

# ***ФАКТОРЫ УСПЕХА В ПРОГРАММАХ ВРТ***



**Бутенко В**

***«ВиКтОрИя»***

***Клініка генетики репродукції***

***Київ 2009***

# статистика: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Средняя эффективность использования методов вспомогательной репродукции на один лечебный цикл составляет **30-55%**;
- благоприятный исход беременности после ВРТ -- **77,4%** случаев, у **21%** женщин беременность прерывается в период до 18-20 недель, спонтанная редукция при гетерозиготной двойне происходит у **56%** случаев.



# Частота розпочатих циклів ВРТ в Україні в залежності від віку (%)

Вік (років)	2001	2007	Різниця у %
< 25	8,0	4,8	- 40 %
25 - 29	29,7	22,9	- 22,9 %
30 - 34	29,8	37,0	+ 24,2%
35 - 39	24,6	25,3	+ 2,9%
40 и >	8,0	10,1	+ 26%

# Эффективность программ ВРТ в зависимости от возраста

ASRM report, 2005)

До 35 лет

37,3%

35 – 37 лет

29,5%

38 – 40 лет

19,7%

> 40 лет

10,8% или и того меньше

## 2 группы факторов , прогностически независимо неблагоприятны

### 1) Факторы, которые достоверно увеличивают риск доэмбриональных потерь после ВРТ:

- возраст женщин старше 35 лет
- сниженный фолликулярный резерв
- доза рФСГ более 250 ед.
- выполнение пункции позднее 16 дня цикла
- ранний перенос эмбриона на (2-е сутки после аспирации фолликулов)
- толщина эндометрия меньше 8 мм
- хронический эндометрит в анамнезе

### 2) Факторы, которые достоверно увеличивают риск эмбриональных потерь после ЭКО:

- патология системы гемостаза
- Хронический эндометрит в анамнезе
- аденомиоз
- миома матки

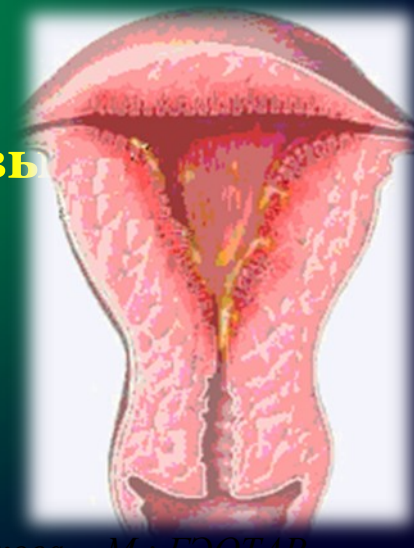
# Хронический эндомиометрит

- **Хронический эндомиометрит (ХЭ)** – клинико-морфологический синдром, при котором в результате пресистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные многофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность эндометрия.

**Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе по данным морфологического метода диагностики составила 44%**

# Хронический эндомиометрит

- Частота ХЭ среди гинекологических больных, по данным разных авторов, составляет от 2,3% до 19,2%;
- у женщин с ХЭ в 50% случаев диагностируют бесплодие, у 37% в анамнезе имеются неудачные попытки ЭКО (по данным ГУ НЦ АГиП РАМН);
- у женщин с привычным невынашиванием хронический эндомиометрит выявлен в 64% случаев;
- у пациенток с невынашиванием беременности по типу несостоявшегося аборта в 74% случаев встречается пресистирующая вирусная инфекция (ВПГ).



# ЭТИОЛОГИЯ

- **Ассоциация облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов.**
- **Наиболее часто идентифицируют:**
  - стафилококки,
  - стрептококки,
  - энтерококки,
  - анаэробы,
  - хламидии,
  - микоплазмы,
  - уреаплазмы.
- **У большинства больных с хроническим эндометритом микрофлора цервикального канала не отражает состав микроорганизмов полости матки в конкретный момент, но, вероятно, отражает ситуацию на предшествующем этапе.**
- **Однако следует учесть, что у 15-60% женщин с хламидийной инфекцией шейки матки формируется ВЗМП, в т.ч. ХЭ.**

# ПАТОГЕНЕЗ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЯ ПРИ ХЭ

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ**

**активация иммунокомпетентных клеток и неспецифических факторов защиты**

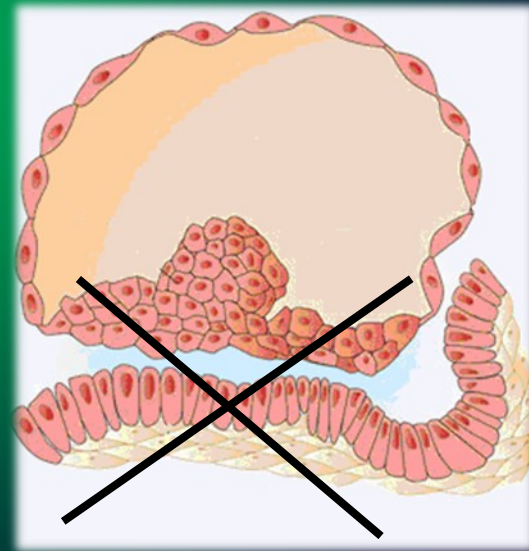
**провоспалительные цитокины**

**IL-1,2,6,8,12**

**INF $\gamma$ , TNF $\alpha$**

**противовоспалительные цитокины**

**IL- 4,5,10,13**



**нарушение имплантации и плацентации**

**нарушение пролиферации и секреторной трансформации эндометрия**

**срыв физиологической иммунологической толерантности**

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

- **нарушение менструальной функции (менометроррагии, дисменорея, пост- и предменструальные кровянистые выделения),**
- **изменение секреторной функции в виде серозных или серозно-гноевидных выделений из половых путей,**
- **ноющие боли внизу живота,**
- **небольшое увеличение и уплотнение матки, выявляемое при бимануальном исследовании,**
- **диспареуния, вагинизм, снижение либидо, аноргазмия.**

# ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА



**На фоне гипоэхогенного эндометрия в передней стенке имеются участки повышенной эхогенности (указано стрелкой).**



**Пузырьки газа в полости матки: мелкие гиперэхогенные включения (указано стрелками) контурируют расширенную полость матки.**

# ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА



**Эффект «расслаивания»  
периметриального контура, в  
раннем пролиферативном  
периоде .**



**Жидкостное включение, без  
продуктивных проявлений в  
придатках матки**

# МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ при ХЭ

Из числа пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ у большинства пациенток **70 - 75%** при микробиологическом исследовании содержимого полости матки чаще выявляется:

- *S. epidermidis* – **28 -38%**
  - *E. fecalis* – **20-34%**,
  - *Staphylococcus spp.* – **16-22%**,
  - *U. urealyticum* – **12-24%**,
  - ВПГ – **10-12%**,
  - ЦМВ – **5-8%**,
- в большинстве случаев наблюдались ассоциации микроорганизмов.



# ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ХЭ К ПРОГРАММЕ ВРТ

Пациенткам с неудачами и эмбрионическими потерями после ЭКО перед следующей попыткой необходима:

- **прегравидарная подготовка:**
  - коррекция нарушений системы гемостаза,
  - подготовка эндометрия - антибактериальная, противовоспалительная, метаболическая терапия на фоне фазовой гормонотерапии.

# Ожирение и индукция суперовуляции при СПКЯ



- Необходимость увеличения дозы гонадотропинов (даже незначительное ожирение – ИМТ 25-28 – увеличивает дозу на 50%)



- Гиперинсулинемия может приводить
- к нарушению созревания ооцитов с потерей качественных показателей до 23% при 2ст, до 35% при 3-4 ст. ожирении при СПКЯ

## *PGS? Зачем?*

**Каждый третий доимплантационный эмбрион имеет хромосомные аномалии.**

**Около 90 % всех хромосомных аномалий - следствие событий в материнском мейозе.**

**9,2 % хромосомно аномальных доимплантационных эмбрионов – следствие оплодотворения сперматозоидами хромосомно нормальных, но суб- или афертильных мужчин**

# Современная стратегия PGD для поиска анеуплоидий

Polar body analysis for  
chromosomes **13**, **16**, **18**, **21**, **22**

Single Blastomere analysis for chromosomes  
**13**, **16**, **18**, **21**, **22** followed by rehybridization

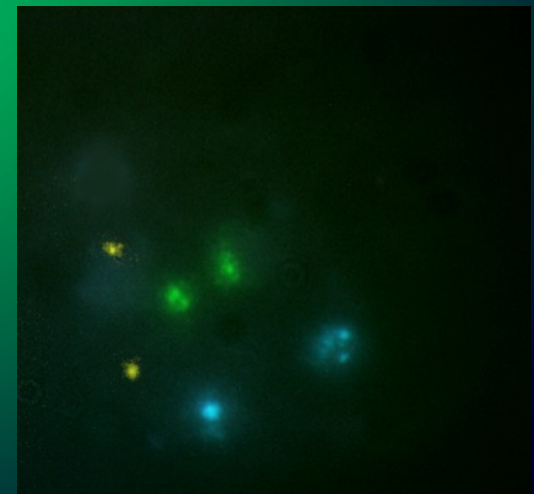
for chromosomes  
**X**, **Y**, **15**, **17**

1<sup>st</sup> PB

2<sup>nd</sup> PB



1<sup>st</sup> hybridization



2<sup>nd</sup> hybridization

# Эволюционирование эндометриоидного процесса

- **Прогрессирование**
  - 30~60% пациенток
- **Беременность и эндометриоз**
  - 1<sup>st</sup> триместр : прогрессирование
  - 2<sup>nd</sup> & 3<sup>rd</sup> триместр : регрессирование  
( децидуализация эндометриальных имплантов)

# Факторы, способствующие развитию эндометриоза

- ✓ этиопатогенетические факторы – ретроградная менструация, целомическая метаплазия, активация эмбриональных остатков, гемато- и лимфогенное метаплазирование, генетическая предрасположенность, нарушение системы протеолиза
- ✓ факторы риска – раннее менархе, обильные и длительные менструации, нарушение оттока крови, стресс.

# Проявления эндометриоза, как причинного фактора?

- × Иммунологическая альтерация на внутрибрюшном уровне: IL1, TNF, активированный пул макрофагов (ovum capture inhibitor), расстраивающее кумулюс-фимбриальное взаимодействие.

