

На правах рукописи

ЖУК

Тамара Владимировна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ
К ПРОГРАММЕ ЭКО**

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2022

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

Научный руководитель:

Яворская Светлана Дмитриевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Савельева Ирина Вячеславовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1, заведующий кафедрой (г. Омск)

Лихачева Виктория Васильевна – доктор медицинских наук, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры (г. Новокузнецк)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск)

Защита состоится «___» _____ 2022 года на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаула, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожирение и бесплодие являются важными проблемами XXI века. Частота пациенток с избыточной массой тела и нарушениями фертильности с каждым годом в мире и в России увеличивается (E. Silvestris et al., 2018). Трубный фактор является наиболее частой причиной женского бесплодия и абсолютным показанием к проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 803н).

Данные научной литературы о влиянии ожирения на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий как в плане получения количества ооцитов, качества эмбрионов, так и в плане частоты наступления беременности и её исходов представлены в малом объеме и весьма противоречивы (Aydogan Mathyk, B., 2021; M. Banker, et al., 2018). В ряде стран ожирение рассматривается как причина для отказа проведения программ ВРТ (Fertility Fairness. NHS IVF Provision Report 2017).

Доказано, что ожирение приводит к нарушению всего метаболизма человека, включая углеводный и липидный обмен, вызывает митохондриальную дисфункцию, нарушения обмена нутриентов, повышает уровень оксидативного стресса, в организме человека с избыточным весом создается среда повышенного воспаления (M. Blüher, 2019; M. Das et al., 2021). Наступление беременности при нарушениях гомеостаза матери, ассоциированных с ожирением, – угроза здоровью и жизни для матери, плода и новорожденного (S. A. Rasmussen et al., 2018).

Учитывая концепцию профилактической медицины, персонифицированный подход к пациенту дает наилучший результат лечения (С. Н. Щербо, 2019). Есть мнение, что рационально спланированная, с учетом индивидуальных факторов риска прегравидарная подготовка позволяет скорректировать имеющиеся нарушения здоровья и значительно снизить вероятность материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (F. M. McAuliffe, 2020). Программ прегравидарной подготовки с учетом индивидуального «метаболического профиля» пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО в настоящее время не существует, что и определило актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. В ряде исследований было показано, что ожирение негативно влияет на результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При этом негативное влияние является мультифакторным (J. García-Ferreira et al., 2021). Как известно, ожирение ассоциировано со снижением овариального резерва, плохим ответом яичников на стимуляцию суперовуляции, низкой способностью ооцитов к оплодотворению, а также снижением качества эмбрионов. Ооциты пациенток с ожирением имеют дисфункцию митохондриального аппарата, и чаще склонны к остановке дробления (A. P. Snider et al., 2019). Среди пациенток с ожирением выше шанс на проведение повторных программ стимуляции вследствие отсутствия эмбрионов, оставшихся после переноса, пригодных к криоконсервации. Кроме того, при ожирении отмечаются нарушения рецептивности и децидуализации эндометрия (J. Z. Lin et al., 2022).

Несмотря на перечисленные патогенетические обоснования формирования неудач в программах ВРТ, ряд исследований с этими заключениями не согласны и считают, что ожирение не влияет на эффективность программ ЭКО (A. Fawarseh et al., 2022).

Спорным остается вопрос о том, что наличие избыточного количества жировой ткани всегда ассоциировано с метаболическими нарушениями, есть мнение о наличии «метаболически здорового» ожирения (K. H. Kwok et al., 2017).

Таким образом, изучение метаболического статуса инфертильных пациенток с ожирением является перспективным направлением научных исследований. Оценка липидного и углеводного обмена, оксидативного стресса, нутриентного статуса, а также степень выраженности воспалительного ответа может помочь в составлении плана мероприятий по коррекции выявленных нарушений, составить программу прегравидарной подготовки, которая в перспективе позволит улучшить у пациенток с ожирением и бесплодием исходы ЭКО.

Цель исследования. Повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением путем проведения программы прегравидарной подготовки, составленной с учетом метаболического профиля пациентки.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением и с нормальной массой тела.
2. Определить частоту дефицита витамина Д и железа, гипергомоцистеинемии у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.
3. Оценить активность показателей оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления, у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.
4. Разработать и провести клиническую апробацию программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, вступающих в циклы ЭКО, оценить её эффективность.

Научная новизна исследования. Расширены представления о влиянии ожирения на эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия.

Уточнены данные метаболического портрета пациенток с ожирением и бесплодием. Определено, что концентрация маркера оксидативного стресса 8-OHdG $\geq 0,284$ нг/мл является предиктором неэффективности ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

Разработан алгоритм программы прегравидарной подготовки для пациенток с ожирением (заявка на изобретение «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022)).

Доказано, что прегравидарная подготовка пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия по разработанному алгоритму с учетом коррекции индивидуальных метаболических показателей позволяет повысить эффективность ЭКО в данной группе пациенток по показателю – срочные роды здоровым новорожденным в 3,3 раза.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Установлено, что «метаболический статус» пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия ассоциирован с дефицитом витамина Д (80 %), железа (72 %), повышенным уровнем гомоцистеина (56 %) и маркера оксидативного стресса 8-OHdG, а также нарушениями углеводного и липидного обмена.

Создана и клинически апробирована программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к программам ЭКО, показана её эффективность (завершение беременности срочными родами здоровыми новорожденными).

Установлено, что концентрация маркера оксидативного стресса $8\text{-OHdG} \geq 0,284$ нг/мл (чувствительность модели 82,1 %; специфичность 85,0 %) может рассматриваться в виде предиктора неэффективности ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в период 2016-2022 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. В. Ремнева), в соответствии с планом научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации АААА-А17-117022850168-5). Клиническая база для реализации практической составляющей работы – Сибирский институт репродукции и генетики человека (директор – Дубровин М.А., главный врач – к.м.н., Востриков В.В.). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 14 18.11.2016 г.). На этапе включения в исследование все пациентки заполняли информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе и использование их биологического материала согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра.

