

Особливості підготовки та проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла

Ю.Ф. Чернописька

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Робота присвячена підвищенню частоти настання вагітності на підставі розроблення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з використанням удосконаленої програми контрольованої стимуляції яєчників у жінок із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла.

Розширено дані про роль надлишкової маси тіла у розвитку порушень репродуктивної функції. Уточнено порівняльні аспекти порушень ендокринологічного статусу і оваріальної функції в жінок з безпліддям при надлишковій масі тіла.

Змінено підхід до діагностичних заходів та ведення пацієнток із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла на активну адаптовану комплексну діагностичну та терапевтичну підготовку до контрольованої стимуляції яєчників та її проведення.

Доведено ефективність розробленої комплексної підготовки до контрольованої стимуляції яєчників після детального аналізу та прогнозування ймовірних результатів із урахуванням особливостей ендокринно-ліпідного обміну. Отримано підвищення частоти настання вагітності зі зменшенням економічного навантаження на жінок при ановуляторному безплідді та надлишковій масі тіла.

Ключові слова: ановуляторне безпліддя, надлишкова маса тіла, ендокринний та ліпідний гомеостаз, психоемоційний стан, маркери оваріального резерву, медикаментозна корекція.

Серед причин демографічної кризи, що спостерігається сьогодні в Україні, усе більшу роль відіграє безпліддя подружньої пари. Частота жіночого безпліддя в нашій країні становить 18–27% [1–4]. При значних успіхах сучасної медицини, діагностики та лікування безпліддя існують аспекти, які потребують вирішення [2]. При частоті 15–27% безплідний шлюб впливає на демографічні показники значно більше, ніж невиношування та перинатальні втрати разом [5, 8]. Вчасно проведення лікування та реабілітація збільшує шанси настання вагітності [4, 7].

Поряд із проблемою безпліддя протягом останніх років спостерігається значне збільшення кількості людей з ожирінням. Експерти ВООЗ оцінюють ожиріння як неінфекційну пандемію XXI сторіччя [4, 6]: у 2008 р. приблизно 1,5 млрд дорослого населення планети мали надлишкову масу тіла, а до 2015 р. очікується збільшення кількості осіб з даною патологією приблизно до 2,3 млрд, включаючи підлітків і молодь (С.Ю. Чубрієва, 2009; R.K. Simmons et al.: WHO, 2010; P.M. Ахмедова, 2011; Д.Е. Хапачева, 2011). В Україні близько 30% працездатного населення мають зайву масу тіла й 25% – ожиріння [4]. У жінок з ожирінням в 5–6 разів частіше виникають порушення менструального циклу, частота безпліддя в 3 рази вище [2].

Зважаючи на необхідність вирішення, оптимізації методів діагностики та лікування безпліддя при надлишковій масі тіла при існуванні принципово різних підходів до корекції цієї патології, актуальним є розроблення стандартизо-

ваного підходу до вибору способу відновлення репродуктивної функції у жінок даної категорії.

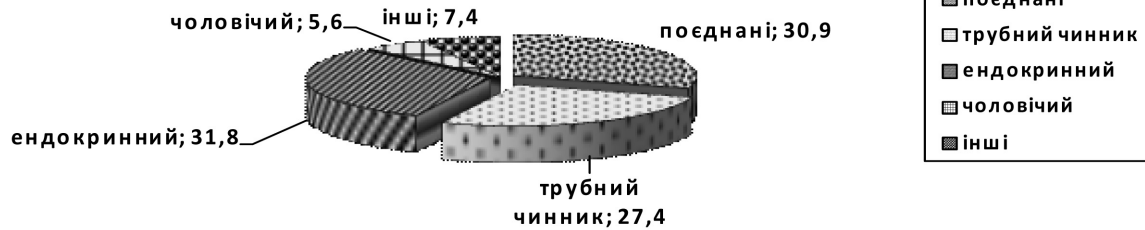
Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок із надлишковою масою тіла в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) шляхом оптимізації діагностичних та лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з поставленою метою і завданнями роботи дослідження проводили в декілька етапів. На I етапі виконано ретроспективний аналіз 1426 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, у Буковинському центрі репродуктивної медицини (м. Чернівці) та в Клініці генетики репродукції медицини «Вікторія». Усім пацієнткам проводили загальне клінічне дослідження, що включало збір даних анамнезу, визначення характеру менструального циклу, репродуктивної функції, загальне об'єктивне дослідження і гінекологічний огляд, визначення типу статури, конституціонального характеру розподілу підшкірної жирової клітковини, ІМТ (маса тіла/зріст, кг/м²). При зборі анамнезу пацієнток звертали увагу на спадковість, перенесені дитячі інфекції, алергічні реакції, соматичні, гінекологічні, онкологічні і психічні захворювання.

