

## Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием

Д.м.н. проф. К.Г. СЕРЕБРЕННИКОВА<sup>1,2\*</sup>, д.м.н. доцент Е.П. КУЗНЕЦОВА<sup>3,4</sup>, асп. Е.С. ВАНКЕ<sup>1,2</sup>, Т.В. ИВАНОВА<sup>2</sup>, к.м.н. А.А. ЛАПШИХИН<sup>2</sup>, В.Ф. ХМЕЛЕВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет»; <sup>2</sup>отделение гинекологии с применением ВРТ Центральной клинической больницы РАН, Москва, Россия, 119991; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия, 426034; <sup>4</sup>Республиканский центр ЭКО и репродукции БУЗ УР «1-я Республиканская клиническая больница МЗ УР», Ижевск, Россия, 426034

**Цель исследования** — изучить эффективность ЗГТ в плане подготовки эндометрия перед программами ВРТ у пациенток с оперированными яичниками.

**Материал и методы.** В исследование включены 114 пациенток с бесплодием с оперированными яичниками и 36 с мужским фактором бесплодия и интактными яичниками в возрасте от 24 до 47 лет.

**Результаты.** Разработана подготовка к программам ВРТ с использованием ЗГТ с учетом рецепции эндометрия к гормонам. Частота наступления беременности среди пациенток с оперированными яичниками составила 30,7% и с интактными — 41,67%.

**Выводы.** При подготовке к программам ВРТ у женщин с оперированными яичниками целесообразно проводить исследование рецепции к стероидным гормонам эндометрия, что позволит выявить группу женщин с нарушением рецепторного статуса эндометрия, нуждающихся в поддержке эстрогенами и увеличить частоту наступления беременности.

**Ключевые слова:** оперированные яичники, бесплодие, эндометрий, заместительная гормональная терапия, вспомогательные репродуктивные технологии.

## The preparation of endometrium to IVF program in patients with infertility

K.G. SEREBRENNIKOVA<sup>1,2</sup>, E.P. KUZNETSOVA<sup>3,4</sup>, E.S. VANKE<sup>1,2</sup>, T.V. IVANOVA<sup>2</sup>, A.A. LAPSHIKHIN<sup>2</sup>, V.F. KHMELEVSKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, 119991; <sup>2</sup>Department of gynecology with ART of Central Clinical Hospital, Russian Academy of Science, Moscow; <sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, 426034; <sup>4</sup>Republican IVF and Reproduction Center, Izhevsk, Russia, 426034

**Objective.** To study the efficiency of hormone replacement therapy for endometrium preparation before ART programs in patients with operated ovaries.

**Material and methods.** The study include 114 patients with operated ovaries and 36 patients — with male infertility factor, age from 24 to 47 years.

**Results.** We developed the IVF program with replacement hormone therapy according to reception status of endometrium. The pregnancy rate was 30.7% in group I and 41.67% in group II.

**Conclusion.** It is necessary to study the endometrial receptor status and prepare the endometrium before ART programs in patients with operated ovaries.

**Key words:** operated ovaries, infertility, endometrium, hormone replacement therapy, auxiliary reproductive technologies.

Согласно данным мировой статистики [4, 5], 10–15% пациенток репродуктивного возраста переносят оперативные вмешательства на органах малого таза по поводу новообразований яичников. У каждой пятой женщины с новообразованиями яичника встречается бесплодие [7, 8]. Современная терапия больных с доброкачественными образованиями яичников является комплексной [4, 7, 8]. Сочетание органосохраняющей операции и дальнейшей послеоперационной медикаментозной терапии способствует сохранению и повышению фертильности [2, 9].

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в программах по лечению бесплодия используют довольно часто. Это касается как подготовки эндометрия к переносу эмбрионов для достижения преградивидарной трансформации эндометрия и создания оптимальных условий для имплантации, так и для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла при подготовке к беременности и ее дальнейшего сохранения [2, 9].

