

Особенности ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Т.Н. Адамовская

Одесский национальный медицинский университет

В статье описаны ход и результаты исследования по оптимизации протокола ведения больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием путем применения дифференцированного подхода на основе статистического анализа показателей овариального резерва.

Данные проведенного исследования свидетельствуют об удлинении времени наступления беременности и ее частоты у женщин, применявших гормональную терапию со сниженным овариальным резервом. Наибольшую частоту развития беременности за время участия женщин в исследовании (60,0%) установили в группе женщин с отклонением репродуктивного возраста от паспортного в меньшую сторону (т.е. с лучшим прогнозом). Таким образом, анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о целесообразности дифференцированного подхода к ведению женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с учетом определения показателей овариального резерва.

Ключевые слова: эндометриоз-ассоциированное бесплодие, беременность, показатели овариального резерва, протокол ведения пациенток.

В настоящее время не существует общепринятой тактики консервативного ведения женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Чаще всего на практике используют последовательное применение гормональной терапии изолированно или после хирургического лечения в течение 1–6 мес, затем ожидают наступления беременности на фоне контроля овуляции. При отсутствии эффекта в течение 6–12 циклов переходят к применению методов вспомогательных репродуктивных технологий. К сожалению, никаких документов, регламентирующих эти этапы на территории Украины, пока не существует [1]. В связи с этим ведение таких женщин чаще всего основывается на личном опыте конкретного врача.

Наличие эндометриозных гетеротопий, оперативное и медикаментозное лечение эндометриоза зачастую ассоциируют со снижением овариального резерва, в связи с чем целесообразно учитывать его состояние при ведении женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в том числе с учетом возможного применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, что подразумевает рост, развитие фолликула, созревание ооцитов, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки [2]. С целью определения состояния овариального резерва предложены тесты, которые позволяют определить его снижение, в том числе базальный уровень фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиола, ингибина В, антимюллерового гормона, которому в последнее время отдают наибольшее предпочтение.

Цель исследования: оптимизировать протокол ведения больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием путем применения дифференцированного

подхода к тактике на основе статистического анализа эндокринных показателей, связанных с овариальным резервом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе городской клинической больницы № 9 имени А.И. Минакова г. Одессы.

Критерии включения женщин в исследование:

- возраст 25–40 лет;
- наличие репродуктивных намерений;
- бесплодие более 1 года в анамнезе;
- диагностированный эндометриоз;
- отказ либо отсутствие показаний к оперативному лечению.

Критерии исключения женщин из исследования:

- предшествующие хирургические вмешательства на тазовых органах;
- наличие заболеваний, передающихся половым путем;
- патология половой системы у партнера;
- наличие диагностированной гинекологической патологии, которая потенциально может вызвать бесплодие (за исключением эндометриоза);
- наличие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем;
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами гепатита, туберкулезом.

Женщинам, которые соответствовали приведенным выше критериям, предлагали участие в исследовании. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и на забор биологического материала. Исследование прошло экспертизу в комиссии по биоэтике при Одесском национальном медицинском университете (протокол № 21Б от 25.05.2012 г.).

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, было проведено определение концентрации антимюллерового гормона (АМГ), ФСГ, эстрадиола (Э2), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке крови. Уровень гормонов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью стандартных наборов «DRG Diagnostics» и «Bioserv» (Германия). Определение уровня ИФР-1 выполняли при помощи твердофазного иммунохемилюминесцентного метода на 5–7-й день менструального цикла.

У женщин в возрасте старше 35 лет дополнительно определяли уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в день овуляции (по данным струйного теста на овуляцию и теста на беременность в случае отсутствия менструации в ожидаемый срок).

На основании данных анализов проводили оценку репродуктивного возраста женщины по каждому из этих показателей (формулы 1–5) [2], а также отклонение от паспортного возраста. Далее рассчитывали среднее значение отклонения и ошибку его определения (формулы 6–7).

$$C_{AMT} = 8,332 e^{-0.5 \left(\frac{\log x / 21,116}{0,297} \right)^2} \quad (1)$$

$$C_{ФСТ} = 62,8 - 58,2 \frac{e^{\frac{x-50}{2}}}{1+e^{\frac{x-50}{2}}} \quad (2)$$

$$C_{B_2} = 0,27 + 45,6 \frac{e^{\frac{x-50}{2}}}{1+e^{\frac{x-50}{2}}} + \frac{23,2}{1+\frac{2(x-50)}{100}} \quad (3)$$

$$C_{IGF-I} = 667 - 8,69x \quad (4)$$

$$C_{ЛГ} = 21,0 - 18,2 \frac{e^{\frac{x-50}{2}}}{1+e^{\frac{x-50}{2}}} \quad (5)$$

$$BPB_{сеп} = \frac{\sum_{i=1}^n (вик_i - вик)}{n} \quad (6)$$

$$П_{BPB} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (BPB_i - BPB_{сеп})^2}{n(n-1)}} \quad (7)$$

В зависимости от результатов вычислений женщин разделили на 3 подгруппы:

К подгруппе IA мы относили женщин с незначительными отклонениями репродуктивного возраста (± 3 года).

К подгруппе IB относили женщин с отклонением репродуктивного возраста от паспортного (ОРВоП) в большую сторону (т.е. с худшим прогнозом).

К подгруппе IB относили женщин с отклонением репродуктивного возраста от паспортного в меньшую сторону (т.е. с лучшим прогнозом).

В зависимости от группы женщинам назначали соответствующий протокол ведения (табл. 1):

Протокол ведения женщин из первой группы не отличался от стандартного и заключался в следующем:

- применение гормональной терапии (ГТ) в течение 3 циклов;
- ожидание спонтанной беременности (ОСБ) под контролем времени наступления овуляции на фоне нормализации параметров менструального цикла – в течение 6 циклов;
- ОСБ на фоне индукции овуляции (ИО) – в течение 6 циклов;
- использование методов вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Протокол ведения женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Возраст, лет	Предлагаемый протокол			Возраст, лет
	Нет отклонения	Отклонение в худшую сторону	Отклонение в лучшую сторону	
	IA	IB	IB	II
25–30	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 3 3. ИО x 6 4. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО
30–35	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ИО x 3 3. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ОСБ x 6 3. ИО x 6 4. ЭКО
35–40	1. ИО x 6 2. ЭКО	1. ИО x 3 2. ЭКО	1. ОСБ x 3 2. ИО x 3 3. ЭКО	1. ГТ x 3 2. ИО x 6 3. ЭКО

При возрасте женщины, превышающем 35 лет, после использования ГТ сразу переходили к ИО. У женщин младше 30 лет самопроизвольное наступление беременности ожидали в течение 12 менструальных циклов.

Такой же протокол был использован у женщин в группе ретроспективного исследования.

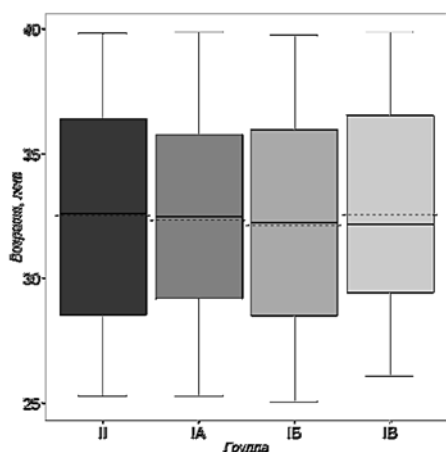
У женщин, имевших отклонения в сторону увеличения репродуктивного возраста, нами был использован более интенсивный протокол ведения. В случае отклонения в сторону более молодого возраста – менее интенсивный (см. табл. 1).