На II етапі з метою поглибленого дослідження взаємозв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та аутокринно-паракринної системи вісцеральної жирової тканини були сформовані основні групи: 49 жінок з безпліддям при надлишковій масі тіла, які лікувались традиційно, склали I групу, 41 жінка з безпліддям при надлишковій масі тіла, які лікувались альтернативно, склали II групу та 50 соматично здорових пацієнток – контрольна група.

Надлишкову масу тіла встановлювали згідно з критеріями Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2006). Безпліддя при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) діагностували відповідно до Роттердамських критеріїв (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003). У своїй роботі дотримувалися критерію ожиріння, обчислюючи ІМТ, що є показником відношення маси тіла (кг) до зросту (м²) (G. Bray, 1978; F.A. Leidenberger et al., 1995). Якщо ІМТ дорівнював 27–29,9 кг/м², це класифікували як передожиріння, 30–34,9 – як ожиріння I ступеня, 35–39,9 – II ступеня, 40 і більше – III ступеня. Домінантний тип розподілу жирової тканини визначали за відношенням об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС): ОТ/ОС > 0,85, абдомінальний тип визначений у 45%, гіноїдний (ОТ/ОС < 0,85) – у 55%. Нами проведено оцінювання показників ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (ферментативний метод, біохімічний



Мал. 1. Чинники безпліддя

аналізатор «Konelab 60/60i», Фінляндія). Розрахунковим методом визначали: холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (W.T. Friedewald, 1972) та коефіцієнт атерогенності (КА) (А.Н. Клімов, 1994). Дослідження вуглеводного обміну включало пероральний глюкозо-толерантний тест (ГТТ) з визначенням у сироватці крові натще, на 60-й та 120-й хвилині глюкози (біохімічний метод) і імунореактивного інсуліну (імунферментний метод) та розрахунком індексів НОМА, Caro та Matsuda.

Психоемоційний стан пацієнок оцінювали за шкалою «SF-36 Health Status Survey» (1993).

Анатомо-функціональний стан жирової тканини визначали методом вмісту ліпопротеїнів у сироватці крові. Методом УЗ-сканування, окрім визначення товщини і структури ендометрія, також визначали стан фолікулярного апарату, наявність або відсутність жовтого тіла, його розміри. На 5–7-й і 10–14-й день менструального циклу до проведення гістероскопії, визначали фолікулогенез в природному циклі, а також під час проведення програми ЗІВ і ПЕ (під час індукції овуляції), з метою визначення фолікулогенезу з підбором відповідних доз медикаментів у рамках програм ДРТ.

Розроблена анкета обстеження пацієнок. Надалі обстеженим жінкам були застосовані: клінічні, лабораторні (культуральний; полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) методи визначення в сироватці крові концентрації гормонів (Е₂, ЛГ, ФСГ, П, Т, Прл, ТТГ, Т₃, Т₄, fT₃, fT₄, АТ-ТПО, АМГ, інгібін В) імунферментним методом; оцінку показників ліпідного спектру крові: ЗХ, ТГ, ЛПВЩ (ферментативний метод, біохімічний аналізатор «Kanilab 20», Японія). Розрахунковим методом визначали: ЛПНЩ (W.T. Friedewald, 1972) та КА (А.Н. Клімов, 1994). Дослідження вуглеводного обміну включало ГТТ з визначенням у сироватці крові натще, на 60-й та 120-й хвилині глюкози (біохімічний метод) і імунореактивного інсуліну (імунферментний метод) та розрахунком індексів НОМА; інструментальні (ультразвукова діагностика (УЗД) на апараті «Hawk» тип 2102 SN 2004–1849096 (Данія) та LOGIQ P5/A5 pro SN 70922 SUO (США) за загальноприйнятими методикам (М.Н. Буланов, 2010). Лапароскопію та гістероскопію проводили під ендотрахеальним наркозом за традиційною методикою з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Подружні пари були обстежені відповідно до протоколу з надання акушерської та гінекологічної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.

На II етапі була розроблена, науково обґрунтована та впроваджена комплексна схема діагностично-лікувальних заходів, що включала специфічні ультразвукові та гормонально-метаболічні дослідження з наступною терапевтичною корекцією виявлених змін.

На заключному, III етапі, оцінено дієвість розробленої комплексної схеми терапевтичних заходів для підвищення ефективності лікування безпліддя при надлишковій масі тіла.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням

середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента, а непараметричних – із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами чисел вважали достовірною у разі p<0,05. Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика 9» та «STATGRAFICS» для NB SONY VPCSB. Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На I етапі проведено ретроспективний аналіз 2832 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя при надлишковій масі тіла (мал. 1). Відзначено, що в обстежених жінок діагностовано такі види безпліддя: поєднане – 30,9%; трубного походження – 23,9%; ендокринного – 31,8%; чоловіче – 5,6%; інші (в тому числі імунологічне та неясного генезу) – 7,8%.

