

УДК 618.31:616.381-072.1]-089.168:602.9-021.272

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С НЕВОССТАНОВЛЕННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Доц. М. Н. КОЗУБ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Проведена оценка эффективности процедуры экстракорпорального оплодотворения у пациенток с отсутствием эффекта после лапароскопического лечения прогрессирующей трубной беременности. Сделан вывод о том, что использование криоэкстракта плаценты в протоколах экстракорпорального оплодотворения способствует увеличению маточных беременностей в 1,4 раза.**

*Ключевые слова: трубная беременность, лапароскопическое лечение, криоэкстракт плаценты, экстракорпоральное оплодотворение, восстановление репродуктивной функции.*

Несмотря на применение современного лапароскопического лечения, противовоспалительных препаратов и физиотерапевтических методик реабилитации пациенток с прогрессирующей трубной беременностью, у 17–50% из них в послеоперационном периоде развивается трубно-перитонеальное бесплодие [1]. Кроме этого, после удаления маточных труб, а также использования метотрексата для лечения трубной беременности у пациенток может развиваться синдром преждевременной недостаточности яичников. Основными механизмами нарушения функции яичников после сальпингэктомии являются ишемия и реперфузионное повреждение ткани яичника. Через 1 и 3 мес при проведении УЗИ и цветного доплеровского картирования (ЦДК) у пациенток отмечаются снижение перфузии яичника, «обедненный» сосудистый рисунок, преимущественно венозный кровоток

в мезоовариуме. После тубэктомии через месяц после операции у женщин наблюдалось уменьшение количества вторичных растущих и увеличение числа атретичных фолликулов, снижение пролиферации и усиление апоптоза в фолликулярном эпителии растущих фолликулов на стороне оперативного вмешательства по сравнению с контролем. Нормальный менструальный цикл восстанавливается у 68% пациенток после односторонней тубэктомии и у 85% женщин, перенесших органосохраняющие операции на маточных трубах [2–4].

Трубно-перитонеальное бесплодие, удаление обеих маточных труб, развитие синдрома недостаточности яичников в послеоперационном периоде у пациенток с трубной беременностью являются показаниями для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5]. Низкий ответ

яичников (НОЯ) в программах ЭКО — важная проблема современной репродуктивной медицины. Из-за высокой частоты и тенденции роста по мере увеличения части «плохих ответчиков» среди женщин без маточных труб и позднего репродуктивного возраста с бесплодием снижается эффективность программ ЭКО.

На заседании специальной проблемной группы Европейского сообщества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), состоявшемся в г. Болонья (Италия) в 2011 г., было впервые принято утверждение для практического применения единого определения «плохих ответчиков» — так называемые Болонские критерии, включающие:

1) поздний репродуктивный возраст матери (более 40 лет) или любой другой фактор риска НОЯ (оперативные вмешательства на яичниках, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), перенесенные воспалительные заболевания);

2) НОЯ в предыдущем цикле ( $\leq 3$  ооцитов в стандартном протоколе стимуляции);

3) низкий тест овариального резерва (ОРТ) — число антральных фолликулов  $< 5-7$  или анти-мюллеровых гормонов (АМГ)  $< 0,5-1,1$  нг/мл.

Уже два из перечисленных критериев позволяет применить термин «плохой ответчик» к пациентке. Такие прогностические критерии, как поздний репродуктивный возраст или сниженные показатели ОРТ, отмена в предыдущем цикле ЭКО, получение менее четырех ооцитов в предыдущем цикле сегодня чаще всего используются для оценки риска НОЯ. При этом два эпизода НОЯ после максимальной стимуляции при отсутствии позднего репродуктивного возраста матери или сниженного ОВТ большинством исследователей считаются достаточными для определения больной как «плохого ответчика» [6].

