

ПРИЧИНИ І ПРОФІЛАКТИКА ПОВТОРНИХ НЕГАТИВНИХ СПРОБ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO*

За даними вітчизняних і зарубіжних учених, частота безпліддя становить на сьогодні від 15 до 20% [2, 3]. Безплідний шлюб спричинює погіршення демографічної ситуації, зниження соціальної активності, збільшення кількості розлучень, формування у пацієнток комплексу психологічної неповноцінності. Складні проблеми порушення репродуктивного здоров'я вирішують шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Відповідно до даних ВООЗ, потреба в проведенні циклів ДРТ на 1 млн населення становить від 800 до 1000 циклів на рік [5, 29]. Запліднення *in vitro* (ЗІВ) розглядається як один із найбільш перспективних методів лікування безпліддя [2]. Незважаючи на стрімкий розвиток програм ЗІВ з моменту першої позитивної програми в 1978 р., протягом останнього десятиріччя не відмічено суттєвого зростання частоти настання вагітностей і лише одна з чотирьох програм ЗІВ закінчується народженням живих дітей [5].

Багаторазові невдалі програми ДРТ – це одна із найбільш проблем репродуктології. За останні десятиліття метод ЗІВ та пов'язані з ним технології пройшли великий шлях удосконалень і досягнень. Але, незважаючи на це, приблизно в 20–30% пацієнтів із неплідністю, яких лікують за цими методиками, не досягають бажаного результату – вагітності, і в рядку «діагноз» у таких випадках додається «багаторазові невдалі програми ДРТ».

Враховуючи значну потребу безплідних пар у застосуванні цього методу, недостатню ефективність методики, значну увагу спеціалісти спрямовують на підвищення ефективності програм ЗІВ. Питання обстеження та підготовки подружніх пар із безпліддям перед застосуванням ДРТ залишається надзвичайно актуальним, враховуючи складний акушерсько-гінекологічний статус пацієнтів програм ЗІВ, вік, стан їх соматичного та психологічного здоров'я, а також різноманіття етіологічних і патогенетичних факторів безпліддя [1, 22].

Протягом останніх років надзвичайно багато робіт присвячено вивченню імунологічних аспектів розвитку вагітності, і все більше дослідників доходять висновку про тісний взаємозв'язок та взаєморегуляцію між ендокринною та імунною системами, що реалізується на різних етапах репродуктивної функції [20, 34, 35]. Відомо, що імунна система бере безпосередню участь у процесах гаметогенезу, імплантації, інвазії трофобласта, децидуалізації, розвитку плаценти та імунотолерантності

під час вагітності, індукуючи зміни в експресії генів у клітинах-мішенях і діючи як ростовий фактор і фактор диференціації [25, 27].

Ціла низка досліджень демонструє, що успіх вагітності залежить від співвідношення між прозапальними (Т-хелпери 1-го типу, Th-1) та протизапальними (Т-хелпери 2-го типу, Th-2) цитокіновими фенотипами [21, 37, 40, 41]. Однак щодо цього положення немає однозначної думки: більшість авторів підтверджують теорію про позитивний взаємозв'язок синтезу цитокінів типу Th-2 із перебігом вагітності [26, 33]. На думку інших дослідників, Th-1-асоційовані цитокіни відіграють позитивну роль і виконують захисну функцію в розвитку вагітності [17].

У літературних джерелах описано механізми можливого впливу прозапальних і проти-запальних цитокінів на розвиток вагітності. Цитокіни, що продукуються Th-1, можуть як безпосередньо порушувати диференціацію та функцію трофобласта, так і здійснювати непрямої вплив через активацію макрофагів, які, в свою чергу, теж уражують трофобласт [36]. Крім того, у низці досліджень доведено, що цитокіни Th-1-ряду активують тромбоутворення та запальні зміни в судинах ендометрія [14]. На відміну від прозапальних цитокінів, протизапальні цитокіни Th-2-ряду пригнічують процеси тромбоутворення та запалення. Активація прокоагулянта fg12 цитокінами Th-1-ряду призводить до відсутності імплантації або втрати вагітності за наявності каріотипічно здорового ембріона [14].

Серед інших імунологічних причин порушення імплантації розглядають аутоімунізацію, а також зміну кількості та активності певних імунних клітин під час вагітності [26]. Аутоімунізація, як стан перманентної циркуляції аутоантител та аутореактивних лімфоцитів, дія яких спрямована проти власних антигенів організму, може бути причиною ушкодження як безпосередньо плода, так і плаценти, ендотеліоцитів, тромбоцитів тощо [7, 8]. Більшість спостережень свідчить, що жінки з класичними аутоімунними захворюваннями входять у безплідну популяцію ще перед клінічними проявами хвороби.

На особливу увагу заслуговують зміни активності певних імунних клітин під час вагітності [19, 24]. Природні кілери (NK-клітини) як популяція лімфоцитів із певними фенотипічними та функціональними особливостями, що здійснює широкий спектр біологічних впливів щодо регуляції цитодиференціювання та елімінації

Л.О. МИХАЙЛИШИН

акушер-гінеколог, представник України в національному комітеті Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE), медичний центр «Інтерсоно», Львів



Єдиної думки щодо значення окремих параметрів імунної системи в прогнозі настання вагітності при проведенні ЗІВ не існує

генетично-дефектних клітин, а також клітин, уражених патогенами без попередньої імунізації, відіграють вирішальну роль в успішній імплантації [35]. На сьогодні відомо 5 субпопуляцій NK-клітин:

- CD16⁺ / CD56⁻ – NK-клітини, для яких клітинами-мішенями є клітини, інфіковані вірусом, власні старіючі клітини організму, клітини трансплантата, пухлинні клітини;
- К-клітини, які забезпечують антитілозалежну клітинну цитотоксичність;
- LAK-клітини (лімфокинактивовані кілери), які відіграють ключову роль у процесах апоптозу, елімінації пухлинних клітин, виявляються в ендометрії;
- CD16⁻ / CD56⁺ – NK-клітини печінки, клітинами-мішенями для яких є Т-лімфоцити, сенсibilізовані до харчових білків;
- NK-Т-клітини – невелика субпопуляція Т-лімфоцитів із фенотипом CD3⁺ / CD16⁺ / CD56⁺, що представляють на сьогоднішній день найбільший інтерес через свою особливу властивість зв'язувати антиген без участі комплексу гістосумісності.

