

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСХОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕСПЛОДИЕМ

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE OUTCOMES OF IVF IN WOMEN RECEIVING VARIOUS OPTIONS FOR THE TREATMENT OF UTERINE FIBROMA ASSOCIATED WITH INFERTILITY

**A. Trebunskikh
L. Tselkovich
R. Balter
A. Ibragimova
T. Ivanova
O. Ilchenko**

Summary. The outcomes of in vitro fertilization of women with uterine myoma after various types of treatment are considered. Based on a comparative analysis of the outcome of IVF, measures were proposed to prepare for pregnancy in these women, depending on the location of the myomatous nodes and the individual characteristics of the endometrial reception after the treatment of uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, infertility, conservative myomectomy, uterine artery embolization.

Требунских Анна Сергеевна

Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара; врач-акушер-
гинеколог, ГБУЗ СО СГП № 3, г. Самара

Целкович Людмила Савельевна

Д.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара

Балтер Регина Борисовна

К.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара
samaraobsgyn2@yandex.ru

Ибрагимова Алина Ришатовна

К.м.н., доцент, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара
a.r.ibragimova@samsmu.ru

Иванова Татьяна Владимировна

К.м.н., доцент, Самарский государственный
медицинский университет, г. Самара
t.v.ivanova@samsmu.ru

Ильченко Олеся Андреевна

Аспирант, Самарский государственный медицинский
университет, г. Самара; врач-акушер-гинеколог ГБУЗ СО
СГП № 3, г. Самара
olesay.ilchenko@gmail.com

Аннотация. Рассмотрены исходы проведения экстракорпорального оплодотворения женщин с миомой матки после различных видов лечения. На основании сравнительного анализа исхода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) предложены меры по подготовке к вынашиванию беременности у данных женщин, в зависимости от расположения миоматозных узлов и индивидуальных особенностей рецепции эндометрия после проведенного лечения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, консервативная миомэктомия, эмболизация маточных артерий.

В последние двадцать лет с появлением новых фармакологических препаратов и малоинвазивных эндоваскулярных методов терапии миомы матки, появились возможности сохранения репродуктивной функции женщин [1–3]. Вместе с тем успешность выбора того или иного вмешательства широко обсуждается литературе [4–6]. Дискуссию вызывают вопросы эффективности проведения определенного метода вмеша-

тельства и его влияния на дальнейшую репродуктивную функцию женщины [7–9].

Ряд клиницистов придерживается мнения, что наиболее эффективным методом сохранения репродуктивной функции является консервативная миомэктомия, несмотря на рубцовое изменение миометрия после такого вмешательства [10–12]. Предлагаются варианты

Таблица 1. Результаты проведения ВРТ (по частоте наступления беременности)

Показатель	Основная группа (n=85)		Группа сравнения (n=92)		P ₁₋₂
	Число женщин с миомой	Число беременных	Число женщин с миомой	Число беременных	
Сочетанное	5	3 60,0 (24,5)	20	9 45,0 (11,4)	0,36
Субсерозная миома матки	35	5 22,8 (7,2)	51	22 41,3 (4,0)	<0,001
Субмукозная миома матки	12	9 75,0 (13,1)	28	2 7,1 (4,9)	<0,001
Интрамуральная миома матки	38	11 28,9 (7,4)	13	1 7,7 (7,7)	0,05

Примечание. p₁₋₂ — показатель статистической значимости различий показателей в группах

микрохирургических вмешательств с наложением гемостатических атравматических швов для минимизации побочных эффектов, более полноценного восстановления стенки матки [13, 14].

Другой точки зрения придерживаются сторонники эмболизации маточных артерий (ЭМА), обосновывая свое мнение сохранением тканевой структуры миометрия и минимальным влиянием на матку, особенно у женщин с интрамуральным или субсерозным расположением узлов [15, 16].

Рассматриваются вопросы выбора протокола проведения ЭКО. Большинство клиницистов придерживается мнения, что одним из определяющих критериев является толщина эндометрия. Рост эндометрия может обеспечиваться, как эндогенным эстрадиолом, продуцируемым фолликулярным яичниковым аппаратом во время контролируемой овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), так и экзогенным эстрадиолом, доставляемым в виде лекарственных форм [17]. Второй вариант обычно применяется у пациенток, готовящихся к донации ооцитов или перед подсадкой эмбрионов в естественном цикле [18].

