

УДК 618.177–089.888.11

ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЛАТЕНТНЫМ ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА В ПРОГРАММАХ ЭКО

Мельников В.А., Самыкина О.В., Скворчевская С.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара, e-mail: info@samsmu.ru

Проведено изучение частоты наступления беременности у 72 пациенток в циклах ЭКО в зависимости от наличия латентного дефицита железа. На первом этапе до вступления в программу оценивались стандартные гематологические показатели и показатели обмена железа: сывороточное железо, сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом. На втором этапе в зависимости от результатов обследования все женщины были разделены на две группы – с наличием и отсутствием латентного дефицита железа. Далее анализировалась частота наступления клинической беременности, которая составила 15% (5/32) в группе женщин с латентным дефицитом железа. В группе сравнения данный показатель был равен 36% (14/40). Полученные данные свидетельствуют о том, что латентный дефицит железа является существенным фактором, отрицательно влияющим на результативность программ ЭКО.

Ключевые слова: ЭКО, бесплодие, латентный дефицит железа

THE CLINICAL PREGNANCY RATE IN WOMEN WITH LATENT IRON DEFICIENCY UNDERGOING IVF

Melnikov V.A., Samykina O.V., Skvorchevskaja S.A.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: info@samsmu.ru

The present study investigated the effect of latent iron deficiency on the clinical pregnancy rate in patients undergoing IVF. This prospective study evaluated 72 women, commencing IVF for the first time. All women were screened for latent iron deficiency by determining the standard hematological parameters and iron exchange parameters such as serum iron, serum ferritin and transferrin saturation. The control group included 40 women and latent iron deficiency group included 32 women. The clinical pregnancy rate (15% versus 36%) was significantly lower in women with latent iron deficiency. This paper suggests that a common condition known as latent iron deficiency is associated with a reduced success following fertility treatment such as IVF. We conclude that latent iron deficiency is found in a significant number of women presenting with infertility and has a negative impact on the outcome of IVF.

Keywords: IVF, infertility, latent iron deficiency

Одним из направлений повышения результативности метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является оптимизация лечебно-диагностических мероприятий на этапе подготовки к процедуре, а именно выявление и коррекция факторов, отрицательно влияющих на прогноз наступления и исход ожидаемой беременности.

В прекоцептивном клинко-лабораторном обследовании женщин, планирующих ЭКО, не учитываются показатели латентного дефицита железа (ЛДЖ). Однако данное состояние может являться существенным фактором, влияющим на результативность программ ЭКО и ПЭ.

Известно, что железо в составе ферментных систем участвует во многих биохимических реакциях. В случае его дефицита происходит нарушение окислительно-восстановительных процессов в клетках. Активируются реакции свободно-радикального и перекисного окисления липидов, что влечет за собой дестабилизацию мембран клеток, изменение возбудимости и функциональной активности ткани [2, 5]. Учитывая многочисленные функции железа в организме, можно предположить, что неудачные попытки в определенной мере

могут быть связаны с железodefицитными состояниями.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты наступления беременности у женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза в зависимости от наличия ЛДЖ.

Материал и методы исследования

С целью определения влияния латентного дефицита железа на результативность программ ЭКО нами было обследовано 72 пациентки в возрасте от 26 до 35 лет, проходивших подготовку к программе ЭКО на базе ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий» (директор – О.В. Тюмина) в 2011–2012 годах.

Для достижения однородности выборки женщины были включены в исследование в соответствии со следующими критериями: бесплодие трубно-перитонеального генеза, подтвержденное методом гистеросальпингографии и/или лапароскопии, предстоящая первая попытка ЭКО, возраст пациенток до 35 лет, подписанное информированное согласие пациента. Критериями исключения явились наличие других факторов женского бесплодия, кроме трубно-перитонеального, мужское бесплодие, возраст старше 35 лет, наличие острых воспалительных заболеваний любой локализации на момент обследования, ЭКО в анамнезе, недостаточный ответ яичников на индукцию суперовуляции (менее 4 фолликулов), отсутствие возможности переноса 2 эмбрионов, низкое

качество переносимых эмбрионов GR 3,4, прием препаратов железа, витаминов с микроэлементами.

На первом этапе необходимо было оценить клинические симптомы ЛДЖ и показатели феррокинетики до вступления пациенток в программу ЭКО и ПЭ. На втором этапе – проанализировать частоту наступления клинической беременности в зависимости от наличия ЛДЖ.

Материалом исследования явились образцы венозной крови, взятой из локтевой вены пациенток в утренние часы натощак в раннюю лютеиновую фазу менструального цикла.

Классические симптомы сидеропении оценивали путем анкетирования и клинического осмотра.

Лабораторными критериями ЛДЖ были: гемоглобин (Hb) – 115–125 г/л; эритроциты (RBC) – $3,75\text{--}3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит (Ht) – 35,5–37%; сывороточный ферритин (СФ) – 16–30 нг/мл; коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) $\leq 20\%$; железо сыворотки (СЖ) $\leq 12,5$ мкмоль/л [1].

Гематологический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора Sysmex-2100 XE (Sysmex Corporation, Япония).

Концентрацию СЖ, СФ и ТФ в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Kone Ultra (Финляндия) с применением стандартных реактивов. КНТ вычисляли по стандартной формуле.

По результатам обследования в соответствии с выбранными диагностическими критериями пациентки были распределены на группы – пациентки без ЛДЖ (группа сравнения) – 40 женщин, и пациентки с наличием ЛДЖ (основная группа) – 32 женщины.

Процедура ЭКО выполнялась в рамках существующих стандартов с переносом в полость матки двух эмбрионов на 6–8-й клеточной стадии деления. Наступление клинической беременности оценивалось через 3–4 недели после переноса эмбрионов по наличию плодного яйца в полости матки, визуализированного при УЗИ.

Статистическая обработка материала произведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Показатели представлены в виде средних арифметических значений и стандартных ошибок среднего ($M \pm m$). Достоверность различий между различными группами пациенток определяли с помощью критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при степени достоверной вероятности 95% и выше.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $29 \pm 3,4$ года. Продолжительность бесплодия варьировалась от 2 до 7 лет (в среднем $3,4 \pm 2,1$ года). В 70% случаев имело место вторичное бесплодие (22 пациентки).

В группе сравнения средний возраст пациенток был $31 \pm 2,7$ года. Длительность бесплодия составила от 2 до 10 лет (в среднем $5,1 \pm 2,4$ года). Вторичное бесплодие имели 55% женщин (22 пациентки).

Указания на искусственное прерывание беременности в сроке до 12 недель в анамнезе имели 13 пациенток с вторичным бесплодием в основной группе и 15 пациенток

с вторичным бесплодием в группе сравнения, причем послеабортные осложнения – воспалительный процесс матки и придатков, либо повторное выскабливание полости матки в связи с наличием остатков плодного яйца – наблюдались у 8 и 9 из них соответственно.

Около четверти пациенток обеих групп отмечали перенесенные ранее ИППП: хламидиоз – 4 пациентки (12,5%) в основной группе и 6 пациенток (15%) в группе сравнения, трихомониаз – 2 (6,25%) и 2 (5%) случая в соответствующих группах, микоплазмоз – 1 (3,1%) и 2 (5%) пациентки и уреаплазмоз – 2 (6,25%) и 2 (5%) случая. Перенесенные ранее хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза отмечали 7 (21,8%) и 9 (22,5%) пациенток в основной группе и группе сравнения соответственно. Показания к операции были следующие: эктопическая беременность, осложненное течение функциональных кист яичников, геморрагическая форма апоплексии яичника, бесплодие, острый аппендицит.

Хронический эндометрит, по данным биопсии эндометрия, в основной группе был выявлен в 8 случаях (25%), в группе сравнения – в 9 случаях (22,5%).

Таким образом, анализируя возможные причины возникновения трубно-перитонеального бесплодия, мы пришли к выводу, что оно является следствием перенесенных в прошлом воспалительных заболеваний гениталий и операций на органах брюшной полости и малого таза.

Значимых различий по социальному статусу, наличию профессиональных вредностей, месту и условиям проживания между группами не было. Проверка однородности групп также подтвердила отсутствие значимых различий по экстрагенитальной и гинекологической патологии.

По данным анкетирования, большинство пациенток отмечали общую слабость, утомляемость, нарушение сна, эмоциональную неустойчивость, снижение памяти, частые головные боли, головокружение, одышку при физической нагрузке, шум в ушах, тахикардию, мышечную слабость, нарушение вкусовых ощущений и обоняния, снижение аппетита, ломкость и выпадение волос, диспепсические расстройства. Так, на одну пациентку основной группы пришлось 3,7 жалобы, в то время как в группе сравнения данный показатель составил 1,6.

Только у 16,5% пациенток были выявлены так называемые «эпителиальные» симптомы (сухость и шелушение кожи, расслоение, поперечная исчерченность и ломкость ногтей).

