



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77448** (13) **U**
(51) МПК
A61B 17/42 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10368	(72) Винахідник(и): Гюльмамедова Ірина Дмитрівна (UA), Парницька Ольга Ігорівна (UA), Ільїн Ігор Євгенійович (UA), Чайка Андрій Володимирович (UA), Носенко Олена Миколаївна (UA), Доценко Ольга Сергіївна (UA), Постолюк Ірина Георгіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.09.2012	(73) Власник(и): ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.02.2013	(74) Представник: Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.02.2013, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ПІДГОТОВКИ ЕНДОМЕТРІЯ ДО ІМПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНІВ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК ІЗ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В АНАМНЕЗІ

(57) Реферат:

Спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі шляхом моделювання штучного менструального циклу з виключенням природного менструального циклу блокуванням гіпофіза та проведенням замісної гормональної терапії препаратами естрадіолу та прогестерону, подальшого виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й та на 8-й дні від початку прийому препарату прогестерону в штучному менструальному циклі, дослідження біопсійного матеріалу з використанням скануючої електронної мікроскопії та визначення терміну формування розвинених рясних ендометріальних піноподій. На 8-10-й день від початку прийому препарату естрадіолу в фазу середньої проліферації ендометрія штучного менструального циклу виконують біопсію ендометрія та подальше гістологічне й імуногістохімічне дослідження взятого біопсійного матеріалу на наявність відхилень структури ендометрія, після чого виконують корекцію виявлених відхилень.

UA 77448 U

Корисна модель належить до медицини, точніше до репродуктології, і може бути використана для відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) при наявності ембріонів гарної якості. Перспективним є застосування запропонованої корисної моделі в програмі селективного переносу одного ембріона та в кріоциклах.

За даними ВООЗ частота безплідних шлюбів складає 10-15 % і не має тенденції до зниження. Частота безплідних шлюбів на території України коливається від 15 до 25 % всіх подружніх пар, що перевищує критичний рівень 15 %, вказаний групою експертів ВООЗ (1993), коли безпліддя виступає як фактор, що значно впливає на демографічні показники в країні та являє собою державну проблему (Л.І. Іванюта, 2004; Юзько О.М. 2011). ДРТ і, зокрема, запліднення *in vitro* (ЗІВ) та перенесення ембріона (ПЕ) в порожнину матки відіграють провідну роль у лікуванні безпліддя. Одним із важливих факторів, що визначають ефективність ЗІВ-ПЕ, є рецептивний потенціал ендометрія: його зрілість і готовність до імплантації ембріона.

Відомий спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі (Nikas G., Aghayanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation?// Reproductive BioMedicine Online. -2002a. - V.4. - P. 18-23), в якому при підготовці ендометрія до імплантації використовують дані про стан ендометріальних піноподій (від грецького "pino" - пити, podes - нога) в природному менструальному циклі (МЦ) як ультраструктурний маркер імплантації ембріонів у людини. Подвійну біопсію та дослідження рецептивності за відомим способом виконують на 19-22-й день природного МЦ, коли виявляють розвинені піноподії. За відомим способом оцінюють також кількість піноподій залежно від того, який відсоток поверхні ендометрія вони займають (більше 50 % - рясні, 20-50 % - помірні, менше 20 % - мізерні).

Недоліком відомого способу підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі є його низька ефективність через розбіжність термінів одержання розвинених рясних піноподій в природному та штучному МЦ.

Відомий вибраний за прототип спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі (Судомо І.О. Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз / Автореф. дис. ... д. мед. н. - Київ.-2006.-52 с), який включає моделювання штучного МЦ з виключенням природного МЦ блокуванням гіпофіза та проведенням замісної гормональної терапії (ЗГТ) препаратами естрадіолу (E_2) та прогестерону (P_4), подальшого виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й та на 8-й дні від початку прийому препарату P_4 в штучному МЦ, дослідження біопсійного матеріалу з використанням скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) і визначення терміну формування розвинених ендометріальних піноподій. В цей термін в штучно створеному циклі виконують ЗІВ-ПЕ за програмою ДРТ.

