

На правах рукописи

ВЕРХОВНИКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Балтер Регина Борисовна

Официальные оппоненты:

Давидян Лиана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра последипломного образования и семейной медицины, профессор кафедры

Лазарева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный экономический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности Института национальной экономики, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,
доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является одним из грозных осложнений при применении вспомогательных репродуктивных технологий. По данным литературы, частота его достигает 10 – 33% в протоколах ЭКО и не имеет тенденции к снижению, несмотря на совершенствование способов стимуляции овуляции (Binder H., Dittrich R., Einhaus F., Krieg J., Muller A., Strauss R. et al., 2007; Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C., 2004). Согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека в 2016 году тяжелые формы СГЯ отмечались в 1,9% всех проведенных протоколов.

Сложность предупреждения и терапии патологии заключается в том, что развивается она отсроченно, причем наступление беременности, являющейся целью проведения ЭКО, только усугубляет клиническое течение заболевания (Корнеева И.Е., Сухих Г.Т., Сароян Т.Т., 2009; Vasseur C., Rodien P., Beau I., Desroches A., Gerard C., de Poncheville L. et al., 2003 и др.). К наиболее грозным последствиям СГЯ относятся тромбоэмболия, острая почечная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром, которые могут закончиться летальным исходом. Ожидаемая летальность при указанных осложнениях, по различным данным, достигает 1 : 450000 – 500000 женщин.

Степень разработанности темы исследования. В современной медицине СГЯ рассматривается как синдром системного воспалительного ответа, на фоне которого возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия (Корнеева И.Е., Сухих Г.Т., Сароян Т.Т., 2009 и др.). Рост содержания провоспалительных цитокинов, в частности СЭФР, который участвует в процессах роста фолликулов, функционирования желтого тела и ангиогенеза яичников, обуславливает системную активацию процессов коагуляции (Ставничук А.В., 2009; Nelson S.M., 2013 и др.). Однако существующие патогенетические представления о СГЯ не позволяют ответить на вопрос, как прогнозировать его развитие. В ряде работ к факторам риска развития СГЯ относят молодой возраст женщины, наличие мультифолликулярных яичников, синдром поликистозных яичников и т.д. (Фетисова С.В., Корнеева И.Е., 2013 и др.). Вместе с тем исключение всех перечисленных факторов не дает гарантии отсутствия СГЯ при проведении ЭКО. В настоящее время широко обсуждаются вопросы, касающи-

еся изменения доз препаратов, используемых в протоколах ЭКО, изменения их состава и длительности назначения. Но четких критериев, позволяющих индивидуализировать подходы к профилактике СГЯ, до настоящего времени нет.

Цель исследования: разработка мер профилактики СГЯ и обоснование выбора протокола ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку медико-социальных параметров женщин старшей возрастной группы, готовящихся к ЭКО.
2. На основании клинико-лабораторных показателей и ультразвукового определения овариального резерва выделить группу женщин с риском развития СГЯ.
3. Исследовать биохимические и гемостазиологические показатели женщин с СГЯ в зависимости от степени тяжести его проявлений.
4. Оценить успешность проведения ЭКО у женщин выделенных групп.
5. Научно обосновать комплекс мероприятий по прогнозированию и профилактике развития СГЯ у женщин на этапе подготовки к ЭКО.

Научная новизна работы. Настоящее исследование представляет собой одно из современных направлений в изучении влияния протоколов ЭКО на развитие СГЯ у женщин. Выделены критерии риска развития СГЯ у женщин старше 35 лет, входящих в программы ЭКО. Разработан алгоритм обследования женщин, планирующих ЭКО, с учетом возможного развития СГЯ. Обоснована фармакологическая поддержка и профилактика СГЯ у женщин в протоколах ЭКО. Установлено значение дефицита эргокальциферола в снижении овуляторного резерва женщин старшего репродуктивного возраста.

Теоретическую и практическую значимость. Выделены критерии риска развития СГЯ у женщин, позволяющие индивидуализировать выбор протоколов ЭКО. Разработаны методы фармакологической поддержки женщин с риском развития СГЯ для профилактики развития тяжелых форм осложнений. Разработана программа для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению», которая на основе данных обследования позволяет прогнозировать риск возникновения СГЯ у женщин, готовящихся к ЭКО, и быстро выдавать соответствующие рекомендации.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме проведения ЭКО, осложненного развитием СГЯ, а также по определению индивидуальных рисков развития СГЯ.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения этапов работы, проведены общеклинические, иммунологические, ультразвуковые и медико-статистические исследования. Осуществлено ультразвуковое сканирование яичников, эндометрия до проведения протокола ЭКО и в процессе его проведения для оценки динамики роста фолликулов, в том числе с использованием доплерометрии.