При наступлении беременности женщин выводили из исследования независимо от ее исхода.

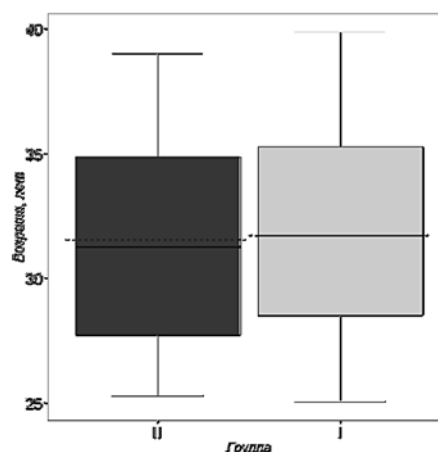
Для сравнения эффективности предлагаемого протокола ведения больных с бесплодием были использованы данные об эффективности использования стандартного протокола у женщин с бесплодием, обследованных в том же объеме ранее на базе этой же клиники (группа II).

В описанных выше группах оценивали эффективность применения соответствующего алгоритма ведения по таким параметрам, как время и частота наступления беременности.

Сравнение проводили при помощи методов дисперсионного анализа с последующим применением апостериорных тестов. Для статистической обработки было ис-



а

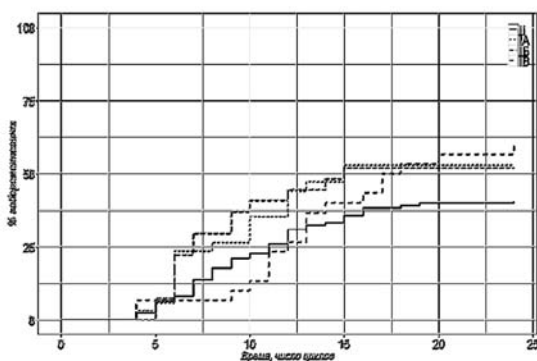


б

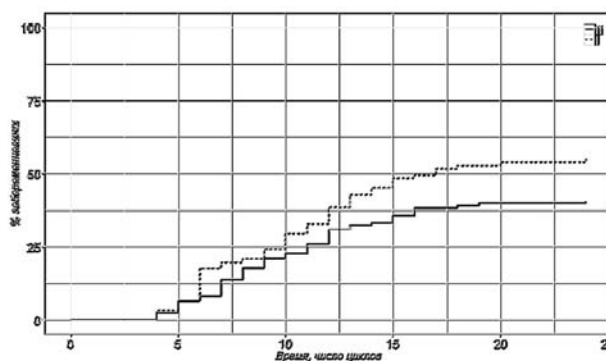
Рис. 1. Возраст женщин, принимавших участие в исследовании (а – сравнение между подгруппами основной группы и контрольной группы; б – сравнение между основной и контрольной группами)

Клиническая характеристика женщин, участвовавших в исследовании

Группа		IA	IB	IB	I	II
Число пациентов		34	27	30	91	123
Возраст	25–29	11	9	11	31	41
	30–34	12	10	9	31	38
	35–39	11	8	10	29	44
Наступила беременность	Σ	18	14	18	50	49
	25–29	7	6	7	20	21
	30–34	6	5	6	17	16
	35–39	5	3	5	13	12
Частота наступления беременности	Σ	52,9%	51,9%	60,0%	54,9%	39,8%
	25–29	63,6%	66,7%	63,6%	64,5%	51,2%
	30–34	50,0%	50,0%	66,7%	54,8%	42,1%
	35–39	45,5%	37,5%	50,0%	44,8%	27,3%
Срок наступления беременности, циклы		9,0±0,86	8,36±0,91	13,17±1,23	10,32±0,65	9,8±0,57



а



б

Рис. 2. Кумулятивная частота наступления беременности по группам (а – сравнение между подгруппами основной группы и контрольной; б – сравнение между основной и контрольной группами)

пользовано программное обеспечение R (язык и среда для статистических расчетов) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 102 женщины. Из них 4 были выведены из исследования в связи с экстрагенитальной патологией, которая потребовала лечения, нарушавшего протокол данного исследования, 7 женщинам было предложено оперативное лечение в связи с прогрессированием симптомов эндометриоза. Полноценно в исследовании участвовала 91 женщина. Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 2.

