ИММУНОТЕРАПИЯ – НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С «ТОНКИМ» ЭНДОМЕТРИЕМ В ЦИКЛАХ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ

Лысенко О.В.[1, 2], Бресский А.Г.[1], Огризко И.Н.[1]

[1] *УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*
[2] *Центр семейного здоровья «БИНА», г. Витебск, Республика Беларусь*

Резюме. Тенденция последних десятилетий – поиск терапевтического воздействия на так называемый «тонкий» эндометрий. Тем не менее до настоящего времени не существует оптимальной схемы ведения пациенток с «тонким» эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель – оценить эффективность применения рекомбинантного IL-2 перед проведением криотрансфера у женщин старшего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием и многократными неудачными попытками переноса эмбрионов хорошего качества.

В исследование включено 63 пациентки позднего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием.

Первую группу составили 25 пациенток позднего репродуктивного возраста с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе при переносе эмбрионов хорошего качества. Криоперенос пациенткам первой группы был проведен в модифицированном естественном цикле.

Вторая группа – 38 женщин позднего репродуктивного возраста с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе при переносе эмбрионов хорошего качества. Криоперенос женщинам второй группы был проведен в цикле с заместительной гормональной терапией.

Всем женщинам в цикле перед криопереносом был назначен рекомбинантный IL-2.

В обеих группах оценены частота имплантации, клинической беременности и живорождения после назначения рекомбинантного IL-2.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (M); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль ($Q_{0,25}$), 75-й квартиль

Адрес для переписки:
Лысенко Ольга Викторовна
УО «Витебский государственный медицинский университет»
210032, Республика Беларусь, г. Витебск,
пр. Строителей, 12, кв. 41.
Тел.: +375 297100223.
E-mail: lysenko_o_v@mail.ru

Address for correspondence:
Olga V. Lysenko
Vitebsk State Medical University
12 Stroiteley Ave, Apt 41
Vitebsk
210032 Republic of Belarus
Phone: +375 297100223.
E-mail: lysenko_o_v@mail.ru

Образец цитирования:
О.В. Лысенко, А.Г. Бресский, И.Н. Огризко «Иммунотерапия – новая возможность ведения пациенток с “тонким” эндометрием в циклах переноса размороженных эмбрионов» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 293-298. doi: 10.46235/1028-7221-16646-IIA

© Лысенко О.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
O.V. Lysenko, Bresski A.G., Ogryzko I.N. “Immunotherapy is a new opportunity for managing patients with “thin” endometrium in cycles of transfer of thawed embryos”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 293-298. doi: 10.46235/1028-7221-16646-IIA

© Lysenko O.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16646-IIA

($Q_{0.75}$). Интерпретация полученных результатов проводилась путем определения их статистической значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

После лечения рекомбинантным IL-2 пациенток с бесплодием и тонким эндометрием, толщина эндометрия статистически значимо увеличивается в первых двух менструальных циклах после лечения, поэтому перенос размороженных эмбрионов следует планировать в первые два менструальные цикла после иммунотерапии.

С целью увеличения толщины эндометрия при проведении криопереноса в модифицированном естественном цикле, а также в цикле с заместительной гормональной терапией можно использовать рекомбинантный IL-2 у женщин с «тонким» эндометрием с многократными неудачными попытками имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества.

Криоперенос следует производить в первые два менструальных цикла после проведенной иммунотерапии.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, иммунотерапия, неудачи имплантации, перенос размороженных эмбрионов, вспомогательные репродуктивные технологии, хронический эндометрит, модифицированный естественный цикл, цикл с заместительной гормональной терапией

IMMUNOTHERAPY IS A NEW OPPORTUNITY FOR MANAGING PATIENTS WITH "THIN" ENDOMETRIUM IN CYCLES OF TRANSFER OF THAWED EMBRYOS

Lysenko O.V.[a, b], Bresski A.G.[a], Ogryzko I.N.[a]

[a] *Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*
[b] *Family Health Center "BINA", Vitebsk, Republic of Belarus*

Abstract. The trend of recent decades has been the search for therapeutic effects on the so-called "thin" endometrium. However, to date there is no optimal management scheme for patients with "thin" endometrium in assisted reproductive technology programs. Aim: to evaluate the effectiveness of using recombinant IL-2 before cryotransfer in women of late reproductive age with "thin" endometrium and repeated implantation failure after transfer of good quality embryos.