У нашому дослідженні брали участь 140 жінок фертильного віку із них 50 соматично здорових пацієнок з реалізованою репродуктивною функцією ввійшли до контрольної групи та 90 жінок із діагнозом безпліддя при надлишковій масі тіла склали основну групу, яку в подальшому для оцінювання ефективності проведеного лікування було розподілено на I групу – 49 жінок, які проліковані традиційно, та II групу – 41 жінка, яка пролікована альтернативно.

Провели проспективно аналіз діагностично-лікувальних заходів на всіх етапах надання допомоги 90 безплідним подружнім парам, які попередньо лікувались від безпліддя (від 2 до 10 років), згідно з рекомендаціями ВООЗ та Наказів МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р.

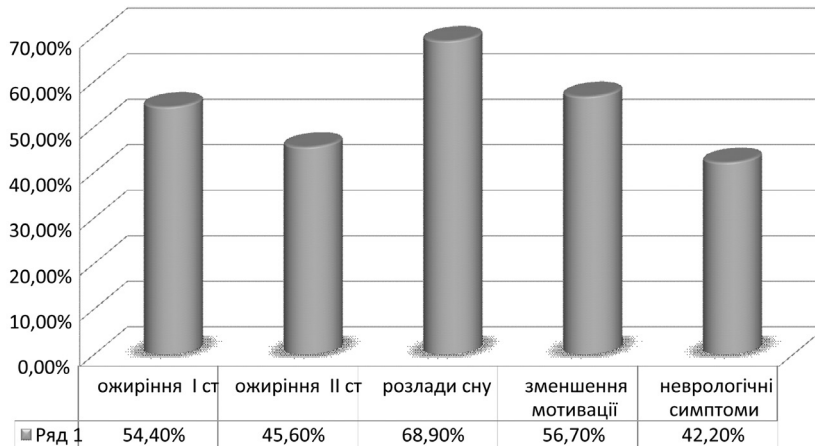
Групи були рандомізовані за віком. У середньому вік жінок основної групи склав 29,8±0,5 року, а контрольної групи – 32,4±0,5 року, що статистично не відрізнялось (p>0,05). В анамнезі жінки обох груп перенесли гострі респіраторні вірусні захворювання (дитячі інфекції, грип, ангіна та ін.). В основній групі жінок дані захворювання виявлені в 76 випадках (84,4±1,2%), а в контрольній – тільки у 19 (38,0±0,04%), тобто, в 2,2 разу менше (p<0,05).

Аналізуючи соціальну зайнятість жінок, з'ясовано, що у обстежених групах вона була майже однаковою. Серед обстежених жінок основної групи службовці становили 52 (57,7±3,1%), домогосподарки – 13 (14,4±2,2%), робітниці – 7 (7,8±1,4%), студентки – 10 (14,3±2,2%). У контрольній групі службовці склали 21 (42,0±3,1%), домогосподарки – 12 (24,0±2,8%), робітниці – 9 (18,0±1,5%), студентки – 7 (14,0±2,3%).

Середній вік початку менструацій в основній групі склав 13,5±0,5 року, а в контрольній – 12,6±0,7 року (p>0,05).

Основними клінічними симптомами у жінок основної групи були: ожиріння I ступеня діагностовано у 49 жінок, що

Основні клінічні симптоми



Мал. 2. Основні клінічні симптоми у жінок з ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла

становить 54,4% випадків, відповідно II ступеня – у 41 жінки, тобто у 49,6% випадків, скарги на розлади сну (безсоння, короткий період сну, важке пробудження, відсутність відчуття відпочинку, тривоги) діагностовано у 62 пацієнток – тобто у 68,9% випадків, зниження мотивації – у 52 жінок (56,7%), неврологічна симптоматика – 38 жінок – 42,2% (мал. 2).

Отже, аналізуючи наведені вище дані щодо клінічної характеристики обстежених жінок, можна зробити висновок, що пацієнтки основної групи з ановуляторним безпліддям в цілому не відрізнялись від жінок контрольної групи.

Частота порушень менструальної функції становила 68,8%, що діагностовано у 62 жінок із безпліддям при надлишковій масі тіла (олігоменорея – 26 (41,9%); дисфункціональні маткові кровотечі – 8 (12,9%), вторинна аменорея – 10 (16,1%)).