Недоліком відомого способу-прототипу підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі є його недостатня ефективність через наявність недіагностованих відхилень структури ендометрія.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі шляхом додаткового виявлення та корекції відхилень структури ендометрія забезпечити утворення достатньої кількості рецепторів до E_2 та P_4 , що сприяє формуванню розвинених рясних ендометріальних піноподій, а значить, і досягненню повноцінної якості секреторної фази розвитку ендометрія. При цьому ефективність імплантації ембріона в ендометрій підвищується, оскільки підвищується порівняно з відомим способом-прототипом частота клінічної вагітності на 28,7 % (з 31,8 % до 60,5 %), а частота прогресуючої маткової вагітності - на 35,3 % (з 18,2 % до 53,5 %).

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі, який передбачає моделювання штучного МЦ з виключенням природного МЦ блокуванням гіпофіза та проведенням ЗГТ препаратами E_2 та P_4 , подальшого виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й та на 8-й дні від початку прийому препарату P_4 в штучному МЦ, дослідження біопсійного матеріалу з використанням СЕМ і визначення терміну формування розвинених рясних ендометріальних піноподій.

Новим у створеному способі є те, що на 8-10 день від початку прийому препарату E_2 в фазу середньої проліферації ендометрія штучного МЦ виконують біопсію ендометрія та подальше гістологічне й імуногістохімічне дослідження взятого біопсійного матеріалу на наявність відхилень структури ендометрія, після чого виконують корекцію виявлених відхилень.

Між сукупністю ознак корисної моделі та технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Багатоплідна вагітність є класичним ускладненням ДРТ. Ефективною профілактикою багатопліддя є селективний перенос одного ембріона за програмою ЗТВ-ПЕ в ДРТ. Однак, при цій стратегії ембріотрансферу знижується частота настання вагітності. Для ефективності циклу запліднення при переносі одного ембріона за програмою ЗІВ-ПЕ важливо перенести ембріон з

максимальним імплантаційним потенціалом в момент найбільшої рецептивності ендометрія до імплантації бластоцисти.

Як показано багатьма дослідниками, імплантація настає тільки тоді, коли ендометрій, що знаходиться під певним гормональним впливом, вступає в фазу сприйнятливості до імплантації бластоцисти. Ця фаза досить коротка та повинна збігатися з розвитком ембріона до стадії бластоцисти, визначаючи таким чином короткий інтервал часу, коли можлива імплантація. Період, протягом якого ендометрій залишається рецептивним для нідації ембріона, отримав назву "вікна імплантації" (ВІ). Визначення функціональності та ВІ ендометрія в циклах ДРТ досить складна та суперечлива галузь репродуктивної медицини. На сьогодні не існує однозначного маркера сприйнятливості ендометрія і в природних МЦ.

Виявлено суттєвий розбіг між прогнозованою хронологічною та реальною гістологічною структурою ендометрія (Noyes et al., 1950). Порушенням вважають розбіг в більше 3-х днів між фазою МЦ і морфологічною будовою ендометрія. Точність визначення стану ендометрія може бути підвищена шляхом застосування строгих критеріїв визначення хронологічних параметрів МЦ і біопсії ендометрія для подальшого дослідження одержаного зразка. В природному МЦ точкою відліку для біопсії ендометрія вважають овуляторний пік лютеїнізуючого гормону (ЛН). В циклах ДРТ для виключення природного МЦ блокуванням гіпофіза призначають аналоги гонадотропін рилізінг-гормону (Гн-РГ), які пригнічують ендогенний синтез P_4 . День призначення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну відповідає дню овуляторного піку ЛН в природному МЦ, а день забору ооцитів відповідає дню призначення P_4 в схемі ЗГТ.