The study included 63 patients of late reproductive age with "thin" endometrium. The first group consisted of 25 patients of late reproductive age with a history of unsuccessful *in vitro* fertilization programs with good quality embryos. Cryotransfer to the patients of the first group was carried out in a modified natural cycle. The second group included 38 women of late reproductive age with a history of unsuccessful *in vitro* fertilization programs with good quality embryos. Cryotransfer for women of the second group was carried out in a cycle with hormone replacement therapy. Recombinant IL-2 in the cycle before cryotransfer were prescribed to all women. In both groups, implantation, clinical pregnancy, and live birth rates following administration of recombinant IL-2 were valuable. In both groups, the implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate were assessed after administration of recombinant IL-2. Statistical data processing was performed using application software package Statistica 6.0 (StatSoft, Ink. 1994-2001), adapted for biomedical research. $p < 0.05$ was considered significant.

After recombinant IL-2 treatment of patients with infertility and thin endometrium, endometrial thickness increases statistically significantly in the first two menstrual cycles after treatment, so transfer of thawed embryos should be planned in the first two menstrual cycles after immunotherapy.

In order to increase the thickness of the endometrium during cryotransfer in a modified natural cycle, as well as in a cycle with replacement hormone therapy, recombinant IL-2 can be used in women with "thin" endometrium with repeated unsuccessful implantation attempts when transferring good quality embryos.

Cryotransfer should be performed in the first two menstrual cycles after immunotherapy.

Keywords: thin endometrium, immunotherapy, implantation failures, transfer of thawed embryos, assisted reproductive technologies, chronic endometritis, modified natural cycle, cycle with hormone replacement therapy

Введение

Главным показателем результативности программ экстракорпорального оплодотворения является частота живорождений. Общеизвестно, что невозможно достичь 100% эффективности при применении вспомогательных репродуктивных технологий [2, 3, 4, 5].

Результат программ в первую очередь зависит от двух основных факторов – компетентных эмбриона [6] и эндометрия [7].

С одной стороны, мы не можем повлиять на генетический потенциал родителей, из биологического материала которых получают эмбрионы. С целью идентификации эмбрионов, непригодных для переноса, можно провести преимплантационную генетическую диагностику. Это позволяет отменить перенос генетически некомпетентных эмбрионов [8]. Для проведения преимплантационной генетической диагностики необходима сегментация программы экстракорпорального оплодотворения с последующим переносом эмбрионов, пригодных к переносу по результатам генетической диагностики.

С другой стороны, можно попытаться улучшить качество эндометрия, особенно у женщин с «тонким» эндометрием. Так называемый синдром «тонкого» эндометрия большинство исследователей связывают с наличием хронического эндометрита [9, 10].

Тенденция последних десятилетий – поиск терапевтического воздействия на так называемый «тонкий» эндометрий. Тем не менее до настоящего времени не существует оптимальной схемы ведения пациенток с «тонким» эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий [11].

Раннее нами было установлено, что у женщин с хроническим эндометритом на мукозальном (эндометрий) уровне наблюдается дисбаланс секреции цитокинов, в частности достоверное снижение IL-2 [1], что позволяет провести попытку его применения при ведении пациенток с «тонким» эндометрием в циклах переноса размороженных эмбрионов.

Цель исследования – оценить эффективность применения рекомбинантного IL-2 перед проведением криотрансфера у женщин старшего репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием и многократными неудачными попытками переноса эмбрионов хорошего качества.

Материалы и методы

В исследование включено 63 пациентки позднего репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре семейного здоровья «БИНА» (г. Витебск, Республика Беларусь) за период 2017-2023 гг.

Первую группу составили 25 пациенток позднего репродуктивного возраста. В анамнезе пациенток первой группы было от 2 до 5 программ экстракорпорального оплодотворения и от 2 до 9 переносов эмбрионов хорошего качества. Все попытки были отрицательными. Криоперенос пациенткам первой группы был проведен в модифицированном естественном цикле.

Вторая группа – 38 женщин позднего репродуктивного возраста, у которых в анамнезе было от 3 до 5 программ экстракорпорального оплодотворения и от 3 до 9 переносов эмбрионов хорошего качества без эффекта, все попытки переноса эмбрионов были отрицательными. Криоперенос женщинам второй группы был проведен в цикле с заместительной гормональной терапией.

Пациенткам первой и второй групп в цикле перед криопереносом был назначен рекомбинантный IL-2.