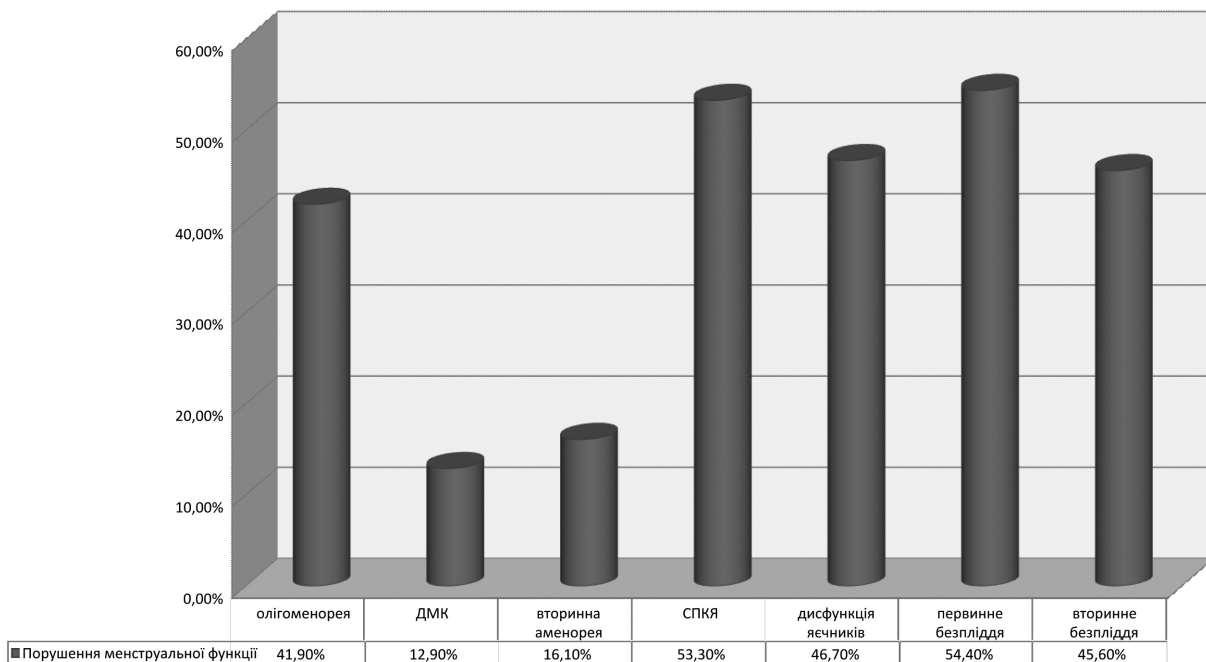
Серед основних варіантів оваріальних порушень в 48 (53,3%) випадках зустрічається СПКЯ, в 42 (46,7%) ди-

сфункція яєчників, у 49 (54,4%) жінок – первинне і в 41 (45,6%) – вторинне безпліддя (мал. 3). Серед обстежених жінок контрольної групи порушення менструальної функції не спостерігались.

Функціональний стан репродуктивної системи у жінок із ановуляторним безпліддям оцінювали за даними концентрації в периферійній крові гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину і основних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), яку визначали на 2–3-ю (базовий рівень) та на 7-у (± 2) (фолікулінова фаза) добу менструального циклу.

Визначення концентрації гонадотропнів (ЛГ і ФСГ), естрадіолу і прогестерону на 2-у добу менструального циклу свідчило про збереження їхньої динаміки. Разом з тим, при співставленні отриманих лабораторних даних у жінок із ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла з показниками фізіологічної норми в групі здорових пацієнток спос-

Порушення менструальної функції



Мал. 3. Порушення менструальної функції у жінок з ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла

Таблиця 1
Показники гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові обстежених жінок до лікування (M±m)

Гормони	Групи обстежених жінок		
	I група (n=49)	II група (n=41)	Контрольна (n=50)
Естрадіол, МО/л	58,4±12,9	59,6±22,1	118,4±0,57
ФСГ, МО/л	5,71±0,48	5,85±0,57	7,38±0,64
ЛГ, МО/л	5,14±0,36	6,64±0,57	14,3±0,15
T, нмоль/л	151,2±10,8	158,6±14,3	148,8± 18,8
Прл, МО/л	453,21±11,6	484,47±14,2	326,15±0,27
П, нмоль/л	13,5± 1,1	12,37±1,4	24,42±0,24
ТТГ, мМО/мл	2,51±0,02	2,81±0,02	2,52±0,02
T ₃ , пмоль/л	1,24±0,01*	1,27±0,01*	2,71±0,04
T ₄ , нмоль/л	106,4±1,03	108,71±1,05	110,82±1,07

Примітка: в порівнянні з контрольною групою, p>0,05.

Таблиця 2
Біохімічні маркери оваріального резерву в обстежених жінок

Показник	I група (n=49)	II група (n=41)	Контрольна група (n=50)
Інгібіт В, пг/мл	61,4±2,2	63,2±2,1	79,3±11,8
АМГ, нг/мл	1,2±0,3*	1,6±0,9*	2,7±0,7

Примітка: * – відмінність вірогідна відносно контрольної групи, p<0,05.

