

УДК 618.177–089.888.11:618.14.627.8–07:618.11–008.61

© Коллектив авторов, 2011.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ КОНТРОЛИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

**И. Д. Гюльмамедова, А. В. Чайка, И. Е. Ильин, О. Н. Долгошапка, О. С. Доценко, Е. А. Гюльмамедова**

*Украинский государственный институт репродукции, г. Киев;  
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО (зав. кафедрой – проф. В. К. Чайка),  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.*

### METHODS OF DIAGNOSING ENDOMETRIAL RECEPTIVITY AT CONTROL OVARIAN STIMULATION

**I. D. Gulmamedova, A. V. Chayka, I. E. Il'in, O. N. Dolgoshapko, O. S. Dotsenko, E. A. Gulmamedova**

#### SUMMARY

At the article importance of endometrial factor is marked for full embryo implantation and further gestation. Practical significance of basic invasive and non-invasive methods for diagnosing endometrial receptivity is shown.

### МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ КОНТРОЛЬОВАНІЙ ОВАРІАЛЬНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ

**І. Д. Гюльмамедова, А. В. Чайка, І. Є. Ільїн, О. М. Долгошапка, О. С. Доценко, Е. А. Гюльмамедова**

#### РЕЗЮМЕ

В статті відзначена важливість ендометріального фактора для повноцінної імплантації ембріона та подальшої гестації. Показана практична значимість основних інвазивних та неінвазивних методів діагностики рецептивності ендометрія.

**Ключевые слова:** рецептивность эндометрия, пиноподии, имплантация.

Последние десятилетия XX – начало XXI века ознаменовались стремительным развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10].

Идентификация периода максимального соответствия развития эмбриона и восприимчивости эндометрия – важная проблема современной репродуктологии.

Фаза имплантации – наиболее критическая при проведении программы *in vitro fertilization-embryo transfer* (IVF-ET).

Развитие эмбриона зависит от внутриматочной среды, но, в то же время, сигналы от эмбриона модулируют дифференциацию эндометрия.

Имплантация не произойдет – если отсутствует синхронизация между стадией развития эмбриона и эндометрия.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) играет большую роль в нарушении процесса имплантации и гестации.

НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона (П), укорочением лютеиновой фазы (менее 11 дней) и отставанием развития эндометрия от хронологической фазы цикла более, чем на 2 дня [8, 12].

История вопроса. В 1929 году появились первые публикации о связи дефицита прогестерона с невынашиванием беременности (НБ) [9].

В 1937 году в работах Rock and Bartlett показано влияние состояния эндометрия на развитие бесплодия и НБ [17].

В 1950 г. R.W. Noyes были проведены фундаментальные исследования, приняты критерии НЛФ на основании гистологических изменений в разные фазы менструального цикла [14, 15].

P. Viganò et al. (1945 г.) принадлежит парадоксальное высказывание: «Бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нерцептивного эндометрия».

В то же время, эндометрий относится к числу тех редких тканей, где имплантация невозможна за исключением окна имплантации (ОИ).

Предполагают, что у женщин этот период составляет три дня – с 20 по 22 день нормального 28-дневного менструального цикла (МЦ).

Координированная экспрессия факторов имплантации является полностью или частично гормонозависимой от начала цикла до овуляции, когда секреция эстрогенов сменяется смешанной эстрогено-прогестероновой.

Необходимо различать ОИ и окно переноса. Большинство программ ВРТ предполагают перенос эмбрионов в полость матки на стадии 4-8 клеток (2-3 день после оплодотворения). Этот промежуток времени называется окном переноса и опережает ОИ на 2-4 дня.

Гормональная поддержка лютеиновой фазы (ЛФ) – неотъемлемый компонент программы ВРТ. Это объясняется более высокой частотой самопроизвольных абортос после ВРТ. Компенсация НЛФ – способ повышения частоты наступления и успешного прогрессирования беременности.

Поддержка ЛФ проводится всеми клиниками ВРТ. Режим поддержки, препараты, схемы введения основаны на эмпирическом подходе.

Объективных исследований о возможности отказаться от медикаментозной поддержки или снижения дозы нет.

В последние годы наметилась отчетливая тенденция на снижение интенсивности терапии в связи с нежелательными последствиями избыточной гормональной терапии.

Впервые мысль о необходимости поддержки ЛФ была высказана основателями метода IVF [18].

