

ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И ИХ ИСХОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

О.В. Шестакова¹, А.А. Николаева², Ф.К. Тетелютина¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

²ООО Центр репродуктивного здоровья, Ижевск, Россия

THE IMPACT OF ENDOCRINE INFERTILITY ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH AND THEIR OUTCOMES OF IN VITRO FERTILIZATION

O.V. Shestakova¹, A.A. Nikolaeva², F.K. Tetelyutina¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

²ООО Center for Reproductive Health, Izhevsk, Russia

Актуальность. Бесплодие, оставаясь одной из наиболее острых проблем репродуктивного здоровья, привлекает внимание специалистов уже несколько десятилетий.

Цель исследования. Определить ключевые факторы, влияющие на вероятность наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения и успешного доношенного родоразрешения у женщин с эндокринным фактором бесплодия.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования обследовано 80 женщин в возрасте от 26 до 35 лет. Основная группа включала 42 женщины с эндокринными нарушениями, связанными с отсутствием овуляции, и группа сравнения – 38 женщин, которые не имели проблем с зачатием и обратились в связи с прегравидарной подготовкой. Обследование пациенток проводили по единой схеме, включающей анализ жалоб, анамнеза и клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Для анализа полученной информации использовались программные пакеты Microsoft Excel XP и Statistica 6.0. Оценка статистической значимости различий между средними значениями производилась посредством параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты. Возраст пациенток обеих групп колебался от 26 до 35 лет. Средний возраст пациенток 32,1 (1,4) года. Все исследуемые пациентки, независимо от группы, работали, каждая вторая имела высшее образование. Продолжительность бесплодия более 10 лет встречалась у каждой пятой – у 8 (19,04%). Снижение овариального резерва было у 10 (2,3%) женщин основной группы, которые имели в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем. Высокая частота ранних репродуктивных потерь на сроке беременности 6–8 недель – у 10 (23,8%) женщин основной группы. Среди экстрагенитальных заболеваний лидировала проблема с избыточной массой тела и ожирением. Пациенткам (n=42) основной группы была проведена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Положительный результат лечения бесплодия методом ЭКО был у 32 женщин, что составляет 76%. Беременность закончилась срочными родами у 24 (75%) пациенток с эндокринным фактором бесплодия.

Выводы. Ключевыми предикторами успеха программ ВРТ являются: возраст пациентки от 25 до 30 лет, индекс массы тела (ИМТ) 18,5 – 24,9 кг/м². Снижение показателей эстрадиола и антимюллерова гормона свидетельствует о снижении овариального резерва и помогает предсказать реакцию яичников на стимуляцию гонадотропинами, но не является предиктором беременности. Полученные данные подчеркивают необходимость более раннего выявления эндокринной патологии.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, эндокринное бесплодие.

Relevance. Infertility, remaining one of the most acute reproductive health problems, has been attracting the attention of specialists for several decades.

The purpose of the study. To identify the key factors influencing the probability of pregnancy in the in vitro fertilization program and successful full-term delivery in women with endocrine factor infertility.

Materials and methods. A prospective study examined 80 women aged 26 to 35 years. The main group included 42 women with endocrine disorders related to the lack of ovulation, and the comparison group included 38 women who had no problems with conception and applied for pre-pregnancy training. The examination of the patients was carried out according to a single scheme, including the analysis of complaints, medical history and underwent clinical, laboratory and instrumental examination in accordance with the Order of the Ministry

of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No. 803n "On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use." Microsoft Excel XP and Statistica 6.0 software packages were used to analyze the information received. The statistical significance of the differences between the averages was assessed using the Student's parametric t-test.

Results. The age of the patients in both groups ranged from 26 to 35 years. The average age of the patients was 32.1 (1.4) years. All the studied patients, regardless of the group, worked, and every second had a higher education. Infertility duration of more than 10 years occurred in every fifth (8(19.04%)). A decrease in the ovarian reserve of the main group in (10(2.3%)) women who had a history of sexually transmitted infections. High frequency of early reproductive losses at 6-8 weeks of pregnancy in 10 (23.8%) women of the main group. Among extragenital diseases, the leading problem is overweight and obesity. Patients (n=42) of the main group underwent an in vitro fertilization (IVF) program. 32 women had a positive result of IVF infertility treatment, which is 76%. Pregnancy ended with an emergency delivery in 24 (75%) patients with endocrine factor infertility.