терігали низку істотних кількісних відхилень, особливо рівня естрадіолу та ФСГ та у співвідношенні ЛГ і ФСГ (табл. 1).

Зміни ендокринологічного статусу мали наступні особливості: при всіх варіантах порушень оваріальної функції відзначено прогестеронову недостатність, а зниження концентрації естрадіолу характерно для пацієток з СПКЯ та з гіпофункцією яєчників; при СПКЯ частота виявлення гіперпролактинемії максимальна; найменші середні концентрації пролактину реєструються при гіпофункції яєчників; співвідношення лютеїнізувального (ЛГ) та фолікулостимулювального гормонів (ФСГ) при синдромі СПКЯ найбільш показово в умовах нормопролактинемії та досягає «класичних» значень (>2) лише в 17,4% хворих, а в основному (в 73,9%) реєструється ЛГ/ФСГ>1; при оваріальній недостатності характерними є низькі значення ЛГ і ФСГ.

Дисгормональні порушення характеризувались наступними моментами: статистично значущим підвищенням середнього рівня пролактину та зниженням концентрації прогестерону; частота виявлення гіперпролактинемії при СПКЯ становить 53,3%, а при дисфункції яєчників – 47,7%; підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ (p=0,01; F=32,4; R=0,6) у жінок із СПКЯ визначається передусім зниженням рівня ФСГ; у жінок зі збереженим менструальним циклом відзначається підвищення рівня естрадіолу у другій фазі циклу при одночасному зниженні вмісту прогестерону.

У даному дослідженні з метою визначення оваріального резерву, який визначає можливість останніх до розвитку здорового фолікула та фізіологічного яєчникового циклу, в основній групі ми дослідили рівень антимюллерового гормону (АМГ), що синтезується оваріальними та преантральними фолікулами – ріст яких не залежить від величини ФСГ, а його рівень в плазмі крові корелює з числом антральних фолікулів більше, ніж інші гормональні маркери (інгібіт В, естрадіол, ФСГ), його можна використовувати як незалежний та надійний маркер оваріального резерву (табл. 2).

При дослідженні концентрації інгібіну В було встановлено, що його рівень знижений в 1,9 разу порівняно з групою контролю, що чітко відображає оваріальний резерв та функціональну спроможність яєчників у жінок з їх порушеною функцією та спровокованими розладами менструального циклу (табл. 2). Проведений аналіз за методом рангової кореляції Спірмена свідчить про наявність негативного взаємозв'язку «помірної» сили між рівнями ФСГ та інгібіном В (R=-0,3).

У жінок основної групи на момент первинного огляду була зафіксована надлишкова маса тіла в межах від 68 до 110 кг (у середньому 96,3±21,7 кг), а ІМТ коливався від 27 до 36,2 кг/м² і у середньому склав 32,1±3,6 кг/м², що достовірно перевищувало показники в групі контролю 60±5,5 кг та 22,5±2,4 кг/м² відповідно (p<0,001), аналогічна характеристика стосується і інших антропометричних показників.

Для оцінювання стану ендокринної системи ми вивчали концентрацію показників цитокинів – фактора некрозу пухлин α (ФНП-α), інтерлейкіну (ІЛ-6) та показників гормонів – лептину, греліну, інсуліну, кортизолу.

У нашому дослідженні у 92,7% пацієнтів, що страждали аліментарним ожирінням, визначали виражену гіперлептинемію, зумовлену, ймовірно, первинною лептинорезистентністю. Рівень лептину у сироватці крові підвищувався при збільшенні маси жирової тканини. За нашими даними концентрація лептину в 1,2–1,4 разу вища за норму (p<0,0001). Поряд з підвищенням рівня лептину, у 89,1% відзначили підвищений у 1,4 разу рівень інсуліну (p<0,001). Лептинорезистентність поєднувалася з інсулінорезистентністю. Дефіцит лептину не є основною причиною розвитку ожиріння. Навпаки, у жінок, які мають надлишкову масу тіла, дуже часто виявляють підвищений рівень лептину, тобто в більшості випадків ожиріння зумовлене наявністю резистентності до нього. У 77,8% жінок основної групи отримали підвищену в 1,5 разу секрецію греліну (p<0,001), у 64,5% значне – в 1,6–1,8 разу збільшення рівня ІЛ-6 (p<0,0001). Також встановлено, що у 96,3% досліджуваних жінок був збільшений в 1,5–1,6 разу показник ФНП-α (p<0,0001). Зміни гормональної рівноваги, які проявляються значним підвищенням рівнів лептину, інсуліну, греліну свідчать про порушення гомеостазу з розвитком гормональної дисфункції і, на нашу думку, можуть бути складовими патогенетичного механізму розвитку аліментарного ожиріння.

Проведене дослідження виявило незначні референтні коливання порушень ліпідного обміну від ступеня ожиріння, а саме, показники ліпідограми (ЗХ, ТГ) у жінок з надлишковою масою тіла перевищували аналогічні в групі з I ступенем ожиріння і майже співпали з показниками в групі з II ступенем ожиріння. Виявлені підвищені показники ЛПНЩ в 1,2 разу, ТГ у 1,7 разу, ЗХ у 1,4 разу і у 1,4 разу знижений показник ЛПВЩ, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Таким чином, не виключено, що в генезі порушень ліпідного обміну у жінок з безпліддям та аліментарним ожирінням суттєву роль може відігравати не стільки ступінь ожиріння, скільки характер розподілу жирової тканини в організмі жінки.

Аналіз кореляційних залежностей продемонстрував наявність прямої лінійної кореляції сильного ступеня між масою тіла та рівнями ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ на рівні r=+0,31 (p<0,001) та від'ємний – між ТГ та ЛПВЩ (r=-0,36; p=0,012).

Стан вуглеводного обміну у жінок основної групи відрізнявся більш високим, ніж у групі контролю, значенням інсуліну на тлі незміненого показника глюкози сироватки крові, збільшенням індексу НОМА та зниженням індексів Саго та Matsuda. У 31,1% жінок основної групи індекс НОМА перевищував референтне значення 3, причому у 24,4% – більше 4, в той самий час індекс Саго менше 0,33 визначений

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного спектра крові та індексу НОМА на фоні запропонованого лікування (M±m)

Показники	До лікування (n=90)	Після лікування (n=83)
ЗХ, ммоль/л	6,72±0,36	4,82±0,46
ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,06	1,89±0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,26±0,31	2,72±0,35
ЛПННЩ ммоль/л	0,79±0,13	0,43±0,11
ТГ, ммоль/л	2,04±0,32	1,21±0,13
НОМА	3,48±0,61	2,63±0,59

Примітка: * – p>0,05 у порівнянні з вихідними даними.

у 5,5% пацієнток. Отже наявність ожиріння й асоційовані з ним метаболічні порушення збільшують порушення репродуктивної функції у жінок.

Показник депресії за шкалою Бека в основній групі склав 32,4±3,5 балу, в 3 рази частіше зустрічалися ідеї самозвинувачення, самознищення, двічі частіше – зниження працездатності, порушення сну, зниження апетиту, труднощі концентрації уваги, байдужість до свого зовнішнього вигляду.

При обстеженні жінок за шкалою тривоги та депресії HADS патологія виявлена у 91,1% пацієнток з надмірною масою тіла і у 18,0% здорових жінок (p=0,001): клінічна тривога – 32,2% і 10,0% відповідно (p=0,006), субклінічна тривога – 47,8% і 8% випадків (p=0,043), клінічна депресія – 20,0% і була відсутня в групі контролю, субклінічна депресія – 54,4% і 4,4% відповідно (p=0,05).

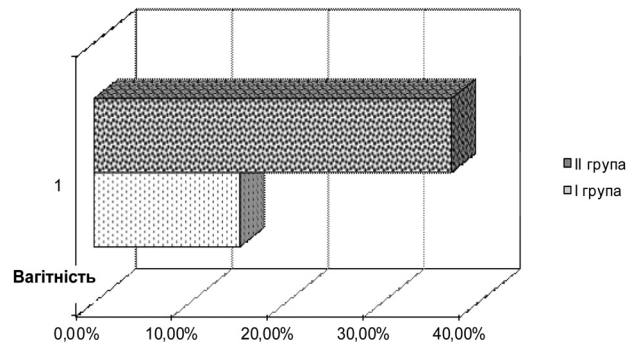
Ураховуючи отримані дані, для успішного зменшення маси тіла та зміни харчової поведінки нашим пацієнткам запропонована помірна гіпокалорійна дієта, двічі на тиждень колективні зустрічі з психотерапевтом, – для подолання порушень мотиваційної сфери та зміни порушеної харчової потреби на більш раціональну. Також нами було запропоновано відвідування індивідуально розробленої фітнес-програми для ефективного зниження надлишкової маси тіла з обов'язковим відвідуванням басейну тричі на тиждень тривалістю до 2 год.

Метою базисної терапії була зміна способу життя із включенням раціональної харчової поведінки, адекватної рухової активності й корекції психоемоційної сфери.

У даному дослідженні для корекції метаболічних, гормональних і пов'язаних з ними репродуктивних порушень до традиційної терапії включали препарат периферійної дії – сибутрамін, а також анскіолітичний препарат для нормалізації психоемоційних розладів, які часто є пусковим механізмом накопичення надлишкової маси тіла. Тривалість лікувального комплексу складала від 3 до 6 міс.