Математическая обработка материалов диссертации произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium III в среде Windows 98 с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц Excel, Fox Pro, Open Access, Paradox и Statistica 10.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Важным критерием риска развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста является хроническая соматическая и гинекологическая патология, значительно снижающая адаптационные резервы женского организма.
2. Показатели овуляторного резерва, определяемые ультразвуковыми методами исследования, у женщин старшего репродуктивного возраста не коррелируют с уровнем эстрадиола и MIS в сыворотке крови.
3. У женщин старшего репродуктивного возраста обосновано применение длинного протокола ЭКО с отсроченным переносом эмбрионов, до проведения которого необходимы витаминотерапия и фармакологическая коррекция гемостазиологических и биохимических показателей.

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1, 2 и ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы исследования, вытекающие из них рекомендации, а также программа для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» внедрены в лечебно-

диагностическую работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (ныне медицинский центр «Династия»).

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 224 женщин, из которых 152 бесплодные пациентки прошли лечение методом ЭКО (основная группа), а 72 забеременели спонтанно (контрольная группа).

Все женщины наблюдались в амбулаторных условиях. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые. Все исследования проводились непосредственно автором либо при его активном участии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2: «Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания» (регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Актуальные аспекты диагностики и лечения патологии гестоза у беременных» (Самара, 2014 г.), «Актуальные вопросы репродукции» (Самара, 2015 г., 2016 г.), на межрегиональном научном форуме «Мы и наши дети» (Самара, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Информация как двигатель научного прогресса» (Екатеринбург, 2017 г.).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2 и института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 29 июня 2017 г.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 8 – в изданиях ВАК, 9 – в центральных и местных журналах. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» (№ 2017615821).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материале и методах исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка сокращений.

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель содержит 186 источников, из них 63 отечественных и 123 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач в период с 2008 по 2016 год были обследованы 224 женщины старшего репродуктивного возраста, из которых 152 бесплодные пациентки, проходившие лечение методом ЭКО, составили основную группу, а 72 женщины аналогичного возраста, планировавшие беременность и наблюдавшиеся впоследствии по поводу спонтанно наступившей бере-

менности в Центре планирования семьи и репродукции г. Самары, составили группу контроля. Объектом исследования являлись женщины обеих групп.

Предметом исследования послужили результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток обеих групп, полученные в результате догестационного обследования, а также в процессе проведения протоколов ЭКО.

Критериями включения в группы являлись: старший репродуктивный возраст (старше 35 лет), для основной группы – первая попытка проведения ЭКО, наличие показаний для реализации программы ЭКО (приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»), для контрольной группы – предполагаемые первые роды.

Критериями исключения из групп являлись: возраст до 35 лет, предыдущие неудачные попытки ЭКО, наличие противопоказаний для проведения ЭКО, СГЯ в анамнезе. Для контрольной группы критерием исключения также служило наличие хронических или гинекологических заболеваний в стадии обострения, которые могли повлиять на течение беременности или требовали медикаментозной коррекции.

Дизайн исследования предусматривал два этапа. На первом этапе проводилось определение клинического состояния женщин обеих групп, оценивались показатели ультразвукового, биохимического, гормонального, гематологического и гемостазиологического профиля в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Обследование включало: определение антител к бледной трепонеме в крови; определение антител класса М, G к вирусу иммунодефицита человека 1, 2, к антигену вирусного гепатита В и С, определение антигенов вируса простого герпеса в крови; микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад; микробиологическое исследование на хламидии, микоплазму и уреаплазму; молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1, 2, на

цитомегаловирус; общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму; общий анализ мочи; определение антител класса М, G к вирусу краснухи в крови; микроскопическое исследование влагалищных мазков; цитологическое исследование шейки матки; обследование женщины на наличие урогенитальных инфекций; ультразвуковое исследование органов малого таза; флюорографию легких (для женщин, не проходивших это исследование более 12 месяцев); регистрацию электрокардиограммы; консультацию врача-терапевта; маммографию; оценку эндокринного и овulatoryного статуса (определение уровня пролактина, гонадотропинов и стероидных гормонов в крови, ультразвуковое трансвагинальное исследование матки и придатков); оценку проходимости маточных труб и состояния органов малого таза; оценку состояния эндометрия.

На втором этапе женщины основной группы разделялись на 2 подгруппы в зависимости от наличия СГЯ и проводилась сравнительная оценка ультразвуковых, биохимических и гематологических параметров, на основании которых рассчитывались индивидуальные показатели риска развития СГЯ, а также определялись меры их профилактики.