Научно-исследовательская работа включила в себя три этапа исследования: ретроспективный и два проспективных (Рисунок 1). В исследовании приняли участие 331 (218+53+60) женщин с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО. Все пациентки, включенные в исследование, были обследованы согласно действующему на период набора первичного материала приказа Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Критерии включения: возраст 18-35 лет; бесплодие трубного происхождения; Индекс массы тела (ИМТ) 18,5 – 24,9 (группа сравнения); ИМТ больше 30 (основная группа); программа ЭКО; подписанная форма информированного согласия;

Критерии исключения: другие методы ВРТ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита, внутриматочная инсеминация, программы с участием суррогатных матерей, программы донации ооцитов, донации спермы); мужской фактор бесплодия; отмена переноса эмбриона; антимюллеров гормон ниже 1 нг/мл; тяжелая экстрагенитальная патология; опухоли яичников, миома матки, распространенная форма

эндометриоза, требующие оперативного лечения; врожденные пороки развития матки; синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

Все три этапа исследования носили сравнительный характер и имели две группы сравнения: А – основная группа – пациентки с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$) и трубным фактором бесплодия; Б – группа сравнения – пациентки с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} = 18,5-24,9$) и трубным фактором бесплодия.



Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

Первый (ретроспективный) этап (2016-2018 гг.) – сравнительная оценка эффективности протоколов ЭКО пациенток с трубным фактором бесплодия в зависимости от их исходной массы тела. Для решения поставленной задачи был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 218 пациентов, взятых в программу ЭКО. В зависимости от величины ИМТ все пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы сравнения: 1А (основная) – 106 пациенток с $\text{ИМТ} \geq 30$; 1Б (сравнения) – 112 пациенток с $\text{ИМТ} = 18,5 - 24,9$. Сравнительный анализ данных пациентов основной группы и группы сравнения проведен по следующим направлениям: оценка социального статуса, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, протоколов стимуляции суперовуляции в

программах ЭКО, эмбриологических протоколов, частоты наступления беременности и их исходов.

Второй (проспективный) этап (2018-2020 гг.) включал в себя решение нескольких задач: оценка уровня маркеров оксидативного стресса 8-OHdG, воспаления (СРБ), антиоксидантной системы (общей антиоксидантной способности) у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела; оценка уровня витамина Д, гомоцистеина и ферритина у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела; оценка липидного и углеводного обмена (инсулина плазмы крови, глюкозы, гликолизированного гемоглобина (HbA1c), холестерин триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), с последующим расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА) и индекса атерогенности) у пациенток с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО, имеющих ожирение или нормальную массу тела. Исследовательскую группу составили 53 пациентки: 2А (n=25) – с ИМТ ≥ 30 (основная); 2Б (n=28) – с ИМТ = 18,5- 24,9 (сравнения). Исследование в малой группе проведено с целью изучения и обоснования концепции разработки прегравидарной подготовки у пациенток с бесплодием и ожирением. Согласно литературным данным, пациентки с трубным фактором бесплодия входят в группу риска по хроническому эндометриту. Учитывая этот факт, пациентки, вошедшие в данное исследование, были обследованы на предмет хронического эндометрита и при его выявлении прошли курс терапии. Забор крови на все биохимические маркеры осуществлялся однократно, перед вступлением пациенток в протокол стимуляции суперовуляции.

Третий (проспективный) этап (2018-2021 гг.) – разработка и клиническая апробация программы, персонализированной прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующих ЭКО. Программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением была составлена с учетом действующих на тот момент клинических рекомендаций «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016) и данных, полученных после проведения и анализа результатов первого и второго этапов исследования. Основными целевыми точками программы были снижение массы тела, нормализация метаболического статуса, включая окислительно-восстановительный и витаминно-микронутриентный статус. Для клинической апробации и оценки эффективности программы прегравидарной подготовки инфертильных пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия были отобраны 60 пациенток, которые обратились в Сибирский институт репродукции и генетики с целью проведения ЭКО. После предварительного собеседования и подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании, с учетом приверженности пациенток к форме и объему прегравидарной подготовки, были сформированы 2 группы сравнения: 3А (основная) – 30 пациенток, которые дали согласие на применение авторской программы; 3Б (сравнения) – 30 пациенток, которым проведена стандартная прегравидарная подготовка согласно (МАРС, 2016) в виде рекомендаций по питанию и модификации образа жизни, без индивидуального сопровождения, дотация витаминов и микронутриентов в виде ежедневного приема комбинированных витаминно-минеральных комплексов (Элевит Пронаталь, Байер АГ). Длительность программ прегравидарной подготовки у пациенток основной группы составила

от 3 до 6 месяцев, у пациенток группы сравнения – 3 месяца. Конечными точками оценки клинической эффективности программ прегравидарной подготовки считали: 1 – частоту наступления беременности; 2 – срочные роды здоровым новорожденным.

Авторская программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к ЭКО (Рисунок 2). Первым и основным шагом программы прегравидарной подготовки явились мероприятия по снижению массы тела. Все пациентки находились на персонифицированном сопровождении по модификации образа жизни с акцентом на изменение рациона питания и увеличением физической активности.

Персонифицированное сопровождение включало два этапа:

1 этап (обучение): длительность его составляла 2 недели, в течение этого срока пациенты ежедневно информировали врача о составе своего рациона питания, а также количестве физической активности и режиме сна.

2 этап (контроль): подразумевал отчет пациента 1 раз в неделю, который включал в себя фиксацию веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), жалоб и оценку общего самочувствия.

Лекарственное сопровождение подбиралось индивидуально с учетом индивидуальных показателей уровня гомоцистеина, витамина Д, ферритина, С-реактивного белка, углеводного и липидного статуса пациентки.

Согласно базовым клиническим рекомендациям «Прегравидарная подготовка» (МАРС, 2016), в программу прегравидарной подготовки были включены 250 мкг йода. Подбор дозы фолиевой кислоты зависел от уровня гомоцистеина. При установленном дефиците витамина Д коррекция дефицитного состояния проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (2015). Коррекция дефицита железа и его профилактика проводились в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний.

Методы обследования: Пациентки, вступающие в программы ЭКО, были обследованы согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 23 августа 2012 г. Пациенткам с ожирением назначалось дополнительно обследование в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 752н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении», включающее в себя: исследование уровня инсулина плазмы крови; исследование уровня глюкозы; исследование уровня HbA1c; анализ крови по оценке липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности).

