

Дефект имплантации яйцеклетки. Положительный прогноз — залог успешного ЭКО

Исследования на тему предполагаемой роли хронического эндометрита (ХЭ), связанного с дефектом имплантации яйцеклетки, в бесплодии и неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) многочисленны и демонстрируют очевидную связь между ними, но дискуссии о влиянии подготовки эндометрия на успешность имплантации эмбриона продолжают. Но уже сегодня стало понятно, что резерв повышения эффективности ЭКО в посттрансферном периоде ассоциируется с эндометриальным, а не с эмбриональным фактором, что, собственно, и определяет актуальность поиска предикторов, свидетельствующих о готовности эндометрия к имплантации плодного яйца.

Суханов А.А., Дикке Г.Б.

При бесплодии регистрируется частота ХЭ от 2,8 до 56 %. Пациентки с диагнозом ХЭ в сравнении с женщинами без ХЭ показывают значительно более низкую частоту наступления беременности (46,5 против 71,1 %) и живорождения (44,2 против 63,4 %), а неудачи имплантации в программах ЭКО достигают 67,5 %.

В МКБ-10 код хронического эндометрита представлен в разделе воспалительных болезней (N71.1. Хроническая воспалительная болезнь матки), а нарушение рецептивности эндометрия — в разделе «Бесплодие» (N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки)

Повреждение ткани эндометрия в результате персистенции микробных агентов и перестройка иммунной системы организма — основная теория влияния ХЭ на имплантацию эмбриона. Показана активация местных воспалительных процессов с повышенной секрецией цитокинов и хемокинов, а также нарушение сократительной активности матки, процессов децидуализации и васкуляризации эндометрия.

Процесс диагностики причин бесплодия, лечения и ЭКО занимает много времени, влияет на эмоциональное состояние супружеской пары и является финансово обременительным. Вероятно, избежать этих потерь можно, имея информацию о предполагаемом успехе ЭКО перед его выполнением. Однако поиск надежного инструмента для определения таких предикторов пока не дал результатов.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Термином «маркер эндометриальной рецептивности» принято обозначать любой (инструментальный или лабораторный) показатель, изменения которого в той или иной мере влияют на клинические исходы ЭКО. Для практикующих врачей маркеры эндометриальной рецептивности интересны тем, что они могут служить, во-первых, для прогнозирования наступления

беременности, во-вторых, для контроля эффективности терапии, ставящей целью улучшение рецептивных свойств эндометрия.

Из всего многообразия методов оценки рецептивности эндометрия для рутинного использования, по мнению Краснопольской И.В. (2016), вероятно, пригодны лишь ультразвуковые методы, предоставляющие информацию о его толщине и макроструктуре.

В качестве маркеров рецептивности эндометрия активно изучаются электронно-микроскопические (определение пиноподий в период «окна имплантации»), иммунологические (фракции иммунокомпетентных клеток, несущих антигены), молекулярно-генетические (интерлейкины -1, -6, -8 и др., LIF, VEGF, экспрессия генов Ced-3, Ced-4, Bcl-2, Вах, Fas, TNF-) и многие другие методы, однако все они пригодны для формирования фундаментальных представлений о процессе имплантации, но не для рутинного прогнозирования клинических исходов ЭКО и мониторинга лечения, направленного на повышение частоты имплантации.

Очевидно, что сомнительная диагностическая ценность всех этих методов, сочетающаяся к тому же с трудоемкостью их выполнения и дополнительными материальными расходами, вполне закономерно ограничивает их внедрение в широкую клиническую практику.

Определение электронно-микроскопических, иммунологических, молекулярно-генетических маркеров рецептивности эндометрия ведет к временным и финансовым издержкам, но не гарантирует повышения эффективности ЭКО

ЛАЗЕРНОЕ КОНВЕРСИОННОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ЕГО ГОТОВНОСТИ К ИМПЛАНТАЦИИ

Недавно в клинической практике начало применяться лазерное конверсионное тестирование (ЛКТ), представляющее собой новую медицинскую высокоинформативную технологию в экспресс-режиме, позволяющую объективно

выявлять и клинически оценивать состояние эндометрия и его готовность к имплантации у пациенток с ХЭ.