Частота ЛДЖ по результатам лабораторного обследования составила 45 %, что согласуется с данными других авторов [1, 3, 4].

В таблице представлены изменения гематологических и феррокинетиических показателей у пациенток с ЛДЖ и без такового.

Основные гематологические и феррокинетиические показатели у пациенток с ЛДЖ и без ЛДЖ

	Hb, г/л	Ht, %	RBC, $\times 10^{12}/л$	КНТ, %	СЖ, мкмоль/л	СФ, нг/мл
Основная группа (M \pm m) n = 32	115,7 \pm 2,8	37,1 \pm 0,4	3,78 \pm 0,2	14,8 \pm 0,9*	10,3 \pm 1,3	24,8 \pm 2,7*
Группа сравнения (M \pm m) n = 40	132 \pm 3,2	39,1 \pm 0,9	4,3 \pm 0,4	22,1 \pm 0,8*	13,6 \pm 1,1	42,3 \pm 3,6*

Примечание: * – различия статистически достоверны ($p < 0,001$).

Как следует из таблицы, в основной группе и группе сравнения среднестатистический уровень исследуемых гематологических показателей был в пределах нормативных значений и достоверно не отличался ($p > 0,05$).

Из показателей феррокинетики отмечалась тенденция к снижению уровня СЖ: 13,6 \pm 1,1 и 10,3 \pm 1,3 мкмоль/л в основной группе и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$). Было отмечено статистически значимое понижение КНТ: 22,1 \pm 0,8 % в группе сравнения против 14,8 \pm 0,9 % в основной группе ($p < 0,001$). Уровень СФ в основной группе варьировался в пределах 16,9–29,6 нг/мл при средней величине 24,8 \pm 2,7 и был значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения ($p < 0,001$).

В основной группе пациенток клиническая беременность по данным ультразвукового исследования была получена в 15 % случаев (5/32). В группе сравнения данный показатель составил 36 % (14/40). Таким образом, частота наступления беременности была значительно выше у пациенток без латентного дефицита железа. Это можно объяснить важностью биологической роли железа, являющегося необходимым компонентом многочисленных железосодержащих и железозависимых структур, таких как трансферрин, ферритин, миоглобин и окислительно-восстановительных ферментов: каталазы, цитохромов, миелопероксидазы, дегидрогеназ и других. Эти ферментные системы обеспечивают адекватное функционирование любой живой клетки, стационарный уровень миелопероксидазы, антиоксидантной защиты, детоксикационную функцию и физиологический статус организма в целом.

Заключение

Распространенность ЛДЖ среди женщин репродуктивного возраста довольно высока.

Изучение частоты наступления беременности в циклах ЭКО в зависимости от наличия или отсутствия ЛДЖ показало, что последний является существенным фактором, отрицательно влияющим на результативность программ ЭКО.

Учитывая полученные результаты, становится очевидной необходимость оценки показателей феррокинетики у женщин с бесплодием на этапе подготовки к процедуре ЭКО, и, в случае выявления ЛДЖ, коррекция данного состояния.

Список литературы

1. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодифицитные состояния у женщин в различные возрастные периоды. Когда назначать Ферлатум? // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 189–193.
2. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодифицитных состояний в практической деятельности на современном этапе // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 11. – С. 26–38.
3. Хамадянов У.Р., Таюпова И.М., Хамадянова А.У. Латентный дефицит железа во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 69–74.
4. Allen L.H. Anemia and iron deficiency on pregnancy outcome // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P. 1280–1284.
5. Strai S.K.S., Bomford A., McArdle H.I. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake // Best Practise & Research Clin Haem. – 2002. – Vol. 15. – № 2. – P. 243–259.

References

1. Serov V.N., Burlev V.A., Konovodova E.N. *Russkij medicinskij zhurnal* // Russian Medical Journal, 2007, Vol. 15, no. 3, pp. 189–193.
2. Tihomirov A.L., Sarsaniya S.I., Nochevkin E.V. *Trudnyy-pacient – Difficult patient*, 2011, Vol. 9, no. 11, pp. 26–38.
3. Hamad'janov U.R., Tajupova I.M., Hamad'janova A.U. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2009, Vol. 8, no. 4, pp. 69–74.
4. Allen L.H. Anemia and iron deficiency on pregnancy outcome // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. pp. 1280–1284.
5. Strai S.K.S., Bomford A., McArdle H.I. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake // Best Practise & Research Clin Haem. 2002. Vol. 15. no. 2. pp. 243–259.

Рецензенты:

Линева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ММБУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 17.01.2013.