Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд бэлгийн дааврын хэмжээг умайн эндометрийн гистоморфологийн үзүүлэлттэй холбон судалсан нь

Б.Санчир[1], Н.Түвшинбаяр[1], О.Энхээ[3], Э.Аригбөх[1], Э.Одхүү[1,2], М.Мөнхзол[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг физиологийн тэнхим
[2]"RMC" Үр Шилжүүлэн Суулгах Үндэсний Төв
[3]Эмгэг Судлалын Үндэсний Төв
Цахим шуудан: Boldbayarsanchir@gmail.com, Утас: 99213338

Түлхүүр үг:

Имплантацийн зуршмал дутмагши
Noyes гистоморфологийн үнэлгээ
Имплантацийн цонх үе

Товч утга:

Үндэслэл: Өндгөн эс гадагшилсанаас хойш 120 цагийн дараа имплантацийн цонх үе (Window of Implantation-WOI) нээгдэж, үр хөврөл эндометрийн давхаргад бэхлэгддэг ба 24 цаг үргэлжлэнэ. Энэ үе нь биений юмны мөчлөгийн 19-24 дэх үед тохиодог хэмээн судлаачид тэмдэглэжээ. Гэвч эндометрийн гистоморфологийн үнэлгээгээр имплантацийн цонх үе хүн бүрт өвөрмөц учир зөв тодорхойлох нь үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлэх боломжтой. **Зорилго:** Биений юмны мөчлөгийн үе дэх бэлгийн дааврын хэмжээг тодорхойлж, умайн эндометрийн эдийн гистоморфологийн үзүүлэлттэй холбон судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд "RMC" Үр Шилжүүлэн Суулгах Үндэсний Төвөөр үйлчлүүлж буй имплантацийн зуршмал дутмагшилтай 48, харьцангуй эрүүл 52 эмэгтэйг хамруулан, эмнэлзүйн аналитик судалгааны агшингийн загвараар хийв. Судалгаанд оролцогсдын ийлдсэнд эстрадиол (E2), прогестерон (P4), лютейнжүүлэгч даавар (LH), фолликул идэвхжүүлэгч дааврын (FSH) хэмжээг биений юмны мөчлөгийн 3 дахь, өндгөн эс гадагшлах (Ovulation-OV) болон имплантацийн цонх өдрүүдэд (Window of implantation-WOI) захын судаснаас 4-5 мл цус авч (TOSOH AIA-360 Japan) тодорхойллоо. Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн өндгөн эс гадагшилсанаас хойш 120 цагийн дараа эндометрийн давхаргаас "Pippele curette" ашиглан, эд авч, Noyes нарын (1950он) аргачлалаар имплантацийн цонх өдрийг тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгаанд 100 эмэгтэй хамрагдсанаас имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн дундаж нас 38.75±7.1 жил, харьцангуй эрүүл бүлгийнх 35.58±4.9 жил байлаа. Ийлдсийн дааврыудын хэмжээ имплантацийн зуршмал дутмагшилтай хүмүүсийн БЮ-ны мөчлөгийн 3 дахь өдөр E2 38.54±2.18 пг/мл, FSH 15.92±1.69 ОУН/мл, OV өдөр E2 289.43±28.1 пг/мл, LH 27.03±2.77 ОУН/мл, P4 0.80±0.12 нг/мл, WOI өдөр E2 143.91±10.21 пг/мл, P4 22.74±1.25 нг/мл, эндометрийн зузаан 9.61±0.33 мм, БЮ-ны үргэлжлэх хугацаа 29.10±0.12 өдөр байв. Харьцангуй эрүүл эмэгтэйчүүдэд БЮ-ны мөчлөгийн 3 дахь өдөр E2 33.16±1.51 пг/мл, FSH 10.90±0.96 ОУН/мл, OV өдөр E2 254.42±18.1 пг/мл, P4 0.68±0.07 нг/мл, LH 25.86±3.12 ОУН/мл, WOI өдөр E2 25.86±3.12 пг/мл, P4 16.52±0.96 нг/мл, эндометрийн зузаан 10.47±0.23 мм, БЮ-ны үргэлжлэх хугацаа 30.19±0.23 өдөр тус тус тодорхойлогдсон нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан. Харин имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдэд Noyes нарын (1950он) гистоморфологийн аргачлалаар эндометрийн эдэд имплантацийн цонх өдрийг үнэлэхэд 10.4% (n=5) 3, 33.3% (n=16) 2, 33.3% (n=16) нь 1 өдрийн өмнө буюу хоцорч, 16.7% (n=8) хугацаандаа, харин 6.3%-д (n=3) 1-3 өдрөөр хожуу буюу статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай тодорхойлогдов. **Дүгнэлт:** Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдэд шүүрлийн эрт үе тодорхойлогдож байгаа нь имплантацийн цонх үе (WOI) 1-3 өдрөөр хоцорч буйг харуулж байна.

Үндэслэл: Умайн эндометрийн давхарга нь үр хөврөл бэхлэгдэх, хөгжих чухал бүтэц юм. Өндгөн эс гадагшилсанаас хойш 120 цагийн дараа имплантацийн цонх үе (Window of Implantation-WOI) нээгдэж, үр хөврөл эндометрийн давхаргад бэхлэгддэг ба 24 цаг үргэлжлэнэ. Энэ үе нь биений юмны мөчлөгийн 19-24 дэх өдөр тохиодог хэмээн судлаачид тэмдэглэжээ. Шалтгаан тодорхойгүй үргүйдлийн үед (Unexplained Infertility) үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ үр дүнд хүрэхгүй байхыг эндометрийн үр хөврөл хүлээн авах

үеийн өөрчлөлттэй (Endometrial maturation to receptivity phase) холбон тайлбарлаж байна.[1,2] Морфологи бүтцийн хувьд сайн чанарын үр хөврөлийг 3 ба түүнээс дээш удаа шилжүүлэн суулгалт (in vitro Fertilization-IVF) амжилтгүй болохыг имплантацийн зуршмал дутмагшил (Repeated implantation failure-RIF) хэмээн томьёолдог.[1]

Эндометрийн үр хөврөл хүлээн авах үе болон чадварыг тодорхойлох клиник оношлогоо тодорхой бус хэвээр байна. Учир нь, имплантацийн цонх үеийн тухай ойлголт бүрэн судлагдаагүй, энэ нь эрүүл ба үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд ялгаагүй, ижил хэмээн үзсэнтэй холбоотой болохыг судлаачид тэмдэглэжээ.[3,4] Биений юмны мөчлөгийн туршид умайн гистоморфологийн хөдлөл зүйг тодорхойлох олон аргын нэг нь Noyes нарын (1950 он) боловсруулсан шалгуур юм. Noyes нар (1950 он) үр тогтоох чадвар буурсан эмэгтэйчүүдийн эндометрийн эдэд булчирхайлаг эсийн хуваагдал, бөөмийн хуурамч мөхлөг, суурин цэврүү, шүүрэл, стромын хаван, стромын хуваагдал, хуурамч децидуалжилт зэргийг тодорхойлсон нь алтан стандарт болон хэрэглэгдсээр байна.[5]

Lindhard A нар (2006 он) ба Coutifaris C *нар* (2004он) *эрүүл ба үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд* Noyes нарын (1950он) *аргаар гистоморфологийн үнэлгээ хийж, имплантацийн цонх үеийг тогтооход эрүүл бүлгийн 24%, үргүйдэлтэй бүлгийн 47%*-д шүүрлийн дунд *үеэс өмнө тодорхойлогджээ*.[6,7] Иймээс бид имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн эндометрийн эдэд Noyes нарын (1950он) аргачлалын дагуу гистоморфологийн үнэлгээ хийж, имплантацийн цонх үеийг тогтоох зорилгоор энэхүү судалгааг хийлээ.

Зорилго: Биеийн юмны мөчлөгийн үе дэх бэлгийн дааврын хэмжээг тодорхойлж, умайн эндометрийн эдийн гистоморфологийн үзүүлэлттэй холбон судлах.