Все полученные результаты статистически обрабатывались с применением стандартного статистического программного пакета Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный медико-статистический анализ свидетельствовал о том, что по таким показателям, как возраст, социальный и семейный статус, достоверных различий между группами нет, что позволяет считать их сопоставимыми. Большинство женщин в обеих группах находилось в возрасте от 35 до 40 лет.

Ретроспективный анализ состояния здоровья женщин, у которых в дальнейшем развился СГЯ в протоколах ЭКО, и пациенток группы контроля показал достоверные различия по таким нозологиям, как хронические заболевания ЖКТ (в частности, печени и желчевыводящих путей), сердечно-сосудистой системы (в том числе варикозная болезнь). У женщин с СГЯ чаще регистрировалась соматическая патология – всего имели заболевания $75,0 \pm 6,9\%$ пациенток против $48,6 \pm 5,9\%$ в контрольной группе.

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний (рис. 1), обусловивших infertility женщин в основной группе, выявил, что большинство женщин страдало воспалительными заболеваниями матки и придатков. Так, в основной группе пациенток с хроническим сальпингитом и оофоритом было 94 ($61,8 \pm 4,0\%$), с воспалительными заболеваниями матки – 22 ($14,5 \pm 2,9\%$), в то время как в контрольной группе таких женщин лишь 5 ($14,5 \pm 2,9\%$) и 1 ($1,4 \pm 1,4\%$). На перитонеальный спаечный процесс как следствие перенесенного воспаления и хирургических вмешательств на органах малого таза указали 79 ($52,0 \pm 4,0\%$) пациенток основной группы и только 5 ($6,4 \pm 3,0\%$) группы контроля. Перенесенные половые инфекции, которые тоже могли служить причиной развития хронических воспалительных заболеваний, отметили 59 ($38,8 \pm 3,9\%$) женщин основной группы и только 12 ($16,7 \pm 4,4\%$) контрольной.

Эндокринные нарушения, опухоли органов репродуктивной системы, функциональные кисты яичников, миомы матки также преобладали в группе женщин, проходивших лечение методом ЭКО. Всего в основной группе на одну женщину приходилось $3,4 \pm 0,2$ гинекологических заболевания, тогда как в контрольной – $0,6 \pm 0,1$, что достоверно меньше.

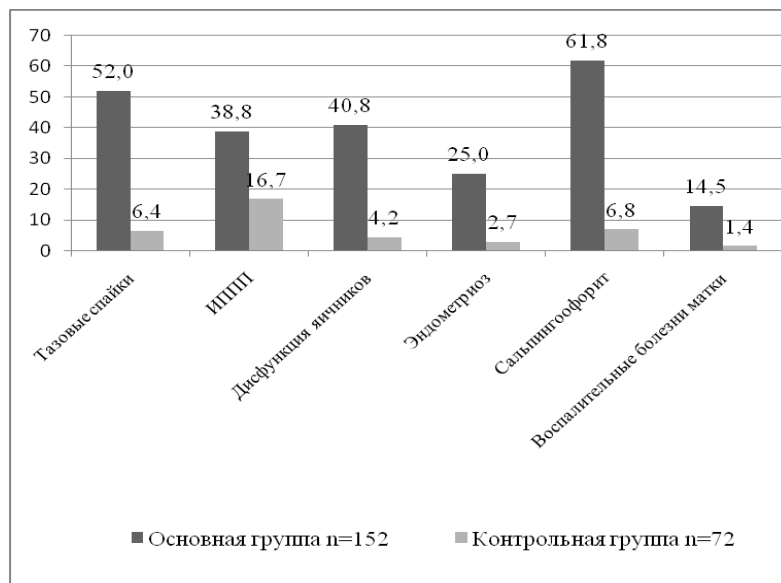


Рис. 1. Структура гинекологической патологии женщин сравниваемых групп

Нарушения менструальной функции в анамнезе имели 140 пациенток ($92,1 \pm 2,2\%$), прибегнувших к ЭКО, и лишь 8 пациенток ($11,1 \pm 3,7\%$), забеременевших спонтанно. Наиболее часто женщины в обеих группах отмечали дисме-

норию – в основной группе 89 пациенток ($58,6 \pm 4,0\%$), в группе контроля – 5 ($7,0 \pm 3,0\%$). Существенные различия у женщин сравниваемых групп касались длительности менструального цикла, которая имеет значение для определения сроков и выбора методов стимуляции суперовуляции. У каждой четвертой женщины основной группы ($25,6 \pm 3,6\%$) продолжительность цикла составляла более 31 дня, в то время как в контрольной группе женщин с такой продолжительностью цикла было только 4 ($5,6 \pm 2,7\%$).

Гормональный профиль женщин, планирующих ЭКО, определялся по показателям содержания эстрадиола, ЛГ и MIS в сыворотке крови. Содержание MIS определялось до начала стимуляции, поскольку все пациентки находились в старшем репродуктивном возрасте и имела необходимость оценить состояние овариального резерва, а также назначить адекватную схему проведения стимуляции. Пониженное содержание гормона отмечалось у четверти женщин основной группы – 39 ($25,6 \pm 3,6\%$) – и только у 2 ($2,8 \pm 2,0\%$) пациенток контрольной группы. Повышенное содержание MIS в основной группе наблюдалось у 27 пациенток ($17,7 \pm 3,1\%$), а в контрольной – у 7 ($9,7 \pm 3,5\%$). Полученные значения MIS полностью соответствовали определяемому по УЗИ фолликулярному резерву обследуемых женщин.

Определение содержания эстрадиола (табл. 1) проводилось на 2-3 день менструального цикла, а также при достижении доминантным фолликулом размера 15-17 мм. Полученные данные сопоставлялись со значениями ПАФ.

Таблица 1

Среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови в сопоставлении с количеством антральных фолликулов у женщин основной группы до начала стимуляции ($M \pm m$, пмоль/л)

Группы женщин	Содержание эстрадиола-17-β		
	КАФ <10	КАФ 11-25	КАФ >26
Основная группа (n=152)	88,4±2,6	211,3±2,8	327,2±2,1
Контрольная группа (n=72)	93,2±3,1	265,4±4,1	341,3±3,2
p ₁₋₂	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Сопоставляя содержание эстрадиола-17- β с уровнем MIS, мы выявили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = +0,71 \pm 0,11$ при $t_r = 6,45$) между этими показателями: чем выше индивидуальный уровень эстрадиола, тем выше MIS.

Поскольку в настоящее время ведется поиск новых маркеров фолликулярного резерва, который позволяет прогнозировать исходы протоколов экстракорпорального оплодотворения, а витамин Д предположительно относится к субстратам, способным улучшить результаты ЭКО, и влияет на содержание MIS, проводилось определение содержания витамина Д в сыворотке крови женщин обеих групп. У всех женщин, лечившихся методом ЭКО, отмечался дефицит витамина Д, причем у тех, чей фолликулярный резерв, по данным УЗИ, снижен, дефицит был критическим ($5,2 \pm 0,3$ нг/мл). У женщин с умеренным или высоким фолликулярным резервом наблюдался умеренный дефицит витамина Д ($22,6 \pm 0,4$ нг/мл и $28,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно). Что касается контрольной группы, то у женщин с сохраненной фертильностью и низким фолликулярным резервом дефицит витамина Д был также умеренным, а при нормальном и высоком овуляторном резерве дефицита витамина Д не отмечалось ($32,8 \pm 0,4$ нмоль/мл и $41,5 \pm 0,5$ нмоль/мл соответственно). Содержание витамина Д у женщин основной группы (во всех подгруппах) было достоверно ниже, чем у женщин группы контроля. Гипервитаминоза в группах не выявлено.

Сопоставляя количество витамина Д с содержанием эстрадиола в сыворотке крови, мы установили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = +0,59 \pm 0,08$ при $t_r = 7,34$), которая не зависела от принадлежности женщины к основной или контрольной группе. Таким образом, можно считать обоснованным назначение витамина Д в рамках подготовки женщин к гестации, независимо от планирования ЭКО.

При задержке менструации после переноса эмбрионов определяли содержание ХГЧ. Для понимания механизмов развития СГЯ в протоколах ЭКО сопоставлялись уровни эстрадиола, ЛГ и ХГЧ у пациенток в процессе стимуляции овуляции.

Во всех программах ЭКО использовался так называемый длинный протокол стимуляции овуляции, который начинался с 21 дня предыдущего цикла с

назначения декапептида (диферелина) в дозе 0,1 мг подкожно ежедневно. Затем через 14-20 дней назначались гонадотропины. При достижении фолликулами 15-17 мм в диаметре вводился триггер овуляции, через 36-44 ч проводился забор фолликулов. В качестве триггера овуляции во всех случаях использовались препараты ХГЧ в стандартных дозировках. В зависимости от ответа на стимуляцию перенос эмбрионов у части женщин (42,8%) осуществлялся не в стимулированном цикле, а в последующих циклах для предотвращения СГЯ в процессе развития гестации.

Беременность наступила у 59 женщин основной группы (38,8%). СГЯ в процессе стимуляции овуляции и последующей беременности развился у 40 пациенток (26,3%). В легкой форме (тяжесть внизу живота, УЗ-признаки наличия жидкости в заднем своде влагалища, объем яичников менее 5 см³, повышение массы тела до 2 кг) СГЯ диагностирован у 27 (17,7%) пациенток, средняя степень тяжести (тошнота, рвота, повышение массы тела до 3 кг, видимые отеки, боли внизу живота, объем яичников 6-12 см³, диарея) отмечалась у 11 (7,2%) женщин, тяжелая степень СГЯ (диспептические расстройства, асцит, объем яичников более 12 см³, лабораторные изменения гемостаза, биохимических показателей) – у 2 (1,3%) женщин (табл. 2). Ранний СГЯ был определен у 14 пациенток, поздний – у 24 женщин.

Таблица 2

**Распределение женщин основной группы
по степени тяжести СГЯ (абс. число и % в каждой группе)**

Группы женщин	Клиническая степень тяжести СГЯ		
	Легкая n=27	Средняя n=11	Тяжелая n=2
Ранний СГЯ	25 92,5±5,1	2 18,2±12,2	-
Поздний СГЯ	2 7,4±5,1	9 81,1±12,2	2 100%
p ₁₋₂	<0,001	<0,01	-

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Полученные данные позволили сделать вывод: у женщин позднего репродуктивного возраста, несмотря на сниженные показатели овариального резерва, при проведении ЭКО возможен гиперактивный ответ, проявляющийся в развитии СГЯ. При этом определяющее значение имеет изменение уровня хорионического гонадотропина, который повышается почти в 2 раза при прогрессировании беременности.

До проведения у пациенток протокола ЭКО проанализированы биохимические показатели, отражающие прежде всего работу их печени и почек. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования тех 40 женщин, у которых впоследствии развился СГЯ, так как именно они представляли интерес в плане разработки профилактических мероприятий.

Индивидуальные биохимические показатели у женщин обеих групп не выходили за пределы лабораторной нормы, но при сравнении средних величин в группах обнаружались достоверные различия. Так, средняя концентрация общего белка в группе пациенток с СГЯ составила $65,7 \pm 0,6$ г/л, в то время как в основной группе этот показатель составил $71,4 \pm 1,2$ г/л. Поскольку у большинства пациенток основной группы бесплодие было связано с нарушением процессов овуляции или стало следствием хронического воспалительного процесса органов репродуктивной системы, относительная гипопроотеинемия вполне обоснованна. То же самое касается биохимических показателей, отражающих работу печени и поджелудочной железы. Так, у женщин с СГЯ достоверно выше значения АЛТ ($31,6 \pm 0,4$ Ед/л), АСТ ($32,9 \pm 0,3$ Ед/л), α -амилазы ($96,1 \pm 0,4$ Ед/л) по сравнению с пациентками контрольной группы, у которых они составили $17,2 \pm 0,6$ Ед/л, $15,1 \pm 0,4$ Ед/л и $43,9 \pm 1,6$ Ед/л соответственно. По содержанию креатинина и мочевины также имелись достоверные различия.

Показатель щелочной фосфатазы, которая является мембранным ферментом, в группе с СГЯ составил $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а в контрольной группе – $62,9 \pm 2,1$ Ед/л. Умеренно низкое содержание щелочной фосфатазы может свидетельствовать о гипотиреозе и нарушениях кальциевого обмена в костной ткани, что в сочетании с дефицитом витамина Д характерно для женщин с СГЯ.

Показатели гемостазиограммы женщин с СГЯ также имели определенные отличия от аналогичных показателей женщин контрольной группы. Сопоставление указывало на ряд возможных адаптационных отклонений у пациенток с СГЯ: так, протромбиновый индекс у них до проведения протокола ЭКО был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы, – $82,3 \pm 1,4\%$ против $93,1 \pm 0,9\%$, а уровень фибриногена ($3,9 \pm 0,2$ г/л) и АЧТВ ($30,2 \pm 0,1$ с) превышал аналогичный уровень контрольной группы, где показатели составили $2,3 \pm 0,1$ г/л и $25,8 \pm 0,1$ с соответственно. В то же время тромбиновое время у женщин с СГЯ было меньше, чем у пациенток контрольной группы, – $19,2 \pm 0,1$ с против $21,1 \pm 0,1$ с. Это свидетельствует о том, что у женщин с СГЯ имелись косвенные признаки относительного дефицита факторов свертывания крови.

На следующем этапе для понимания механизма развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста и разработки мер профилактики его тяжелых проявлений проанализированы изменения биохимических и гемостазиологических показателей после проведения протокола ЭКО. При появлении клинических симптомов патологии обследованы все 40 пациенток, их биохимические и гемостазиологические показатели сравнивались с данными, полученными до начала гиперстимуляции яичников. Полученные результаты свидетельствовали о выраженных биохимических нарушениях при развитии СГЯ, особенно значительных при его тяжелой клинической форме.

