

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ПРОГРАМ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМІОЗОМ ТА ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ

І.О. Судома

Клініка "Ісіда- IVF", м. Київ

Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Україна

РЕЗЮМЕ

Стандартизація циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та ігнорування особливостей вихідних патологічних процесів, що призвели до безпліддя можуть бути причиною низької ефективності лікування. Метою роботи було вивчення результативності циклів ЕКЗ у хворих на аденоміоз в порівнянні з пацієнтами з трубно-перитонеальним безпліддям. Ретроспективно проаналізовані показники 202 циклів ЕКЗ у 136 хворих на аденоміоз (основна група – ОГ) та 92 цикли у 68 пацієнтів з трубно-перитонеальним безпліддям (група порівняння – ПГ) в залежності від кількості програм, віку, кількості перенесених ембріонів. Частота вагітності у пацієток з аденоміозом була достовірно нижча, ніж у групі з трубно-перитонеальним безпліддям (14,8% та 26,1%), особливо низька результативністю спостерігалась у пацієток з комбінованою формою зовнішнього та внутрішнього ендометріозу (8,5%). Переважна більшість вагітностей в ОГ та ПГ (90% та 83,3%) були отримані після перших двох циклів стимуляції у жінок першої вікової групи (близько 90%). Найвища результативність програм ЕКЗ в ОГ була досягнута при перенесенні до трьох ембріонів, а в ПГ – від чотирьох до шести ембріонів. Висновки тобто у пацієток з аденоміозом збільшення кількості ембріонів не призводить до поліпшення прогнозу щодо настання вагітності. Аналіз показників програм ЕКЗ у хворих на аденоміоз свідчить про зниження репродуктивного потенціалу в порівнянні з хворими із трубно-перитонеальним безпліддям. При лікуванні методами ЕКЗ у цих пацієнтів мають бути враховані такі особливості: проводити не більше двох стандартних циклів, переносити не більше трьох ембріонів, після перших двох циклів такі пацієнти мають бути ретельно обстежені для виявлення факторів, що заважають отриманню вагітності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: екстракорпоральне запліднення, аденоміоз, трубно-перитонеальне безпліддя

Ефективність методів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), не зважаючи на більш ніж 60 річний активний розвиток технологій, залишається недостатньо високою. Універсальність методики ЕКЗ деякою мірою нівелює особливості, пов'язані з вихідними патологічними процесами, що призвели до безпліддя. Але вивчення і врахування особливостей гінекологічних захворювань, що найбільш часто зустрічаються у пацієнтів клінік допоміжних репродуктивних технологій, дозволили би індивідуалізувати програми лікування та збільшити його ефективність [4, 5, 6, 9, 16].

Стан проблеми. Настання вагітності складається з двох основних етапів:

1) запліднення яйцеклітини, розвиток та транспорт ембріона;

2) імплантація бластоцисти.

У хворих із трубно-перитонеальною патологією безпліддя виникає завдяки порушенню транспорту гамет та ембріону. Використання методів ЕКЗ ці механізми порушення фертильності ліквідуються. Завдяки цьому у пацієнтів з трубно-перитонеальним безпліддям ефективність ЕКЗ вважається найвищою і за даними різних дослідників коливається в межах 20-60%. Тому ця група пацієнтів в деякому розумінні є еталонною для порівняння [8, 13].

Що стосується аденоміозу, то це захво-

рювання, не зважаючи на 130 річну еру активного дослідження, яка наступила після перших описів хвороби, зроблених Рокітанським у 1860 р. та Реклінгаузеном у 1896 р., залишається "terra incognita". Більшість дослідників вважають аденоміоз варіантом Генітального ендометріозу. Взаємозв'язок ендометріозу та безпліддя не викликає сумніву [1, 2, 3, 10, 11, 14, 15], а щодо аденоміозу, то його вплив на фертильність жінки залишається остаточно не з'ясованим [7].

