

## ПЕРЕБІГ ТА ЗАКІНЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

В. О. ФЕСЬКОВ, проф. І. О. ТУЧКІНА, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО

*Харківський національний медичний університет, Україна*

**Подано новий метод лікування безпліддя у жінок з ендометріозом яєчників, що передбачає використання допоміжних репродуктивних технологій та терапії вітаміном D. Визначено його вплив на показники імунітету, перебіг вагітності, стан плода та новонародженого.**

*Ключові слова: ендометріоз, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, вагітність, вітамін D.*

Ендометріоз — це доброякісне гормонозалежне захворювання, яке характеризується розростанням ендометріїдної тканини за межами матки. Частота ендометріозу — 10% жінок із загальної популяції та 50%, хворих на безпліддя [1].

Доведено, що імплантація ендометріїдних клітин та їх проліферація відбуваються лише в тому разі, якщо у жінки є порушення клітинного та гуморального імунітету, що можуть бути детерміновані як зовнішніми, екологічними, так і ендогенними чинниками. Дисфункція імунної системи, на тлі якої розвивається захворювання, може бути генетично обумовленою або виникати у період статевої зрілості через гормональні порушення та імунодепресивну дію підвищених концентрацій стероїдних і гонадотропних гормонів, а також у результаті впливу хронічних захворювань та шкідливих факторів зовнішнього середовища [2].

Наявність виражених імунних розладів у пацієнток з ендометріозом є важливою причиною порушення фертильності, що в більшості випадків потребує використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і впливає на закінчення вагітності [3].

Однією з найпоширеніших форм генітального ендометріозу є ендометріїдне ураження яєчників [4]. У 17–44% жінок з ендометріозом діагностується ендометріома, а 20–50% із них страждають на безпліддя. Ендометріома зменшує кількість спонтанних овуляцій, знижує рівень продукції естрадіолу та ооцитів, негативно впливає на фолікулогенез та якість ооцитів, зменшує оваріальну відповідь на стимуляцію, фертилізацію та імплантацію, підвищує ризик тазових абсцесів [5, 6].

Яєчниковий ангиогенез забезпечує фолікуло- та стероїдогенез, які відповідають за формування, селекцію та розвиток повноцінного домінантного фолікула. Судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) бере участь у формуванні міжклітинних контактів в ендотелії судин, підсилюючи експресію розчинених форм молекул клітинної адгезії, впливаючи на реологічні властивості крові, забезпечуючи репарацію пошкодженого ендотелію [7].

Порушення ангиогенезу сприяють розвитку дисфункції ендотелію та включають широкий спектр розладів на клітинно-молекулярному рівні, в основі яких лежить дисбаланс біологічно активних речовин, що продукуються ендотеліоцитами та клітинами крові. Втручання у природний хід реалізації процесу фолікулогенезу у рамках індукції суперовуляції може призводити до масової атрезії фолікулів та неповноцінності ооцитів, отриманих при пункції, і в результаті — до неблагополучного закінчення ДРТ. Рівень VEGF у сироватці крові жінок із безпліддям є індикатором патологічного фолікулогенезу, те саме спостерігається у жінок із негативним закінченням лікування безпліддя, що можна розглядати як прояв ендотеліальної дисфункції в період раннього ембріогенезу, який обмежує імплантацію ембріона й порушує подальший перебіг вагітності [8].

Доведений зв'язок між рівнем вітаміну 25-ОН D3 та ризиком ендометріозу, лімітоване сонячне світло може спричинити зниження його вмісту. Вітамін D пригнічує клітини проліферації, підвищує апоптоз, модулює ангиогенез, продукцію екстрацелюлярного матриксу, імунні співвідношення, які відіграють величезну роль у патогенезі ендометріозу. Дефіцит вітаміну D може впливати на стан локального імунітету, а його корекція — нормалізувати функцію яєчників. На жаль, у доступній літературі нами не знайдено даних про стан вітаміну D у жінок з ендометріїдною хворобою та його значення у лікуванні безпліддя за допомогою ДРТ.

