

Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій після оперативного лікування молодих жінок з ендометріоматами яєчників

О. Д. Лещова^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
²Дніпровський медичний інститут

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з ендометріоїдними кістами яєчників на підставі вивчення у них клініко-функціональних і ендокринологічних особливостей, а також удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з використанням ендоскопії та допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Обстежені 144 жінки репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безпліддя, спричиненого наявністю ендометріоїдних кіст яєчників. Усім пацієнткам було проведено лікування безпліддя із застосуванням ДРТ. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Частота настання вагітності та імплантації у розрахунку на кількість перенесених ембріонів у жінок з ендометріоматами залежить від варіанта ад'ювантної терапії: при використанні дієгогесту становить 44,8% та 32,2%; анти-гонадотропін рилізінг гормону – 34,3% та 28,7%; без гормональної терапії – 16,7% та 17,1% відповідно. Відзначена вища частота настання вагітності на перенесення ембріона при використанні техніки ICSI, ніж при екстракорпоральному заплідненні при використанні дієгогесту (58,3% і 43,5%), а у жінок, які отримували анти-гонадотропін рилізінг гормон, були протилежні дані (35,7% та 48,3%). У пацієнток без гормональної терапії результати мало відрізнялися (22,2% та 28,6%). Сумарна частота настання вагітності у жінок після оперативного лікування ендометріом та використанням ДРТ становить 32,6%. Водночас термінові пологи фіксують у 80,9%, передчасні – у 2,1% та мимовільне переривання вагітності до 20 тиж – у 17,0% пацієнток.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що оптимізація відновлення репродуктивної функції у пацієнток з ендометріоматами яєчників з використанням оперативного лікування і програм ДРТ дозволяє досягти ефективних результатів не лише настання вагітності, а й сприятливого її перебігу. Отримані результати можуть бути рекомендовані для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: ендометріомати яєчників, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, оптимізація.

Лікування безпліддя у пацієнок з генітальним ендометріозом є однією з найбільш актуальних проблем акушерства і гінекології. Це обумовлено високою частотою захворювання серед жінок репродуктивного віку, мультифакторіальною природою порушення репродуктивної функції при цьому захворюванні, а також необхідними повторними оперативними втручаннями на органах малого таза, відсутністю протирецидивної терапії і несвоєчасним використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1, 2].

Найбільш складним науково-практичним завданням вважається подолання безпліддя у пацієнок з важкими формами зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ), що включають ушкодження яєчників – ендометріоми [3, 4]. За різними оцінками, серед пацієнок із ЗГЕ, частота виявлення ендометріом становить 15–45% [5, 6]. Оптимальним методом подолання безпліддя у цьому випадку є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) [7, 8]. Проте частота настання вагітності у протоколах ЕКЗ у таких хворих значно нижче, ніж при легких формах ЗГЕ (13,7% і 28,3% відповідно) [9, 10]. Передбачається, що основними детермінантами невдачі ЕКЗ можуть бути порушення рецептивності ендометрія, фолікулогенезу в яєчниках і зниження якості ембріонів [11, 12].

У низці досліджень було показано, що гормональна терапія перед протоколом ЕКЗ підвищує його ефективність [13, 14]. У зв'язку з багатолітнім досвідом вживання агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ) більшістю європейських професійних асоціацій ця група препаратів рекомендована при ЕКЗ [15, 16]. При цьому добре відомі особливості аГнРГ, обумовлені вираженим антигонадотропним ефектом і гіпоестрогенією, що впливає на прихильність хворих даному виду лікування перед проведенням повторних циклів ЕКЗ.

Останніми роками з метою медикаментозної терапії ендометріозу стали використовувати похідне норстероїдів – дієногест. Опубліковані результати досліджень, що підтверджують його ефективність, порівняну з аГнРГ, відносно зниження больового синдрому [17, 18]. Безперечними перевагами гормону є відсутність вираженої гіпоестрогенії і пов'язаних з нею побічних ефектів. Проте вітчизняні та іноземні дослідження, присвячені ефективності вживання дієногесту з метою подолання безпліддя у хворих на ЗГЕ методом ЕКЗ відсутні. Залишаються суперечливими наукові дані, що стосуються впливу гормональної терапії на характеристики гонадотропної стимуляції яєчників, якість запліднення (ЯЗ) і розвиток ембріонів у протоколах ЕКЗ [19, 20].

У зв'язку з вищевикладеним, представляє значний інтерес вивчення можливостей ДРТ після оперативного лікування пацієнок цієї групи в аспекті підвищення ефективності лікування безпліддя.

