

ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА РІВЕНЬ ГОРМОНІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЖІНОК В УМОВАХ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

Проф. Н. В. АВРАМЕНКО¹, канд. мед. наук О. В. КАБАЧЕНКО¹,
проф. Д. Є. БАРКОВСЬКИЙ¹, канд. біол. наук В. В. КОПІЙКА²

¹ Запорізький державний медичний університет,

² Запорізький національний університет, Україна

Проаналізовано дані загальноклінічних, біохімічних, гормональних показників крові, ультрасонографії у жінок, які перебувають на програмі екстракорпорального запліднення за коротким протоколом. Установлено, що у жінок із ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників спостерігається достовірне збільшення вмісту лейкоцитів за рахунок сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів, удвічі – прогестерону та естрадіолу. Підкреслено доцільність визначення таких показників для своєчасної корекції програми стимуляції овуляції і комплексної профілактики розвитку зазначеного синдрому.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників, периферична кров, лейкограма, біохімічні показники, гормони.

Упровадження в клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій кардинально змінило можливості у подоланні чинників безплідного шлюбу. Однак застосування методу контрольованої стимуляції яєчників як лікування безпліддя може ускладнитися розвитком синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [1–3], який характеризується широким спектром клінічних та лабораторних проявів [3, 4]. За даними ряду авторів [2, 5, 6], частота СГЯ варіює у межах 0,5–14,0% від кількості осіб, що проходять стимуляцію овуляції; тяжка форма трапляється з частотою 0,2–2,0% [7–9]. На сьогоднішній день етіологія цього синдрому невідома, як і не існує абсолютно достовірного фактора його розвитку. СГЯ може діагностуватися при 3–4 фолікулах, але не розвиватися й при понад 20 [10–13].

СГЯ виявляється протягом перших семи днів після пункції фолікулів і асоціюється з введенням препаратів, що стимулюють їхній ріст і дозрівання [1]. Предиктором розвитку синдрому є аномальне підвищення концентрацій статевих стероїдних гормонів у плазмі крові через введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), на фоні чого порушуються основні функції різних систем організму [10, 14, 15]. Головною причиною СГЯ вважають феномен «підвищеної судинної проникності», пусковий фактор якого призводить до трансудації рідини, поки що він невідомий [16].

На сьогодні немає як чітко визначеного клінічного прогностичного фактору розвитку СГЯ, так і найбільш раннього лабораторного критерію його виявлення.

Мета роботи – аналіз загальноклінічних, біохімічних, гормональних показників крові, а також

даних ультразвукового дослідження (УЗД) жінок у програмі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) за коротким протоколом для своєчасної, індивідуальної, адекватної корекції протоколу ЕКЗ і комплексної профілактики розвитку СГЯ.

Нами було обстежено 59 жінок віком від 20 до 45 років, яким проводилася контрольована гормональна стимуляція яєчників за коротким протоколом. Пацієток було поділено на дві рандомізовані групи. Критерієм розподілу на групи була кількість фолікулів, що розвинулися внаслідок стимуляції суперовуляції: основну групу становили 17 жінок, у яких отримано понад 10 фолікулів, що є фактором ризику розвитку СГЯ, контрольну – 42 жінки з меншою кількістю фолікулів.

У ході дослідження було використано анамнестичний метод, клініко-біохімічне обстеження: у периферичній венозній крові, отриманій відразу після пункції фолікулів, аналізувалися лейкоцитарна формула, фагоцитарна активність нейтрофілів, цитоморфометричні дослідження лімфоцитів і реакція бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) на автоматичному гематологічному аналізаторі АВХ Micros 60 (Hobira АВХ, Франція), УЗД. Для оцінки загального стану жінок визначали функціональну активність печінки, підшлункової залози, нирок, вміст електролітів, загальну запальну реакцію за допомогою біохімічних показників сироватки крові (рівень глюкози, С-реактивний білок, загальний білок, альбумін, білірубін, лужна фосфатаза, γ-глутамілтрансфераза, лактатдегідрогеназа, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, K⁺, Na⁺), дослідження виконувалося на автоматичному аналізаторі Vitalab Flexor E (Нідерланди). Гормональне обстеження (пролактин, ФСГ, ЛГ, прогестерон,

естрадіол, кортизол, ДГЕА-С) проводилося на 2–3-й день менструального циклу на автоматичному аналізаторі ELECSYS 2010 та реагентах компанії Roche (Швейцарія).