Вважається, що в природному МЦ, аппозиція бластоцисти розпочинається приблизно на шостий день після піку ЛН (ЛН+6), а інвазія завершується на ЛН+10 день. Під час ВІ ендометрій секретує білки, які сприймаються ембріоном і сприяють його зростанню та диференціюванню. Найважливішими факторами імплантації є утворення ендометріальних піноподій, експресія молекул адгезії та цитокінів. Під впливом P_4 у секреторній фазі циклу виникають морфологічні якісні зміни епітеліальних клітин ендометрія, відбуваються кардинальні імунологічні зрушення, синтезується величезна кількість молекул, які відіграють критичну роль у процесі імплантації. Одним із найінформативніших маркерів рецептивності ендометрія є піноподії - характерні вибухання апікальної частини епітеліальних клітин. Мембрани цих клітин втрачають мікроворсини та формують гладенькі утворення, які, як було визначено у пацюків, беруть участь у всмоктуванні внутрішньоматкової рідини. Перші ознаки виникнення піноподій - це генералізоване та раптове збільшення клітин, що супроводжується зменшенням мікроворсинок, верхівки яких зливаються, утворюючи цитоплазматичний виріст з ніжною гладенькою поверхнею (піноподії, що розвиваються). Після того, як мікроворсини повністю зникають, ці вирости досягають максимального розміру, займаючи вже всю поверхню клітини. Їх поверхня стає складчастою, нагадуючи квітку або гриб (розвинені піноподії). Ця стадія продовжується не більше 48 годин. Потім вирости зменшуються, поверхня їх зморщується, з'являються верхівки мікроворсин, розмір клітин починає зростати (регресуючі піноподії).

У здорових фертильних жінок репродуктивного віку формування та регрес піноподій тісно пов'язаний з концентрацією сироваткового P_4 , а також зі зниженням експресії рецепторів P_4 в залозах і поверхневому епітелії ендометрія. Піноподії реєструють на апікальній поверхні епітеліальних клітин під час ВІ. Кількість піноподій оцінюють залежно від того, який відсоток поверхні ендометрія вони займають: ясні (більше 50 %), помірні (20-50 %), мізерні (менше 20 %). Ясні розвинені піноподії являються одним з головних маркерів рецептивності ендометрія до імплантації бластоцисти.

Для успішної імплантації ембріона необхідне дотримання декількох умов: нормальне функціонування ендометрія в секреторній фазі МЦ, оптимальний час і нормальна взаємодія ембріона й ендометрія, локальна імуносупресія.

Повноцінність і нормальне функціонування ендометрія в секреторній фазі МЦ можливе тільки при умові повноцінності попередньої фази проліферації. На проліферативні зміни ендометрія в першу чергу впливають E_2 , а для самої секреції важливим є рівень P_4 в крові. Формування піноподій є повністю прогестеронзалежним процесом.

Нормальне функціонування ендометрія та розвиток піноподій порушують патологічні зміни при його захворюваннях: хронічному ендометриті, залозисто-фіброзних поліпах, гіпоплазії та гіперплазії. Особливі труднощі виявлення причин порушення імплантації виникають у випадку залозисто-стромального дисхронозу, коли відсутня відповідність стадії розвитку залоз і строми

ендометрія. Недоліком відомого способу-прототипу є неможливість з'ясувати причину відсутності чи мізерної кількості розвинених піноподій й нормалізувати в подальшому їх кількість.

В запропонованому рішенні на 8-10-й день від початку прийому препарату E2 в фазу середньої проліферації штучного МЦ проводять біопсійний забір зразків тканин ендометрія для гістологічного й імуногістохімічного дослідження. При виявленні відхилень структури ендометрія в фазу проліферації проводять її корекцію. Подальше виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й і на 8-й дні від початку прийому препарату P₄ в штучному МЦ, дослідження біопсійного матеріалу з використанням СЕМ і визначення терміну формування розвинених рясних ендометріальних піноподій проводять тільки після корекції виявленої патології.

Таким чином, за способом, що заявляється, підвищують рецептивність ендометрія до E₂ та P₄, що забезпечує його нормальне функціонування в секреторній фазі МЦ, оптимальний час та нормальну взаємодію бластоцисти й ендометрія. Це приводить до підвищення ефективності імплантації ембріона в ендометрій порівняно з відомим способом-прототипом.

Суттєвими ознаками способу, що заявляється, є:

- проведення забору зразків тканин ендометрія для його дослідження саме на 8-10-й день від початку прийому препарату E₂, бо цей період є верифікованим періодом фази середньої проліферації штучного МЦ;

- виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й і на 8-й дні від початку прийому препарату P₄ в штучному МЦ, бо за даними досліджень (Nikas G, Aghayanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation?// Reproductive BioMedicine Online.-2002a. - Vol. 4. - P. 18-23) розвинені піноподії формуються в 6-8 дні (P₄+6-8) МЦ;

- гістологічне дослідження взятого біопсійного матеріалу проводять для виявлення відхилень структури ендометрія: дисхронозу, гіпо-, гіперплазії, поліпів ендометрія; імуногістохімічне - для визначення в зрізах ендометрія плазматичних клітин, імунопозитивних до синдекану-1 (CD138+) - маркеру хронічного ендометриу.