Мета дослідження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з ендометріюїдними кістами яєчників на підставі вивчення у них клініко-функціональних і ендокринологічних особливостей, а також удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з використанням ендоскопії та ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставлених завдань для виконання роботи були обстежені 144 жінки репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безпліддя, викликаного наявністю ендометріюїдних кіст яєчників (ЕКЯ). Усім пацієнткам було проведено лікування безпліддя із застосуванням ДРТ: екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) ≤ 12 МО/л;
- антимюллерів гормон (АМГ) $\geq 0,5$ нг/мл;
- операція з приводу ендометріоми яєчника в анамнезі;
- відсутність ЕКЯ на момент вступу до протоколу ЕКЗ;
- стимуляція яєчників у протоколі ЕКЗ з використанням антагоністів ГнРГ (а-ГнРГ).

Критерії виключення з дослідження:

- ІМТ ≥ 30 кг/м²;
- міома матки діаметром більше 2 см, що деформує порожнину матки;
- аденоміоз III–IV ступеня;
- загальні протипоказання для протоколу ЕКЗ і настання вагітності.

Залежно від варіанта ад'ювантної гормональної терапії перед вступом до протоколу ЕКЗ (ЕКЗ/CSI) усіх досліджуваних пацієнток було розподілено на три групи:

- 1-а група – 38 пацієнток, які отримували дієногест протягом 3–6 міс,
- 2-а група – 70 пацієнток, які отримували препарати а-ГнРГ протягом 3–6 міс,
- 3-я група – 36 жінок, які не отримували гормональну терапію зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) перед протоколом ЕКЗ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток, включених у дослідження, становив від 23 до 42 років (середній вік – $32 \pm 4,1$ року).

Тривалість безпліддя серед обстежених пацієнток становила від 3 до 10 років. Первинне безпліддя виявлене у 99 пацієнток із 144 (68,8%), вторинне – у 45 (31,3%) жінок.

Серед супутньої гінекологічної патології у 28 (19,4%) обстежених пацієнток на момент вступу до протоколу ЕКЗ наголошувалася наявність міоматозного вузла, що не деформує порожнину матки. Максимальний діаметр міом матки не перевищував 2 см, максимальна кількість вузлів у пацієнтки – 2.

Аденоміоз діагностували в 11,8% (17 із 144) випадків. Проста гіперплазія ендометрія без атипії була виявлена в анамнезі у 7 (4,9%) пацієнток. Хронічний сальпінгоофорит відзначили у 30 із 144 (20,8%) обстежених пацієнток, у 14 з яких було виконано видалення маткової труби з приводу сактосальпінкса. Репродуктивний анамнез 6 пацієнток свідчив, що їм було виконано оперативне втручання з подальшою тубектомією з приводу трубної позаматкової вагітності. Достовірних відмінностей серед обстежених груп з наявністю супутньої гінекологічної патології не відзначено.

На момент вступу пацієнток до протоколу ЕКЗ хронічні соматичні захворювання були у стадії ремісії або компенсації. Більшість оперативних втручань з метою лікування ЗГЕ серед досліджуваних жінок були виконані з використанням лапароскопічного доступу – 93,7%, у 6,3% пацієнток була потреба переходу на лапаротомію, зважаючи на спайковий процес 4-го ступеня черевної порожнини і малого таза.

Серед досліджуваних груп основну частину складають пацієнтки з 1 (47,9%) або 2 (34,7%) оперативними втручаннями в анамнезі. Відмінностей за кількістю оперативних втручань в анамнезі серед досліджуваних груп не виявлено ($\chi^2=1,494$, $df=2$; $p=0,474$).

Оцінювання ступеня тяжкості ендометріозу проводили за шкалою американського суспільства репродуктивної медицини (r-AFS). У 63 (44%) обстежених пацієнток під час останнього оперативного втручання було встановлено III ступінь тяжкості ендометріозу (39,4%, 47,1% і 41,7% для 1-ї, 2-ї і 3-ї груп відповідно $\chi^2=1,673$; $p=0,714$), у 81 (56,3%) пацієнтки було встановлено IV ступінь тяжкості ЗГЕ.

Двобічне ушкодження яєчників ендометріомами спостерігалось у 44,4% випадків, що дещо вище, ніж за даними зарубіжних авторів. За даними низки авторів, двобічне ураження яєчників фіксували у 9 (28%) випадках виявлення ендометріом. У 1-й групі двобічне ушкодження яєчників спостерігалось у 39% (15 із 38) випадків, у 2-й групі – у 47,1% та у 44,4% випадків у 3-й групі і достовірно не розрізнялося ($\chi^2=0,586$, $df=2$; $p=0,746$).