Для статистичної обробки результатів використовувалася програма StatSoft STATISTICA 10.0.1011,0 Russian. Дані в тексті й таблицях подано у вигляді Me (25;75), де Me – медіана, 25 і 75 – інтерквартильний розмах, тобто від 25-го до 75-го процентиля. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непараметричні методи варіаційної статистики – критерій Манна – Уїтні (показник U). Статистична значущість відмінностей оцінювалася при $p \leq 0,05$ [10].

Основну групу дослідження становили жінки віком від 22 до 34 років (середній вік – $29,60 \pm 1,28$ року). До контрольної групи увійшли пацієнтки віком від 23 до 42 років, у середньому вік обстежених без ризику розвитку СГЯ був достовірно старший – $34,20 \pm 2,21$ року ($< 0,05$), 56% обстежених були у віці старше 35 років.

При аналізі росто-вагових параметрів нами не виявлено достовірної залежності розвитку СГЯ від маси тіла пацієнтки. Індекс маса/зріст у жінок із ризиком розвитку СГЯ дорівнював $22,02 \pm 0,98$ проти $23,48 \pm 1,13$ у контролі ($p < 0,05$).

Екстрагенітальна патологія була представлена різними захворюваннями з однаковою поширеністю.

Гінекологічний анамнез у всіх жінок був обтяжений переважно хронічними сальпінгоофоритами (СООФ), причому частіше в основній групі – 8 (53,33%) випадків, рідше – 12 (48,00%) випадків у контрольній групі, але у двох пацієнток контрольної групи запальний процес у придатках виявився ускладненим двостороннім гідросальпінксом, в однієї – одностороннім піосальпінксом. Патологія ендометрію у вигляді хронічного ендометриту, поліпу більше ніж у двічі частіше відзначена в контрольній групі – 4 (16,00%) проти 1 (6,67%) в основній групі. Лейоміома матки, генітальний ендометріоз в обох групах діагностовано приблизно з однаковою частотою: 13,33 і 6,67% відповідно в основній групі і по 8% – у контрольній. У групі ризику розвитку СГЯ в 2 рази частіше діагностувався синдром склерокістозних яєчників (ССКЯ) – 26,67% (4 жінки) проти 12,00% (3 жінки) у контрольній групі. Серед ендокринної патології у жінок основної групи виявлено гіперпролактинемію – у 20% випадків, гіпотиреоз – в однієї жінки, а в контрольній групі – гіперпролактинемію в 16,00% спостережень, гіпогонадотропний гіпогонадізм – в однієї пацієнтки.

Аналіз репродуктивної функції свідчить, що в основній групі на первинне безпліддя страждали 75% жінок, на вторинне – 25%, в групі контролю – 60 і 40% відповідно. Більша частота первинного безпліддя у жінок групи ризику розвитку СГЯ може бути зумовлена гормональним фактором, зокрема ССКЯ, гіперпролактинемією. Навпаки, висока частота вторинного безпліддя

Таблиця 1

Рівень гормонів периферичної крові в обстежених жінок після пункції фолікулів

Показник	Основна група	Контрольна група
Пролактин, мкМЕ/мл	1104,50 (300,40; 1182,90)	599,90 (317,00; 931,70)
ФСГ, МЕ/л	5,39 (3,33; 6,00)	6,43 (4,98; 8,70)
ЛГ, МЕ/л	1,24 (0,79; 4,19)	1,57 (0,99; 3,19)
Прогестерон, нмоль/л	37,40 * (28,00; 59,50)	11,20 (6,21; 24,40)
Естрадіол, пмоль/л	4514,00 (2933,00; 6831,00)	2076,00 (1233,00; 3800,00)
Кортизол, нмоль/л	331,00 (299,00; 394,00)	315,80 (297,70; 391,00)
ДНЕА-S, мкмоль/л	7,10 (5,70; 7,30)	7,20 (5,80; 8,10)

* $p \leq 0,05$, показник статистично значуще відрізняється від даних контрольної групи. Те саме в табл. 2, 3.