Арга, аргачлал: Судалгааг АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Эмгэг Физиологийн тэнхим, "RMC" Үр Шилжүүлэн Суулгах Үндэсний Төв, Эмгэг Судлалын Үндэсний төвийг түшиглэн, 2019-2021 онд хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд оролцогчдоос АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн Хяналтын хорооны 2021/3-02 тоот зөвшөөрлөөр таниулсан зөвшөөрөл авсан. Энэхүү судалгаанд "RMC" Үр Шилжүүлэн Суулгах Үндэсний Төвөөр үйлчлүүлж буй, Үр хөврөл шилжүүлэн суулгалт 3 ба түүнээс дээш удаа амжилтгүй болсон имплантацийн зуршмал дутмагшил бүхий 48 эмэгтэй, харьцангуй эрүүл 52 эмэгтэйг хамруулав.

Судалгаанд хамруулах шалгуурын дагуу нийт үйлчлүүлэгчдийн биений юмны мөчлөгийн 3 дахь өдөр эстрадиол (E2), фолликул идэвхижүүлэгч даавар (FSH), өндгөн эсийн гадагшлах өдөр (Ovulation-OV) эстрадиол (E2), лютейнжүүлэгч даавар (LH), прогестерон (P4), имплантацийн цонх үед эстрадиол (E2), прогестерон дааврын (P4) хэмжээг хураагуур судаснаас 4-5 мл цус авч, ФХУ-аар (TOSOH AIA-360 Japan) тодорхойлов. Хэт авиан шинжилгээгээр (Aloka Hitachi, Japan) эндометрийн гурвалсан зураглал хэвийн ба дээрх дааврууудын хэмжээ хэвийн тодорхойлогдсон эмэгтэйчүүдийг хамруулаа. Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай үйлчлүүлэгчдээс өндгөн эс гадагшилсанаас хойш 120 цагийн дараа эндометрийн давхаргаас Pippelle curette багажаар эдийн шинжилгээ авсан.

Умайн эндометрийн эдэд гистоморфологийн үнэлгээг Noyes нарын (1950 он) аргачлалын дагуу парафинд байрлуулсан эд буюу сорьцоос 1um хэмжээтэй зүсэж бэлдэн гематоксилин эозин будгаар будаж, эндометрийн булчирхай (Gland-G), стром (Stroma-S), булчирхайн хуваагдал (Gland mitoses-GM), бөөмийн хуурамч мөхлөг (Pseudostratification of nuclei), суурин цэврүү (Basal vacuolation), шүүрэл (Secretion), стромын хаван (Stromal edema), стромын хуваагдал (Stromal mitoses-SM), хуурамч децидуалжилт (Pseudodecidual reaction), цагаан эсийн нэвчилт (Leucocytic infiltration) зэрэг бүтцийн илрэлийг микроскопид (Olympus CX21) үнэлж, эндометрийн шүүрлийн үеийг (эрт, дунд, хожуу) тодорхойлов.[2]

Үр дүн: Судалгаанд нийт 100 эмэгтэй хамрагдсанаас имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн дундаж нас 38.75±7.1 жил, харьцангуй эрүүл бүлгийнх 35.58±4.9 жил байлаа. Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн биений юмны мөчлөгийн үе дэх бэлгийн дааврууд болон өнчин тархины дааврын хөдлөл зүй, эндометрийн зузаан, биений юм үргэлжлэх хугацааг харьцангуй эрүүл эмэгтэйчүүдтэй харьцуулан судаллаа (Хүснэгт 1).