Діагностика ендометріозу базується на анамнезі жінки, симптомах та ознаках, підтверджених її фізикальним обстеженням та методами візуалізації (ультразвукове дослідження, магніторезонансна томографія), гістологічним дослідженням елементів (залоз ендометрію або строми), отриманих при лапароскопії, визначенні онкомаркерів (CA-19-9, SEA, CA-125), що є ефективним у динаміці моніторингу перебігу ендометріозу [1, 6].

На сучасному етапі серед фахівців немає єдиної думки щодо ведення жінок з ендометріозом

яєчників. Відсутні універсальні препарати, які б повністю вилікували ендометріоз, тому застосовується комплексний підхід до його лікування, зокрема хірургічний, медикаментозний та комбінований [1, 9].

«Золотим стандартом» лікування жінок з ендометріозом яєчників вважається лапароскопія [1, 4, 6]. За даними різних авторів, наявність утворення в яєчнику сприяє зниженню оваріального резерву, що також спостерігається при видаленні капсули ендометрію разом із частиною оваріальної тканини. Гормональне лікування при невеликих розмірах ендометріодних кіст дає змогу зберегти оваріальний резерв, але не призводить до зростання фертильності жінок із великими формами ендометріозу. За існуючих можливостей хірургічного та медикаментозного лікування вагітність вдається отримати лише у 30–33% пацієток [6, 9].

Дотепер немає єдиної думки щодо результатів хірургічного лікування безпліддя у пацієток з ендометріозом яєчників. У деяких літературних джерелах вказана висока ефективність хірургічного лікування ендометріозу та пов'язаного з ним безпліддя без залежності від ступеня поширення патологічного процесу. Інші автори повідомляють, що збільшення частоти настання вагітності після видалення ендометріодних вогнищ відзначається тільки у жінок із поширеними формами ендометріозу. Останнім часом набула поширення думка про те, що при лікуванні пацієток із безпліддям при наявності генітального ендометріозу доцільно спочатку проводити хірургічне лікування останнього, а лише потім включати їх у протоколи екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Водночас Кохранівські дослідження довели статистично значущий позитивний вплив хірургічного лікування на відновлення репродуктивної функції у пацієток з ендометріозом яєчників [10]. Таким чином, проведення лікувальної лапароскопії залишається першим етапом лікування жінок із безпліддям, зумовленим ендометріозом. Хоча для молодих жінок із метою збереження дітородної функції доцільно заморожувати яйцеклітини перед хірургічним видаленням ендометрію яєчників, особливо у випадку двобічних ендометріодних кіст [1]. Прогнозування ефективності хірургічного лікування повинно допомогти лікарю скоригувати тактику ведення пацієток та оцінити необхідність застосування ДРТ [3]. Дотепер не визначено тактику ведення вагітності цього контингенту після ефективного застосування методів ДРТ. Перебіг вагітності, отриманої після використання ДРТ, супроводжується високою частотою ускладнень, зокрема невиношуванням, передчасними пологам, плацентарною дисфункцією, затримкою росту плода [7].

Таким чином, результати наукових розробок останніх років указують на те, що у жінок, хворих на ендометріоз, частота настання вагітності значно нижча, ніж у здорових. Асоціація ендометріозу і безпліддя добре відома, але механізми порушення фертильності, підходи до його лікування, перебіг

та закінчення вагітності, отриманої за допомогою ДРТ, при цій патології остаточно не вивчені.

Метою нашого дослідження було вдосконалення диференційованої тактики лікування безпліддя у жінок з ендометріозом, вивчення перебігу вагітності, отриманої після застосування ДРТ, у пацієток з ендометріозом яєчників.