Имеются различные препараты эстрогенов и прогестерона. Различаются они как по форме выпуска (пероральные, вагинальные, трансдермальные, внутримышечные), так и по фармакокинетике. В настоящее время сложился эмпирический подход при выборе препаратов для ЗГТ, их доз и лекарственной формы. Критериями назначения препаратов ЗГТ являются оценка эндометрия при помощи ультразвукового исследования и гормональный профиль. Дозы препаратов, пути введения и длительность выбирают врачи произвольно, методом проб и ошибок.

Цель настоящего исследования — эффективность ЗГТ в плане подготовки эндометрия перед программами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с оперированными яичниками.

Для корреспонденции:

\*e-mail: klaraserebrennikova@mail.ru

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование были включены 150 пациенток с бесплодием в возрасте 24–47 лет (средний возраст  $32,45 \pm 5,13$  года), из них 114 имели в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках и наблюдались в отделении гинекологии с применением ВРТ Центральной клинической больницы РАН (Москва) и центре ЭКО и репродукции БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (Ижевск) (табл. 1).

Показанием к проведению планового оперативного лечения у пациенток независимо от факторов бесплодия явилось наличие одного или нескольких образований в яичнике, длительность существования опухолевидного образования яичника более 1 года, размер более 6 см в диаметре, эндометриоз яичников, отсутствие эффекта от консервативной терапии. Хирургическое лечение проводилось эндоскопическим доступом по общепринятой методике с помощью комплекса аппаратуры и инструментов фирм «Olimpus» (Япония), «Karl Storz» (Германия), «Circon» (США).

Критерии включения: возраст от 24 до 47 лет, неэффективные попытки ЭКО и ПЭ (перенос эмбрионов) в анамнезе (2 и более), средняя длительность бесплодия более 5 лет, отсутствие противопоказаний к ВРТ и назначению эстрогенов. Критерии исключения: пороки развития матки; заболевания шейки матки.

Женщины с оперированными яичниками были разделены на две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 84 пациентки, в том числе 44 (52,38%) — с женским бесплодием, связанным с трубным фактором, 24 (28,57%) — с женским бесплодием, связанным с нарушением овуляции и 16 (19,05%) — с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом [1, 7].

Во 2-ю подгруппу вошли 30 пациенток с оперированными яичниками и выраженным мужским фактором (средний возраст  $31,46 \pm 4,81$  года;  $p=0,06$ )

Группу сравнения составили 36 пациенток с интактными яичниками и мужским фактором бесплодия (табл. 2).

Всем пациенткам в программе подготовки к ВРТ было проведено тщательное клиничко-лабораторное обследование, оценка овариального резерва, ультразвуковое исследование с доплерометрией (по показаниям выполнялась магнитно-резонансная томография). Кроме того, было проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия. Забор материала проводили в ожидаемом «окне имплантации», на 7–10-й постовуляторный день 28-дневного менструального цикла. С помощью гистероскопии с использованием аппаратуры «Karl Storz» (Германия) выполнялась Pipell биопсия эндометрия или, по показаниям, раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки. Иммуногистохимические реакции проводили в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-анти-

Таблица 1. Характеристика пациенток с оперированными яичниками ( $n=114$ ), % ( $M \pm m$ )

Параметр	1-я подгруппа ( $n=84$ )	2-я подгруппа ( $n=30$ )	$p$
Односторонняя тубэктомия	$7,14 \pm 2,81$	$2,75 \pm 1,21$	0,13
Двусторонняя тубэктомия	$39,28 \pm 1,18$	0	—
Резекция яичника	$50,00 \pm 5,45$	$36,81 \pm 3,57$	0,04
Цистэктомия	$40,48 \pm 5,35$	$42,31 \pm 3,66$	0,78
Коагуляция кист яичника	$2,38 \pm 1,67$	$2,75 \pm 1,21$	0,86
Сальпинговариэктомия односторонняя	$7,14 \pm 2,81$	$15,94 \pm 2,71$	0,05
Овариэктомия односторонняя	0	$1,09 \pm 0,77$	—
Коагуляция очагов эндометриоза	$4,76 \pm 2,32$	$1,09 \pm 0,77$	0,06
Сальпингоовариолизис	$35,71 \pm 5,23$	$25,82 \pm 3,24$	0,15
Хромосальпингоскопия	$19,04 \pm 4,28$	$13,19 \pm 2,51$	0,22