Достоверные отличия по возрасту между исследуемыми группами отсутствовали (рис. 1).

Несмотря на статистически значимые отличия во времени наступления беременности между подгруппой IB и остальными подгруппами ($p_{IA-II}=0,016$; $p_{IB-IA}=0,013$; $p_{IB-IB}=0,006$), это не имело отрицательных последствий в отношении частоты наступления беременности (рис. 4). Эта группа имела наибольшую частоту наступления беременности за время участия женщин в исследовании (60,0%) (см. табл. 2).

На рис. 2, 3 представлены данные, свидетельствующие о том, что консервативное ведение женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием является высокоэффективным и обоснованным при четком выделении стадии развития эндометриоза, показаний к оперативному лечению и по оценке репродуктивного потенциала по данным овариального резерва.

Полученные результаты подтверждают современные представления о роли хирургического лечения у данной группы больных, которое заключается в том, что хирургический этап не является безусловным для пациенток возрастной группы старше 35 лет со сниженным овариальным резервом и длительным бесплодием [4]. Однако необходимо учитывать также, что хирургическое лечение является вариантом выбора у женщин с интактным овариальным резервом, выраженным болевым синдромом и быстрым ростом эндометриом с явными клиническими признаками.

Данные проведенного исследования свидетельствуют об удлинении времени наступления беременности и ее частоты у женщин, применявших гормональную терапию со сниженным овариальным резервом. Эти результаты могут быть косвенным признаком подавления овариального резерва у дан-

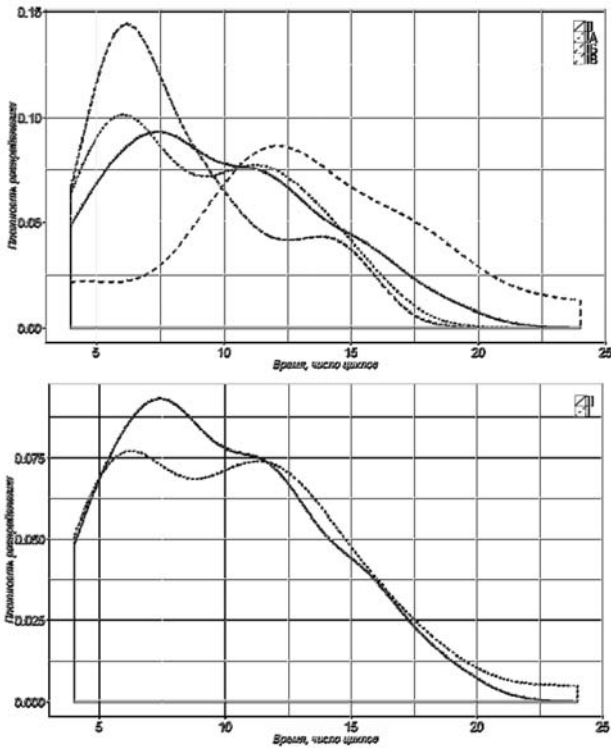


Рис. 3. Распределение времени наступления беременности по группам

ной категории больных. С точки зрения современных представлений о гормональной терапии эндометриоза предпочтение отдают синтетическим аналогам гонадотропных релизинг-гормонов, которые способствуют быстрой модуляции гипострогенного состояния, повышению активности естественных клеток-киллеров и снижению эмбриотоксического эффекта перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом на фоне редукции очагов эндометриодных гетеротопий и соответственно имеют меньшее негативное влияние на состояние овариального резерва [5].