у групі контролю може бути наслідком хронічного запального процесу внутрішніх статевих органів.

Із усього контингенту обстежених лише одна жінка мала дитину. Кількість абортів була однаковою в обох групах.

Гормональне обстеження виявило гіперпролактинемію у всіх жінок, проте в основній групі показник пролактину був достовірно вищий ($854,00 \pm 28,35$ мкМЕ/мл), ніж у контрольній ($665,00 \pm 34,54$ мкМЕ/мл). На тлі проведення стимуляції овуляції у жінок основної групи відзначалося достовірне збільшення концентрації естрадіолу в 2 рази ($7531,00 \pm 98,34$ пг/мл, $p < 0,05$) і прогестерону ($62,55 \pm 13,02$ нмоль/л, $p < 0,05$) порівняно з контролем ($3189,24 \pm 101,23$ пг/мл і $20,01 \pm 1,18$ нмоль/л) (табл. 1).

При порівняльному аналізі даних гормонального обстеження з даними УЗД-моніторингу параметрів фолікулів і ендометрію виявлено, що при достовірно більш високій концентрації естрадіолу в основній групі середні значення розмірів фолікула і товщини ендометрію дещо відстають від показників хворих контрольної групи (рис. 1, 2). Але у день тригера середній діаметр фолікула у пацієнток основної групи перевищує такий у жінок контрольної (рис. 2). Визначення фолікуло-ендометріального індексу (відношення діаметра фолікула до товщини ендометрію) свідчить про перевищення його у групі ризику СГЯ, максимально виражене у день тригера. Збільшення фолікуло-ендометріального індексу свідчить про десинхронізацію дозрівання ендометрію, тобто його недостатню відповідь на програму контрольованої стимуляції яєчників у жінок із ризиком розвитку СГЯ (рис. 3).

В основній групі середня кількість отриманих у програмі контрольованої стимуляції фолікулів – 23,7, а в контролі втричі менша – 7,

Таблиця 2

Лейкоцитарна формула крові в обстежених жінок після пункції фолікулів

Показник	Основна група	Контрольна група
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	9,05* (8,75; 11,00)	7,35 (6,25; 8,30)
Еозинофіли %	0,43 (0,00; 1,50)	1,00 (0,50; 1,50)
$\times 10^9/\text{л}$	0,09 (0,00; 0,13)	0,07 (0,03; 0,10)
Паличко-ядерні нейтрофіли %	2,40 (1,80; 3,50)	3,00 (2,00; 4,50)
$\times 10^9/\text{л}$	0,20 (0,17; 0,31)	0,24 (0,17; 0,34)
Сегментоядерні нейтрофіли %	60,90 (58,40; 63,80)	58,80 (53,50; 63,70)
$\times 10^9/\text{л}$	6,41* (5,14; 7,02)	4,36 (3,61; 5,03)
Моноцити %	6,40 (5,40; 6,70)	5,50 (4,50; 6,60)
$\times 10^9/\text{л}$	0,67* (0,48; 0,74;)	0,41 (0,31; 0,54)
Лімфоцити %	29,70 (24,30; 32,80)	33,00 (25,40; 36,70)
$\times 10^9/\text{л}$	2,67 (2,16; 3,34)	2,10 (1,60; 3,06)

Товщина ендометрію, мм

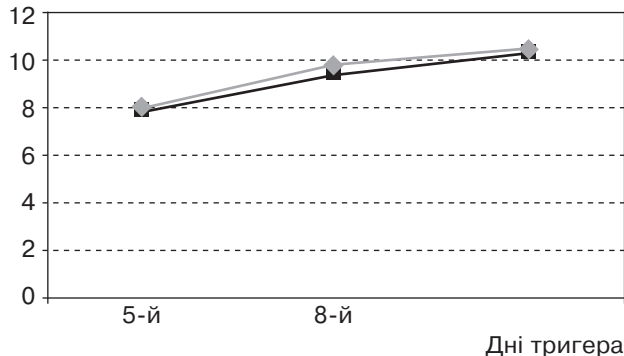


Рис. 1. Динаміка товщини ендометрію (мм) на фоні контрольованої стимуляції яєчників за коротким протоколом: —◆— контрольна група; —■— основна група. Те саме на рис. 2, 3

Діаметр фолікула, мм

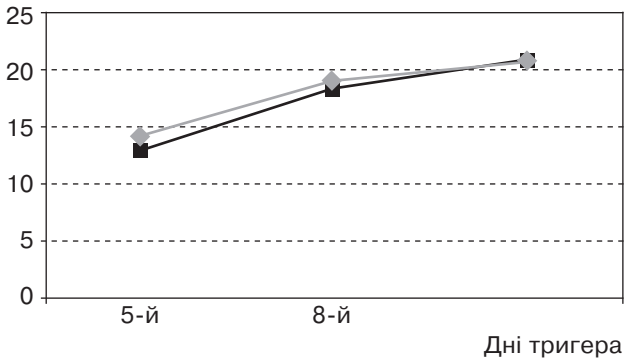


Рис. 2. Динаміка діаметра фолікула (мм) на фоні контрольованої стимуляції яєчників за коротким протоколом

Фолікул/ендометрій

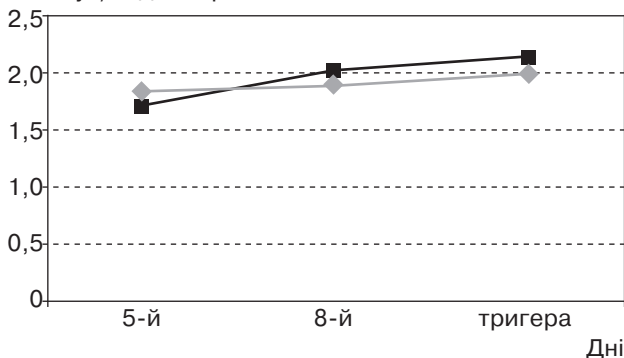


Рис. 3. Індекс відношення діаметра фолікула до товщини ендометрію

причому в основній групі лідирує правий яєчник, а в контролі — лівий.

Діаметр фолікула у пацієток основної групи у середньому становить 15,8, що у 3 рази перевищує такий показник у хворих контрольної групи — 5,2. Середня кількість отриманих ембріонів в основній групі відповідно також була більшою — 2,27, а в контролі лише 1,37. Однак

в основній групі у 26,67% жінок не отримано ембріонів, в контрольній таких хворих було 16,00%. Відношення кількості ембріонів до ооцитів жінок основної групи становило тільки 0,12, у контрольній групі цей показник був значно вищим — 0,3. Унаслідок проведеної контрольованої стимуляції яєчників у 33,00% жінок основної групи настала вагітність, в контрольній групі — у 48,00% пацієток, що свідчить про значно вищу ефективність програми.

При оцінці відмінностей між контрольною і основною групами за U-критерієм Манна — Уїтні було виявлено статистичну відмінність вибірки за числом фолікулів, загальним числом лейкоцитів (7,42 і 10,6 г/л), абсолютним вмістом сегментоядерних нейтрофілів (4,32 і 6,54 г/л), рівнем РБТЛ (49,29 і 33,14%) (табл. 2), прогестерону, естрадіолу (табл. 1), альбуміну (36,77 і 40,5 г/л) і натрію (141,88 і 146,44 г/л) (табл. 3). Інші показники статистично не відрізнялися.

Аналіз клініко-біохімічних показників крові виявив в обстежених основної групи помірний лейкоцитоз здебільшого за рахунок зростання абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів (табл. 2).

В основній групі показники РБТЛ різко зменшилися, що свідчить про їх знижену проліферативну здатність. Це пояснюється тим, що після гормональної стимуляції відбувається активація імунітету і більшість лімфоцитів належить до

Таблиця 3

**Біохімічні показники периферичної крові
в обстежених жінок після пункції фолікулів**

Показник	Основна група	Контрольна група
С-реактивний білок, мг/л	<6,00	<6,00
Глюкоза, ммоль/л	3,80 (3,60; 4,00)	3,60 (3,30; 4,00)
АЛТ, Од/л	4,60 (3,10; 9,30)	3,80 (2,70; 5,10)
АСТ, Од/л	17,60 (16,10; 21,60)	17,70 (11,60; 20,30)
Загальний білок, г/л	63,40 (57,60; 68,90)	63,40 (59,50; 94,30)
Альбумін, г/л	39,50 * (39,10; 41,60)	36,80 (35,20; 38,80)
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,00 (3,20; 5,10)	4,60 (3,20; 6,80)
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,70 (0,40; 0,80)	0,40 (0,40; 0,80)
Білірубін непрямий, мкмоль/л	4,40 (3,00; 4,50)	3,80 (2,90; 6,30)
γ-глутамілтрансфераза, Од/л	7,20 (4,30; 8,00)	9,30 (6,90; 12,20)
Лактатдегідрогеназа, Од/л	593,70 (495,50; 619,30)	554,60 (424,9; 676,50)
Лужна фосфатаза, Од/л	34,80 (23,30; 45,50)	31,80 (21,40; 34,20)
Креатинін, мкмоль/л	62,70 (57,20; 66,00)	58,00 (51,00; 68,80)
Сечовина, ммоль/л	3,83 (3,44; 4,00)	3,27 (2,88; 4,00)
Калій, ммоль/л	3,20 (3,03; 3,27)	3,01 (2,88; 3,43)
Натрій, ммоль/л	147,00 (145,90; 148,10)	139,90 (135,50; 144,30)

www.imj.kh.ua

великих розмірних класів, серед яких вже є активовані бластотрансформовані форми.

При ризику розвитку СГЯ спостерігається позитивний статистично значущий зв'язок між кількістю фолікулів і вмістом лейкоцитів, моноцитів, прогестерону й естрадіолу, кількістю великих класів лімфоцитів, а негативний зв'язок — із рівнем РБТЛ. Так само позитивна кореляція спостерігається у жінок основної групи між вмістом лейкоцитів і рівнем естрадіолу, натрію, кількістю великих класів лімфоцитів і негативна — з рівнем РБТЛ.

Результати дослідження дали змогу дійти висновків щодо розвитку СГЯ у жінок, які перебувають на програмі ЕКЗ.

Факторами ризику СГЯ є вік менше 35 років, гіперпролактинемія, ССКЯ, первинне безпліддя.

Головною причиною первинного безпліддя були гормональні порушення, вторинного — хронічні запальні захворювання придатків матки, патологія ендометрію. У жінок із ризиком розвитку СГЯ на фоні проведення контрольованої стимуляції яєчників спостерігаються достовірні гіперестрогенемія, гіперпрогестеронемія, десинхронізація у дозріванні фолікулів та ендометрію, підвищення альбуміну, натрію, загального вмісту лейкоцитів в основному за рахунок сегментоядерних нейтрофілів.

Ефективність програми ЕКЗ знижується у жінок із ризиком розвитку СГЯ (33 проти 48% випадків у контролі).

Комплексне обстеження, а саме — збір анамнезу, визначення клініко-біохімічних показників периферичної крові, гормональне дослідження, генотипування, УЗД, дає можливість визначити ризик розвитку СГЯ з метою корекції протоколу контрольованої стимуляції овуляції, вчасного надання допомоги при перших проявах ускладнення та проведення профілактики СГЯ в програмах ЕКЗ.

Список літератури

1. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации / М. Б. Аншина, Э. В. Исакова, Е. А. Калинина [и др.] // Проблемы репродукции.— 2013.— Т. 19, № 2.— С. 9–15.
2. Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников в случае применения вспомогательных репродуктивных технологий / Н. В. Башмакова, О. С. Дубровина, Т. В. Лисовская, А. В. Резажкин // European patent office.— 2017.— 143 с.
3. *Smith V.* Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollehnoven // *Obstetrics and Gynecology International.*— 2015.— Vol. 2015.— ID 51415g.— 10 p.— URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/514159>
4. Conventional IVF as a laboratory strategy to rescue fertility potential in severe poor responder patients: the impact of reproductive aging / P. G. Artini, M. E. R. Obino, E. Carletti [et al.] // *Gynecological Endocrinology.*— 2013.— Vol. 29, № 11.— С. 997–1001.
5. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model / M. Ashrafi, M. Akhoond, A. Bahmanabadi, A. Arabipoor // *Archives of gynecology and obstetrics.*— 2015.— Vol. 292, № 5.— P. 1145–1152.
6. Роль внутривенной гипертензии в развитии и исходах синдрома гиперстимуляции яичников / Д. В. Маршалов, И. А. Салов, Е. М. Шифман [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.*— 2013.— № 6.— С. 41–46.
7. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem / M. Huber, N. Hadziios-