АЛГОРИТМ ПРОГРАММЫ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

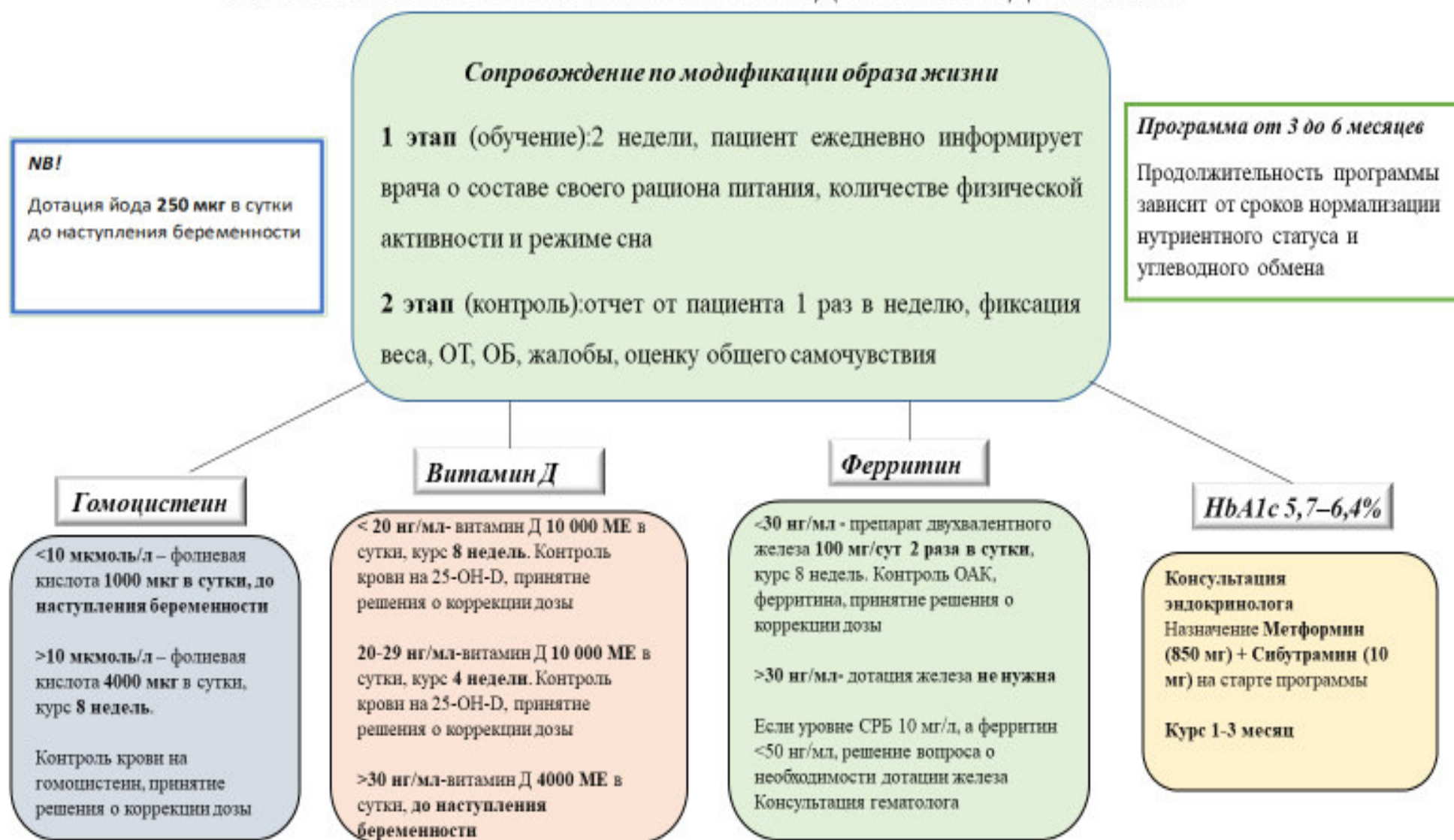


Рисунок 2 – Алгоритм программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением к программам ЭКО

Дополнительно в рамках проведения данного диссертационного исследования были проведены следующие лабораторные исследования в группах: определение концентрации антиоксидантов (общей антиоксидантной способности), маркера оксидативного стресса 8-OHdG, концентрации СРБ, гомоцистеина, ферритина, витамина Д (25-OH-D). Забор материала и лабораторная диагностика проводилась на базе СИРГ. Кратность забора крови различалась по группам (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика забора крови на маркеры по группам

Группа	До/После	Обследование по приказу 107н	Обследование по стандарту 752н	Общая антиоксидантная активность	8-OHdG	Ферритин	СРБ	Гомоцистеин	Витамин Д
2А	-	+	+	+	+	+	+	+	+
2Б	-	+	-	+	+	+	+	+	+
3А	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3Б	-	+	+	+	+	-	+	-	-

Такие показатели как ферритин, гомоцистеин, витамин Д у некоторых пациентов оценивались на промежуточном этапе, с целью динамической оценки проводимой коррекции дефицитов нутриентов и дальнейшим подбором рабочей дозы. Контрольный забор крови на маркеры воспаления, оксидантного и антиоксидантного статуса проводился на этапе вступления в программу прегравидарной подготовки и перед вступлением в протокол ЭКО. Диагностика проводилась методами биохимической реакции иммуноферментного анализа на аппарате «Multiskan Plus Plate Reader» Thermo Fisher Scientific (Type 355, Serial 355019186) и аппарате «Mindray Chemistry Analyzer» Model: BS-380 методом турбидиметрии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением по частоте наступления беременности в 1,4 раз, по частоте срочных родов живыми здоровыми новорожденным в 2,8 раз ниже, чем у пациенток с нормальной массой тела.

2. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением, планирующие ЭКО, имеют особый «метаболический статус» в виде дефицита витамина Д и железа, повышенного уровня гомоцистеина и оксидативного стресса, в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обменов.

3. Программа прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением повышает эффективность программ ЭКО по показателю «срочные роды здоровым новорожденным» в 3,3 раза. Уровень маркера оксидативного стресса 8-OHdG <0,284 нг/мл является предиктором готовности пациенток с ожирением и трубным фактором к программе ЭКО.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов, обоснование выводов и практических рекомендаций установились достаточным количеством единиц наблюдения (в исследовании приняли участие 331 женщина с трубным фактором бесплодия, планирующих ЭКО), использованием метода математического анализа, а также современных методов статистической обработки данных.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27

Разработанная авторская программа прегравидарной подготовки получила коммерческое название «В союзе с пациентом», после клинической апробации была внедрена в работу «Сибирского института репродукции и генетики человека» (СИРГ) города Барнаула.