Порівняльну ефективність заявленого та відомого (прототипу) способів підготовки ендометрія до імплантації ембріонів було вивчено на 65 жінках із неефективними спробами ДРТ в анамнезі. Після отримання інформованої згоди провели комплексне клінічне та лабораторне обстеження всіх пацієнток з невдалими спробами ДРТ при наявності ембріонів гарної якості. Методом рандомізації пацієнтки були розділені на дві групи. Пацієнткам I групи (22 жінки) проводили підготовку ендометрія за відомим способом-прототипом, а II групи (43 жінки) - за способом, що заявляється. Дані проведених досліджень занесені до таблиці.

За результатами проведеного дослідження пацієнтки обох груп не відрізнялись за віком, індексом маси тіла, репродуктивним, гінекологічним і соматичним анамнезом, ендокринним статусом, числом попередніх циклів ДРТ. Відхилення структури ендометрія в фазу середньої проліферації було виявлено у 69,1 % пацієнток II групи. Імуногістохімічний аналіз (присутність CD-138+) підтвердив наявність хронічного ендометриу в 22,5 % пацієнток. При гістологічному дослідженні вогнищеву гіперплазію ендометрія, дефіцит фази проліферації, гіпоплазію ендометрія спостерігали у 34,9 % пацієнток II групи.

Аналіз результатів СЕМ1 на день (P₄+6) показав відсутність піноподій у 63,3 %; та 53,5 % пацієнток I та II групи відповідно (p>0,05). Мізерні піноподії, що розвиваються, вірогідно частіше спостерігали у пацієнток I групи в порівнянні з пацієнтками II групи, у яких застосовували умови пропонованого способу: 18,2 % проти 2,3 % відповідно (p<0,05).

Порівняння ефективності відомого способу-прототипу та способу, що заявляється.

Таблиця

Показники	Групи пацієнток n (%)	
	I, n=22	II, n=43
Результати біопсії ендометрія (E ₂ +8 - E ₂ +10)		
Частота відхилень структури ендометрія в фазу середньої проліферації МЦ		30 (69)
Частота дисхронозу розвитку залоз і строми		10 (23)
Частота хронічного ендометриту		9 (20,5)
Частота поліпів ендометрія		7 (16,3)
Частота дефіциту фази проліферації, гіоплазії ендометрія		15 (34,9)
Частота вогнищевої гіперплазії ендометрія		15 (34,9)
Результати СЕМ1 (P ₄ +6)		
Частота відсутності піноподій	14 (63,3)	23 (53,5)
Частота мізерних піноподій, що розвиваються	4 (18,2)*	1 (2,3)
Частота рясних піноподій, що розвиваються	3 (13,6)*	19 (44,4)
Частота наявності циліарних клітин	9 (40,9)*	7 (16,3)
Результати СЕМ2 (P ₄ +8)		
Частота відсутності піноподій	8 (36,3)*	4 (9,3)
Частота мізерних і помірних піноподій, що розвиваються	4 (18,2)	5 (11,6)
Частота рясних піноподій, що розвиваються, та поодиноких розвинених	2 (9,1)*	17 (39,6)
Частота мізерних і помірних піноподій в стадії регресу	6 (27,3)*	2 (4,65)
Частота рясних піноподій в стадії регресу; поєднання з піноподіями, що розвиваються	2 (9,1)*	15 (34,9)
Частота наявності циліарних клітин	6 (27,3)	8 (18,6)
Результати проведення ДРТ		
Частота настання вагітності	7 (31,8)*	26 (60,5)
Частота біохімічних вагітностей		
- на число жінок в групі	3 (13,6)*	1 (2,3)
- та на число вагітностей	3 (42,8)*	1 (3,8)
Частота самовільних переривань вагітності		
- на число жінок в групі	0	2 (4,65)
- на число вагітностей	0	2 (7,7)
Частота прогресуючих маткових вагітностей		
- на число жінок в групі	4 (18,2)*	23 (53,5)
- та на число вагітностей	4 (56,3)	23 (88,5)

Примітка. * - статистична вірогідність між I та II групами (p<0,05).

