

## Результаты применения контролируемой стимуляции овуляции у пациенток с эндометриозом при различных типах овариального резерва

Беломестнова Е.Н., врач-гинеколог ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург  
Мальгина Г.Б., д. м. н., ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### Results of application of controllable stimulation овуляции at patients with the endometriosis at various types овариального of the reserve

Belomestnova E.N., Malgina G.B.

#### Резюме

Цель проведенного исследования – определение характера ответа яичников на контролируемую стимуляцию овуляции с разными типами овариального резерва, при бесплодии в сочетании с эндометриозом. В исследование включено 57 женщин в возрасте от 22 до 40 лет с низкими, средними и высокими показателями уровня антимюллерового гормона. Всем пациенткам проведена однократная стимуляция кломифен цитратом. При отсутствии эффекта от данной терапии назначалась однократная комбинированная стимуляция кломифен цитратом и гонадотропинами, в случае отсутствия ответа на стимуляцию, переходили на применение только рекомбинантного ФСГ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием дисперсионного анализа и критерия Манна-Уитни. Выявлены достоверные различия между этими группами женщин по уровню АМГ гормона в сыворотке крови. В группе женщин с низкими параметрами овариального резерва беременность не наступило, в группе со средними параметрами резерва яичников беременность наступила в 22,2% женщин, в группе с высокими параметрами резерва яичников беременность наступила в 33,3% женщин. **Ключевые слова:** овариальный резерв, стимуляция овуляции, эндометриоз.

#### Resume

Answer studying ovarian on stimulation in woman with endometriosis was the purpose of the carried out research. 57 women by low, average and high level antimullerian hormon a hormone are surveyed. Authentic dependence between level antimullerian a hormone and efficiency of stimulation is revealed.

**Key words:** ovarian response, induction ovarian, eendometriosis.

Частота эндометриоза продолжает увеличиваться, в настоящее время эта патология встречается у 7-10 % женщин репродуктивного возраста. В четверти случаев эндометриоз сочетается с бесплодием.

В последних исследованиях показано, что подавление функции яичников прогестинами или аналогами гонадолиберина для последующего увеличения частоты наступления беременности не приводит к успеху [1, 2, 3, 4]. Данные об эффективности хирургического лечения остаются противоречивыми [5, 6]. Известно, что у многих пациенток с легкими эндометриозными поражениями беременность может наступать спонтанно. Сведений по лечению бесплодия, сочетанного с эндометриозом средней и тяжелой степени, с использованием гормо-

нальной стимуляции в естественных циклах зачатия в доступной литературе отсутствуют [7].

В последние годы в клинической практике широко используется понятие овариального резерва, определяющего способность яичников к развитию здорового фолликула и к адекватному ответу на стимуляцию [8, 9]. Сообщений, посвященных вариантам ответа яичников на стимулирующую терапию у пациенток с эндометриозом при разных типах овариального резерва в естественных циклах зачатия, имеется немного.

На сегодняшний день одним из маркеров овариального резерва является антимюллеровый гормон (АМГ). Момент прекращения функционирования яичников генетически детерминирован и зависит от первоначального числа фолликулов и от скорости их атрезии поэтому АМГ можно считать наиболее точным критерием резерва [10, 11, 12].

**Целью** проведенного исследования стала оценка результатов применения контролируемой овариальной стимуляции у бесплодных пациенток с эндометриозом при разных типах овариального резерва.

Ответственный за ведение переписки -

Беломестнова Елена Николаевна,

620112, г. Екатеринбург, ул. Бебеля, д. 156, кв. 161

beldoctor@mail.ru

**Материалы и методы**

Проведено исследование 57 женщин в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст  $31,6 \pm 8,4$  года) с первичным и вторичным бесплодием, обусловленным наружными формами эндометриоза различной степени тяжести, ановуляторной, обратившихся после хирургического лечения. Объем оперативного лечения включал удаление эндометриодных кист и гетеротопий. У всех пациенток трубный фактор был исключен.

Всем пациенткам было проведено:

- определение уровня ФСГ, ингибина-В, АМГ на 2-3 день менструального цикла, прогестерона на 24 день цикла;

- ультразвуковое исследование органов малого таза с целью определения количества антральных фолликулов перед началом и в процессе стимуляции;

- измерение базальной температуры в индуцированном цикле и прогестерона на 24 день цикла.