- manovic, L. Berglund, J. Holte // Fertility and sterility.— 2013.— Vol. 100, № 5.— P. 1270–1276.
8. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count / A. La Marca, V. Grisendi, S. Giulini [et al.] // J. of ovarian research.— 2013.— Vol. 6, № 1.— P. 11.
 9. Синдром гиперстимуляции яичников клинические рекомендации / М. Б. Аншина Э. В. Исакова, Е. А. Калинина [и др.] // В помощь практикующему врачу.— 2013.— № 2 (15).— С. 39–44.
 10. Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО на основании определения полиморфизмов генов VEGFA и TSHR / Д. А. Стрельченко, С. Г. Перминова, А. Е. Донников, Д. Д. Абрамов // European patent office.— 2016.— 156 с.
 11. Lan V. T. N. Anti-Müllerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH / V. T. N. Lan // Reproductive biomedicine online.— 2013.— Vol. 27, № 4.— P. 390–399.
 12. Andriele dos Reis Silvaa. Individualization of controlled ovarian stimulation in vitro fertilization using markers of ovarian reserve: a systematic review / Andriele dos Reis Silvaa, Gabriela Balduino Guimarães, Eduardo Camelo de Castro // Reprodução & Climatério.— 2016.— № 31 (3).— P. 128–133.
 13. Nephrotic syndrome developing in severe ovarian hyperstimulation syndrome / F. G. Ugurlucan, B. Karamustafaoglu, A. G. Lyibozkurt [et al.] // International J. of Fertility & Sterility.— 2014.— Vol. 7, № 4.— С. 345–348.
 14. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation / T. J. O. Brien, M. M. Kalmin, A. F. Harrison [et al.] // Reproductive biology and endocrinology.— 2013.— Vol. 11, № 1.— С. 71.
 15. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone / O. Hamdine, M. J. Eijkemans, E. W. Lehtjes [et al.] // Human Reproduction.— 2014.— Vol. 30, № 1.— С. 170–178.
 16. La Marca A. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice / A. La Marca, S. K. Sunkara // Human reproduction update.— 2013.— Vol. 20, № 1.— С. 124–140.

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Н. В. АВРАМЕНКО, Е. В. КАБАЧЕНКО, Д. Е. БАРКОВСКИЙ, В. В. КОПИЙКА

Проанализированы данные общеклинических, биохимических, гормональных показателей крови, ультрасонографии у женщин, находящихся на программе экстракорпорального оплодотворения по короткому протоколу. Установлено, что у женщин с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников наблюдается достоверное увеличение содержания лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, вдвое — прогестерона и эстрадиола. Подчеркнута целесообразность определения таких показателей для своевременной коррекции программы стимуляции овуляции и комплексной профилактики развития указанного синдрома.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, периферическая кровь, лейкограмма, биохимические показатели, гормоны.

GENERAL CLINICAL, BIOCHEMICAL PARAMETERS AND PERIPHERAL BLOOD HORMONE LEVEL IN WOMEN AT OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

N. V. AVRAMENKO, O. V. KABACHENKO, D. Ye. BARKOVSKIY, V. V. KOPIKA

The data of clinical, biochemical, hormonal indices of the blood and ultrasonography of women in a short protocol IVF program were analyzed. The persons with a risk of ovarian hyperstimulation syndrome were determined to demonstrate increase of leucocyte content due to segmentonuclear neutrophils and monocytes; two-fold increase of progesterone and estradiol content. The expedience of determining these indices for timely correction of ovulation stimulation program and complex prevention of the above syndrome was emphasized.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, peripheral blood, leukogram, biochemical indices, hormones.

Надійшла 13.03.2018