

**ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ
МЕТОДОМ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO (ЗІВ)**

*Одеський національний медичний університет,
КУ «Центральна міська лікарня № 1» м. Одеса*

Summary. Nosenko O. M., Kosyuga O. M. **TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS BY VITRO FERTILIZATION (IVF). – ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, e-mail: nosenko.olena@gmail.com.** The article analyzes the reproductive outcomes of patients good responderes with radiologically exposed diagnosis of adenomyosis in cycles of in vitro fertilization in general, and depending on the use of protocols with GnRH agonists and antagonists. The authors conclude that in patients with adenomyosis in cycles of in vitro fertilization, the frequency of clinical pregnancy compared with patients with tubal infertility is less; early spontaneous abortion is higher, live births is lower. Protocol of selection during IVF in patients with adenomyosis is a long protocol with GnRH agonists.

Key words: adenomyosis, fertilization in vitro, long protocol with GnRH agonists, protocol with GnRH antagonist, clinical pregnancy, spontaneous abortion, live births.

Реферат. Носенко Е. Н., Косюга О. Н. **ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО).** В статье проведен анализ репродуктивных результатов пациенток хороших ответчиков с радиологично выставленным диагнозом аденомиоза в циклах оплодотворения ин витро в общем и в зависимости от использования протоколов с агонистами и антагонистами ГнРГ. Авторы делают вывод о том, что у пациенток с аденомиозом в циклах оплодотворения ин витро частота наступления клинических беременностей по сравнению с пациентками с трубным бесплодием меньше; ранних самопроизвольных абортів – выше, живорождений – ниже. Протоколом выбора при проведении ЭКО у пациенток с аденомиозом является длинный протокол с агонистами ГнРГ.

Ключевые слова: аденомиоз, экстракорпоральное оплодотворение, длинный протокол с агонистами ГнРГ, протокол с антагонистами ГнРГ, клиническая беременность, самопроизвольный аборт, живорождение.

Реферат. Носенко О. М., Косюга О. М. **ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ МЕТОДОМ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ).** У статті проведений аналіз репродуктивних результатів пацієнок гарних відповідачів з радіологічно вставленим діагнозом аденоміозу в циклах запліднення ін. вітро взагалі та в залежності від використання протоколів з агоністами та антагоністами ГнРГ. Автори роблять висновки про те, що у пацієнок з аденоміозом в циклах ЗІВ частота настання клінічних вагітностей порівняно з пацієнтками з трубним безпліддям менша; ранніх мимовільних абортів – вища, живонароджень – нижча. Протоколом вибору при проведенні запліднення ін вітро у пацієнок з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Ключові слова: аденоміоз, запліднення ін вітро, довгий протокол з агоністами ГнРГ, протокол з антагоністами ГнРГ, клінічна вагітність, мимовільний аборт, живонародження.

Аденоміоз визначається як доброякісне вторгнення позаматкового ендометрія в міометрій з гіперплазією суміжної гладкої мускулатури [6]. Традиційно він вважався

захворюванням, яке проявлялося важкими, хворобливими менструаціями у четвертому і п'ятому десятиріччі життя жінки. Гістологічний аналіз зразків після гістеректомії, проведених у жінок, які більше не хочуть народжувати, припускає, що аденоміоз має приблизно одна з п'яти жінок після сорока років [1]. Факторами ризику для розвитку аденоміозу є похилий вік, багатонародження, ожиріння та попередня маткова хірургія. Враховуючи ці фактори й, особливо те, що багатонародження вважалося як фактор ризику для аденоміозу, існувала точка зору про те, що аденоміоз не є причиною безпліддя. Крім того, аденоміоз в даний час не розглядається як поширена причина для імплантаційної недостатності під час лікування запліднення *ін вітро* (ЗІВ) [2]. При цьому переважна більшість гінекологів не проводять необхідного дослідження на наявність аденоміозу, його лікування або лікування перш, ніж приступати до циклів ЗІВ. Тим не менш, досягнення в області радіології, у тому числі, магнітно-резонансної томографії (МРТ) та трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) на апаратах експертного класу, на даний час дозволяють провести досить точну, неінвазивну діагностику аденоміозу. Недавній мета-аналіз 14 досліджень і 1985 учасниць повідомив чутливість та специфічність ультразвукового діагнозу аденоміозу на рівнях 82,5 і 84,6% відповідно [7]. Це призвело до проведення ланки досліджень, присвячених впливу аденоміозу на успішність імплантації під час ЗІВ. Деякі роботи показали негативний вплив на частоту імплантації й збільшення ризику викидня [8, 10], в той час як інші не виявили репродуктивної недостатності при аденоміозі [4-5]. Недавній систематичний огляд прийшов до висновку, що необхідні подальші дослідження, щоб визначити справжній вплив аденоміозу на успішність ЗІВ [3]

