

©С. В. Хміль, І. І. Кулик, Р. П. Микула

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
Медичний центр “Клініка професора С. Хміля”, м. Тернопіль***КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗАСОЦІЙОВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Резюме. Ендометріоз – дисгормональне, імунозалежне захворювання, що характеризується доброякісним, вогнищевим розростанням тканини з наявними епітеліальними і стромальними елементами, які властиві ендометрію в міометрії чи інших органах статеві системи і поза нею. Основними клінічними проявами даного захворювання є персистуючий біль та у 25–50 % жінок – безпліддя.

Мета дослідження – удосконалити метод лікування ендометріозасоційованого безпліддя у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) із використанням препаратів, що покращують якість яйцеклітин.

Матеріали і методи. В дослідженні взяли участь 94 жінки репродуктивного віку з безпліддям та гістологічно підтвердженим діагнозом генітального ендометріозу. Середній вік обстежених жінок з ендометріозасоційованим безпліддям становив $(31,9 \pm 2,7)$ року. Середня маса тіла складала $(72,2 \pm 3,4)$ кг. Тривалість безпліддя серед обстежених пацієнток була від 3 до 10 років при середньому значенні $(6,2 \pm 1,4)$ року. Первинне безпліддя виявлено у 63 пацієнток із 94 (67 %), вторинне – у 31 пацієнтки (33 %). Алгоритм ведення пацієнток із безпліддям виконували відповідно до наказів МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. “Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні”. Перед програмою ДРТ було проведено збір даних щодо попереднього обстеження та лікування подружніх пар із подальшим обов’язковим стандартним протоколом обстеження (ОСПО).

Результати дослідження та їх обговорення. У статті показано ефективність комплексної терапії препаратами “FT 500 plus” та “Олігодетрим” у жінок із безпліддям на тлі генітального ендометріозу перед проведенням контрольованої оваріальної стимуляції. Пацієнток додатково поділили на групи залежно від проведених оперативних втручань. Стимуляцію здійснювали за допомогою стандартного “довгого” протоколу з а-ГнРГ і використанням тригера хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Оцінку ефективності якості лікування проводили за такими показниками: сумарна доза рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (р-ФСГ), тривалість стимуляції, кількість фолікулів діаметром більше 17 мм на момент введення тригера фінального дозрівання фолікулів, сумарний коефіцієнт ефективності отриманих ооциткумулюсних комплексів при трансвагінальній пункції (ТВП), ступінь зрілості ооцитів, частоту дегенеративних змін в яйцеклітинах, відсоток запліднення, дроблення ембріонів, вихід бластоцист. **Висновки.** Застосування модифікованих схем контрольованої овуляторної стимуляції (КОС) з ад’ювантною терапією із метою корекції оксидативних порушень дозволяє покращити загальну відповідь яєчників на стимуляцію, підвищити кількість ооцитів, ступінь їх зрілості та якості, коефіцієнт запліднення та вихід бластоцист у хворих із безпліддям на тлі генітального ендометріозу.

Ключові слова: ендометріоз; безпліддя; контрольована стимуляція овуляції; якість ооцитів.

ВСТУП Ендометріоз – дисгормональне, імунозалежне захворювання, що характеризується доброякісним, вогнищевим розростанням тканини з наявними епітеліальними і стромальними елементами, які властиві ендометрію в міометрії чи інших органах статеві системи і поза нею [1–3]. Ендометріоз спричиняє порушення репродуктивної функції у жінок та, за даними різних авторів, спостерігається у 25–50 % жінок із безпліддям [1, 3–5]. Дати точну оцінку частоти поширення ендометріозу вкрай важко, оскільки в частини пацієнток дане захворювання перебігає безсимптомно, та інколи, сучасні діагностичні методи підтверджують хворобу на етапі лапароскопічних втручань. Незважаючи на те, що з моменту першої згадки про ендометріоз як захворювання пройшло більше 100 років, патогенез даного захворювання до кінця не вивчений, так само як немає чіткого визначення, чому ендометріоз провокує безпліддя [6, 8, 10].

Провідними механізмами при ендометріозасоційованому безплідді вважають порушення процесів фолікулогенезу та овуляторну дисфункцію (неповноцінний фолікулогенез унаслідок гормональної дисфункції, ановуляція, передчасна лютеїнізація). Причинами розладу фертильності можуть бути механічні порушення, зокрема злуковий процес органів малого таза. Ці порушення погіршують транспортування ооцитів, впливають на рухомість сперматозоїдів, спричиняють безладні скорочення маткових труб, погіршують запліднення та рух ембріона [9].

У жінок з ендометріозом часто спостерігають збільшення об’єму перитонеальної рідини з високою концентрацією маркерів запального процесу, зокрема макрофагів, простагландинів, IL-1, TNF- α та протеаз. Вплив

перитонеальної рідини з простагландінами, прозапальними цитокінами, активованими макрофагами вкрай негативно позначається на імплантаційному потенціалі ембріона. Варто відмітити підвищений рівень антитіл IgG та IgA (аутоантитіла до антигенів ендометрія), біохімічні порушення, що змінюють рецептивність ендометрія та спричиняють виникнення неповноцінного “імплантаційного вікна” [11, 16].

Окремо варто відмітити негативний вплив ендометріозу на якість фолікулярної рідини та, як наслідок, на якість ооцитів. Мікрооточення яйцеклітин у пацієнток, уражених ендометріозом, характеризується підвищеною концентрацією активних форм кисню (АФК), що, у свою чергу, викликає розвиток оксидативного стресу. Ряд метаналізів довів, що у пацієнток з ендометріозасоційованим безпліддям, які проходили лікування шляхом застосування методів ДРТ, спостерігали істотно вищі показники відсотка незрілих та дегенеративних яйцеклітин, а також їх кореляцію із ступенем запліднення, дроблення та виходом бластоцист [12, 13].

Тривають дискусії навколо доцільності використання гормональної терапії та хірургічного лікування перед протоколом контрольованої оваріальної стимуляції та вибором оптимального протоколу стимуляції у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, а також доцільності використання прегравідарної терапії. Науковці відмічають, що гормональна терапія перед протоколами КОС погіршує якість ооцитів, у свою чергу, хірургічне лікування знижує оваріальний резерв та погіршує відповідь яєчників на стимуляцію. Видалення ендометріюїдних кіст розміром до 3 см не підвищує показники вагітності, кісти

розміром більше 3 см підлягають видаленню у випадку постійного тазового болю, і/або порушенні трансвагінального доступу до фолікулів під час аспірації. Оперативне лікування перед протоколом КОС призводить до більш тривалої (за кількістю днів) стимуляції, вимагає вищих доз препаратів для стимуляції овуляції [4, 5, 14].

Враховуючи особливості патогенезу та тяжкість перебігу захворювання у жінок даної групи Aboulghar et al. запропонував екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) як терапію першої лінії у жінок з ендометріозасоційованим безпліддям перед хірургічним втручанням [7]. Підбір оптимальної комбінованої терапії препаратами, які включають ризик загострення захворювання та нівелиують імовірні ускладнення – це одне із актуальних питань, яке виникає у лікарів, що стикнулись із проблемою ендометріозасоційованого безпліддя. Розробка комплексного підходу з використанням антиоксидантної терапії, зокрема інозиту та вітаміну D, у середньотерапевтичних дозах перед протоколами КОС, спрямована на покращення якості яйцеклітин та підвищення результативності циклів. Інозитол відіграє важливу роль у процесах овогенезу. Підвищена концентрація інозиту в фолікулярній рідині має позитивний вплив на дозрівання фолікулів та є маркером ооцитів хорошої якості [16]. Інозитол бере участь у нормалізації та відновленні овуляції, активації яйцеклітин і розвитку ембріона до стадії бластоцисти, інвазії трофобласта. Похідні вітаміну D модулюють синтез естрадіолу, прогестерону, антимюлерового гормону, нормалізують та підтримують мінеральний обмін [17].

Метою дослідження було удосконалити метод лікування ендометріозасоційованого безпліддя у програмах допоміжних репродуктивних технологій із використанням препаратів, що покращують якість яйцеклітин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В дослідженні взяли участь 94 жінки репродуктивного віку з безпліддям та гістологічно підтвердженим діагнозом генітального ендометріозу. Усім пацієнткам було проведено лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій – екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ/ICSI).

Алгоритм ведення пацієнток із безпліддям виконували відповідно до наказів МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. “Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні” [18].

Критерії включення пацієнток у дослідну групу:

- репродуктивний вік;
 - рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) \leq 12 МО/л;
 - рівень антимюлерового гормону (АМГ) \geq 1,0 нг/мл;
 - гістологічно підтверджений діагноз генітального ендометріозу;
 - здоровий соматичний та психічний стан, відсутність інфекційних захворювань і тяжких супутніх захворювань, що є протипоказаннями до застосування методик ДРТ, та хронічних захворювань у стадії загострення;
 - добровільна згода пацієнтки на участь у дослідженні.
- Критеріями виключення були:
- вік пацієнток \geq 40 років;
 - ендометріоз III–IV ступенів;
 - загальні протипоказання для протоколу ЕКЗ і настання вагітності.

Середній вік жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, яких ми обстежили, в основній групі становив (31,9 \pm 4,0) року, що було приблизно однаково з віком жінок

із контрольної групи. Середня маса тіла жінок основної групи складала (71,8 \pm 8,4) кг, а у контрольній групі – (72,6 \pm 9,2) кг.

Тривалість безпліддя серед обстежених пацієнток була від 3 до 10 років при середньому значенні (6,2 \pm 1,4) року. Первинне безпліддя виявлено у 63 пацієнток із 94 (67 %), вторинне – у 31 пацієнтки (33 %). Отримані результати опрацьовано за допомогою методу варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки, критерію Стьюдента та рівня значущості (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до мети, дослідження проводили наступним чином: після включення в програму ДРТ і проведення стандартного обстеження пацієнток, які дали згоду на участь у дослідженні, їх поділили на 2 групи залежно від лікувальної схеми:

– перша група (контрольна) – 45 жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким проводили КОС за допомогою стандартного “довгого” протоколу (протокол з а-ГнРГ). Дану групу поділили на 2 підгрупи: 23 пацієнтки в анамнезі мали хірургічну кістектомію та 22 жінки без хірургічного лікування;

– друга група (дослідна) – 49 жінок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким проводили модифіковану схему КОС: протокол з а-ГнРГ та ад’ювантну терапію вітамінного комплексу “FT-500 plus”, який містить інозитол 2000 мг (вітамін B₆), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієву кислоту – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг, 1 пакетик 1 раз на добу та вітаміном D “Олігодетрим” в середньотерапевтичних дозах за 2–3 місяці до початку стимуляції овуляції. Дану групу поділили на 2 підгрупи: 24 пацієнтки в анамнезі мали хірургічну кістектомію та 25 жінок без оперативного лікування.

Вивчали стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у ранній фолікуліновій фазі менструального циклу. Визначали концентрації гормонів у плазмі крові на 2–3 доби: фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E2) та антимюлерового гормону (АМГ), а на 19–21 доби оваріоменструального циклу – прогестерону (ПГ). Показники у сироватці крові лютеїнізуючого гормону, пролактину, естрадіолу та прогестерону в порівнюваних групах клінічного дослідження були у межах референтних значень та статистично значущих відмінностей за їх змістом між групами ми не виявили (p>0,05). Визначення основних маркерів стану фолікулярного апарату показало, що середній рівень ФСГ складав у середньому (6,4 \pm 1,74) МЕд/мл. Маркер фолікулярного резерву – АМГ складав у середньому (1,02 \pm 0,32) нг/мл. Отримані показники сироваткових концентрацій АМГ та ФСГ могли свідчити про нормальний фолікулярний резерв у двох дослідних клінічних групах та передбачуваний адекватній відповіді на стимуляцію суперовуляції.

Після аналізу гінекологічного анамнезу в пацієнток з ендометріозасоційованим безпліддям статистично значимих відмінностей не виявлено. У всіх пацієнток використовували “довгий” протокол стимуляції з а-ГнРГ “Диферелін” 3,75 (препарат вводили внутрішньом’язово на 19–22 дні циклу), в якості індуктора стимуляції росту фолікулів застосовували реккомбінантний гонадотропін корифолітропін-альфа “ЕЛОНВА” та додатково р-ФСГ “Пурегон”. Дозу р-ФСГ підбирали індивідуально з ураху-

ванням гормональних показників та віку пацієнток. В якості тригера овуляції використовували рекомбінантний ХГЛ, даний препарат призначали пацієнтам у випадку трьох і більше фолікулів діаметром 18 мм.

Забір ооцитів проводили через 36 год після введення тригера овуляції, запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою ймовірною вітрифікацією або трансфером в порожнину матки на 5–6 доби (стадія бластоцисти) здійснювали в умовах ембріологічної лабораторії.

Оцінку аспірованих ооцитів проводили після денудації, перед процедурою ICSI. Оцінювали генетичну зрілість яйцеклітин (GV, MI, MII). Опис морфометричних параметрів ооцитів виконували за допомогою наступних параметрів: оцінки прозорої оболонки (*zona pellucida*), її зовнішній вигляд, структури та товщини, зміни у величині та формі самого ооцита, якості цитоплазми (наявність цитоплазматичних включень, вакуолізація, цитоплазматична зернистість), характеристики перивітелінового простору, стану полярного тіла [19, 20].

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI – співвідношенням зигот із двома пронуклеусами до загальної кількості ймовірних зигот. Якість дроблення ембріонів описували за наявністю фрагментації цитоплазми та кількості й симетрією бластомерів. Вихід бластоцист оцінювали на 5–6 доби. Якісну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner [21]. Після перенесення

ембріонів у порожнину матки, пацієнтки отримували підтримувальну терапію до отримання результату на β -ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку продовжували до 10–12 тижнів.

Оцінку ефективності якості лікування виконували за такими показниками: сумарна доза р-ФСГ, тривалість стимуляції, кількість фолікулів діаметром більше 17 мм на момент введення тригера фінального дозрівання фолікулів, сумарний коефіцієнт ефективності отриманих ооциткумулюсних комплексів при ТВП (з промиванням фолікулів та без), ступінь зрілості ооцитів, частоту дегенеративних змін в яйцеклітинах (морфометричні параметри), відсоток запліднення, дроблення ембріонів, вихід бластоцист (табл.).

Пацієнтки другої групи, яким не проводили кістектомію перед процедурою ЕКЗ, мали достовірно вищі показники оцінки ефективності лікування. Так, середня сумарна доза р-ФСГ у даній групі була найменшою та становила 216,6 МО, тривалість стимуляції – 11,1 дня, середня кількість фолікулів діаметром більше 17 мм на момент введення тригера фінального дозрівання – 15,8, сумарний коефіцієнт ефективності отриманих ооциткумулюсних комплексів при ТВП (з промиванням фолікулів та без) – 89,4 %, ступінь зрілості ооцитів становив 83,5 %, частота дегенеративнозмінених яйцеклітин була найнижчою та склала 10,1 %, відсоток запліднення – 79,8 %, дроблення ембріонів – 64,7 %, вихід бластоцист – 43,1 %.

Таблиця. Оцінка ефективності якості лікування пацієнток з ендометріозасоціюваним безпліддям

Критерій оцінки	Перша група (n=45)		Друга група (n=49)	
	без хірургічного втручання	кістектомія	без хірургічного втручання	кістектомія
	n=23	n=22	n=25	n=24
Сумарна доза р-ФСГ	237,5	248,3	216,6	225,5
Тривалість стимуляції (дні)	11,3	11,8	11,1	11,3
Кількість фолікулів	15,1	9,9	15,8	10,9
Сумарний коефіцієнт ефективності отриманих ооцитів (%)	86,2	79,1	89,4	82,0
Ступінь зрілості ооцитів (%)	81,1	73,2	83,5	79,3
Частота дегенеративних ооцитів (%)	14,4	17,0	10,1	13,2
Запліднення (%)	76,1	72,4	79,8	76,3
Дроблення (%)	62,8	60,9	64,7	63,2
Вихід бластоцист (%)	41,4	39,7	44,5	43,1

Примітка. $p \leq 0,05$.

ВИСНОВКИ 1. Використання комбінації препаратів інозитолу та вітаміну D як прегравадарної терапії підвищує чутливість яєчників до стимуляції, що проявляється у зменшенні сумарної дози препаратів, які використовують у протоколах КОС.

2. Застосування модифікованих схем КОС з ад'ювантною терапією із метою корекції оксидативних порушень під час КОС дозволяє збільшити кількість ооцитів, покращити ступінь їх зрілості та якості, коефіцієнт

запліднення та вихід бластоцист у хворих із безпліддям на тлі генітального ендометріозу.

3. Проведення оперативних втручань у пацієнток із генітальним ендометріозом I та II ступенів тяжкості рекомендовано після стимуляції суперовуляції у програмах ДРТ.

Перспективи подальших досліджень Враховуючи, що етіологія генітального ендометріозу складна та багатифакторна, необхідно розробити комплексний підхід до діагностики та лікування з урахуванням усіх ланок патогенезу даного захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 14. – P. S156–S160.
2. Suginami H. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture / H. Suginami, K. Yano // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 50. – P. 648–653.
3. Verma S. Evidence linked treatment for endometriosis-associated infertility / S. Verma // *Apollo Med.* – 2012. – Vol. 9 (3). – P. 184–192.
4. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis / I. Tsoumpou, M. Kyrgiou, T. A. Gelbaya, L. G. Nardo // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92 (1). – P. 75–87.
5. Surgical treatment for endometrioma does not increase clinical pregnancy rate or live birth/ongoing pregnancy rate after fresh IVF/ICSI treatment / X. Dong, R. Wang, Y. Zheng [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 163–168.
6. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]* / L. Benschop, C. Farquhar, N. van der Poel, M. J. Heineman. – John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2017 Jan 16].
7. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study / M. A. Aboulghar, R. T. Mansour, G. I. Serour [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188 (2). – P. 371–375.
8. Macer M. L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M. L. Macer, H. S. Taylor // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 535–549. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.
9. Ozkan S. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments / S. Ozkan, W. Murk, A. Arici // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1127. – P. 92–100. doi: 10.1196/annals.1434.007
10. Shafik A. Importance of histological diagnosis in patients with pelvic pain and laparoscopic evidence of endometriosis / A. Shafik, N. Ratcliffe, J. T. Wright // *Gynaecol. Endosc.* – 2009. – (9). – P. 301–304. doi: 10.1046/j.1365-2508.2000.00366.
11. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database / S. Senapati, M. D. Sammel, C. Morse, K. T. Barnhart // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106. – P. 164–171.
12. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health / D. A. Dumesic, D. R. Meldrum, M. G. Katz-Jaffe [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103. – P. 303–316.
13. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / M. Toya, H. Saito, N. Ohta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 73. – P. 344–350.
14. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? / B. Rizk, R. Turki, H. Lotfy, S. Ranganathan // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 109–118.
15. Bedaiwy M. A. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications / M. A. Bedaiwy, T. Falcone // *MINERVA GINECOL.* – 2003. – Vol. 55.
16. Систематический аналіз молекулярно-фізіологічних ефектів міо-інозиту – дані молекулярної біології, експериментальної та клінічної медицини / О. А. Громова, І. Ю. Торшин, О. А. Лиманова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.* – 2013. – № 8. – С. 37–43.
17. Annika Sinha. The role of antioxidant supplementation in endometriosis therapy / Annika Sinha, Sajal Gupta // *Journal of Gynecology and Women's Health.* – 2017. – Vol. 3, Issue 1. – P. 1–3.
18. Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р.
19. Wang Q. Evaluation of oocyte quality: morphological, cellular and molecular predictors / Q. Wang, Q. Y. Sun // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2007. – Vol. 19. – P. 1–12.
20. What criteria for the definition of oocyte quality / G. Coticchio, E. Sereni, L. Serrao [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1034. – P. 132–144.
21. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer / David K. Gardner, M. T. Michelle Lane, M. T. John Stevens [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2000. – Vol. 6 (73). – P. 1155–1158.

Отримано 04.09.18

Електронна адреса для листування: ruslanamykula@gmail.com

©S. V. Khmil, I. I. Kulyk, R. P. Mykula

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University
Medical Center "Professor S. Khmil Clinics", Ternopil

COMPLEX THERAPY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY IN ADDITIONAL REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

Summary. Endometriosis is a dishormonal, immunodependent disease characterized by benign, focal growth of tissue with the existing epithelial and stromal elements, which are inherent in endometrial in myometry or other organs of genital system and outside it. The main clinical displays of this disease are persistent pain and infertility in 25–50 % of women.

The aim of the study – to improve the method of endometriosis-associated infertility treatment in programs of assisted reproductive technologies with the use of medicine that improve the quality of oocytes.

Materials and Methods. The study involved 94 women of reproductive age, with infertility and histological-confirmed diagnosis of genital endometriosis. The average age of examined women with endometriosis-associated infertility was (31.9±4.0) years. The average body weight of women was (72.2±4.4) kg. The duration of infertility among examined patients amounted from 3 to 10 years with average value (6.2±1.4) year. Primary infertility is found in 63 patients out of 94 (67 %), secondary in 31 patients (3 %). The algorithm of infertility patients treating was carried out according to orders of Healthcare Ministry of Ukraine No. 787 of 09.09.2013 "On Approving the Procedure of Application of Assisted Reproductive Technologies in Ukraine". Before the ART program data on preliminary examination and treatment of married couples with the further obligatory standard protocol of examination (OSPE) was carried out.

Results and Discussion. The paper shows efficiency of complex therapy by drugs "FT 500 plus" and "Oligodetrym" in women with infertility associated with genital endometriosis before conducting of controlled ovarian stimulation. The patients were further divided into groups, depending on the operative interventions. Stimulation was carried out using a standard "long" protocol with a GnRH with the use of HCG trigger. Efficiency estimation of treatment quality was carried out with the use of following parameters: total dose of

FSH, duration of stimulation, quantity of follicles with diameter more than 17 mm at the moment of introduction trigger of final follicles maturation, the total efficiency coefficient of obtained oocyte-cumulus complexes at TVP, maturity degree of oocytes, frequency of degenerative changes in oocytes, percentage of fertilization, embryos yield, number of blastocyst.

Conclusions. Application of modified circuits of COS with adjuvant therapy with the purpose of correction of oxidative abnormalities allows to improve the general response of ovaries to stimulation, also to increase the number of oocytes, degree of their maturity and quality, the coefficient of fertilization and yield of blastocyst in patients with infertility associated with genital endometriosis.

Key words: endometriosis; infertility; controlled ovulation stimulation; quality of oocytes.

©С. В. Хмиль, И. И. Кулик, Р. П. Микула

*ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского”
Медицинский центр “Клиника профессора С. Хмиля”, г Тернополь*

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗАСОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Резюме. Эндометриоз – дисгормональное, иммунозависимое заболевание, характеризующееся доброкачественным, очаговым разрастанием ткани с имеющимися эпителиальными и стромальными элементами, которые присущи эндометрию в миометрии или других органах половой системы и вне ее. Основными клиническими проявлениями данного заболевания являются персистирующая боль и у 25–50 % женщин – бесплодие.

Цель исследования – усовершенствовать метод лечения эндометриозассоциированного бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием препаратов, улучшающих качество яйцеклеток.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 94 женщины репродуктивного возраста с бесплодием и гистологически подтвержденным диагнозом генитального эндометриоза. Средний возраст обследованных женщин с эндометриозассоциированным бесплодием составил (31,9±4,0) лет. Средняя масса тела составляла (72,2±4,4) кг. Продолжительность бесплодия среди обследованных пациенток составила от 3 до 10 лет при среднем значении (6,2±1,4) года. Первичное бесплодие выявлено у 63 пациенток из 94 (67 %), вторичное – у 31 пациентки (33 %). Алгоритм ведения пациенток с бесплодием выполнялся в соответствии с приказами МЗ Украины № 787 от 09.09.2013 г. “Об утверждении порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине”. Перед программой ВРТ был проведен сбор данных о предварительном обследовании и лечении супружеских пар с последующим обязательным стандартным протоколом обследования (ОСПО).

Результаты исследований и их обсуждение. В статье показана эффективность комплексной терапии препаратами “FT 500 plus” и “Олигодетрим” у женщин с бесплодием на фоне генитального эндометриоза перед проведением контролируемой овариальной стимуляции. Пациенток дополнительно разделили на группы в зависимости от проведенных оперативных вмешательств. Стимуляцию осуществляли с помощью стандартного “длинного” протокола с а-ГнРГ и использованием триггера хронического гонадотропина человека (ХГЧ). Оценку эффективности качества лечения проводили по следующим показателям: суммарная доза рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ), продолжительность стимуляции, количество фолликулов диаметром более 17 мм на момент введения триггера финального созревания фолликулов, суммарный коэффициент эффективности полученных ооциткумулюсных при трансвагинальной пункции (ТВП), степень зрелости ооцитов, частоту дегенеративных изменений в яйцеклетках, процент оплодотворения, дробления эмбрионов, выход blastocyst.

Выводы. Применение модифицированных схем контролируемой овуляторной стимуляции (КОС) с адъювантной терапией с целью коррекции оксидативных нарушений позволяет улучшить общий ответ яичников на стимуляцию, повысить количество ооцитов, степень их зрелости и качества, коэффициент оплодотворения и выход blastocyst у больных с бесплодием на фоне генитального эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз; бесплодие; контролируемая стимуляция овуляции; качество ооцитов.