У хворих на зовнішній ендометріоз, які страждають на безпліддя, порушені обидва етапи настання вагітності [12, 14]. У пацієток з аденоміозом практично не вивчені механізми виникнення порушень фертильності на обох етапах, хоча, ймовірно, основні негативні процеси відбуваються на другому етапі – етапі імплантації. Існують дослідження, за якими еутопічний та ектопічний ендометрій при аденоміозі характеризується рядом особливостей в гормональній, цитокіновій та імунологічній регуляції, що можуть впливати на фертильність жінки.

Метою нашого дослідження є вивчення результативності циклів ЕКЗ у пацієнтів з аденоміозом в порівнянні з групою хворих із трубно-перитонеальним безпліддям.

Робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології та репродуктології КМАПО за темою

«Лікування ендометріозу та реабілітація генеративної функції у жінок» № державної реєстрації 0101U000235.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувались показники 202 циклів ЕКЗ у пацієнтів з аденоміозом та 92 – у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям, що були проведені в клініці Ісіда -IVF за період з 2002 по 2003 р.

Основна група (ОГ) складалась з 136 пацієнок з аденоміозом. Серед них у 88 (66,7%) випадках був тільки внутрішній ендометріоз (ВЕ), а у 48 (33,7%) – зовнішньо-внутрішній (ЗВЕ) Середній вік жінок був $32,3 \pm 0,58$ (мінімальний – 22,0, максимальний – 50) у жінок із внутрішнім ендометріозом – $32,12 \pm 0,66$; у жінок із зовнішньо-внутрішнім ендометріозом – $32,67 \pm 0,74$ ($p > 0,3$).

Групу порівняння (ГП) становили 68 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності. Середній вік цих пацієнок становив $32,2 \pm 4,2$ роки (мінімальний – 21, максимальний – 49).

Пацієнтки ОГ та ГП були поділені на дві вікові групи: до 35 років та старше 36 років включно.

Вивчалась частота досягнення вагітності в обох групах в залежності від кількості циклів, віку, форми аденоміозу (ізольована чи в комбінації із зовнішнім ендометріозом), кількості перенесених ембріонів. Слід зазначити, що в період, коли проводились ці цикли, за внутрішнім протоколом клініки дозволялось переносити п'ять ембріонів в перших двох програмах, а в подальшому (третья, четверта програми) кількість ембріонів не обмежувалась.

Статистичні дослідження Статистична об-

робка здійснювалась за стандартними методиками з використанням методів варіаційної статистики. Отримані результати вводились у базу даних в програмі Statistica 5.0. Рівень ймовірності безпомилкового прогнозу обмежувався $p \geq 95\%$, а для оцінки ймовірнісних характеристик результатів будь-якого з використаних статистичних методів - $0.001 < p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результативність (частота настання вагітності на цикл) програм ЕКЗ в цілому та в кожній спробі (від однієї до чотирьох) у пацієнтів ОГ та ПГ представлена в таблиці 1.

В ОГ всього було зареєстровано 30 вагітностей, що становить 14,8% на проведений цикл та 24,4% на пацієнтку. Серед них у жінок з ВЕ було 23 вагітності (18,3% на цикл у групі), із ЗВЕ – лише 7 (8,5% на цикл), в ПГ – 24 (26,1% на проведений цикл та 27,1% на пацієнтку). Порівняно з пацієнтками з трубно-перитонеальною формою безплідності достовірно нижчі показники настання вагітності спостерігаються в ОГ в цілому та в обох підгрупах з ізольованим аденоміозом і, особливо, у хворих з комбінацією внутрішнього та зовнішнього ендометріозу.

Як ми бачимо, у пацієнок з аденоміозом та трубно-перитонеальним фактором для отримання подібної результативності в перерахунку на пацієнтку (24,4% та 26,1% відповідно) потрібно провести майже вдвічі більше циклів ЕКЗ. Крім того, з таблиці №1 видно, що переважна більшість вагітностей в ОГ та ПГ настала після перших двох циклів ЕКЗ (90,0% та 83,3% відповідно).

Наступним кроком був розподіл результатів ЕКЗ залежно від віку (табл. 2).