Рясні піноподії, що розвиваються, частіше виявляли у пацієнток, яким проводили підготовку ендометрія за пропонованою моделлю: 13,5 % і 44,4 % відповідно (p<0,05). Циліарні клітини, які при виявленні за СЕМ1 є однією з ознак гіперплазії ендометрія, вірогідно рідше спостерігали у пацієнток, яким проводили підготовку за пропонованою моделлю: 40,9 % і 16,3 % відповідно (p<0,05).

Аналіз результатів СЕМ2 на день (P₄+8) показав, що відсутність піноподій вірогідно рідше спостерігали у пацієнток, яким проводили підготовку ендометрія за пропонованою моделлю: 36,3 % і 9,3 % відповідно. Рясні піноподії, що розвиваються, та поодинокі розвинені вірогідно частіше виявляли у пацієнток, яким проводили підготовку ендометрія за пропонованою моделлю: 9,1 % і 39,6 % відповідно (p<0,05). Рясні піноподії в стадії регресу також вірогідно частіше виявляли у пацієнток, яким проводили підготовку ендометрія за пропонованою моделлю (II група), в порівнянні з жінками I групи: 9,1 % і 34,9 % відповідно (p<0,05).

В подальшому, пацієнткам обох груп було проведено цикл ДРТ із урахуванням результатів СЕМ. Частота вагітностей при цьому була вірогідно вищою у пацієнток, яким проводили підготовку ендометрія за пропонованою моделлю: 31,8 % і 60,5 % відповідно (p<0,05). Частота прогресуючих маткових вагітностей також була вищою у пацієнток II групи, ніж у I: 18,2 % і 53,5 % відповідно (p<0,05).

Отже, гістологічна й імуногістохімічна оцінка стану ендометрія середньої проліферативної фази з подальшою корекцією виявлених відхилень перед проведенням СЕМ дозволяє отримати зразки тканини ендометрія з більш однорідними та рясними піноподібними структурами. Запропонована комплексна схема підготовки ендометрія дозволяє вірогідно підвищити частоту настання вагітності після ДРТ.

Пропонований спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі виконують у такий спосіб.

Безплідній пацієнтці із невдалими спробами ДРТ в анамнезі проводять виключення природного МЦ блокуванням гіпофіза агоністом Гн-РГ (препарат Трипторелін 3,75) за відомою методою (Пат. України на корисну модель № 55394, МПК А61В 17/42, опубл. 10.12.2010, бюл. № 23). На тлі виключення функції гіпофіза формують штучний МЦ призначенням ЗГТ. Перша фаза ЗГТ - пероральний прийом препарату Е₂ (Прогінова, Bayer Schering Pharma AG, Німеччина, Дівігель, Orion Corp., Великобританія) від 2 до 6 мг/добу в залежності від динаміки зростання ендометрія впродовж 21 дня. На 8-10 день від початку прийому препарату Е₂ (Е₂+8-10) в фазу середньої проліферації ендометрія в штучному МЦ виконують пайпель-біопсію (пайпель - атравматичний одноразовий інструмент для вакуумного забору зразків ендометрія). Далі виконують гістологічне й імуногістохімічне дослідження взятого біопсійного матеріалу на наявність відхилень структури ендометрія. Гістологічне дослідження препаратів проводять на мікроскопі Olympus AX70 Provis ("Olympus", Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro ("Soft Imaging", ФРН) згідно з рекомендаціями розробника програмного забезпечення. Імуногістохімічний аналіз взятого біопсійного матеріалу для визначення наявності синдекану-1 CD138+ (маркеру хронічного ендометриту) виконують за відомою методою (Пат. України на корисну модель № 53241, МПК G01N 33/53, опубл. 27.09.2010, бюл. № 18). Далі проводять корекцію виявлених за результатами виконаних досліджень відхилень структури ендометрія: дисхронозу, гіпо-, гіперплазії, поліпів ендометрія, хронічного ендометриту за відомими методами (Гюльмамедова І.Д. Диференційований підхід до діагностики та лікування безплідного шлюбу із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Дис. ... д. мед. н. - Донецьк, 2009.-342 с). Після корегування відхилень структури ендометрія на фоні прийому препарату Е₂ призначають препарат Р₄ - мікронізований гестаген (Утрожестан, "Besins-Iscovesco", Франція) по 300 мг двічі на добу з 16-го по 25-й день МЦ (друга фаза ЗГТ). На 6-й та 8-й дні прийому препарату Р₄ (Р₄+6; Р₄+8) методом пайпель-біопсії виконують подвійний забір зразків тканин ендометрія для проведення СЕМ з використанням мікроскопа JEOL Super probe 733 зі збільшенням в 2000 разів виробництва фірми JEOL Ltd. (Японія) та визначають термін формування розвинених рясних ендометріальних піноподій, які є маркерами рецептивності ендометрія до імплантації ембріона.

