

УДК: 618.177:618.145-007.415-08

## МЕСТО ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕОДОЛЕНИИ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТРИОЗА

© Д. А. Геркулов

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ

■ **Актуальность.** Преодоление бесплодия при эндометриозе представляет собой одну из наиболее трудных проблем репродуктивной медицины. *Целью* явилось изучение эффективности протоколов ЭКО у больных, оперированных по поводу эндометриом яичников, при использовании различных вариантов адъювантной терапии. *Материалы и методы.* В исследование включены 144 пациентки, страдающие бесплодием, после оперативного лечения эндометриом яичников, разделенные на 3 группы в зависимости от варианта адъювантной гормональной терапии перед протоколом ЭКО: антагонистами ГнРГ, диеногестом 2 мг в сутки и без лечения. *Результаты.* Частота клинической беременности в протоколах ЭКО у больных после терапии диеногестом 2 мг в сутки в 2,5 раза (44,7 и 16,7 % соответственно;  $p=0,01$ ), а частота родов — в 3 раза выше (36,8 и 11,1 % соответственно,  $p=0,01$ ) по сравнению с таковой у пациенток без гормонального лечения. *Выводы.* Результат проведенного исследования позволяет считать диеногест в дозировке 2 мг в сутки эффективным средством гормональной терапии тяжелых форм генитального эндометриоза перед протоколом ЭКО.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; эндометриома; ЭКО; ICSI; диеногест.

## ROLE OF ADJUVANT HORMONAL THERAPY IN TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

© D. A. Gerkulov

I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Russia

■ **Background.** In vitro fertilization (IVF) represents the most efficient means of overcoming endometriosis-related infertility. *Objective.* To investigate the outcomes of in vitro fertilization cycles after controlled ovarian hyperstimulation in patients operated for endometrioma after different adjuvant hormonal therapy. *Material and methods.* 144 patients with endometriosis-associated infertility undergoing IVF were divided into three groups: GnRH agonist administration; dienogest 2 mg daily administration; women without adjuvant therapy. *Results.* Clinical pregnancy rates were 2.5 times higher (44.7 and 16.7 % respectively;  $p=0,01$ ) and live birth rate was 3 times higher (36.8 and 11.1 % respectively;  $p=0,01$ ) in dienogest administration group before IVF/ICSI cycle in comparison with no adjuvant therapy groups, respectively. *Conclusion.* Considering the clinical pregnancy and live birth rate rates dienogest administration may be effective in patients with mild-to-moderate endometriosis prior to IVF/ICSI cycle.

■ **Key words:** endometriosis; endometrioma; IVF; ICSI; dienogest.

Актуальность преодоления бесплодия у больных наружным генитальным эндометриозом обусловлена высокой частотой встречаемости заболевания, мультифакториальностью природы нарушения репродуктивной функции, высокой частотой необоснованных повторных оперативных вмешательств на органах малого таза, планированием беременности в позднем репродуктивном возрасте, а также поздним использованием вспомогательных репродуктивных технологий [5].

Наиболее трудной задачей представляется преодоление бесплодия у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза, в частности с эндометриомами яичников [6].

Предполагается, что в основе механизмов снижения эффективности протоколов ЭКО лежат две основные причины: снижение качества и количества получаемых ооцитов, а также нарушение

рецептивности эндометрия [8, 10]. Согласно данным литературы применение адъювантной гормональной терапии агонистами ГнРГ (аГнРГ) в течение 3–6 месяцев перед ЭКО увеличивает эффективность протоколов в 4 раза (ОШ: 4,28; 95 % ДИ, 2,0–9,15) [13].

Однако необходимость супрессивной гормональной терапии не ограничивается лишь повышением частоты наступления беременности. Лечение эндометриоза перед планируемой беременностью необходимо для снижения рисков развития осложнений, повышенных при эндометриозе: невынашивания беременности, гестоза, преждевременных родов, гипотрофии плода [3].

*Целью настоящего исследования* явилось изучение эффективности протоколов ЭКО и исходов беременностей у больных после оперативного лечения эндометриом яичников.