Діаметр видалених ендометріом серед досліджуваних пацієнток варіював від 1 до 10 см. Частота зустрічання ендометріом яєчника більше 3 см у діаметрі у 1-й групі становила 65,8% (у 25 із 144 пацієнток), у 2-й групі – 55,7% (у 39 із 144 пацієнток), у 3-й групі – 63,9% (у 23 із 144 пацієнток), що не відрізнялося достовірно ($\chi^2=1,287$, $df=2$; $p=0,525$).

Оцінку оваріального резерву пацієнток проводили на підставі віку, базального рівня ФСГ у сироватці крові, рівня антимюллерова гормону (АМГ), числа антральних фолікулів візуалізованого при УЗД на 2–3-й день менструального циклу. Вік пацієнток, число антральних фолікулів на 2–3-й день менструального циклу при УЗД, базальний рівень ФСГ, рівень АМГ серед досліджуваних груп достовірно не відрізнявся. У 47,2% обстежених пацієнток був діагностований знижений оваріальний резерв (АМГ < 1,0 нг/мл). У 1-й групі низький оваріальний резерв виявлено у 47,4% пацієнток, у 2-й групі – у 41,4%, у 3-й групі – у 58,3%.

Вперше лікування безпліддя із застосуванням методів ДРТ проводили у 97 (67,4%) жінок. Лікування безпліддя методом індукції овуляції відзначено в анамнезі у двох пацієнток. Одну і більше спроб ЕКЗ/ICSI в анамнезі мали 47 (32,6%) жінок. «Бідна відповідь» яєчників на стимуляцію суперовуляції зареєстрована у 24 із 47 (51,1%) пацієнток ЕКЗ/ICSI, що мали в анамнезі спробу ДРТ.

Отримані нами результати свідчать, що частота настання вагітності та імплантації у розрахунку на кількість перенесених ембріонів у жінок з ендометріомами залежить від варіанту ад'ювантної терапії: при використанні дієногесту становить 44,8% та 32,2%; аГнРГ – 34,3% та 28,7%; без гормональної терапії – 16,7% та 17,1% відповідно.

Під час аналізу ефективності різних методик ДРТ у жінок з ендометріомами відзначена вища частота настання вагітності на перенесення ембріона при використанні техніки ICSI, ніж при ЕКЗ при використанні дієногесту (58,3% і 43,5%), а у жінок, які отримували аГнРГ, були протилежні дані (35,7% та 48,3%). У пацієнток без гормональної терапії дані відрізнялися мало (22,2% та 28,6%).

Сумарна частота настання вагітності у жінок після оперативного лікування ендометріом та використанням ДРТ становить 32,6%. При цьому термінові пологи фіксують у 80,9%, передчасні – у 2,1% та мимовільне переривання вагітності до 20 тиж – у 17,0% пацієнток.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що оптимізація відновлення репродуктивної функції у пацієнток з ЕКЯ з використанням оперативного лікування і програм ДРТ дозволяє досягти ефективних результатів не лише настання вагітності, а й сприятливого її перебігу.

Отримані результати можуть бути рекомендовані для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Optimization of assisted reproductive technologies is after operative treatment of young women from endometriomas ovaries

O. D. Leshova

The objective: increase of efficiency of proceeding in a reproductive function for women with the endometriotic cysts of ovaries on the basis of study for them clinical-and-functional and endocrinology features, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures with the use of endoscopy and assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. 144 women of reproductive age, which were operated concerning infertility, caused by the presence of endometriotic cysts of ovaries, were inspected. To all patients treatment of infertility was conducted with application of ART. To the complex of the conducted researches clinical, laboratory, instrumental, morphological and statistical methods were included.

Results. Frequency of offensive of pregnancy and implantation in a calculation on the amount of the carried embryos for women from endometriomas depends from the variant of adjuvant therapy: at the use of dienogest is 44,8% and 32,2%; antigonadotropin-releasing hormones – 34,3% and 28,7%; without a hormonotherapy – 16,7% and 17,1% respectively. Higher frequency of offensive of pregnancy is marked on transference of embryo at the use of technique of intracytoplasmic sperm injection, than at in vitro fertilization at the use of dienogest (58,3% and 43,5%), and for women which got antigonadotropin-releasing hormones were opposite information (35,7% and 48,3%). For patients without a hormonotherapy information differed little (22,2% and 28,6%). Total frequency of offensive of pregnancy for women after operative treatment of endometriomas and is 32,6% the use of assisted ART. Thus urgent births take place in 80,9%, premature – in 2,1% and wilful breaking of pregnancy of to 20 weeks - in 17,0% patients.