Таблиця 1

Частота настання вагітностей в результаті чотирьох програм ЕКЗ у пацієнок ОГ та ПГ (n, %)

Спроба	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так ¹	Ні ²	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
1	15 18*	69 82	10 18*	45 82	5 17*#	24 83	14 27	38 73
2	12* 18	71 86	11 24*	35 76	1 3*#	36 97	6 25	18 75
3	2 7	25 93	2 13	13 85	0	12 100	4 33	8 67
4	1 13	7 88	0	4 100	1 20	3 80	0	4 100
Усього	30 15*	172 85	23 18*#	103 82	7 9*#	75 92	24 26	68 74

^{1,2} -тут та надалі –ті що завагітніли та ті,що не завагітніли

* - $p < 0,05$ щодо ПГ

- $p < 0,05$ щодо форми хвороби

Таблиця 2

Частота вагітності у жінок ОГ та ПГ залежно від вікової категорії (n, %)

Вагітність	Перша вікова група			Друга вікова група		
	ВЕ	ЗВЕ	ПГ	ВЕ	ЗВЕ	ПГ
Так	20 24	7 12	22 29	3 8	0	2 13
Ні	64	54	54	33	32	14

	76	89	71	92	100	88
--	----	----	----	----	-----	----

В ОГ так само, як і в ПГ, майже всі вагітності – 27 з 30 (90%) та 20 з 22 (90,1% відповідно) настали у жінок першої вікової категорії, що підтверджує відомі закономірності негативного впливу віку на результативність ЕКЗ. Як відзначалося раніше, достовірні вікові відмінності у частоті настання вагітностей відзначаються і в обох підгрупах ОГ (табл. 3).

Із таких даних видно, що переважна та достовірно більша кількість вагітностей виникла після проведення перших двох циклів ЕКЗ. Частково така картина зумовлена згрупуванням «навколо» цих програм основної кількості пацієнок. Крім того, емпірична корекція протоколів стимуляції після першого невдалого циклу дає можливість досягну-

ти вагітності у більшості пацієнок, які потенційно можуть завагітніти за умови проведення циклу ЕКЗ, тобто у тих, у кого застосування допоміжних репродуктивних технологій усуває перешкоди до настання вагітності.

Серед пацієнок, яким було проведено лише один цикл, найвища частота настання вагітності спостерігалася в групі порівняння, але рівня достовірності ця різниця не досягла.

Отже, в ОГ найбільша частота вагітності була отримана у пацієнок, яким було проведено два цикли ЕКЗ. Такі достовірно вищі показники виникли за рахунок пацієнок із ВЕ. У цій підгрупі жінок частота настання вагітності в ОГ навіть вища, ніж у ПГ.

Таблиця 3

Θ Розподіл частоти клінічних вагітностей в залежності від кількості програм (n, %)

Кількість спроб	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
1	15	75	10**	52	5	23	14	38
	17	83	16	84	18	82	27	73
2	12**#	21	11**#	11	1#*	10	6	18
	36	64	50	50	10	90	25	75
3	2	14	2	8	0	6	4	8
	13	88	25	67		100	33	67
4	1	7	0	4	1	3	0	4
	13	88		100	20	80		100
Усього	30	117	23	75	7#*	42	24	68
	25	87	23	77	14	86	26	74

* - p<0,05 щодо групи порівняння

** - p<0,05 залежно від кількості програм ЕКЗ

- p<0,05 щодо форми хвороби

Θ - тут йде мова про успішність програми серед пацієнтів з однаковою кількістю спроб

На нашу думку, причиною таких результатів може бути вже згадувана вище корекція протоколів стимуляції, що у пацієнок із ВЕ дала певний позитивний результат. Цього не можна сказати про жінок із ЗВЕ, в яких найнижчі показники спостерігалися саме в цій підгрупі. Тобто у пацієнок із комбінованою формою ендометріозу зміна параметрів стимуляції практично не дала результатів. У

групі жінок, яким провели три програми, частота вагітності становить 21,4%. Проведення чотирьох програм було ефективним у 8,3%. Міжгрупової різниці через маленьку вибірку виявити не вдалося.