**Эндокринные нарушения: LUF синдром, НЛФ, повторные пикт ЛГ.**



**А н о м а л ь н а я  
о в у л я ц и я**

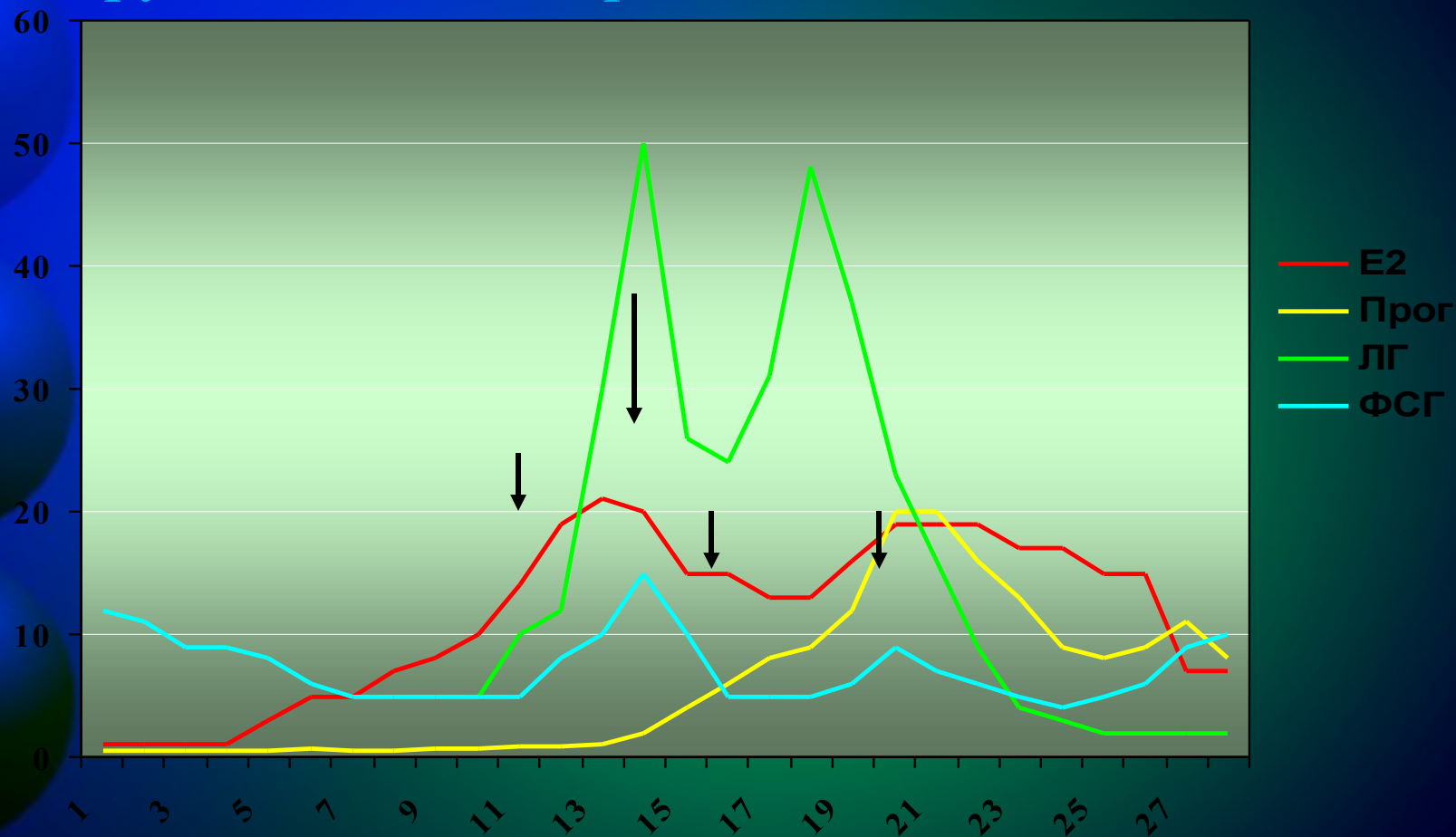
Genbacev OD, Prakobphol A, Singer at the maternal-fetal interface. Science 2003;

# Новое в патогенезе развития эндометриоза

- ✓ Повышенный уровень цитокинов в перитонеальной жидкости (CCL16, CC12, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ ) способствует воспалительному и иммунному ответу. (Chand *и соавт.*, 2004; Harada *и соавт.*, 1999; Wu и Ho, 2003)
- ✓ Активация хемокиновых рецепторов за счет привлечения моноцитов и других провоспалительных клеток вызывает воспалительный ответ брюшины

# Гормональный профиль: 2-4 ст.

наружного эндометриоза.



**Сочетанная аномальная лютеиновая фаза**

# Нарушения перцепции эндометрия

↓  
Депрессия синтеза  $\alpha$  и  $\beta$  интегринов

↓ Секреция L-фактор контакта  
Бластоциста-Трофобласт

↓  
**А н о м а л ь н а я  
И м п л а н т а ц и я**

Хронический воспалительный процесс

↓  
**нарушение тонического тонуса**

**миосальпингс**

↓  
**Н а р у ш е н и е**

# Методы диагностики



Биомолекулярные и  
генетические маркеры  
эндометриоза



Инструментальные  
методы:  
трансвагинальная и  
трансректальная  
ультрасонография,  
лапароскопия, МРТ