Conclusions. The key predictors of the success of ART programs are: the age of the patient is from 25 to 30 years. Body mass index (BMI) is 18,5 – 24,9 kg/m². Decreased levels of estradiol and anti-Muller hormone indicate a decrease in ovarian reserve, and help predict the ovarian response to gonadotropin stimulation, but is not a predictor of pregnancy. The data obtained emphasize the need for earlier detection of endocrine pathology.

Keywords: *infertility, in vitro fertilization, endocrine infertility.*

Актуальность. Проблема бесплодия не теряет своей актуальности и остается одной из ключевых в области репродуктивной медицины на протяжении многих лет. С проблемой зачатия доводится встречаться 15–18% семейных пар, поэтому ВОЗ считает эту проблему и медицинской, и социальной [1]. Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий классифицирует бесплодие как заболевание, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению [2]. По мнению Литвиновой Е.В. и других (2024), масштабы распространения бесплодия позволяют рассматривать его как глобальную проблему общественного здравоохранения [3].

Несмотря на новые научные достижения в репродукции и широкое внедрение ее во вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), суммарная эффективность ВРТ в среднем не превышает 35,5% [4].

Цель исследования. Определить ключевые факторы, влияющие на вероятность наступления беременности в программе экстракорпорального оплодотворения и успешного доношенного родоразрешения у женщин с эндокринным фактором бесплодия.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования обследовано 80 женщин в возрасте от 26 до 35 лет. Основная группа включала 42 женщины с эндокринными нарушениями, связанными с отсутствием овуляции, группа сравнения – 38 женщин, которые не имели проблем с зачатием и обратились в связи с прегравидарной подготовкой.

Обследование пациенток проводили по единой схеме, включающей анализ жалоб, анамнеза и клинично-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Основные параметры, которые выбрали для анализа: снижение показателей прогестерона во вторую фазу менструального цикла, метод лечения ЭКО в группе сравнения и акушерские исходы.

Первичные сведения были собраны, проанализированы и систематизированы, выполнена статистическая обработка данных с применением параметрических и непараметрических статистических критериев. Для анализа полученной информации использовались программные пакеты Microsoft Excel XP и Statistica 6.0. Оценка статистической значимости различий между средними значениями производилась посредством параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты. Возраст пациенток обеих групп колебался от 26 до 35 лет. Средний возраст пациенток – 32,1 (1,4) года.

Все исследуемые пациентки, независимо от группы, работали, каждая вторая имела высшее образование.

Следует отметить высокую сексуальную активность. Ранний сексуальный опыт (с подросткового возраста) был у каждой пятой пациентки – у 8 (19%) в основной группе, и у каждой четвертой – у 10 (26%) – в группе сравнения.

Следует отметить, что пациентки с ранним началом половой жизни чаще имели в анамнезе инфекции, передающиеся половым путём (ИППП). При углубленной оценке анамнеза у 8 (19,5%) женщин основной группы выявлены инфекции, передающиеся половым путем, в воз-

расте до 21 года, у 4 (9,5%) – с 22 лет до 30 лет; в группе сравнения – у 2 (5,2%) и у 4 (10,5%) соответственно. В основной группе хламидиоз был у 6 (14,2%), трихомониаз – у 4 (9,5%), микоплазма гениталиум – у 2 (4,7%), в группе сравнения соответственно хламидиоз – у 2 (5,2%), трихомониаз – у 2 (5,2%), микоплазма гениталиум – 2 (5,2%). Установлено, что абсолютное снижение овариального резерва основной группы было у 10 (2,3%) женщин, которые имели в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем. Результаты нашего исследования согласуются с данными Адамян Л.В. (2023 г.), что подобные инфекции провоцируют изменения, приводящие к снижению чувствительности рецепторов к гонадотропинам и в результате приводят к снижению фертильности [6]. По мнению В.Е. Радзинского (2017 г.), при указанной патологии наблюдается нарушение рецептивности эндометрия к гормонам, что нарушает процессы имплантации эмбриона и его дальнейшего развития [7].

У женщин основной группы снижено число нежелательных беременностей – 3 (7,1%), таких было 5 (13,1%) из группы сравнения, которые закончились медицинским абортom.