Примечание.  $p$  — достоверная статистическая значимость.

Таблица 2. Характеристика пациенток с бесплодием перед вступлением в программу ВРТ

Параметр	Пациентки с оперированными яичниками ( $n=114$ )		Группа сравнения ( $n=36$ )
	1-я подгруппа ( $n=84$ )	2-я подгруппа ( $n=30$ )	
Средний возраст, годы	$32,69 \pm 5,24$	$31,46 \pm 4,81$	$32,85 \pm 5,13$
Средняя длительность бесплодия, годы ( $M \pm SD$ )	$5,9 \pm 1,43$	$5,4 \pm 2,43$	$6,0 \pm 2,51$
Первичное бесплодие, % ( $M \pm m$ )	$46,43 \pm 5,44$	$43,96 \pm 3,68$	$40,91 \pm 4,28$
Вторичное бесплодие, % ( $M \pm m$ )	$53,57 \pm 5,44$	$56,04 \pm 3,68$	$59,09 \pm 4,28$
ЛГ, МЕ/мл	$3,95 \pm 1,71$	$4,15 \pm 1,4$	$7,18 \pm 5,99$
ФСГ, МЕ/мл	$12,57 \pm 7,26$	$10,17 \pm 4,23$	$8,96 \pm 4,71$
Эстрадиол, пг/мл	$79,99 \pm 32,14$	$86,56 \pm 22,12$	$100,02 \pm 46,49$
Антимюллеров гормон, нг/мл	$0,61 \pm 0,36$	$0,9 \pm 0,14$	$2,72 \pm 0,67$

пероксидазным методом с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи. Для визуализации реакций применяли универсальный пероксидазный набор LSAB+kit («Дакко», США) [10]. Интенсивность иммуногистохимических реакций к  $\alpha/\beta$ -рецепторам эстрогена и прогестерона в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score [10]. Степень выраженности экспрессии рецепторов оценивали следующим образом: 0—10 баллов — отсутствие экспрессии, 11—100 — слабая экспрессия, 101—200 — умеренная экспрессия, 201—300 — выраженная экспрессия. Интенсивность иммуногистохимических реакций к белку Ki-67 рассчитывали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток) [11].

С целью повышения эффективности лечения ВРТ в зависимости от результатов иммуногистохимического исследования эндометрия пациенткам с нарушением стероидной рецепции и пролиферативной активности (исследование белка Ki-67) проводилась ЗГТ в течение 2—3 мес до введения в программу ВРТ. Показанием для назначения ЗГТ явилось нарушение эхо-структуры эндометрия как в I, так и во II фазе менструального цикла ( $p=0,001$ ), стероидной рецепции (железы, строма) белка Ki-67. Стимуляция суперовуляции проводилась по «короткому» протоколу и по протоколу с применением антагонистов ГнРГ. В протоколах использовались рекомбинантные и мочевые гонадотропины. Контроль эффективности стимуляции суперовуляции осуществляли при динамическом обследовании и наблюдении. Оплодотворение проводилось методами ЭКО и ИКСИ. Конечный этап исследования — анализ частоты наступления беременности.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы обработки электронных таблиц Statistica 6.0 с использованием общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов. Вычислялась средняя величина ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ), стандартная ошибка средней ( $m$ ). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку мы использовали  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя анамнестические данные, нами было выявлено, что объем операции зависел от возраста пациентки, от длительности заболевания, клинико-биохимических исследований и уровня онкомаркеров — СА-125 ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ) и СА 19-9 ( $r=-0,18$ ;  $p<0,05$ ); от наличия сочетанной патологии органов малого таза — наружный генитальный эндометриоз ( $r=-0,23$ ;  $p=0,03$ ), параовариальная киста ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), интраоперационно выявленные изменения второго яичника ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), двусторонняя