Всем женщинам первой и второй групп проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза в 2D-режиме на 9-10-й день менструального цикла, когда был назначен рекомбинантный IL-2, в следующем менструальном цикле, цикле криопереноса.

Пациенткам первой группы в цикле криопереноса трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза в 2D-режиме было проведено на 10-12-й день менструального цикла, а женщинам второй группы в цикле криопереноса трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза в 2D-режиме было проведено на 9-10-й день от начала заместительной гормональной терапии.

В обеих группах оценены частота имплантации, клинической беременности и живорождения после назначения рекомбинантного IL-2.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (M); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль ($Q_{0,25}$), 75-й квартиль ($Q_{0.75}$). Интерпретация полученных результатов проводилась путем определения их статистической значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток первой группы составил 39,0 (34,0-41,0) лет, второй группы – 38 (34,0-41,0) лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

При переносе эмбрионов (как в свежем, так и в криоцикле), очень важна толщина эндометрия в конце первой фазы менструального цикла (криоперенос в естественном цикле или модифицированном естественном цикле), а также перед назначением прогестерона (в цикле с заместительной гормональной терапией).

Так, толщина эндометрия пациенток первой группы составила в первую фазу менструального цикла (10-12-й день) 5,2 (4,3-5,8) мм. Женщинам этой группы был назначен рекомбинантный IL-2 производства ООО «НПК»Биотех». Препарат назначался в дозе 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инфузий.

В следующем менструальном цикле толщина эндометрия в этой группе составила в первую фазу – 7,1 (6,2-8,3) мм (статистически значимо больше, чем до лечения, $p < 0,05$). Статистически значимое увеличение толщины эндометрия позволило провести перенос размороженных эмбрионов пациенткам первой группы. Во всех случаях были перенесены эмбрионы хорошего качества. Таким образом, толщина эндометрия статистически значимо увеличивается после лечения рекомбинантным IL-2. Частота биохимической беременности составила 48% (12 женщин), клинической – 40,0% (10 женщин), родов – 28,0% (7 женщин). Что является хорошим результатом, учитывая многократные неудачи имплантации после переноса эмбрионов хорошего качества в анамнезе пациенток этой группы.

Кроме того, мы измеряли толщину эндометрия в конце первой фазы менструального цикла пациенткам, у которых попытка криопереноса эмбрионов после назначения рекомбинантного IL-2 была отрицательная в течение следующих двух менструальных циклах. Так, через месяц после лечения толщина эндометрия в этой группе составила в первую фазу – 7,5 (6,4-8,6) мм (статистически значимо больше, чем до лечения, $p < 0,05$). Но через 2 месяца толщина эндометрия в конце первой фазы менструального цикла статистически значимо не отличалась от толщины эндометрия до лечения (5,4 (4,2-5,8) мм, $p > 0,05$).

Так, толщина эндометрия пациенток второй группы составила в первую фазу менструального цикла (10-12-й день) 5,1 (4,4-5,9) мм, что статистически не отличается от толщины эндометрия пациенток первой группы. Женщинам второй группы также был назначен рекомбинантный IL-2 в дозе 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инфузий.

В следующем менструальном цикле толщина эндометрия женщин второй группы составила в первую фазу – 7,0 (6,1-8,4) мм (статистически значимо больше, чем до лечения, $p < 0,05$). Увеличение толщины эндометрия на фоне проведенной иммунотерапии позволило провести перенос размороженных эмбрионов этой группы. Во всех случаях были перенесены эмбрионы хорошего качества.

Частота биохимической беременности во второй группе составила 44,7% (17 женщин), клинической – 36,8% (14 женщин), родов – 26% (10 пациенток). Частота наступления биохимической, клинической беременностей и родов статистически не отличается между первой и второй группами ($p > 0,05$),

Во второй группе мы также измеряли толщину эндометрия пациенткам, у которых попытка криопереноса эмбрионов после проведения иммунотерапии была отрицательная в течение следующих двух менструальных циклах на 10-12-й день цикла и получили такую же закономерность – статистически значимое увеличение толщины эндометрия через месяц после лечения – 7,3 (6,5-8,9) мм (статистически значимо больше, чем до лечения, $p < 0,05$). Но через 2 месяца, как и в первой группе, толщина эндометрия на 10-12-й день менструального цикла статистически значимо не отличалась от толщины эндометрия до лечения (5,2 (4,1-5,7) мм, $p > 0,05$).