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о целесообразности дифференцированного подхода к ведению женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием с учетом определения показателей овариального резерва (см. рис. 2, 3). АМГ может быть предложен в качестве изолированного независимого маркера овариального резерва на этапе мониторинга при проведении лечения, ИФР-1 целесообразно включать в комплексную оценку овариального резерва на этапе планирования лечения.

Выводы

1. Женщинам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием целесообразно определять состояние овариального резерва.
2. При изменении овариального резерва необходим индивидуальный подход, который позволяет повысить частоту наступления беременности и уменьшить период лечебных мероприятий, что соответственно снижает экономические затраты прекоцепционного периода.
3. При снижении овариального резерва у женщин возрастной группы 35–40 лет рекомендовано сокращение продолжительности ожидания спонтанной беременности и индукции овуляции.
4. Женщинам с неудачными попытками индукции овуляции на фоне снижения овариального резерва реко-

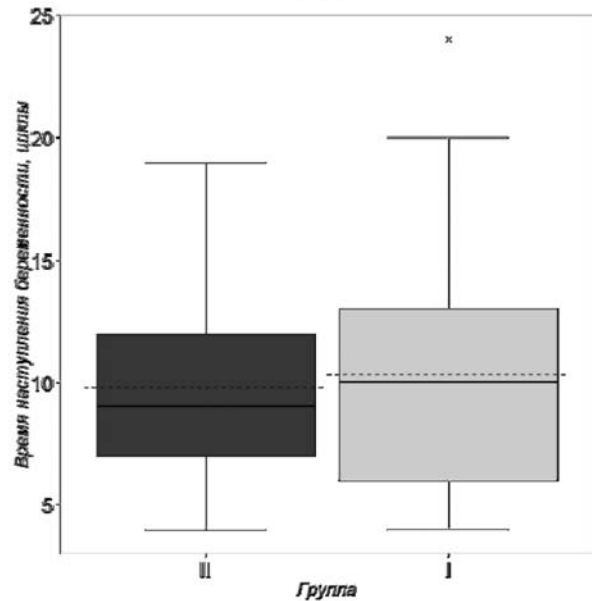
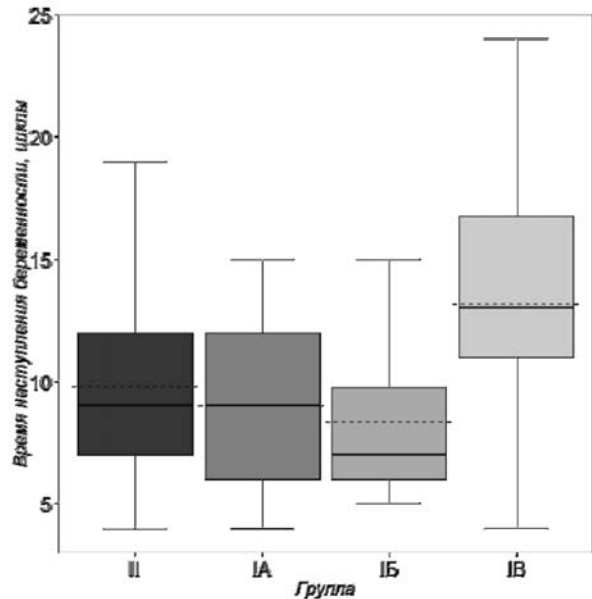


Рис. 4. Время наступления беременности (а – сравнение между подгруппами основной группы и контрольной; б – сравнение между основной и контрольной группами)

мендовано применение более высоких доз препаратов, рекомендуемых для индукции овуляции при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Уровень инсулиноподобного фактора роста целесообразно включить в комплексную оценку состояния овариального резерва на исходном этапе, уровень антимюллерового гормона может быть использован изолировано на этапе мониторинга при проведении лечения.