По уровню АМГ в сыворотке крови пациентки были поделены на три группы. В первую группу в количестве 24 вошли пациентки с уровнем АМГ в сыворотке 1,5 нг/мл и ниже. Во вторую группу – 18 пациенток с уровнем АМГ от 1,5 до 2,5 нг/мл. В третью группу – 15 пациенток с уровнем АМГ выше 2,5 нг/мл. По данным Назаренко Т.А. (2005 год) эти значения АМГ соответствуют низким, средним и высоким величинам [12].

Всем пациенткам была проведена однократная стимуляция кломифен цитратом по 50 мг ежедневно с 5 по 9 день менструального цикла на фоне циклической гормональной терапии натуральными эстрогенами и прогестероном. При отсутствии эффекта от данной терапии назначалась двукратная стимуляция комбинированной схемой. Пациентки принимали кломифен цитрат по 50 мг ежедневно с 5 по 9 день цикла, далее использовали рекомбинантный ФСГ по повышающему протоколу. Стимуляция проводилась до достижения роста лидирующих фолликулов 18-20мм. В случае отсутствия роста фолликулов применялась контролируемая индукция овуляции по короткому протоколу рекомбинантным ФСГ со 2-3 дня цикла по повышающему протоколу, до достижения роста доминантных фолликулов с применением триггера ову-

ляции, поддержка 2 фазы цикла натуральным прогестероном.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики с расчетом медианы, доверительных интервалов, применялся дисперсионный анализ с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение**

Результаты исследования представлены в таблице. Все пациентки имели регулярный нормоопнический менструальный цикл. Средний возраст женщин в первой группе составил  $34,8 \pm 5,1$  года, во второй –  $33,4 \pm 2,08$  года, в третьей –  $29,5 \pm 3,3$  год, что достоверно ниже, чем в первой и второй группах. Период бесплодия в первой группе составил в среднем  $5,7 \pm 3,2$  года, в этой группе трое (12,5%) женщин имели вторичное бесплодие, возникшее после самопроизвольных абортов. Во второй группе период бесплодия составил  $4,3 \pm 3,2$  года, у 6 (33,4%) женщин имелись беременности, закончившиеся медицинским абортom у 4 (22,2%) человек, выкидышем – у 1 (5,6%) и внематочной беременностью – у 1 (5,6%) женщины. Период бесплодия в третьей группе женщин составил в среднем  $2,2 \pm 1,2$  года, что достоверно меньше, чем в первой и второй группах. Все женщины третьей группы имели первичное бесплодие. Срок обращения за специализированной помощью после оперативного лечения составил: в первой группе –  $17,4 \pm 11,6$  месяцев, что достоверно выше, чем во второй и третьей группах соответственно:  $8,8 \pm 2,4$  месяца и  $7,8 \pm 1,6$  месяца.

Пациентки первой группы имели среднюю и тяжелую степень эндометриоза, множественные гетеротопии, двусторонние эндометриодные кисты, что явилось причиной неоднократных оперативных вмешательств у 9 (37,5%) женщин. Все пациентки получали терапию агонистами гонадотропинов в течение трех месяцев.

Пациентки второй группы имели среднюю и легкую степень эндометриоза, односторонние эндометриодные кисты были удалены у 5 (28,4%). Терапию с применением агонистов гонадотропинов получали 11 (71,6%) женщины, и 5 (28,4%) женщины использовали комбинирован-

**Таблица. Результаты обследования пациенток, (M±m)**

Параметры	1 группа (n=24)	2 группа (n=18)	3 группа (n=15)
Возраст, лет	$34,8 \pm 5,1^{***}$	$33,4 \pm 2,08$	$29,5 \pm 3,3^{***}$
Период бесплодия, лет	$5,7 \pm 3,2$	$4,3 \pm 3,2^{**}$	$2,2 \pm 1,2^{**}$
АМГ, нг/мл	$0,72 \pm 0,36^{***}$	$2,01 \pm 0,36$	$4,3 \pm 1,9^{***}$
Ингибин В, нг/мл	$38,08 \pm 31,2^{***}$	$33,13 \pm 16,7$	$73,1 \pm 40,94^{***}$
Доза гонадотропинов, ЕД	1017,5*	720*	780
ФСГ, МЕ/л	$10,6 \pm 2,18^{***}$	$9,8 \pm 2,18$	$6,4 \pm 1,3^{***}$
Число антральных фолликулов	$2,5 \pm 0,59^{***}$	$3,6 \pm 0,59$	$4,8 \pm 1,15^{***}$

Примечание: \* - достоверность различий  $p 1-2 < 0,05$ .

\*\* - достоверность различий  $p 2-3 < 0,05$

\*\*\* - достоверность различий  $p 1-3 < 0,05$

ную оральную контрацепцию в течение 3 или 6 месяцев.

У пациенток третьей группы нашли легкую степень эндометриоза в 6 (40%) случаях, односторонние эндометриозные кисты имели 7 (46,7%). Тяжелая степень эндометриоза была обнаружена у 2 (13,3%) женщины. Терапию комбинированными оральными прогестинами в течение трех месяцев получало 13 (86,7%) женщины и терапию с применением агонистов гонадотропинов получали 2 (13,3%) женщины.

Уровень ФСГ в первой группе составил  $10,6 \pm 2,1$  МЕ/л, а во второй –  $9,8 \pm 2,1$  МЕ/л, в третьей группе –  $6,4 \pm 1,3$  МЕ/л, что достоверно ниже, чем в первой и во второй группах. Содержание Ингибина В у пациенток первой группы было  $38,08 \pm 31,2$  пг/мл, а у второй –  $33,13 \pm 16,7$  пг/мл, в третьей группе –  $73,1 \pm 40,94$  пг/мл, что достоверно выше, чем в первой и во второй группах. Количество антральных фолликулов у женщин первой группы составило  $2,5 \pm 0,59$ , во второй группе –  $3,6 \pm 0,59$ , в третьей группе –  $4,08 \pm 1,15$ , что достоверно отличалось от первой группы.

Выявлены достоверные различия между первой и третьей группами женщин по уровню АМГ в сыворотке крови. Во второй группе средний уровень АМГ составил  $2,01 \pm 0,36$  нг/мл, а в первой и третьей группе уровень АМГ составил соответственно  $0,72 \pm 0,36$  нг/мл и  $4,3 \pm 1,9$  нг/мл ( $p < 0,005$ ).

В первой группе с низким овариальным резервом все женщины оказались резистентными к терапии кломифен цитратом и комбинированной стимуляцией кломифен цитратом и гонадотропином. У 7 (29,1%) пациенток на стимуляцию чистыми гонадотропинами в циклах контролируемой овариальной стимуляции удалось добиться роста одного или двух фолликулов. Средняя суммарная доза затраченных гонадотропинов составила 1017,5 ед. Беременность не наступила ни в одном случае.

У 5 (27,7%) пациенток второй группы, имевших средние значения параметров овариального резерва, была выявлен ответ на применение кломифен цитрата ростом одного фолликула. Беременность наступила у двух женщин (11,1%) на отмену гормональной стимуляции. На комбинированную стимуляцию ответили ростом одного фолликула 9 (50%) пациенток, но имели место персистенция или лютеинизация неовулировавшего фолликула. Беременность в индуцированном цикле и на отмену гормональной стимуляции не наступила. У 12 (66,7%) пациенток на стимуляцию чистыми гонадотропинами в циклах контролируемой овариальной стимуляции удалось добиться роста одного или двух фолликулов. Средняя суммарная доза затраченных гонадотропинов составила 720 ед. По данным гормонального, ультразвукового мониторинга и ТФД при проведении контролируемой овариальной стимуляции у 8 (44,5%) пациенток была определена недостаточность лютеиновой фазы и персистенция фолликулов. Выявлены нормальные уровни прогестерона и двухфазной ректальной температуры у 4 (22,2%) женщины. Беременность наступила у 2 (11,1%) женщины.

На отмену стимуляции беременности наступила еще у 2 (11,1%) пациенток. Таким образом, у 4 (22,2%) женщины удалось добиться беременности в группе со средним овариальным резервом.

Пациентки третьей группы имели высокие значения параметров овариального резерва. Самостоятельные спонтанные беременности наступили у 6 (40%) женщин через 6-8 месяцев после проведенного оперативного вмешательства. Остальные 9 (60%) женщины ответили на стимуляцию клостильбегитом ростом одного фолликула. Беременность не наступила. На комбинированную стимуляцию ответили ростом одного фолликула 9 (60%) пациенток, но произошла персистенция или лютеинизация неовулировавшего фолликула. Беременность в индуцированном цикле и на отмену гормональной стимуляции не наступила. У 9 (60%) пациенток на стимуляцию чистыми гонадотропинами в циклах контролируемой овариальной стимуляции удалось добиться роста от двух до четырех фолликулов. Средняя суммарная доза затраченных гонадотропинов составила 780 ед. По данным гормонального, ультразвукового мониторинга и ТФД при проведении контролируемой овариальной стимуляции у 4 (26,7%) пациенток была определена персистенция фолликулов. Выявлены нормальные уровни прогестерона и двухфазной ректальной температуры у 5 (33,3%) женщины. Беременность наступила у 4 (26,7%) пациенток. На отмену стимуляции беременности наступила у 1 (6,7%) пациенток. Таким образом, у 5 (33,3%) женщины удалось добиться беременности в группе с высоким овариальным резервом при стимулирующей терапии.