В последние годы, несмотря на огромный прорыв во вспомогательных репродуктивных технологиях, невозможно получить 100%-ную эффективность программ. Это побуждает искать новые подходы, улучшающие результативность проведенного лечения. Особый контингент женщин – это пациентки с «тонким» эндометрием.

Иммунотерапия рекомбинантным IL-2 показала хорошие результаты при криопереносе, как в модифицированном естественном цикле, так и в цикле с заместительной гормональной терапией, что позволило получить беременности и роды у

пациенток с «тонким» эндометрием и многократными неудачами имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества в анамнезе.

Но необходимо помнить о том, что клинические изменения в виде увеличения толщины эндометрия происходят в первые два менструальных цикла после проведения лечения, поэтому перенос размороженных эмбрионов следует планировать в цикле после проведения иммунотерапии, а не откладывать более чем на 2 менструальных цикла после проведения иммунотерапии.

Выводы

С целью увеличения толщины эндометрия при проведении криопереноса в модифицированном естественном цикле, а также в цикле с заместительной гормональной терапией можно использовать рекомбинантный IL-2 у женщин с «тонким» эндометрием с многократными неудачными попытками имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества.

Криоперенос следует производить в первые два менструальных цикла после проведенной иммунотерапии.

Список литературы / References

1. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней, 2017, Т. 66, № 4. С. 46-50. [Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. The problem of "thin" endometrium in reproductive medicine: experience of using recombinant human interleukin-2 to prepare patients for assisted reproductive technology programs. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2017, Vol. 66, no. 4, pp. 46-50.* (In Russ.)]

2. Capalbo A., Romanelli V., Cimadomo D., Girardi L., Stoppa M., Dovere L., Dell'Edera D., Ubaldi F.M., Rienzi L.J. Implementing PGD/PGD-A in IVF clinics: considerations for the best laboratory approach and management. *Assist. Reprod. Genet., 2016, Vol. 33, no. 10, pp. 1279-1286.*

3. De la Torre Perez E., Carratalá-Munuera M.C., Castillo-Farfán J.C., Lledó-Bosch B., Moliner-Renau B., Bernabeu-García A., Bernabeu-Pérez R. Impact of endometrial compaction on reproductive outcomes after cryotransfer of euploid embryos in a modified natural cycle: protocol for a prospective cohort study. *Front. Endocrinol. (Lausanne), 2023, no. 14, 1285040.* doi: 10.3389/fendo.2023.1285040.

4. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K., Deligdisch L., Barad D.H., Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol., 2016, Vol. 75, no. 6, pp. 672-327.*

5. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol. Endocrinol., 2014, Vol. 30, no. 6, pp. 409-414.*

6. Ma J., Gao W., Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front. Endocrinol. (Lausanne), 2023, no. 13, 1061766.* doi: 10.3389/fendo.2022.1061766.

7. McLernon D.J., Harrild K., Bergh C., Davies M.J., de Neubourg D., Dumoulin J.C., Gerris J., Kremer J.A., Martikainen H., Mol B.W., Norman R.J., Thurin-Kjellberg A., Tiitinen A., van Montfoort A.P., van Peperstraten A.M., van Royen E., Bhattacharya S. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ, 2010, no. 341, 6945.* doi: 10.1136/bmj.c6945.

8. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil. Steril., 2014, Vol. 101, no. 4, pp. 1026-1030.*

9. Singh B., Reschke L., Segars J., Baker V.L. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil. Steril., 2020, Vol. 113, no. 2, pp. 252-257.*

10. Viotti M., Victor A.R., Barnes F.L., Zouves C.G., Besser A.G., Grifo J.A., Cheng E.H., Lee M.S., Horcajadas J.A., Corti L., Fiorentino F., Spinella F., Minasi M.G., Greco E., Munné S. Using outcome data from one thousand

mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. *Fertil Steril., 2021, Vol. 115, no. 5, pp. 1212-1224.*

11. Vitagliano A., Paffoni A., Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril., 2023, Vol. 120, no. 2, pp. 251-265.*

Авторы:

Лысенко О.В. *— д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет»; врач — акушер-гинеколог, репродуктолог, Центр семейного здоровья «БИНА», г. Витебск, Республика Беларусь*

Бресский А.Г. *— к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Огризко И.Н. *— к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Authors:

Lysenko O.V., *PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Family Health Center "BINA", Vitebsk, Republic of Belarus*

Bresski A.G., *PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

Ogryzko I.N., *PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

Поступила 26.03.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 09.04.2024

Received 26.03.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 09.04.2024