# Биомолекулярные и генетические маркеры эндометриоза

- ✓
- ✓ **IL 2, 6** (2007г) иммунологические показатели для прогноза сроков лечения
- ✓
- ✓ ~~CA-125~~ согласно мета-анализа (2004г) доказана диагностическая значимость только с 3 стадии.
- ✓ **Урокортин** (нейропептид), определяемый в плазме радиоиммунным методом. Чувствительность – 88%, специфичность – 90%. (*Flotio et al, 2007*)
- ✓
- ✓ **Антиэндометриальные антитела** определяется в сыворотке крови непрямым иммунофлуоресцентным методом. Чувствительность – 87%, специфичность – 87%. (*Randall et al. 2007*).
- ✓
- ✓ **CA 19-9 + хромогранин** (*Tsao et al. 2007*)

# Эхографические признаки

## аденомиоза (II-IV ст):

- ✓ увеличение размеров матки, в основном передне-заднего размера (80%);
- ✓ преимущественное увеличение одной из стенок матки (81,8%); без изменения кривизны (97%);
- ✓ наличие в миометрии зоны повышенной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки (96%);
- ✓ обнаружение в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений диаметром от 3,3 до 6 мм, содержащих мелкодисперсную взвесь (11%);
- ✓ появление в месте расположения патологического образования множественных полос средней и низкой эхогенности, перпендикулярных полости сканирования (53,8%); выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности, а в области дальнего фронта – анэхогенности (57,6%);

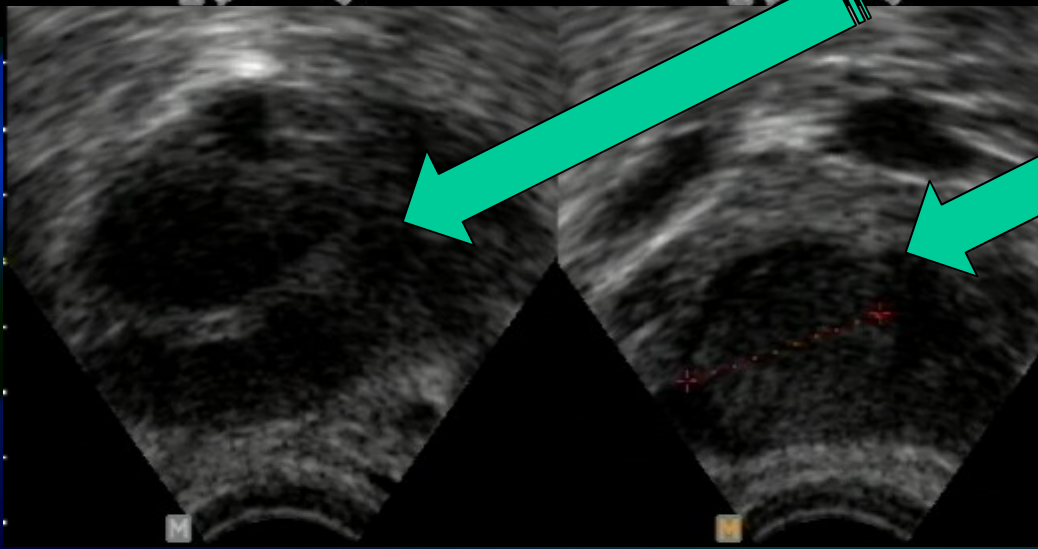
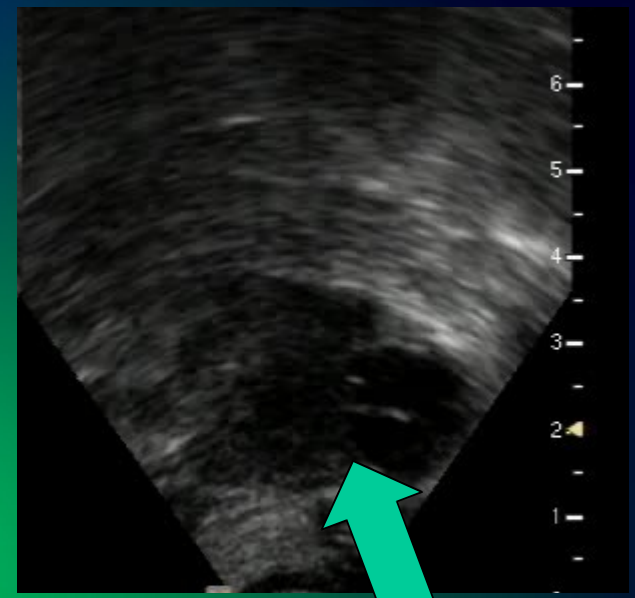
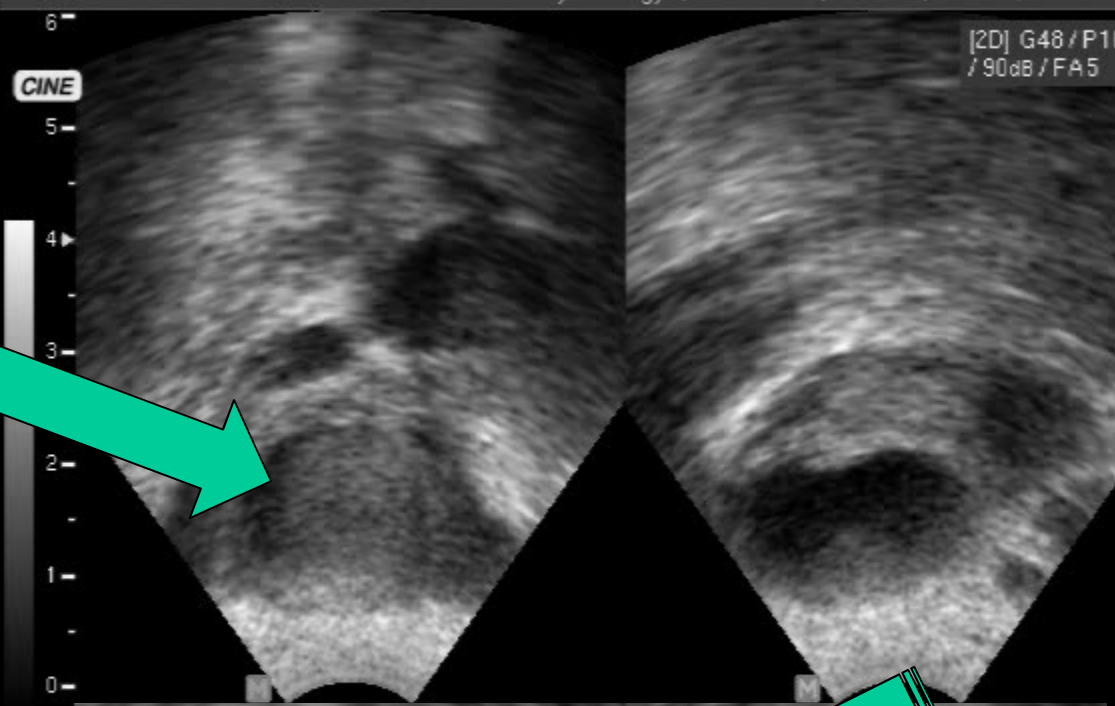
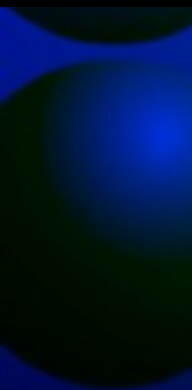
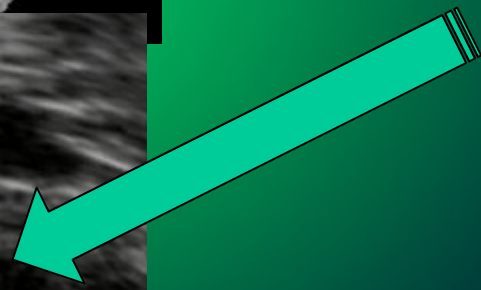
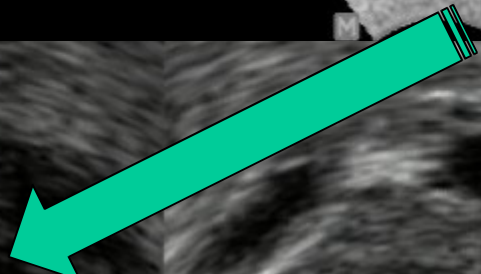
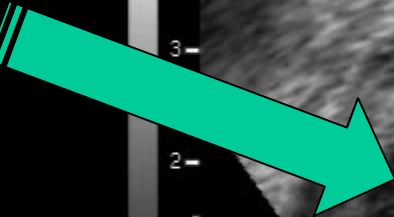
SONOACE  
PICO

