естественном менструальном цикле при минимальной поддержке ЛФ (I группа). Небольшое снижение индексов сосудистого сопротивления маточному кровотоку при гормональной подготовке

эндометрия, по сравнению с естественным циклом, свидетельствует о положительном влиянии гормональной терапии на структуру и функцию эндометрия.

Протоколы с гормональной подготовкой эндометрия и переносом размороженных эмбрионов в естественном МЦ одинаково эффективны по частоте наступления клинической беременности и продолжающихся беременностей.

Естественный протокол более простой и экономически выгоден для пациентов, а также имеет высокую частоту наступления беременности и родов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kalugina AS, Kravchuk JaN, Shlykova SA, et al. *Zhurn akusherstva i zhenskih boleznej* 2012; LXI(4): 48-53.
2. Peeraer K, Debrock S, Laenen A, et al. *Hum Reprod* 2013; 29: 267-275. doi: 10.1093/humrep/det405.
3. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, et al. *Hum Reprod* 2016; 31: 491-497. doi: 10.1093/humrep/dev339.
4. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. *Hum Reprod* 2011; 26: 2593-2597. doi: 10.1093/humrep/der251.
5. Rubio Carmen, Bellver Jose, Rodrigo Lorena, et al. *Fertil Steril* 2017; 107: 1122-1129.
6. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. *Humn Reprod Update* 2011; 17: 454.
7. Healy MW, Patounakis G, Connell MT, et al. *Fertil Steril* 2016; 105: 93-99.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.015.
8. Mitjurina EV, Perminova SG, Demura TA. *Akusherstvo i ginekologija* 2016; 1: 56-62.
9. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, et al. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 808-821. doi: 10.1093/humupd/dmu027.
10. Kocabyn NV, Makarchuk OM. *Reprod Med* 2015; 1-2 (22-23): 10-14.

11. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. *Fertil Steril* 2011;96: 344-348. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.050.
12. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, et al. *Hum Reprod Update* 2013; 19:458-470. doi: 10.1093/humupd/dmt030.
13. Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. *Fertil Steril* 1998; 69: 84-88.
14. L'ovkina OL. *Zdorov'e Zhenshiny* 2013; 5: 146-149.
15. Rubio, Carmen; Bellver, Jose; Rodrigo, Lorena; et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study// *Fertil. Steril.* – 2017. – 107. – P. 1122-1129. Повтор № 5.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК В ЦИКЛАХ ЭКО С ПЕРЕНОСОМ ВИТРИФИЦИРОВАННЫХ ЭУПЛОИДНЫХ БЛАСТОЦИСТ

Луцкий А. С.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина
irina.u.kuzmina@gmail.com*

Обследовано 100 женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, которые были распределены на 2 группы, по 50 человек в каждой. В первой группе перенос витрифицированного эуплоидного эмбриона проводился в естественном менструальном цикле при минимальной поддержке ЛФ. Во вторую группу вошли пациентки, которым проводили гормональную подготовку эндометрия и поддержку ЛФ.

Анализ эффективности переноса эмбрионов (ПЭ) в криоцикле показал, что после проведения подготовки эндометрия гормональными препаратами (II-я группа пациенток) в день ПЭ толщина и структура эндометрия нормализовалась и практически не отличалась от показателей толщины эндометрия у женщин в естественном менструальном цикле при минимальной поддержке ЛФ (I группа). Небольшое снижение индексов сосудистого сопротивления маточному кровотоку при гормональной подготовке эндометрия, по сравнению с естественным циклом, свидетельствует о положительном влиянии гормональной терапии на структуру и функцию эндометрия.

Полученные результаты анализа протоколов с гормональной подготовкой эндометрия и переносом размороженных эмбрионов в естественном менструальном цикле показали одинаковую эффективность по частоте наступления беременности.

Ключевые слова: перенос эмбрионов, криоциклы, состояние эндометрия, поддержка лютеиновой фазы.

ГОРМОНАЛЬНА ПІДГОТОВКА ЕНДОМЕТРІЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕНДОКРИННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТОК У ЦИКЛІ ЕКЗ З ПЕРЕНЕСЕННЯМ ВІТРИФІКОВАНИХ ЕУПЛОІДНИХ БЛАСТОЦИСТ

Луцький А. С.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
irina.u.kuzmina@gmail.com*

Обстежено 100 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя, які були розподілені на 2 групи, по 50 осіб у кожній. У першій групі перенесення вітрифікованих ембріонів проводили в природному менструальному циклі при мінімальній підтримці ЛФ. До другої групи увійшли пациентки, яким проводили гормональну підготовку ендометрія і підтримку ЛФ.

Аналіз ефективності перенесення ембріонів (ПЕ) в криоциклі показав, що після проведення підготовки ендометрія гормональними препаратами (II-а група пацієнток) у день ПЕ товщина і структура ендометрія нормалізувалася і практично не відрізнялася від показників товщини ендометрія у жінок у природному менструальному циклі при мінімальній підтримці ЛФ (I група). Невелике зниження індексів судинного опору маткового кровотоку при гормональній підготовці ендометрія, в порівнянні з природним циклом, свідчить про позитивний вплив гормональної терапії на структуру і функцію ендометрію.

Отримані результати аналізу протоколів з гормональною підготовкою ендометрію і перенесенням разморожених ембріонів в природному менструальному циклі показали однакову ефективність по частоті настання вагітності.

Ключові слова: перенесення ембріонів, криоцикли, стан ендометрія, підтримка лютеїнової фази.

**HORMONAL PREPARATION OF ENDOMETRY,
DEPENDING ON THE ENDOCRINE STATUS OF PATIENTS IN IVF CYCLES
WITH THE TRANSFER OF VITRIFIED EUPLOID BLASTOSISTS**

A. S. Lutskyi

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
irina.u.kuzmina@gmail.com*

A total of 100 women with tubal-peritoneal infertility, that were divided into 2 groups, 50 people each, were examined. In the first group, vitrified embryo transfer was carried out in the natural menstrual cycle with minimal LP support. The second group included patients, who underwent endometrial hormonal preparation and LP maintenance.

Analysis of the efficiency of embryo transfer (ET) in the cryocycle showed that after the endometrium preparation was performed with hormonal preparations (group II) on the ET day, the thickness and structure of the endometrium normalized and practically did not differ from the endometrial thickness in women in the natural menstrual cycle with minimal LF support (I Group). A slight decrease in vascular resistance indices of uterine blood flow during hormonal preparation of the endometrium, compared with the natural cycle, indicates a positive effect of hormonal therapy on the structure and function of the endometrium.

The results of the analysis of protocols with hormonal preparation of the endometrium and transfer of thawed embryos in the natural menstrual cycle showed the same efficiency in terms of the frequency of pregnancy.

Key words: embryo transfer, cryocycles, endometrial state, support of the luteal phase.