## Материалы и методы

В исследование были включены 144 пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после оперативного лечения эндометриом яичников. Средний возраст пациенток составил  $33 \pm 4$  года (от 23 до 42 лет). Индекс массы тела не превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ . У всех обследованных больных на момент вступления в протокол ЭКО уровень ФСГ был менее  $12,0 \text{ МЕ/мл}$  ( $7,56 \pm 2,55 \text{ МЕ/мл}$ ), уровень АМГ был не ниже  $0,5 \text{ нг/мл}$ .

В зависимости от варианта адъювантной гормональной терапии перед вступлением в протокол ЭКО (ЭКО/ICSI) все исследуемые пациентки были разделены на 3 группы. В I группу вошли 38 пациенток, получавших диеногест  $2 \text{ мг}$  в сутки в течение 3–6 месяцев, II группу составили 70 пациенток, получавших препараты аГнРГ в течение 3–6 месяцев, III группу составили 36 женщин, не получавших гормональную терапию НГЭ перед протоколом ЭКО. Группы были сопоставимы по возрасту, состоянию овариального резерва, длительности бесплодия, индексу массы тела.

С целью стимуляции суперовуляции использовался гибкий протокол с использованием антагонистов ГнРГ. Стартовая доза рекомбинантных гонадотропинов подбиралась индивидуально в зависимости от возраста и состояния овариального резерва пациентки. Антагонист ГнРГ назначали при достижении лидирующим фолликулом диаметра  $14 \text{ мм}$ . Критерием введения триггера финального созревания фолликулов было достижение 3 фолликулами (при развитии 3 и более фолликулов) или 1 фолликулом (при развитии менее 3 фолликулов) диаметра  $17 \text{ мм}$ . Оплодотворение ооцитов осуществлялось с помощью ЭКО или ЭКО+ICSI. Перенос эмбрионов производился на 3-й, 4-й или 5-й день культивирования. Максимальное количество переносимых эмбрионов не превышало 2. Эффективность протокола оценивали с помощью показателя частоты имплантации (с помощью оценки концентрации  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в крови на 14-й день после переноса эмбрионов) и частоты клинической беременно-

сти (визуализация плодного яйца в полости матки). Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows. 7, StatSoft Inc. (США). Все значения указаны как среднее ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ).

## Результаты исследования

Исходы протоколов ЭКО оценивались по частоте наступления беременности (ЧНБ) на протокол ЭКО и частоте наступления беременности на перенос эмбрионов, частоте родов на протокол ЭКО. Всего перенос эмбрионов был осуществлен в  $79,9\%$  случаев. Общая ЧНБ на протокол ЭКО составила  $32,6\%$ .

При расчете частоты наступления беременности в зависимости от адъювантной терапии были получены значимые различия (табл. 1). В первой группе беременность наступила в  $44,7\%$  случаев, во второй группе в  $34,3$  и в  $16,7\%$  в третьей группе исследования ( $\chi^2=6,793$ ,  $p=0,033$ ). Статистически значимые отличия выявлены между I (диеногест) и III (без гормональной терапии) группами,  $p=0,012$ . Шансы наступления беременности в группе с использованием диеногеста в качестве адъювантной терапии в  $2,5$  раза выше, чем без гормональной терапии (ОШ  $=4,04$ ;  $95\% \text{ ДИ } 1,37\text{--}11,94$ ,  $p=0,015$ ). Несмотря на отсутствие статистической значимости, у пациентов, получавших аГнРГ в качестве гормональной терапии перед протоколом ЭКО, частота наступления беременности в  $2$  раза превышала таковую у пациентов без гормональной терапии (ОШ  $=2,61$ ;  $95\% \text{ ДИ: } 1,56\text{--}4,37$ ,  $p=0,072$ ).

При расчете на перенос эмбрионов частота наступления клинической беременности в I группе составила  $48,6\%$ , во II —  $42,1\%$ , в III —  $26,1\%$  ( $\chi^2=2,975$ ,  $p=0,226$ ). Несмотря на отсутствие статистической достоверности, ЧНБ в III группе была в полтора раза ниже, чем во II группе (ОШ  $2,79$ ,  $95\% \text{ ДИ } 1,64\text{--}4,74$ ) и почти в два раза ниже, чем в первой группе (ОШ  $3,62$ ,  $95\% \text{ ДИ } 1,19\text{--}11,06$ ). Анализ частоты имплантации среди исследуемых групп не показал статистически значимых разли-

Таблица 1

Частота наступления беременности у больных исследуемых групп (в расчете на протокол ЭКО)

Характеристика	I группа (n=38)			II группа (n=70)			III группа (n=36)			P-level, df=2
	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	
Частота наступления клинической беременности	17/38	44,7	26,4–63,1	24/70	34,3	21,9–46,8	6/36	16,7	1,8–31,6	$p_{I-II}=0,309$ $p_{I-III}=0,015^*$ $p_{II-III}=0,072$
* — статистически значимо с учетом поправки Бонферрони для трех групп ( $p<0,017$ )										

Таблица 2

## Частота прерывания беременности до 12 недель

Характеристика	I группа (n=17)		II группа (n=24)		III группа (n=6)		P-level, df=2
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Самопроизвольный аборт до 12 нед.	3	17,7	24	16,7	2	33,3	p=0,371

чий. Однако в группе пациентов, принимавших диеногест 2 мг в сутки, частота имплантации в расчете на количество перенесенных эмбрионов составила 32,2% и была выше таковой во второй группе — 28,7% и значительно выше, чем в третьей группе пациентов — 17,1%.

Анализ исходов беременностей показал более высокую частоту самопроизвольного прерывания беременности в группе без адъювантной гормональной терапии (33,3%), что было значительно выше, чем в группе, получавшей диеногест (17,7%) и группе, получавшей аГнРГ (16,7%), хоть и не достигло статистической значимости,  $p=0,371$  (табл. 2).

При расчете частоты родов на протокол ЭКО в исследуемых группах выявлены статистически достоверные отличия (таблица 3). Частота родов в I группе (36,8%, 95% ДИ 20,1–61,8) превышала частоту родов в III группе исследования (11,1%, 3,0–28,5) в 3 раза (ОШ: 4,67, 95% ДИ 1,36–15,98),  $p_{1-3}=0,01$ . Различия в частоте родов между II и III группами были значительны (28,6 и 11,1%; ОШ 3,2, 95% ДИ 1,0–10,2), но не достигли достоверности ( $p_{2-3}=0,043$  статистически не значимо с учетом поправки Бонферрони для трех групп). Различия в частоте родов между II и I группами были незначительны (36,8 и 28,6% соответственно,  $p_{1-2}=0,479$ ).

Средняя масса новорожденных у женщин с эндометриомами яичников в анамнезе, беременность у которых наступила в результате ЭКО, составила 3190 г (3050; 3520) при одноплодной беременности и 2825 г (2685; 3050) при двойнях. Срок родоразрешения при одноплодной беременности — 39 (38; 39) недель, при двойнях — 37 (37; 38) недель. Одна беременность завершилась преждевременными родами при сроке гестации

34 недели. Средний вес новорожденных при одноплодной беременности среди групп исследования достоверно не отличался и составил 3245,8, 3292,0 и 3130 г для групп, получавших диеногест 2 мг в сутки, аГнРГ и без лечения соответственно,  $p=0,432$ . При двойнях значения также не различались достоверно (2597,5, 2939,5 и 2855,0 г для I, II и III групп соответственно,  $p=0,567$ ).

74% беременных были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Одна беременность родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке при сроке 34 недели в связи с преждевременным излитием околоплодных вод при тазовом предлежании плода. 7% операций кесарева сечения выполнены по экстренным показаниям в связи с развившейся острой гипоксией плода в I периоде родов. 89% беременных родоразрешены оперативным путем в плановом порядке по совокупности относительных показаний. Различий в частоте операций кесарева сечения среди групп не выявлено.