Наибольшие различия получены по такому показателю, как общий белок. До стимуляции его среднее содержание составляло $65,7 \pm 0,6$ г/л, у женщин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось его достоверное снижение – до $52,3 \pm 1,3$. Кроме того, отмечалось достоверное повышение уровня креатинина.

АЛТ до начала стимуляции суперовуляции составлял в среднем $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, после стимуляции у женщин с СГЯ средней тяжести – $35,7 \pm 0,4$ Ед/л, а у пациенток с тяжелой степенью – $41,2 \pm 1,2$ Ед/л. Те же тенденции наблюдались и в отношении АСТ: до стимуляции $32,9 \pm 0,3$ Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ – $42,3 \pm 1,4$ Ед/л. Отмечалось и достоверное

повышение уровня α -амилазы. Достоверные изменения уровня щелочной фосфатазы наблюдались лишь у женщин с тяжелой формой СГЯ.

Гемостазиологические показатели свидетельствовали о том, что у женщин с тяжелой степенью СГЯ имелись признаки ДВС-синдрома – значительное изменение времени свертывания крови и высокий уровень фибрина. Наиболее чувствительным оказался протромбиновый индекс (ПТИ), который повышался даже при СГЯ легкой степени. Так, до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял $82,3 \pm 1,4\%$, при легком течении синдрома увеличился до $98,3 \pm 0,3\%$, при среднетяжелом – до $108,4 \pm 0,5\%$, а у женщин с СГЯ тяжелой степени повысился до $113,2 \pm 0,5\%$. Существенное повышение уровня фибриногена отмечалось только у женщин с тяжелым течением СГЯ. В целом биохимические и гемостазиологические показатели свидетельствовали о серьезных изменениях гомеостаза женщин со среднетяжелой и тяжелой степенью СГЯ.

По итогам обследования женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих стимуляцию суперовуляции, разработаны критерии формирования групп повышенного риска по развитию СГЯ. Для определения критериев использовался расчет относительного риска (ОР) и границ его колебаний (Ci).

На основе анализа факторов относительного риска разработан комплекс профилактических мер, способствующих предупреждению развития СГЯ, которые реализуются в три этапа. Большая их часть направлена на общее оздоровление женщин.

Полученные данные послужили базой для разработки компьютерной программы оценки готовности пациенток к проведению протокола ЭКО, которая позволяет быстро анализировать результаты обследования и получать информацию о степени риска развития СГЯ у пациенток, готовящихся к ЭКО.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста возможно, особенно при наличии сохраненного фолликулярного резерва, однако мероприятия, направленные на общее оздоровление женщин, и щадящие методы гиперстимуляции сводят к минимуму риск возникновения СГЯ.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток, составивших основную группу, значимое влияние на формирование СГЯ в протоколах ЭКО оказывают такие соматические патологии, как анемия – ОР 4,7 [Сi 3,0-5,7], хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно печени и желчевыводящих путей, – ОР 4,04 [Сi 2,5-5,6], астено-невротический синдром – ОР 3,94 [Сi 2,5-3,95] и хронический тонзиллит – ОР 3,0 [Сi 2,06-3,54]. Из гинекологических заболеваний наиболее значимыми в плане формирования СГЯ являются сальпингит и оофорит – ОР 21,72 [Сi 11,79-35,9], дисфункция яичников – ОР 15,84 [Сi 8,6-23,9], тазовые перитонеальные спайки – ОР 14,5 [Сi 7,9-23,6], воспалительные болезни матки – ОР 12,02 [Сi 6,5-12,85] и эндометриоз – ОР 11,67 [Сi 6,57-15,5].

2. В группу риска по развитию среднетяжелых и тяжелых форм СГЯ в протоколах ЭКО необходимо включить тех пациенток старшего возраста, у которых при нормальном или низком уровне фолликулярного резерва и средних или низких показателях эстрадиола-17-β через 2 недели после ПЭ уровень ХГЧ более чем в 2 раза превышает средние показатели при нормальной беременности.

3. У женщин старшего репродуктивного возраста определяющее значение для возникновения СГЯ имеют наступление беременности и уровень хорионического гонадотропина.