Прототипними поверхневими антигенами NK-клітин є CD16 і CD56. Антиген CD16 характеризується низькою спорідненістю (чутливістю) до IgG-комплексів (FcRIII) і розташований на поверхні більшості NK-клітин, нейтрофілів, макрофагів. CD16 відповідають за NK-зумовлену антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Залежно від ступеня експресії CD56, NK-клітини поділяються на 2 популяції. Активність NK-клітин у кінцевому результаті регулюється активуючими й інгібуючими рецепторами [12, 16].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні значення та функції NK-клітин у репродуктивних процесах, їхня роль у процесах настання вагітності залишається не до кінця з'ясованою. Дехто із дослідників вказує на те, що рівень NK-клітин у периферичній крові не впливає на настання та виношування вагітності [38], інші дослідження свідчать, що підвищення кількості й активності NK-клітин призводить до повторних негативних спроб ЗІВ та невиношування вагітності [23, 39]. Вищевказаний ряд суперечностей щодо ролі імунних факторів у процесах настання вагітності може бути зумовлений неоднорідністю досліджуваних груп жінок, різними причинами безпліддя в анамнезі та різною кількістю раніше проведених програм. Тому, на жаль, єдиної думки щодо значення окремих параметрів імунної системи в прогнозі настання вагітності при проведенні ЗІВ не існує, оскільки літературні дані, як правило, неоднозначні та суперечливі. Крім того, визначення ролі окремих цитокінів і факторів клітинного імунітету, їх регуляторної активності має велике

практичне і теоретичне значення, оскільки, з одного боку, дає можливість осмислити нові аспекти імунно-ендокринної регуляції ранніх етапів репродуктивного процесу і патогенезу безпліддя, а з іншого – розробити прогностичні критерії ефективності і/або ускладнень при проведенні ДРТ.

Серед основних засобів імунотерапії при імунологічних факторах порушення імплантації ембріона в порожнині матки одне із чільних місць займає внутрішньовенне введення імуноглобуліну людини (ВВІГЛ) [4, 9, 10, 11, 31, 32, 42]. Імуномодуляція внутрішньовенним імуноглобуліном відбувається завдяки пасивно перенесеному блокуванню антиідіотипними антитілами, блокаді Fc-рецептора, посиленню супресорної Т-клітинної функції, зниженню В-клітинної функції та / або редукції активації компонентів комплементу, зниженню активності NK-клітин і прозапальних цитокінів [28, 30]. Проведене у 1995 р. проспективне рандомізоване подвійне сліпе дослідження ефективності ВВІГЛ щодо лікування самовільних викиднів показало, що цей метод у 4 рази ефективніший, ніж алогенна лейкоцитарна імунізація [13]. Подібні результати було отримано пізніше іншою групою вчених [18]. Правда, перші дослідження, ціллю яких було вивчення ефективності ВВІГЛ у жінок зі звичним невиношуванням, характеризуються низькою недолікві дизайну – невелика кількість осіб у групі дослідження, низька статистична потужність, відсутність рандомізації та контрольної групи. Тому в перший метааналіз, проведений у 1998 р., вдалося включити 4 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження за участі 255 жінок [15]. Ефективність ВВІГЛ була показана в двох із чотирьох досліджень. У цілому за результатами метааналізу при застосуванні ВВІГЛ спостерігалась тенденція до покращення результатів порівняно з плацебо (абсолютний ефект – 10,1%), щоправда, автори метааналізу дійшли висновку, що отримані дані не дають змоги зробити переконливі висновки щодо ролі ВВІГЛ при лікуванні невиношування вагітності. Аналіз 7 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, виконаний у 2005 р., також дає змогу припустити ефективність ВВІГЛ у пацієнток певних підгруп із вторинним (після народження живої дитини) невиношуванням і з повторними випадками внутрішньоутробної смерті плода в II триместрі вагітності [4]. Подібні результати представлено в систематичному огляді, який включав усі рандомізовані контрольовані дослідження, у яких ВВІГЛ у різних дозах порівнювали з плацебо чи активним контролем (8 досліджень, 442 учасники дослідження). Співвідношення шансів народження живих дітей у жінок із вторинним

невиношуванням вагітності, що отримували ВВІГЛ, склало 2,71 (95% довірчий інтервал становив 1,09–6,73) [43].

Незважаючи на те, що існує велика кількість досліджень, присвячених лікувальному впливу ВВІГЛ при невиношуванні вагітності, у літературі обмаль даних щодо його ефективності при повторних негативних спробах ЗІВ. У дослідженні за участю 29 жінок із безпліддям невизначеної етіології і негативною першою спробою ЗІВ після введення ВВІГЛ у дозі 500 мг/кг перед наступною процедурою перенесення ембріонів відмічалось підвищення частоти настання вагітності на 50% [13].

Таким чином, представлений аналіз проблеми повторних невдалих спроб ЗІВ підтверджує необхідність у вивченні імунних механізмів, які лежать в основі порушень репродуктивної функції в жінок із безпліддям, розробці діагностично-лікувальних алгоритмів ведення пацієнок із повторними негативними спробами ЗІВ на основі індивідуальних програм, що й зумовило мету нашої роботи.

Мета дослідження – підвищити ефективність програм ДРТ шляхом розробки і впровадження в практику діагностично-лікувальних алгоритмів ведення пацієнок із повторними негативними спробами ЗІВ на основі комплексного вивчення їх генезу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети і вирішення завдань дослідження проводилось у декілька етапів. Під спостереженням перебували 100 жінок репродуктивного віку, які проходили лікування з приводу безпліддя у шлюбі методом ЗІВ і перенесенням ембріонів (ПЕ).

У дослідження не включали пацієнок віком понад 39 років, із аномаліями розвитку матки, міоматозними вузлами, які деформують порожнину матки, антифосфоліпідним синдромом, спадковими і набутими тромбофіліями. Критерієм виключення з дослідження були зміни з боку каріотипу у подружжя, чоловічий фактор безпліддя. Пацієнтки були рандомізовані на групи після проведення циклу ЗІВ і ПЕ залежно від настання або ненастання вагітності та наявності в анамнезі двох і більше невдалих спроб ЗІВ.

На першому етапі дослідження було проведено верифікацію чинників негативних спроб ЗІВ і ПЕ, за якими жінок було розподілено на дві групи. Основну групу склали 80 жінок із двома і більше негативними спробами ЗІВ і ПЕ в анамнезі (програми ДРТ у 2009–2011 рр.). У групу порівняння увійшли 20 жінок із першою вдалою спробою ЗІВ і ПЕ.

На основі визначення ембріонального та імплантаційного чинників повторних невдалих спроб ЗІВ пацієнок основної групи було

розділено на дві підгрупи. У I-ЕФ підгрупу увійшли 19 (23,8%) жінок з ембріональним фактором (ЕФ), підгрупу I-ІФ склали 61 (76,2%) пацієнтка з імплантаційним фактором (ІФ) повторних негативних спроб ЗІВ.

На другому етапі роботи на основі отриманих даних обґрунтовано і розроблено діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієнок із повторними негативними спробами ЗІВ.

На третьому етапі роботи проводили оцінку ефективності запропонованого діагностично-лікувального алгоритму. 42 пацієнтки з імунологічними маркерами негативних спроб ЗІВ отримували під час циклу стимуляції овуляції імунокоригуючу терапію імуноглобуліном людським (Біовен Моно®, ПрАТ «Біофарма») внутрішньовенно краплинно в дозі 150 мг/кг на добу триразово (через добу) (підгрупа ІА). Пацієнтки ІВ підгрупи (19 жінок) отримували підготовку до програми ЗІВ, згідно з існуючими клінічними протоколами.

Контрольна група включала 15 жінок зі збереженою менструальною і репродуктивною функцією, які були добровільними донорами ооцитів у програмі ДРТ, обстеження яких здійснювалось відповідно до Наказу МОЗ України №771 від 23.12.2008 р.

Усім пацієнткам проводили трансабдомінальну і трансвагінальну ехографію органів малого тазу (конвексні датчики 305 МГц та 5–9 МГц із використанням УЗ системи Sono ACE 9900). Оцінку стану ендометрія здійснювали шляхом визначення його товщини та структури при УЗД у динаміці менструального циклу (МЦ), проведення гістероскопії, фракційного вишкрібання стінок порожнини матки за показаннями й аспіраційної пайпель-біопсії на 6–7-у добу після овуляції з наступним гістологічним дослідженням матеріалу.

Оцінку імунного статусу проводили шляхом дослідження субпопуляцій лімфоцитів, НК-клітин методом проточної цитометрії з використанням відповідних моноклональних антитіл (Beckman Coulter, США) на апаратах CyAn™ADP та Coulter FC500-MCL (Beckman Coulter, США). Визначали кількість та активність НК-клітин і НКТ-клітин з фенотипами CD3⁺16⁺56⁺, CD3⁺16⁺56⁺. Рівень про- та проти-запальних інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, фактора некрозу пухлин типу α (ФНП-α), інтерферону типу γ (ІФН-γ) визначали хемолюмінесцентним методом на апараті Evidence фірми RANDOX (Великобританія) з використанням відповідних тест-систем.

Забір венозної крові для дослідження здійснювали на 18–24-й день МЦ за відсутності запальних захворювань і прийому антибактеріальних засобів.

Оцінку рівнів тропних гормонів гіпофізу – лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого



Серед основних засобів імунотерапії при імунологічних факторах порушення імплантації ембріону в порожнині матки одне із чільних місць займає внутрішньовенне введення імуноглобуліну людини

ТАБЛИЦЯ 1

Показники гамето-ембріонального фактора	Групи пацієток	
	Основна (n = 80)	Порівняння (n = 20)
Кількість преовуляторних фолікулів	14,0 ± 0,7	11,1 ± 0,6
Кількість отриманих ооцитів на пацієнтку	12,7 ± 0,5	9,9 ± 0,7
Кількість зигот на пацієнтку	11,0 ± 0,5	10,1 ± 0,3
Сповільнений темп дроблення ембріонів, n	4 (5,0%)	-
Низький відсоток бластоутворення (≤ 20%), n	15 (18,8%)	-
Середній відсоток бластоутворення (> 20 та < 50%), n	43 (53,8%); p < 0,001	8 (40,0%)
Високий відсоток бластоутворення (≥ 50%), n	18 (22,5%); p < 0,001	12 (60,0%)
Кількість бластоцист I–II ступеня якості	28,7 ± 1,3; p < 0,001	39,1 ± 2,2

ТАБЛИЦЯ 1. ВЕРИФІКАЦІЯ ГАМЕТО-ЕМБРІОНАЛЬНОГО ЧИННИКА НЕВДАЛИХ СПРОБ ЗІВ

(ФСГ), тиреотропного (ТТГ), пролактину (Прл), стероїдних гормонів яєчника – естрадіолу (E₂), прогестерону (П), тестостерону (Т), гормонів щитоподібної залози – вільного трийодтироніну (Т₃), вільного тетраіодтироніну (Т₄), антитіл до тиропероксидази (АТПО), концентрацію антимюлерового гормону (АМГ) у периферичній крові на 2–4-й і 21–22-й дні МЦ проводили імуноферментним методом із використанням відповідних тест-систем (ELISA KIT, DRG, США) на стріповому імуноферментному аналізаторі «StatFax 303 Plus» (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених пацієток коливався від 24 до 39 років і в середньому склав 31,1 ± 4,5 р. (в основній групі – 33,9 ± 4,3 р., у групі порівняння – 30,4 ± 6,6 р. і 29,0 ± 2,5 р. у контрольній групі (p > 0,05). Частота первинного і вторинного безпліддя у групах вірогідно не різнилась (p > 0,05) і складала 52,5 та 47,5% в основній і 55 та 45,0% у групі порівняння відповідно. Тривалість безпліддя у шлюбі в обстежених жінок коливалась від 2 до 15 років, при цьому тривалість безпліддя понад 5 років пояснюється невідповідністю застосованого обстеження і лікування існуючим рекомендаціям та клінічним протоколам. У пацієток, включених у дослідження, в анамнезі було від 3 до 6 негативних спроб ЗІВ (у середньому 4,32 ± 0,98 спроби).

У соматичному статусі жінок із найбільшою частотою зустрічалась патологія щитоподібної залози (ЩЗ) (дифузний еутиреоїдний зоб I–II ступеня), що є характерним для йододефіцитних територій, до яких належить Львівська область. Аутоімунний тиреоїдит зі збереженою функцією ЩЗ був найбільш поширеним серед жінок основної групи (33,8%) і вдвічі рідше виявлявся в жінок групи порівняння (15,0%) за відсутності у контрольній групі (p < 0,05). Субклінічний гіпотиреоз на фоні аутоімунного тиреоїдиту діагностовано у 17,5% пацієток основної групи та у 5,0% групи порівняння.

У переважної більшості жінок основної групи при регулярному МЦ (78,8%) частіше, ніж у пацієток групи порівняння (p < 0,05), мала місце гіперполіменорея, що може бути наслідком перенесених запальних захворювань органів малого тазу. Регулярний МЦ був збережений у 70,0% пацієток групи порівняння, оліго- / опсоменорея зустрічалась в обох групах з однаковою частотою, альгодисменорея у два рази частіше (p < 0,05) спостерігалась в основній групі.

Для пацієток основної групи характерною була значна частота запальних захворювань органів малого тазу: сальпінгофорит – у 56,3%, гідросальпінкс – у 35,0%, пельвіоперитоніт – у 5,0%. Звертала на себе увагу в пацієток основної групи частота оперативних втручань на репродуктивних органах – реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах (22,5%), тубектомія (38,8%), із них однібочна – 10,0%, двібочна – 28,8%, резекція яєчників (6,3%). У жінок основної групи і групи порівняння спостерігалась значна частота несприятливих наслідків вагітності (самовільні викидні, завмерла вагітність, передчасні пологи), позаматкова вагітність.

Дані анамнезу дають змогу стверджувати, що в жінок основної групи та групи порівняння мали місце трубно-перитонеальний, ендокринний фактори безпліддя, зі значною частотою виявлялась поєднана дія чинників і в поодиноких випадках чинники безпліддя не було верифіковано.

Рівень АМГ у сироватці периферичної крові є одним із прогностичних показників відповіді яєчників на контрольовану стимуляцію овуляції в програмах ЗІВ. Рівні АМГ, які не перевищують 1,5 нг/мл, можуть розглядатися як критерії можливої, однак не обов'язкової слабкої відповіді яєчників на стимуляцію. У 36,25% жінок основної групи рівень АМГ не перевищував 2 нг/мл, у 12,5% – коливався від 0,1 до 0,9 нг/мл (у середньому 0,47 ± 0,27 нг/мл).

За середніми показниками об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів досліджувані групи достовірно не різнились між собою. Візуалізація антральних фолікулів склала в усіх групах 100%. При вивченні параметрів контрольованої стимуляції овуляції в обстежених пацієток не виявлено статистично значущих відмінностей між групами щодо перебігу стимуляції овуляції, параметрів фолікулогенезу, однак встановлено значні відмінності оогенезу і раннього ембріогенезу (табл. 1).

Сповільнений темп розвитку ембріонів: відсутність бластоцист на п'яту добу культивування ембріонів в умовах *in vitro*, низький відсоток бластоутворення (≤ 20%), відсутність бластоцист I–II ступеня якості – свідчили про наявність ембріонального чинника негативного результату ЗІВ (табл. 1).



Для жінок із множинними невдачами програм ЗІВ і ПЕ характерним є підвищення сироваткових рівнів ФНП-а, ІЛ-2 і зниження рівнів ІЛ-6 і ІЛ-4

ТАБЛИЦЯ 2

Гормони	Групи жінок			
	Основна (n = 80)		Порівняння (n = 20)	Контролю (n = 15)
	I-ЕФ підгрупа (n = 19)	I-Ю підгрупа (n = 61)		
Прл, нг/мл	14,43 ± 0,77 p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05	12,78 ± 0,68 p ₁ > 0,05	14,22 ± 2,21 p ₁ > 0,05	13,25 ± 1,15
ФСГ, МО/л	12,42 ± 0,59 p ₁ < 0,001; p ₂ > 0,05	11,94 ± 0,32 p ₁ < 0,001	7,24 ± 0,98 p ₁ < 0,01	6,18 ± 0,26
ЛГ, МО/л	7,43 ± 0,16 p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05	7,88 ± 0,62 p ₁ > 0,05	14,80 ± 1,67 p ₁ < 0,001	6,65 ± 0,26
ЛГ / ФСГ	0,59 ± 0,07 p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05	0,66 ± 0,09 p ₁ > 0,05	2,04 ± 0,67 p ₁ > 0,05	1,08 ± 0,10
E ₂ , пмоль/л	198,6 ± 19,6 p ₁ < 0,001; p ₂ > 0,05	250,2 ± 80,4 p ₁ > 0,05	227,9 ± 42,1 p ₁ > 0,05	275,5 ± 12,1
П, нмоль/л	18,90 ± 0,21 p ₁ < 0,001; p ₂ > 0,05; p ₃ < 0,02	19,95 ± 0,37 p ₁ < 0,001	15,80 ± 0,39 p ₁ < 0,001	28,50 ± 0,23

p₁ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою; p₂ – порівняно з підгрупою I-Ю; p₃ – порівняно з групою порівняння.

Частота поширення гамето-ембріонального фактору при повторних негативних спробах ЗІВ склала 23,8%, а імплантаційного чинника – 76,2%.

Серед факторів, що можуть завадити успішній імплантації, найбільш вірогідними є дефекти ендометрія та імунологічні зміни на загальному та місцевому рівнях. У переважної більшості жінок основної групи при гістероскопії та гістологічному дослідженні ендометрія виявлено проліферативні, запальні зміни ендометрія або невідповідність його фази МЦ. За даними УЗД, гістероскопії та патоморфологічного дослідження ендометрія хронічний ендометрит (ХЕ) виявлено у 21,3%, доброякісні проліферативні зміни – у 18,8%, поліпи ендометрія – у 8,8% пацієнток основної групи. У I-ЕФ підгрупі частота ХЕ склала 5,3% при 26,2% у I-Ю підгрупі.

У жінок групи порівняння структурно-функціональні зміни ендометрія були переважно наслідком гормональних порушень і ановуляції. ХЕ зумовлює порушення репродуктивної функції та є причиною безпліддя, невдалих спроб ЗІВ, при цьому його поширеність є найвищою серед пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям і невдалими спробами ЗІВ, що узгоджується з даними інших авторів. Хронічний перебіг запалення з персистенцією інфекції є джерелом постійного антигенного подразнення, підтримує запалення, поглиблює імунологічні зміни і, як наслідок, порушує гомеостаз і формує каскад вторинних ушкоджень, що зумовило наступний напрямок досліджень – вивчення особливостей гормонального гомеостазу, імунного статусу пацієнток із повторними негативними спробами ЗІВ.