Отже нам вдалося ефективно зменшити масу тіла у середньому на 11,8 кг. Втримати масу тіла вдалося всім пацієнткам, які виконували запропоновані рекомендації, з дослідження вибули 17 жінок, які порушили умови запропонованого комплексного лікування.

У результаті проведеного лікування спостерігалась позитивна динаміка антропометричних показників. Ми отримали зменшення маси тіла у пацієнток, яка в середньому становила 11,8±2,4 кг, що відповідало 12,8%. Зазначена динаміка маси тіла відобразилась на таких показниках, як ІМТ, ОТ, ОС. У середньому по групі ІМТ зменшився із 31,6±1,63 до 27,9±1,14 кг/м², що відповідало втраті маси тіла на 13,9% в порівнянні із початковим рівнем. Зменшення ОТ було відзначено у всіх пацієнтів і в середньому по групі склало 10,2±3,2, ОС – 6,6±4,2, що свідчило про зменшення кількості вісцеральної жирової тканини.



Мал. 4. Ефективність проведеного лікування в жінок із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла

Ми встановили статистично достовірне зменшення рівня ХС ЛПВЩ, що, безумовно, є додатковим позитивним результатом запропонованої терапії, а також була тенденція до покращання ліпідних показників, що зумовлено механізмом дії хітозану на всмоктування жирів їжі.

У результаті проведеного лікування знизився рівень глікемії натще, показник НОМА зменшився в 1,3 разу (p=0,044). Відзначалася нормалізація ліпідного спектра крові: зниження рівня ЗХ (p=0,005), ТГ (p=0,032), підвищення ЛПВЩ (табл. 3), настання вагітності (37,2% проти 15,2%) (мал. 4), а також збільшення частоти обмежувального типу харчової поведінки у 54,4% жінок (p=0,002), нормалізації емоційно-особистісних розладів.

Таким чином, комплекс лікувальних заходів дозволив у більшості випадків ефективно зменшити масу тіла, нормалізувати гормональний статус і поліпшити метаболічні процеси, знизити частоту порушень менструальної та репродуктивної функції, відкоригувати харчову поведінку й поліпшити стан психоемоційної сфери.

ВИСНОВКИ

Клінічна симптоматика у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла характеризується ожирінням, розладами сну, зниженням мотивацій, неврологічними симптомами та порушеннями вуглеводного обміну. Частота порушень менструальної функції у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла становить – 71,0% (олігоменорея – 41,0%; дисфункціональні маткові кровотечі – 16,0% і вторинна аменорея – 14,0%). Серед основних варіантів оваріальних порушень в 53,0% випадків зустрічається синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і в 47,0% – дисфункція яєчників, з них в 52,0% жінок зустрічається первинне і в 48,0% – вторинне безпліддя. Зміни ендокринологічного статусу у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла мають такі особливості: при усіх варіантах порушень оваріальної функції відзначено прогестеронову недостатність, а зниження концентрації естрадіолу характерно для пацієнток із СПКЯ та з гіпофункцією яєчників; при СПКЯ частота виявлення гіперпролактинемії максимальна; найменші середні концентрації пролактину реєструються при гіпофункції яєчників; співвідношення лютеїнізувального (ЛГ) та фолікулостимулювального гормонів (ФСГ) при СПКЯ найбільш показово в умовах нормопрولاктинемії та досягає «класичних» значень (>2) лише в 17,4% хворих, а в основному (в 73,9%) реєструється ЛГ/ФСГ>1; при оваріальній недостатності характерними є низькі значення ЛГ і ФСГ. Дигормональні порушення у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла характеризуються наступними моментами: статистично значуще підвищення середнього рівня пролактину та зниження концентрації прогестерону; частота виявлення гіпер-

пролактинемії при СПКЯ становить 53,0%, а при дисфункції яєчників – 43,0%; підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ ($p=0,01$; $F=32,4$; $R=0,6$) у жінок з СПКЯ визначається передусім зниженням рівня ФСГ; у жінок зі збереженим менструальним циклом відзначається підвищення рівня естрадіолу у другій фазі циклу при одночасному зниженні вмісту прогестерону. У жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла відзначена пряма лінійна кореляція сильного ступеня між масою тіла та рівнями ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ, зростання показників лептину, інсуліну, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин- α виявлені підвищені показники ЛПНЩ в 1,2 разу, ТГ у 1,7 разу, ЗХ у 1,4 разу і в 1,4 разу нижчий показник ЛПВЩ, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів сприяє достовірному зниженню показників лептину, інсуліну, греліну, інтерлейкіну-6, ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ та підвищенню показника ЛПВЩ. Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із безпліддям при надлишкової масі тіла підтверджена нормалізацією функції яєчників і метаболічних процесів, зниженням частоти порушень менструальної та репродуктивної функції, позитивній корекції харчової поведінки й покращанням стану психоемоційної сфери, що зумовило нормалізацію менструального циклу і настання вагітності (37,2% проти 15,2%).