Ефективність підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі за пропонованим способом підтверджується клінічним прикладом.

Приклад

Пацієнтка С., 39 років, звернулась 29.10.09 до лікаря-репродуктолога зі скаргами на відсутність вагітності протягом 14 років. Екстрагенітальну патологію заперечує; менархе з 12 років; місячне через 28 днів (останні 2 роки через 24-25 днів) по 3-4 дні, регулярне, помірне, безболісне. Статеве життя почала з 18 років. Шлюб перший, зареєстрований. З 1982 р. страждає на хронічний двосторонній аднексит. За місцем проживання лікувалася з приводу уреагатазмової та мікоплазмової інфекції; їй виконано курс гідротубацій; пройшла курс санаторно-курортного лікування. В 1995 р. діагностували лівосторонню позаматкову вагітність, з приводу якої була виконана лапароскопія: лівостороння туботомія, видалення плодового яйця, сальпінгооваріолізис, сальпінгостоматопластика справа. Прооперували також пацієнтку С. в 2004 р., коли шляхом лапароскопії проведено двосторонню сальпінгоектомію. В 2006 р. проведено гістероскопію та роз'єднання внутрішньоматкових синехій. Виявлено морфологічні ознаки гіпоплазії ендометрія. В 2005 р. встановлено діагноз - аденоміоз, вузлова міома матки. Проведено патогенетичне лікування. З 1999 по 2008 рр. в клініках репродуктивної медицини з високим рівнем ембріологічної техніки проведено 8 циклів за програмою ЗІВ-ПЕ в ДРТ. В протоколах отримано від 8 до 14 ооцитів, 2-5 ембріонів гарної якості. Лікування було неефективним.

Дані обстеження в клініці: загальний стан задовільний, інфектологічний та ендокринний статуси - без патології. При оцінці яєчникового резерву: рівень фолікулоstimулюючого гормону на 2-й день МЦ - 5,9 МО/л (в нормі до 8,0 МО/л), число антральних фолікулів в обох яєчниках - 10. За даними УЗД: розміри матки 66×60×68 мм (в нормі 40-75×30-45×45-60), міометрій неоднорідний. На задній стінці виявлено субсерозний вузол з розмірами 46×33 мм; на задній

стінці в ділянці перешийку - інтрамуральний вузол розміром 37 мм, на дні матки - інтрамуральний вузол розміром 23 мм. Товщина ендометрія - 10 мм. В порожнині матки виявлено 2 субмукозні міоматозні вузли розмірами 7,8 мм та 7,0 мм.

Діагноз: безпліддя вторинне, трубний фактор (стан після двосторонньої сальпінгоектомії).
5 Вузова міома матки з наявністю субмукозних міоматозних вузлів. 8 неефективних циклів ДРТ в анамнезі.