4. У пациенток с СГЯ наблюдаются значительные изменения биохимических показателей, которые отклоняются от нормы по мере увеличения степени тяжести синдрома. Наибольшие изменения касаются таких параметров, как общий белок (до стимуляции его среднее содержание $65,7 \pm 0,6$ г/л, у женщин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось достоверное снижение до $52,3 \pm 1,3$ г/л); креатинин (до начала протокола $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, у женщин со среднетяжелой формой СГЯ $108,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, а с тяжелой формой – до $118,3 \pm 1,6$ мкмоль/л); АЛТ (до начала протокола $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, у женщин с СГЯ средней тяжести – $35,7 \pm 0,4$ Ед/л, а с тяжелой степенью – $41,2 \pm 1,2$ Ед/л). Те же тенденции наблю-

дались и в отношении АСТ – до стимуляции $32,9 \pm 0,3$ Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ – $42,3 \pm 1,4$ Ед/л. Отмечалось также достоверное повышение уровня α -амилазы, который до начала протокола составлял $96,1 \pm 0,4$ Ме/л, у женщин с среднетяжелой СГЯ уже $98,6 \pm 0,5$ Ме/л, а с тяжелой формой – $105,2 \pm 0,3$ Ме/л. Уровень щелочной фосфатазы достоверно изменился только у женщин с тяжелой формой СГЯ: до начала протокола он составлял в среднем $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, у женщин с тяжелым СГЯ – $36,1 \pm 0,6$ Ед/л.

5. Изменения гемостазиограммы у женщин с тяжелыми формами СГЯ свидетельствуют о развитии хронического ДВС-синдрома и проявляются в значительном изменении времени свертывания крови (до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял $82,3 \pm 1,4\%$, при легком течении СГЯ увеличивался до $98,3 \pm 0,3\%$, при среднетяжелом – до $108,4 \pm 0,5\%$, а у женщин с тяжелым СГЯ – до $113,2 \pm 0,5\%$), и высоком уровне фибрина (до проведения стимуляции составлял $3,9 \pm 0,2$ г/л, у женщин с тяжелой формой СГЯ – $5,2 \pm 0,3$ г/л).

6. Беременность в результате ЭКО наступила у 59 (38,8%) женщин старшего репродуктивного возраста, СГЯ развился у 40 пациенток (26,3%): в легкой форме – у 27 (17,7%), средняя степень тяжести отмечена у 11 (7,2%) женщин, тяжелая степень – у 2 (1,3%) женщин. Ранний СГЯ был диагностирован у 14 женщин (из них у 7 наступила и прогрессировала беременность), поздний – у 24 женщин (беременность наступила у всех). Среднетяжелые и тяжелые формы СГЯ были преимущественно поздними и развивались вместе с прогрессирующей беременностью.

7. Профилактика СГЯ предусматривает поэтапную подготовку женщин к ЭКО, предусматривающую общее оздоровление и нормализацию основных биохимических и гемостазиологических параметров организма на догестационном этапе. Предпочтение отдается длинным протоколам с отсроченным ПЭ, которые обеспечивают высокую результативность ЭКО у женщин с низким и средним фолликулярным резервом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До начала протокола ЭКО у всех женщин старшего репродуктивного возраста определять содержание витамина Д, дефицит которого коррелирует с MIS и влияет в определенной степени на фолликулярный ответ яичников на стимуляцию.

2. При планировании ЭКО всем женщинам старшего репродуктивного возраста проводить курс общего оздоровления, включающий воздействия на гепато-билиарную систему (в частности, использование растительных гепато-протекторов), витаминотерапию и коррекцию гемограммы.

3. Выбор протокола у женщин старшего репродуктивного возраста должен основываться на ультразвуковой оценке фолликулярного резерва и определении содержания MIS. Предпочтение следует отдавать «длинному» протоколу с индивидуальной дозировкой гонадотропинов в процессе стимуляции. В качестве триггера овуляции предпочтение следует отдать ХГЧ, поскольку при сниженном фолликулярном резерве ХГЧ позволяет четко прогнозировать время овуляции и обеспечивает получение качественных ооцит-кумулюсных комплексов.

4. У женщин старшего репродуктивного возраста оправдано широкое использование криоконсервации эмбрионов и отсроченный ПЭ в последующих циклах с предварительной подготовкой эндометрия.

5. Во всех протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста необходима гормональная поддержка лютеиновой фазы менструального цикла с последующим переходом в гормональную поддержку беременности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы развития СГЯ у женщин в протоколах ЭКО, в связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по разработке эффективных мер медикаментозной профилактики синдрома.