Міжвікові відмінності щодо частоти настання вагітності в залежності від номера програми ЕКЗ відображені в таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

Розподіл частоти клінічних вагітностей в залежності від кількості циклів у жінок першої вікової групи (n, %)

Спроба	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
1	14	43	9	25	5	18	12	30
	25	76	26	74	22	78	29	71
2	10	44	9	28	1***#	16	6	14
	19	82	24	76	6	94	30	70
3	2	12	2	6	0	6	4	8
	14	86	25	75		100	33	67
4	1	4	0	2	1	2	0	2
	20	80		100	33	67		100
Усього по групах	27	103	20	61	7#	42	22	54
	21	79	25	75	14	86	29	71

* - p<0,05 щодо номера циклу

** - p<0,05 щодо форми хвороби

- p<0,05 щодо ПГ

Таблиця 5

Розподіл частоти клінічних вагітностей залежно від кількості циклів ЕКЗ у жінок другої вікової групи (n, %)

Спроба	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
1	1 4	26 96	1 8*	12 92	0	14 100	2 20	8 80
2	2 7	27 93	2* 12	15 88	0	12 100	0	4 100
3	0	13 100	0	7 100	0	6	0	0
4	0	3 100	0	2 100	0	1 100	0	2 100
Усього по групах	3 3#	105 97	3 9	36 91	0	33 100	2 13	14 88

* - p<0,05 щодо номера циклу
 ** - p<0,05 щодо форми хвороби
 # - p<0,05 по відношенню ПГ2

За цими даними більше ніж половина вагітностей у жінок із аденоміозом (ОГ) молодшого віку припадає на перший цикл ЕКЗ. У другій програмі відзначається достовірно менша частота вагітності у хворих на ЗВЕ порівняно як з пацієнтками ПГ, так і з жінками з ізольованим аденоміозом. У третій та четвертій програмах через невелику кількість випадків достовірних відмінностей у зіставленні з групою порівняння, з іншими циклами та між формами хвороби в ОГ не виявлено. У цілому в пацієток ОГ та ПГ молодшого віку достовірної різниці щодо частоти настання вагітності не було. Відзначалася лише достовірно нижча частота вагітності у хворих на ЗВЕ порівняно із жінками з трубно-перитонеальним фактором та ізольованим аденоміозом.

У другій віковій категорії відзначалося значне достовірне зниження частоти настання вагітності як у хворих на аденоміоз (ОГ), так і у пацієток з трубно-перитонеальним фактором безплідності (ПГ), але у жінок ОГ це падіння частоти вагітності було значно більшим. Отже, можна зробити висновок, що віковий чинник у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз швидше призводить до виснаження репродуктивного резерву.

Результативність програм ЕКЗ у жінок з безплідністю трубно-перитонеального генезу та на фоні аденоміозу і зовнішньо-внутрішнього ендометріозу в залежності від кількості перенесених ембріонів наведена в таблицях 6-7.

Таблиця 6

Питома вага вагітностей після першої спроби в залежності від кількості перенесених ембріонів у пацієток ОГ та ПГ (n, %)

Кількість ембріонів	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
До 3 ембріонів	9 21*#	33 79	6 22#	21 78	3 20*#	12 80	5 22*	18 78
Від 4 до 6 ембріонів	5 14	31 86	4 16	21 84	1* 9#	10 91	9 43*	12 57
Більше 7 ембріонів	1 17	5 83	0	3 100	1 33	2 67	0	8 100
Усього	15 18#	69 82	10 15#	56 85	5 17	24 83	14 27	38 73

* - p<0,05 щодо різної кількості ембріонів
 # - p<0,05 щодо ПГ

Таблиця 7

Питома вага вагітностей в ОГ та ПГ залежно від кількості перенесених ембріонів (n, %)

Кількість ембріонів	ОГ		ВЕ		ЗВЕ		ПГ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
До 3 ембріонів	16 19	67 81	13 23	43 77	3 11*#	24 89	8 24*	25 76
Від 4 до 6 ембріонів	13 14#	80 86	10 17	49 83	2 5*#	35 95	16 37*	27 63
Більше 7 ембріонів	1 4*	25 96	0	13 100	2 7	16 93	0	16 100
Усього	30 2#	172 85	23 18	105 82	7 9	75 92	24 26	68 74

* - p<0,05 щодо різної кількості ембріонів
 # - p<0,05 щодо ПГ

Як видно з таблиці 6, в ОГ найбільша частота вагітності припадає на підгрупу, де пе-