В различные периоды времени выдвинуты различные гипотезы механизмов формирования НЛФ. Ни одна объективно не подтверждена и не опровергнута.

Основные причины недостаточности и необходимости поддержки ЛФ в программе ВРТ:

- десенситизация гипофиза агонистами и антагонистами ГнРГ;
  - аспирация клеток гранулезы во время пункции приводит к формированию неполноценных желтых тел, является причиной преждевременного лютеолиза;
  - десинхронизация яичникового и маточного цикла, а также десинхронизация созревания желез и стромы эндометрия;
  - поражения ядерных рецепторов П и  $E_2$  в эндометрии;
  - суперфизиологические концентрации  $E_2$  и Р;
  - травмы эндометрия (в том числе ятрогенные);
- так, по данным проф. Н. В. Башмаковой [1], прерывание хотя бы одной беременности сопровождается развитием хронического эндометрита. В 69% случаев возбудитель воспалительного процесса может не определяться, но имеются морфологические признаки хронического воспалительного процесса);
- отягощенный инфектологический анамнез; изменения в эндокринном статусе;
  - психологическая зависимость врача.

В работах Т.Ф. Татарчук и О.В. Булавенко большое внимание уделено длительному хроническому стрессу, на фоне которого наблюдается повышение уровня свободных радикалов, разрушение митохондрий, гиперпролактинемия. Авторы относят НЛФ к стрессиндуцированным расстройствам, которые долгое время носят субклинический характер [2, 7].

По результатам наших исследований [3], бесплодие у женщин, включенных в программу ВРТ, в 85,66% случаев возникает на фоне отклонений гормонального гомеостаза, в 40,84% – на фоне сочетанных эндокринопатий.

У пациенток, включенных в программу ВРТ, в 95,82% случаев наблюдаются морфофункциональные изменения эндометрия: хроническое воспаление (51,79%); внутриматочные синехии (40,04%); полипы (45,82%) и гиперплазия (26,09%); мозаичное (13,15%) и несоответствующее фазе менструального цикла (25,70%) морфофункциональное состояние; гипоплазия и атрофия (17,03%), что приводит к изменению его рецептивности. У 55,40% пациенток наблюдается тяжелая степень снижения экспрессии ядерных рецепторов эстрогенов- $\alpha$  в железах и строме в сочетании с отсутствием рецепторов П в железах и в строме – у 20,72% женщин и с различной степенью экспрессии рецепторов П – у 34,68%. У пациенток с повышенной иммунореактивностью рецепторов эстрогенов- $\alpha$  в железах (9,23%) и рецепторов П (20,3%) достоверно чаще наблюдалось несоответствие морфофункционального состояния эндометрия фазе менструального цикла (на 11,55%) и его гиперпластическая трансформация (на 37,63%).

Для психоэмоционального состояния пациенток с бесплодием, включенных в программу ВРТ, показатели тревожности, лабильности, сенситивности достоверно повышены в 1,60, 1,56 и 3,35 раза, что проявляется затруднениями адаптации, невротической структуры переживаний, повышенной мнительностью, боязливостью, впечатлительностью и чувствительностью к воздействию окружающей среды, пессимистичностью, изменчивостью настроения и мотивационной неустойчивостью при нормальном стремлении к самоутверждению, самоуверенности и несколько агрессивном стиле межличностного поведения.

Поиску определенного маркера восприимчивости эндометрия человека к имплантации blastocysts посвящены многочисленные фундаментальные исследования.

В 1950 г. предложена очень точная анатомо-морфологическая хронологическая система характеристики эндометрия [14, 15]. Выявлено, что существует рассогласование между предполагаемой хронологической и реальной гистологической структурой эндометрия. Эндометрий, исследуемый в лютеиновую фазу, может быть «в фазе» или «вне фазы». Существует расхождение более, чем в 3 дня между фазой цикла и морфологическим строением эндометрия.

Взаимосвязь между этими морфологическими изменениями и рецептивностью эндометрия (РЕ) к имплантации эмбриона некоторыми исследователями отрицается. Кроме того, авторами показана субъективность морфологической оценки НЛФ. По результатам их исследований, погрешность оценки гистологических образцов одним и тем же человеком составляет 27%, разными исследователями – 65%.

