

УДК 618.177-085+616.177-089.888.11

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ З ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ФАКТОРОМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ПОВТОРНОГО ЦИКЛУ ДРТ

СУСЛІКОВА Л.В., БОРИС О.М., КАМІНСЬКИЙ А.В., СЕРБЕНЮК А.В.

м. Київ

Однією з актуальних медико-соціальних проблем в наші дні є безплідний шлюб: в останні десятиліття в розвинутих країнах світу зростає кількість подружніх пар з цією проблемою [4]. В цьому можна простежити закономірність: незмінні супутники всезростаючого життєвого темпу та глобального прогресу – стрес, техногенні екологічні катастрофи, нерозбірливі статеві зв'язки – змінюють стиль життя, в першу чергу, жінки, знижують опірність організму [1,2]. Як наслідок, зростає соматична патологія, в тому числі психосоматична; інфекційні захворювання, які передаються статевим шляхом; кількість абортів та рівень ендокринних порушень, так чи інакше відображаються на репродуктивній функції жінки [3]. Проблема безпліддя глобальна, вона виходить за рамки державної та потребує індивідуального підходу до кожної окремої подружньої пари. Перше місце в структурі жіночого безпліддя займає трубно-перитонеальна форма [1,4].

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової матки й найбільш частотна доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [1,3,5]. Серед жінок репродуктивного віку вона зустрічається в 50% випадків і досить часто призводить до різних порушень менструальної функції (ПМЦ) та безпліддя [4]. У структурі гіперпроліферативних процесів ендометрію переважає проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ), що зустрічається в 82% випадків [2,5] та є наслідком запальних захворювань органів малого тазу.

В умовах постійної присутності пошкоджуючого агента в тканині ендометрію не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерація), відзначається порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин, активовані макрофаги в вогнищі запалення виступають джерелом активних радикалів кисню та закису водню і запускають процес перекисного окислення ліпідів та пошкодження клітинних мембран. Довготривала та часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін в тканинній структурі, заважаючи нормальній імплантації та плацентації, формуючи патологічну відповідь на вагітність, а також викликає порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрію. Як наслідок ХЗОМТ згодом з'являються гіперпластичні процеси ендометрію, як біологічний процес, який поєднує всі ланки нейрогуморальної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо [2,7,10]. Основними причинами їх розвитку можуть бути ановуляція та дефіцит прогестерону, порушення процесів проліферації, пригнічення процесів апоптозу і зміни рецепторного фенотипу ендометрію [6,8]. Порушення в рецептивному апараті можуть привести до недостатності сприятливості ендометрію до екзогенного гормонального впливу [1,7,9]. Найбільш часті випадки гестагенорезистентності спостерігаються при хронічному ендометриті [3,6,8,9,10].

Численні дослідження підтверджують, що в патогенезі ГЕ важливе місце посідають нейроендокринні та імунні чинники. Останніми роками велике значення надається процесам апоптозу, який відіграє провідну роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи. Упродовж менструального циклу (МЦ) загибель клітин ендометрію шляхом апоптозу та їх регенерація відбувається в суворо регульованій послідовності й залежить від стадії циклу. Існує думка, що порушення процесів апоптозу мають фундаментальне значення при гіперпроліферативних процесах і раковому переродженні клітин. Зміни експресії рецепторів статевих стероїдних гормонів в ендометрії при простій типовій гіперплазії ендометрію, що є частіш за все наслідком хронічного ендометриту, вимагає необхідність призначення в

комплексній терапії лікування препаратів з рецепторо-корегуючою дією, яка сприяє клітинній проліферації та імунно-корегуючими властивостями. Стандартна медикаментозна терапія недостатньо результативна, а саме ефективність лікування складає від 18% [1,2] до 73 % [2,5] та зазвичай залежить від комбінації декількох різних методів лікування, або лікування в кілька етапів. Було вирішено додавати в комплексну терапію простої типової гіперплазії ендометрію, як наслідка хронічного ендометриту, внутрішньоматкових зрошень (інстиляцій) препаратом Філстім (ПрАТ «Біофарма»), який містить рекомбінантний Г-КСФ (гранулоцитарний колонійстимулюючий фактор). Достовірно відомо, що в репродуктивному тракті жінки Г-КСФ в достатній кількості присутній в рідині, а саме синтез відбувається:

- клітинами фолікула (Robertson et al., 2007);
- ендометрієм (максимальна експресія – в середині секреторної фази);
- епітеліальними клітинами фаллопієвих труб (Zhao and Chegini, JCEM, 1994);
- трофобластом – плацентою;
- децидуальною тканиною.

У пацієнок репродуктивного віку рівень Г-КСФ низький в першій фазі циклу, а підвищується після овуляції і залишається відносно високим майже до кінця менструального циклу, знижуючись з початком менструації до базального рівня. Ці дані з'явилися першими вказівками на ймовірну роль фактора росту в імплантації. Ці дані дають можливість припустити, що Г-КСФ може надавати прямий вплив аутопаракринним механізмом на епітелій ендометрію і таким чином модулювати рівень рецептивності ендометрію та покращувати його імплантаційну здатність [6,8].

Філстім (ПрАТ «Біофарма») містить рекомбінантний Г-КСФ, помітно збільшує число нейтрофільних гранулоцитів та знижує частоту інфекційних ускладнень та рецидивів захворювання. Нейтрофільні гранулоцити - найчисленніша популяція лейкоцитів. Вони грають принципово важливу, визначальну роль в протизапальному захисті тканини. Активовані нейтрофіли продукують ферменти (кислі протеази, мієлопероксидазу), агресивні форми кисню, які не тільки знищують мікроорганізми, а й ушкоджують тканини господаря при імунному запаленні. Нейтрофіли приймають участь в реалізації імунітетних комплексних ушкоджень тканин і в антитілозалежних цитотоксичних реакціях.

Метою дослідження було дослідити ефективність внутрішньоматкових зрошень гранулоцитарним колонійстимулюючим фактором росту порожнини матки після комплексної терапії простої типової гіперплазії ендометрію перед наступним циклом ДРТ у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилось в відділенні планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології та денним стаціонаром Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика. На підставі даних анамнезу, якому передувало загально-клінічне обстеження, ехографія, цитологічне дослідження мікробіоптату з порожнини матки, гістерорезектоскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням цервікального каналу і порожнини матки та гістологічним дослідженням отриманого матеріалу, були відібрані в I (основну) групу дослідження 31 пацієнтка з трубно-перитонеальним фактором безпліддя поєднаним із простою типовою гіперплазією ендометрію та ХЗОМТ в анамнезі. В анамнезі у всі пацієнок (100%) були одна або декілька невдалих спроб ДРТ, з них 5 жінок (16,1 %) — 2 спроби та одна (3,3 %) — 3 спроби. Середній вік становив $32,5 \pm 3,1$ роки. Первинне безпліддя було виявлено у 25 (80,6 %) пацієнок. Пацієнткам основної групи після стандартної комплексної терапії проводились внутрішньоматкові зрошення (інстиляції) препаратом, який містить рекомбінантний Г-КСФ, на 12-й, 16-й та 20-й день менструального циклу. Зрошення проводили в менструальному циклі, який передував циклу з наступною спробою лікування методами ДРТ.

До II-ї (контрольної) групи увійшли 40 пацієнок, яким провели цикл з наступною спробою ДРТ одразу після лікування стандартною комплексною терапією.

Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження в межах, алгоритмів обстеження хворих з безпліддям (Наказ № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддям») та інструкцією застосування ДРТ (Наказ № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»).

Для цитологічного, бактеріологічного та бактеріоскопічного дослідження за загальноприйнятою методикою проводився прицільний забір виділень з поверхні шийки матки, цервікального каналу і піхви та взяття мікробіоптату з порожнини матки. Цитологічне дослідження проводилося поліхромним методом за Папаніколау і монохромним за Папенгеймом.

