

Асқар Еңлік

8D10103 – Медицина білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін ізденуге ұсынылған

«ҚРТ сәтсіздіктері және бедеулігі бар әйелдердегі созылмалы эндометриттің кешенді диагностикасы және емдеу әдістерін эндометридегі иммуногистохимиялық маркерлерді зерттеу арқылы оңтайландыру» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

АНДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі:

Бедеулік маңызды медициналық және әлеуметтік маңызды мәселе болып табылады. Бедеулікті дәлелді медицина принциптеріне сүйене отырып емдеу, сексуалды және репродуктивті денсаулықтың маңызды бөлігі болып табылады.

Бедеулік қоғам және денсаулық үшін экономикалық және психикалық тұрғыдан қиыншылықтар тудыратыны сөзсіз екені дәлелденген. Біріккен ұлттар ұйымының (БҰҰ) анықтамасы бойынша бедеулік- бұл 12 ай ретті жыныстық қатынас барысында, жүктіліктің болмауымен сипатталатын, әйел немесе ер адамның репродуктивті жүйесіндегі патологиялық жағдай болып табылады. [1]. Статистикаға сәйкес, бедеулік әлемдегі халықтың көптеген бөлігін қамтитыны айтылған, болжаммен әр алтыншы адам өмірінде бұл патологиялық жағдаймен бетпе бет келеді екен, бұл көрсеткіш сапалы және қолжетімді бедеулікті емдеу әдістерінің қажеттілігін көрсетеді. Халықтың болжаммен 17,5% бедеулікпен зардап шегеді [2]. Ерлердің репродуктивті жүйесінде бедеулік шәуеттің лақтырылу дисфункциясынан, сперматозоидтың аз мөлшерде болуы немесе мүлде болмауы, қозғалысының бұзылыстарынан болады. Әйелдің репродуктивті жүйесіндегі бедеуліктің басты себептері: аналық бездің, жатырдың, жатыр түтіктерінің және эндокринді жүйенің бірқатар аномалиялары болып саналады. Біріншілік бедеуліктің жалпы таралуы 9,6%, екіншілік бедеулік 6,5% құрайды [2]. Қазақстанда шамамен ерлі-зайыптылардың 15-17% бедеуліктен зардап шегеді. Оның ішінде 50-60% әйелдер бедеулігі құрайды. Диспансерлік есепте 26 000 әйел «бедеулік» диагнозымен есепте тұрады[3]. ҚРТ бағдарламасының сәтті өтуі науқастың жасына, жыныс жасушаларының сапасына, науқасты овариалды стимуляцияға дайындау көрсеткіштеріне, эндометридің имплантациялық потенциалына және денсаулыққа әсер ететін басқа факторларға да байланысты. ESHRE нұсқаулықтарына сәйкес дені сау баланы дүниеге әкелу үшін кемінде 3 ҚРТ бағдарламасы жасалынуы қажет делінген. Сәтсіздіктердің негізгі себептеріне эмбрион және эндометриялық факторлар жатады (созылмалы эндометрит және онымен байланысты эндометридің асқынулары)[4].

Жатырлық фактор ЭКҰ бағдарламаларындағы сәтсіздіктердің себептерінің ішінде маңызды рөл атқарады. Соңғы жылдары созылмалы эндометриттің бедеулік және жүктіліктің үзілуінің, ЭКҰ бағдарламасының сәтсіздіктерінің себебі болуы мүмкін болғандықтан, бұл патологияға деген қызығушылық артуда [5,6].

Әртүрлі диагностикалық әдістердің қолдануымен жасалған бірқатар зерттеулер нәтижесіне сүйенетін болсақ, созылмалы эндометриттің бедеулігі бар әйелдерде жалпы таралуы 2,8 ден 86,5% құрайды [11-13].

Қитауа және авторлардың (2018) мәліметі бойынша, созылмалы эндометрит ЭКҰ бағдарламасында 22% науқастарда, себебі белгісіз бедеулігі бар науқастардың 14% және 23,6% бірінші триместрде жүктілігі үзілген науқастарда кездесетіні анықталған [14]. Созылмалы эндометрит диагнозы қойылған науқастардың анамнезінде бедеуліктің кездесуі 60%-ды құрайды (22,1% — біріншілік, 36,5% — екіншілік), 80%-да қайталамалы имплантация сәтсіздігі кездескен. [15-17]. Көптеген зерттеулер

қоырытындысына сәйкес, жүктілікті көтералмаушылықтың 47,4—52,1% себебі дәлелденген созылмалы эндометрит екені нақтыланған [18-21].

Созылмалы эндометрит көптеген шешілмеген мәселелері бар күрделі патологиялық жағдай болып табылады. Бүгінгі күнге дейін созылмалы эндометритті диагностикалау және емдеу бойынша нақты ұсыныстар мен протоколдар анықталмаған. [11].

Репродуктивті медицина саласындағы көптеген жетістіктерге карамастан, ұзақ уақыт бойы бедеуліктің эндометриялық факторды елемеді. 2010 жылға дейін барлық негізгі зерттеулер эмбриондардың сапасын зерттеуге бағытталған. Соңғы онжылдықта эндометридың имплантациялық факторлары бойынша белсенді зерттеулер басталды.

Эмбриология және эмбриондарды тасымалдау технологиясы соңғы 30 жылда айтарлықтай жақсарғанымен, бүкіл әлемде ЭКҰ сәттілігі төмен болып қала береді, қазіргі таңда ЭКҰ бағдарламасынан кейінгі туу көрсеткіші бар болғаны 25-30% құрайды.

Жоғарыда аталған өзекті мәселелер, созылмалы эндометриті және ҚРТ бағдарламаларының қайталанатын сәтсіздіктері бар науқастарда созылмалы эндометриттің айқындылық дәрежесін және эндометридің имплантациялық потенциалының дайындығын анықтау мақсатында эндометриді кешенді зерттеу қажеттілігін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты: эндометриялық иммуногистохимияны зерттеу негізінде ҚРТ бағдарламаларында қайталанатын сәтсіздікке ұшыраған науқастарда созылмалы эндометриттің кешенді диагностикасы мен емдеуін әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Клиникалық, зертханалық және диагностикалық мәліметтерді ескере отырып, созылмалы эндометриті бар әйелдерде қосымша репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламасының нәтижелерін талдау.
2. Қабыну маркерлерінің (CD138+, CD20+, CD8+) және имплантация факторларының (интегрин альфа-V/бета-3 (CD61), лейкозды тежеу факторы (LIF) және эндометрий эпителийіндегі пиноподиялардың) «имплантация терезесі» кезеңіне назар аударып отырып диагностикалық мәнін анықтау.
3. Бедеулігі бар әйелдерде созылмалы эндометриттің диагностикалық алгоритмін және кешенді емін оңтайландыру және ғылыми негіздеу.
4. Созылмалы эндометрит диагностикасының және кешенді емінің клиникалық тиімділігін бағалау.

Зерттеудің әдістері: Зерттеудің дизайны-Екібағытты когорттық зерттеу.

Зерттеудің объектісі: бедеулігі және қосымша репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларының сәтсіздігі және созылмалы эндометриті бар репродуктивті жастағы әйелдер

Зерттеудің нысаны: бедеулігі және қосымша репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларының сәтсіздігі және созылмалы эндометриті бар репродуктивті жастағы әйелдердің эндометриі

Негізгі қорғауға шығарылған қағидалар:

1. Созылмалы эндометрит (эндометриалды фактор)-қосымша репродуктивті технологиялар бағдарламаларындағы сәтсіздіктердің бірден бір себебі болып табылады. Эндометридің созылмалы қабынуы, қабыну цитокиндерінің көп мөлшерде бөлінуін

тудырады, бұл өз кезегінде «имплантациялық терезе» кезінде эндометридің рецептивтілігін анықтайтын сигналды молекулалар экспрессиясын төмендетеді.

2. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометрит диагнозын нақтылау үшін, иммуногистохимиялық жолмен CD138+, CD20+, CD8+ қабыну маркерлерін анықтау диагностикалық маңызды болып табылады.

3. «Имплантациялық терезе» кезінде эндометридің рецептивтілігін анықтайтын сигналды молекулалар экспрессиясын анықтау, жоғары сападағы, ерітілген жалғыз эмбрионды жатырға тасымалдау уақытын нақтылау үшін маңызды болжамды критерий болып табылады.

4. Созылмалы эндометритті емдеу барысында жатырға ультрадыбысты кавитация емдік шарасын жүргізу, ҚРТ бағдарламаларының нәтижелілігін арттырып, клиникалық жүктілік және take home baby rate көрсеткіштерін жоғарлатады.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Қазақстанда алғаш рет бедеулігі және қосымша репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометриттің диагностика және емдеу бойынша ғылыми негізделген оңтайландырылған схемасы әзірленді.
2. Қазақстанда алғаш рет ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдерде созылмалы эндометриттің кешенді диагностикасын жүргізілді: эндометриялық биопсиямен гистероскопиялық зерттеу, патоморфологиялық зерттеумен қатар, эндометридегі иммундық қабыну реакцияларының жасушаларын CD138+, CD20+, CD8+ зерттеу.
3. Қазақстанда алғаш рет ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі және созылмалы эндометриті бар әйелдерде «имплантациялық терезе кезінде» эндометрий рецептивтілігінің сигналды молекулалары (LIF, пиноподия және эстрадиола мен прогестерона рецепторлары) зерттелді.
4. Сонымен қатар алғаш рет ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі және созылмалы эндометриті бар әйелдерде жасушалық адгезия молекуласы - интегрин alpha-V/beta-3 (CD61) және оның имплантация процесіндегі рөлі зерттелді.

Практикалық және теориялық маңыздылықтары:

1. Жүргізілген зерттеу негізінде ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометритті диагностикалау және емдеу шараларын жүргізу бойынша жаңа схема жасалынды, бұл схема жүктілік және бала туу көрсеткіштерін арттырды.
2. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометритті диагностикалау және емдеудің ғылыми дәлелденген жаңа схемасы жасалынды.
3. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометритті диагностикалау схемасы жасалынып, енгізілді.
4. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометритті емдеу схемасы жасалынып, енгізілді.
5. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар әйелдердегі созылмалы эндометритті диагностикалау және емдеу схемасы бойынша авторлық куәлік алынды.

Автордың жеке үлесі: зерттеудің теориялық және әдіснамалық бағдарламасын әзірлеу, зерттеуді ұйымдастыру және жүргізу, зерттеу жұмыстарының барлық кезеңдеріне тікелей қатысу, деректерді статистикалық өңдеу, диссертацияның бөлімдерін жазу, нәтижелерді түсіндіру және талқылау, қорғауға ұсынылған қағидаларды тұжырымдау, сонымен қатар қорытындылар мен практикалық ұсыныстарды дайындау.

Қорытындылар:

1. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар науқастарда гинекологиялық анамнез жыныс мүшелерінің қабыну аурулары 58.5%, эндометриялық және жатыр мойны каналының полиптері 28.7%, әртүрлі локализацияның эндометриозы 17.4%, миома 10% және аналық без кисталарымен 13% асқынған. Зерттелінген топтардағы науқастардың анамнезі мерзімінен бұрын босану, дамымайтын және жатырдан тыс жүктілік, өздігінен түсік түсіру және медициналық түсік түсірумен асқынған.
2. ҚРТ бағдарламаларының сәтсіздігі бар науқастарда қабыну маркерлерінің мөлшері CD 138+ 10 есе, CD20+ 8,5 есе, CD8+ 4 есеге жоғарылаған. Эндометрияның морфологиялық зерттеуі барысында «имплантация терезесі» кезінде пиноподиялар санының 3 есеге дейін төмендеуі анықталды. «Имплантация терезесі» кезінде сигналды молекулалар көрсеткіші де 3 есеге төмендеді- LIF, строма мен бездердегі эстрадиол рецепторларының экспрессиясы және интегрин α -V/beta-3 ($p < 0,05$).
3. Көрсетілген созылмалы эндометриттің кешенді емі, қабыну процесін толығымен жойып, «имплантация терезесі» кезінде эндометридің рецептивтілік көрсеткішін ұлғайтты. LIF экспрессиясының деңгейі ($3,59 \pm 1,53$ және $8,05 \pm 1,172$), строма ($139,7 \pm 41,4$ және $220,7 \pm 58,8$) мен бездердегі ($151,9 \pm 63,5$ и $258 \pm 31,7$), эстрадиол рецепторларының экспрессия деңгейі, строма ($131,7 \pm 52,8$ и $253,9 \pm 35,7$) және бездердегі ($111,1 \pm 70,8$ және $195,0 \pm 64,2$), интегрин α V β 3 ($1,17 \pm 0,55$ и $3,63 \pm 0,52$) ($p < 0,05$) деңгейі айтарлықтай жоғарлады.
4. Емнің тиімділігі клиникалық жүктіліктің жиілігіне және олардың нәтижелеріне сәйкес Гарднер ≥ 4 АВ бойынша морфологиялық сапасы жоғары жалғыз еріген эмбрионды ауыстырғаннан кейін бағаланды. Бір трансфердегі клиникалық жүктіліктің жиілігі стандартты антибиотикалық терапия тобымен салыстырғанда жатыр қуысының ультрадыбыстық кавитациясымен біріктірілген антибиотикалық терапия тобында 1,5 есе жоғары болды (68,6% қарсы 48%; $p < 0,001$.) Тиісінше, тірі туылғандар көрсеткіші негізгі топта 1,6 есе жоғары болды (60,8% қарсы 38%; $p = 0,002$). Созылмалы эндометриттен туындаған репродуктивті бұзылулары бар әйелдерге эндометрияның қабыну процестерін емдеудің кешенді тәсілі ұсынылуы мүмкін.

Диссертация тақырыбы бойынша басып шығарылған ғылыми мақалалар тізімі:

Диссертация тақырыбы бойынша 7 ғылыми мақала басып шығарылды:

1 ғылыми мақала Scopus CiteScore 3.2 басылымында, «Акушерство и гинекология»

1 ғылыми мақала Web of science Core collection басылымында «Проблемы репродукции»

3 ғылыми мақала, БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарында

2 мақала Халықаралық конференция жинақтарында

Диссертация тақырыбы бойынша апробация:

Зерттеу материалдары төменгі конференцияларды келтірілді және талқыланды:

European Society of Human Reproduction and Embryology 37th Annual meeting, 26 маусым-1 шілде 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 шілде 2022, постерлі баяндама «P-373 T657C SYCP3 mutation increases the risk of recurrent miscarriage: a meta-analysis»

XIII ҚРМА Халықаралық конгресі «Бедеулікті емдеудің заманауи әдістері. ҚРТ: Қазіргі және Болашақта» 5-6 қараша 2021 жыл «ҚРТ бағдарламаларында эндометриді зерттеудің заманауи парадигмалары»

ҚРМА Симпозиумы «Репродуктивті медицинадағы жұқпалы аурулар» 3 маусым 2023 жыл «Жұқпалы аурулардың бедеулікке және RIF-ке әсері».

Марапаттары:

1. «Fertility award» байқауының жеңімпазы, 3 орын, байқау бедеулікті емдеудегі заманауи инновациялық әдістерді қолдауға бағытталған 2022ж., Анталия, Түркия
2. «Fertility award» байқауының жеңімпазы, 2 орын, байқау бедеулікті емдеудегі заманауи инновациялық әдістерді қолдауға бағытталған 2023ж Каны, Франция

Диссертацияның көлемі мен құрылымы.

Диссертациялық жұмыс 100 бетте баяндалған, құрылымында кіріспе, негізгі тараулардың 3 бөлімі, қорытынды мен негізгі тұжырымдар, практикалық ұсыныстар және пайдаланылған әдебиеттер тізімі көрсетілген. Диссертацияда 146 әдеби дереккөз бар, 10 диаграмма, 25 кесте және 17 сурет бар.