

УДК 618.213-089.163-06-08-031.81

АЙЗЯТУЛОВА Е.М.

Донецький національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології, м. Лиман

РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО

Широке використання запліднення ін вітро (ЗІВ) у клінічній практиці не лише допомагає вирішити проблеми безпліддя у подружніх пар, але й може супроводжуватися тяжкими ускладненнями у жінки.

Мета дослідження. Розробити комплексний підхід щодо зниження ускладнень при проведенні запліднення ін вітро та оцінити його ефективність.

Матеріали і методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації щодо досвіду роботи центру репродуктивної медицини до та після впровадження розробленого комплексного підходу, спрямованого на зниження частоти ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ.

Розроблені заходи включають використання у разі високого ризику синдрому гіперстимуляції яєчників протоколу ЗІВ з контрольованою оваріальною стимуляцією з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону з урахуванням рівня сироваткового прогестерону, використання агоністу гонадотропін-рилізінг-гормону в якості тригера овуляції, введення синтетичного аналогу вазопресину у разі ризику внутрішньочеревної кровотечі, відбору пацієнток щодо можливості переносити ембріони в свіжому циклі чи проводити кріоконсервацію та перенесення в порожнину матки не більше одного-двох ембріонів.

Результати дослідження. Впровадження розроблених заходів дозволило знизити частоту синдрому гіперстимуляції яєчників (з 10,5 до 5,0%, $P < 0,001$), зниження відносного ризику склало 52,1% (95% ДІ 30,5–67,0%), що відповідало клінічно значущому ефекту. Не сталося жодного випадку внутрішньочеревної кровотечі. Зареєстровано зменшення випадків ектопічної вагітності (з 2,5 до 0,7%, $P = 0,003$) і відсутність гетеротопічної. Сприятливим є факт підвищення частоти клінічних вагітностей (з 28,8 до 38,3%, $P < 0,001$), зменшення багатоплідних вагітностей (з 28,2 до 6,8%, $P < 0,001$) і відповідно редукцій (з 8,0 до 2,1%, $P = 0,002$). Збільшилися випадки сприятливого лікування безпліддя, що завершилося народженням живої дитини (з 23,0 до 35,0%, $P < 0,001$), підвищення відносної користі склало 52,4% (95% ДІ 30,0–78,7%), що відповідало клінічно значущому ефекту.

Висновок. Розроблений комплекс заходів дозволяє зменшити випадки ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ, сприяє підвищенню частоти настання клінічної маткової вагітності та народженню живої дитини.

Ключові слова: запліднення ін вітро, ускладнення, синдром гіперстимуляції яєчників, внутрішньочеревна кровотеча, ектопічна вагітність, багатопліддя, вагітність

Безпліддя є найважливішою медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але й у всьому світі [1, 2, 4]. Ефективним методом лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології, зокрема, запліднення ін вітро (ЗІВ) [1, 2, 4]. Проте широке впровадження ЗІВ у клінічній практиці не лише допомагає вирішити проблеми безпліддя, але й може супроводжуватися тяжкими ускладненнями, які загрожують здоров'ю і навіть життю пацієнтки, такими як синдром гіперстимуляції яєчників, кровотеча після трансвагінальної пункції фолікулів, багатоплідна вагітність, позаматкова вагітність, перекрут стимульованого яєчника [1–8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробити комплексний підхід щодо зниження ускладнень при проведенні запліднення ін вітро та оцінити його ефективність.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації щодо досвіду роботи центру репродуктивної медицини до та після розробленого комплексного підходу, спрямованого на зниження частоти ускладнень, що виникають внаслідок

ЗІВ. Шість років роботи центру до впровадження розроблених заходів (лікування безпліддя з проведенням ЗІВ у 827 жінок) і двохрічний досвід після впровадження розробленого підходу (проведено 734 ЗІВ).

Комплексний підхід щодо зниження ускладнень при проведенні запліднення *in vitro* включав:

Жінкам з ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, зокрема наявністю синдрому полікістозних яєчників, підвищеним числом антральних фолікулів більше за 20 на два яєчника, вмістом антимюллерового гормону 5,5 нг/мл і більше, необхідно використовувати протокол ЗІВ з контрольованою оваріальною стимуляцією із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону, починаючи з дня виявлення фолікула розміром до 14–15 мм внаслідок стимуляції гонадотропінами в дозі 75–150 МО з другого–третього дня менструального циклу.

