

РЕЗЮМЕ

**ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В МАТКЕ ПРИ СИНДРОМЕ
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЫШАХ**

*НОСЕНКО Е.Н., АЙЗЯТУЛОВА Э.М.,
АЙЗЯТУЛОВА Д.Р.*

В работе представлены результаты экспериментального исследования маток самок гибридных мышей (СВА × С57BL) при контролируемой овариальной стимуляции различными дозами гонадотропных гормонов. При овариальной гиперстимуляции в эндометрии регистрируются расстройства местной микроциркуляции и дистрофические изменения, в миометрии - гипоксическое состояние. Степень выраженности патологических изменений в матке зависит от дозы введенных гормонов, соответственно - от тяжести синдрома гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: контролируемая овариальная стимуляция, синдром гиперстимуляции яичников, гонадотропин, эксперимент, мыши, эндометрий, миометрий, гистоструктура.

SUMMARY

**HISTOSTRUCTURAL CHANGES IN THE
UTERUS DURING OVARIAN HYPERSTIM-
ULATION SYNDROME IN MICE**

*NOSENKO OM, AYZYATULOVA EM,
AYZYATULOVA DR*

The paper presents the results of an experimental study of ewes female hybrid mice (SBA × C57BL) at a controlled ovarian stimulation with different doses of gonadotropins. When ovarian hyperstimulation of the endometrium local microcirculation disorders and degenerative changes registered, in the myometrium - hypoxic condition. The severity of pathological changes in the uterus is dependent on the dose of hormone administration, respectively - on the severity of ovarian hyperstimulation syndrome.

Keywords: controlled ovarian stimulation, ovarian hyperstimulation syndrome, gonadotropin, experiment, mouse endometrium, myometrium, histostucture.

Поступила 23.06.2015

УДК 618.177:618.14-006-07-08

НОСЕНКО О.М.^{1,2}, ЗАХАРЕНКО І.Л.², КОСЮГА О.М.³

¹Одеський національний медичний університет,
Кафедра акушерства та гінекології № 1,

²Університетська клініка «Центр відновної та реконструктивної медицини»,

³КУ «ЦМЛ № 1», м. Одеса

**ЭФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛІВ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ) У ЖІНОК
З РАДІОЛОГІЧНО ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАГНОЗОМ АДЕНОМІОЗУ**

У статті проведений аналіз репродуктивних результатів пацієнток гарних відповідей з радіологічно встановленим 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 пацієнток 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 пацієнток з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Ключові слова: аденоміоз, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія, 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

ризик 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, 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 причини 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 та 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 можна пояснити раніше опубліковані спостереження щодо відсутності ефекту аденоміозу на імплантацію ембріонів. Цей період потенційно 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 і 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, АМГ більше 1,1 нг/мл, базальний рівень 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); iii. 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 мМО/мл); жінки з відомою імунологічною недостатністю; наявність маткових аномалій (лейоміома, поліпи, маткова перетинка); цукровий діабет та інша ендокринна патологія; наявність менше двох ембріонів, доступних для переносу, або товщина ендометрія менше 8 мм.

метрія <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 дослідження та їх обговорення

Як показало проведене дослідження, для пацієнток 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 пацієнток групи А порівняно з пацієнтками групи Т була отримана більша в 1,10 рази середня кількість овоцитів на одну пацієнтку. Як видно з табл.

1, у досліджуваних пацієнток з аденоміозом в циклах ЗІВ частота клінічних вагітностей реєструвалася вірогідно менше в 1,99 рази; ранніх мимовільних абортів частіше в 2,68 рази; частота живонароджень менше в 1,80 рази.

Аналіз проведення ЗІВ у пацієнток 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).

Висновки

У пацієнток з аденоміозом в циклах ЗІВ частота настання клінічних вагітностей порівняно з пацієнтками з трубним безпліддям менша; ранніх мимовільних абортів - частіша; частота живонароджень - нижча. Протоколом вибору КОС при проведенні ЗІВ у пацієнток з аденоміозом є довгий протокол з агоністами ГнРГ.

Таблиця 1

Результати проведення ЗІВ у пацієнток 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 Е2, 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 пацієнтку	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. * - вірогідна статистична відмінність між групами А і Т, p<0,05

Таблиця 2

Результати проведення ЗІВ у пацієнток 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. * - вірогідна статистична відмінність між досліджуваними групами, $p < 0,05$

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

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., Montesinos 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.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОВ
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ИН ВИТРО
У ЖЕНЩИН С РАДИОЛОГИЧНО
УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ
АДЕНОМИОЗА

НОСЕНКО Е.Н., ЗАХАРЕНКО И.Л.,
КОСЮГА О.Н.

В статье проведен анализ репродуктивных результатов пациенток хороших ответчиков с радиологически 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 оплодотворения ин витро у пациенток с аденомиозом является длинный протокол с агонистами ГнРГ.

Ключевые слова: аденомиоз, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, оплодотворение in vitro, длинный протокол с агонистами ГнРГ, протокол с антагонистами ГнРГ, клиническая беременность, самопроизвольный аборт, живорождение.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF FERTILIZATION CYCLES IN VITRO IN WOMEN WITH RADIOLOGICALLY DIAGNOSED ADENOMYOSIS

NOSENKO O.M., ZAKHARENKO I.L.,
KOSYUGA O.M.

The article analyzes the reproductive outcomes of patients good responders with radiologi-

cally 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 less; early spontaneous abortion – higher, live births – lower. Protocol of selection during fertilization in vitro in patients with adenomyosis is a long protocol with GnRH agonists.

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

Поступила 23.06.2015

УДК 618.3-06

ОСТАФІЙЧУК С.О.

Івано-Франківський національний медичний університет, Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового, м. Івано-Франківськ

АНАЛІЗ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЧНОЮ ПРИБАВКОЮ МАСИ ТІЛА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Обов'язковим компонентом антенатального догляду за вагітними є контроль за зміною їх ваги впродовж всієї вагітності. Патологічна прибавка маси тіла, навіть серед жінок з нормальною вагою до вагітності, асоціюється із зростанням ускладнень вагітності і пологів, а також неблагоприємних наслідків для новонароджених. З метою вивчення частоти материнських та перинатальних ускладнень нами обстежено 107 пацієнток з надмірною, нормальною та зниженою гестаційною зміною маси тіла відносно вихідного індексу маси тіла (ІМТ). Результати дослідження доводять, що у жінок з надмірною прибавкою маси зростає частота плацентарної недостатності, прееклампсії, багатоводдя, а пологи частіше супроводжуються слабкістю родової діяльності та розродженням шляхом операції кесаревого розтину. Вагітні із зниженою гестаційною масою тіла є групою ризику відносно розвитку невиношування вагітності, дисфункції плаценти, маловоддя та, особливо, затримки розвитку плода.

Ключові слова: вагітність, пологи, індекс маси тіла, прибавка маси тіла.

Ожиріння є одним з найбільш важливих питань охорони здоров'я в 21 столітті. Збільшення ваги, як унікального феномену вагітності, є одним з інформативних показників перебігу вагітності. За даними літератури при попередньо нормальній масі тіла тільки у 30-40 % жінок гестаційна прибавка у вазі відповідає рекомендованим нормам, тоді як у 20 % вона становить менше, а у 40-50 % жінок більше від регламентованих [1]. У вагітних з надмірною прибавкою маси тіла існує менша ймовірність втрати ваги

після пологів, а отже вони становлять небезпеку перебігу наступної вагітності з надлишковою вагою чи мати підвищений ризик ожиріння в подальшому житті [2]. Ще гірша ситуація складається у пацієнток з ожирінням і надлишковою масою тіла: дві третини з них мають надмірну гестаційну прибавку у вазі [3].

Найбільш повне керівництво по прибавці маси тіла під час вагітності було розроблено та опубліковане Інститутом медицини в США в 2009 році, переглянуто та ухвале-