Ефективність методики лікування оцінювали через 3 місяці за клінічними проявами, результатами ехографічного, цитологічного та гістологічного досліджень та результативністю настання вагітності в циклі ДРТ.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стьюдента для парних варіант. Достовірними вважали їх відмінності при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

В нашому дослідженні проводилось спостереження та обстеження 31 жінки (основна група) та 40 пацієнток (контрольна група), які мали від 1 до 3 невдалих спроб лікування безпліддя трубно-перитонеального ґенезу методами ДРТ в анамнезі, при умові ембріотрансферу в циклах ембріонами «доброї» якості. Характеристики клінічної картини хворих в обох групах були однорідними.

Оцінювали відповідність морфофункціональної структури ендометрію досліджуваних пацієнток ультразвуковій анатомії нормального ендометрію. При проведенні УЗД визначали розміри матки, її контури, внутрішню структуру, товщину і структуру ендометрію, розміри яєчників, а також виключали патологічні зміни в міометрії і яєчниках. Результати УЗД співставляли з даними гістологічного та цитологічного досліджень ендометрію. В обох групах дослідження після проведеного лікування, запропонованим нами методом та після стандартної комплексної терапії, товщина, ехогенність, ехоструктура ендометрію відповідала нормі. Ультразвукову анатомію ендометрія розглядали на 5-7 та 17-21 дні менструального циклу. У фазу ранньої проліферації (5-7 дні циклу) ендометрій мав відносно низьку ехогенність і однорідну ехоструктуру. Товщина коливалася в межах 3-6 мм, складаючи в середньому 5 мм. У фазу середньої секреції (17-21 дні) ендометрій досягав максимальної товщини - в середньому 11 мм (коливання 10-13 мм). Ехогенність ще більш підвищувалась, гіперехогенна лінія в центрі візуалізувалась погано або не візуалізувалась взагалі.

В той самий час цитологічне дослідження мікробіоптату із порожнини матки показало доцільність та високу ефективність запропонованого нами лікування, а саме після стандартної комплексної терапії проводити внутрішньоматкові зрошення препаратом Філстім (ПрАТ «Біофарма»), який містить рекомбінантний Г-КСФ, на 12-й, 16-й та 20-й день менструального циклу. В основній групі та в групі порівняння контрольний забір мікробіоптату із порожнини матки проводили після лікування, за допомогою пайпеля, на 9-10 день менструального циклу, в якому планували розпочати лікування методами ДРТ за довгим протоколом. В обох групах дослідження до лікування гістологічно була виявлена проста гіперплазія ендометрію без атипії. Після лікування в цитограмах мікробіоптату пацієнток основної групи визначали нормальний ендометрій у вигляді клітин, зібраних в двомірні скупчення з мономорфними ядрами і широкою цитоплазмою у 17 (54,8%) пацієнток; групи клітин, зібрані в двомірні скупчення із збільшенням ядер у 3 (9,6%) пацієнток; клітини, зібрані в малоклітинні двомірні скупчення з мономорфізмом у вигляді «бджолиних сот» у 11 (35,6%) пацієнток (рис. 4-6). В групі ж порівняння, до терапії яких не входили внутрішньоматкові зрошення рекомбінантним Г-КСФ, в цитограмах мікробіоптату визначали ендометрій у вигляді тривимірних скупчень залозистого типу з анізокаріозом у 15 (37,5%) пацієнток; групи клітин ендометрію, зібрані в тривимірні щільні скупчення з напластовуванням ядер одне на одне у 12 (30,0%) досліджуваних; клітини ендометрію, зібрані в тривимірні скупчення із збільшенням ядер були виявлені у 13 (32,5%) пацієнток (рис.1-3).