Основные положения диссертационного исследования включены в образовательные процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и используются при обучении клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов в рамках программ профессиональной переподготовки.

Материалы диссертации доложены на: XVIII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (2016 г.); Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы (г. Барнаул, 2017 г.); 10 Всероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и конверсии» (г. Сочи, 9-12 сентября 2017 г.); Краевой итоговой научно-практической конференции «Медицинская помощь в родовспоможении – новые подходы в обеспечении качества» (г. Барнаул, 30 марта 2018 г.); 11 Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и конверсии» (г. Сочи, 9-12 сентября 2018 г.); Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения», (г. Барнаул, 22-23 ноября 2018 г.); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 18-21 апреля 2018 г.); Всероссийской конференции «Гормонозависимые заболевания в 21 веке: современные методы лечения, прегравидарная подготовка, ведение беременности» (г. Новосибирск, 24 мая 2022 г.).

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 3 – в международном журнале базы SCOPUS.

Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2019621353 «Оценка влияния индивидуальной программы прегравидарной подготовки у пациенток с ожирением, планирующих ЭКО» (заявка № 2019621261, дата поступления 15.07.2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 23.07.2019 г.). Подана заявка на патент «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022 г.).

Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах научно-исследовательской работы. Планирование диссертационного исследования, включая определение основной идеи и методологии, проводились совместно с научным руководителем. Диссертантом работы проанализированы отечественные и зарубежные литературные данные по изучаемой теме, составлены группы наблюдения, сформирована электронная база данных, проведен анализ медицинской документации, клинических и лабораторных показателей и их статистическая обработка. Соискателем осуществлено ведение 100 % пациенток на прегравидарном этапе, с последующим участием в проведение

программ ЭКО в 60 % случаев. Совместно с научным руководителем проведена систематизация и интерпретация полученных при анализе результатов, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений и списка литературы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 192 источника, изданных в последние 5 лет (28 отечественных и 164 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для объективного понимания значимости исходного веса пациентки на эффективность ВРТ на первом этапе нашего исследования мы провели ретроспективный анализ карт и протоколов ЭКО пациенток с трубным фактором бесплодия. В анализ была включена медицинская документация 218 пациенток, которые по ИМТ были стратифицированы в две группы сравнения: группа 1А – 106 пациенток с ожирением ($ИМТ \geq 30$), группа 1Б – 112 пациенток с нормальной массой тела ($18,5 \leq ИМТ \leq 24,9$).

Все пациентки на момент включения в исследование находились в возрасте, соответствующему по шкале STRAW +10 репродуктивному периоду (раннему или расцвету). Средний возраст в группах значимо не различался, медиана для группы 1А составила 32 года ($Q1-Q3 = 29-34$), медиана для группы 1Б составила 31 год ($Q1-Q3 = 29-33$) ($p=0,221$).

На момент обращения в клинику ВРТ по поводу бесплодного брака все пациентки 1А группы страдали ожирением ($ИМТ \geq 30$), а пациентки 1Б группы имели нормальную массу тела ($18,5 \leq ИМТ \leq 24,9$). Медиана массы тела в группе 1А составила 89 кг ($Q1-Q3 = 80-92$), в группе 1Б 62 кг ($Q1-Q3 = 54-69$) ($p < 0,001$). Ожирение 1 степени установлено у 59 пациентов (55,7 %), второй степени – у 35 (33,0 %), третьей степени – у 12 (11,3 %).

При оценке репродуктивного статуса установлено, что пациентки двух групп сравнения, без значимых различий в группах, чаще имели вторичное бесплодие, чем первичное. Длительность бесплодия в группах сравнения значимо не различалась: в группе 1А медиана составила 6 лет ($Q1-Q3 = 3-8$), а группе 1Б – 4 года ($Q1-Q3 = 2-8$) ($p=0,108$).

В оценке социального статуса пациенток групп сравнения различий не было. Большая часть пациенток групп сравнения были городскими жительницами (72,6 % и 81,3 %; $p=0,131$), меньшая часть постоянно проживала в сельской местности (27,4 % и 18,7%; $p=0,131$). Большинство женщин двух сравнения были работающими (81,1 % и 83,0; $p=0,764$).

В ходе анализа данных соматического здоровья пациенток групп сравнения установлено, что пациентки 1А группы значимо чаще, чем их ровесницы с нормальной массой тела (группа 1Б) имели гипертензию (7,5 % и 0 %; $p=0,003$), хронические заболевания лор-органов (43,4% и 24,1; $p=0,003$) и желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением гепатобилиарной системы (20,8 % и 5,4 %; $p=0,001$), эндокринную патологию, ассоциирующуюся с гипопункцией щитовидной железы (33 % и 1,5 %; $p<0,001$) и гиперпролактинемией центрального генеза (3,8 % и 0 %; $p=0,038$).

При оценке гинекологического анамнеза пациенток групп сравнения также установлен ряд статистически значимых отличий. Пациентки с ожирением (1А группа) значимо чаще, чем пациентки 1Б группы в анамнезе имели нарушения менструального цикла по типу олигоменореи (22,6 % и 8,9 %; $p=0,005$) и патологию эндометрия, проявляющуюся в виде полипа эндометрия (10,4 % и 0,9 %; $p=0,002$) и гиперпластического процесса (17,9 % и 7,1 %; $p=0,016$), а также оперативные вмешательства на яичниках (28,3 % и 10,7 %; $p=0,001$).

При оценке акушерского анамнеза пациенток групп сравнения единственным значимым отличием была большая частота своевременных родов у пациенток с ожирением (22,6 % и 12,5 %; $p=0,049$).

Выбор протоколов стимуляции суперовуляции в группах сравнения значимо не отличался. Начальная доза гонадотропина подбиралась индивидуально. В обеих группах врачами чаще назначался длинный протокол стимуляции суперовуляции (64,7% и 72,3 %; $p=0,397$), на втором месте по назначению был протокол с антагонистами (34 % и 30 %; $p=0,397$). Протокол с агонистами – гонадотропин релизинг гормона (короткий) был проведен всего лишь 3 пациенткам из всей выборки (1,8 % и 0,9 %; $p=0,397$).