Діагностика ендометріозу яєчників здійснювалася на підставі скарг, анамнезу, клінічної картини, гінекологічного огляду, даних інструментального та лабораторного обстежень. Діагноз ендометріоза яєчника за даними УЗД встановлено за наявності таких параметрів: симптом «матового скла», наявність від 1 до 4 комірочок, відсутність папілярних структур та кровотоку. УЗД із доплерометрією судин матки і яєчників, яке ми здійснювали за допомогою апарату Medison 6000 (Корея), використовувалися для оцінки оваріального резерву яєчників і визначення особливостей контрольованої оваріальної стимуляції у програмі ДРТ, подальшому спостереженні за вагітністю. Рівні гормонів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), антимюллерового гормону (АМГ), прогестерону, естрадіолу) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірми Sanofi Pauster Diagnostics (Франція), інтерлейкінів (IL-8, IL-12) – за допомогою твердофазного імуноаналізу з використанням реагентів «Протеїновий контур» (Росія). Концентрацію VEGF вивчали за результатами імуноферментного аналізу з використанням набору «Вектор-Бест» (Росія). Рівень 25-ОНД3 встановлювали методом рідкісної хроматографії (HPLC) на автоматизованій системі Roche Diagnostics (Німеччина).

Нами обстежено 120 жінок, які страждали на безпліддя та брали участь у програмах ДРТ, із них 90 хворих на ендометріоз яєчників та 30 пацієток із трубно-перитонеальним безпліддям (контрольна група).

Залежно від методу лікування хворих на ендометріоз було розділено на три клінічні групи. Першу становили 30 жінок, яким програма ЕКЗ проводилася після хірургічного лікування ендометріозу яєчників; другу – 30 пацієток, яким контрольовану стимуляцію яєчників виконували до хірургічного лікування ендометріозу, а перенесення ембріону в циклі кріоконсервації – після проведеного оперативного втручання (ендометріомектомія з використанням аргонної лазерної коагуляції), третю – 30 пацієток, яким програма ЕКЗ здійснювалася так само, як у другій групі, але ще додатково призначався вітамін D (холекальциферол) у дозі 5000 МО/добу. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася з використанням програми Microsoft Excel, Statistica 6,0.

Середній вік жінок першої клінічної групи становив  $28,7 \pm 3,9$  року, другої –  $29,5 \pm 2,4$  року, третьої –  $31,2 \pm 2,8$  року, а в контрольній групі –  $27,6 \pm 3,2$  року.

**Результати обстеження жінок з ендометріозом яєчників та безпліддям залежно від методів лікування**

Показник	Групи			
	перша, n = 30	друга, n = 30	третья, n = 30	контрольна, n = 30
ФСГ, мМО/л	19,3±2,7*	5,2±0,6	4,8±0,3	4,5±0,4
АМГ, нг/мл	0,8±0,1*	3,5±0,6	3,9±0,5	4,2±0,3
25-ОНД3, нг/мл	17,5±2,3*	19,8±3,6*	28,5±1,9	31,5±2,7
VEGF, нг/мл	165,7±23,1*	96,2±9,9*	46,5±11,3	27,6±3,4
IGF-1, нг/мл	113,4±19,8	145,9±12,5	218,7±16,1	273,9±21,7
IL-6, пг/мл	15,4±0,2*	10,2±0,2*	2,5±0,1	1,3±0,1
IL-8/IL-12	2,9±0,4*	1,3±0,2	1,1±0,1	1,0±0,01
Кількість діб стимуляції	13,3±2,4	11,5±2,1	10,2±1,3	10,1±2,2
Сумарна доза препаратів	3550±400*	2550±300	2250±200	2250±300
Кількість отриманих яйцеклітин	5,1±1,9*	8,2±1,9	10,6±2,2	12,8±2,1
Зрілі яйцеклітини, %	60,2±4,8*	79,8±7,4	83,3±6,9	91,7±8,2
Запліднення, %	45,6±4,2*	55,9±8,1*	85,3±7,5	95,8±4,3
Частота бластуляції	37,1±2,5*	48,6±4,4*	65,3±2,8	75,9±3,6
Настання вагітності, n (%)	7 (23,3%)*	13 (43,3%)	16 (53,3%)	17 (56,7%)
Переривання вагітності до 12 тижнів, n (%)	5 (16,7%)*	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)

\*  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

Показники жінок з ендометріозом яєчників та безпліддям, отримані залежно від методів їх лікування, подано в таблиці.