Поэтому, большое количество работ посвящено неинвазивным методам (ультразвуковой мониторинг, доплерография, тесты функциональной диагности-

ки, определение уровня сывороточного прогестерона) [5, 16].

В то же время, в работах других авторов доказана полезность анатомо-морфологической хронологической системы и ее связь с бесплодием [12].

Достаточно широкое применение получили малоинвазивные методы, заключающиеся в определении концентрации различных веществ в смывах из полости матки [11].

Очень перспективными являются иммуногистохимические методы исследования [4].

Методом сканирующей электронной микроскопии поверхностного эпителия эндометрия в 2000 г. выявлено наличие характерных выпячиваний апикальной части плазматической мембраны в период ОИ. Определение пиноподий было предложено в качестве одного из маркеров восприимчивости эндометрия человека к имплантации бластоцисты [13].

В циклах стимуляции яичников в программе ВРТ развитые пиноподии формируются на 18-22 дни цикла. Появление пиноподий абсолютно зависит от влияния П. Поэтому гормональная поддержка ЛФ – неотъемлемый компонент программы ВРТ [6].

По определению ученого, автора многочисленных фундаментальных исследований, посвященных проблемам имплантации, «Рецептивность эндометрия – кульминация комплекса временных и пространственных изменений в эндометрии, регулируемая стероидными гормонами» [13].

Проблема рецептивности эндометрия и поиск возможных методов ее коррекции – широкое поле для дальнейших научных исследований и дискуссий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н. В. Перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от репродуктивного дебюта / Н. В. Башмакова, Е. А. Винокурова, А. М. Литвинова // Уральский медицинский журнал : перинатология. – 2010. – № 5. – С. 8–16.

2. Булаченко О. В. Застосування регуляторів енергетичного обміну для корекції стрес-індукованої НЛФ в процесі прегравідарної підготовки / О. В. Булаченко, Т. Ф. Татарчук // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2007. – С. 669–677.

3. Гюльмамедова І. Д. Диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.01 / Гюльмамедова Ірина Дмитрівна. – Донецьк, 2009.

4. Особливості ендометріальних піноподій в період вікна імплантації в жінок з трубно-перитонеальним безпліддям запального генезу / Л. В. Суслікова, О. М. Носенко, І. Д. Гюльмамедова [та ін.] //

Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 46–51.

5. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой – М.: Мед. Инф. Агенство, 2006. – 783 с.

6. Судома И. А. Сравнительная характеристика гистологической структуры эндометрия и формирования пиноподий в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников у здоровых женщин и пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения / И. А. Судома, Т. Д. Задорожная // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 30–36.

7. Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Международный эндокринологический журнал. – Т. 5, № 3. – 2006. – С. 2–9.

8. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев, 2003. – 290 с.

9. Allen W. M. Physiology of the corpus luteum III: Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries under the influence of extracts of the corpus luteum / W. M. Allen, G. W. Corner // American Journal of Physiology. – 1929. – Vol. 88. – P. 340–346.

10. Cohen J. Notre responsabilite envers les enfants des l'AMP / J. Cohen // Gynecologie, Obstetrique, Fertilité – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 99–100.

11. Cytokines and chemokines in follicular fluids and potential of the corresponding embryo: the role of granulocyte colony-stimulating factor // [Ledee N., Lombroso R., Lombardelli L. et al.] – Human Reproduction. – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2001–2009.

12. Lessey B. A. Integrins and implantation in the human / B. A. Lessey, A. J. Castelbaum // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – № 5. – P. 107–117.

13. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology / G. Nikas // Sem. Reproductive Med. – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 229–235.

14. Noyes R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1975. – P. 122, 262–263.

15. Noyes R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, M. D. Hertig, M. D. Rock // Fertil. Steril. – 1950. – № 1. – P. 3–25.

16. Oenler M. K. Steroids and endometrium / M. K. Oenler, M. C. Rees, R. Bicknell // Curr. Med. Chem. – 2000. – Vol. 7, № 5. – P. 443–560.

17. Rock J. Biopsy studies of human endometrium: criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia and time of ovulation / J. Rock, M. Bartlett // Journal of the American Medical Association. – 1937. – Vol. 108. – P. 2022.

18. Steptoe P. C. Birth after the reimplantation of human embryo / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // Lancet. – 1978. – Vol. 12, № 2 (8085). – P. 366.