**Особенности ведения пациенток с эндометриоз-ассоцированным бесплодием
Т.Н. Адамовська**

У статті описані хід і результати дослідження з оптимізації протоколу ведення хворих з ендометріоз-асоційованим

безпліддям шляхом застосування диференційованого підходу до тактики на основі статистичного аналізу ендокринних показників, пов'язаних з оваріальним резервом.

Дані проведеного дослідження свідчать про подовження часу настання вагітності та її частоти у жінок, що застосовували гормональну терапію зі знизеним оваріальним резервом. Найбільшу частоту розвитку вагітності за час участі в дослідженні (60,0%) встановили в групі жінок з відхиленням репродуктивного віку від паспортного в меншу сторону (тобто з кращим прогнозом). Таким чином, аналіз результатів проведеного дослідження свідчить про доцільність диференційованого підходу до ведення жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям з урахуванням визначення показників оваріального резерву.

Ключові слова: ендометріоз-асоційоване безпліддя, вагітність, показники оваріального резерву, протокол ведення пацієнток.

Peculiarities of management of patients with endometriosis-associated infertility

T.N. Adamovskaya

The concentration of anti-mullerian hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, IGF-1 in serum were tested in 91 patients. Women over 35 years in addition to determine the level of luteinizing hormone the day of ovulation.

The data of this study suggest to extend the time of pregnancy, and its frequency in women used hormone therapy with reduced ovarian reserve. The greatest incidence of pregnancy was (60.0%) found in women with a deviation from the nominal of reproductive age downward (ie with a better prognosis). Thus, the analysis of the results of the study shows the usefulness of a differentiated approach to the management of women with endometriosis-associated infertility considering the indicators of ovarian reserve.

Key words: endometriosis-associated infertility, pregnancy, ovarian reserve parameters, protocol management of patients.

Сведения об авторе:

Адамовская Татьяна Николаевна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, Валиховский пер., 2; тел.: (067) 947-20-77. E-mail: adatn@i.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наказ МОЗ України про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги № 582 від 15.12.2003. 2003.
2. Shin S.Y. et al. Analysis of serum levels of anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status. // Journal of Korean medical science. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 104–110.
3. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Online]. Vienna, Austria, 2009. URL: <http://www.r-project.org>.
4. De Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9742. – P. 730–738.
5. Olive D.L. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. // The New England journal of medicine. – 2008. – Vol. 359, № 11. – P. 1136–1142. .

Статья поступила в редакцию 11.04.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ: ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС МАТЕРИ ВЛИЯЕТ НА IQ РЕБЁНКА

Дети, чьи матери в момент наступления беременности имеют избыточный вес, показывают сниженные результаты при определенных тестах на вербальные и арифметические навыки, пишет medicequip.ru. Но это, конечно, не доказывает, что лишние материнские килограммы снижают интеллект детей. Как и то, что похудение матери способно улучшить умственные способности отпрысков.

Специалисты из Института детского здоровья при Университетском колледже Лондона (Великобритания) проанализировали

ли сведения о 20 тыс. британских детей. Маленькие участники дважды, в возрасте 5 и 7 лет, проходили стандартные тесты на речевые способности, умение считать и рассуждать.

В целом малыши, матери которых были тучными в момент зачатия, чуть хуже справлялись с заданиями. Но можно ли придирается к такого рода цифрам? Судите сами: повышение материнского индекса массы тела на каждые 10 пунктов снижало интеллектуальные успехи малышей всего на 1,5 балла. Исследователи попытались принять во внима-

ние другие факторы, такие как семейный доход и образование родителей. Однако они не располагали некоторой ключевой информацией, включая IQ пап и мам.

Однако до сих пор остаётся неясным, почему вес матери влияет на интеллект малыша. По одной из версий, избыточный жир у женщины пагубно влияет на развитие мозга эмбриона. Это было доказано экспериментами на животных, но учёные не могут пока утверждать, что вывод верен для человека.

Источник: medicequip.ru