Як свідчать отримані результати дослідження, лікування безпліддя у жінок з ендометріозом яєчників за допомогою програми ЕКЗ перед хірургічним лікуванням та з додатковим використанням вітаміну D дає змогу підвищити частоту настання вагітності, сприяє зменшенню кількості днів стимуляції, зниженню загальної дози препаратів, необхідних для стимуляції овуляції, що, ймовірно, зумовлено відсутністю пошкодження антральних фолікулів хірургічним втручанням. Застосування тактики лікування безпліддя у таких жінок шляхом виконання ЕКЗ до хірургічного втручання на тлі використання терапії вітаміном D підвищує його ефективність майже в 2 рази завдяки зниженню ризику руйнування оваріального резерву під час оперативного лікування та нормалізації імунно-ендотеліальних показників та вмісту вітаміну D.

Частота настання вагітності у третій групі (53,3% випадків) перевищувала аналогічний показник у першій групі (23,3%) більше ніж удвічі та майже досягала рівня контрольної групи (56,7%). При аналізі перебігу вагітності було визначено, що самовільне переривання вагітності до 12 тижнів у третій і контрольній групах було однаковим (3,3% випадків), тоді як у першій групі – 16,7%.

Аналізуючи цитокіновий статус, ми визначали активізацію прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) та зниження IL-12, IGF-1 порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У хворих, що одержували комплексне лікування, відбувалася швидка

нормалізація цитокінового балансу в сироватці крові. На основі одержаних даних можна зробити висновок, що комплексне лікування, яке включає запропоновану методику ДРТ та терапію вітаміном D, ефективно усуває імунні порушення, що спостерігаються у вагітних жінок з ендометріозом яєчників та безпліддям в анамнезі.

Звертає на себе увагу той факт, що у вагітних після ДРТ оперованих жінок з ендометріозом спостерігається високий рівень VEGF, який достовірно перевищував контрольні показники, що може бути зумовлене змінами у гормональному та імунологічному статусах жінок із безпліддям в анамнезі. У пацієток після проведеного лікування з використанням вітаміну D відзначається суттєве зниження концентрації VEGF на відміну від жінок, які отримували стандартне лікування. Таким чином, запропонована нами терапія з використанням вітаміну D має значний вплив на вміст VEGF у жінок після застосування ДРТ, сприяючи нормалізації цього показника після проведеного лікування.

Зміни імунного та ендотеліального статусу у жінок з ендометріозом яєчників після ДРТ призводять до порушень у матково-плацентарному кровообігу у вигляді зменшення кровопостачання плаценти, ішемії ворсин, що спричиняє підвищення проникливості плацентарного бар'єру. Такі особливості мають важливе значення у розвитку ускладнень вагітності, сприяють зниженню захисних, адаптаційно-компенсаторних резервів матері та плода.

Аналізуючи перебіг вагітності та пологів у жінок з ендометріозом яєчників після застосування

ДРТ, ми встановили, що найбільш частими ускладненнями гестаційного періоду були: загроза самовільного переривання вагітності (53,6% випадків), плацентарна дисфункція (42,9%), затримка росту плода (35,7%), передчасні пологи (21,4%), дистрес плода (14,3%). При аналізі частоти ускладнень вагітності залежно від методу лікування виявлено, що у третій клінічній групі загроза переривання вагітності була значно нижчою (20,0%), ніж у першій (88,0%) ( $p < 0,05$ ). При аналізі ускладнень другої половини вагітності було зазначено, що запропоновані нами методи лікування безпліддя у жінок з ендометріозом яєчників сприяли зниженню майже удвічі частоти плацентарної дисфункції та затримки росту плода ( $p < 0,05$ ).