Проведенные множественные исследования позволили сделать вывод, что у пациенток с миомой матки возможно применение любых протоколов ЭКО. Однако результативность их проведения будет зависеть от индивидуальных особенностей женщины. Отметим, что в настоящее время вопрос выбора терапии миомы матки обусловлен, в основном, экономической составляющей, а также техническими возможностями осуществления вмешательства. В то же время от тактики лечения миомы матки во многом зависит исход дальнейшей реализации репродуктивной функции женщин, планирующих ВРТ.

Целью исследования стал сравнительный анализ результатов проведения ЭКО у женщин с различными

видами лечения миомы матки, обоснование этапов подготовки к проведению ВРТ. Для этого обследовано 177 женщин, бесплодие которых было ассоциировано с миомой матки. Всем женщинам до проведения ВРТ было проведено лечение миомы матки: 85 пациенток прошли процедуру ЭМА (основная группа) [19], 92 пациенткам была проведена консервативная миомэктомия (группа сравнения). Все пациентки были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями для проведения ВРТ. Включение пациенток в протоколы ЭКО осуществлялось через 10–12 мес. после лечения миомы матки.

В процессе обследования было *установлено*, что у части пациенток имелись изменения рецепции эндометрия, которые зависели, в основном, от расположения миоматозного узла и, соответственно, от особенностей гемодинамики миометрия после проведенного вмешательства. Всем женщинам проводилось ЭКО по стандартному короткому протоколу, который начинался с 1–2 дня очередного менструального цикла, с учетом того, что овуляторный резерв у всех пациенток был достаточен и до настоящего проведения ЭКО стимулирующих овуляцию препаратов не назначалось. Протокол включал использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, хорионического гонадотропина, а также гестагены для поддержки лютеиновой фазы цикла. Перенос эмбрионов осуществлялся на 12–13 день от начала стимуляции.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного пакета Statistica12.6 (разработчик Dell) в системе Microsoft Windows. Описание полученных результатов осуществлялось в соответствии с ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

Анализ результатов протоколов ЭКО у женщин сравнимых групп свидетельствовал о том, что биохимиче-

Таблица 2. Содержание ХГЧ у женщин с миомой матки

Показатель	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=34)	P ₁₋₂
Сочетанное	94,8 (22,1)	95,2 (26,1)	0,99
Субсерозная миома матки	91,5 (23,1)	106,3 (11,9)	0,57
Субмукозная миома матки	103,6 (24,9)	109,2 (16,5)	0,85
Интрамуральная миома матки	98,4 (19,4)	98,5 (22,1)	0,99

Примечание. p₁₋₂ — показатель статистической значимости различий показателей в группах

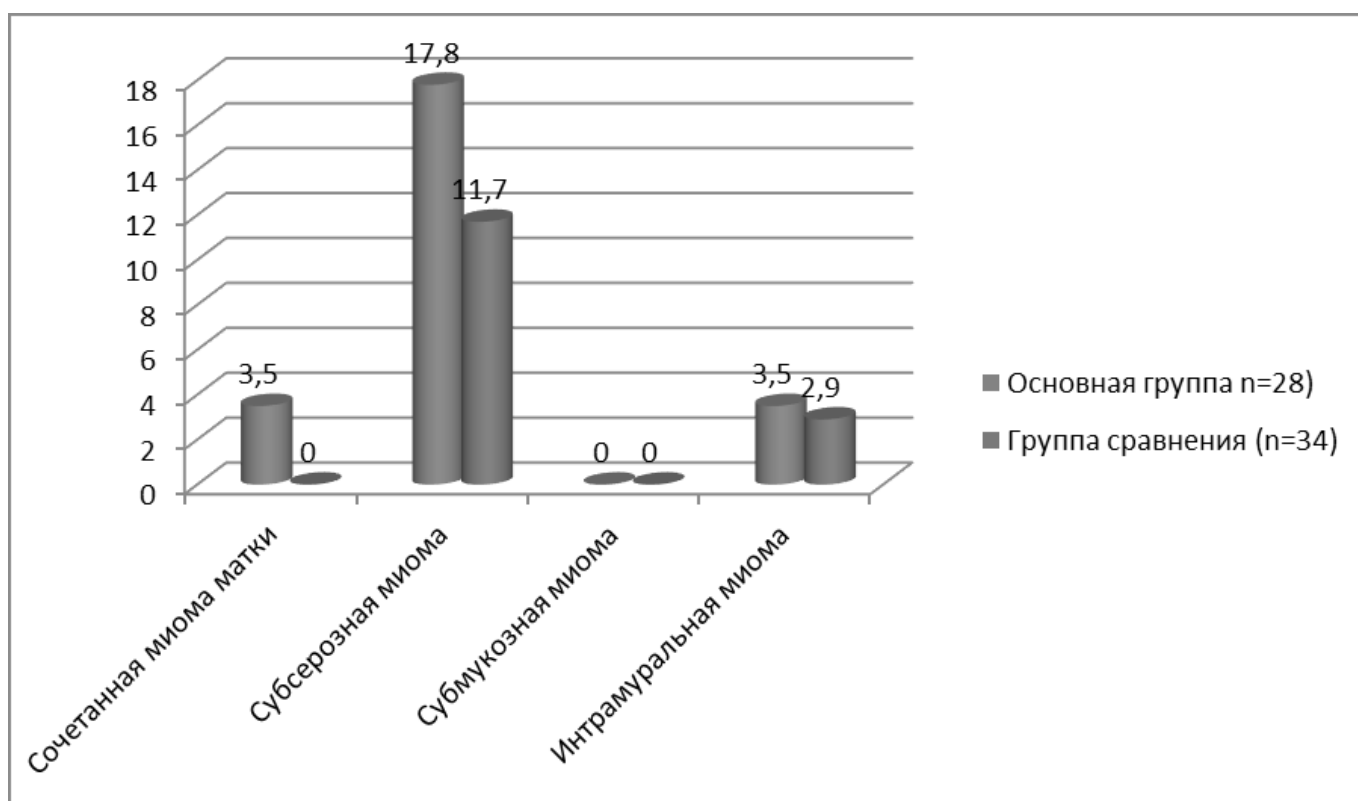


Рис. 1. Распределение женщин в группах по факту прерывания беременности в первом триместре после ЭКО

ски беременность была подтверждена у 27 (31,7%) пациенток основной группы и у 34 (36,9%) пациенток группы сравнения (p=0,46).

Однако рассматривая частоту наступления беременности внутри групп отметим, что в основной группе женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий (ЭМА), лучшие результаты были получены в подгруппах женщин с субмукозной и интрамуральной миомой матки. В них частота наступления беременности составила 75,0 (13,1) и 28,9 (7,4)%, соответственно. Что касается женщин, перенесших консервативную миомэктомию, то у них ситуация была несколько иной — наибольшая

частота наступления беременности регистрировалась у пациенток со смешанной 45,0 (11,4)% и субсерозной миомой матки 41,3 (4,0)% (табл. 1).

Отметим, что беременность была подтверждена биохимически. Уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), забранный на 14 день подсадки эмбриона, отражен в табл. 2.

Показатели всех женщин в обеих группах находились в пределах лабораторной нормы и подтверждали имплантацию эмбриона в результате проведения протоколов ЭКО.

Результаты содержания прогестерона в сыворотке крови также были в норме у всех пациенток, независимо от расположения миоматозных узлов и произведенных лечебных вмешательств до проведения ЭКО. Среднее содержание прогестерона в основной группе на 14 день переноса эмбриона составил 61,8 (23,7) нмоль/л, в группе сравнения — 71,4 (11,7) нмоль/л, $p=0,71$.

Обозначим, что все женщины с наступившей беременностью продолжили получать гормональную поддержку после подтверждения факта гестации. Они были взяты под диспансерное наблюдение в женскую консультацию, дальнейшее их ведение осуществлялось в соответствии с действующими приказами и клиническими протоколами с учетом индивидуальных особенностей состояния здоровья. Наблюдение за течением гестационного процесса осуществлялось до 12 недель беременности.

Отметим, что угроза прерывания беременности регистрировалась практически у всех женщин в обеих группах, по поводу чего каждая пациентка получала сохраняющую терапию, включающую препараты прогестерона, дозировки и способ введения которого осуществлялись индивидуально.

Самопроизвольное прерывание беременности было зарегистрировано у 7 (25%) женщин основной группы и у 5 (14,7%) пациенток группы сравнения, $p=0,32$. Проведен анализ случаев прерывания беременности в зависимости от расположения миоматозных узлов (рис. 1).

Большинство женщин в обеих группах с прервавшейся беременностью получали лечение по поводу субсерозной миомы матки. Независимо от того, какой именно метод лечения был использован, в основной группе из всех наступивших беременностей прервалось 17,8% беременностей, в группе сравнения — 11,7%. Сохранились до 12 недель беременности у всех пациенток с субмукозной миомой матки. С интрамуральной миомой в основной группе прервалась беременность в 3,5% случаев, в группе сравнения — в 2,9%. Также у 3,5% пациенток основной группы гестация прервалась при наличии смешанной формы миомы матки. В группе сравнения таких женщин не было.

Детальное рассмотрение каждого индивидуального случая прерывания беременности после проведения протокола ЭКО позволило установить, что у подавляющего большинства женщин (5 (71,4%) пациенток в основной группе и 4 (80%) пациентки в группе сравнения) с прервавшейся беременностью имело место изменение рецепции эндометрия. Оно было выражено в умеренно высоких показателях уровня экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в строме эндометрия, а также в умеренно повышенной экспрессии ядерных

рецепторов эстрогенов в железистом эпителии эндометрия.

В связи с изложенным, была оценена подготовка к ЭКО и ведение периода реабилитации у этих пациенток после проведения лечения миомы матки.

Установлено, что независимо от формы лечения, в первые 3–6 мес. после проведения вмешательства всем женщинам рекомендовался прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в режиме контрацепции, содержащих дидрогестерон, поливитамины, а также мероприятия, направленные на предупреждение спаечного процесса в малом тазу. Однако тщательный сбор анамнеза позволил установить, что эти рекомендации выполнялись не в полном объеме, особенно те, которые касались реабилитационной гормонотерапии. Ни одна пациентка не принимала в реабилитационном периоде КОК дольше 2-х менструальных циклов. Обоснованием отказа от приема препаратов являлась их плохая переносимость (тошнота, головные боли, снижение либидо) или нежелание длительного приема.

Таким образом, в процессе подготовки к протоколу ЭКО не были учтены анамнестические данные и результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ), которые имели место преимущественно у пациенток с субсерозной миомой матки (т.е. повышенная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону).

Что касается остальных женщин, то независимо от способа лечения миомы матки, средние показатели наступления гестации соответствовали данным литературы о частоте наступления беременности у женщин в протоколах ЭКО (в среднем частота удачного протокола ЭКО по данным Российской ассоциации репродукции человека составляет 34,5–36,9% в расчете на один протокол).

Учитывая вышеизложенные факты, были разработаны меры по улучшению показателей проведения ЭКО у пациенток с миомой матки, которые включают *несколько этапов*:

1. Этап планирования вмешательства по лечению миомы матки.

У женщин, предполагающих далее проведение ВРТ, необходимо учитывать овulatoryный резерв, поскольку эмболизация маточных артерий [20, 21] у пациенток с интрамуральной и смешанной миомой матки может менять скорость кровотока в яичниках. Это, в свою очередь, снижает овulatoryный резерв, что можно подтвердить определением уровня эстрадиола и антимюллерова гормона в сыворотке крови.

В связи с изложенным, оптимальным вмешательством у женщин с небольшими интрамуральными узлами может считаться консервативная миомэктомия, не затрагивающая полость матки.

2. Реабилитационный этап.

Данный этап наступает после проведения вмешательства. Длится от 10 до 12 мес. Кроме известных правил ведения послеоперационного периода с профилактикой спаечного процесса в малом тазу, необходимо учитывать индивидуальные особенности рецепции эндометрия для оптимального выбора дальнейшей подготовки к ВРТ.

Отметим, что особое внимание следует уделять женщинам с субсерозной и интрамуральной миомой матки, планирующим ЭМА. У женщин с субсерозной миомой матки более часто определяется повышение экспрессии ядерных рецепторов к эстрогенам в поверхностном и железистом эпителии, чем в строме. В случаях интрамурального расположения узлов после проведения ЭМА отмечается снижение прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, что может негативно сказываться на имплантации эмбриона. В данной ситуации в качестве восстановления рецепции возможно назначение монофазных оральных контрацептивов на протяжении шести месяцев послеоперационного периода.

Что касается предпочтения КОК, то наиболее оптимально использование препаратов, содержащих гестагены третьего поколения (гестоден), поскольку их

биологическое действие предусматривает ликвидацию физиологического избытка эстрадиола, минимальный антиминералокортикоидный эффект и профилактику гиперпластических изменений эндо- и миометрия.

При выборе хирургического вмешательства в случае субсерозного расположения миоматозных узлов необходимо учитывать достаточно высокую экспрессию рецепторов к эстрогенам в эпителиоцитах и железах эндометрия. Кроме того, у таких пациенток сохраняется повышенная экспрессия рецепторов к прогестерону, что является одним из патогенетических механизмов развития миоматозного узла. В таком случае целесообразно назначение препаратов селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (улипристала ацетата) в течение 2 мес. с последующим переходом на оральные контрацептивы (до 6 мес. послеоперационного периода). Выбор данных препаратов объясняется их биологическим действием — влиянием не только непосредственно на прогестероновые рецепторы в миоматозных узлах, но и эндометрия, и гипофиза (без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов).

3. Этап подготовки к проведению протокола ЭКО.

Необходимо учитывать приведенные выше особенности состояния эндометрия путем иммуногистохимической оценки его рецепции, которая должна быть обязательной у женщин, перенесших лечение миомы матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев М.Б. Дифференцированный подход к лечению больных с миомой матки в зависимости от клинико-морфологического варианта развития опухоли: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018. 148 с.
2. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук и др. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2008. 100 с.
3. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 (5). CD005073.
4. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu, et al // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2014. № 36 (3). P. 240–247.
5. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / T. El Shamy, S.A.K. Amer, A.A. Mohamed, et al // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020. № 99 (1). P. 16–23.
6. Falcone T., Parker W.H. Surgical management of leiomyomas or fertility or uterine preservation // *Obstetrics and Gynecology.* 2013. № 121 (4). P. 856–68.
7. Адамян Л.В., Козаченко А.В., Ревазова З.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки // *Проблемы репродукции.* 2013. № 19 (3). С. 22–24.
8. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Шевелева Т.С., Кондратьев А.А. Терапия миомы матки: от хирургии к медикаментозной стратегии. *StatusPraesents // Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2016. № 4. С. 147–156.
9. Uterine fibroid torsion during pregnancy: a case of laparotomic myomectomy at 18 weeks' gestation with systematic review of the literature / A. Basso, M.R. Catalano, G. Loverro, et al // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017. 4970802: 11.
10. Взгляд на проблему миомэктомии при беременности и во время кесарева сечения / С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логотова и др. // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 8. С. 22–28.
11. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Ермолаева Е.Е. Показания к миомэктомии во время беременности и ее исходы // *Акушерство и гинекология.* 2019. № 6. С. 70–77.

12. Каробекова Д.А., Рахматулова Ш.Х., Сафаров Ч.Б. Хирургическое лечение больных с миомой матки // Вестник Авиценны. 2014. № 2. С. 79–83.
13. Абишев Б.Х., Алиакпаров М.Т., Тажибаев Д.М., Питель Е.С. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. РМЖ // *Мать и дитя*. 2014. № 22 (14). С. 1020–1022.
14. Фертильность пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / В.Г. Бреусенко, Р.И. Шалина, И.А. Краснова и др. // *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. № 15 (2). Ч. 2 (58). С. 32–35.
15. Гришин И.И., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Лечение субмукозных миоматозных узлов методом эмболизации маточных артерий // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 10. С. 48–51.
16. Wong J., Gold E. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Clin Endocrinol Metab*. 2016. № 101 (1). P. 123–130.
17. Vitale S.G., Padula F., Gulino F.A. Management of uterine fibroids in pregnancy: recent trends // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2015. № 27 (6). P. 432–437.
18. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study / L. Yan, L. Ding, C. Li, et al // *Fertility and Sterility*. 2014. № 101 (3). P. 716–721.
19. Целкович Л.С., Требунских А.С. Балтер Р.Б. Характер и оценка течения настоящей беременности у женщин с миомой матки, перенесших в анамнезе ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года. «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. С. 175–179.
20. Ильченко О.А., Иванова Т.В., Требунских А.С. Особенности восстановления специфических функций женщин с миомой матки после ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. С. 168–170.
21. Ибрагимова А.Р., Каторкина Е.С., Требунских А.С. Состояние фето-плацентарного комплекса у беременных с миомой матки после ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. С. 179–172.

© Требунских Анна Сергеевна, Целкович Людмила Савельевна,

Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Ибрагимова Алина Ришатовна (a.r.ibragimova@samsmu.ru),
Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru), Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»