

ПОДГОТОВКА ЭНДОМЕТРИЯ К ПЕРЕНОСУ ЭМБРИОНОВ В КРИОЦИКЛАХ

М. Левиашвили, доктор медицинских наук,
Т. Назаренко, Н. Мишьева, доктор медицинских наук
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ, Москва
E-mail: nondoc555@mail.ru

Исследование показало, что медленное замораживание эмбрионов 5-го дня культивирования и их витрификация являются равнозначными по эффективности: выживаемость эмбрионов и результативность их переноса достоверно не различались.

Ключевые слова: криоконсервация эмбрионов, подготовка эндометрия, перенос криоэмбрионов.

Криоконсервация эмбрионов значительно расширяет клинические преимущества и возможности циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), повышая кумулятивную частоту наступления беременности в расчете на 1 цикл стимуляции суперовуляции. Несмотря на почти 30-летнюю историю метода и постоянное совершенствование лабораторных этапов, эффективность криопереносов все еще остается низкой и составляет, по данным разных авторов, 10–30% [1].

Важнейшая роль в достижении беременности в криоциклах при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) принадлежит адекватной подготовке эндометрия к переносу эмбрионов (ПЭ). Анализ опубликованных данных показал, что наиболее часто в клинической практике применяются несколько протоколов подготовки эндометрия, к которым относятся перенос размороженных эмбрионов в естественном овуляторном менструальном цикле (МЦ); возможна индукция овуляции «мягкими» схемами стимуляции; часто гормональную подготовку эндометрия осуществляют также препаратами эстрадиола и прогестерона [2, 3].

Каждый из протоколов имеет свои преимущества и недостатки. Так, перенос в естественном МЦ требует тщательного УЗ-мониторинга цикла для точного определения дня овуляции и, соответственно, оптимального дня для ПЭ. В литературе описывается все большее количество циклов с проведением мониторинга только путем регистрации пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче. Этот метод чувствителен, надежен, удобен для применения, особенно у пациенток, не имеющих возможности часто посещать клинику.

Некоторые авторы рекомендуют вводить триггер овуляции для фиксации дня овуляции, что делает цикл более предсказуемым [4]. Спорным остается вопрос о необходимости назначения в естественном МЦ поддержки лютеиновой фазы, поскольку ее эффективность не доказана, а применение во многом основано на собственном опыте клиницистов [5, 6].

Существует мнение, что для восстановления после цикла стимуляции суперовуляции гипоталамо-гипофизарно-

яичниковой системе (ГЯС) требуется время, а ожидание спонтанной овуляции в некоторых случаях может оказаться длительным. В связи с этим использование гормональной подготовки для ПЭ может быть более практичным. Подготовка эндометрия с использованием препаратов эстрадиола и прогестерона также предпочтительна у пациенток с олигоменореей, в позднем репродуктивном возрасте, и в донорских программах. Метод требует менее интенсивного УЗ-мониторинга цикла, а также может быть совмещен с расписанной по схеме программой (для удобства клиники или пациентки). В то же время требуется длительное применение гормональных препаратов в I триместре беременности [3, 7–9].

Для предотвращения спонтанной овуляции в циклах с гормональной подготовкой некоторые авторы рекомендуют проводить супрессию ГЯС, хотя рост фолликула и овуляция в цикле с гормональной подготовкой случаются редко и не обязательно сопряжены с отменой переноса. ПЭ возможен при корректном определении времени овуляции. Проведение супрессии достаточно сложно и дорого для пациенток, а научного обоснования ее применения не имеется.

Возможно использование «мягких» схем стимуляции овуляции у пациенток с нерегулярным МЦ или в случае неэффективности других схем подготовки эндометрия. Для стимуляции яичников применяют кломифена цитрат или небольшие дозы гонадотропинов при УЗ-мониторинге фолликулогенеза, овуляции и развития желтого тела. Цикл требует применения поддержки лютеиновой фазы [2, 4, 9].

Много исследований посвящено поиску оптимальной схемы подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов. Но пока однозначного мнения о том, какому из протоколов можно отдавать предпочтение, нет. Поэтому целью нашего исследования были сравнительный анализ и оценка эффективности различных протоколов подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.

Участовавшие в исследовании пациентки (n=61) были разделены на 3 группы.

- В 1-й группе (n=19) ПЭ проводили в естественном МЦ, на 6–7-й день после овуляции, которую отслеживали при УЗ-мониторинге цикла и определении пика ЛГ с помощью мочевых тестов.
- Во 2-й группе (n=26) подготовка эндометрия проводилась гормональными препаратами. С 3-го дня МЦ вводили препараты эстрадиола валерата; дозу подбирали индивидуально (от 4 до 8 мг/сут); далее с 15–16-го дня цикла присоединяли микронизированный прогестерон в дозе 400–600 мг/сут, вагинально. ПЭ осуществляли на 6–7-й день введения препаратов прогестерона.
- В 3-й группе (n=16) перенос криоэмбрионов проводили в цикле на фоне применения «мягких» схем стимуляции овуляции. Функцию яичников стимулировали прямыми индукторами по 50–150 МЕ/сут (препараты менопаузального гонадотропина – чМГ или препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона – ФСГ). При достижении фолликулами преовуляторных размеров назначали триггер овуляции, а после констатации овуляции – поддержку лютеиновой фазы индуцированного цикла препаратами прогестерона. ПЭ осуществляли на 6–7-й день введения препаратов прогестерона.

Средний возраст пациенток в группах достоверно не отличался и составил: в 1-й группе – 31,5±2,7 года, во 2-й – 33,4±4,0 года, в 3-й – 31,7±3,3 года. При анализе особенно-

стей МЦ, овариального резерва, а также репродуктивного анамнеза и структуры перенесенных гинекологических заболеваний в группах достоверных различий также не выявлено.

В нашем исследовании все размороженные и перенесенные эмбрионы были криоконсервированы на стадии бластоцисты: в 28 (46%) случаях – методом медленного замораживания, в 33 (54%) случаях эмбрионы были витрифицированы.

Особенности течения протоколов при различных схемах подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов изучали по клиническим и эмбриологическим параметрам (см. таблицу).

Отметим, что в нашем исследовании не было ни одной отмены запланированного ПЭ в связи с неудовлетворительным качеством полученных после размораживания эмбрионов или по состоянию эндометрия на день переноса.

При подготовке эндометрия препаратами эстрадиола средняя доза эстрадиола валерата во 2-й группе из расчета на 1 МЦ (с 3-го по 28-й дни) составила $102,7 \pm 10,8$ мг. Доза использованного прямого индуктора на 1 пациентку была в среднем 540 ± 10 МЕ (3-я группа). Результаты УЗ-мониторинга циклов, в которых производили ПЭ, приведены в таблице.

Перенос эмбрионов в 1-й, 2-й и 3-й группах производили в среднем соответственно на $21,8 \pm 2,0$, $19,6 \pm 0,9$ и $20,0 \pm 0,6$ дня МЦ, что не имело достоверных различий. Что касается толщины эндометрия в день ПЭ, то в 1-й группе этот показатель был достоверно меньше ($9,2 \pm 1,2$ мм).

Оценка клинических исходов (частота наступления клинической беременности) показала, что наиболее эффективными оказались протоколы с гормональной подготовкой эндометрия и ПЭ в естественном МЦ – соответственно 26 и 23% против 13% в протоколах со стимуляцией овуляции.

Анализ эмбриологического этапа протоколов показал, что всего были разморожены 189 эмбрионов. Выживаемость эмбрионов составила 71,8%. Среднее число размороженных эмбрионов на 1 пациентку составило $2,9 \pm 0,2$. Перенесены в среднем $2,2 \pm 0,3$ размороженных после криоконсервации эмбрионов.

При сравнении эффективности методов криоконсервации (медленное замораживание и витрификация) достоверной разницы в выживаемости эмбрионов (71,5 и 72,1%) или в клинических исходах циклов (21% в обоих случаях) не выявлено.

Сравнительный анализ протоколов внутри групп у пациенток с наступившей беременностью и при отсутствии имплантации показал, что при ПЭ в естественном МЦ (1-я группа) беременность наступила у пациенток более молодого возраста с 28-дневным МЦ и овуляцией на 13–15-й день цикла. Во 2-й группе (подготовка эндометрия гормональными препаратами) у пациенток с положительным исходом в день ПЭ толщина эндометрия была достоверно больше; также отмечено, что предпочтительнее переносить эмбрионы не позже 20-го дня МЦ. В 3-й группе у забеременевших пациенток толщина эндометрия в день ПЭ также была достоверно больше.

Криоконсервация эмбрионов является неотъемлемой и активно применяемой частью программ ВРТ. Активно обсуждается проблема повышения результативности криоциклов, во многом зависящая от подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов.

Результаты проведенной нами оценки эффективности различных протоколов переноса криоэмбрионов оказались сходными с данными, полученными другими авторами [10]. Следует добавить, что циклы с использованием гормональной подготовки эндометрия, а также со стимуляцией функции яичников можно моделировать; естественный МЦ менее предсказуем и требует более тщательного мониторинга с целью определения овуляции и расчета оптимального периода для ПЭ в полость матки. Похожие данные получены в многоцентровом исследовании А. Вайсмана [11, 12].

При сравнении эффективности 2 методов криоконсервации (медленное замораживание и витрификация) исследовательские группы в основном отдавали предпочтение витрификации. Нами при анализе выживаемости размороженных эмбрионов и частоты клинических беременностей, криоконсервированных двумя разными методами, достоверной разницы не отмечено [13, 14].

Таким образом, протоколы с гормональной подготовкой эндометрия и перенос размороженных эмбрионов в естественном МЦ одинаково эффективны по частоте наступления беременности – со-

Сравнительная характеристика циклов переносов при различных протоколах подготовки эндометрия (M±m)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
<i>Эмбриологические параметры</i>			
Число криоконсервированных эмбрионов на 1 пациентку	4,4±2,1	3,9±3,0	4,7±1,2
Медленная криоконсервация (количество протоколов/общее число эмбрионов)	10/43	11/46	7/29
Витрификация (количество протоколов/общее число эмбрионов)	9/39	13/57	11/49
Число размороженных эмбрионов	2,7±0,4	2,9±0,3	3,0±0,7
Выживаемость эмбрионов, %	75*	71	71
Число перенесенных эмбрионов	2,2±0,2	2,4±0,5	2,2±0,3
<i>Клинические параметры</i>			
Наличие доминантного фолликула, шт.	1*	–	2,4±1,4
Овуляция (УЗИ, пик ЛГ в моче), день МЦ	15,7±1,6*	–	14,0±0,7
Толщина эндометрия на 13–15-й день МЦ, мм	8,0±1,0*, ***	9,3±0,8	9,0±1,1
Толщина эндометрия в день ПЭ, мм	6–11*, *** (9,2±1,2)	8–14 (11,2±1,4)	7–13 (10,4±1,5)
ПЭ, день МЦ	21,8±2,0*, ***	19,6±0,9**	20,0±0,6
Клиническая беременность, абс. (%)	5 (26%)*	6 (23%)	2 (13%)
Примечание. Различия достоверны (p<0,05): * между 1–3-й группами; ** между 2–3-й группами; *** между 1–2-й группами.			

ответственно 23 и 26%. Выбор протокола зависит от исходных клиничко-лабораторных характеристик пациенток, а ПЭ предпочтительнее осуществлять не позднее 20-го дня МЦ. Так, молодым женщинам с регулярным 28-дневным МЦ с овуляцией на 13–15-й день цикла, толщиной эндометрия в день овуляции не менее 8 мм, а в день ПЭ – не менее 9 мм, предпочтительнее переносить размороженные эмбрионы в естественном МЦ. При отсутствии перечисленных условий целесообразно переносить размороженные эмбрионы на фоне заместительной гормональной терапии [2, 5, 12].

Литература

1. Калинина Е.А., Калинина И.И., Корнев В.И. Некоторые клиничко-эмбриологические аспекты программы переноса криоэмбрионов // Проблемы репродукции. – 2004; 6: 28–33.
2. Chen S., He J., Song H. Comparison of clinical outcomes of four protocols for frozen-thawed embryo transfer cycle. Article in Chinese // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2007; 27 (3): 303–6.
3. Givens C., Markun L., Ryan I. Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers // *Reprod. Biomed. Online.* – 2009; 19 (3): 380–4.
4. Kyrou D., Fatemi H., Blockeel C. Transfer of cryopreserved – thawed embryos in hCG induced natural or clomiphene citrate cycles yields similar live birth rates in normo-ovulatory women // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2010; 27 (12): 683–9.
5. Corbacioglu A., Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2009; 36 (3): 145–7.
6. Gelbaya T., Nardo L., Hunter H. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study // *Fertil. Steril.* – 2006; 85 (3): 603–9.
7. Nawroth F., Michael L. What is the «ideal» duration of progesterone supplementation before the transfer of cryopreserved-thawed embryos in estrogen/progesterone replacement protocols? // *Hum. Reprod.* – 2005; 20 (5): 1127–34.
8. Kim Y., Choi Y., Lee W., Kim K. Does a vitrified blastocyst stage embryo transfer program need hormonal priming for endometrial preparation? // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010; 36 (4): 783–8.
9. Wright K., Guibert J., Weitzen S. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006; 13 (3): 321–5.
10. El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy M. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles // *Fertil. Steril.* – 2008; 89 (4): 832–9.
11. Вайсман А. Перенос криоэмбрионов // Проблемы репродукции. – 2010; 2: 34–40.
12. Weissman A., Levin D., Ravhon A. What is the preferred method for timing natural cycle frozen-thawed embryo transfer? // *Reprod. Biomed. Online.* – 2009; 19 (1): 66–71.
13. Kuc P., Kuczynska A., Stankiewicz B. Vitrification vs slow cooling protocol using embryos cryopreserved in the 5th or 6th day after oocyte retrieval and IVF outcomes // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2010; 48 (1): 84–8.
14. Sifer C., Sermondade N., Dupont C. Outcome of embryo vitrification compared to slow freezing process at early cleavage stages. Report of the first French birth // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2012; 40 (3): 158–61.

ENDOMETRIAL PREPARATION FOR EMBRYO TRANSFER IN CRYO CYCLES

M. Leviashvili, MD; Professor N. Mishiyeva, MD; T. Nazarenko
Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

The study indicated that the efficiency of slow freezing of 5-day cultivation embryos and their vitrification was equivalent: the survival of the embryos and the effectiveness of their transfer did not differ.

Key words: embryo cryopreservation, endometrial preparation, frozen embryo transfer.

ОРТОНИКСИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ВРОСШЕГО НОГТЯ

Н. Полукаров, Е. Ачкасов, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: k787@mail.ru

В ряде зарубежных сообщений показана высокая клиническая эффективность ортоникии – современного метода лечения вросшего ногтя. В публикуемой статье приведены основные виды конструкций, используемых при ортоникии, описаны биофизические принципы применения метода.

Ключевые слова: вросший ноготь, хирургическое лечение, ортоникиа, ногтевая пластина, скоба, золотая пластина, эффект натяжения.

Патология ногтей нижних конечностей встречается у 3,16% людей. Вросший ноготь (ВН) – одна из наиболее частых причин обращения за хирургической помощью в амбулаторных условиях – от 0,5 до 10% в структуре амбулаторной хирургической помощи; среди первичных амбулаторных больных эти пациенты составляют от 3 до 10%. Помимо косметических и психоэмоциональных нарушений, ВН сопровождается выраженным болевым синдромом, длительным воспалением в области врастания ногтевой пластины, инфицированием с вялотекущим нагноением, изменением оси прямохождения, впоследствии нередко возникают боли и деформации вышестоящих суставов [1, 2, 5–7].

ВН (*unguis incarnates, ingrown toenail или onychocryptosis*) представляет собой сложный патологический комплекс, обусловленный рядом причин и проявляющийся совокупностью морфофункциональных изменений ногтей пальцев стоп, их матриксов и мягких тканей. По мнению большинства авторов, основной причиной врастания ногтей являются нарушение их нормального роста и анатомическая диспропорция между ногтевой пластиной, ногтевым ложем и окружающими мягкими тканями. Боковой острый край ногтевой пластинки врастает в мягкие ткани пальца, что способствует повреждению эпителия, воспалению и изъязвлению мягких тканей с последующим развитием грануляций. Дополнительными факторами служат: плоскостопие, деформация пальцев стопы, давление тесной обуви (хроническая микротравматизация ногтя), неправильное обрезание ногтевой пластины (угол коротко подрезанного ногтя начинает давить на основание нависающего околоногтевого валика и мягкие ткани начинают надвигаться на ногтевую пластину) [2, 7, 8]. В ряде последних работ сообщается, что в результате стойкой или хронической травматизации околоногтевых валиков о край ногтевой пластины происходит их нарастание на ногтевую пластину, а не наоборот. Авторы утверждают, что ногтевая пластина не растет в ширину и, следовательно, не может сама врастать в околоногтевой валик [8].

Большинство хирургов основное внимание уделяют симптомам ВН и мероприятиям по снижению выраженности воспаления и борьбе с инфекцией [7, 8]. При этом специалисты не принимают во внимание такие факторы, как нарушения опорно-двигательного аппарата и прежде всего не учитывают патологию стопы, плоскостопие.