Методика осуществляется с помощью медицинского спектрометра ФОТОН-БИО (ООО «ФОТОН-БИО», Россия). Физической основой «оптической биопсии» тканей эндометрия является спектральный анализ — частотное представление данных в виде тройной световод источником белого света и полупроводниковым лазером с длиной волны 637 нм. Излучение от лазера и источника белого света направляется к матке по двум отдельным оптическим волокнам. Рассеянный свет собирается через третий световод и поступает на вход монохроматора Черни-Тернера. Чрезвычайно большой спектральный диапазон прибора (450–1100 нм) позволяет проводить очень информативный люминесцентный и фотометрический анализ состояния эндометрия. Устройство регистрирует спектральную информацию от отраженного излучения и выдает точные цифровые результаты диагностики, что занимает всего 2 минуты. Измерения выполняются с помощью оптического волокна толщиной 0,5 мм, на которое надевается стерильная одноразовая оптическая насадка и которое вводится в полость матки (не требуется анестезия или специальная подготовка шейки матки) в трех точках: дне полости матки, середине полости матки и в области внутреннего зева, а также в двух контрольных точках: на коже внутренней поверхности бедра и большого пальца.

Полная информация о состоянии эндометрия и фертильности характеризуется с помощью четырех параметров — индексов оксигенации, пролиферативной активности, структурированности и патологии. Показатели представляют собой средние значения, полученные в трех точках измерения.

Индекс оксигенации (ИО) оценивает насыщение эндометрия кислородом (диагностика гипоксии эндометрия). Недостаточная оксигенация — один из наиболее распространенных факторов бесплодия у женщин. Спектрометр ФОТОН-БИО количественно измеряет оксигенацию эндометрия посредством оптического отражения на резонансной частоте окисленного гемоглобина 578 нм и выражается в процентах.

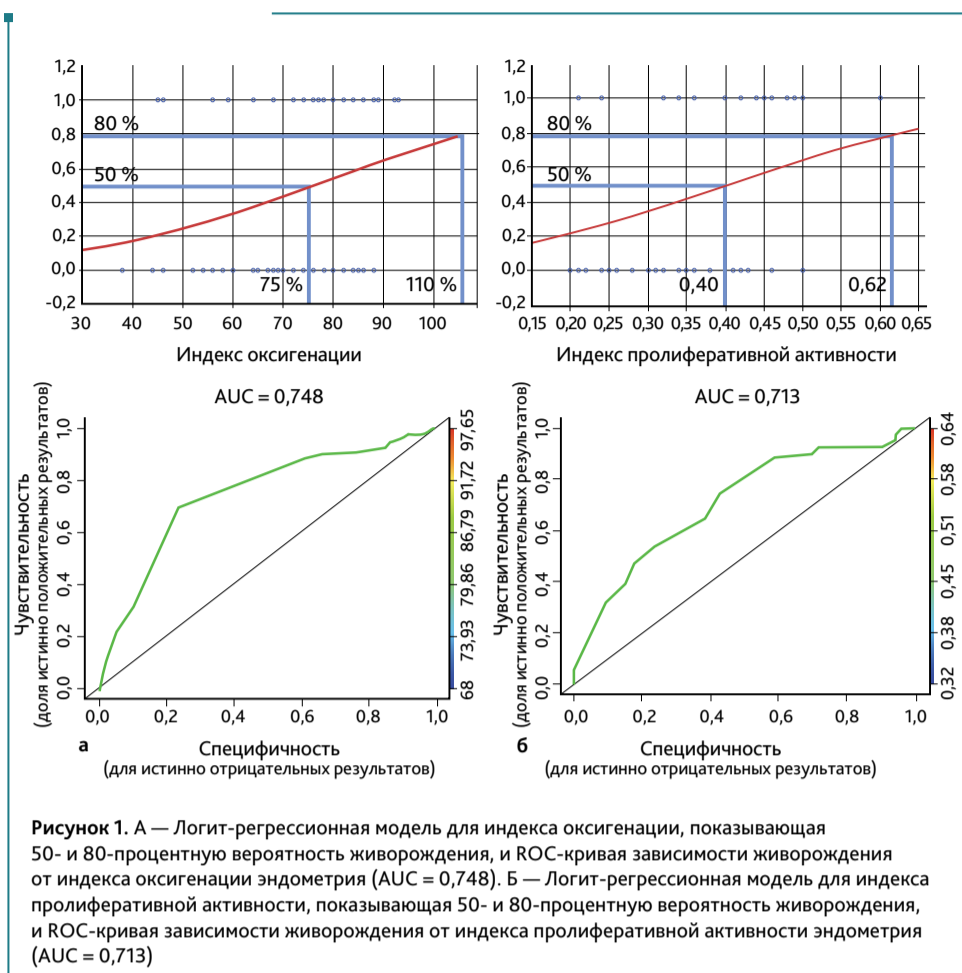
Нормальное значение оксигенации составляет 81–250 %. Снижение кислородного потенциала на 15–20 % хотя бы в одном регионе полости матки может не препятствовать наступлению беременности, но, как правило, заканчивается остановкой развития плода в 5–6 недель.