Требуют дальнейшего изучения вопросы патогенеза рассматриваемой патологии, а также разработки тактики ведения пациенток с СГЯ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Верховникова Т.С. Опыт применения программы «ЭКО с финансовой гарантией» / Т.С. Верховникова, Е.Е. Пилягина, Е.А. Пастухова // Проблемы репродукции. – 2009. – №4. – С. 45-46.
2. Верховникова Т.С. Инвазивная диагностика в системе профилактики рождения детей с врожденной патологией / Т.С. Верховникова, Л.С. Целкович, И.В. Гилевич-Родкина // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: матер. научно-практ. конф., посвящ. открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2016. – С. 217-219.
3. Верховникова Т.С. Профилактика и лечение метаболического синдрома у женщин с хронической ановуляцией / Т.С. Верховникова, Н.В. Сумина, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: матер. научно-практ. конф., посвящ. открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2016. – С. 179-182.
4. Верховникова Т.С. Особенности анамнеза пациенток, готовящихся к ЭКО, в Самарской области / Т.С. Верховникова, Т.В. Иванова, Р.Б. Балтер, И.Е. Никулина // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: матер. научно-практ. конф., посвящ. открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2016. – С. 53-56.
5. Верховникова Т.С. Специфика диагностирования внутриматочной патологии в рамках подготовки к ЭКО / Т.С. Верховникова, А.Р. Ибрагимова, И.Е. Никулина // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: матер. научно-практ. конф., посвящ. открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2016. – С. 50-53.
6. Верховникова Т.С. Эхографические признаки патологии эндометрия у женщин, готовящихся к ЭКО / Т.С. Верховникова, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова, О.А. Кравцова, Е.С. Макарова // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – С. 456-460.
7. Верховникова Т.С. Морфологическое исследование эндометрия как обязательное звено алгоритма комплексного обследования женщин, готовящихся к ЭКО / Т.С. Верховникова, О.А. Кравцова, Н.В. Сумина, О.Н. Беленькая, О.В. Буханова // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – С. 193-198.
8. Верховникова Т.С. Доплерографические критерии для оценки вероятности наступления беременности в циклах ЭКО / Т.С. Верховникова, Т.В. Иванова, О.А. Кравцова, О.В. Буханова, Ю.А. Руденко // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – С. 57-62.

9. Верховникова Т.С. Автоматизированная система оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению / Т.С. Верховникова, А.Р. Ибрагимова, О.А. Кравцова, О.Н. Беленькая, Е.С. Макарова, Н.В. Сумина // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – С. 3-8.

10. Верховникова Т.С. Гормонотерапия у женщин с синдромом предменструального напряжения и особенности гормональных исследований / Т.С. Верховникова, Р.Б. Балтер, А.А. Васюхина // Информация как двигатель научного прогресса: сб. статей Междунар. научно-практ. конф., Екатеринбург, 15 апреля 2017 г. – Ч. 3. – Уфа: АЭТЕРНА, 2017. – С. 127-129.

11. Верховникова Т.С. Сонографические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении программы ЭКО / Т.С. Верховникова, Р.Б. Балтер, О.А. Кравцова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – №1-2. – С. 43-47.

12. Верховникова Т.С. Экстракорпоральное оплодотворение: морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации / Т.С. Верховникова, Л.С. Целкович, О.А. Кравцова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – №1-2. – С. 7-11.

13. Верховникова Т.С. Клинико-социальные и морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации в программе ЭКО / Т.С. Верховникова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, Е.И. Прибыткова, О.А. Кравцова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №8. – С. 53-57.

14. Верховникова Т.С. Витамин Д как маркер фолликулярного резерва у женщин старшего репродуктивного возраста / Т.С. Верховникова, А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер, Е.С. Макарова, Е.И. Прибыткова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №8. – С. 89-95.

15. Верховникова Т.С. Значение определения эстрадиола и хорионического гонадотропина в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста, угрожаемых по развитию синдрома гиперстимуляции яичников / Т.С. Верховникова, Л.С. Целкович, О.В. Тюмина, Е.И. Прибыткова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №8. – С. 52-56.

16. Верховникова Т.С. Оценка гормонального профиля и состояния эндометрия у женщин с синдромом привычной потери беременности / Т.С. Верховникова, Е.С. Макарова, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 8. – С. 19-23.

17. Верховникова Т.С. Определение эстрадиола и ХГЧ в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста / Т.С. Верховникова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №8. – С. 24-28.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению: программа для ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации №2017615821 от 2017 г. / Т.С. Верховникова, О.А. Кравцова, Л.С. Целкович, А.Е. Диков, П.Ф. Кравцов, Е.С. Макарова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КАФ – количество антральных фолликулов

ЛГ – лютеинизирующий гормон

MIS – Mullerian-Inhibitory Substance

ОР – относительный риск

ПАФ – подсчет антральных фолликулов

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – подсадка эмбриона

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Верховникова Татьяна Сергеевна

**Прогноз и профилактика развития синдрома
гиперстимуляции яичников у женщин старшего
репродуктивного возраста в протоколах ЭКО**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать