

©Д.А. Кошик, Н.С. Стречень

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ У ПАЦІЄНТОК ІЗ БАГАТОРАЗОВИМИ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

*Одеський національний медичний університет*

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ У ПАЦІЄНТОК ІЗ БАГАТОРАЗОВИМИ НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. 120 пацієнткам (25–37 років) з багаторазовими невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) була проведена спроба ДРТ з додатковою корекцією внутрішньовенним імуноглобуліном (ВИГ). Ефективність ДРТ (наявність клінічної вагітності, частота виношування вагітності до 8–9 тижнів і до 20–22 тижнів гестації) була достовірно вище, ніж у контрольній групі (спроба ДРТ проводилася без додаткової корекції ВИГ), хоча відрізнялася в залежності від встановлених порушень при обстеженні за HLA-типіванням, імунограмою, наявністю антифосфоліпідного синдрому. Застосування додаткової корекції ВИГ у пацієнток із багаторазовими невдалими спробами ДРТ є обґрунтованим і підвищує їх ефективність.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНО НЕУДАЧНЫХ ПОПЫТОК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. 120 пациенткам (25–37 лет) с многократными неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) была проведена попытка ВРТ с дополнительной коррекцией внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Эффективность ВРТ (наличие клинической беременности, частота вынашивания беременности до 8–9 недель и до 20–22 недель гестации) была достоверно выше, чем в контрольной группе (попытка ВРТ проводилась без дополнительной коррекции ВИГ), хотя отличалась в зависимости от установленных нарушений при обследовании по HLA-типированию, иммунограмме, наличию антифосфолипидного синдрома. Применение дополнительной коррекции ВИГ у пациенток с многократными неудачными попытками ВРТ является обоснованным и повышает их эффективность.

EXPERIENCE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE FAILED ATTEMPTS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY. 120 patients (25–37 years) with multiple unsuccessful attempts of assisted reproductive technology (ART) has made an attempt to ART with an additional correction of intravenous immunoglobulin (IVIg). Effectiveness of ART (the presence of clinical pregnancy, the incidence of pregnancy and up to 8-9 weeks to 20-22 weeks of gestation) was significantly higher than in the control group (ART attempt was carried out without additional correction IVIG), but differed depending on the violations found during the examination by HLA-typing, immunological, antiphospholipid syndrome. The use of additional correction of the IVIG in patients with multiple failed attempts ART is reasonable and increases their effectiveness.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), запліднення in vitro, ІКСІ, невдалі спроби, внутрішньовенний імуноглобулін (ВИГ).

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), оплодотворение in vitro, ИКСИ, неудачные попытки, внутривенный иммуноглобулин (ВИГ).

**Key words:** assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilization, ICSI, failed attempts, intravenous immunoglobulin (IVIg).

**ВСТУП.** Підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є актуальною медико-соціальною проблемою. Особливий інтерес представляє підвищення ефективності ДРТ при багаторазових невдалих спробах. Незважаючи на всі досягнення репродуктивної медицини за останні десятиліття, ефективність однієї спроби ДРТ на даний момент залишається на рівні 40-45% [1,2]. Невдачі ДРТ можуть бути обумовлені багатьма факторами. У разі перенесення в порожнину матки ембріонів хорошої якості і виключення всіх явних причин, що перешкоджають благополучному завершенню спроби, невдачу пояснюють найчастіше як порушення на етапі імплантації імунного генезу. За даними літератури одним з найефективніших імунокоректорів є внутрішньовенний імуноглобулін (ВИГ), застосування якого може підвищити ефективність ДРТ у пацієнток із багаторазовими невдалими спробами [3,4,5,6,7].

Мета нашого дослідження – підвищення ефективності ДРТ у пацієнток із багаторазовими невдалими спробами шляхом застосування ВИГ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Під нашим спостереженням знаходилися пацієнтки у віці 25–37 років з двома і більше невдалими спробами ДРТ в анамнезі (два і більше переносу ембріонів в порожнину матки не привели до позитивного результату дослідження рівня ХГ в крові). Обстеження всіх жінок було проведено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2008 року № 771, а також були проведені наступні методи дослідження: гістероскопія з фракційним вишкрібанням слизової матки, ПЛР діагностика вагінального виділення на уреоплазму і мікоплазму, визначення рівня ТТГ, Т3, Т4 в крові, каріотипування подружжя, визначення Ig M, G до токсоплазми, краснухи, цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу, вірусу Епштейна-Барра, хламідії). Всі перераховані вище параметри обстеження були в нормі. У всіх випадках в показниках спермограми була відсутня тератозооспермія.

Всім пацієнткам спроба ДРТ проводилася методом запліднення in vitro з застосуванням ІКСІ; індукція суперовуляції проводилася за лютеїновим довгим

протоколом із застосуванням препарату Перговеріс, сумарна доза ФСГ при цьому склала 1500–2400 МО, тривалість стимуляції – 10–12 днів. Підтримка другої фази проводилася застосуванням препарату Утрожестан 600 мг на добу. На трансвагінальній пункції у всіх випадках було три і більше фолікулів, діаметром 17 і більше мм. Перенос ембріонів у кількості одного-двох проводився на третій день ембріологічного етапу при наявності мінімум одного ембріона класу А на стадії 6–8 бластомерів.

Всі пацієнтки безпомилково виконували всі лікарські призначення протягом усієї спроби ДРТ.

Усім жінкам, відібраним за даними критеріями, було проведено додаткове обстеження: HLA-типуння (подружжю), дослідження рівня антифосфоліпідних антитіл, імунограма.

При наявності у пацієнтки порушень більш ніж по одному додатковому обстеженню пацієнтку виключали з дослідження.

Нами було сформовано п'ять груп по 30 пацієнток у кожній.

Першу групу (контрольну) склали 30 пацієнток, яким проводилася спроба ДРТ без застосування додаткової корекції ВІГ. До другої групи відносилися 30 пацієнток, у яких було встановлено збіг з партнером за трьома і більше алелями HLA. У третю входили 30 пацієнток з порушенням показників імунограми, до четвертої відносилися 30 пацієнток з антифосфоліпідним синдромом, в п'яту групу входили 30 пацієнток, у яких всі показники додаткового обстеження були в нормі. Всім пацієнткам з другої по п'яту групу спроба ДРТ проводилася із застосуванням додаткової корекції ВІГ (Біовен Моно 200 (мл) одноразово у день трансвагінальної пункції, а також у випадку настання вагітності по 200 (мл) 1 раз на чотири тижні до терміну 20 тижнів гестації).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Оцінка результатів, отриманих в ході дослідження, проводилася за наступними показниками: ефективність спроби (наступ клінічної вагітності – підтвердженої маткової прогресуючої вагітності за даними УЗД), виношування вагітності до 8–9 тижнів гестації, виношування вагітності до 20–22 тижнів гестації, контроль лабораторних показників.

У контрольній групі клінічна вагітність наступила в 7 % випадків (2 вагітності), жодна з них не була виношена до 8 тижня гестації.

У пацієнток з другої та третьої груп ефективність спроби була достовірно вище ( $p \leq 0,05$ ), ніж у контрольній: вагітність у 2 групі наступила в 18 випадках з 30 (60%), а в 3 групі – у 17 з 30 (56 %). Серед них у другій групі показник виношування вагітності до 8–

9 тижні і до 20–22 тижня по відношенню до всіх на-стала вагітність склав 83 % (15 випадків з 18 наступили вагітностей), в третій групі цей показник склав 76 % (13 випадків з 17 наступили вагітностей).

У жінок четвертої і п'ятої груп дослідження ефективність проведення ДРТ була також достовірно вище ( $p \leq 0,05$ ), ніж у контрольній, але значно нижче, ніж у другій і третій групах. У четвертій групі вагітність наступила в 10 випадках на 30 пацієнток (33 %), у п'ятій цей показник склав 8 вагітностей на 30 жінок (27 %). При цьому показник виношування вагітності до 8–9 тижнів гестації склав в 4 групі 70 % (7 з 10 випадків) і в 5 відповідно – 75 % (6 випадків з 8). Показник виношування вагітності до 20–22 тижнів гестації в 4 групі був на рівні 60 % (6 випадків з 10), а в 5 групі – 62,5 % (5 з 8 випадків). Ефективність застосування ВІГ у групі пацієнток з нормальними показниками додаткового обстеження можна пояснити наявністю імунологічних розладів, що не знайшли відображення в обстеженні, але були відкоректовані.

Найбільш характерними змінами імунограми були: лейкопенія, лімфоцитоз, зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу, підвищення абсолютної та відносної кількості NK-клітин, зниження кількості CD3+, CD4+, CD8, CD95, підвищення кількості CD20+, підвищення рівня Ig M, наявність антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Після корекції ВІГ була відзначена достовірна позитивна динаміка у вигляді нормалізації абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, абсолютної кількості NK-клітин, підвищення кількості CD3 +, CD4 +, CD95.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, після проведеного дослідження можна зробити висновок, що застосування додаткової корекції ВІГ у пацієнток із багаторазовими невдалими спробами ДРТ є обґрунтованим і підвищує їх ефективність.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальшими напрямками щодо підвищення ефективності проведення ДРТ у пацієнток із багаторазовими невдалими спробами ми бачимо кілька позицій. При оцінці якості ембріонів планується використовувати не тільки візуальний контроль, але й проведення передімплантаційного генетичного скринінгу (ПГС) для вибору генетично здорових ембріонів з використанням методики FISH, CGH. З боку материнського організму планується проведення розширеної гемостазиограми з подальшою корекцією виявлених порушень, а також застосування імуногістохімічного дослідження ендометрію для визначення рівня експресії рецепторів до статевих стероїдів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – К.: Здоров'я, 2010. – 240 с.
2. Корсак В. С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия : автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.00 / В. С. Корсак. – СПб., 2007. – 31 с.
3. Венцківський Б. М. Організаційні та медичні аспекти проблеми невиношування вагітності / Б. М. Венцківський,

І. Б. Венцківська // Невиношування вагітності: зб. наук. праць. К., 2007. – С. 45–48.

4. Чернышов В.П., Туманова Л.Е., Судомо И.А., Банников В.И. Особенности иммунной регуляции при беременности с аллогенным плодом // Журн. АМН України, 2008, т. 14, №3. – С.541–549.

5. Coulam C.B., Roussev R.G. Increasing circulating T-cell

activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2003. – 50 – P. 340–345.

6. Coulam C.B., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer // *J. Assist. Reprod. Genet.* –

2003. – 20 – P. 58–62.

7. Kwak-Kim J.Y.H., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivalas E.I., Mangubat C.P., Beaman K.D., Beer A.E., Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with implantation failures after IVF // *Human Reproduction* – 2003. – 18 – P.767–773.

Отримано 11.03.2013