Є гарні біологічні чинники підозрювати, що аденоміоз може мати потенціал, який порушує імплантацію ембріонів гарної якості, перенесених під час лікування ЗІВ. Недавнє обсерваційне дослідження чітко зв'язало аденоміоз, який був діагностований при МРТ зі збільшенням числа макрофагів і природних клітин-кілерів в ендометрії жінок з безпліддям [8]. Макрофаги, як відомо, продукують хімічні речовини, які можуть завдати шкоди ембріону, такі як фактор некрозу пухлини - α і інтерферон- γ , а також шкідливі реактивні форми кисню, що, можливо, забезпечує механізм, за допомогою якого аденоміоз може порушувати імплантацію й викликати викидень.

Попередні дослідження по вивченню впливу аденоміозу на результати ЗІВ використовували довгі знижувальні протоколи, але не протоколи з антагоністами ГнРГ, які в даний час стають стандартним лікуванням при ЗІВ через їх поліпшений профіль для пацієнтки та через низький рівень побічних ефектів [9]. Довгі знижувальні протоколи викликають період дефіциту естрогенів, які можуть тимчасово інактивувати аденоміоз і нормалізувати деякі з порушених функцій ендометрія. Цим може пояснити раніше опубліковані спостереження щодо відсутності ефекту аденоміозу на імплантацію ембріонів. Цей період потенційного терапевтичного дефіциту естрогенів не відбувається в циклах з антагоністами ГнРГ. Питання про те, чи погіршує аденоміоз імплантацію ембріонів в циклах з антагоністами ГнРГ циклу досі залишається відкритим.

Метою даного проспективного когортного дослідження було вивчення репродуктивних результатів пацієнток гарних відповідачів з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу в циклах ЗІВ взагалі та в залежності від використання протоколів з агоністами та антагоністами ГнРГ.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 92 пацієнтки з радіологічно встановленим діагнозом аденоміозу матки (група А) та 120 жінок з відсутністю маткових труб (група Т), які потребували лікування в циклах ЗІВ. Пацієнтки були обстежені відповідно Наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 про порядок застосування ДРТ в Україні.

Критеріями включення в групу А були: наявність аденоміозу за даними МРТ або УЗД на ультразвукових апаратах експертного класу; регулярний менструальний цикл; безпліддя; вік до 40 років; нормальний оваріальний резерв (кількість антральних фолікулів більше 5-7, антимюлерів гормон (АМГ) більше за 1,1 нг/мл, базальний рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в ранню фолікулінову фазу не більше за 10 мМО/мл).

Критеріями виключення з групи А були погані відповідачі по Bologna criteria: і. вік жінки ≥ 40 років або будь який інший фактор поганої відповіді; ii. «погана відповідь» на контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) в анамнезі (≤ 3 овоцитів при застосуванні

стандартного протоколу КОС); зниження показників оваріального резерву (кількість антральних фолікулів не більше 5-7, АМГ до 1,1 нг/мл, базальний рівень ФСГ в ранню фолікулінову фазу більше за 10 МО/мл); жінки з відомою імунологічною недостатністю; наявність маткових аномалій (міома, поліпи, маткова перетинка); цукровий діабет та інша ендокринна патологія; наявність менше двох ембріонів, доступних для переносу, або товщина ендометрія <8 мм до переносу ембріонів; вибуття з-під спостереження:

У 30 жінок групи А і 40 жінок групи Т ЗІВ проводили по протоколу з антагоністами ГнРГ, у 62 групи А і 80 групи Т – по довгому знижувальному протоколу з агоністами ГнРГ, тобто групи А і Т були гомогенні по використанню видів протоколів КОС. Вивчалися показники проведення ЗІВ та репродуктивні результати.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми EXCEL.

Результати та їх обговорення

Як показало проведене дослідження, для пацієток циклів ЗІВ з аденоміозом порівняно з такими з трубним безпліддям була характерна менша частота первинного безпліддя в 1,90 рази; більш високий базальний рівень ФСГ в 1,10; менша кількість антральних фолікулів на 2-3-й день менструального цикла в 1,14 (табл. 1). У пацієток групи А порівняно з пацієтками групи Т була отримана більша в 1,10 рази середня кількість овоцитів на одну пацієтку. Як видно з табл. 1, у досліджуваних пацієток з аденоміозом в циклах ЗІВ частота клінічних вагітностей реєструвалася вірогідно менше в 1,99 рази; ранніх мимовільних абортів - частіше в 2,68; частота живонароджень - менше в 1,80.

Таблиця 1

Результати проведення ЗІВ у пацієток досліджуваних груп

Показник	Група А (n=92)	Група Т (n=120)
Середній вік, у роках	31,73±4,32	32,18±4,16
Первинне безпліддя, n(%)	19/92 (20,65%)*	47/120(39,17%)*
Вторинне безпліддя, n(%)	73/92 (79,35%)	73/120(60,83%)
Тривалість безпліддя, у роках	5,12±0,43	5,34±0,61
Індекс маси тіла, у кг./м ²	21,56±2,13	21,22±1,41
Базальний рівень ФСГ, МО/л	7,33±2,62*	6,71±0,84*
Базальний рівень Е ₂ , пг,мл	41,04±1,26	42,17±1,13
Середня кількість антральних фолікулів	11,23±0,98*	12,75±0,84*
Середня кількість фолікулів ≥14 мм в день введення тригера овуляції	7,33±0,76	10,84±0,92
Середня кількість одержаних овоцитів на одну пацієтку	9,15±0,55*	8,31±0,65*
Кількість перенесених ембріонів	192	253
Середня кількість ембріонів, перенесена одній жінці	2,31±0,25*	2,14±0,27*
Частота імплантації перенесених ембріонів	53/92 (27,60%)	86/253 (33,99%)
Частота клінічних вагітностей	37/92 (40,21%)*	66/120 (55,00%)*
Частота ранніх мимовільних абортів	12/37 (32,43%)*	8/66 (12,12%)*
Частота живонародження	23/92 (25,00%)*	54/120 (45,00%)*

Примітка. * - значуща статистична відмінність між групами А і Т, p<0,05

Аналіз проведення ЗІВ у пацієток з аденоміозом в залежності від протоколу КОС показав, що при використанні довгого протоколу з агоністами ГнРГ порівняно з антагоністами ГнРГ спостерігається вірогідно більша в 1,51 рази частота клінічних вагітностей; менше в 3,11 число ранніх мимовільних абортів; більша в 3,23 рази частота живонароджень (табл. 2).

Результати проведення ЗІВ у пацієток з аденоміозом в залежності від протоколу контрольованої оваріальної стимуляції

Показник	Група з довгим протоколом з агоністами ГнРГ (n=62)	Група з протоколом з антагоністами ГнРГ (n=30)
Частота клінічних вагітностей	28/62 (45,16%)*	9/30 (30,00%)
Частота ранніх мимовільних абортів	6/28 (21,43%)*	6/9 (66,67%)
Частота живонародження	20/62(32,26%)*	3/30 (10,00%)

Примітка. * - значуща статистична відмінність між досліджуваними групами, $p < 0,05$.

Висновки

У пацієток з аденоміозом в циклах запліднення ін вітро частота настання клінічних вагітностей порівняно з пацієтками з трубним безпліддям менша; ранніх мимовільних абортів – частіша; частота живонароджень – нижче. Протоколом вибору контрольованої оваріальної стимуляції при проведенні запліднення ін вітро у пацієток з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Література/References

1. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis / Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 157. – P. 206-211.
2. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / Maheshwari A., Gurunath S., Fatima F., Bhattacharya S. // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 18. – P. 374-392.
3. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / Martinez-Conejero J., Morgan M., Monstesinos M. [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 943-950.
4. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long term pituitary down regulation before IVF/ICSI / Mijatovic V., Florijn E., Halim N. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 151. – P. 62-65.
5. Costello M. , The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome / Costello M., Lindsay K., McNally G. // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 158. – P. 229-234.
6. Ferenczy A . Pathophysiology of adenomyosis / A. Ferenczy / Hum. Reprod. – Update. - 1998. – Vol. 4. – P. 312-322.
7. Meredith S.M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis / Meredith S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. // J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201. – P. 107.
8. Tremellen K.P, Avoidance of weekend oocyte retrievals during GnRH antagonist treatment by simple advancement or delay of hCG administration does not adversely affect IVF live birth outcomes / K.P. Tremellen, M. Lane // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 1219-1224.
9. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study / [Verberg M.F., Eijkemans M.J., Heijnen E.M. et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 2050-2055.
10. Youm H.S. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness / Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2011. – Vol. 28. – P. 1135-1140.

Работа поступила в редакцию 07.12.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования