

## Причины неудач ЭКО (обзор литературы)

К.м.н. Э.В. ВАРТАНЯН<sup>1</sup>, к.м.н. И.В. АЙЗИКОВИЧ<sup>2</sup>, д.м.н. А.Р. АНТОНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО Клиника ВРТ — «Дети из пробирки», Москва; <sup>2</sup>ЗАО Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск; <sup>3</sup>НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Рассматриваются вопросы корреляции гормональных изменений и состояния эндометрия у женщин с неудачными попытками ВРТ. Особое внимание уделяется прогностическому значению этих изменений. Делается вывод о необходимости продолжения дальнейших исследований в этом направлении с позиции мультидисциплинарного подхода.

**Ключевые слова:** бесплодие, гормоны, эндометрий, вспомогательные репродуктивные технологии.

Повышение эффективности методов ВРТ является актуальной задачей современной репродуктологии [35]. В связи с этим усилия многих специалистов, занятых лечением бесплодия методом ВРТ, направлены на разработку мероприятий, способных повысить его эффективность. Это в свою очередь требует оценки влияния различных факторов: полноты обследования выполняемых процедур и манипуляций — как на исход каждого из этапов метода ВРТ, так и на его результаты в целом.

Одним из определяющих факторов эффективности ВРТ является овариальный резерв [1]. Методы оценки овариального резерва позволяют делать вывод о перспективах овариальной стимуляции у конкретной пациентки и могут быть полезными при выборе конкретной процедуры и дальнейших перспектив лечения, правильном выборе схемы овариальной стимуляции и количестве препаратов человеческого менопаузального гонадотропина или фолликуломимулирующего гормона (ФСГ), необходимых для адекватного ответа.

Наиболее распространенным методом является измерение базального уровня ФСГ, определяемого на 3–4-й день менструального цикла. Однако в настоящее время прогностическое значение этого исследования, хотя и отражающего количество и качество ооцитов, считается малоинформативным [17]. Предложены различные прогностические модели, учитывающие наряду с уровнем ФСГ возраст пациентки [14], измерение на 3-й день менструального цикла уровня сывороточного эстрadiола, ингибина В, сонографически определяемого количества овариальных фолликулов. Однако эти маркеры также не отличаются высокой информативностью в прогнозировании успешной имплантации.

Содержание половых стероидов, уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) мало отражают изменения, связанные с уменьшением числа оставшихся в яичнике фолликулов (овариальный резерв), и не могут быть использованы для прогноза вероятности наступления беременности при ВРТ. Сниженный уровень ЛГ на 3–8-й или 19–21-й день менструального

цикла у женщин моложе 40 лет с нормальной овариальной функцией не является параметром, прогнозирующим овариальный запас и возможное наступление беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) [10].

Однако высокое соотношение уровня ФСГ и концентрации ЛГ на 3-й день менструального цикла можно использовать в качестве маркера слабой овариальной реакции. В норме до наступления менструации оно равно 3,5–6,5 и 4,9–9,0 МЕ/л соответственно [26].

У пациенток программы ЭКО в отличие от практически здоровых женщин имеются существенные отклонения, которые выражаются в снижении концентрации эстрadiола в периовуляторный период, а также продукции прогестерона в лютеиновую fazу цикла, в уменьшении уровня тестостерона в течение всего менструального цикла. Все это является указанием на сниженную стероидогенную активность яичников.

Повышение концентрации прогестерона в течение ранней секреторной фазы ответственно за экспрессию белков, многие из которых являются критическими для нормальной имплантации [37]. Это влияние может быть как прямым (через рецепторы прогестерона в эпителиоцитах), так и косвенным (стимуляцией стромальных факторов), что в свою очередь стимулирует определенные эпителиальные генные структуры [21].

Нормальное секреторное развитие и созревание эндометрия зависят от комбинированного действия эстрогенов и прогестерона [36]. Дефицит, избыток или временной дисбаланс каждого из гормонов могут нарушать морфологию эндометрия [9]. Эстрadiол является главным медиатором пролиферативных изменений в эндометрии [1]. Известно, что полноценная секреторная трансформация эндометрия женщины возможна только после адекватной гормональной подготовки эндометрия эстрогенами [15, 18, 24].