Важливим показником ефективності запропонованого комплексу лікування безпліддя у жінок з ендометріозом яєчників із застосуванням ДРТ є оцінка стану новонароджених. Так, за шкалою Апгар, оцінку 7–10 балів у третій групі отримали 93,3% дітей, цей показник наближався до контрольної групи (93,75%) і був вищим, ніж у першій (50,0%) та другій (72,7%) групах ( $p < 0,05$ ).

Отже, завдяки запропонованому комплексу лікування жінок з ендометріозом яєчників та

безпліддям із застосуванням методів ДРТ і профілактики ускладнень вагітності з призначенням вітаміну D для своєчасної патогенетичної корекції доклінічних змін показників удалося покращити перебіг вагітностей, зменшити частоту можливих ускладнень вагітностей та пологів, знизити показники перинатальної захворюваності та смертності.

Таким чином, вивчення різних підходів до лікування безпліддя у жінок з ендометріозом яєчників із застосуванням методик ДРТ продемонструвало, що найефективнішим був спосіб, коли контрольовану стимуляцію яєчників виконували до хірургічного лікування ендометріозу, а перенесення ембріону у циклі кріоконсервації виконували після проведеного оперативного втручання, яке здійснювали шляхом виконання ендометріомектомії з використанням аргонної лазерної коагуляції та додаткового призначення вітаміну D. Запропонований метод лікування дав змогу досягти позитивних змін у гормональному, імунологічному та ендотеліальному статусі пацієнтки, що вплинуло на результативність використання ЕКЗ, зниження ускладнень вагітності та нормалізацію стану плода.

#### Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 06.04.2016р. № 319 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі». — URL: [mtd.dec.gov.ua/imges/dediatki/2016\\_319\\_YKPMG\\_GE.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/imges/dediatki/2016_319_YKPMG_GE.pdf)
2. Ломачук Б. О. Сучасні погляди на епідеміологію, етіологію, патогенез, цитоморфологію та діагностику генітального ендометріозу / Б. О. Ломачук, Г. В. Чайка // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Поліграф плюс, 2013. — С. 241–246.
3. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України — 25 років успіху / О. М. Юзько // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2016. — Вип. 2 (38). — С. 393–395.
4. Сидорова И. С. Особенности терапии эндометриозных кист яичников / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 29–32.
5. Sanchez A. M. Is the oocyte quality affected by endometriosis? / A. M. Sanchez, V. S. Vanni, L. Bartiromo // J. Ovarian Res. — 2017. — № 10 (43). — Publ. online, 2017, Jul. 12.
6. Бойчук А. В. Оваріальний резерв жінок з ендометріозом кістками / А. В. Бойчук, О. Ю. Курило // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2016. — Вип. 2 (38). — С. 60–66.
7. Антонян М. И. Дисфункция эндотелия как причина невынашивания беременности, наступившей после ЭКО / М. И. Антонян // Хист. — 2013. — Вип. 15. — С. 9.
8. Тепляшина Е. А. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза / Е. А. Тепляшина, Е. А. Пожилекнова, М. В. Екимова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2011. — № 3. — С. 4–8.
9. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 3 (11). — С. 36–42.
10. Cochrane library. — URL: [www.cochranlibrary.com](http://www.cochranlibrary.com)

### ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В. А. ФЕСЬКОВ, И. А. ТУЧКИНА, В. В. ЛАЗУРЕНКО

**Представлен новый метод лечения бесплодия у женщин с эндометриозом яичников, предусматривающий использование вспомогательных репродуктивных технологий и терапии витамином D. Определено его влияние на показатели иммунитета, течение беременности, состояние плода и новорожденного.**

*Ключевые слова:* эндометриоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, витамин D.

**THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY IN WOMEN WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS  
AFTER APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

V. O. FESKOV, I. O. TUCHKINA, V. V. LAZURENKO

**The authors present a new method of infertility treatment in women with ovarian endometriosis by assisted reproductive technologies and therapy with vitamin D. Its influence on the immunological state, course of pregnancy, condition of the fetus and newborn was determined.**

*Key words: endometriosis, infertility, assisted reproductive technologies, pregnancy, vitamin D.*

Надійшла 06.12.2017