Индекс пролиферативной активности (ИПА) — показатель морфологии эндометрия, который демонстрирует прямую пропорциональную зависимость от фертильности. Если данный индекс меньше 1, то это свидетельствует о снижении фертильности. В норме на 8–12-й день цикла его значения колеблются от 0,47 до 0,63 у.е. Нарушение пролиферативной активности эндометрия и сдвиг этого показателя в ту или другую сторону (смещение окна имплантации) на 7 и более дней, как правило, не приводит к беременности, на 3–5 дней — к ранней остановке развития гестации.

Индекс структурированности отображает степень отличия спектров в трех точках внутри матки — при возрастании отличий между спектрами он уменьшается. Высокий индекс (более 2) свидетельствует о хорошей структурированности различных отделов эндометрия, выстилающего полость матки. Нарушение структурированности в случае наступления имплантации приводит к аномальному (низкому) прикреплению хориона, в дальнейшем — к низкой плацентации.

Индекс патологии отражает степень отклонения спектральных характеристик от нормы в точке дна полости матки применительно к патологическому процессу воспалительного характера (микробного генеза). В норме значение этого индекса лежит в пределах <1,5. В случае отклонения измеренных значений от нормальных в программном окне выдается сообщение о наличии воспалительного процесса в эндометрии.

Исследование, проведенное в одном из центров ЭКО среди 22 пациенток с маточной формой бесплодия, поступивших в медицинскую организацию для выполнения ЭКО (возраст от 25 до 42 лет, средний — 37,8 года; продолжительность бесплодия от 2 до 13 лет, в среднем 5,95 года с неудачными попытками ЭКО от 1 до 6, в среднем — 2,5), показало снижение ИО разной степени (от 10 до 50 %) у 95 % из них



(при этом у 55 % при гистероскопии изменения в эндометрии, отличные от нормальной картины, не были выявлены). Максимальный уровень падения содержания кислорода в тканях до 46–50 % наблюдался у женщин с верифицированным ХЭ и внутриматочными синехиями. У 91 % пациенток выявлено нарушение структурированности эндометрия разной степени (ниже 2 у.е.). Проллиферативная активность эндометрия у 60 % пациенток опережала на 5–14 дней, у 40 % — отставала на 7–12 дней. Таким образом, использование традиционных методов оценки структурно-функционального состояния эндометрия является недостаточным для принятия решения о переносе эмбриона.

ПРЕДИКТОРЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЖИВОРОЖДЕНИЯ

Нами разработан метод прогноза положительного исхода (наступление беременности и живорождение) в циклах ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ, на основании двух показателей: ИО и ИПА эндометрия, полученных методом ЛКТ с помощью аппарата ФОТОН-БИО.

Использование традиционных методов оценки структурно-функционального состояния эндометрия (гистероскопии и морфологического исследования) является недостаточным для принятия решения о переносе эмбриона

Если ИО составляет 91 % и более (чувствительность 80 %, специфичность 71 %, AUC = 0,67), ИПА — 0,60 и выше (чувствительность 80 %, специфичность 76 %, AUC = 0,68), то прогноз

наступления беременности является положительным с вероятностью 80 %.

Если ИО составляет более 110 % (чувствительность 90 %, специфичность 84 %, AUC = 0,75), ИПА — 0,62 и выше (чувствительность 90 %, специфичность 89 %, AUC = 0,71), то прогноз живорождения является положительным с вероятностью 80 %.