локализация новообразований яичников ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ). Достоверно чаще ( $p<0,0001$ ) во всех возрастных периодах выполнялись органосохраняющие оперативные вмешательства на яичниках — цистэктомия и резекция. После операции все удаленные ткани подвергались гистологической верификации, так как результаты морфологического исследования играли важную роль в планировании дальнейшего ведения пациентки в отношении подбора послеоперационной патогенетической терапии.

В результате проведения иммуногистохимического исследования было выявлено, что стероидная рецептивность эндометрия у женщин с трубным фактором бесплодия ( $p=0,008$ ) и с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом ( $p=0,00$ ), была достоверно изменена.

При этих факторах бесплодия уровень экспрессии рецепторов прогестерона в железах эндометрия был значительно ниже уровня экспрессии  $\alpha$ -рецепторов эстрогена (табл. 3) по сравнению с группой больных с мужскими факторами бесплодия.

При исследовании рецепции к эстрогенам и прогестерону была выявлена дискоординация рецепции в железах и строме. Выявлено достоверное ( $p=0,001$ ) уменьшение рецепции в железах эндометрия; в строме эндометрия рецепция оставалась на достаточном уровне, что следует учитывать при назначении ЗГТ 17 $\beta$ -эстрадиолом. При исследовании рецепторов к прогестерону также выявлено уменьшение соотношения железа — строма. В строме выявлены низкие уровни рецепции к прогестерону, что также влияет на процесс имплантации.

Пролиферативная активность (экспрессия белка Ki-67) [11] значительно преобладала при трубном факторе бесплодия ( $p=0,001$ ) и в железах, и в строме, в то время как при бесплодии, связанном с нарушением овуляции, пролиферативная активность была выше ( $p=0,001$ ), чем при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом (табл. 4).

Достоверные и яркие различия пролиферативной активности в железистых и стромальных клетках при разных факторах бесплодия объективно отражают неадекватность пролиферативных процессов и степень их отклонения от нормы. Например, у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, пролиферативная активность эпителия желез составляет всего  $3,3\pm 2,2\%$ , стромы —  $8,0\pm 1,2\%$ , что достоверно ниже, чем у пациенток с другими женскими факторами бесплодия. Учитывая выраженные изменения структуры эндометрия, нарушение рецепции и пролиферативной активности белка Ki-67, пациенткам с бесплодием проводили подготовку эндометрия к программам ВРТ 17 $\beta$ -эстрадиолом (препарат Дивигель, «Орион», Финляндия).

Трансдермальный гель назначался по 1 мг 1 раз в сутки с 1-го по 28-й день менструального цикла, с 16-го дня дополнительно назначали 20 мг дидроге-

**Таблица 3. Рецепторы к эстрогенам-α (ЭР) и прогестерону (ПР) в эндометрии женщин с бесплодием и оперированными яичниками в «окне имплантации», H-score (M±m)**

Фактор бесплодия	Рецепторы к эстрогенам				Рецепторы к прогестерону			
	железы	p <sub>1</sub>	стромы	p <sub>1</sub>	стромы	p <sub>1</sub>	железы	p <sub>1</sub>
Женское бесплодие, связанное с трубным фактором (n=39)	123,6±9,6	0,001	157,6±11,2	0,001	150,6±11,5	0,001	179,8±8,9	150,6±11,5
p <sub>2</sub>	0,001		0,001		0,001		0,001	0,001
p <sub>3</sub>	0,001		0,01		0,01		0,001	0,01
Женское бесплодие, связанное с нарушением овуляции (n=17)	129,2±13,9	0,001	130,4±18,6	0,001	136,1±15,7	0,331	190,6±8,9	136,1±15,7
p <sub>2</sub>	0,83		0,83		0,001		0,001	0,001
p <sub>3</sub>	0,001		0,34		0,34		0,001	0,34
Женское бесплодие, ассоциированное с эндометриозом (n=16)	110,3±12,8	0,001	150,9±16,0	0,001	115,3±16,9	0,001	180,0±8,5	115,3±16,9
p <sub>2</sub>	0,001		0,001		0,001		0,001	0,001
p <sub>3</sub>	0,001		0,001		0,001		0,001	0,001
Бесплодие, связанное с мужским фактором (n=30)	89,8±4,1		63,2±6,7		132,5±9,5		208,8±11,6	132,5±9,5
p <sub>2</sub>	0,001		0,001		0,001		0,001	0,001
p <sub>3</sub>	0,001		0,001		0,001		0,001	0,001

*Примечание.* p<sub>1</sub> — показатель статистической значимости при сравнении ПР/ЭР при бесплодии, связанном с мужским фактором и с другими факторами бесплодия; p<sub>2</sub> — показатель статистической значимости при сравнении ПР/ЭР в железах с ПР/ЭР в строме внутри каждой подгруппы; p<sub>3</sub> — показатель статистической значимости при сравнении ПР/ЭР в железах/строме внутри каждой подгруппы.

**Таблица 4. Пролиферативная активность (экспрессия белка Ki-67) в эндометрии женщин с бесплодием в «окне имплантации», % окрашенных ядер (M±m)**

Показатель	Фактор бесплодия							
	бесплодие ассоциированное с эндометриозом (n=16)	p <sub>1</sub>	бесплодие, трубное (n=39)	p <sub>1</sub>	бесплодие эндокринное (n=17)	p <sub>1</sub>	бесплодие, связанное с мужским фактором (n=30)	p <sub>1</sub>
Эпителий желез	3,3±2,2	0,001	8,8±2,9		6,6±2,7	0,001	0,7±0,3	
p <sub>2</sub>	0,001		0,63		0,019		0,001	
Клетки стромы	8,0±1,2	0,001	9,8±1,6	0,001	8,3±0,9	0,001	3,5±0,6	0,001
p <sub>2</sub>	0,001		0,63		0,019		0,001	

*Примечание.* p<sub>1</sub> — показатель статистической значимости при сравнении значения экспрессии белка Ki-67 при бесплодии, связанном с мужским фактором с другими факторами бесплодия; p<sub>2</sub> — показатель статистической значимости при сравнении значения экспрессии белка Ki-67 в эпителии желез и строме.

стерона перорально или 200 мг микронизированного прогестерона интравагинально до 25-го дня менструального цикла. Контроль М-эхо осуществляли с помощью ультразвукового мониторинга концентрации эстрадиола в сыворотке крови в динамике менструального цикла (5, 11, 16, 21 и 26-й дни использования ЗГТ).

Метаболизм трансдермального 17β-эстрадиола, который при нанесении на кожу проникает непосредственно в капиллярный кровоток, позволяет избежать первичного печеночного метаболизма и, как следствие, разрушения эстрогенов, что обеспечивает высокую биодоступность (до 82%). Создается депо эстрадиола в подкожной жировой клетчатке, которое приводит к постоянной концентрации и предсказуемому приросту эстрадиола в сыворотке крови.

Кроме того, 17β-эстрадиол (Дивигель) оказывает антиатеросклеротическое действие, увеличивает содержание липопротеинов высокой плотности, уменьшает содержание липопротеинов низкой плотности и холестерина (при нарастании уровня триглицеридов); моделирует чувствительность рецепторов к прогестерону и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры; оказывает очень важное прокоагулянтное действие, индуцирует синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижает концентрацию антитромбина III; влияет на повышение концентрации в крови тироксина, железа, меди. В наших исследованиях показано стимулирующее влияние 17β-эстрадиола на слизистую эндометрия и рецепторный статус [6, 7].