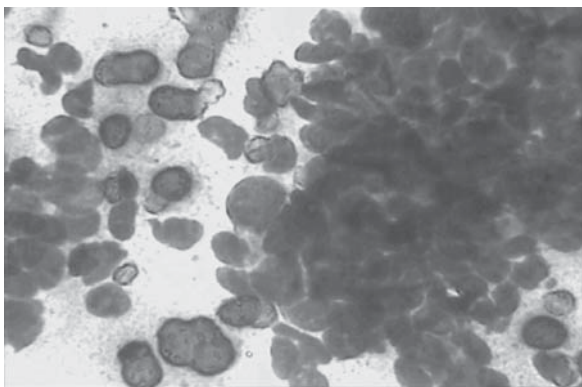


Рис.1 Цитограма. Групи клітин ендометрію, зібрані в тривимірні скупчення залозистого типу з анізокаріозом. Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

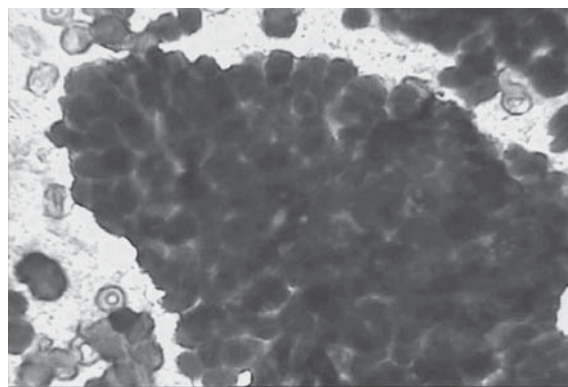


Рис.2 Цитограма. Групи клітин ендометрію, зібрані в тривимірні щільні скупчення з напластовуванням ядер одне на одне. Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

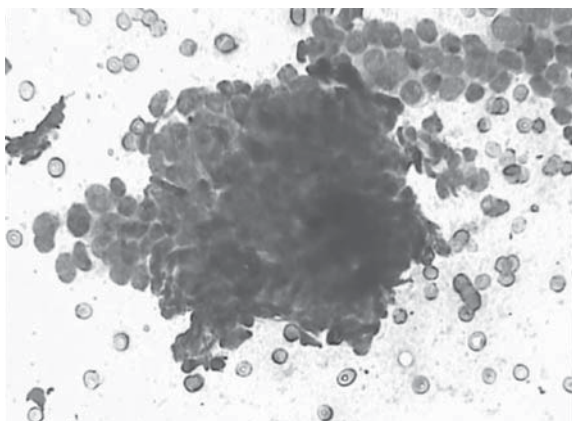


Рис.3 Цитограма. Групи клітин ендометрію, зібрані в тривимірні скупчення із збільшенням ядер. Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

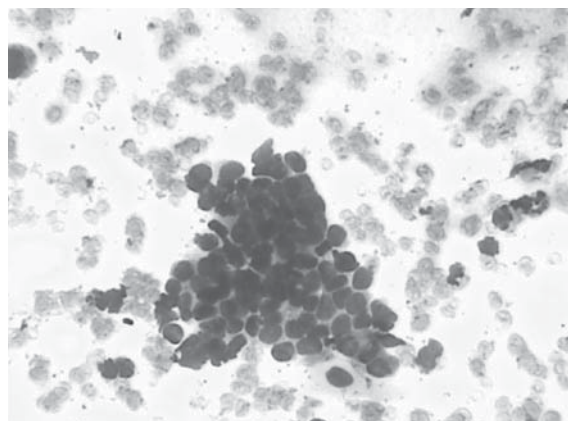


Рис.4 Цитограма. Групи клітин ендометрію в процесі лікування, зібрані в двомірні скупчення із збільшенням ядер. Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