Аналіз рівнів Прл, ЛГ і ФСГ показав, що для пацієнток всіх груп характерною була

нормогонадотропна регуляція функції яєчників. Секреція Прл в основній групі (13,57 ± 1,44 нг/мл) не перевищувала показники контролю (13,25 ± 1,15 нг/мл). Незначне посилення пролактинсинтезуючої функції гіпофізу в жінок групи порівняння (14,22 ± 2,21 нг/мл, p > 0,05) розглядали як вторинне на фоні дисфункції яєчників унаслідок прийому комбінованих оральних контрацептивів, що призначались пацієнткам даної групи на попередніх етапах лікування.

Рівень ФСГ є одним із маркерів оваріального резерву і прогностичним критерієм відповіді яєчників на контрольовану стимуляцію овуляції. У жінок основної групи базальний рівень ФСГ у сироватці крові на 5–7-й день МЦ складав у середньому 11,76 ± 1,86 МО/л, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи (6,18 ± 0,26 МО/л, p < 0,02) і групи порівняння (7,24 ± 0,98 МО/л, p < 0,05). Рівень ФСГ вище 10 МО/л є прогностично несприятливим щодо відповіді яєчників на стимуляцію у 26,3% пацієнток основної групи.

Рівень ЛГ у жінок групи порівняння в середньому складав 14,8 ± 1,67 МО/л (p < 0,001 відносно контролю), а співвідношення ЛГ/ФСГ у 45,0% перевищувало референтні показники і склало 2,04 ± 0,57. Рівень ФСГ починає підвищуватися при зменшенні запасу фолікулів у яєчниках або порушенні зв'язку «гіпофіз – яєчники». У пацієнток основної групи базальний рівень ЛГ складав 7,97 ± 0,53 МО/л, що вірогідно відрізнялось від показників контролю (p < 0,05) і групи порівняння (p < 0,001). Підвищений рівень ЛГ призводить до надмірної стимуляції строми яєчника і теки, результатом чого є не тільки підвищення продукції андрогенів, а й порушення селекції і повноцінності домінантного фолікула. При зменшенні ова-

ТАБЛИЦЯ 2.
ПОКАЗНИКИ
ГОРМОНАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗУ ПАЦІЄНТОК
(M ± m)



Проведення імунокоригуючої терапії на етапі стимуляції овуляції в жінок з імплантаційним чинником та імунологічними маркерами повторних негативних спроб ЗІВ і ПЕ дає змогу підвищити результативність програм ЗІВ у 4,5 рази і зменшити втрати на етапі гестації у 9,96 рази



ріального резерву спостерігалися підвищення рівня ФСГ і зниження ЛГ/ФСГ (23,8% жінок основної групи), що могло бути чинником негативних спроб ЗІВ у пацієток із ЛГ/ФСГ від 0,43 до 0,80, оскільки від співвідношення ЛГ і ФСГ залежить адекватність стероїдогенезу в яєчниках. У жінок контрольної групи базальний рівень E_2 відповідав нормоестрогенії ($275,5 \pm 12,1$ пмоль/л). У 25,0% жінок основної групи рівень E_2 був підвищеним порівняно з контролем, у 48,8% – навпаки, мала місце гіпоестрогенія. Для пацієток групи порівняння характерною була наявність як гіпоестрогенних (25,0%), так гіперестрогенних станів (35,0%) при збереженні нормоестрогенії у 40,0% жінок (табл. 2).

Дифузний еутиреодний зоб I-II ступеня мав місце у 37,4% усіх пацієток. Аутоімунний тиреоїдит з еутиреодним станом діагностовано у 33,8% жінок основної групи і вдвічі рідше – у групі порівняння (15,0%) за відсутності у контролі ($p < 0,05$). Субклінічний гіпотиреоз на фоні аутоімунного тиреоїдиту діагностовано у 17,5% пацієток основної групи та у 5,0% – групи порівняння, при цьому рівень ТТГ складав $6,7 \pm 0,9$ мМО/л ($p < 0,001$ порівняно з контролем), однак рівні T_3 вільного і T_4 вільного не виходили за межі референтних значень.

Виявлені зміни рівнів гонадотропних і стероїдних гормонів свідчать про розбалансування як центральної, так і периферичної ланки ендокринної регуляції у пацієток із повторними негативними спробами ЗІВ, що вимагає проведення відповідної корекції.

Імунологічний генез зазвичай виділяють як окремий патофізіологічний механізм невдач ЗІВ. У пацієток основної групи виявлено дисбаланс відносного вмісту субпопуляцій лімфоцитів, відносні рівні регуляторних $CD3^+CD4^+$, $CD8^+$ периферичної крові вірогідно різнились від показників жінок групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,001$, $p < 0,025$). Імунорегуляторний індекс був нижчим у жінок основної групи ($1,22 \pm 0,03$) порівняно з групою порівняння ($1,70 \pm 0,06$) і контролем ($1,77 \pm 0,05$) ($p < 0,001$). Зменшення співвідношення $CD4^+ / CD8^+$ відбувалось як за рахунок зниження популяції $CD4^+$, так і збільшення популяції $CD8^+$. Середні рівні $CD3^+16^+56^+$ NK-клітин у жінок основної групи ($15,45 \pm 0,67\%$) були підвищеними відносно групи порівняння ($10,04 \pm 0,67\%$) ($p < 0,001$) і контролю ($9,96 \pm 0,83\%$) ($p < 0,001$). Рівень $CD3^+16^+56^+$ NK-клітин периферичної крові в контролі складав $4,85 \pm 0,29\%$, у пацієток основної групи він був в 1,8 рази вищим ($8,81 \pm 0,43\%$) ($p < 0,001$) і незначно підвищеним у жінок групи порівняння ($5,84 \pm$

$0,36\%$) ($p > 0,05$). Відсоток активованих NK-клітин ($47,92 \pm 1,57\%$) у пацієток основної групи перевищував рівні груп порівняння і контролю ($p < 0,001$). Кількість жінок із підвищенням кількості і/або активності NK-, NKT-клітин серед I-ЕФ та I-ІФ підгруп склала 5,3 та 81,97% відповідно, що підтверджує вагомую роль активації природних кілерів у порушенні імплантації.

У пацієток із негативними спробами ЗІВ виявлено дисбаланс регуляторних про- та протизапальних цитокінів. Рівень ІЛ-10 був зниженим у жінок із повторними негативними спробами ЗІВ, незалежно від верифікованого чинника: $1,48 \pm 0,2$ пг/мл у I-ЕФ підгрупі ($p < 0,01$ порівняно з групою порівняння) і $1,27 \pm 0,41$ пг/мл у підгрупі I-ІФ ($p < 0,02$ порівняно з групою порівняння), при цьому рівень ІЛ-10 у пацієток із першою вдалою спробою ЗІВ і ПЕ складав $2,98 \pm 0,23$ пг/мл. Важливим є те, що в жінок підгрупи I-ЕФ мали місце підвищення рівня ФНП- α ($5,08 \pm 0,66$ пг/мл, $p < 0,01$ порівняно з групою порівняння і підгрупою I-ІФ), значно знижені рівні ІЛ-6 ($1,67 \pm 0,23$ пг/мл) периферичної крові порівняно як із показниками в жінок з імплантаційним чинником невдач ЗІВ ($p < 0,05$), так і з пацієтками з успішною першою спробою ЗІВ і ПЕ ($p < 0,001$). Водночас сироваткові рівні ІФН- γ не відрізнялись між собою у пацієток всіх груп ($p > 0,05$).

Рівень ІЛ-2, який виявляє активуючий вплив на NK- і NKT-клітини, позитивно корелював із підвищеною активністю NK-, NKT-клітин в обох підгрупах жінок із повторними негативними спробами ЗІВ і був вищим за показники в жінок із першою вдалою спробою ЗІВ ($p < 0,02$). Рівень ІЛ-4, якому притаманна протизапальна імуносупресорна активність і який, аналогічно ІЛ-10, має забезпечувати імплантацію ембріона, був зниженим в обох підгрупах основної групи ($2,59 \pm 0,40$ пг/мл і $3,50 \pm 0,86$ пг/мл при $5,03 \pm 0,78$ пг/мл у жінок із позитивними наслідками ЗІВ), що є прогностично несприятливим для успішності програм ЗІВ. Таким чином, для жінок із множинними невдачами програм ЗІВ і ПЕ характерним є підвищення сироваткового рівня ФНП- α , ІЛ-2 і зниження рівня ІЛ-6 і ІЛ-4, тоді як у жінок з успішною першою спробою ЗІВ і ПЕ визначається підвищений рівень ІЛ-10 у сироватці крові, що є прогностично сприятливою ознакою успішності програм ЗІВ.

Враховуючи вищезазначене, нами було запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієток із повторними негативними спробами ЗІВ, який ґрунтується на застосуванні розширеного спектра обстежень, підготовчого етапу до наступної спроби ЗІВ і ПЕ, що полягає в усуненні патології ендометрія, запальних процесів геніталій, нормалізації функції ЩЗ та проведенні імунокорекції у пацієток з імунологічними маркерами повторних невдач програм ЗІВ (збільшення вмісту і підвищення активності NK-, NKT-клітин, підвищення рівнів ФНП- α , ІЛ-2 і зниження рівнів ІЛ-6, ІЛ-4 і ІЛ-10 у периферичній крові) у процесі стимуляції овуляції (схема).

На основі запропонованого алгоритму 42 пацієткам (підгрупа ІА) підгрупи I-ІФ основної групи з імунологічними маркерами негативних спроб ЗІВ було запропоновано імунокоригуючу терапію. Під час циклу стимуляції овуляції здійснювали введення внутрішньовенно краплинно людського імуноглобуліну (Біовен Моно® ПрАТ «Біофарма») у дозі 150 мг/кг на добу триразово (через добу). Пацієнтки



У жінок із повторними негативними спробами ЗІВ переважають аутоімунні захворювання ЩЗ

ІВ підгрупи (19 жінок) отримували підготовку до програми ЗІВ, згідно з існуючими клінічними протоколами.

У підгрупі ІА на 42 ембріотрансферах було отримано 30 (71,4%) клінічних вагітностей, які у 25 (83,3%) випадках завершилися народженням доношених дітей з оцінкою за шкалою Апгар 7–9 балів із масою тіла $3250,0 \pm 250,0$ г. Передчасні пологи у підгрупі ІА мали місце у 3 (10,0%) випадках, у 2 (6,7%) – вагітності завершилися самовільним викиднем у першому триместрі гестації. У пацієток, які не отримували імунотерапію (підгрупа ІВ), було отримано 3 (15,8%) вагітності, із яких 2 (66,7%) завершилися раннім самовільним викиднем, а 1 (33,3%) – пологами на 37 тиж. гестації.

Проведення імунотерапії на етапі стимуляції овуляції в жінок з імплантаційним чинником і імунологічними маркерами повторних негативних спроб ЗІВ і ПЕ дає змогу підвищити результативність програм ЗІВ у 4,5 рази і зменшити втрати на етапі гестації у 9,96 рази.

ВИСНОВКИ

У дослідженні наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального завдання сучасної гінекології та репродуктивної медицини, а саме підвищення ефективності програм ДРТ шляхом розробки і впровадження в практику діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієток із повторними негативними спробами ЗІВ на основі комплексного вивчення їх генезу.

1. Встановлено, що серед жінок із повторними негативними спробами ЗІВ частота ембріонального фактора складає 23,8%, а імплантаційного – 76,2%, при цьому при ембріональному чиннику переважає ендокринний (31,6%) і поєднаний (52,6%) чинник безпліддя, а при імплантаційному – трубно-перитонеальний фактор (56,3%).

2. Виявлено, що в жінок із повторними негативними спробами ЗІВ рівень $CD3^+16^+56^+$ НКТ-клітин периферичної крові у 1,8 рази вищий ($8,81 \pm 0,43\%$), ніж у здорових жінок із необтяженим репродуктивним анамнезом ($4,85 \pm 0,29\%$) ($p < 0,001$), а кількість $CD3^+16^+56^+$ НК-клітин ($15,45 \pm 0,67\%$) перевищувала показники жінок, які завагітніли після першої спроби ЗІВ ($10,04 \pm 0,67\%$) ($p < 0,001$).

3. У групі жінок із повторними негативними спробами ЗІВ частіше виявляється підвищена активність НК-, НКТ-клітин ($47,92 \pm 1,57\%$) при $29,72 \pm 0,87\%$ у жінок без порушень репродуктивної функції, що особливо характерно за наявності імплантаційного чинника невдач ЗІВ (81,97%) порівняно з жінками з гамето-ембріональним чинником (5,3%), що підтверджує ва-

гому роль активації природних кілерів у процесах порушення імплантації.

4. Встановлено, що для жінок із множинними невдачами програм ЗІВ і ПЕ характерним є підвищення сироваткового рівня ФНП-а, ІЛ-2 і зниження рівнів ІЛ-6 і ІЛ-4, тоді як у жінок з успішною першою спробою ЗІВ і ПЕ визначається підвищений рівень ІЛ-10 у сироватці крові, що є прогностично сприятливою ознакою. Патогенетичним імунологічним чинником повторних невдач спроб ЗІВ є дисбаланс регуляторних механізмів: зниження рівнів ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10 та підвищення рівнів ФНП-а та ІЛ-2 у периферичній крові чинять несприятливий вплив на процеси раннього ембріогенезу та імплантації.

5. Доведено, що в жінок із повторними негативними спробами ЗІВ переважають аутоімунні захворювання ЩЗ. Аутоімунний тиреоїдит на еутиреоїдній стадії виявляється у 33,8% жінок за відсутності або незначної поширеності серед жінок із неускладненим репродуктивним анамнезом, тоді як субклінічний гіпотиреоз на фоні аутоімунного тиреоїдиту з рівнями ТТГ від 5,2 до 7,6 мМО/л мав місце у 17,5% пацієток із негативними спробами ЗІВ.

6. У 67,5% пацієток із повторними негативними спробами ЗІВ із переважаючим трубно-перитонеальним та/або поєднаним чинником безпліддя мають місце підвищення рівня ФСГ у I фазу МЦ, переважаючі гіпоестрогенні стани і гіпопрогестеронемія у II фазу МЦ, що свідчить про розбалансування як центральної, так і периферичної ланок ендокринної регуляції і є гормональним фоном повторних невдач ЗІВ.

7. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієток із повторними негативними спробами ЗІВ ґрунтується на розширеному спектрі обстежень, проведенні підготовчого етапу до наступної спроби ЗІВ і ПЕ (усунення патології ендометрія, запальних процесів геніталій, нормалізація функції ЩЗ) та проведенні імунотерапії у пацієток з імунологічними маркерами повторних невдач програм ЗІВ (збільшення вмісту і підвищення активності НК- і НКТ-клітин, підвищення рівня ФНП-а, ІЛ-2 і зниження рівнів ІЛ-6, ІЛ-4 і ІЛ-10 у периферичній крові) у процесі проведення стимуляції овуляції.

8. Проведення імунотерапії на етапі стимуляції овуляції в жінок з імплантаційним чинником та імунологічними маркерами повторних негативних спроб ЗІВ і ПЕ дає змогу підвищити результативність програм ЗІВ у 4,5 рази і зменшити втрати на етапі гестації у 9,96 рази.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коломнина Е.А.
Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения / Е.А.Коломнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 8–11.
Kolomnina EA
The course of pregnancy after extracorporal fertilization / EA Kolomnina // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2002. – Vol. 1. – № 1. – P. 8–11.
2. Мусієнко А.В.
Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи розвитку в лікуванні безпліддя / А.В. Мусієнко, Ф.В. Дахно // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.
Musienko AV
Modern reproductive technology: achievements and prospects in the treatment of infertility / AV Musienko, FW Dahno // Health of Ukraine. – 2007. – № 18/1 – P. 81–82.
3. Юзько О.М.
Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3. – С. 50–54.
Yuz'ko AM
Overcome infertility using reproductive technologies / OM Yuz'ko, TA Yuz'ko // Medical aspects of women health. – 2009. – № 3. – P. 50–54.
4. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for the therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage / OB Christiansen, B Pedersen, A Rosgaard [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – № 3. – P. 809–901.
5. **Assisted reproductive technology in Europe, 2001.**
Results generated from European registers by ESHRE / AN Andersen, L Gianaroli, R Felberbaum [et al.] // Human Reprod. – 2005. – V. 20. – P. 1158–1176.
6. Beer AE Th-1/Th-2 natural killer cell activation systemically and locally in the endometrium and therapeutic options / AE Beer // Am J Reprod Immunol. – 2001. – № 23. – Vol. 45. – P. 137–139.
7. **Carp HJA**
Autoantibodies as predictors of pregnancy complications / PL Meroni, Y Shoenfeld / HJA Carp // Elsevier. – 2007. – P. 809–814.
8. **Carp HJA**
Anti-phospholipid antibodies and infertility / HJA Carp // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2007. – № 32. – P. 159–161.
9. **Christiansen OB**
Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research / OB Christiansen, HS Nielsen, AM Kotle // Reprod Biomed Online. – 2006. – № 13. – P. 71–83.
10. **Christiansen OB**
Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: does it work? / OB Christiansen, HS Nielsen // Chem. Immunol Allergy. – 2005. – Vol. 88. – P. 117–127.
11. **Clark DA**
Is intravenous immunoglobulin (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF) / DA Clark, CB Coulam, RB Striker // J. Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23. – № 1. – P. 1–13.
12. **Cooper MA**
The biology of human natural killer-cell subsets / MA Cooper, TA Fehniger, MA Caligiuri // Trends Immunol. – 2001. – № 22. – P. 633–640.
13. **Coulam CB**
Intravenous immunoglobulin for in vitro fertilization failure / CB Coulam, LW Kruse, M Bustillo // Hum. Reprod. – 1994. – Vol. 9. – № 12. – P. 2265–2269.
14. Cytokine-dependent abortion in CBA X DBA/A2 mice is mediated by procoagulant fg12 prothrombinase / DA Clark, G Chaouat, PC Arck [et al.] // J Immunol. – 1998. – № 160. – P. 545–549.
15. **Daya S**
Intravenous immunoglobulin therapy for recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / S Daya, J Gunby, DA Clark // Am. J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 39. – № 2. – P. 69–76.
16. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage / K King, S Smith, M Chapman [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – № 25 (1). – P. 52–58.
17. Effect of T-helper cytokines on secretion of T-helper 2 by term trophoblast cells in culture / R Agarwal, A Loganath, A Roy [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2000. – V. 14. – P. 305–310.
18. **EIram T**
Treatment of recurrent IVF failure and human leukocyte antigen similarity by intravenous immunoglobulin / T Elarm, A Simon, S Israel // Reprod. Biomed. Online. – 2005. – Vol. 11. – P. 745–749.
19. **Gueri LR**
Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? / LR Gueri, JR Prins, SA Robertson // Human Reprod Update. – 2009. – Vol. 1. – Is. 1. – P. 1–19.
20. **Hill JA**
Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure / JA Hill, BC Choi // J. Reprod Fertil Suppl. – 2000. – № 55. – P. 91–97.
21. **Hill JA**
Cytokines considered critical in pregnancy / JA Hill // Am. J. Reprod. Immunol. – 1992. – Vol. 28 (3–4). – P. 123–126.
22. Infectious Tolerance: human CD25⁺ regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4⁺ T helper cells / H Jonuleit, E Schmitt, H Kackmar [et al.] // J Exp Med. – 2002. – Vol. 196. – P. 255–260.
23. **Kitaya K**
Accumulation of uterine CD16⁺ natural killer (NK) cells: friends, foes, or Jekyll-and-Hyde relationship for the conceptus? / K Kitaya // Immunol Inv. – 2008. – Vol. 37. – Is. 5. – P. 467–481.
24. **Lanier LL**
On guard—activating NK cell receptors / LL Lanier // Nat Immunol. – 2001. – № 2. – P. 23–27.
25. Leukemia inhibitory factor gene mutations in the population of infertile women are not restricted to nulligravid patients / M Kralickova, R Sima, T Vanecek [et al.] // Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2006. – № 127. – P. 231–235.
26. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10, at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/fas ligand interaction for a successful allogenic pregnancy / G Chaouat, V Cayol, V Mairovitz [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 1999. – V. 42. – P. 1–13.
27. **Meroni PL**
Updating on the Pathogenetic Mechanisms of the Antiphospholipid Antibodies-Associated Pregnancy Loss / PL Meroni, M Gerosa, E Raschi // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2008. – № 34. – P. 332–337.
28. **Newland AC**
The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin: an update / AC Newland // Br. J. Haematol. – 1989. – V. 72. – P. 301–305.
29. Nyboe Andersen A European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE / A Nyboe Andersen // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P. 1267–1287.
30. **Nydegger UE**
Hypothetic and established action mechanisms of therapy with immunoglobulin G / Nydegger UE // Immunotherapy and Intravenous Immunoglobulins, P. Imbach (ed.). – London: Acad. Press, 1991. – P. 27–36.
31. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises / DW Branch, TF Porter, MJ Paidas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – № 4. – P. S133–S138.