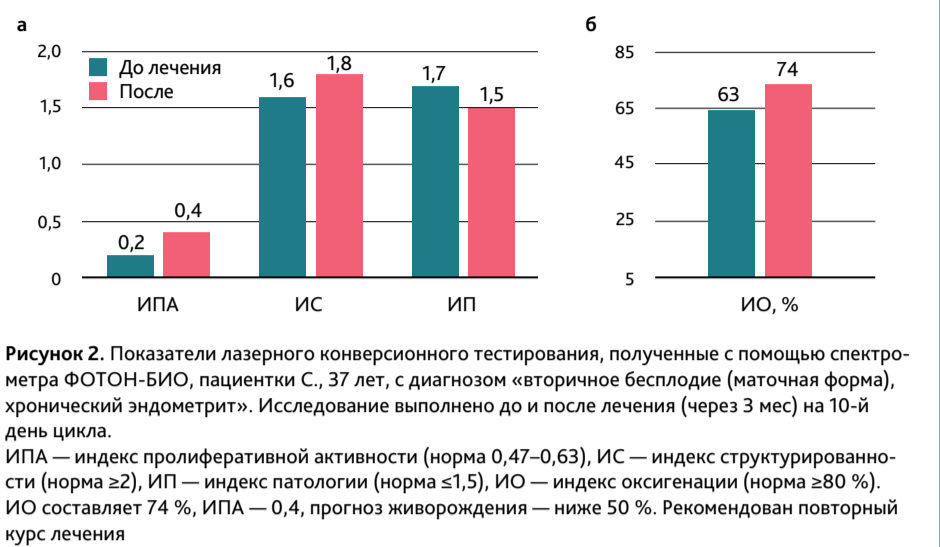
Определение ИО и ИПА эндометрия в качестве предикторов успешности наступления беременности и живорождения обосновано построением ROC-кривых, которые подтвердили ассоциацию между ними (рис. 1).

Подход с определением предикторов успешности ЭКО — индексов оксигенации и пролиферативной активности — позволяет оценить необходимость либо проведения повторного курса лечения ХЭ, либо принятия решения о ЭКО

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., 37 лет, обратилась в отделение планирования семьи с жалобой на отсутствие беременности в течение 2 лет. Менструальная функция без особенностей, коитархе в 18 лет, замужем, родов и аборт не было, выкидыш — 1 (неполный, выполнена вакуумная аспирация в 2019 г.), после чего использовала контрацепцию (презерватив), гинекологические заболевания — воспалительные заболевания органов малого таза. ХЭ верифицирован морфологическим исследованием и иммуногистохимически (CD 138+).

Диагноз: вторичное бесплодие (маточная форма), хронический эндометрит. Проведен курс антибактериальной терапии в сочетании с комплексом



природных антимикробных пептидов и цитокинов. Показатели ЛКТ до и после лечения представлены на рис. 2. Динамика положительная, но значения показателей ОИ и ИПА не достигли уровня значений предикторов 80-процентного положительного прогноза. Рекомендован повторный курс лечения для восстановления функции эндометрия. В настоящее время пациентка получает лечение, находится под наблюдением.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УСПЕШНОСТИ ЭКО С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Далее мы применили нейросетевой анализ и с помощью искусственного интеллекта разработали критерии прогнозирования успешности ЭКО,

включив наиболее важные факторы, определяющие результат: анамнестические, клинические и показатели эндометрия, полученные с помощью ЛКТ. Положительный прогноз определяется на уровне 94 %. В ближайшее время мы разработаем два калькулятора, с помощью которых будет возможно составить прогноз спонтанного наступления беременности (для пациенток) и наступления беременности и живорождения в программах ЭКО (для врачей).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря использованию предикторов прогноза вероятности наступления беременности и живорождения возможно повышение результативности лечения бесплодия, обусловленного ХЭ, в программах ЭКО.

МЕДИЦИНСКИЙ СПЕКТРОМЕТР ФОТОН-БИО 637

ИННОВАЦИЯ

КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ФЕРТИЛЬНОСТИ

ОЦЕНКА 5 ПАРАМЕТРОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА - ВСЕГО 2 МИНУТЫ

ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ:

- ✓ УРОВЕНЬ ОКСИГЕНАЦИИ
- ✓ НАЛИЧИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ИЛИ ИНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ
- ✓ ГОТОВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ В ТЕКУЩЕМ ЦИКЛЕ

ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»
 +7 495 788 7746
 pentcroft@mail.ru
 pentcroft.ru
 photonbio.org

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