Перед початком стимуляції на другий день менструального циклу необхідно вимірювати сироватковий рівень прогестерону. У разі виявлення підвищення його рівня 1,5 нг/мл та більше рекомендується призначити антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону з подальшим контролем рівня прогестерону. Зниження сироваткового вмісту прогестерону менше за 1,5 нг/мл є початком контрольованої стимуляції овуляції гонадотропінами.

При динамічному ультразвуковому моніторингу контрольованої стимуляції овуляції в разі виявлення більше 30 передовуляторних фолікулів в якості тригера овуляції рекомендується призначення агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону в дозі 0,2 мг, а трансвагінальну пункцію фолікулів рекомендується проводити через 36–37 годин.

Жінки з високою кількістю передовуляторних фолікулів, з хронічним оофоритом, багатозразовими спробами ЗІВ, оперативними втручаннями на яєчниках, оваріальним ендометріозом складають групу ризику з виникнення внутрішньочеревної кровотечі, внаслідок множинних проколів гістіопатично змінених яєчників. Таким пацієнткам рекомендується вводити розчин синтетичного аналогу вазопресину в дозі 0,2 мг активної речовини внутрішньовенно одноразово в процесі трансвагінальної пункції фолікулів.

Критеріями відбору пацієнток для проведення вторинних методів профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників у вигляді призначення агоністів дофамінових рецепторів і скасування перенесення ембріонів в свіжому циклі з наступною кріоконсервацією є отримання 19 й більше ооцитів при проведенні трансвагінальної пункції, вміс-

ту естрадіолу у сироватці крові більше 4800 пг/мл та у фолікулярній рідині — більше 725000 пг/мл, рівнів судинно-ендотеліального фактору росту — більше 30 пг/мл і більше 500 пг/мл, інтерлейкіну-6 — більше 4 пг/мл і більше 8,5 пг/мл відповідно. Відповідно у інших випадках ембріони можна переносити у свіжому циклі.

Щодо профілактики багатоплідної вагітності рекомендується переносити в порожнину матки не більше одного–двох ембріонів.

Порівняння груп виконувалося із використанням точного однобічного критерію Фішера (Fisher's exact test).

У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) — абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групами. У разі сприятливих наслідків — підвищення абсолютної користі, через це часто цей показник називають «терапевтичною користю».

Відносний ризик (relative risk, RR) або співвідношення ризиків (risk ratio) — відношення захворюваності серед осіб, які зазнали і не піддавалися певному впливу. Показує силу зв'язку між впливом і захворюванням.

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) — відносне зменшення частоти несприятливих наслідків у групі розробленого способу у порівнянні з такою в групі традиційним способом. Зниження відносного ризику понад 50% відповідає клінічно значущому ефекту, від 25 до 50% — помірному ефекту, менше 25% — незначному ефекту відносно до традиційних заходів. У разі сприятливих наслідків — підвищення відносної користі.

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT). Показує, яку кількість пацієнток необхідно піддати лікуванню запропонованим методом щодо попередження несприятливого результату або сприятливого ефекту в одному випадку.

До цих показників розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За двохрічний період роботи центру з використанням розроблених заходів синдром гіперстимуляції яєчників помірного та тяжкого ступеня виник у 37 із 734 жінок, в той час як до їх

впровадження у 87 із 827, що відповідно склало 5,0 і 10,5% і мало статистично значиму різницю ($P < 0,001$). Отже зниження абсолютного ризику такого важкого ускладнення склало 5,5% (95% ДІ 2,9–8,1%).

Коефіцієнт відносного ризику склав 0,48 (95% ДІ 0,33–0,70), через що зниження відносного ризику складало 52,1% (95% ДІ 30,5–67,0%) і відповідало клінічно значущому ефекту, а показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору свідчив, що задля попередження одного несприятливого завершення, у вигляді випадку синдрому гіперстимуляції яєчників, запропоновані заходи необхідно використати у 18,3 (95% ДІ 12,3–35,0) пацієнток. Таких результатів, поперед усе, вдалося досягти завдяки розробленим персоналізованим протоколам контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону і визначенням прогестерону на другий день менструального циклу щодо жінок з високим ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників.

Іншим тяжким ускладненням, що може виникнути після трансвагінальної пункції фолікулів яєчників є кровотеча, яка завдяки розробленим заходам, зокрема використанню синтетичного аналогу вазопресину, не відбулася за два

роки в жодному випадку проти 0,6% (5 випадків із 827) у попередні роки ($P = 0,041$).