В цикле стимуляции овуляции пациенткам с ожирением в отличие от пациенток с нормальной массой тела требовалась более высокая общая доза гонадотропинов (2475,0 МЕ и 2450,0 МЕ; $p=0,043$), они имели более низкий овариальный ответ яичников на стимуляцию (9,0 и 11,5; $p=0,001$); среди них высока частота получения ооцитов, не пригодных к оплодотворению (35,8 % и 8,9 %; $p<0,001$). Морфологически отличное качество эмбрионов встречается в 2,2 раза реже (34,9 % и 78,6 %; $p<0,001$), что заставляет чаще осуществлять перенос эмбрионов на 3 сутки (48,1 % и 17,9; $p<0,001$), снижена возможность криоконсервации эмбрионов (38,7 % и 79,5 %; $p<0,001$). Перечисленная совокупность факторов негативно отражается на эффективности программ ЭКО у пациенток с ожирением в плане наступления клинической беременности (28,3 % и 41,1 % $p=0,048$).

При анализе течения и исходов наступившей беременности у пациенток групп сравнения установлено, что беременность, наступившая после ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, заканчивается своевременными родами живыми здоровыми новорожденными в 2,8 раз реже, чем в группе пациенток с исходно нормальной массой тела (30 % и 84,8 %; $p<0,001$). Пациентки с ожирением составляют группу риска по преждевременным родам (50 % и 8,7 %; $p<0,001$), антенатальной гибели плода (10 % и 0 $p=0,029$).

Второй этап исследования проведен с целью оценки особенностей нутриентного статуса пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия, активности некоторых маркеров оксидативного стресса, воспаления и антиоксидантной системы, углеводного и липидного статуса. Исследование проведено в малых группах, которые включали пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением (2А $n=25$), и пациенток с трубным фактором бесплодия и нормальной массой (2Б $n=28$) тела, вступающих в программу ЭКО.

Для изучения были определены концентрации витамина Д, ферритина, гомоцистеина, так как именно эти показатели отражают статус содержания нутриентов, которые являются наиболее важными для эмбрионального развития и протекания нормальной беременности. Результаты исследования по данным показателям представлены в таблице 2.

Таблица 2– Показатели нутриентного статуса пациенток 2А и 2Б групп

Маркеры	Референс		Группы женщин				p
			2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Лаборатория	Литература	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Ферритин (нг/мл)	15-150	>30	67	29-86	31	21-43	0,006
Витамин Д (нг/мл)	30-100	30-150	22	18-25	32	26,5-43,5	0,002
Гомоцистеин (мкмоль/л)	5-15	<10	11	8-16,3	7,95	6,95-9,65	0,002

Оценка углеводного (определение уровня глюкозы, инсулина, расчет индекса НОМА) и липидного обмена (оценка уровня общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности) на этапе прегравидарной подготовки позволяет своевременно провести превентивную коррекцию и в последующем снизить акушерские риски как для матери, так и для плода. Показатели углеводного и липидного обмена пациенток групп сравнения представлены в таблице 3.

Полученные в ходе исследования результаты, свидетельствуют о выраженных нарушениях со стороны углеводного обмена, характеризующиеся как предиабет в 60 % случаев и липидного статуса, в виде дислипидемии в 68 % случаев, в группе пациенток с ожирением, в отличие от пациенток с нормальной массой тела.

Таблица 3 – Показатели углеводного и липидного обмена пациенток 2А и 2Б групп

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Медиана	Интерквартир широта	Медиана	Интерквартир широта	
Глюкоза (ммоль/л)	5	4,7-5,5	4,9	4,6-5,2	0,371
Инсулин (мкЕ/мл)	14,8	12-20	6,7	5,7-8,3	<0,001
Индекс НОМА	3,1	2,5-4,5	1,4	1,1-1,9	<0,001
Гликированный гемоглобин (%)	5,7	5,2-5,9	4,9	4,8-5,1	<0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	5,5	4,9-6	4,7	4,3-5,2	0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3,4	2,9-3,7	2,2	1,9-3,0	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,17	1-1,4	1,4	1,2-1,6	0,014
Триглицериды (ммоль/л)	1,6	1-2,2	0,9	0,6-1,5	0,002
Индекс атерогенности	3,3	2,4-4,2	2,3	1,9-2,6	<0,001

Кроме того, в группе пациенток с ожирением выявлено повышенное содержание СРБ и 8-OHdG, при этом отмечается более низкое содержание показателя общей антиоксидантной активности в сравнении с группой пациенток, масса тела которых находится в пределах нормы (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток 2А и 2Б групп

Маркеры	Референс	Группы женщин				p
		2А (n=25)		2Б (n=28)		
	Лабораторные данные	Ме	Q1-Q3	Ме	Q1-Q3	
8-ОНdG (нг/мл)	0,1-0,3	0,36	0,28-0,45	0,18	0,15-0,28	<0,001
Общая антиоксидантная способность (мМтр/л)	0,5-2	1,5	0,92-1,8	2,26	1,02-2,62	0,015
СРБ (мг/л)	<5	5,9	3-6,3	1,1	0,7-1,9	<0,001

Третий этап исследования – разработка и клиническая апробация программы прегравидарной подготовки пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением.

Для апробации программы отобрано 60 пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия. На первичном приеме пациенткам предлагалась на выбор два варианта проведения программы прегравидарной подготовки с учетом приверженности пациенток к форме и объему прегравидарной подготовки пациентки вступали в группу 3А либо 3Б.

Первый вариант (группа 3А) включал в себя разработанный нами алгоритм составления программы прегравидарной подготовки, с учетом индивидуального метаболического статуса пациентки. Длительность программы была вариабельной и зависела от выраженности метаболических нарушений и времени их коррекции. Пациенткам, которые сделали выбор в пользу первого варианта прегравидарной подготовки были обеспечены индивидуальным сопровождением врача на протяжении всей программы.

Второй вариант (группа 3Б) прегравидарной подготовки включал прием комбинированного витаминно-минерального комплекса (Элевит Пронаталь, Байер АГ) длительностью 3 месяца и пациенткам на руки отдавались рекомендации по рациональному питанию, физической нагрузке, с акцентом на снижение веса перед вступлением в программу ЭКО.

С целью составления прегравидарной подготовки пациентки группы 3А дополнительно, вне протоколов ЭКО, были обследованы на уровень ферритина, витамина Д, гомоцистеина, 8-ОНdG, определена общая антиоксидантная способность, СРБ, показатели углеводного и липидного спектра крови.