<sup>1</sup>E-mail: Emma-vartanyan@mail.ru

Установлено, что для полноценной пролиферации эндометрия в течение фолликулярной фазы нормального менструального цикла необходима концентрация эстрadiола в периферической крови в пределах 200–400 пг/мл при одновременном содержании прогестерона не более 4 нг/мл. Нормальная имплантация возможна при концентрации эстрadiола 50–100 пг/мл в сыворотке крови [34].

Отмечается, что низкий уровень эстрadiола в сыворотке крови (<200 пмоль/л) на 3-й день менструального цикла — хороший прогностический фактор для успешной имплантации в цикле ЭКО. В то же время есть сообщения, что базальный уровень эстрadiола не был значимым показателем овариальной реакции на возбуждение и не коррелировал с результатом ЭКО [19].

Имплантация возможна лишь в течение ограниченного периода «окна имплантации», охватывающего период от 48 до 72 ч нормального менструального цикла, при условии приобретения эндометрием соответствующего морфологического и функционального состояния, инициированного овариальными стероидными гормонами [1]. Состояние эндометрия в период «имплантационного окна» интенсивно изучается. Научные исследования в этом направлении охватывают области иммунологии, биохимии, молекулярной биологии и молекулярной генетики. Результаты проведенных исследований зачастую противоречивы, однако без сомнения свидетельствуют о том, что сложнейший процесс имплантации регулируется стероидными гормонами: эстрогенами и прогестероном [28].

Только подготовленный циклическим стероидным воздействием эндометрий готов к приему blastoциты и восприятию ее гуморальных сигналов [27].

Уровень эстрadiола в периферической крови не всегда может являться прогностическим фактором в отношении успеха имплантации [32], хотя корреляция между толщиной эндометрия и серологическим уровнем эстрadiола отмечается как в естественных, так и в стимулируемых циклах. Несмотря на то что зависимость роста эндометрия от эстрогенов несомненна, следует сказать, что концентрация эстрadiола сыворотки не коррелирует с толщиной эндометрия в позднюю фазу пролиферации. Известно также, что утолщение эндометрия больше зависит от времени воздействия эстрadiола, чем от его концентрации в плазме [7].

Адекватная последовательность воздействия факторов роста, цитокинов, медиаторов липидов, факторов транскрипции и других, регулируемых стероидными гормонами, играет важную роль в подготовке эндометрия к имплантации [13].

Хотя внутриматочная биопсия и гистологическое исследование, безусловно, являются «золотым стандартом» для определения дефектов лuteиновой фазы

и периода наилучшей восприимчивости эндометрия, инвазивность исследования составляет значительный его недостаток. Вследствие этого не прекращаются попытки выделения иных маркерных признаков восприимчивости эндометрия. Рассмотрим их подробнее.

Показано, что уровень сывороточного эстрadiола и прогестерона в середине лuteиновой фазы не различается в группах с экспрессией эндометриальных маркеров имплантации и без таковых, равно как в группах с ростом или отсутствием роста пиноподий. Считается, что в отличие от прогестерона эстрогены влияют на имплантацию опосредованно. Влияние эстрогенов на процесс имплантации носит пермиссионный, а не эссенциальный характер, тогда как прямое действие оказывают локальные, регулируемые ими факторы — цитокины, молекулы адгезии, факторы роста [15].

Отмечено, что уровень эстрadiола определяет не зрелость эндометрия, а активность гранулезных клеток. Зрелость же эндометрия связана с генетически определенным развитием эстрогеновых рецепторов, что объясняет различную степень зрелости эндометрия при одинаковом количестве эстрогенов [18].