В клініці проведено оперативне лікування в 2 етапи: лапароскопія (1 етап), консервативна міомектомія з метропластикою; гістерорезектоскопія (2 етап), міомектомія. Після реабілітаційних заходів призначено курс підготовки ендометрія до імплантації ембріонів за відомим способом-прототипом.
10

Пацієнтці С. із 8 неефективними спробами ДРТ в анамнезі провели виключення природного МЦ блокуванням гіпофіза препаратом Трипторелін 3,75 за відомою методою (Пат. України № 55394, МПК А61В 17/42, опубл. 10.12.2010, бюл. № 23). На тлі виключення функції гіпофіза формували штучний МЦ призначенням ЗГТ: пероральний прийом препарату Е₂ - Прогінова по 6 мг/добу впродовж 21 дня, з наступною перервою на 7 днів. На фоні прийому Е₂ призначали препарат Р₄ - мікронізований гестаген Утрожестан по 300 мг двічі на добу з 16-го по 25-й день МЦ. На 6-й та 8-й день прийому препарату Р₄ (Р₄+6; Р₄+8) методом пайпель-біопсії виконали забір біологічних тканин строми та залоз ендометрія для проведення СЕМ. При СЕМ1 (Р₄+6) виявлено поля відсутності піноподій; поодинокі циліарні клітини. Картина відповідала стану "до початку росту піноподій". При СЕМ2 (Р₄+8) виявлено поля відсутності піноподій; поодинокі циліарні клітини; відсутність позитивної динаміки розвитку піноподіальних структур. За відсутності рясних розвинених піноподій ендометрій пацієнтки С. не є спроможним до імплантації ембріонів в ДРТ. Тому пацієнтці запропонували сурогатне материнство, від якого вона категорично відмовилась. Тоді вирішили провести підготовку ендометрія до імплантації ембріонів за пропонуваним способом.
15
20
25

Пацієнтці С. виключили природний МЦ блокуванням гіпофіза препаратом Трипторелін 3,75 за відомою методою (Пат. України № 55394, МПК А61В 17/42, опубл. 10.12.2010, бюл. № 23). На тлі виключення функції гіпофіза сформували штучний МЦ призначенням ЗГТ, а саме: пероральний прийом препарату Прогінова по 6 мг/добу впродовж 21 дня з наступною перервою на 7 днів. На 10 день від початку прийому Прогінова в фазу середньої проліферації ендометрія в штучному МЦ виконали пайпель-біопсію для забору зразків ендометрія. Далі виконали гістологічне й імуногістохімічне дослідження взятого біопсійного матеріалу на наявність відхилень структури ендометрія. Аналіз на наявність синдекану-1 CD138+ був негативним, проте виявлено гіпоплазію ендометрія з вогнищами атрофії. Проведено курс корегування виявленого відхилення структури ендометрія. Після корегування на фоні прийому препарату Прогінова призначили препарат Р₄ - мікронізований Утрожестан по 300 мг двічі на добу з 16-го по 25-й день МЦ. На 6-й та 8-й день прийому препарату Р₄ (Р₄+6; Р₄+8) методом пайпель-біопсії виконали подвійний забір зразків біологічних тканин строми та залоз ендометрія для проведення СЕМ. При СЕМ1 (Р₄+6) виявлено поля ділянок піноподій, що розвиваються. При СЕМ2 (Р₄+8) виявлено поля рясних розвинених піноподій. Оскільки ендометрій був у стані готовності до імплантації ембріонів, пацієнтці С. виконали запліднення за програмою ЗІВ-ПЕ в ДРТ, в результаті якого вона завагітніла. Вагітність закінчилась народженням живого доношеного хлопчика.
30
35
40

45 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підготовки ендометрія до імплантації ембріонів у безплідних жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі шляхом моделювання штучного менструального циклу з виключенням природного менструального циклу блокуванням гіпофіза та проведенням замісної гормональної терапії препаратами естрадіолу та прогестерону, подальшого виконання подвійної біопсії ендометрія на 6-й та на 8-й дні від початку прийому препарату прогестерону в штучному менструальному циклі, дослідження біопсійного матеріалу з використанням скануючої електронної мікроскопії та визначення терміну формування розвинених рясних ендометріальних піноподій, який **відрізняється** тим, що на 8-10-й день від початку прийому препарату естрадіолу в фазу середньої проліферації ендометрія штучного менструального циклу виконують біопсію ендометрія та подальше гістологічне й імуногістохімічне дослідження взятого біопсійного матеріалу на наявність відхилень структури ендометрія, після чого виконують корекцію виявлених відхилень.
50
55

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601