PICO | #127 | 6.0 cm | MI 0.55 | 03-12-2  
Gynecology | EC4-9ED | Res. | TIs 0.9 | 14:4

[2D] G48/P10  
/ 90dB / FA5

6  
5  
4  
3  
2  
1  
0

6  
5  
4  
3  
2  
1



# Пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS)

**Малые формы: стадия I (1-5 баллов)**  
**Легкие формы: стадия II (6-15 баллов)**



**Поверхностные  
импланты,  
отсутствие спаек.**

**Умеренные формы: стадия III (16-40 баллов) множественные  
импланты, эндометриоидные кисты диаметром <2 см, небольшое  
количество спаек**

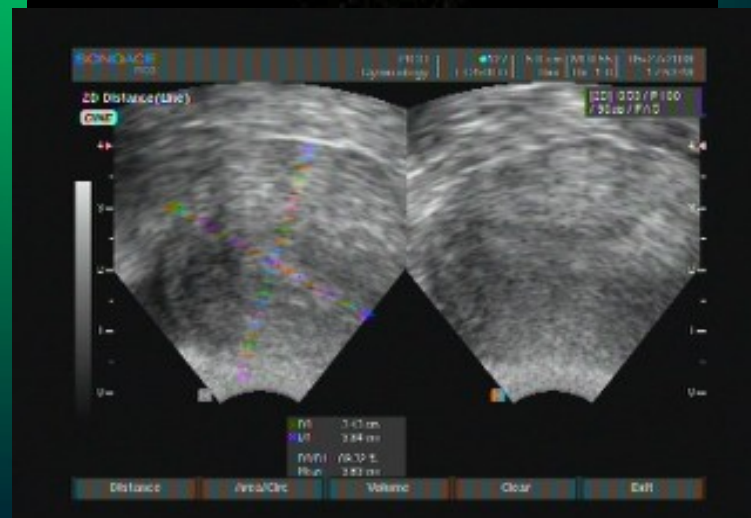
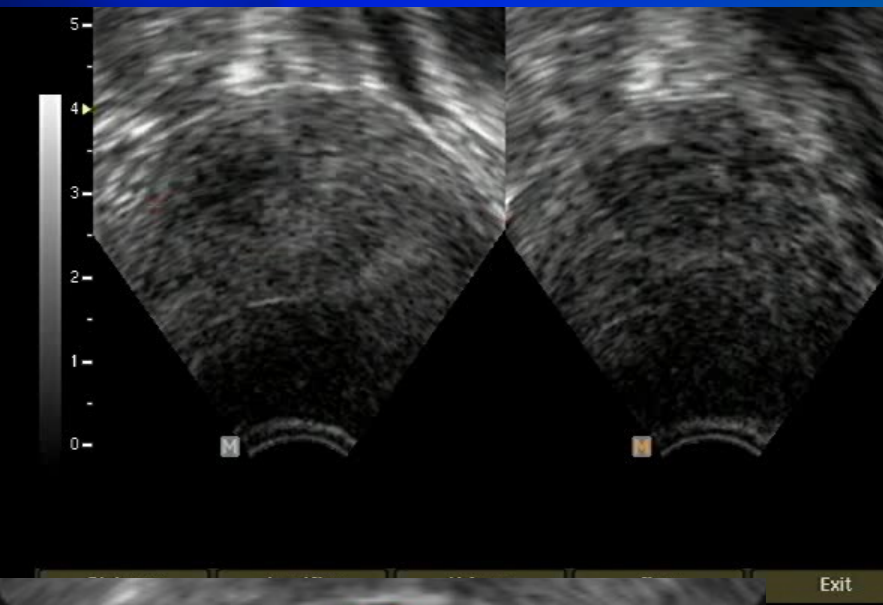
**Тяжелые формы: стадия IV (> 40 баллов) эндометриоидные кисты  
диаметром > 2 см, значительные спайки труб или яичников,  
обструкция маточных труб, поражение кишечника и/или  
мочевыводящих путей.**

Золотым стандартом в диагностике эндометриоза, по-прежнему, остается *лапароскопия*.

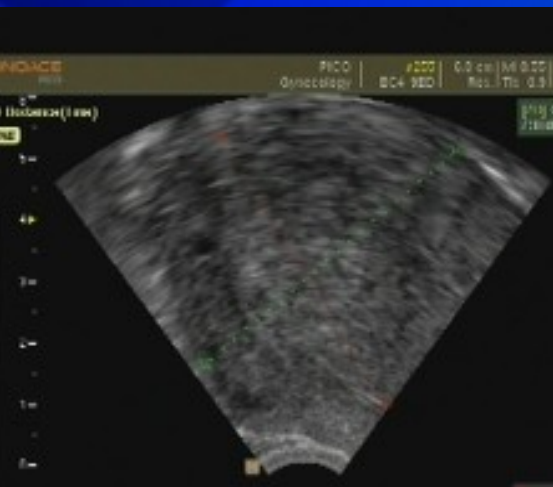
## Лапароскопические признаки эндометриоза яичников:

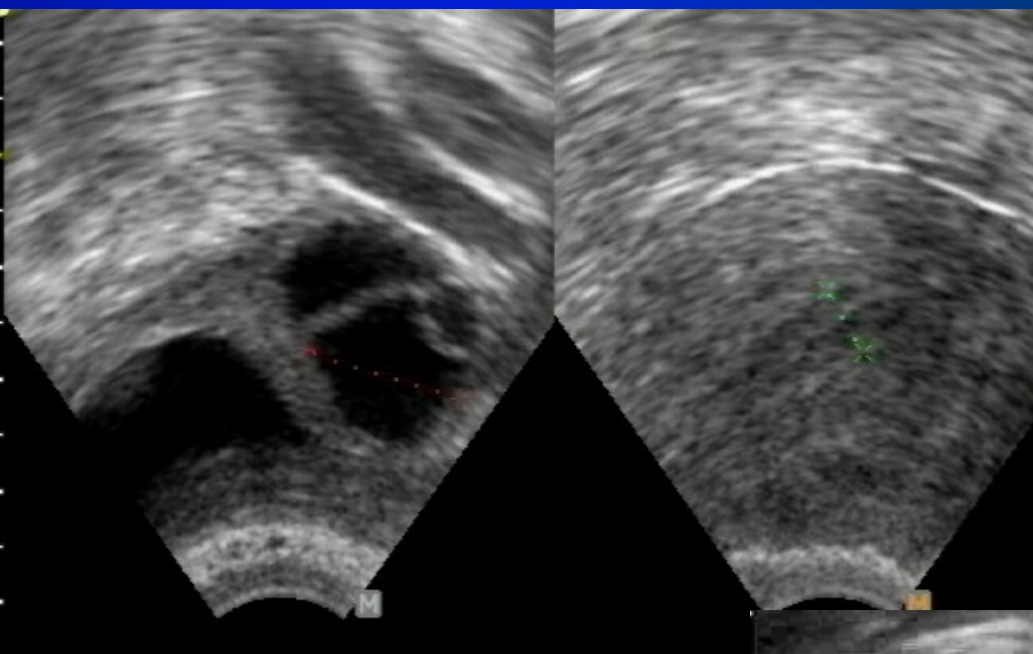
- ✓ киста яичников не более 12 см в диаметре (чаще 7-8 см);
- ✓ спайки с боковой поверхностью малого таза и/или с задним листком широкой маточной связки;
- ✓ очаги эндометриоза цвета «сгоревшего пороха» или мелкие красные или синие пятна со сморщиванием поверхности;
- ✓ дегтеподобное густое содержимое кисты шоколадного цвета.
- ✓ для аденомиоза характерна шаровидная форма матки и мраморность ее поверхности, при этом нередко имеет место сочетание эндометриоза различной локализации.