При проведении программ ЭКО половые клетки и эмбрионы, которые образуются в процессе, подвергаются оксидативному стрессу (ОС). Оксидативная этиология НОЯ отмечается у 56,5% женщин с НОР в процессе стимуляции гонадотропинов. ОС определяется как дисбаланс между окислителями — активными формами кислорода (АФК) — и антиоксидантной защитой в организме в пользу оксидантов, это одна из главных причин дефекта гамет или нарушения развития эмбрионов. В пробирке риск развития ОС больше, чем в естественных условиях, и его отрицательное влияние может быть усилено за счет отсутствия физиологических механизмов защиты, естественных антиоксидантов и наличия нескольких потенциальных источников АФК. Эти источники АФК во время процедуры ЭКО образуются эндогенно из гамет или с помощью экзогенных факторов окружающей среды [7]. В ооцитах разные АФК, когда они в избытке, могут нарушить их цитоскелет, изменить функцию микротрубочек, вызвать рассеивание и хромосомные анеуплоидии, что значительно ухудшает результат ЭКО. Беременность, наступившая вследствие ИКСИ (ICSI — Intra Cytoplasmic Sperm Injection; введение

сперматозоида в цитоплазму), связана с высоким уровнем АФК в фолликулярной жидкости и положительно — с общим содержанием в ней антиоксидантов [8]. Отсутствие мер по «укрощению» АФК, их эндогенных и экзогенных источников в конечном счете приводит к развитию ОС, который отрицательно влияет на эффективность репродуктивных методик и результат беременности. Генерации АФК, особенно во время эмбрионального развития, связаны с чрезмерной активацией генома. Эмбрионы после успешного оплодотворения подвергаются влиянию высоких уровней АФК, что снижает их качество, приводит к риску замедления и блоку раннего эмбрионального развития.

В последние годы доказана способность мелатонина стимулировать продукцию антиоксидантов. В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях по лечению бесплодных женщин, которые проходили циклы ЭКО, использовался непрерывный пероральный прием мелатонина в качестве адьювантной терапии. Прием начинали с предшествовавшего менструального цикла — до стимуляции яичников. Терапия приводила к улучшению качества ооцитов, увеличению количества зрелых ооцитов, и в результате были получены высококачественные эмбрионы, что позволило повысить уровень клинических беременностей у больных бесплодием с НОР на 55,3%.

Экстракты плаценты человека из-за высокого содержания в них биологически активных веществ (белки, пептиды, РНК, ДНК, полидезоксирибонуклеотиды (PDRN), аминокислоты, ферменты и микроэлементы) проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, тромболитическую активность, а также становятся стимулирующим агентом репарации тканей [10, 11]

Экспериментальными исследованиями доказана важная роль криоэкстракта плаценты как наиболее эффективного природного антиоксиданта для лечения синдрома преждевременной недостаточности яичников, вызванного воспалительными заболеваниями и применением химиотерапии [12, 13]. Известно, что использование в клинической практике криоэкстракта плаценты в программах ЭКО у женщин, перенесших воспалительные заболевания придатков матки, способствовало достоверному повышению их эффективности [14]. Применение криоэкстракта плаценты у пациенток перед выполнением программы ЭКО способствовало восстановлению рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в эндометрии [15].

Цель нашего исследования — сравнительная оценка результатов восстановления репродуктивной функции пациенток с отсутствием эффекта после лапароскопического лечения прогрессирующей трубной беременности и использования ЭКО (как по стандартным протоколам, так и с включением криоэкстракта плаценты) и показателей фертильности здоровых женщин.

Нами использовалась процедура ЭКО у 181 пациентки с отсутствием эффекта после предыдущего

лапароскопического лечения с применением противовоспалительных средств и реабилитационной терапии. Данный контингент включал 66 (36,5%) больных, которым ранее были выполнены органосохраняющие лапароскопические вмешательства с интраоперационным введением 40,0 мл полиэтиленоксида с карбоксиметилцеллюлозой, а в послеоперационном периоде — проведены физиотерапевтические методики реабилитации; 65 (35,9%) женщин, у которых выполнялись те же вмешательства, но в послеоперационном периоде назначался криоэкстракт плаценты № 5, и 50 (27,6%) пациенток, которым интраоперационно вводилось 50,0 мл гиалуроната натрия с декаметоксином, а в послеоперационном периоде — криоэкстракт плаценты № 5.

Всем пациенткам, принявшим участие в исследовании, были выполнены процедуры ЭКО в различных репродуктивных центрах Украины, их разделили на 1-ю и 2-ю клинические группы. При этом 90 (49,7%) пациенткам 1-й группы ЭКО проводилось с использованием стандартной процедуры, а у 91 (50,3%) больной 2-й группы — с предварительным введением криоэкстракта плаценты по 2,0 мл внутримышечно через два дня № 5 до процедуры ЭКО.

