

С. В. Жуковская, Л. Ф. Можейко

## ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ СВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Проведено клинико-лабораторное обследование 718 женщин, которым выполнялась процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в «Центре репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2017 гг.; выделено две группы в зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции. Целью работы являлось изучение состояния щитовидной железы у пациенток исследуемой когорты и выявление возможных взаимосвязей некоторых показателей функции щитовидной железы с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. В результате исследования выявлено, что заболевания щитовидной железы отмечались у 66 (18,38 %) и 62 (17,27 %) женщин 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно; на момент проведения процедуры ЭКО все пациентки имели эутиреоидный статус, в то же время наблюдалось увеличение содержания АТ-ТПО до десяти раз в сравнении с лабораторной нормой (35 МЕ/мл), при отсутствии клинических признаков аутоиммунного тиреоидита у 92 (25,62 %) и 95 (26,46 %) пациенток 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно. Основным результатом исследования является выявление статистически достоверной корреляции между концентрацией АТ-ТПО в сыворотке крови и развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Указанный показатель является прогностически значимым маркером риска развития СГЯ при превышении порогового уровня  $>360$  МЕ/мл и может быть использован в качестве раннего предиктора развития СГЯ с высокой чувствительностью ( $Se - 92,2\%$ ) и специфичностью ( $Sp - 92,7\%$ ).

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников, антитела к тиреопероксидазе, щитовидная железа.

**S. V. Zhukovskaya, L. F. Mozhejko**

### EVALUATION OF THYROID GLAND FUNCTIONAL PARAMETERS CORRELATION WITH OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

We carried out complex clinical and laboratory examination of 718 women that underwent in vitro fertilization program (IVF) in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus) in 2014–2017; we divided the cohort into two groups depending on controlled ovarian stimulation protocol. The research was aimed at evaluation of the thyroid gland state in patients of our cohort and at establishing possible correlations between thyroid gland functional parameters and ovarian hyperstimulation syndrome manifestation. Concomitant thyroid disorders were diagnosed in 66 (18,38 %) and 62 (17,27 %) women in groups 1 and 2 correspondingly. Before the IVF program all the patients had euthyroid state, however we found antithyroid peroxidase antibodies concentration elevation up to 10-fold compared with laboratory norms in 92 (25,62 %) and 95 (26,46 %) patients of group 1 and 2 correspondingly. Main result of the research is the establishment of statistically significant correlation between serum antithyroid peroxidase antibodies concentration and ovarian hyperstimulation syndrome manifestation with the cut-off level  $>360$  IU/ml; which is a valuable early prognostic marker of ovarian hyperstimulation syndrome with high sensitivity ( $Se - 92,2\%$ ) and specificity ( $Sp - 92,7\%$ ).

**Key words:** in vitro fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome, antithyroid peroxidase antibodies, thyroid gland.

Синдром гиперстимуляции яичников представляет собой преимущественно ятрогенное осложнение контролируемой овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения и является угрожающим жизни состоянием, что обусловлено значительными нарушениями гомеостаза: развитием гиперкоагуляционного синдрома и выходом жидкой части крови из сосудистого русла в т. н. «третье пространство» – брюшную и плевральную полость, перикард. Тяжелая и критическая степени тяжести синдрома гиперстимуляции яичников ассоциированы с высоким риском тромбэмболических осложнений, развитием полиорганной недостаточности и респираторным дистресс-синдромом взрослых, что может привести к летальному исходу. Согласно статистическим данным, частота синдрома гиперстимуляции яичников умеренной и тяжелой степени достигает 6 % [2].

Важность углубленного изучения прогностических маркеров развития синдрома гиперстимуляции яичников подтверждается отсутствием единых подходов к оценке факторов риска и общепринятых прогностических критериев с достаточно высокой статистической значимостью. До настоящего времени как в русскоязычной, так и в зарубежной литературе отсутствуют исследования, касающиеся изучения взаимосвязи показателей функции щитовидной железы с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. В то же время патология щитовидной железы широко распространена среди населения Европы. Так, согласно исследованиям А. Garmendia (2014), частота возникновения тиреоидной дисфункции составляет 259,12 на 100 000 человек в год, а распространенность различных форм патологии щитовидной железы (преимущественно гипотиреоза и гипертиреоза) достигает 3,82 % [1].

### Цель и задачи

Целью нашего научного исследования являлась оценка основных клинко-лабораторных показателей функции щитовидной железы у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения с исследованием наличия взаимосвязи указанных параметров и развития синдрома гиперстимуляции яичников.

### Материалы и методы

В ходе работы проведено клинко-лабораторное обследование 718 женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

в «Центре репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2017 гг. Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст (18–49 лет), согласно Закону Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях»; отсутствие эффекта от лечения бесплодия другими методами в течение 1-го и более лет; информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были следующие: наличие противопоказаний к ВРТ согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54; тяжелый мужской фактор бесплодия; маточная форма бесплодия; иммунологический фактор бесплодия; эндометриоз (3–4 стадии); аномалии кариотипа; бесплодие неясного генеза; ЭКО в анамнезе; роды в анамнезе.

Всем пациенткам было выполнено клинко-лабораторное обследование согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54. С целью изучения функции щитовидной железы определялись следующие показатели: концентрация тиреотропного гормона передней доли гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (Т4) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови иммуноферментным методом перед началом проведения контролируемой овариальной стимуляции (КОС).

Программа ВРТ включала в себя проведение контролируемой овариальной стимуляции с назначением триггера финального дозревания ооцитов (хориогонадотропина альфа 6500 МЕ) при достижении фолликулами диаметра 17 мм и более; аспирацию фолликулярной жидкости путем трансвагинальной пункции фолликулов в условиях внутривенной анестезии через 34–36 часов после введения триггера; проведение искусственного оплодотворения и культивацию эмбрионов до стадии бластоцисты; перенос эмбрионов в полость матки под контролем УЗИ; проведение посттрансферной гестагенной поддержки препаратами микронизированного прогестерона 600 мг/сутки вагинально. Диагностика беременности осуществлялась на 12–14 день после переноса эмбрионов методом определения уровня  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, а также на 21 день после переноса эмбрионов по данным ультразвукового исследования.

В зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции нами выделены 2 группы пациенток. В первую группу включены 359 женщин, которым для КОС назначали агонисты гонадотро-

пин-рилизинг гормона (аГнРГ) – трипторелина ацетат (0,1 мг/сут подкожно) с 21 дня менструального цикла до дня введения триггера финального дозревания ооцитов с добавлением фоллитропина альфа в индивидуально подобранной дозе подкожно с 3-го дня следующего менструального цикла. Во вторую группу включены 359 женщин, которым была назначена схема с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ): с 3-го дня менструального цикла ежедневно подкожно вводился фоллитропин альфа, доза которого подбиралась индивидуально; при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно назначались антГнРГ (цетрореликс) 0,25 мг/сут подкожно до дня введения триггера финального дозревания ооцитов.

Диагностика и классификация СГЯ нами проводилась согласно руководству практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» (таблица 1).

Таблица 1. Критерии диагностики и классификация степени тяжести СГЯ

Степень тяжести	Клинические и лабораторные критерии
Легкая	боли в животе незначительной интенсивности размер яичников менее 8 см
Средняя	боли в животе средней интенсивности; тошнота и/или рвота УЗ-признаки асцита; размер яичников 8–12 см
Тяжелая	клинические признаки асцита (иногда – гидроторакс); олигурия; гемоконцентрация (гематокрит > 45 %); гипопротеинемия размер яичников > 12 см
Критическая	напряженный асцит или массивный гидроторакс; олиго-/анурия гематокрит > 55 %; лейкоцитоз > 25 000/мл тромбоэмболические осложнения РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых)

В случаях высокого риска развития СГЯ после трансвагинальной пункции фолликулов с учётом клинико-лабораторных показателей развития СГЯ средней степени тяжести перенос эмбрионов в полость матки отменялся; проводилась криоконсервация всех эмбрионов хорошего качества, находившихся на стадии бластоцисты. Криоконсервированные эмбрионы были перенесены в полость матки данным пациенткам в последующих менструальных циклах без применения контролируемой овариальной стимуляции.

Для статистической обработки полученных данных использовалась персональная ЭВМ с программным обеспечением: Microsoft Excel, AtteStat для MS Excel, MedCalc, Statistica 10.0.

## Результаты и обсуждение

При углубленном обследовании и подготовке женщин к ЭКО нами отмечено, что ведущее место среди сопутствующей соматической патологии принадлежит заболеваниям щитовидной железы, которые обнаружены у 66 (18,38 %) и 62 (17,27 %) женщин 1-й и 2-й групп соответственно. Структура патологии щитовидной железы представлена в таблице 2.

Таблица 2. Патология щитовидной железы у пациенток исследуемых групп

Группы женщин	Группа 1 (n = 359)		Группа 2 (n = 359)		Статистическая значимость различий	
	n	%	n	%	$\chi^2_{1,2}$	$P_{1,2}$
Патология щитовидной железы, в том числе:	66	18,38	62	17,27	0,09	0,77
аутоиммунный тиреодит	10	2,79	10	2,78	0,00	1,00
первичный гипотиреоз	24	6,69	23	6,41	0,00	1,00
узловая патология щитовидной железы	32	8,91	29	8,08	0,07	0,79

Как видно из таблицы, нами не отмечено статистически значимых межгрупповых различий по структуре и частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы. Вместе с тем, следует отметить, что в обеих группах женщин узловая патология щитовидной железы отмечена у 8,91 % и 8,08 % пациенток 1-й и 2-й групп соответственно; первичный гипотиреоз у 6,69 % женщин 1-й группы и у 6,41 % пациенток 2-й группы; аутоиммунный тиреодит у 2,79 % и 2,78 % женщин 1-й и 2-й групп соответственно.

Перед проведением протокола вспомогательных репродуктивных технологий все пациентки с выявленной патологией консультировались эндокринологом для определения лечебной тактики при подготовке к проведению контролируемой овариальной стимуляции и экстракорпорального оплодотворения. В программу ЭКО пациентки были включены только при достижении эутиреоидного статуса.

Нами проведена сравнительная оценка концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке крови до начала КОС у пациенток с манифестировавшим СГЯ и без указанного осложнения. Согласно полученным данным, исходные концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина были сопоставимы у пациенток в обеих группах; среди женщин, у которых впоследствии развился синдром гиперстимуляции яичников, не отмечено различий

Таблица 4. Характеристика ROC-кривой и пороговое значение АТ-ТПО, ассоциированное с развитием СГЯ у пациенток исследуемых групп

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95 % ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)	Значение P (площадь = 0,5)
АТ-ТПО, МЕ/мл	0,950 (0,888–0,945)	>360	92,20 (81,6–93,2)	92,70 (89,9–95,9)	< 0,001

в уровне ТТГ и свТ4 в сравнении с пациентками без СГЯ. Так, медиана концентрации составила в 1-й группе 2,56 мМЕ/л и 2,23 мМЕ/л у пациенток с СГЯ и без СГЯ соответственно; во 2-й группе указанный показатель был равен 1,65 мМЕ/л у пациенток с СГЯ и 2,28 мМЕ/л у женщин без СГЯ. Не выявлено различий также в содержании свободного тироксина: медиана концентрации свТ4 составила в 1-й группе 15,35 пмоль/л у пациенток с СГЯ и 15,4 пмоль/л у женщин без СГЯ; во 2-й исследуемой группе этот параметр был равен 15,7 и 15,56 пмоль/л у пациенток с СГЯ и без СГЯ соответственно.

В то же время нами выявлены статистически значимые различия содержания антител к тиреопероксидазе у пациенток с наличием синдрома гиперстимуляции яичников в сравнении с женщинами без указанного осложнения. В 1-й исследуемой группе медиана концентрации АТ-ТПО составила 402,4 МЕ/мл у женщин с СГЯ, что в 26,1 раз превысило медиану содержания АТ-ТПО у пациенток без СГЯ, равную 15,4 МЕ/мл. Во 2-й исследуемой группе также отмечено превышение АТ-ТПО в 27,8 раз у пациенток с СГЯ (медиана – 398,5 МЕ/мл) в сравнении с женщинами без СГЯ (медиана – 14,3 МЕ/мл).

С целью изучения связи основных показателей функции щитовидной железы с развитием синдрома гиперстимуляции яичников нами проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3. Ранговая корреляция некоторых показателей функции щитовидной железы с СГЯ у пациенток исследуемых групп

Показатель	Коэффициент корреляции	Статистический уровень значимости (p)
ТТГ, мМЕ/л	0,010	p = 0,780
свТ4, пмоль/л	0,000	p = 0,991
АТ-ТПО, МЕ/мл	0,547	p < 0,0001

Из приведенных выше данных следует, что корреляционные связи развития СГЯ с исследуемыми гормонами, в частности ТТГ и свТ4, оказались статистически незначимыми (коэффициент корреляции менее 0,5). В то же время была выяв-

лена корреляция средней силы (коэффициент 0,547; p < 0,0001) между концентрацией антител к тиреопероксидазе в сыворотке периферической крови и манифестацией синдрома гиперстимуляции яичников.

В качестве дополнительной оценки прогностической значимости АТ-ТПО как потенциального маркера риска развития СГЯ нами проведено построение и анализ ROC-кривой, с помощью которой вычисляли оптимальное пороговое значение (cut-off) для исследуемого показателя. Интерпретация результатов основана на измерении площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) с 95 % доверительным интервалом (ДИ), что представлено в таблице 4.

Из приведенных в таблице 4 данных следует, что описываемая ROC-кривая имеет отличное качество порога отсечения (AUC 0,950); чувствительность и специфичность являются высокими, составляя 92,2 % и 92,7 % соответственно. Следовательно, следует учитывать значение показателя АТ-ТПО в сыворотке крови в качестве надежного прогностического маркера развития СГЯ в тех случаях, когда превышен пороговый уровень (cut-off > 360 МЕ/мл).

Таким образом, нами проведено изучение основных показателей функции щитовидной железы у 718 пациенток в программах ЭКО. У всех женщин наблюдался эутиреоидный статус на момент начала контролируемой овариальной стимуляции. Важно отметить наличие увеличения концентрации АТ-ТПО вплоть до десятикратного превышения лабораторной нормы, составляющей 35 МЕ/мл, при отсутствии клинических признаков аутоиммунного тиреоидита у 92 (25,62 %) и 95 (26,46 %) пациенток 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно. Научную новизну и практическую значимость представляет выявление корреляции между концентрацией АТ-ТПО в сыворотке крови и развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Указанный показатель имеет прогностическую значимость в выявлении риска развития СГЯ в случаях превышения порогового уровня >360 МЕ/мл, что может быть использовано в качестве маркера риска развития СГЯ с высокой чувствительностью (Se – 92,2 %) и специфичностью (Sp – 92,7 %).

## ❑ Оригинальные научные публикации

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ 3/2019

### Литература

1. *Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios S., Guillen-Grima F. et al.* The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – Vol. 99. – P. 923–931.

2. *Peigne, M. et al.* Prevalence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and hypercoagulability in patients triggered by GnRH agonist for excessive follicular response: a systematic follow-up // *Fertility and Sterility.* – 2017. – Vol. 108, № 3. – P. e227.

*Поступила 14.05.2019 г.*