# Эхографические примеры аденомиоза

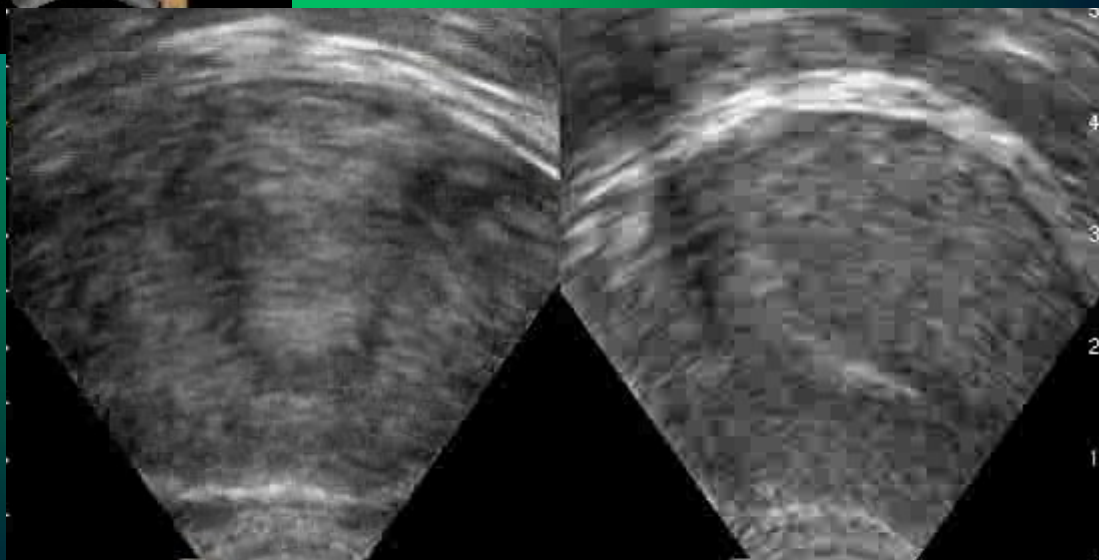


# Дифдиагностика с фиброматозом матки





Периматочная область  
-- область подсказок



## Основные цели при лечении эндометриоза:

1. Уменьшение болевого синдрома
2. Ликвидация очагов эндометриоидных гетеротопий
3. Противорецидивная терапия
4. Восстановление фертильности

# Патогенетические механизмы блокады эндометриоидного процесса

- ✓ подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы
- ✓ селективная модуляция содержания эстрогенов и прогестагенов
- ✓ подавление ангиогенеза
- ✓ взаимодействие с факторами воспаления или иммунологическими факторами (блокирование хемокиновых рецепторов).

# Существует два пути для разработки новых продуктов:

создание лекарственных средств, которые затрагивают гормональную регуляцию

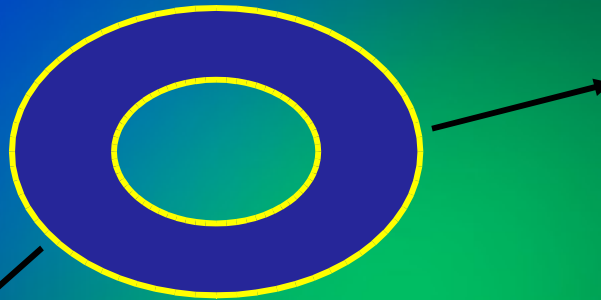


создание лекарственных средств, которые способствуют изменению эндометриoidных очагов на молекулярном уровне.

**Больным с эндометриозом показано длительное лечение (независимо от наличия болей, бесплодия, ациклических кровотечений или меноррагий)**

**У 2% - 47% рецидивирование заболевания**

**75% в течение года возникает его прогрессирование**



**В имплантанте имеется собственная активность, за счет ароматизации андростендиона внутри импланта в эстрадиол.**

**Цель лечения:**

- 1) ликвидация анатомического субстрата хирургическим методом**
- 2) угнетение гипотоламо-гипофизарно-яичниковой системы для достижения гипоэстрогении и**



# Прогестины

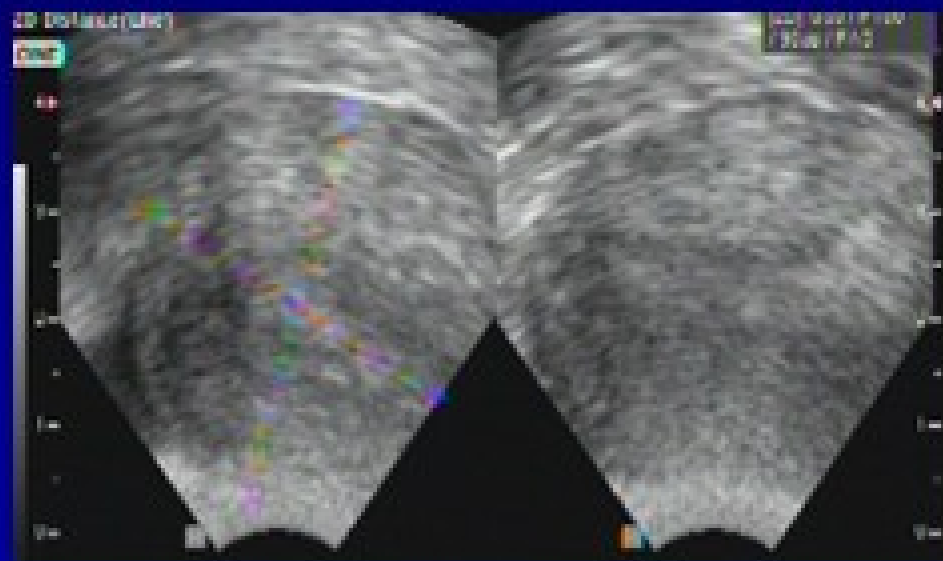
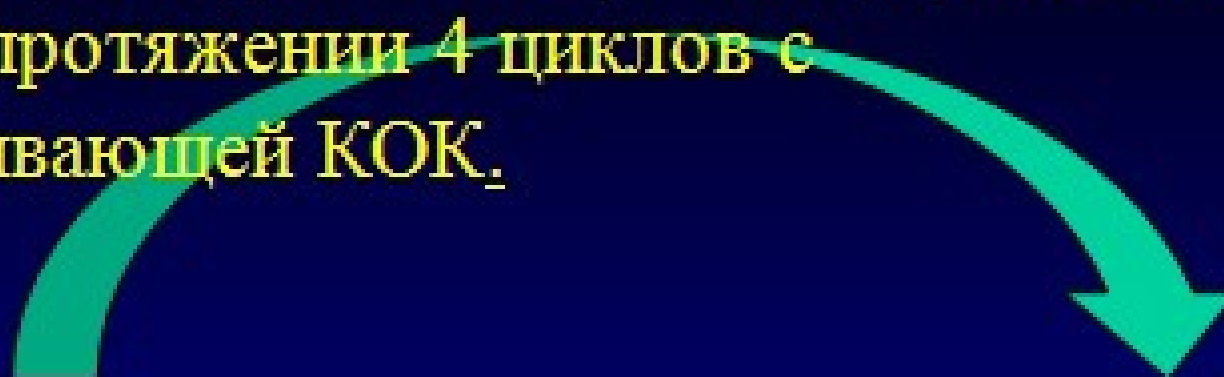
- ✓ Механизм терапевтического действия прогестагенов (производных 19 нор-тестостерона) - торможение овуляции – блокада децидуальной трансформации очагов эндометриоза - некроз и абсорбция.
- ✓ Эффективность лечения -72%.
- ✓ Побочные эффекты: тошнота, болезненное нагрубание молочных желез, прибавка в весе, негативное воздействие на липидный профиль, развитие инсулинрезистентности.
- ✓ Режимы: с 5 по 25 дни менструального цикла, однако лучше - в непрерывном режиме.

# Показатель эффективности лечения генитального эндометриоза

(на основании пересмотренной шкалы Американского общества  
фертильности) (продолжение)

Лекарственный препарат и дозировка	До лечения	После лечения	Снижение (%)
Даназол 600	16,9±1,6	8,6±1,6	49,1
Агонисты ГнРГ (мг/нед)			
Госерелин (3,6)	16,4±2,01	6,7±1,24	59,1
Госерелин (3,6)	16,4±11,2	8,0±9,2	51,2
Леупролида ацитат (375)	24,3	13,9	42,3
Нафарелин (0,4)	16,4±1,4	8,8±1,2	46,3
Трипторелин 3,75 мг х 3	21,9±9,1	9,6±2,6	49,5
Трипторелин 3,75 мг х 3	20,4±2,2	7,7±1,8	62,6

Лечение Трипторелином 3,75 мг (Декапептил – депо) на протяжении 4 циклов с поддерживающей КОК.



# Преимущества сочетания терапии агонистами ГнРГ и КОК («add-back»)

1. Купирование синдрома тазовых болей и дисменореи (стойкое снижение уровня простагландина в секрете эндометрия)
2. Противорецидивная терапия после хирургического лечения (нет стойкой аменореи)
3. Ускорение регенерации эпителия шейки матки и профилактика развития субэпителиального эндометриоза после хирургического лечения эктопии шейки матки

# Правда о «Медикаментозном лечении эндометриоза»

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Стоимость
Даназол	400 мг* 2 р/день	Симптомы гипоэстрогении, гиперандрогенемии	200мг-200грн
Жанин	1 таб в день	Головная боль, тошнота, АГ	30-70грн/мес.
Медроксипрогестерон, суспензия (Депо-провера)	100 мг в/м 2 раза в мес, потом 200 мг в/м ежемесячно (4 мес) или 150 мг в/м ( 3 мес).	Прибавка веса, депрессия, нерегулярные месячные, аменорея	130-170грн/мес.
Медроксипрогестерон ( Провера)	5-20 мг в день per os	Как при применении прогестинов	70грн/мес.
Декапептил- депо	3,75 мг п/к 1 раз в месяц (6 мес)	Симптомы гипоэстрогении	1400грн/мес.

# Вывод очевиден:

Только при единении усилий специалистов всех уровней и подразделений, грамотном и четком владении знаниями и навыками (просмотрите свои записи, все ли Вы зафиксировали) --- обязательными побочными эффектами станут **успех и успешность**

От красивого к еще более  
прекрасному.....вместе.....



**Спасибо за внимание**