32. Porter TF

Immunotherapy for recurrent miscarriage / TF Porter, Y LaCoursiere, JR Scott // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Issue 2. – Art. CD00112.

33. Raghupathy R

Maternal type-1 reactivity is associated with several complications of pregnancy / R Raghupathy, M Makhseed, F Azizieh. – Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 92. – Is. 4 – P. 231–232.

34. Raghupathy R

Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy / R Raghupathy // Immunol Today. – 1997. – Vol. 18. – P. 478–482.

35. Robertson MJ

Biology and clinical relevance of human natural killer cells / MJ Robertson, J Ritz // Blood. – 1990. – № 76. – P. 2421–2438.

36. Role of interferon-gamma in the priming of decidual macrophages for nitric oxide production and early pregnancy loss / EK Haddad, AJ Duclos, E Anteckla [et al.] // Cell Immunol. – 1997. – № 3. – P. 75–68.

37. Serial estimation of Th1:Th2 cytokines profile in woman undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / E Kalu, S Bhaskaran, MY Thum [et al.] // Am J reprodImmunol. – 2008. – № 59. – P. 206–211.

38. Simple enumerations of peripheral blood natural killer (CD56⁺ NK) cells, B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome / MY Thum,

S Bhaskaran, AS Bansal [et al.] // Human Reproduction. – 2005. – № 20 (5). – P. 1272–1276.

39. Somigliana E Endometriosis and unexplained recurrentspontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? / E Somigliana, P Viganò, M Vignali // Hum. Reprod. Update. – 1999. – V. 5, № 1. – P. 40–51.

40. T-helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures / JY Kwak-Kim, A Gilman-Sachs, CE Kim [et al.] // Chem Immunol. Allergy. – 2005. – № 88. – P. 64–79.

41. Th2/Th3 cytokines genotypes are associated with pregnancy loss / PA Costeas, A Koumouli, F Giantsiou-Kyriakou [et al.] // Hum. Immunol. – 2004. – № 65. – P. 135–141.

42. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in woman undergoing IVF / EE Winger, JL Reed, S Ashoush [et al.] // Am J ReprodImmunol. – 2009. – № 61. – P. 113–120.

43. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review / B Hutton, R Sharma, D Fergusson [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 114. – № 2. – P. 134–142.

ПРИЧИНЫ И ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОПЫТОК ОПЛОДОТВОРЕНИЯ *IN VITRO*

Л.О. Михайлишин, акушер-гинеколог, представитель Украины в национальном комитете Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), медицинский центр «Интерсоно»

В проведенном исследовании разработан диагностически-лечебный алгоритм ведения пациенток с повторными негативными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), который основывается на расширенном спектре обследований, проведении подготовительного этапа к следующей попытке ЭКО и переноса эмбрионов и иммунокоррекции у пациенток с иммунологическими маркерами повторных неудач программ ЭКО. Проведение иммунокоррекции на этапе стимуляции овуляции у женщин с имплантационным фактором и иммунологическими маркерами повторных отрицательных попыток ЭКО и переноса эмбрионов позволяет повысить результативность программ ЭКО в 4,5 раза и уменьшить потери на этапе гестации в 9,96 раза.

Ключевые слова: повторные неудачи ЭКО, имплантационный и эмбриональный факторы, иммунология репродукции.

CAUSES AND PREVENTION OF REPEATED IN VITRO FERTILIZATION FAILURE

L.O. Mykhaylyshyn, obstetrician-gynecologist, a representative of Ukraine on the National Committee of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Medical Center «Intersono»

The thesis presents the theoretical basis and a new solution of an actual problem of modern gynecology and reproductive medicine, namely increasing efficiency of ART through the development and practical implementation of diagnostic and therapeutic algorithms for patients with repeated IVF failures based on a comprehensive study of their genesis. Immunological prognostic markers of of repeated IVF failure factors have been identified. Indications for the use immune modulation therapy in preparing women with repeated IVF failure and proven effectiveness of the proposed immune adjustment therapy. The efficiency of diagnostic-medical algorithm of supervising patients with repeated IVF failure was developed and demonstrated.

Keywords: repeated IVF failure, implantation and embryological factors, reproductive immunology.