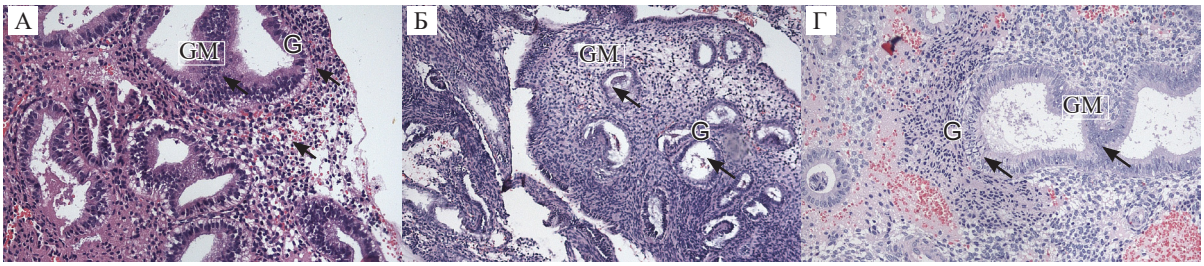
Хүснэгт 1. Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн бэлгийн дааврууд хэмжээ, эндометрийн зузаан ба БЮМ харьцуулсан үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай (n=48) (Mean±St.Er)	Харьцангуй эрүүл (n=52) (Mean±St.Er)	p утга
БЮ-ны мөчлөг 3 дахь өдөр			
E2 (пг/мл)	38.53±2.18	33.16±1.51	p>0.05
FSH (ОУН/мл)	15.92±1.69	10.90±0.96	
OV өдөр			
E2 (пг/мл)	289.43±28.1	254.42±18.1	p>0.05
LH (ОУН/мл)	27.03±2.77	25.86±3.12	
P4 (нг/мл)	0.80±0.12	0.68±0.07	
WOI үе			
E2 (пг/мл)	143.91±10.2	149.21±12.04	p>0.05
P4 (нг/мл)	22.74±1.25	16.52±0.96	
Эндометрийн зузаан (мм)	9.61±0.33	10.47±0.23	p>0.05
БЮ үргэлжлэх хугацаа (өдөр)	29.10±0.12	30.19±0.23	p>0.05

Тайлбар: *Биений юм (БЮ), Ovulation (OV), Window Of Implantation (WOI), Эстрадиол (E2), Прогестерон (P4), Лютейнжүүлэгч даавар (LH) фолликул идэвхжүүлэгч даавар (FSH), Дундаж±стандарт алдаа (Mean±St.Er)*

Дээрх хүснэгтээс харахад имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдэд БЮ-ны мөчлөгийн 3 дахь өдрийн эстрадиол (E2), фолликул идэвхижүүлэгч даавар (FSH), OV өдрийн эстрадиол (E2), лютейнжүүлэгч даавар (LH), прогестерон (P4), WOI үеийн эстрадиол (E2), прогестерон (P4) дааврын хэмжээ тоон утгын хувьд ялгаатай тогтоогдсон ч статистикийн бодит ялгаа ажиглагдсангүй ($p>0.05$). Түүнчлэн, эндометрийн зузаан ба биений юм үргэлжлэх хугацаа ч дээрх 2 бүлэгт бодит ялгаа илрээгүй.

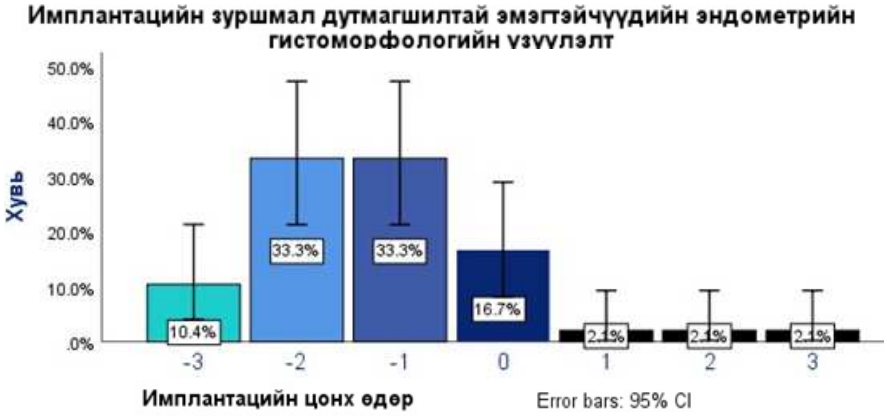
Иймээс бид, имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдээс WOI **үед** эндометрийн давхаргаас эд авч, Noyes нарын (1950он) аргачлалын дагуу гистоморфологийн үзүүлэлтээр эндометрийн шүүрлийн үеийг үнэллээ (Зураг 1).



Зураг 1. Эндометрийн эдийг гематоксилин эозин будсан байдал.