По результатам первичного обследования, пациенткам были составлены рекомендации по разработанному нами алгоритму.

Пациентки групп сравнения были строго отобраны в соответствии с заявленными критериями включения и исключения. Средний возраст для пациенток двух групп был 30 лет (Q1-Q3 = 27-34) (p = 0,976). Вес, рост, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер статистически не отличались. Антропометрические характеристики представлены в таблице 5.

Пациентки групп сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, экстрагенитальной патологии, гинекологическому и акушерскому анамнезу, а также длительности и классификации бесплодия.

Учитывая то, что пациенткам группы 3А проводилась персонифицированная, с учетом их исходного метаболического статуса, средняя продолжительность прегравидарной подготовки

различалась среди групп сравнения. В группе 3А медиана составила 6 месяцев (Q1-Q3 = 3-6), в группе 3Б продолжительность была для всех стандартна и составила 3 месяца ($p < 0,001$).

Медиана снижения веса в группе 3А составила 10 кг (Q1-Q3 = 7-12). В группе 3Б только 36,6 % пациенткам удалось незначительно снизить вес, медиана снижения веса в этой группе была равна нулю (Q1-Q3 = 0-2) ($p < 0,001$).

Таблица 5 – Антропометрические характеристики группы сравнения

Показатель	Группы женщин		
	3А (n=30)	3Б (n=30)	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Вес (кг)	88 (79-93)	85 (80-92)	0,62
Рост (м)	1,64 (1,59-1,71)	1,64 (1,59-1,68)	0,87
ИМТ	31,5 (30,4-34,5)	31,2 (30,2-32,4)	0,54
ОТ (см)	95,5 (89-101)	94,5 (90-100)	0,75
ОБ (см)	115 (109-121)	114 (108-122)	0,68

В таблице 6 наглядно представлено, что пациентки, которые находились на персонифицированной программе прегравидарной подготовки, имели более выраженную динамику в аспектах снижения веса, коррекции ИМТ, уменьшения ОТ и ОБ, чем пациентки группы сравнения.

Таблица 6 – Антропометрические показатели пациенток групп сравнения до и после программы прегравидарной подготовки

Фактор	3А		3Б		P
	До программы (p1) Me (Q1-Q3)	После программы (p2) Me (Q1-Q3)	До программы (p3) Me (Q1-Q3)	После программы (p4) Me (Q1-Q3)	
Вес	88 (79-93)	78,5 (70-86)	85 (80-92)	85 (80-91)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,003 p1-p3=0,62 p2-4=0,015
ИМТ	31,5 (30,4-34,5)	28,4 (27-31,5)	31,2 (30,2-32,4)	31 (30,1-32,4)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,003 p1-p3=0,62 p2-p4<0,001
ОТ	95,5 (89-101)	87 (81-94)	94,5 (90-100)	94,5 (90-99)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,004 p1-p3=0,75 p2-4=0,006
ОБ	115 (109-121)	105 (101-114)	114 (108-122)	106 (101-112)	p1-p2<0,001 p3-p4=0,011 p1-p3=0,68 p2-4=0,684

Оценка нутриентного статуса пациенток группы 3А проводилась перед вступлением в программу прегравидарной подготовки, а далее согласно алгоритму, с обязательным контролем перед вступлением в программу ЭКО. Некоторые пациенты проходили диагностику по анализу нутриентного статуса на промежуточном этапе в процессе прохождения прегравидарной подготовки. Это было необходимо для принятия решения о коррекции дозы. Результаты коррекции нутриентного статуса внутри группы 3А представлены в таблице 7.

У всех пациенток по завершении программы прегравидарной подготовки была достигнута полная коррекция изучаемых нутриентов. Однако стоит отметить то, что при повторной оценке уровня ферритина, через 2 месяца прегравидарной подготовки в 30 % (9) случаев на фоне снижения веса был диагностирован латентный дефицит железа, после чего пациенткам была назначена терапия для коррекции уровня железа.

Таблица 7 – Показатели нутриентного статуса пациенток группы 3А до и после программы прегравидарной подготовки

Показатели	Референс		Группа 3А		Р
	Лаборатория	Литература	До программы Ме (Q1-Q3)	После программы Ме (Q1-Q3)	
Ферритин нг/мл)	15-150	>30	60 (28,1-79)	41 (36-51)	0,214
Витамин Д нг/мл)	30-100	30-150	60 (28,1-79)	41(36-51)	<0,001
Гомоцистеин (мкмоль/л)	5-15	<10	11,4 (8,7-13,1)	8,6 (6,9-9,6)	<0,001

Данный феномен с клинической точки зрения нами был расценен, как снижение уровня ферритина вследствие уменьшения асептического воспаления, на фоне снижения веса. Известно, что ферритин является маркером воспаления и может быть ложно завышен у пациенток с ожирением (Wieczorek, F. et al., 2022).

Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток групп сравнения представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и воспаления пациенток 3А и 3Б групп

Показатели	Референс		3А	3Б		Р
	Лабораторные данные	До программы (p1) Ме (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p2) Ме (Q1-Q3)	Перед ЭКО (p3) Ме (Q1-Q3)		
С реактивный белок (мг/л)	<5	4 (2,8-6)	2,1 (1,4-4,2)	3,4 (2,4-6,8)	p1-p2=0,007 p1-p3=0,668 p2-p3=0,021	
8-OHdG (нг/мл)	0,1-0,3	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,5)	p1-p2=0,001 p1-p3=0,511 p2-p3=0,005	
Общая антиоксидант. активность (мМтр/л)	0,5-2	1,8 (1,7-1,9)	1,7 (1,4-1,9)	1,8 (1,0-1,9)	p1-p2=0,283 p1-p3=0,153 p2-p3=0,332	

При сравнении уровня маркеров оксидативного стресса (8-OHdG) и воспаления до и после прегравидарной подготовки в группе 3А отмечается нормализация параметров до оптимального лабораторного уровня, что указывает на положительную динамику в сторону нормализации метаболических процессов в данной группе пациенток.

При сравнении показателей между двумя группами сравнения, перед вступлением в протокол ЭКО установлено, что пациентки группы сравнения (3Б) имели более высокие показатели оксидативного стресса и воспаления, чем пациентки основной группы (3А).