Таблица 5. Динамика концентрации эстрадиола и толщины эндометрия

Группа	День стимуляции	Толщина эндометрия, мм	Эстрадиол в сыворотке крови, пкмоль/мл
Основная группа — пациентки с оперированными яичниками (n=114)	1	3,2±0,3	259±35
	7	4,7±0,4	1106±89
	ПФ	7,1±0,6	4976±567
	ПЭ	9,3±0,1	4107±285
Группа сравнения — пациентки с интактными яичниками (n=36)	1	2,9±0,2	195±29
	7	5,2±0,3	943±54
	ПФ	7,7±0,4	5239±243
	ПЭ	9,5±0,1	4286±129

Примечание. ПФ — пункция фолликулов; ПЭ — перенос эмбрионов.

Таблица 6. Результаты программы ВРТ

Группа	Причина бесплодия	Перенос эмбрионов, число пациенток	Частота наступления беременности	
			абс.	%
Пациентки с оперированными яичниками (n=114):				
1-я подгруппа (n=84)	Трубный фактор (n=44)	40	16	36,36
	Нарушение овуляции (n=24)	20	6	25,00
	Эндометриоз (n=16)	15	2	12,56
2-я подгруппа (n=30)	Мужской фактор	29	11	36,67
Пациентки с интактными яичниками (группа сравнения, n=36)	Мужской фактор	35	15	41,67
Всего (n=150)		139	50	30

Вторым этапом, направленным на восстановление репродуктивной функции, явилось включение всех пациенток (n=150) в программу ЭКО и ПЭ с использованием 17β-эстрадиола (Дивигель). Стимуляция суперовуляции пациенткам проводилась по протоколу с применением антагонистов ГнРГ, использовались рекомбинантные и мочевые гонадотропины (фоллитропин бета, фоллитропин альфа, менотропин). Необходимость назначения эстрогенов была связана с тем, что у этих пациенток имели место неоднократные попытки ЭКО в анамнезе, большая длительность бесплодия, выраженные структурные и морфологические изменения эндометрия с нарушением рецепторного статуса и изменением стероидной рецепции и пролиферативной активности.

Пациенткам с мужским фактором бесплодия как с оперированными (n=30), так и интактными яичниками (n=36) также назначались эстрогены. Это было связано с тем, что в анамнезе у пациенток этих групп имели место как неоднократные попытки ЭКО (более двух), так и различные виды нарушений эхо-структуры и морфофункциональные изменения эндометрия, нарушение стероидной рецепции и пролиферативной активности.

17β-эстрадиол (Дивигель) в программах стимуляции суперовуляции назначался в последователь-

ном режиме (с использованием низких и средних доз): с 1-го по 5-й день 0,5 мг 1 раз в сутки, с 6-го по 10-й день 1 мг 1 раз в сутки; с 11-го по 15-й день 1,5 мг 1 раз в сутки; с 16-го по 28-й день по 1 мг 2 раза в сутки, дополнительно дидрогестерон 20 мг перорально или 200 мг микронизированного прогестерона интравагинально. Использование трансдермального геля в течение стимуляции овуляции приводило к увеличению концентрации эстрадиола в сыворотке крови на 145—170 пмоль/мл в первые 5 дней и на 150—350 пмоль/мл в последующие дни (табл. 5).

Изменение толщины эндометрия также закономерно отражало реакцию организма на введение трансдермального геля. Наиболее заметное увеличение отмечалось в первые дни стимуляции овуляции.