## Обсуждение

В проведенном нами исследовании показано, что использование супрессивной гормональной терапии в течение 3–6 месяцев перед протоколом ЭКО позволяет повысить эффективность протокола. Причем частота клинической беременности у больных, получавших диеногест 2 мг в сутки, достоверно превышала аналогичный показатель у больных без гормональной терапии и была выше таковой у пациенток, использующих аГнРГ. Полученные данные могут быть объяснены особенностями центрального и периферического действия диеногеста. Слабое антигонадотропное действие диеногеста в дозировке 2 мг в сутки [4], с одной стороны, не подавляет фолликулогенез,

Таблица 3

## Частота родов в расчете на протокол ЭКО в исследуемых группах

Исход беременности	I группа (n=38)			II группа (n=70)			III группа (n=36)			p-level, df=2
	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	Абс.	Отн., %	95%, ДИ (%)	
Частота родов	14	36,8	20,1–61,8	20	28,6	17,5–44,1	4	11,1	3,0–28,5	$p_{I-II}=0,479$ $p_{I-III}=0,01*$ $p_{II-III}=0,043$

\* — статистически значимо с учетом поправки Бонферрони для трех групп ( $p<0,017$ )

в то же время противовоспалительный эффект (снижение активности макрофагов, экспрессии IL-1) [9] препятствует «выгоранию» яичника согласно теории Kitajima [10]. Возможно, эффект диеногеста обусловлен не только его влиянием на эктопическую ткань, но и не исключено положительное влияние препарата на эутопический эндометрий. Так Hayashi A и соавт. (2012) было показано, что использование диеногеста приводит к увеличению соотношения PR-B/PR-A и снижению соотношения ERβ/ERα, что обеспечивает снижение так называемой «прогестероновой резистентности» эндометрия, характерной для эндометриоза [7].

В нашем исследовании отмечено повышение частоты самопроизвольных прерываний беременности у пациентов, не получавших гормональную терапию эндометриоза. Это может быть связано с изменениями в клетках эндометрия на ранних этапах беременности и нарушениями в локальном иммунном ответе в эндометрии [1, 12].

В зарубежной литературе также отмечено увеличение рисков преждевременных родов (ОШ 2,24; 95% ДИ, 1,46–3,44) [2], развития гестоза (ОШ 7,5; 95% ДИ, 1,7–33,3) [3], гипотрофии плода (ОШ 2,72; 95% ДИ, 1,46–5,06) [2], родоразрешения путем операции кесарева сечения (ОШ 1,93; 95% ДИ, 1,31–2,84) у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в анамнезе [3]. Различий в массе родившихся детей среди групп в нашем исследовании не получено. Это может быть связано с незначительным количеством выборки и требует дальнейших исследований.

Таким образом, гормональная терапия эндометриоза у женщин, страдающих бесплодием, перед вступлением в протокол ЭКО может быть рекомендована как с целью увеличения шансов наступления клинической беременности, так и для снижения рисков невынашивания и поздних осложнений беременности.

Статья представлена М. И. Ярмолинской,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20: 386–402.
2. Brosens I.A., de Sutter P., Hamerlynck T., Imeraj L., Yao Z., Cloke B. et al. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1725–9.
3. Conti N., Cevenini G., Vannuccini S., Orlandini C., Valensise H., Gervasi M.T. et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2015; 28:1795–8.
4. Foster R.H., Wilde M.I. Dienogest. *Drugs.* 1998; 56 (5): 825–33.
5. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364: 1789–99.
6. Gupta S., Agarwal A., Agarwal R., Loret de Mola J.R. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 13: 349–60.
7. Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S., Hayashi M., Yuguchi H., Yamashita Y. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J. Ovarian. Res.* 2012; 5: 31.
8. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology.* 2003; 144: 2870–81.
9. Katsuki Y., Takano Y., Futamura Y. et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 138: 216–6.
10. Kitajima M., Dolmans M.M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (4): 1031–7.
11. Lin H., Leng J.H., Liu J.T., Lang J.H. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. *Chin. Med. J.* 2015; 128: 455–8.
12. Petraglia F., Arcuri F., de Ziegler D., Chapron C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. *Fertil. Steril.* 2012; 98: 36–40.
13. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD004635.

## ■ Адреса автора для переписки

Геркулов Дмитрий Александрович — аспирант. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. **E-mail:** gerkulov@gmail.com.

Gerkulov Dmitriy Alexandrovich — post-graduate student. I.P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Department of obstetrics, gynecology and reproductive. 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy St., 6–8, Russia. **E-mail:** gerkulov@gmail.com.