После завершения программы прегравидарной подготовки у всех пациенток группы 3А были достигнуты положительные результаты: снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности, а также триглицеридов. У пациенток контрольной группы полной коррекции липидного и углеводного обмена достигнуто не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели углеводного и липидного обмена пациенток групп 3А и 3Б групп

Показатели	3А		3Б	Р
	До программы (p1) Ме (Q1-Q2)	Перед ЭКО (p2) Ме (Q1-Q2)	Перед ЭКО (p3) Ме (Q1-Q2)	
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 (5,2-5,8)	5,1 (4,8-5,4)	4,9 (4,5-5,3)	p1-p2=0,002 p1-p3=0,001 p2-p3=0,027
Инсулин (мкЕ/мл)	14,2 (10,4-16)	9,2 (7,6-10,8)	14,5 (11-20)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,367 p2-p3=0,0001
Индекс НОМА	3,2 (2,5-3,9)	2,2 (1,6-2,6)	3,0 (2,5-4,5)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,853 p2-p3<0,001
Глик. гемоглобин (%)	5,7 (5,4-5,9)	5,4 (5,1-5,5)	5,6 (5,2-6)	p1-p2<0,001 p1-p3=0,398 p2-p3=0,035
Общий холестерин (ммоль/л)	4,7 (4,3-5,5)	4,5 (3,9-4,9)	5 (4,8-5,5)	p1-p2=0,062 p1-p3=0,003 p2-p3=0,001
ЛПНП (ммоль/л)	3 (2,6-3,6)	3 (2,6-3,5)	3 (2,6-3,6)	p1-p2=0,523 p1-p3=0,994 p2-p3=0,767
ЛПВН (ммоль/л)	1,2 (1,1-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	1,2 (1,1-1,4)	p1-p2=0,385 p1-p3=0,994 p2-p3=0,311
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 (0,9-1,8)	1 (0,8-1,3)	1,3 (0,9-1,9)	p1-p2=0,001 p1-p3=0,842 p2-p3=0,011
Индекс атероген.	3 (2,2-4,0)	2,8 (2-3,1)	3 (2,2-3,6)	p1-p2=0,005 p1-p3=0,994 p2-p3=0,125

Таким образом, программа прегравидарной подготовки по разработанному нами алгоритму у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением позволяет не только

значимо снизить исходную массу тела, но и достигнуть положительной динамики в аспектах нормализации нутриентного, липидного и углеводного статуса, снизить уровень маркеров воспаления (СРБ) и оксидативного стресса (8-OHdG).

После завершения программы прегравидарной подготовки пациентки групп сравнения вступали в программу ЭКО. Первичная точка эффективности программ ЭКО – определение уровня положительного ХГЧ и подтверждение клинической беременности по УЗИ. Положительный результат ХГЧ в 3А группе был получен у 12 (40 %) пациенток и у 8 (26,7 %) пациенток из группы 3Б ($p=0,273$). В последствии прогрессирующая маточная беременность по УЗИ была зафиксирована у всех этих пациенток двух групп сравнения.

Вторая точка эффективности программ ЭКО оценивается, исходя из числа родов здоровым доношенным ребенком. Беременность закончилась срочными родами живыми новорожденными в 83,3 % случаев пациенток группы 3А, против 25,0 % в группе 3Б ($p=0,009$).

Частота ранних репродуктивных потерь в группах сравнения значимо не различалась (8,3 % и 8,3 %; $p=0,761$), но частота преждевременных родов значимо чаще имела место в группе 3Б (1 (8,3 %) и 4 (50 %); $p=0,035$). У одной пациентки из группы 3Б ($p=0,209$) была зафиксирована антенатальная гибель плода в 37 недель гестации.

Таким образом, оценка групп сравнения по исходам беременности позволяет сделать вывод о том, что программа прегравидарной подготовки, составленная с учетом метаболического статуса пациенток, по второй конечной точке эффективности программ ЭКО (срочные роды здоровым новорожденным) в группе пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия эффективнее стандартной программы прегравидарной подготовки в 3,3 раза.

С целью оценки вероятности наступления беременности в программе ЭКО у пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия нами был проведен ROC-анализ всех биохимических показателей, которые измерялись у пациенток групп 3А и 3Б перед вступлением их в протокол. В результате ROC-анализа, был получен 1 статистически значимый показатель. При оценке вероятности наступления беременности в зависимости от значений 8-OHdG нг/мл после прегравидарной подготовки получена следующая ROC-кривая (Рисунок 3).

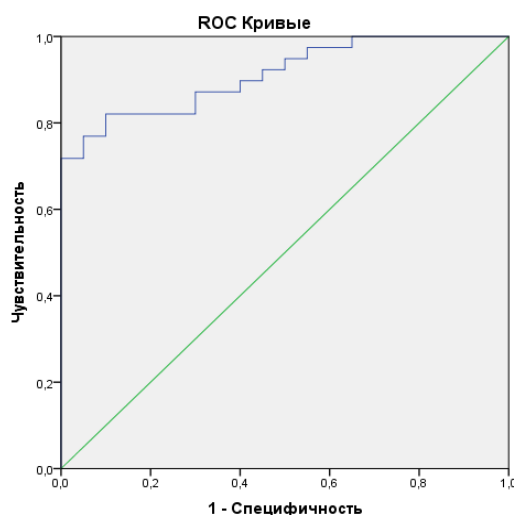


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления беременности от значений 8-OHdG нг/мл после прегравидарной подготовки

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,912\pm0,036$ (95 % ДИ: 0,842-0,981). Модель была статистически значимой ($p<0,001$). Значение 8-OHdG нг/мл в точке cut-off составило 0,284 нг/мл: при уровне 8-OHdG нг/мл, равным 0,284 нг/мл и более отмечался высокий риск отсутствия беременности, а при более низких значениях – риск признавался низким. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении 8-OHdG нг/мл составляла 82,1 % и 85,0 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прегравидарная подготовка особенно у пациенток с бесплодием в сочетании с соматической патологией, на сегодняшний день является обязательным этапом на пути к здоровому материнству. Тенденция к персонализированному подходу в медицине становится все более актуальной, ведь каждый пациент имеет свой метаболический статус.

В настоящее время данные мировой литературы противоречивы, часть исследований показывает отрицательное влияние ожирения на результативность программ ВРТ, в других исследованиях, наоборот, такая связь не прослеживается.

Нам было важно оценить влияния именно фактора ожирения на эффективность программ ЭКО, для этого были разработаны жесткие критерии включения и исключения в исследование. Трубный фактор бесплодия является прямым показанием для проведения ЭКО, поэтому он был выбран как второй, после ожирения, основной критерий включения пациентов в исследование. Анализ результатов проведенных программ показал, что персонифицированная программа прегравидарной подготовки позволяет сократить количество дней на стимуляцию (10 и 12; $p=0,007$), а следовательно, снизить общую дозу гонадотропинов в цикле ЭКО (2137,5 МЕ и 2250 МЕ; $p=0,02$); получить большее количество ооцитов, пригодных для оплодотворения, и отобрать морфологически более перспективный эмбрион; чаще осуществить перенос на 5 сутки (76,7 % и 36,7 %; $p=0,002$) и провести криоконсервацию оставшихся эмбрионов (86,7 % и 40,0 %; $p<0,001$). Предлагаемая нами программа прегравидарной подготовки, разработанная с учетом метаболического статуса пациенток, по показателю срочные роды здоровым новорожденным в группе пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия эффективнее стандартной программы прегравидарной подготовки в 3,3 раза (83,3 % и 25 %; $p=0,009$).

Предиктором готовности пациентки с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО следует считать концентрацию 8-OHD $<0,284$ нг/мл (чувствительность 82,1 %; специфичность 85,0 %).

ВЫВОДЫ

1. Эффективность программ ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением по частоте наступления клинической беременности в 1,4 раза (28,3 % и 41,1 %; $p=0,048$), по частоте срочных родов здоровым новорожденным в 2,8 раза ниже (30 % и 84,8 %; $p<0,001$), чем у пациенток с нормальной массой тела.

2. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением входят в группу риска по дефициту витамина Д (80 % и 35,6 %; $p<0,001$) и гипергомоцистеинемии (32 % и 0 %; $p<0,05$), латентный дефицит железа – по показателю ферритина – у них имеет место в 2,3 раза реже, чем у пациенток с нормальной массой тела (28 % и 64,4 %; $p=0,018$).

3. Пациентки с трубным фактором бесплодия и ожирением имеют более высокую концентрацию СРБ (5,9 мг/л и 1,1 мг/л; $p<0,001$) и маркера оксидативного стресса 8-ОНдГ (0,36 нг/мл и 0,18 нг/мл; $p<0,001$), более низкий показатель общей антиоксидантной активности (1,5 мМтр/л и 2,26 мМтр/л; $p=0,015$).

4. Проведение программы прегравидарной подготовки у пациенток с трубным фактором бесплодия и ожирением, составленной с учетом метаболического статуса пациентки, позволяет повысить эффективность ЭКО по показателю: срочные роды здоровым новорожденным в 3,3 раза (83,3 % и 25 %; $p=0,009$).

5. Предиктором эффективности прегравидарной подготовки и готовности пациенток с ожирением и трубным фактором бесплодия к программе ЭКО следует считать уровень 8-ОНдГ $<0,284$ нг/мл (чувствительность 82,1 %; специфичность 85,0 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все женщины репродуктивного возраста с ИМТ ≥ 30 должны быть осведомлены о влиянии ожирения на фертильность, результативность программ ВРТ, а также риски для здоровья матери и ребенка в случае наступления беременности на фоне ожирения.

2. Всем женщинам с ожирением следует предлагать программу персонифицированной прегравидарной подготовки с акцентом на снижение массы тела через модификацию образа жизни с обязательным сопровождением врача.

3. Сопровождение пациенток должно включать два этапа:

– 1 этап (обучение): длительность 2 недели, в течение этого срока пациенты ежедневно должны информировать врача о составе своего рациона питания, количестве физической активности и режиме сна.

– 2 этап (контроль): отчет пациента 1 раз в неделю, включающий в себя оценку жалоб и общего самочувствия, фиксацию веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ).

4. Всем пациенткам следует проводить оценку нутриентного статуса (витамина Д, железа, уровень гомоцистеина) с целью выявления дефицитных состояний и их коррекцию.

5. Всем пациенткам перед программой ЭКО следует определять уровень маркера оксидативного стресса. При уровне маркера 8-ОНдГ $<0,284$ нг/м пациентку можно брать в цикл ЭКО. При уровне 8-ОНдГ $\geq 0,284$ нг/м следует продолжить коррекцию метаболических нарушений пациентки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жук, Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16-22.
2. Жук, Т.В. Предикторы неудач программ ЭКО у пациенток с бесплодием и профицитом массы тела / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. // Бюллетень медицинской науки. - 2017. – № 3 (7). – С. 58-59.
3. Жук, Т.В. Особенности программ ВРТ у пациенток с профицитом массы тела / Жук Т.В., Востриков В.В., Немцева Г.В. // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов. – 2018. – С. 24-26.
4. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодного брака в регионе с малой плотностью населения / Салдан И.П., Востриков В.В., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Жук Т.В., Болгова Т.А. // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 49-59.
5. Прогноз эффективности ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ожирением / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Немцева Г.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. – Т. 19, № 1. – С. 66-69.
6. Опыт подготовки к лечению бесплодия у пациенток с ожирением / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Нагайцев В.М., Котов А.О. // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 191-196.
7. Жук, Т.В. Особенности нутриентного и метаболического статуса пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и ожирением / Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2022. – № 3 (90). – С. 126-130.

ПАТЕНТЫ, БАЗЫ ДАННЫХ

8. Патент «Способ составления персонифицированной программы прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и ожирением к вспомогательным репродуктивным технологиям» (приоритет № 2022117392 от 27.06.2022).
9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2019621353 «Оценка влияния индивидуальной программы прегравидарной подготовки у пациенток с ожирением, планирующих ЭКО» (заявка № 2019621261, дата поступления 15.07.2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 23.07.2019 г.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБАЗНАЧЕНИЙ

8-OHdG-8-гидроксидегуаназин

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

СИРГ – Сибирский институт репродукции и генетики человека

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СРБ – С-реактивный белок

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение человека

НbA1c – гликолизированный гемоглобин

НОМА – индекс инсулинорезистентности

Me – медиана

Q1-Q3 – интерквартильный размах

ROC- характеристика кривая обнаружения (receiver operating characteristic analysis)