

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Фатеева А.С.¹, Петров И.А.¹, Тихоновская О.А.¹, Логвинов С.В.¹, Куприянова И.И.¹, Петрова М.С.¹

¹ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г.Томск, Россия, e-mail: fateeva.aleksandra@mail.ru

Проведено обсервационное ретроспективное исследование 118 пациенток с бесплодием. Основную группу (n=66) составили пациентки с трубным бесплодием: билатеральной сальпингэктомией (n=41) и окклюзией маточных труб (n=25); группу сравнения – женщины, причиной бесплодия которых являлась хроническая ановуляция (n=37). Исследуемые группы были разделены на подгруппы согласно возрасту, до и после 35 лет. Контрольной группой являлись условно здоровые женщины (n=15), обратившиеся на консультацию по поводу планирования беременности. Определяли концентрацию фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллера гормона (АМГ), эстрадиола, ингибина В методом иммуноферментного анализа, подсчёт количества антральных фолликулов (ФАС) по данным сонографии на 2-3 день менструального цикла и оценивали эффективность экстракорпорального оплодотворения. При трубном бесплодии не зависимо от возраста и наличия операций на маточных трубах установлено увеличение концентраций ФСГ при сравнении с таковым в группе контроля ($p<0,001$). Снижение ингибина В выявлено только после сальпингэктомии в обеих возрастных группах (до и после 35 лет) при сопоставлении с контролем ($p<0,001$). Изменений ФАС в основной (Me=12) и группе сравнения (Me=12) по сравнению с таковым в контроле не выявлено ($p=0,195$), следовательно сальпингэктомия не вносит существенный вклад в изменение ФАС. Кроме подсчета антральных фолликулов по данным сонографии, определяли количество полученных ооцитов при пункции, проанализирован процент клинических беременностей, рассчитанный на цикл; процент клинических беременностей, рассчитанный на перенос; процент клинических беременностей, закончившихся родами. По каждому параметру проведен анализ, статистически значимых различий между группами и подгруппами по возрастному критерию не выявлено ($p>0,05$). Таким образом, билатеральная сальпингэктомия снижает овариальный резерв у женщин раннего и позднего репродуктивного периодов, однако существенно не влияет на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Ключевые слова: сальпингэктомия, овариальный резерв, ВРТ.

FEATURES OF ART CYCLE IN PATIENT WITH TUBAL INFERTILITY

Fateeva A.S.¹, Petrov I.A.¹, Tikhonovskaya O.A.¹, Logvinov S.V.¹, Petrova M.S.¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, e-mail: fateeva.aleksandra@mail.ru

An observational retrospective research of 118 patients with infertility was conducted. The main group (n = 66) consisted of patients with tubal infertility: bilateral salpingectomy (n = 41) and tubal occlusion (n = 25); the comparison group was the women with infertility the cause of which was chronic anovulation (n = 37). The study groups were divided into subgroups according to the age, before and after 35 years. The control group were relatively healthy women (n = 15) that were consulted in occasion of pregnancy planning. The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) and anti-Mullerian hormone (AMH), estradiol and inhibin B was defined by enzyme immunoassay, count the number of antral follicles (AFC) based on sonography on the 2nd or 3rd day of menstrual cycle and effectiveness of extracorporal fertilization was estimated. It was found increasing concentrations of FSH against the same increasing in the control group, if there was tubal infertility irrespective of age and presence of operations on the fallopian tubes. The decreasing of inhibin B was detected only after salpingectomy in both age groups (before and after 35 years) when it compared with verification ($p < 0,001$). The AFC changes in the main (Me = 12) group and the comparison group (Me = 12) was not revealed in comparison with the same in the verification. Therefore, salpingectomy did not make a significant contribution to the change in AFC. The number of oocytes obtained with the puncture was determined in addition to counting the antral follicles according to sonography. The percentage of clinical pregnancies meant for cycle was studied also as the percentage of clinical pregnancies meant for the transport and the percentage of clinical pregnancies that ended in childbirth. Each parameter was analyzed. Significant differences between groups and subgroups were not found as a part of the research ($p > 0,05$). Thus, bilateral salpingectomy decreases ovarian reserve of early and late reproductive period women. However, salpingectomy does not significantly affect the results of assisted reproductive technology (ART).

Keywords: salpingectomy, ovarian reserve, ART.

Бесплодный брак – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем. Трубный фактор составляет 32-35% в структуре бесплодия и возникает при отсутствии или непроходимости маточных труб, при их функциональной патологии – нарушении сократительной деятельности [1]. Трубно-перитонеальную патологию диагностируют, как минимум, у половины пациенток, обращающихся по поводу бесплодия [2, 4]. При первичном бесплодии частота поражения маточных труб составляет 30-70%, при вторичном – 42-83% [1]. Представляет научный интерес изучение влияния абсолютного трубного бесплодия (после проведения билатеральной сальпингэктомии) на овариальный резерв и результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Вопрос о влиянии двусторонней тубэктомии на гормональный гомеостаз организма, состояние гонад и исходы ВРТ активно обсуждается в литературе. Многие исследования описывают отрицательное воздействие сальпингэктомии на овариальный резерв [5, 8]. Т.А. Gelbaya и соавт. (2006) [5], К. Nakagawa и соавт. (2008) [8] указывают на значимо более высокие концентрации ФСГ и малое количество ооцитов, получаемых при пункции фолликулов после лапароскопической сальпингэктомии. Однако частота наступления беременности не зависит от проведения радикальных операций на маточных трубах. Х.Н. Meng и Y.M. Zhu (2006) показано, что сальпингэктомия не имеет явного эффекта на результат экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и концентрацию гонадотропинов, однако снижает ответ яичников на индукцию суперовуляции [7]. Транзиторный неблагоприятный эффект сальпингэктомии на функцию яичников выявили Н.В. Сикорская и соавт. (2009) [3]. В исследованиях показано, что тубэктомия вызывает существенные изменения морфофункционального состояния яичников, которые сохраняются в течение года.

В литературе так же представлены данные об отсутствии влияния операции на овариальный резерв и результаты ВРТ [6, 9, 10]. Однако большинство исследований проведены после хирургического лечения эктопической беременности, как правило, связаны с односторонней радикальной операцией (сальпингокелифозэктомией). Кроме того, неучтённым остаётся возрастной аспект. Вместе с тем популяционными исследованиями установлено, что естественная фертильность прогрессивно ухудшается с 37 лет (пик потери ооцитов), а возможность успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки снижается уже после 35 лет.

Исследование овариального резерва яичников у женщин, перенесших билатеральную сальпингэктомию, позволит прогнозировать функциональное состояние яичников и выбрать адекватный метод стимуляции, будет способствовать повышению эффективности преодоления бесплодия.

Цель исследования – оценить овариальный резерв и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в возрасте до и после 35 лет.

Материал и методы исследования

Проведено исследование 118 пациенток репродуктивного возраста, находившихся на стационарном лечении в отделении репродуктивных технологий Сибирского государственного медицинского университета в 2013-2014 гг. с диагнозом «бесплодие». Критерием включения в исследование являлся возраст от 21 до 45 лет. Критерии исключения составили: 1. комбинированные формы бесплодия (наличие мужского фактора); 2. сочетанные формы женского бесплодия (в том числе эндометриоз-ассоциированные формы); 3. операции на придатках матки в анамнезе; 4. гиперпролактинемия; 5. патология щитовидной железы с нарушением ее функции; 6. гипоталамический синдром; 7. злокачественные и пограничные новообразования любых локализаций (в том числе в анамнезе); 8. соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации; 9. системные и аутоиммунные заболевания.

Группы исследования сформированы в соответствии с критериями включения/исключения и целью исследования на основе анализа первичной документации. Дизайн исследования – наблюдательное ретроспективное контролируемое исследование. Основную группу (n=66) составили пациентки с трубным бесплодием (N97.1 согласно МКБ-10): I группа – билатеральная сальпингэктомия, предшествующая ВРТ (n=41) и II группа – окклюзия обеих маточных труб (n=25). Группа сравнения (III) – женщины, причиной бесплодия которых являлась хроническая ановуляция (N97.0 согласно МКБ-10). Исследуемые группы были разделены на подгруппы согласно возрастному критерию: до и после 35 лет (табл. 1). Пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 30.08.2012. Группу контроля составили условно здоровые женщины (n=15), обратившиеся на консультацию по поводу планирования беременности, и не имеющие операций на органах малого таза в анамнезе (Z31.6 согласно МКБ-10). Общий план исследования представлен в таблице 1.

Индукция суперовуляции проводилась по протоколу с антагонистом ГнРГ или агонистом ГнРГ. В процессе индукции суперовуляции все пациентки проходили ультразвуковой мониторинг. В качестве триггера овуляции использовался рекомбинантный хориогонадотропин альфа или агонист ГнРГ. Показателями завершенности стимуляции овуляции считали диаметр лидирующих одного-двух фолликулов более 17 мм и толщину эндометрия ≥ 8 мм.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM® SPSS® Statistics v.23.0. Методы статистического исследования включали расчет описательных статистик, проверку формы распределения (критерий Шапиро-Уилка), оценку гомогенности дисперсий (критерий Левена). Анализ количественных данных, учитывая небольшой объем выборки, гетероскедастичные дисперсии и/или распределение значений, не соответствующее нормальному, при большинстве сравнений, проводили Н-тестом Краскела-Уоллиса. В качестве апостериорных сравнений использован U-критерий Манна-Уитни с критическим уровнем значимости (p), рассчитанным по формуле: $1-0,95^{1/n}$, где n – количество сравнений. Анализ качественных данных проводили с использованием χ^2 Пирсона.

Таблица 1

Дизайн исследования анализ первичной документации (n=270) отбор согласно критериям включения / исключения (n=118)

Основная группа (n=66)				Группа сравнения		Контроль
I группа (n=41) билатеральная сальпингэктомия		II группа (n=25) окклюзия маточных труб		III группа (n=37) хроническая ановуляция		(n=15) условно здоровые
IA (n=19)	IB (n=22)	IIA (n=14)	IIB (n=11)	IIIA (n=19)	IIIB (n=18)	
пациентки 21-34 лет	пациентки 35-45 лет	пациентки 21-34 лет	пациентки 35-45 лет	пациентки 21-34 лет	пациентки 35-45 лет	пациентки 21-34 лет

Результаты исследования и их обсуждение.

Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=118) составила 33,0 (29,0-37,0) года. Исследуемые группы (IA, IIA, IIIA и контроля) были однородны по возрасту ($H=2,654$; $df=3$; $p=0,448$).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Первичное и вторичное нарушение репродуктивной функции одинаково часто встречалось при трубно-перитонеальном и эндокринном бесплодии ($p=0,136$). При анализе анамнестических данных установлено, что репродуктивная функция реализована только у 16-22% пациенток вне зависимости от фактора бесплодия ($p=0,757$). Артифициальный аборт имела каждая третья пациентка вне зависимости от исследуемой группы ($p=0,821$).

В I-й группе оперативное лечение было проведено по поводу трубной беременности в половине случаев (48,8%), временной интервал между односторонней сальпингокелифэктомией и удалением второй маточной трубы по тем же показаниям (эктопическая беременность) составил от 5 месяцев до 1 года. Остальным пациенткам

(51,2%) одномоментно была выполнена билатеральная сальпингэктомия при наличии хронических воспалительных заболеваний придатков матки (гидросальпинксы, хронический облитерирующий сальпингит).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациенток

показатель	Группы						
	I		II		III		χ^2 Пирсона, уровень значимости
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Первичное бесплодие	13	31,7	11	44,0	20	54,1	$\chi^2_{(2)}=3,991$; $p=0,136$
Вторичное бесплодие	28	68,3	14	56,0	17	45,9	
Реализация репродуктивной функции	9	22,0	4	16,0	6	16,2	$\chi^2_{(2)}=0,557$; $p=0,757$
Аборты	14	34,1	10	40,0	12	32,4	$\chi^2_{(2)}=0,395$; $p=0,821$

Во II-й группе диагноз трубного бесплодия установлен при гистеросальпингографии (52,0%) или при гидротубации во время лапароскопии (48,0%).

В III-й группе диагностическая лапароскопия проведена в 40,5% случаев. Диагноз хронической ановуляции был выставлен на основании клинических и лабораторно-инструментальных показателей.

Большинство женщин при нарушении репродуктивной функции поздно обращаются за специализированной помощью либо длительно получают неэффективное лечение. Продолжительность бесплодия в группе пациенток с хронической ановуляцией составила – 5,0 (3,5-8,0) лет, при билатеральной сальпингэктомии и окклюзии маточных труб – 5,0 (2,0-9,5) и 8,0 (4,0-11,5) лет, соответственно ($H=3,905$; $df=2$; $p=0,142$).

При оценке маркёров фолликулярного резерва у пациенток с двухсторонней сальпингэктомией, трубной окклюзией и хронической ановуляцией значимые изменения выявлены только в концентрациях ФСГ ($H=17,881$; $df=3$; $p<0,001$) и ингибина В ($H=22,583$; $df=3$; $p<0,001$). Для выяснения между какими подгруппами получены указанные различия (установления роли возрастного фактора в изменение показателей овариального резерва) проведены попарные сравнения с контролем (табл. 3). Обращает внимание, что в возрасте до 35 лет при трубной окклюзии (IIА) и хронической ановуляции (IIIА) значимых изменений концентрации гормонов не наблюдается вообще. После 35 лет в группе IIВ отмечается значимое повышение только концентрации ФСГ, а в IIIВ ещё и снижение ингибина В. Билатеральная сальпингэктомия вносит существенный вклад в изменение овариального

резерва, так как повышение ФСГ и снижение ингибина В отмечается уже в возрасте до 35 лет (IA).

Таблица 3

Маркёры фолликулярного резерва, Me (Q1-Q3)*

группа	Показатель				
	ФСГ (мМЕ/мл)	эстрадиол (нмоль/л)	ингибин В (пг/мл)	АМГ (нг/мл)	ФАС
IA	7,6 (5,8-11,0); p<0,001	147 (79-215); p=0,007	63 (40-73); p<0,001	4,1 (3,1-6,5); p=0,261	10,5 (9,0-16,3); p=0,138
IB	10,9 (7,4-16,5); p=0,001	145 (102-229); p=0,245	75 (44-95); p=0,001	1,1 (0,5-2,2); p=0,025	8,0 (4-13,5); p=0,014
IIA	6,1 (3,4-9,2); p=0,014	148 (99-390); p=0,315	72 (39-117); p=0,060	6,0 (2,0-6,4); p=0,663	17,0 (11,0-20,0); p=0,787
IIB	7,0 (6,3-); p=0,001	94 (85-); p=0,003	60 (60-); p=0,007	4,1 (1,8-); p=0,182	11,5 (10,0-); p=0,090
IIIA	6,7 (4,4-10,3); p=0,004	200 (111-372); p=0,093	84 (31-113); p=0,025	6,0 (2,4-8,7); p=0,156	11,0 (8,0-21,0); p=0,626
IIIB	10,8 (4,4-15,3); p<0,001	211 (111-369); p=0,359	49 (31-72); p<0,001	1,0 (0,6-3,5); p=0,004	8,0 (2,3-14,0); p=0,070
контроль	3,6 (3,1-5,3)	226 (187-284)	126 (120-128)	3,2 (3,0-3,8)	16,0 (12,0-19,0)

* – уровень значимости указан только для сравнения с контролем (критическое p=0,003, количество возможных сравнений – 15)

Количество антральных фолликулов имело тенденцию к снижению после сальпингэктомических операций, однако статистически значимых различий не получено ($p>0,05$). Антральный фолликулярный счёт оказывался низким у пациенток I и II групп – 8,0 (5,0-11,5) и 9,0 (4,0-11,0) соответственно; более высоким у пациенток группы сравнения – 13,0 (9,0-16,0) ($p>0,05$).

Практически всем женщинам проводили стимуляцию суперовуляции с агонистами Гн-РГ 93,2%, в 6,8% случаев использовали короткий протокол с антагонистами. Доза гонадотропинов при сравнении в I, II и III группах была сопоставимой ($p>0,05$). Рост фолликулов получен у всех пациенток, «бедный ответ» наблюдался у 14,6% (6) пациенток I группы, у II группы – 20,0% (5) и у III группы сравнения 37,8% (14) ($\chi^2=6,025, p=0,05$).

Главным конечным результатом проведения стимуляции овуляции считается наступление беременности, завершившейся родами. Тем не менее, важно получить достаточное количество ооцитов для оплодотворения (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность проведенной стимуляции овуляции (Ме (Q1—Q3))

показатель	Группа					
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
количество пропунктированных фолликулов	11,00 (8,0-18,0)	13,50 (10,0-17,0)	9,00 (6,5-11,5)	6,50 (5,0-11,0)	20,00 (13,0-22,0)	12,50 (5,0-21,0)
Количество полученных ооцитов	6,5 (5,0-11,0)	8,5 (7,0-13,0)	6 (5,0-9,0)	4,5 (3,0-7,0)	13 (10,0-15,0)	6,50 (4,0-11,0)
количество оплодотворенных яйцеклеток	4,00 (3,0-8,0)	6,00 (5,0-7,0)	3,00 (1,5-5,0)	3,00 (1,0-5,0)	7,00 (5,0-8,0)	3,00 (2,05-5,0)
количество эмбрионов на третьи сутки	3,50 (3,0-8,0)	4,00 (4,0-7,0)	3,00 (1,5-5,0)	3,00 (1,0-4,0)	6,50 (5,0-8,0)	2,50 (2,0-4,5)
эмбрионы хорошего качества 3 сутки	2,50 (1,0-3,0)	3,50 (2,0-4,0)	1,00 (0-1,0)	0,50 (0-4,0)	3,00 (0-4,0)	1,00 (0,5-2,0)
количество эмбрионов на пятые сутки	3,00 (2,0-6,0)	4,00 (3,0-4,0)	2,00 (0,5-3,0)	0,00 (0-4,0)	5,00 (2,0-7,0)	2,00 (0,5-3,5)
эмбрионы хорошего качества 5 сутки	1,00 (0-1,0)	0,50 (0-2,0)	0 -	0 -	0,00 (0-2,0)	0,00 (0-0,5)

Установлено, что притрубном факторе бесплодия, не зависимо от наличия или отсутствия маточных труб, количество полученных ооцитов сопоставимо у женщин IA и IIA групп ($p=0,23$) истатистически значимо не отличается у пациенток IIA и IIB групп ($p=0,39$). Количество полученных эмбрионов на третьи сутки при попарном сравнении групп IA и IIA, IB и IIB также не выявило статистических различий (соответственно, $p=0,83$, $p=0,72$).

Процент беременностей, закончившийся родами составил 30,9 % у всех изучаемых пациенток (I группа – 32,5 %, II группа – 30,4 %, III группа – 29 %). Различия между изучаемыми группами и подгруппами не были статистически значимы ($\chi^2=0,101, p=0,95$).

Влияние возрастного критерия на эффективность выполнения ВРТ представлена в таблице 5, из которой следует, что сравниваемые подгруппы были сопоставимы ($p>0,05$).

Эффективность ВРТ

	Группы												
показатель	IA		IB		IIA		IIB		IIIA		IIIB		χ^2 Пирсона, уровень значимости
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
клинические беременности (на начатый цикл)	8	42,1	7	31,8	6	40	2	20	8	42,1	4	22,2	$\chi^2=387, p=0,64$
клинических беременностей (на перенос)	8	42,1	7	33,3	6	40	2	25	8	47,1	4	28,6	$\chi^2=2,043, p=0,8$
клинических беременностей, закончившихся родами (на перенос)	8	42,1	5	23,8	5	33,3	2	25	6	35,3	3	21,4	$\chi^2=2,528, p=0,7$

Выводы.

На основании проведенного анализа медицинской документации женщин, обратившихся для лечения бесплодия методами ВРТ и имеющих операцию двусторонней сальпингэктомии в анамнезе в возрасте до и после 35 лет можно прийти к заключению, что данное хирургическое вмешательство снижает овариальный резерв, но существенно не влияет на результаты стимуляции овуляции и частоту наступления беременности в программах ВРТ.

Список литературы

1. Кулаков В.И. Использование лапароскопии при лечении трубно-перитонеального бесплодия // Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины: Тезисы. — М., 2000. — С. 121—124.
2. Петров И.А. Репродуктивное здоровье женщин с кистами яичников // И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — №1. — С. 70-73.
3. Сикорская Н.В. Особенности морфофункционального состояния яичников после операций на маточных трубах // XXII Междунар. Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». — М., 2009. — С. 62-63.

4. Ускова М.А. Рациональные подходы к лечению трубно-перитонеального бесплодия (обзор литературы)//М.А. Ускова, Л.Н. Кузьмичёв // Проблемы репродукции.—2009. —№4. — С. 24-28.
5. Gelbaya T.A. et al.Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges // J.Fertil. Steril. –2006. – Vol.85, N 5. – P. 1464-8.
6. Hill M.J. et al. Ovarian reserve and subsequent assisted reproduction outcomes after methotrexate therapy for ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location // J.Fertil. Steril. – 2014. – Vol.101, N 2. – P. 413-9.
7. Meng X.H Effect of salpingectomy on ovarian function / Meng X.H., Zhu Y.M.// J. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2006. – Vol. 35, N 5. – P. 555-9.
8. Nakagawa K. et al. Laparoscopic proximal tubal division can preserve ovarian reserve for infertility patients with hydrosalpinges // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2008. – Vol.34, N 6. – P. 1037-42.
9. Uyar I. et al. Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy // J.Fertil. Steril. – 2013. – Vol.100, N 5. – P. 1310-3.
10. Wiser A. et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle // J. Reprod. Biomed. Online. – 2013. – Vol. 26, N 5. – P. 449-53.

Рецензенты:

Евтушенко И.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, главный врач ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», г. Томск;

Куценко И.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.