реносили до трьох ембріонів, хоча різниця не досягає рівня вірогідності порівняно з

підгрупою від чотирьох до семи ембріонів, а в ПГ – на підгрупу від чотирьох до шести ембріонів з достатнім рівнем достовірності. Також абсолютно ясно, що навіть незважаючи на відносно малу вибірку жінок, котрим перенесли більше 7 ембріонів, частота вагітності в цій підгрупі не збільшується.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи аналіз результативності програм ЕКЗ у хворих на аденоміоз порівняно з групою пацієток з трубно-перитонеальним безпліддям, можна зробити певні висновки:

- у цілому частота вагітності у пацієток з аденоміозом достовірно нижча, ніж у групі з трубно-перитонеальним безпліддям (14,8% та 26,1%) і знаходиться нижче меж звичайної результативності програм ЕКЗ, що пов'язане, в основному, з гіршою результативністю у пацієток з комбінованою формою зовнішнього та внутрішнього ендометріозу (8,5%);
- в ОГ так само, як і в ПГ, переважна більшість вагітностей (90% та 83,3%) настала після перших двох циклів стимуляції у жінок першої вікової групи (близько 90%);
- найвища результативність програм ЕКЗ в ОГ досягається при перенесенні до трьох ембріонів, а у ПГ – від чотирьох до семи ембріонів, тобто у пацієток з аденоміозом збільшення кількості ембріонів не призводить до поліпшення прогнозу щодо настання вагітності;
- алгоритм проведення програми ЕКЗ для пацієнтів з аденоміозом має бути таким : проводити не більше двох стандартних циклів, переносити не більше трьох ембріонів, після перших двох циклів такі пацієнти мають бути ретельно обстежені для виявлення факторів, що заважають отриманню вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Berube S., Marcoux S., Langevin M., et. al. // Fertility and Sterility. - 1998. - Vol. 69. - № 6. - P. 1034-1041.
2. Berube S., Marcoux S., Maheux R. // Epidemiology. - 1998. - Vol. 9. - № 5. - P. 504-510.
3. Brosens J., Verhoeven H., Campo R., et. al. // Hum. Reprod. - 2004. - Vol. 19. - P. 352 - 356.
4. Bullett C., De Ziegler D., Polli V., et. al. // Fertility and Sterility. - 2002. - Vol. 77. - № 6. - P. 1156-1161.
5. Creus M., Peñarrubia J., Fábregues F., et. al. // Hum. Reprod. - 2000. - Vol. 15. - P. 2341 - 2346
6. ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple : missing information // Human Reprod. Update. - 2004. - Vol. 10. - № 4. - P. 295-307.
7. Ferency A. // Human Reprod. Update. - 1998. - Vol. 4. - № 4. - P. 312-322.
8. Lunenfeld B. // Human Reprod. Update. - 2004. - Vol. 10. - № 6. - P. 453-467.
9. Ménézo Y., Barak Y. // Hum. Reprod. - 2000. - Vol. 15. - P. 1776 - 1780.
10. Pellicer A., Oliveira N, Ruiz A. // Hum. Reprod. - 1995. - Vol. 10 (Suppl.2). - P. 91-97.
11. Pellicer A., Oliveira N., Guttierrez A. // Progress in Endometriosis, eds: P. Spinola, E.M. Coutinho // Partenon Publ. Group. Casterton- Hill. - 1994. - P. 177-183.
12. Pellicer A., Navarro J., Bosch E. // Annals of the New York Academy of Science. - 2001. - Vol. 943. - № 1. - P. 122-130.
13. Piette C., Mouzon J., Bachelot A, et. al. // Hum. Reprod. - 1990. - Vol. 5. - P. 56-59.
14. Sharpe-Timms K.L. // Annals of New York Academy of Science. - 2001. - Vol. 943. - P. 131-147.
15. Simon C., Guttierrez A., Vidaa A. et. al. // Hum. Reprod. - 1994. - Vol. 8. - P. 725-729.
16. Shaamash A.H., Zakhari M.M. // Hum. Reprod. - 2005. - Vol. 20. - P. 302-306.