Тайлбар: А. Эндометрийн (G)-н эпитель эсүүдийн бөөм нүцгэрсэн, (S) эсүүд нягтарч эрчилсэн, (GM) эхэлсэн тул 16 өдөр гэж үнэлнэ (ГЭ будаг). Б. Эндометрийн (G)-н эпитель эсүүдийн бөөм дээд хэсэгт цитоплазм, доод хэсгээр вакуоль байрлаж бөөм төвд байрласан, (GM) эрчимжсэн тул 17 өдөр гэж тодорхойлсон (ГЭ будаг). В. Эндометрийн (G)-н эпитель эсүүдийн бөөмүүд эсийн суурь руу буцаж шилжин байршсан, (GM) байхгүй болсон учир 18 дахь өдөр гэж үнэлсэн (ГЭ будаг).

Судалгаанд имплантацийн зуршмал дутмагшил бүхий 48 эмэгтэй хамрагдсан ба эндометрийн эд дэх гистоморфологийн хөдлөл зүйг дараах байдлаар тодорхойллоо (Зураг 2).



Зураг 2. Имплантацийн цонх үеийг тодорхойлсон дүн.

Тайлбар: -3 (16 дахь өдөр), -2 (17 дахь өдөр), -1 (18 дахь өдөр), 0 (19 дэх өдөр), 1 (20 дахь өдөр), 2 (21 дэх өдөр), 3 (22 дахь өдөр)

Noyes нарын (1950он) аргачлалаар имплантацийн цонх үеийг тодорхойлоход имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн 16.7% (n=8) хугацаандаа, 10.4% (n=5) 3 өдөр, 33.3% (n=16) 2 өдөр, 33.3% (n=16) 1 өдрийн өмнө буюу хоцорч, харин 6.3% (n=3) 1-3 өдрөөр тус тус хожуу тодорхойлогдсон нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа.

Хэлцэмж: Rock J болон Bartlett MK нар (1937он) 200 эмэгтэйг судалгаанд хамруулан, биений юмны мөчлөгийн туршид эндометрийн давхаргаас эд аван, гистоморфологи өөрчлөлтийг анх удаа судалж, уг давхарга нь гистологийн хувьд үргэлж өөрчлөгддөг, цогц бүтэц хэмээн тодорхойлжээ.[6] Noyes нарын (1950он) үргүйдэлтэй 300 эмэгтэйг хамруулсан мөн судалгаагаар биений юм ирэх хугацааг эндометрийн эд судлалын шинжилгээгээр тодорхойлж үзэх үед 14%-д урьдчилан таамагласан өдөр, 12% нь хүлээгдэж байснаас эрт, харин 74% нь хүлээгдэж байснаас хожуу биений юм үзэгдсэн гэжээ.[8] Зарим судлаачдын тэмдэглэснээр Noyes нарын (1950он) аргачлалд тодорхойлогдож буй бүтцүүдийн хэлбэлзэл их, үүнийг илүү нарийн тогтоох нь эмнэлзүйд өндөр ач холбогдолтой байх боломжтой.[9,10] Бидний судалгаанд имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдийн имплантацийн цонх үе 16.7% (n=8) хугацаандаа, 10.4% (n=5) 3, 33.3% (n=16) 2, 33.3% (n=16) 1 өдрийн өмнө буюу хоцорч тодорхойлогдлоо. Үүнээс үзэхэд эндометрийн боловсорч гүйцэх хугацаа буюу имплантацийн цонх үе шүүрлийн эрт үедээ тодорхойлогдох нь үр хөврөл шилжүүлэн суулгах эмчилгээ амжилтгүй болоход хүргэдэг байж болзошгүй юм. Энэ нь эндометрийн боловсорч гүйцэх үйл явц нь бие даасан шинжтэй тул эмнэлзүйн практикт өвчтөн тус бүрт нарийн шинжлэх шаардлагатайг харуулж байна.