Conclusions. The results of the conducted researches testify that optimization of proceeding in a reproductive function for patients from endometriomas ovaries with the use of operative treatment and programs of ART allows to attain the effective results of not only offensive of pregnancy but also its favourable motion. The got results can be recommended for the wide use in a practical health protection.

Keywords: endometriomas ovaries, infertility, assisted reproductive technologies, optimization.

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитрівна – д-р філософії, асистент, кафедра клінічних дисциплін, Дніпровський медичний інститут; тел.: (067) 717-18-63. E-mail: doctorolga 11@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6496-7307

Information about the author

Leshchova Olga D. – Ph.D., assistant, Department of clinical disciplines, Dnepr medical institute; tel.: (067) 717-18-63. E-mail: doctorolga 11@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6496-7307

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Langer B. Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor / B. Langer, E. Boudier, G. Schlaeder. // Acta Obstet. Gynecol. Scand.: 2020. 76.:218-238.
2. Landis T. The right cerebral hemisphere / T. Landis, M. Regard, D. Weniger. // Schweiz Med Wochenschr.: 2021. 120 (13):433–9.
3. Netz J. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man / J. Netz, U. Ziemann, V. Homberg. / Exp. Brain. Res.: 2022. 104 (3):527–33.
4. Weismiller D.G. Preterm Labor / D. G. Weismiller / Am Fam Physician.: 2019. 59 (3):93–602.
5. Weismiller D.G. Preterm Labor / D. G. Weismiller / Am Fam Physician: 2021. 59 (3):93–602.

6. Yu Ng E. H. The role of endometrial and sub- endometrial blood flows measured by three- dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment / E. H. Yu Ng, C. C. Wai Chan. // *Hum. Reprod.*: 2022. 25:167–169.
7. Van Swieten E. C. Obesity and Clomiphene Challenge Test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / E. C. van Swieten, L. van der Leeuw-Harmsen, E. A. Badings. // *Gynecol Obstet Invest.*: 2022. 59:220–224.
8. Van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. / K. Van der Ven. // *Mol. Hum. Reprod.*: 2022. 7:373-8.
9. Tan B.K. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK//BJOG 112 / B. K.Tan, P. Vandekerckhove, R. Kennedy, S. D. Keay. // *Fertil Steril.*: 2022. 16:773-798.
10. Alicani M. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in vivo / [M. Alicani, G. Calderón, G. Tomkin та ін.]. // *Hum. Reprod.*: 2021. 15:2634–2643.
11. Basir G. S. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsive ness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction / G. S. Basir, W. W. So. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015:5:484–489.
12. Zhao P. Gonadotrophin-induced paracrine regulation of human oocyte maturation by BDNF and GDNF secreted by granulosa cells. / [P. Zhao, J. Qiao, S. Huang та ін.]. // *Hum. Reprod.*: 2022. 3:695–702.
13. Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review / J. L. Alcázar. // *Reprod Biol Endocrinol.*: 2021. 4:56-65.
14. Batioglu S. Does hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation affect IVF? / S. Batioglu, O. Kaymak. // *Reprod Biomed Online.*: 2022. 10:6:767-769.
15. Wisborg K. Smoking during pregnancy and preterm birth / Wisborg K., Henriksen TB., Hedegaard M., Secher NJ. // *British J. Obstet. Gynaecol.*: 2022. 103 (8):800-821.
16. Witz C. A. Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? / C. A. Witz, W. N. Burns // *Gynecol. Obstet. Invest.*: 2021. 53:1:2–11.
17. Hubacher D. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women / D. Hubacher, R. Lara-Ricalde, D.J. Taylor [et al.] // *N. Engl. J. Med.*: 2021. 345:8:561–567.
18. Schmutz J. L. [Treatment of sterility and melanoma] : [article in French] / J. L. Schmutz, A. Barbaud, P. Trechot // *Ann. Dermatol. Venereol.*: 2020. 129:10:1211-1225.
19. Paraskos J., Waxman M., Johnson F. Ultrasound assessment of cervical length in preterm labor / 14th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians // *Am. J. Obstet. Gynecol.*: 2020. 166:364-387.
20. Olsen J. Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries / J. Olsen, M. Kuppers-Chinnow, A. Spinelli // *Fertil. Steril.*: 2019. 66:1:95–100.