Відзначено значуще зменшення випадків ектопічної вагітності (з 2,5 до 0,7%, $P = 0,003$), зниження абсолютного ризику дорівнювало 1,9% (95% ДІ 0,6–3,1). Після роботи за впровадженням підходом зниження відносного ризику, у порівнянні з попередніми роками, відповідало клінічно значущому ефекту. Гетеротопічна вагітність за два роки роботи за розробленим підходом не відбулася у жодної жінки, що у порівнянні з 3 (0,4%) випадками попередньої роботи, можна вважати тенденцією до зниження ($P = 0,148$) (табл. 1).

Водночас сприятливим є факт підвищення частоти клінічних вагітностей (38,3% проти 28,8%, $P < 0,001$), отже підвищення абсолютної користі досягло 9,5% (95% ДІ 4,8–14,2%). Таким чином, ймовірність настання вагітності, у разі використання розроблених заходів була у 1,33 (1,16–1,53) рази вища, ніж до їх впровадження. Показник підвищення відносної користі, склавши 33,0% (95% ДІ 15,5–53,2%), відповідає помірно значимому клінічному ефекту. З клінічної точки зору показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчить, що для однієї додаткової вагітності запропоновані заходи необхідно використати у 10,5 (7,1–20,7) пацієнток.

Таблиця 1

Показники роботи центру репродуктивної медицини до та після впровадження розробленого комплексного підходу

Показник	Після впровадження розроблених заходів (n=734)		До впровадження розроблених заходів (n=827)		P	Відносний ризик (RR) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% ДІ),%	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% ДІ),%	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% ДІ)
	n	%	n	%					
Синдром гіперстимуляції яєчників	37	5,0	87	10,5	<0,001	0,48 (0,33–0,70)	52,1 (30,5–67,0)	5,5 (2,9–8,1)	18,3 (12,3–35,0)
Кровотеча	—	—	5	0,6	0,041	0	100	0,6 (0,1–1,1)	165,4 (88,3–1311,5)
Ектопічна вагітність	5	0,7	21	2,5	0,003	0,27 (0,10–0,71)	73,2 (29,2–89,8)	1,9 (0,6–3,1)	53,8 (32,4–158,3)
Гетеротопічна вагітність	—	—	3	0,4	0,148	0	100	0,4 (-0,05–0,78)	275,7 (129,4–2127,8)
Клінічна вагітність	281	38,3	238	28,8	<0,001	1,33 (1,16–1,53)	-33,0 (-53,2–-15,5)	-9,5 (-14,2– -4,8)	-10,5 (-20,7– -7,1)
Багатопліддя*	19	6,8	67	28,2	<0,001	0,24 (0,15–0,39)	76,0 (61,2–85,1)	21,4 (15,0–27,8)	4,7 (3,6–6,7)
Редукція*	6	2,1	19	8,0	0,002	0,27 (0,11–0,66)	73,3 (34,1–89,1)	5,8 (2,0–9,7)	17,1 (10,3–49,7)
ЗІВ завершилося живонародженням	257	35,0	190	23,0	<0,001	1,52 (1,30–1,79)	-52,4 (-78,7–-30,0)	-12,0 (-16,5–-7,6)	-8,3 (-13,2–-6,1)

Примітка. * розраховано від кількості клінічної вагітності

Після введення правила переносу не більше одного–двох ембріонів зафіксовано зменшення випадків багатопліддя (з 28,2 до 6,8%, $P < 0,001$), зниження абсолютного ризику склало 21,4% (95% ДІ 15,0–27,8%). Відносний ризик склав 0,24 (95% ДІ 0,15–0,39), а зниження відносного ризику, склавши 76,0% (95% ДІ 61,2–85,1), відповідало клінічно значущому ефекту. Число хворих, яким необхідно лікування, вказує на те, що число жінок, яким необхідно перенести 1–2 ембріона, щоб запобігти багатопліддю у однієї додаткової жінки, дорівнює 4,7. Також рішення щодо переносу 1–2 ембріонів сприяло статистично значущому зменшенню числа редукцій (з 8,0 до 2,1%, $P = 0,002$). Зниження абсолютного ризику редукцій склало 5,8% (95% ДІ 2,0–9,7%). Коефіцієнт відносного ризику склав 0,27 (95% ДІ 0,11–0,66), через що зниження відносного ризику складало 73,3% (95% ДІ 34,1–89,1%) і відповідало клінічно значущому ефекту, а показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору свідчив, що за для попередження однієї додаткової редукції, запропоновані заходи необхідно використати у 17,1 (95% ДІ 10,3–49,7) пацієнтки (табл. 1).

Оцінка ефективності ЗІВ після впровадження розроблених заходів проведена на підставі визначення пологів, відображенням чого є показник «take home baby». Сприятливе завершення вагітності, відбулося у 35,0% жінок, після впровадження у центр розроблених заходів, що було статистично значуще більше, ніж раніше — 23,0% ($P < 0,001$), тобто підвищення абсолютної користі складало 12,0% (95% ДІ 7,6–16,5%). Так, у разі використання розробленого підходу ймовірність завершення ЗІВ пологами збільшувалася у півтори рази, показник підвищення відносної користі також вказує на клінічно значущий ефект розроблених заходів. Число пацієнток яким необхідно застосовувати розроблені заходи, щоб досягнути пологів у однієї жінки додатково, дорівнює 8,3 (95% ДІ 6,1–13,2).

Наведені показники доводять, що впровадження розробленого комплексу запропонованих заходів до роботи центру репродуктивної медицини є ефективним відповідно до критеріїв доказової медицини.

ВИСНОВКИ

1. Впровадження в практику репродуктивного центру розробленого комплексного підходу призводить до значущого зменшення випадків синдрому гіперстимуляції яєчників, ектопічних вагітностей, відсутності черевних кровотеч, які потребують оперативного втручання.

2. Робота за розробленими заходами сприяє підвищенню частоти настання клінічної вагітності, зменшенню випадків багатоплідних вагітностей і редукцій ембріонів, взагалі сприятливому лікуванню безпліддя, що завершилося народженням живої дитини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безпліддя : Навчальний посібник / А. Ю. Щербаков, В. Ю. Щербаков, О. О. Новикова, Д. М. Шаповал. — Харків : В. В. Петров. — 2016. — 95 с.
2. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України — 25 років успіху / О. М. Юзько // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К. : ЮСТОН, 2016. — Вип. 2 (38). — С. 393–396.
3. A retrospective study of letrozole treatment prior to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization at risk of ovarian hyperstimulation syndrome / Y. Chen, T. Yang, C. Hao, J. Zhao // *Med Sci Monit.* — 2018. — Vol. 24. — P. 4248–4253.
4. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE / European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, M. S. Kupka // *Hum Reprod.* — 2017. — Vol. 32, No. 10. — P. 1957–1973.
5. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* — 2016. — Vol. 106, No. 7. — P. 1634–1647.
6. Schenker J. G. Complications of Assisted Reproductive Technology / J. G. Schenker // *Giorn. It. Gin : 15th congress on human reproduction (Venezia Italy, Hilton Molino Stucky, 13–16 March 2013).* — 2013. — Vol. XXXV [Gennaio-Febbraio]. — No. 1. — P. 110–112.
7. The risk of ectopic pregnancy following GnRH agonist triggering compared with hCG triggering in GnRH antagonist IVF cycles / S. Sahin, A. Ozay, E. Ergin et al. // *Arch Gynecol Obstet.* — 2015. — Vol. 291, N 1. — P. 185–191.
8. Ureteral Trauma During Transvaginal Ultrasound-Guided Oocyte Retrieval: A Case Report / T. Catanzarite, L. A. Bernardi, E. Confino, K. Kenton // *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* — 2015. — Vol. 21, No. 5. — P. e44–45.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА, НАПРАВЛЕННОГО НА СНИЖЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ИН ВИТРО

АЙЗЯТУЛОВА Э.М.

Широкое использование оплодотворения ин витро (ОИВ) в клинической практике не только помогает решить проблемы бесплодия у супружеских пар, но и может сопровождаться тяжелыми осложнениями у женщины.

Цель исследования. Разработать комплексный подход, направленный на снижение осложнений при проведении оплодотворения ин витро и оценить его эффективность.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации центра репродуктивной медицины до и после внедрения разработанного комплексного подхода, направленного на снижение частоты осложнений, возникающих в результате ОИВ.

Разработанные мероприятия включают использование в случае высокого риска синдрома гиперстимуляции яичников протокола ОИВ с контролируемой овариальной стимуляцией с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона с учетом уровня сывороточного прогестерона, использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве триггера овуляции, введение синтетического аналога вазопрессина в случае риска внутрибрюшного кровотечения, отбора пациенток, которым можно переносить эмбрионы в свежем цикле или проводить криоконсервацию и перенос в полость матки не более одного-двух эмбрионов.

Результаты исследования. Внедрение разработанных мероприятий позволило снизить частоту синдрома гиперстимуляции яичников (с 10,5 до 5,0%, $P < 0,001$), снижение относительного риска составило 52,1% (95% ДИ 30,5–67,0%), что соответствовало клинически значимому эффекту. Не произошло ни одного случая внутрибрюшного кровотечения. Зарегистрировано уменьшение случаев эктопической беременности (с 2,5 до 0,7%, $P = 0,003$) и отсутствие гетеротопической. Благоприятным является факт повышения частоты клинических беременностей (с 28,8 до 38,3%, $P < 0,001$), уменьшения многоплодных беременностей (с 28,2 до 6,8%, $P < 0,001$) и соответственно редукций (с 8,0 до 2,1%, $P = 0,002$).

Увеличились случаи благоприятного лечения бесплодия, которое завершилось рождением живого ребенка (с 23,0 до 35,0%, $P < 0,001$), повышение относительной пользы составило 52,4% (95% ДИ 30,0–78,7%), что соответствовало клинически значимому эффекту.

Вывод. Разработанный комплекс мероприятий позволяет уменьшить случаи осложнений, возникающих в результате лечения ОИВ, способствует повышению частоты наступления клинической маточной беременности и рождению живого ребенка.

Ключевые слова: оплодотворение ин витро, осложнение, синдром гиперстимуляции яичников, внутрибрюшное кровотечение, эктопическая беременность, многоплодие, беременность

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF A COMPLEX APPROACH AIMING AT COMPLICATIONS DECREASE DURING IN VITRO FERTILIZATION

AYZIATULOVA E.M.

The widespread usage of in vitro fertilization (IVF) in clinical practice not only helps to solve couples' infertility problems, but can also be accompanied by severe complications that a woman may have.

Purpose of the research. To develop a complex approach aimed at reducing the number of complications during in vitro fertilization and to evaluate its effectiveness.

Materials and methods of the research. A retrospective analysis of the medical documentation of the reproductive medical center has been carried out before and after the implementation of the developed complex approach aimed at reducing the frequency of complications that happen during IVF.

The developed measures included the usage of the IVF protocol with a controlled ovarian stimulation with antagonists of gonadotropin releasing hormone in the case of a high risk of ovarian hyper stimulation syndrome, taking into account the level of serum progesterone, the usage of gonadotropin-releasing hormone agonist as an ovulation trigger, the introduction of a synthetic analogue of vasopressin in the case of intraperitoneal bleeding, the selection of patients who can be transferred embryos in a fresh cycle or carry out cryopreservation and transfer not more than one or two embryos into the uterus.

Results of the research. The implementation of the developed measures allowed to reduce the frequency of the ovarian hyper stimulation syndrome (from 10.5% to 5.0%, $P < 0.001$), the relative risk reduction was 52.1% (95% CI 30.5-67.0%), which correlated to the clinically significant effect. There was not a single case of intra-abdominal hemorrhage. The decrease in the cases of ectopic pregnancy (from 2.5% to 0.7%, $P = 0.003$) and the absence of heterotopic pregnancy have been recorded. The fact of the increase in the frequency of clinical pregnancies (from 28.8% to 38.3%, $P < 0.001$), reduction of multiple pregnancies (from 28.2% to 6.8%, $P < 0.001$) and, accordingly, reductions (from 8.0% to 2.1%, $P = 0.002$) can be regard-

ed as a beneficial one. The cases of favorable infertility treatment, which resulted in the birth of a live child (from 23.0% to 35.0%, $P < 0.001$) have been increased, with a relative benefit in 52.4% (95% CI 30.0-78.7%), which correlated to a clinically significant effect.

Conclusion. The developed complex of measures allows to reduce the cases of complications arising as a result of treatment of IVF, contributes to increasing the frequency of onset of clinical pregnancy and the birth of a live child.

Key words: in vitro fertilization, complication, ovarian hyper stimulation syndrome, intra-abdominal bleeding, ectopic pregnancy, multiple pregnancies, pregnancy