Дүгнэлт: Имплантацийн зуршмал дутмагшилтай эмэгтэйчүүдэд Noyes аргачлалаар шүүрлийн эрт үе

тодорхойлогдож байгаа нь умайн үр хөврөл хүлээн авах үе (WOI) 1-3 өдрөөр хоцорч буйг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *Margalioth EJ: Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Human Reproductive 2006. Pages 3036–43, Avialable: https://doi.org/10.1093/humrep/del305*
2. *Tan BK: Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. BJOG An International Journal of Obstetrics & Gynaecology Pages 112,773. Avialable: https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00523.x*
3. *Murray MJ: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertil Steril 2004, 81 Pages 1333–43. Avialable: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.030*
4. *Coutifaris C: Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil Steril 2004, 82 Pages 1264–72. Avialable: DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069*
5. *Noyes R : Dating the endometrial biopsy Obstet Gynecol American Journal of Obstetrics and Gynecology, 01 May 1975, 122(2) Pages 262-263 Avialable: DOI: 10.1016/s0002-9378(16)33500-1*
6. *Rock J: Biopsy studies of human endometrium, Criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia, and time of ovulation. JAm Med Assoc 108(24) Pages 2022-2028, 1937 Avialable: DOI: 10.1001/jama.1937.02780240014006*
7. *Lindhard A: Ultrasound characteristics and histological dating of the endometrium in a natural cycle infertile women compared with fertile controls. Fertil Steril 2006 Nov 86(5) Pages 1344-55 Avialable: DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.052*
8. *Joachim alfer: Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase Jul-Aug 2020 34(4) Pages 1951-1963 Avialable: DOI: 10.21873/invivo.11992*
9. *Driessen F : The significance of dating an endometrial biopsy for the prognosis of the infertile couple Fertil 25(2)*
10. *Van der Gaast MH : The feasibility of a less invasive method to assess endometrial maturation comparison of simultaneously obtained uterine secretion and tissue biopsy. BJOG 2009,116(2) Pages 304-312*

Relationship between endometrial histomorphological dating and sexual hormones level in patients with Infertility

Sanchir B[1], Tuvshinbayar N[1], Enkhee O[3], Arigbukh E[1], Odkhuu E[1,2], Munkhzol M[1]

[1]Department of Pathophysiology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]National Regenerative Medical Center
[3]National Pathology Center of Mongolia
E-mail: Boldbayarsanchir@gmail.com, Tel: 99213338

Background: This study assessed whether the Noyes histological criteria dating method allows precise endometrial dating and optimal timing for embryo transfer.

Materials and Methods: Histomorphological dating method was used for endometrial dating, with parameters including menstrual cycle days, and serum hormone analyses. Endometrial maturation was analyzed on day +5 after ovulation biopsies from 48 repeated implantation failure patients during the secretory phase and 52 fertile patients also serum hormone analyses of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estrogen, and progesterone.

Results: The average age of women with repeated implantation failure was 38.75±7.1 years and 35.58±4.9 years in the health group out of 100 women surveyed. Serum hormone levels were RIF women E2 38.54±2.18 pg/ml, FSH 15.92±1.69 mIU/ml, OV day E2 289.43±28.1 pg/ml, LH 27.03±2.77 mIU/ml, P4 0.80±0.12 ng/ml, WOI day E2 143.91±10.21 pg/ml, P4 22.74±1.25 ng/ml, endometrial thickness 9.61±0.33 mm, menstrual cycle 29.10±0.12 days. Relatively healthy women were menstruation day 3 E2 33.16±1.51 pg/ml, FSH 10.90±0.96 mIU/ml, OV day E2 254.42±18.1 pg/ml, LH 68±2.07 mIU/ml, P4 0.68±0.07 ng/ml, WOI day E2 25.86±3.12 pg/ml, P4 16.52±0.96 ng/ml, endometrial thickness 10.47±0.23 mm, menstrual cycle 30.19±0.23 days, respectively, were not statistically significant. However, according to the histomorphological method of Noyes et al. (1950), 10.4% (n=5) 3, 333% (n=16) 2, 33.3% (n=16) 1 days delay, 16.7% (n=8) expected day statistically significant activity. Comparison of histological maturation with clinical days after ovulation showed a delay of endometrial maturation varied individually, occurring 1-3 days late.

Conclusion: endometrial maturation requires 8 days, rather than the expected 6 days, to reach the histological mid-secretory phase.The new analysis method used is superior to that using Noyes criteria alone and provides a better basis determining conditions for optimal timing of embryo transfers.

Keywords: Repeated implantation failure, Noyes histomorphological dating, Window of implantation