Женщины первой и второй групп начали планировать беременность довольно поздно, в среднем в 29 лет. Период бесплодия на момент обращения в специализированную клинику составил 4-5 лет. Период обращения за помощью к специалистам после серьезного оперативного лечения в объеме двусторонних резекций яичников у пациенток первой группы составил 17 месяцев. К этому времени у женщин происходило значительное уменьшение пула примордиальных фолликулов, что отразилось на показателях количества антральных фолликулов в срезе по данным УЗИ и уровню АМГ в сыворотке крови ниже 1,5 нг/мл. Снижение овариального резерва обусловлено тяжелым эндометриозным поражением и произведенной резекцией яичников, а также последующей терапией, подавляющей изначально невысокий овариальный резерв яичников. Это предопределило неудовлетворительные результаты стимуляции и ответа яичников на индукцию гонадотропинами.

Уровень АМГ в сыворотке крови, период бесплодия и средний возраст у пациенток третьей группы достоверно выше, чем у пациенток первой и второй групп. Запас и качество яйцеклеток у этих пациенток оказался выше, этим и объясняется более эффективный ответ на стимуляцию овуляции и наступление беременности.

Наши данные показывают, что резерв яичников снижается с увеличением степени тяжести эндометриозной болезни. К сожалению, пациентки с бесплодием, обусловленными тяжелыми формами эндометриоза тяжело поддаются лечению. Мы использовали современные способы индукции овуляции гонадотропинами и не смогли получить качественную овуляцию в группе с показателями уровня АМГ в сыворотке крови ниже 1,5 нг/мл.

Необходимо учитывать индивидуальный овариальный резерв яичников женщины перед планируемым оперативным вмешательством. Последующая гормональная терапия должна быть строго диффе-

ренцированной. При исходно низких критериях овариального резерва у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза, одно или двухсторонними эндометриозными кистами яичников не следует назначать агонисты гонадотропинов, так как это приведет к потере функционально активных примордиальных фолликулов. Это отразится на качестве стимулирующей терапии, а также удлинит срок восстановления гормональной и рецепторной функции женщины и удлинит период обращения пациенток к специалисту репродуктологу. Пациентки, имеющие уровень АМГ в сыворотке крови 1,5 нг/мл и ниже, должны своевременно направляться на программы ВРТ. ■

## Литература:

1. Марченко Л.А., Сухих Г.Т., Александрова Н.В. Преждевременное выключение функции яичников: можно ли преодолеть бесплодие? Проблемы репродукции, 2006, 5: 31-37
2. Hughes E.G., Fedorkow D.M., Collins J.A. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis - associated fertilliti. *Fertil Steril* 1993; 59: 5:963-9703.
3. Olive D.L., Linheim S.R., Pritts E.A. Endometriosis and infertilliti: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003; 3:5:389-394
4. Bayer S.R., Seibel M.M., Saffan D.S. et al. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33:179-183.
5. Fayez J.A., Vogell M.F. Comparison of diferrent treatment methods of endometriosis by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1997; 78:660-665
6. Adomson G.D. Laparoscopy, in vitro fertilization and endometriosis: an enigma. *Fertil Steril* 2004; 82:6:1663-1637.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertile. *Fertil Steril* 2004;81:1141-1146.
8. Боярский К. Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв и вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы репродукции, 1998, 3: 26-30.
9. Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Проблемы репродукции, 1996, 4: 63-77.
10. Sowers M. Anti- AMH and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *Clin Endocrinol. Metab* 2008; 93: 3478-3483.
11. Josso N., Lamarre I., Picard J.Y., Berta P., et al. Anti-Mullerian hormone in early human development. *Early Hum. Dev.* 1993; 33: 91-99.
12. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Роль антимюллера гомона в оценке овариального резерва. Проблемы репродукции, 2005; 6: 26-30