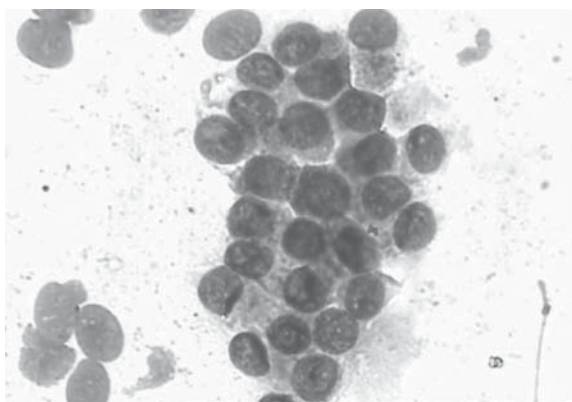


Рис.5 Цитограма. Нормальний ендометрій після проведеного курсу терапії, клітини зібрані в двомірні скупчення з мономорфними ядрами и широкою цитоплазмою. Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

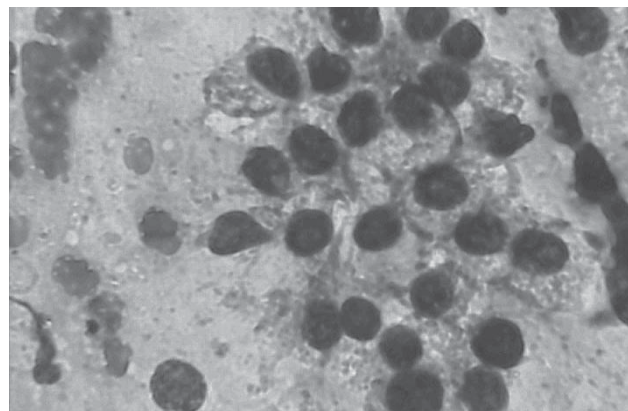


Рис.6 Цитограма. Нормальний ендометрій після проведеного курсу терапії, клітини зібрані в малоклітинні двомірні скупчення з Мономорфізмом у вигляді «бджолиних сот». Забарвлення за Паппенгеймом. $\times 400$.

В основній досліджуваній групі частота настання вагітності склала 45,2% (тобто, вагітність наступила у 14 пацієнток), а в контрольній групі вагітність після лікування безпліддя методами ДРТ наступила у 9 пацієнток (22,5%).

Висновки

Наше дослідження показало доцільність та високу ефективність застосування внутрішньоматкових зрошень препаратом Філстім (ПрАТ «Біофарма»), який містить рекомбінантний Г-КСФ, на 12-й, 16-й та 20-й ДМЦ в цикл, передуючому запланованому довгому проколу лікування безпліддя методами ДРТ, після стандартної комплексної терапії пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, поєднаним із простою типовою гіперплазією ендометрію та невдалими спробами ДРТ в анамнезі. Запропонований нами метод покращує ехогенність, ехоструктуру ендометрію, морфофункціональні властивості, рецептивність та імплантаційну здатність ендометрію, а також підвищує частоту настання вагітності при повторних спробах лікування методами ДРТ в два рази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008) Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*, 11: 38–40.
2. Гюльмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гюльмамедова // *Новости медицинской фармации. Гинекология*. – 2008. – № 253. – С. 17-27.
3. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. (2008) Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журн. АМН України*, 14(1): 51–62.
4. Іванюта Л.І. Імунологічна регуляція репродуктивного процесу / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта // *Здоровье женщины*. – 2009. – Т. 2, № 26. – С. 140-145.
5. Судома И. А. Эндометриальные натуральные киллеры у пациенток с неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения / И. А. Судома, Т. Д. Задо-рожная, О. А. Берестовой // *Здоровье женщины*. – 2004. – Т. 17, № 1. – С. 82–86.
6. Chennazhi K.P. Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor / K.P. Chennazhi, N.R. Nayak // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 80-89.
7. Levitt J.J., Tobon H., Josimovich J.B. Prostaglandin content of human endometrium // *Fertil.and Steril.* - 1975, N3. - Vol.26. - P. 296 - 300.
8. Li T.C. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // *ESHRE*. — 2012. — O088.
9. Macklon N. Laboratory: The embryoendometrial 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.
10. Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua /In: *Biology of the Uterus*. //Ed. R.M.Wynn. - New York. - 1977. - P.341 - 376.