ПЭ был осуществлен 139 (92,67%) из 150 пациенток. Среднее количество ооцитов, полученных у пациенток, на цикл стимуляции составило 3,1±2,1, эмбрионов — 2,5±1,4. Степень зрелости ооцитов: количество зрелых ооцитов (МII) 80,2%. Оплодотворение (2pn) произошло в 86,6% случаев. Блastoцисты образовались в 73,1% случаев. Среднее количество витрифицированных эмбрионов: 0,8±1,1. Перенос осуществлялся в среднем на 17,7±1,76-й день. В итоге, беременность была зафиксирована у 39 (26,0%) пациенток. В группах сравнения — у 10 (30,0%) и 15 (41,67%) пациенток соответственно (табл. 6).

Для поддержки лютеиновой фазы цикла 17 $\beta$ -эстрадиол (Дивигель) в виде геля использовался в дозе от 1 до 2 мг в сутки; дидрогестерон в дозе от 20 до 40 мг в сутки или микронизированный прогестерон 200—400 мг в сутки. Введение препаратов продолжалось до дня определения  $\beta$ -чХГ в сыворотке крови и, по показаниям, при подтверждении беременности до 8—10-й недели беременности.

Таким образом, показаниями для назначения эстрогенов у пациенток после оперативного лечения яичников являются: неоднократные попытки ЭКО и ПЭ, несоответствие эхо-структуры и морфологической характеристики эндометрия определенной фазе менструального цикла, нарушение стероидной

рецепции, структурные изменения эндометрия в железах и строме, изменения пролиферативной активности белка Ki-67.

## ВЫВОДЫ

При подготовке к проведению методов ВРТ у женщин с оперированными яичниками целесообразно проводить исследование рецепции к стероидным гормонам эндометрия, что позволит выявить группу женщин с нарушением рецепторного статуса эндометрия, нуждающихся в поддержке эстрогенами, и увеличить частоту наступления беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Арсланян К.Н., Шуляк И.Ю. Фолликулогенез при некоторых формах эндометриоза. Пробл репрод 2009; 1: 78—85.
2. Анишина М.Б., Смирнова А.А., Абляева Э.Ш., Шамугия Н.Л. Дивигель в лечении бесплодия с помощью ВРТ. Пробл репрод 2008; 14: 5: 48—51.
3. Вартамян Э.В., Серебренникова К.Г., Чмырь Е.Н., Лапшихин А.А., Самойлов М.В., Бессмертная В.С. Эндометрий у пациенток с бесплодием и методы его коррекции. Вестн РУДН 2010; 5: 166—174.
4. Кузьмичев Л., Калинина Е., Смольникова В. Особенности вспомогательных репродуктивных технологий в современных условиях. Соврем мед технол 2009; 2: 74—76.
5. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. М: Триада-Х 2005.
6. Самойлов М.В., Бессмертная В.С., Мишнев О.Д., Серебренникова К.Г., Лапшихин А.А., Черников В.П. Алгоритм клинкоморфологического обследования эндометрия при подготовке к лечению бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Рос мед журн 2009; 2: 29—32.
7. Союнов Б.М., Союнов М.А., Каранашева А.Х. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после операций по поводу доброкачественных опухолей и кист яичников. Вестн РУДН 2005.
8. Стародубов В., Цыбульская И., Суханова Л. Охрана здоровья матери и ребенка как приоритетная проблема современной России. Соврем мед технол 2009; 2: 11—16.
9. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. J Cell Physiol 2006; 3: 624—635.
10. McClelland R.A., Wilson D., Leake R. et al. A multicenter study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification. British Quality Control Group. Eur J cancer 1991; 27: 6: 711—715.
11. Fatemi H.M., Bourgain C., Donoso P., Blockeel C., Papanikolaou E.G., Popovik-Todorovik B., Devroey P. Сравнение воздействия перорального приема и вагинального введения натурального микронизированного прогестерона на секреторную трансформацию эндометрия и эндокринный профиль в лютеиновую фазу у пациенток с преждевременным истощением яичников. Проверка концепции 2011; 4: 22: 30—34.