Не обнаружено прямой корреляционной зависимости между содержанием эстрadiола, прогестерона, соотношением эстрadiол/прогестерон, ЛГ/ФСГ и гистологической картиной эндометрия. Идентичные показатели содержания гормонов, гиперплазия базального слоя эндометрия, полипы свидетельствуют о том, что существует многообразие в настоящее время до конца не изученных факторов, влияющих на морфологические изменения эндометрия [34]. Возможно, это является особенностью рецепции эндометрия у пациенток с бесплодием, изменением содержания циклических нуклеотидов, особенностью клеточного иммунитета в слизистой тела матки, на что указывают исследования последних лет [20]. Из полученных данных ясно, что для исследования и синхронизации эндометриальной среды имплантации, вероятно, предпочтительнее определение ее морфологических маркеров путем световой и электронной микроскопии образцов эндометрия.

Проблеме нарушений функции щитовидной железы у женщин, страдающих бесплодием, в последние годы уделяют большое внимание учёные и клиницисты [12]. Репродуктивная система женщины представляет собой совокупность взаимосвязанных структурных элементов: гипоталамуса, гипофиза, яичников, органов-мишеней и других эндокринных желез, обеспечивающих реализацию генеративной функции. Щитовидная железа — важнейшее звено нейроэндокринной системы, оказывающее существенное влияние на репродуктивную функцию. Тесная связь гипоталамо-гипофизарно-гонадальной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем осуществляется благодаря наличию общих центральных

механизмов регуляции [3]. Так, распространенность нарушений функции щитовидной железы, выявленных при обследовании женщин, обращающихся в клиники диагностики и лечения бесплодия, колеблется от 2,5 до 38,3% [23]. В структуре тиреоидных нарушений у бесплодных женщин преобладает гипотиреоз, при этом его частота значительно варьирует, достигая, по некоторым данным, 78,4% [2]. Чаще всего манифестный гипотиреоз связан с овуляторной дисфункцией, в то время как при субклиническом гипотиреозе овуляция и оплодотворение могут быть не нарушены, однако повышен риск невынашивания беременности, особенно у женщин с антитиреоидными антителами [38]. Соответственно, отмечается негативное влияние патологии щитовидной железы и на эффективность ВРТ [8].

Результаты недавних исследований показали, что уровень тиреотропного гормона значительно выше у женщин с низким качеством ооцитов и неудавшимися попытками программ ЭКО [16]. Уровень ТТГ является одним из показателей прогноза эффективности ВРТ и свидетельствует о важной роли тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов [2]. Также отмечена высокая частота носительства антител к тиреотропному гормону (АТТГ) у женщин с неудавшимися попытками ВРТ [2]. При этом АТТГ при эутиреоидном состоянии может быть независимым объективным маркером неудачи в программах ЭКО.

Важным гонадотропным гормоном, повышение концентрации которого в крови может привести к возникновению эндокринного бесплодия, является пролактин. В связи с широким внедрением методов ВРТ в клиническую практику нередко возникают проблемы при проведении стимуляции суперовуляции у пациенток с гиперпролактинемией. Исходя из результатов, полученных при обследовании данного контингента пациенток, представляется, что при подготовке к ЭКО следует учитывать характер гиперпролактинемии (функциональная или органическая) и соблюдать сроки терапии до наступления беременности [4].

Помимо гонадотропных гормонов функция яичников связана с гормонами надпочечников, которые образуются под влиянием АКТГ. При наличии генетически обусловленных дефектов ферментных систем в надпочечниках наблюдаются снижение синтеза кортизола и компенсаторное повышение АКТГ с последующим увеличением продукции андрогенов, синтез которых не нарушен. Такое состояние может иметь место, например при адреногенитальном синдроме. В результате надпочечниковой гиперандrogenии происходит подавление функции яичников с развитием различных форм нарушений менструального цикла на фоне ановуляции [2].

В литературе [17] отрицательное влияние повышенного уровня кортизола и пролактина на частоту наступления беременности в программах ВРТ ассо-

циируется с ухудшением психоэмоционального состояния (тревога, депрессия) [17].

Выявлено наличие положительной корреляции между концентрацией эстрadiола сыворотки крови и величиной кровотока в эндометрии, однако при увеличении концентрации прогестерона указанная корреляция исчезает. Без эстрогенов, вырабатываемых яичниками, маточные артерии имеют высокую степень сосудистого сопротивления. Прогестерон противодействует сосудорасширяющему действию эстрогенов на матку. Чем выше соотношение эстрadiол/прогестерон, тем большее количество крови проходит через сосудистую сеть матки.

В последние десятилетия для точной оценки диагностики внутриматочной патологии используется УЗИ — неинвазивный, легко выполнимый, информативный, высокочувствительный метод скринингового обследования пациенток, позволяющий оценить количественные и качественные характеристики срединного М-эха, которое отражает состояние эндометрия. Трансвагинальное УЗИ является универсальным методом для выявления заболеваний матки и патологии эндометрия [11].

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. Значения толщины эндометрия менее 7 мм большинством исследователей оцениваются как субоптимальные в отношении дальнейшего развития беременности, а толщина эндометрия менее 6 мм в большинстве случаев не сочетается с условиями, необходимыми для успешной имплантации эмбриона. При этом толщина эндометрия более 9–10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации [5]. Однако в других аналогичных исследованиях подобной зависимости не выявлено. Замена гистологического исследования эндометрия в оценке лuteиновой фазы менструального цикла ультразвуковым измерением толщины эндометрия маловероятна, в то же время ультразвуковые показатели структуры эндометрия коррелируют с его гистологической фазностью [11]. Таким образом, вопрос о минимально возможной для наступления беременности толщине эндометрия требует дальнейших исследований.

Трехслойная структура эндометрия и наличие кровотока в маточных артериях в конце диастолы, определяемые при УЗИ матки в периовуляторный период, являются наиболее важными прогностическими (но статистически недостоверными) критериями наступления зачатия.

Ряд авторов [31] предприняли попытки связать допплерометрические характеристики кровотока с эффективностью ВРТ, мотивируя это тем, что особенности васкуляризации эндометрия в день пере-

носа эмбрионов при проведении ЭКО существенно влияют на способность женщины к зачатию. Однако данное мнение неоднозначно. Так, в ряде исследований [31] отмечалось отсутствие корреляции вакуляризации эндометрия с частотой наступления беременности.

В связи с удобством и доступностью УЗИ проводились многочисленные исследования [11] по применению этого метода для оценки состояния эндометрия. Однако ряд авторов [39] отмечают его низкое прогностическое значение.

Таким образом, можно предположить, что известные ультразвуковые параметры эндометрия являются скорее пермиссивным фактором, так же как и уровень половых стероидов. Их совокупность предрасполагает к наступлению беременности, если превышает определенные пороговые значения, но их абсолютная величина самостоятельно не влияет на окончательный результат.

Менструальная дисфункция, формирование поликистозных яичников, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие, невынашивание беременности, гестозы, гипотрофии плода, высокая частота оперативных родов — неполный список нарушений репродуктивного здоровья женщин с ожирением [6, 22, 25, 29, 30].

Влияние ожирения на частоту наступления беременности при ВРТ в настоящее время неоднозначно расценивается разными авторами. Ряд исследователей [24] указывают на уменьшение частоты наступления беременности у лиц с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным показателем индекса массы тела (ИМТ). Однако другие авторы [25] не нашли такой закономерности, отмечая худший ответ на стимуляцию у пациенток с повышенным ИМТ [25]. Есть мнение, что затруднение имплантации в циклах ЭКО у женщин с высоким ИМТ является следствием худшего качества ооцитов, вместе с тем результаты проведенных исследований не позволяют утверждать это категорически, и влияние ожирения на качество ооцита остается одним из самых спорных вопросов в репродуктивной медицине [33]. Ряд авторов [29, 33] указывают также на возможность негативного влияния ожирения на функциональное состояние эндометрия и считают необходимым продолжение исследования в этой области, предполагая возможность иных механизмов повреждающего влияния данного фактора.

Таким образом, оценка состояния репродуктивной и соматической систем, правильный подход к терапии являются актуальной задачей современной гинекологии, требующей дальнейших исследований и мультидисциплинарного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алиева К.У., Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю. и др. Новые возможности подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Вестн новых мед технол 2007;3:6—8.
- Бондаренко Л.И., Иващенко Е.В., Красовская А.В. Эндокринное бесплодие. Медицинские аспекты здоровья женщины 2007;4:16.
- Гильязутдинов И.А., Гильязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. М: МЕДпресс-информ 2006;416.
- Дуринян Э.Р. Гонадотропины в клинике бесплодия. В кн.: Клиническая гинекология. Под ред. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2007;241—249.
- Корсак В.С., Забелкина О.В., Исакова Э.В. и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. Пробл репрод 2005;2:39—42.
- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Consilium Medicum 2007;2:26—29.
- Майоров М.В. Эстрогены — старые приятели и новые знакомые. Провизор 2005;5:27—30.
- Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины. Consilium Medicum 2006;8:46.
- Серебренникова К.Г., Чумакова Н.В., Меняшева В.Ф., Самойлов С.В. Принципы терапии патологий эндометрия у пациенток с бесплодием. В кн.: Клиническая гинекология. Под ред. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2007;249—268.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М: МЕДпресс-информ 2006;528.
- Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. Reprod Biol Endocrinol 2006;4:56.
- Bellver J., Soares S.R., Álvarez C. et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. Human Reprod 2008;23:278—284.
- Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART). Gynecol Obstet Fertil 2007;35:6:570—575.
- Cabrera R.A., Stadtmauer L., Mayer J.F. et al. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2005;83:42—48.
- Carroll J.S., Brown M. Estrogen receptor target gene: an evolving concept. Mol Endocrinol 2006;20:8:1707—1714.
- Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2006;107:2:Pt 1:337—341.
- Damti O.B., Sarid O., Sheiner E. et al. Stress and distress in infertility among women. Harefuah 2008;147:256—260.
- Ellmann S., Sticht H., Thiel F. et al. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. Cell Mol Life Sci 2009;66:15:2405—2426.
- Friedler S., Zimerman A., Schachter M. et al. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. Fertil Steril 2005;83:1:54—60.

20. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Models for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol Reprod* 2010;82:2:235–245.
21. Harduf H., Goldman S., Shalev E. Progesterone receptor A and c-Met mediates spheroids-endometrium attachment. *Reprod Biol Endocr* 2009;16:7:7–14.
22. Ku S.Y., Kim S.D., Jee B.C. et al. Clinical efficacy of body mass index as predictor of in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *J Korean Med Sci* 2006;21:300–303.
23. Lazarus J.H., Premawardhana L.D. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58:449–452.
24. Levens E.D., Skarulis M.C. Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2008;89:1606–1608.
25. Lintsen A.M.E., Pasker-de Jong P.C.M., de Boer E.J. et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human Reprod* 2005;20:7:1867–1875.
26. Liu K.E., Greenblatt E.M. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2008;90:297–301.
27. Makker A., Singh M.M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med Res Rev* 2006;26:6:699–746.
28. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Human Reprod* 2006;21:12:3036–3043.
29. Mc Clamrock H.D. The great weight debate: do elevations in body mass index (BMI) exert a negative extraovarian effect on in vitro fertilization outcome? *Fertil Steril* 2008;89:1609–1610.
30. Megan L., Meike L., Uhler H. et al. Body Mass Index: Impact on IVF Success Appears. *Human Reprod* 2008;23:1835–1839.
31. Ng E.H., Chan C.C., Tang O.S. et al. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006;21:1612–1617.
32. Rama Raju G.A., Shashi Kumari G., Krishna K.M. et al. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:3:160–164.
33. Robker R.L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology* 2008;15:115–121.
34. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin Reprod Med* 2007;25:6:437–444.
35. Smallwood G.H., Meador M.L., Lenihan J.P. et al. Эффективность и безопасность трансдермальной контрацептивной системы. *Репродуктивное здоровье женщины* 2005;2:35–36.
36. Strowitzki T., Germeyer A., Popovici R., von Wolff M. The human endometrium as a fertility determining factor. *Hum Reprod Update* 2006;12:5:617–630.
37. Tamm K., Rööm M., Salumets A., Metsis M. Genes targeted by the estrogen and progesterone receptors in the human endometrial cell lines HECA1 and RL95-2. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:150–154.
38. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203–207.
39. Zhang X., Chen C.H., Confinno E. et al. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005;83:336–340.