Особо следует уделить внимание высокой частоте – 10 (23,8%) женщин, ранних репродуктивных потерь на сроке беременности 6–8 недель. И ведущей была неразвивающаяся беременность – у 6 (60%) и самопроизвольный выкидыш – 4 (40%). По гистологическому заключению абортуса причиной неразвивающейся беременности были искаженная фолликулиновая стадия со сниженным эстрогенным стимулом и, следовательно, гестагенным, сопровождающаяся неполноценной гравидарной перестройкой эндометрия, недостаточностью децидуализации, гипоплазией эндометрия, эндокринными нарушениями.

Время безуспешных попыток зачатия до 5 лет при регулярной половой жизни без контрацепции отмечено у 27 (64,2%) пациенток основной группы. Отсутствие беременности в течение 6–9 лет – у 7 (16,6%). Продолжительность бесплодия более 10 лет встречалось у каждой пятой – 8 (19,04%).

Среди гинекологических заболеваний у женщин основной группы лидировали эндокринные нарушения менструальной функции. Каждая четвертая – 10 (23,8%) пациенток – указала на раннее менархе, у 5 (11,9%) – менархе в 17 лет.

Нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи выявлено в группе наблюдения – у 8 (19,4%), в группе сравнения – у 2 (5,2 %); по типу олигоаменореи – у 18 (42,8%), в группе сравнения – у 2 (5,2 %); дисменореи – у 12 (28,5%) и у 20 (52,6%) соответственно.

У всех женщин основной группы (100%) выявлено снижение уровня прогестерона.

Прогестерон менее 10 нг/мл и ановуляторные циклы (проводилась фолликулометрия в нескольких циклах) характерны для 20 (47,6%) пациенток, прогестерон менее 30 нг/мл в трех последовательных циклах – 22 (52,3%), что является недостаточностью лютеиновой фазы.

По анализу критериев постановки диагноза синдрома поликистозных яичников (ановуляция, УЗИ-признаки поликистозной структуры яичников по данным УЗИ, гиперандрогения (клиническая или биохимическая)) выявлен у 15 (35,7%) из основной группы.

При углубленном исследовании на втором месте был генитальный эндометриоз, встречается у каждой пятой – 9 (21,4%), в группе сравнения – 11 (28,9%).

У каждой третьей – 12 (28,5%) и пятой женщины – 7 (18,4%) диагностирована интерстициальная миома матки методом ультразвукового исследования.

Учитывая, что в патогенезе дисгормональных заболеваний молочных желез (ДДМЖ) имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани молочной железы. Чаще при эндокринном бесплодии – 17 (40%) против 11 (28,9%) – в группе сравнения выявлялись ДДМЖ.

Полипы эндометрия были в анамнезе в группе наблюдения у 7 (16,6%), в группе сравнения – у 3 (7,8%).

Овариальный резерв оценивали по уровню фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и антимюлерова гормона (АМГ) в сыворотке крови.

Следует отметить высокий уровень АМГ – более 10 нг/мл диагностирован в основной группе только у 10 (16,6%) женщин, у каждой третьей – у 10 (23,8%) – показатель АМГ был ниже 1,2 нг/мл. В группе сравнения не выявлено снижение уровня АМГ.

Повышение уровня в группе наблюдения ФСГ 10–24 мМЕ/мл – у 6 (14,2%), в группе сравнения не выявлено. У каждой шестой в группе наблюдения ФСГ повышен – 25 мМЕ/мл и более – у 7 (16,6%), в группе сравнения не выявлен. У каждой второй снижен показатель эстрадиола менее

30 пг/мл (21 (50,0%)), у пациенток группы сравнения концентрация указанных гормонов в сыворотке крови соответствовала физиологическим показателям.

У 7 (16,6%) пациентов основной группы установлена преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) в возрасте менее 40 лет, повышение уровня ФСГ более 25 МЕ/мл, подтвержденное двумя тестами, с интервалом 4–6 недель.

Среди экстрагенитальных заболеваний лидирует проблема с избыточной массой тела и ожирением. Установлена высокая частота с избыточной массой тела и ожирения – 20 (47,7%) в основной группе и 12 (32,0%) в группе сравнения. С нормальной массой тела были 22 (52,3%) женщины в основной группе и 26 (68,0%) – в группе сравнения.

Пациенткам (n=42) основной группы проведена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) со средней дозой гонадотропинов 1917 МЕ, количество дней стимуляции – 10 (2,1). Положительный результат лечения бесплодия методом ЭКО был у 32 женщин, что составляет 76%. Беременность закончилась срочными родами у 24 (75%) пациенток с эндокринным фактором бесплодия.

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений во время беременности и соматических заболеваний: гестационный сахарный диабет – у 8 (33%), латентная железодефицитная анемия – у 20 (83,3%), гестационная артериальная гипертензия – у 4 (16,6%), гестационный пиелонефрит – у 3 (12,5%), вагиниты, цервициты – у 18 (75%), угроза прерывания беременности – у 24 (100%), угроза преждевременных родов – у 10 (29,4%), истмико-цервикальная недостаточность, всем введен акушерский пессарий – у 4 (16,6%), маловодие – у 6 (25%), фетоплацентарная недостаточность – у 8 (33,3%), отеки беременной – у 7 (29%). Беременность закончилась преждевременными родами на сроке 34 недели – у одной (4,1%) пациентки. Роды через естественные родовые пути – у 18 (75%), роды путем операции кесарево сечение – у 6 (25%).

Поздний выкидыш – 1 (4,7%), на сроке 16 недель, произошел из 32 положительных результатов после программы ЭКО, по гистологическому заключению причиной прерывания беременности по гистологии была гематогенная инфекция.

Неразвивающаяся беременность на сроке 6–8 недель была у 2 (6,2%) пациенток, с проведением выскабливания полости матки в стационаре.

Беременность не наступила у 10 (23,8%) женщин в основной группе, им предложен перенос киоэмбриона – 6 (25%).

Частота родов в срок в группе наблюдения составила 57%, тогда как в группе сравнения – 94,7%. Общая эффективность наступления беременности – 76% против 100% соответственно.

В гистологических заключениях причиной потерь беременности указаны недостаточность децидуализации, гипоплазия эндометрия, эндокринные нарушения.

Акушерский анамнез: у женщин с предыдущей беременностью был более высокий коэффициент живорождения. Сопутствующие гинекологические и эндокринные заболевания – эндометриоз, миома матки, хронические воспалительные заболевания снижают фертильность женщины. Перенесенные оперативные вмешательства – тубэктомии, операции на яичниках значительно снижают овариальный резерв и снижают качество ооцитов.

Длительность бесплодия – самый высокий коэффициент живорождения можно ожидать через год, за которым следует постепенное снижение до 5 лет, с последующим дальнейшим снижением.

Выводы. Ключевыми предикторами успеха программ ВРТ являются: возраст пациентки – самый высокий коэффициент живорождения наблюдается у женщин в возрасте от 25–30 лет, индекс массы тела – наибольшие шансы на успех наблюдались в диапазоне ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м², состояние менструальной функции – нерегулярные менструальные функции снижают вероятность наступления беременности. Гормональный профиль (ФСГ, АМГ, эстрадиол): снижение АМГ и эстрадиола и повышение ФСГ говорят о снижении овариального резерва, помогают предсказать реакцию яичников на стимуляцию гонадотропинами, но не являются предиктором беременности. Полученные данные подчеркивают необходимость более раннего выявления эндокринной патологии и оптимизации подходов к подготовке таких пациенток к программам ЭКО, включая коррекцию метаболических нарушений и гормонального дисбаланса.

Литература/References

1. Ланцбург М.Е., Крысанова Т.В., Соловьева Е.В. Исследования психосоматических аспектов гинекологических и андрологических заболеваний и бесплодия: обзор современных зарубежных исследований // Современная зарубежная психология, 2016. Т. 5, № 2. – С. 67–77.

2. Литвинова Е.В., Носкова О.В. Бесплодие – глобальная медико-социальная проблема мирового сообщества // *Мать и Дитя в Кузбассе*, 2024, № 3(98). – С. 26–32.
3. Савостина Г.В., Перминова С.Г., Тимофеева А.В., Веюкова М.А. Современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Доктор.Ру*. 2021, № 20(8). С. 12–18.
4. Laxmi Shingshetty, Natalie J. Cameron, David J. McLernon, Siladitya Bhattacharya «Предикторы успеха экстракорпорального оплодотворения» – перевод обзорной статьи из журнала *Fertility and Sterility*; оригинал: Shingshetty L. et al. Predictors of success after in vitro fertilization // *Fertility and Sterility*. – 2024, Т. 121, № 5. – С. 742–751. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.003.
5. Адамян Л.В. Сибирская Е.В., Шарков С.М. Пивазян Л.Г., Шаповаленко Р.А., Закарян А.А. Влияние инфекций, передающихся половым путём, на репродуктивное здоровье девочек-подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(5) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-376-382>
6. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(5): 69-74. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74