Практичні рекомендації: алгоритм ведення і лікування пацієнток з безпліддям при надлишкової масі тіла повинен складатися з кількох етапів:

I етап: комплексне клініко-лабораторне обстеження з оцінюванням типів харчової поведінки та виявленням емоційно-особистісних розладів для встановлення причини прогресування збільшення маси тіла.

II етап: обов'язкове включення до лікувального процесу зміни способу життя (гіпокалорійна дієта) рухова активність. Рекомендується включення до складу комплексної терапії препарату периферійної дії – сибутраміну, а також анскіолітичного препарату (адаптол) для нормалізації психоемоційних розладів.

III етап: адекватна підготовка подружньої пари до реалізації програм допоміжних репродуктивних технологій, з вибором оптимальної програми контрольованої стимуляції яєчників та підтримкою лютеїнової фази менструального циклу з ранніх термінів вагітності.

Особенности подготовки и проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и избыточной массой тела Ю.Ф. Чернописская

Робота посвящена повышению частоты наступления беременности на основании разработки и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с использованием усовершенствованной программы контролируемой стимуляции яичников у женщин с ановуляторным бесплодием и избыточной массой тела. Расширены данные о роли избыточной массы тела в развитии нарушений репродуктивной функции. Уточнены сравнительные аспекты нарушений эндокринологического статуса и овариальной функции у женщин с бесплодием при избыточной массе тела.

Усовершенствованный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий способствует достоверному снижению показателей лептина, инсулина, грелина, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-6, липопротеидов низкой плотности, общих липидов, триглицеридов, общего холестерина и повышению показателя липопротеидов высокой плотности. Эффективность предложенного нами комплекса диагностических и лечебных мероприятий у женщин с бесплодием при избыточной массе тела подтверждена нормализацией функции яичников, уменьшением проявлений аутоиммунных реакций, что обусловило нормализацию менструального цикла, наступление беременности (37,2% против 15,2%).

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие, избыточная масса тела, эндокринный и липидный гомеостаз, психоэмоциональное состояние, маркеры овариального резерва, медикаментозная коррекция.

Peculiarities of preparation and conduct of assisted reproductive technology cycles in infertile women with excess body weight Yu.F. Chernopyska

The paper provides a deeper insight into the role of excess body weight in the development of reproductive disorders. It dwells on the comparative aspects of endocrine and ovarian disorders in infertile women with excess body weight.

The paper proves the efficiency of the developed comprehensive preparation to controlled ovarian stimulation following a detailed analysis and forecasting of the likely results, taking into consideration the endocrine and lipid metabolism aspects. The above approach resulted in an increased frequency of pregnancies with a reduced economic load on the patients with anovulatory infertility and excess body weight.

Key words: anovulatory infertility, excess body weight, endocrine and lipid homeostasis, psycho-emotional condition, ovarian reserve markers, medical correction.

Сведения об авторе

Чернописская Юлия Федотовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Juliet-2006@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фортуна И.О. Репродуктивное здоровье женщины с гипоталамическим синдромом / И.О. Фортуна // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 129–132.
2. Овчар І.В. Роль жирової тканини в розвитку метаболічних порушень у жінок з безплідністю на тлі ожиріння / І.В. Овчар // Науково-практичний журнал «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології». Тернопіль. – 2011. – № 1. – С. 135–138.
3. Вороненко Н.Ю. Стан репродуктив-

ної системи при метаболічному синдромі / Н.Ю. Вороненко // Здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (54). – С. 136–139.

4. Вдовиченко Ю.П. Можливості гормональної контрацепції у жінок з метаболічним синдромом / Вдовиченко Ю.П., Вороненко Н.Ю. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2010. – № 3 (439). – С. 75–77.

5. Balen AH. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? / Balen AH,

Dresner M, Scott EM, Drife JO. // BMJ. – 2006. – № 332. – P. 434–435.

6. Barber TM. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome / Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S, McCarthy MI // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – P. 999–1004.

7. Diamanti-Kandarakis E. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of

634 women with PCOS / Diamanti-Kandarakis E, Panidis D // Clin Endocrinol. 2007. – № 67. – P. 735–742.

8. Kuchenbecker WK. The subcutaneous abdominal fat and not the intra-abdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility / Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JH, Slart RH, van der Jagt EJ, Kobold AC, Wolfenbutter BH, Land JA, Hoek A // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – P. 2107–2112.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014