

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы **Асқар Ендік** на тему «**Оптимизация лечения и комплексной диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием и неудачными попытками ВРТ на основании исследования маркеров иммуногистохимии эндометрия**» представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10103 – Медицина

Актуальность темы исследования

Бесплодие представляет собой важную медико-социальную проблему.

Лечение бесплодия на основе принципов доказательной медицины является важным компонентом охраны сексуального и репродуктивного здоровья и в значительной степени влияет на демографические показатели страны.

Бесплодный брак имеет негативные последствия для общества и здоровья его граждан, включая социальную стигматизацию, экономические трудности, а также вызывает нарушения психо-эмоциональной сферы. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это заболевание мужской или женской репродуктивной системы, при котором отсутствует наступление беременности не менее 12 месяцев, при регулярных незащищенных половых контактах [1]. По оценкам ВОЗ, бесплодие затрагивает большую часть населения мира, что свидетельствует о высокой необходимости расширения доступа к недорогим и высококачественным методам лечения бесплодия для всех нуждающихся. Бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире [2]. В мужской репродуктивной системе бесплодие чаще всего вызывается проблемами выброса спермы, отсутствием или низким количеством сперматозоидов, их аномальной морфологией, а также нарушением их подвижности. В женской репродуктивной системе бесплодие может быть вызвано рядом аномалий яичников, матки, фаллопиевых труб и эндокринной системы. Общая распространенность первичного бесплодия составляет 9,6%. Для вторичного бесплодия оценочная общая распространенность составляет 6,5% [2, с. 6]. В Казахстане около 15-17% супружеских пар страдают бесплодием. В структуре причин бесплодного брака на женское бесплодие приходится почти половина всех случаев. В Республике Казахстан на диспансерном учете состоит более 26 000 женщин с диагнозом «бесплодие», более половине из них показано лечение с помощью ВРТ [3]. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ) в значительной степени зависит от возраста, качества подготовки пациентов к овариальной стимуляции, количества и качества полученных половых клеток, готовность эндометрия к имплантации, и других факторов определяющих здоровья пациентов. По данным ESHRE в среднем для рождения ребенка необходимо проведение 3 циклов ВРТ. Основные причины неудач связаны с проблемами эмбриона и эндометриальным фактором (хронический эндометрит и связанные с ним нарушения рецептивности эндометрия) [4].

Несмотря на многочисленные успехи и достижения технологии в эмбриологии и переноса эмбрионов, за последние 30 лет эффективность ЭКО во всем мире остается низкой: текущие показатели живорождения составляют 25–30%. До 2010 года все основные исследования были направлены на исследование качества эмбриона. Последнее десятилетие ознаменовало старт активного исследования имплантационного фактора эндометрия. Интерес к исследованию эндометрия и диагностики хронического эндометрита возрастает, особенно при повторных неудачах ЭКО [5-6].

Хронический эндометрит (ХЭ)-клинико-морфологический синдром, который связан с нарушением мирного сосуществования микроорганизмов и иммунной системы

в эндометрии. Изменения микросреды эндометрия могут повлиять на чувствительность эндометрия к рецепторам, которая препятствует нормальной имплантации [7-10].

Распространенность ХЭ у женщин с бесплодием по данным многочисленных публикации значительно варьируют от 2,8 до 86,5%, что связано с использованием различных методов исследования [11-13]. По данным Kitaya и соавт., (2018) хронический эндометрит встречается у 22% пациентов в программе ЭКО, в том числе у 14% с необъяснимым бесплодием и у 23,6% женщин с выкидышами в первом триместре беременности [14]. Частота бесплодия у женщин с диагностированным хроническим эндометритом составляет 60 % (22,1% — первичное, 36,5% — вторичное), у 80% женщин с хроническим эндометритом наблюдается повторные неудачные попытки вспомогательных репродуктивных технологии в анамнезе [15-17]. По данным многочисленных исследований, хронический эндометрит является основной верифицированной причиной невынашивания беременности в 47,4—52,1% [18-21].

До настоящего времени не существует универсальных рекомендации или консенсуса относительно диагностики и лечения хронического эндометрита [11, с. 8]. Существующие методы диагностики (гистероскопия и патоморфологическое исследование) не всегда позволяют верифицировать хронический эндометрит, это обуславливает необходимость и целесообразность применения более современных технологичных методов для подтверждения и более точного определения степени выраженности патологического процесса.

Учитывая вышеупомянутые обстоятельства, у женщин с хроническим эндометритом и неудачными программами ВРТ необходимо проводить комплексное исследование эндометрия с определением степени выраженности хронического эндометрита и готовности имплантационного потенциала эндометрия.

Цель исследования: разработать патогенетически обоснованный алгоритм комплексного лечения хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами в программах ВРТ на основании исследования иммуногистохимических маркеров воспаления и рецептивности эндометрия.

Задачи исследования

1. Провести анализ исходов программ ВРТ у женщин с хроническим эндометритом, с учетом анамнестических, клинико-лабораторных и диагностических данных.

2. Определить диагностическую ценность содержания маркеров воспаления (CD138+, CD20+, CD8+) и сигнальных молекул рецептивности эндометрия (рецепторы к эстрадиолу и прогестерону, интегрин alpha-V/beta-3(CD61), лейкоцит-ингибирующего фактора (LIF) и пиноподии в эпителиях эндометрия) у женщин с неудачными программами ВРТ до и после лечения, в период «окна имплантации».

3. Разработать и научно обосновать алгоритм диагностики и комплексного лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием и неудачными попытками ВРТ.

4. Оценить клиническую эффективность диагностики и комбинированного лечения хронического эндометрита.

Методы исследования: Проведено двунаправленное когортное исследование.

Объект исследования: женщины репродуктивного возраста с неудачными попытками ВРТ с признаками ХЭ.

Предмет исследования: Эндометрий женщин с неудачными попытками ВРТ с признаками ХЭ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хроническое воспаление эндометрия, приводит к выбросу воспалительных цитокинов, которые в свою очередь нарушают экспрессию сигнальных молекул рецептивности эндометрия во время «окна имплантации».

2. Для подтверждения диагноза хронического эндометрита у женщин с неудачными программами ВРТ диагностически значимыми следует считать результаты иммуногистохимического исследования показателей маркеров воспалительного ответа CD138+, CD20+, CD8+.

3. Проведение иммуногистохимического исследования для оценки сигнальных молекул, во время «окна имплантации», в качестве прогностического критерия позволяет увеличить шансы наступления беременности, после переноса единственного размороженного эмбриона высокого качества.

4. Проведение ультразвуковой кавитации полости матки, в комплексной терапии хронического эндометрита повышает эффективность исходов программ ВРТ путем увеличения частоты наступления клинической беременности и показателя take-home baby rate.

Научная новизна исследования

- Впервые разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием и с неудачными попытками программ ВРТ в Казахстане.
- Впервые в Казахстане у женщин с повторными неудачами имплантации была применена комплексная диагностика хронического эндометрита включающая гистероскопию с биопсией эндометрия, патоморфологическое исследование, развернутое иммуногистохимическое определение клеток иммунного воспалительного ответа CD138+, CD20+, CD8+.
- Исследованы сигнальные молекулы рецептивности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и повторными неудачами программ ВРТ во время «Окна имплантации» (LIF, пиноподии и рецепторы к эстрадиолу и прогестерону).
- Впервые в Казахстане проведено исследование молекулы клеточной адгезии-интегрин alpha-V/beta-3 (CD61) и ее роль в процессе имплантации у женщин с повторными неудачами имплантации и с хроническим эндометритом, акцентируя внимание на период «окна имплантации».

Практическая и теоретическая значимость

- Проведенное исследование позволило разработать принципиально новый алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита, применение которого позволило повысить частоту наступления беременности и родов у женщин с неудачными попытки переноса в анамнезе.
- Разработаны научно-обоснованные алгоритмы диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с неудачными попытками программ ВРТ.
- Разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации.
- Получены 2 авторских свидетельства на методики диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами программ ВРТ.

Личный вклад автора заключается в разработке теоретической и методологической программы исследования, организации и проведении исследования, непосредственном участии во всех этапах исследовательских работ, статистической обработке данных, написании разделов диссертации, интерпретации и обсуждений результатов, выводов и практических рекомендаций.

Выводы:

1. У пациенток с неудачными попытками программ ВРТ гинекологический анамнез был отягощен воспалительными заболеваниями половых органов 58.5%, полипом эндометрия и цервикального канала 28.7%, эндометриозом различной локализации 17.4%, миомой 10% и кистой яичников 13%. В анамнезе имели место неразвивающиеся беременности и внематочная беременность, самопроизвольные выкидыши и медицинские аборт.
2. У пациенток с неудачными попытками программ ВРТ установлена выраженная экспрессия маркеров воспаления в строме эндометрия CD138+ в 10 раз, CD20+ 8,5 раз, CD8+ 4 раза, выраженное снижение сигнальных молекул во время «окна имплантации» в 3 раза (LIF, экспрессии к рецепторам эстрадиола в строме и в железах, к рецепторам прогестерона в строме и в железах, интегрин $\alpha V\beta 3$, количества пиноподий).
3. Предложенная схема комплексной терапии хронического эндометрита с использованием ультразвуковой кавитации полости матки, позволила успешно купировать воспалительный процесс, снизив экспрессии маркеров воспаления до нормативных значений ($p < 0,05$), повысить имплантационный потенциал за счёт увеличения верификации зрелых пиноподий в период «окна имплантации» ($p < 0,05$), увеличить экспрессию LIF ($3,59 \pm 1,53$ и $8,05 \pm 1,172$), рецепторов эстрадиола в строме ($139,7 \pm 41,4$ и $220,7 \pm 58,8$) и в железах ($151,9 \pm 63,5$ и $258 \pm 31,7$), рецепторов прогестерона в строме ($131,7 \pm 52,8$ и $253,9 \pm 35,7$) и в железах ($111,1 \pm 70,8$ и $195,0 \pm 64,2$), интегрин $\alpha V\beta 3$ ($1,17 \pm 0,55$ и $3,63 \pm 0,52$) ($p < 0,05$).
4. Комплексное лечение хронического эндометрита, с применением ультразвуковой кавитации полости матки у женщин после неудачных попыток ВРТ при переносе в матку единственного размороженного эмбриона высокого морфологического качества по Гарднеру $\geq 4AB$ позволило повысить частоту наступления клинической беременности на один перенос в 1,5 раза (68,6% против 48%; $p < 0,001$), частоту живорождений в 1,6 (60,8% против 38%; $p = 0,002$). Разработанный нами алгоритм лечения воспалительных процессов эндометрия на основе комплексного использования ультразвуковой кавитации и антибактериальной терапии может быть рекомендован женщинам с репродуктивными неудачами, обусловленными хроническим эндометритом.

Опубликованные работы по теме диссертационной работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных трудов, среди которых:

- 1 публикация в издании Scopus CiteScore 3.2, «Акушерство и гинекология»
- 1 публикация в издании Web of science Core collection, «Проблемы репродукции».
- 3 публикации в издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования министерства науки и высшего образования;
- 2 тезиса опубликованы в сборнике зарубежной конференции;

Апробация работы

Материалы исследования были представлены и обсуждены на следующих конференциях:

European Society of Human Reproduction and Embryology 37th Annual meeting, 26 июня-1 июля 2021, «Uterine cavity in patients with repeated implantation failure (RIF) and before the first in vitro fertilization (IVF) program.

European Society of Human Reproduction and Embryology 38th Annual meeting, 3-6 июль 2022, постерный доклад «P-373 T657C SYCP3 mutation increases the risk of recurrent miscarriage: a meta-analysis»

ХIII Международный конгресс КАРМ «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее» 5-6 ноября 2021 года Современные парадигмы исследования эндометрия в программах ВРТ

Симпозиум КАРМ «Инфекции в репродуктивной медицине» 3 июня 2023 года «Влияние инфекционных факторов на бесплодие и RIF».

Награды

1. Призер конкурса «Fertility award» 3 место, направленного на поддержку и развития инновации в области репродуктивной медицины 2022г., Анталия, Турция

2. Призер конкурса «Fertility award» 2 место, направленного на поддержку и развития инновации в области репродуктивной медицины, 2023 г., Канны, Франция

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 100 страницах, в структуре содержит введение, 3 раздела основных глав, заключение в котором изложены основные выводы, практические рекомендаций и список использованной литературы. В диссертации 146 литературных источников, 10 диаграмм, 25 таблиц и 17 рисунков.