Для оценки эффективности ЭКО в 1-й и 2-й группах нами были изучены катamnестические данные 60 практически здоровых женщин, составивших 3-ю, контрольную, группу, показатель фертильности которых был использован нами для сравнения полученных результатов лечения.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза пациенток обеих клинических групп, у которых не удалось восстановить репродуктивную функцию после лапароскопического лечения с интраоперационным применением противовоспалительных препаратов, комплекса послеоперационной реабилитации, нами установлено, что у 13 (7,2%) из них наблюдался наружный генитальный эндометриоз, у 52 (28,7%) — СПКЯ, что и явилось причиной первичного бесплодия. Беременность в анамнезе имели 116 (64,1%) пациенток. Роды с послеродовым эндометритом отмечены у 15 (8,3%), медицинские аборт — у 16 (8,8%), замершая в I триместре беременность с выскабливанием полости матки — у 54 (29,8%), первая и вторая беременности были трубными у 12 (6,6%) пациенток, что и стало причиной развития вторичного бесплодия.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза здоровых женщин (контроль) гинеколо-

### Показатели репродуктивной функции обследованных женщин

Группа	Всего беременностей		Маточная беременность		Трубная беременность	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я, n = 90	28*	31,1	24*	26,7	4	4,4
2-я, n = 91	39	43,3	37	40,1	2	2,2
3-я, n = 60	49	81,7	45	75,0	4	6,7

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателями 2-й и 3-й клинических групп.

гические заболевания зафиксированы в 28 (46,7%) случаях, а именно — СПКЯ — у 4 (6,7%) больных, по поводу которого им ранее было произведено лапароскопическое лечение и впоследствии у 3 (75%) из них наступила маточная беременность, кольпит — у 20 (33,3%), нарушение целостности эпителия шейки матки — у 16 (26,7%). Маточная беременность у 45 (75,0%) пациенток закончилась родами в 40 (66,7%), а искусственными абортами — в 5 (8,3%) случаях. Женщины, сделавшие аборт, не планировали на момент обследования иметь детей. Трубная беременность была в анамнезе у 4 (6,7%) обследованных. В целом показатель наступления беременности у женщин контрольной группы составил 49 (81,7%), бесплодия — 18,3%, что соответствовало среднему показателю частоты бесплодия в Украине. Полученные нами показатели гинекологической заболеваемости, наступления маточной и трубной беременности, частоты бесплодия сравнивались с соответствующими данными о гинекологической заболеваемости и эффективности лечения у пациенток 1-й и 2-й клинических групп (таблица). Следует отметить, что 2-я клиническая группа была тяжелее 1-й по количеству пациенток с наружным генитальным эндометриозом (7 случаев) и с послеродовым эндометритом в анамнезе (8 случаев).

Таким образом, использование криоэкстракта плаценты перед началом программы ЭКО у пациенток 2-й клинической группы способствовало увеличению в 1,4 раза количества маточных беременностей по сравнению с женщинами 1-й группы и достоверно не отличалось от показателей практически здоровых женщин.

### Список литературы

1. Чайка В. К. Патогенез репродуктивных пороков у пациенток с позаматочной вагинитостю / В. К. Чайка, О. М. Носенко, Р. Л. Гарсали // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского.— 2009.— Т. 145, ч. III.— С. 256–259.
2. Оценка качества жизни пациенток после различных объемов операций по поводу внематочной беременности / Н. В. Сикорская, А. А. Соломатина, Д. А. Сафронова, М. Ю. Тюменцева // Материалы III Международ. конгр. по репродуктивной медицине.— М.: МедиаСфера, 2009.— С. 254–255.
3. Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen

- and follicular reserve: experimental study / R. Atilgan, T. Kuloglu, A. Bostosun [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2015.— № 188 (1).— P. 56–60.
4. *Olug P.* Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Mullerian hormone (AMH) levels and histological analysis / P. Olug, G. Oner // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2014.— № 181.— P. 205–209.
  5. Безплідність в шлюбі / Ю. С. Паращук, О. І. Каліновська, М. І. Грищенко, В. Ю. Паращук.— Харків: ХНМУ, 2014.— С. 88–108.
  6. *Граділь О. Г.* Оваріальний резерв та його гормональна корекція при використанні програм допоміжних репродуктивних технологій: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / О. Г. Граділь; Харків. нац. мед. ун-т.— Харків, 2015.— 23 с.
  7. *Agarwal A.* Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review / A. Agarwal, D. Durairajanayagam, S. S. du Plessis // Reprod. Biol. Endocrinol.— 2014.— Vol. 12.— doi: 10.1186/1477-7827-12-112
  8. *Rizzo P.* Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective clinical trial / P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2010.— Vol. 14, № 6.— P. 555–561.
  9. *Щербина М. О.* Оцінка результатів трансвагінальної пункції у жінок з низьким оваріальним резервом в циклах екстракорпорального запліднення / М. О. Щербина, О. Г. Граділь // Харківська хірургічна школа.— 2015.— № 6.— С. 115–119.
  10. *Шепітько К. В.* Морфометрична характеристика стінки клубової кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини у щурів / К. В. Шепітько // Світ медицини та біології.— 2014— № 3 (45).— С. 158–161.
  11. Антиоксидантная активность экстрактов плаценты после низкотемпературного гипотермического хранения / С. Л. Розанова, Е. Д. Розанова, О. А. Нардид, В. Г. Карпенко // Проблемы криобиологии.— 2011.— Т. 21, № 3.— С. 291–292.
  12. Пат. 107968 Україна, МПК 2015.01, А61Р15/08, А61К35/50. Спосіб лікування передчасної недостатності яєчників / В. Ю. Прокопюк, К. П. Скибіна, М. М. Козуб, О. В. Прокопюк, Н. М. Пасієшвілі (UA), заявник та патентовласник Інститут проблем криобиології та кріомедицини НАН України (UA).— № u 201600058, заявл. 04.01.2016, опубл. 24.06.2016, Бюл. 12.
  13. *Козуб М. М.* Експериментальне обґрунтування застосування кріоекстракту плаценти у пацієнток з синдромом передчасної недостатності яєчників / М. М. Козуб, К. П. Скибіна, М. І. Козуб // Зб. наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупіка.— К., 2016.— Вип. 27, ч. 1.— С. 117–123.
  14. *Грищенко М. Г.* Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / М. Г. Грищенко.— Харків, 2011.— 34 с.
  15. Пат. 109874 Україна, МПК 2016.01, А61Н39/00, А61Р35/50. Спосіб відновлення рецепторів ендометрію у пацієнток, що перенесли запальні захворювання матки / М. М. Козуб, І. Д. Ладна, М. І. Козуб (UA), заявник та патентовласник ХМАПО та ТОВ «Інститут новітніх медичних технологій» (UA). № u201602905, заявл. 22.03.2016, опубл. 12.12.09.2016, Бюл. 17

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВІДНОВЛЕНОЮ РЕПРОДУКТИВНОЮ ФУНКЦІЄЮ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОГРЕСУЮЧОЇ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ

М. Н. КОЗУБ

**Проведено оцінку ефективності процедури екстракорпорального запліднення у пацієнток із відсутністю ефекту після лапароскопічного лікування прогресуючої трубної вагітності. Зроблено висновок про те, що застосування кріоекстракту плаценти у протоколах екстракорпорального запліднення сприяє збільшенню маткових вагітностей в 1,4 рази.**

*Ключові слова:* трубна вагітність, лапароскопічне лікування, кріоекстракт плаценти, екстракорпоральне запліднення, відновлення репродуктивної функції.

## EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION IN PATIENTS WITH UNRECOVERED REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PROGRESSIVE TUBAL PREGNANCY

M. N. KOZUB

**The effectiveness of the in vitro fertilization procedure in the patients with no effect after laparoscopic treatment of progressive tubal pregnancy is assessed. The application of cryoextracts of placenta in the protocols of extracorporeal fertilization was concluded to contribute to an increase in uterine pregnancies by 1,4 times.**

*Key words:* tubal pregnancy, laparoscopic treatment, placenta cryoextract, in vitro fertilization, reproductive function recovery.

Поступила 28.01.2019