Информационное письмо

№ 10 от 14 апреля 2011

Влияет ли эмоциональный дистресс у женщин с бесплодием на неудачи ВРТ?
Мета-анализ проспективных психосоциальных исследований

Проблемы возможного влияния психо-эмоционального состояния женщин на их фертильность продолжают привлекать внимание исследователей. Убежденность некоторых пациенток в наличии такой взаимосвязи основывается на неподтвержденной научными доказательствами информации и часто повторяемых мифах о наступлении спонтанной беременности после отпуска («постарайтесь расслабиться и беременность наступит»), или после принятия семейной парой решения усыновить ребенка («как только перестаете думать об этой проблеме, Вы - беременны»). Безусловно, связанные с бесплодием проблемы, крайне негативно сказываются на психо-эмоциональном самочувствии женщин, многие из них беспокоятся, что эмоциональный дистресс (постоянное напряжение или беспокойство) может отрицательно повлиять на успех различных процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), через которые они вынуждены пройти [Lord S, Robertson N. The role of patient appraisal and coping in predicting distress in IVF. J Reprod Infant Psychol 2005;23:319-32] .

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система вовлечена в многочисленные механизмы, которые «стоят на страже» нарушения фертильности в случае неблагоприятных внешних воздействий, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, играющую основную роль в механизмах реакции организма на стресс. Общеизвестные факты, что коэффициенты рождаемости остаются достаточно высокими в беднейших странах мира, испытывающих жесткие условия: войны, бедность и недостаток питания, поддерживают такое утверждение.

Влияние различных биологических, репродуктивных факторов и образа жизни на фертильность и успех или, наоборот, неудачи лечения бесплодия достаточно хорошо изучены [Leushuis E, et al. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. Hum Reprod Update 2009;15:537-52] , но воздействие именно эмоционального дистресса окончательно не подтверждено. С физиологической точки зрения эмоциональный дистресс с большей вероятностью окажет негативное влияние на функцию яичников или имплантацию плодного яйца, т.е. теоретически может снизить шанс наступления беременности на самых ранних этапах [Lancastle D, Boivin J. Dispositional optimism, trait anxiety, and coping: unique or shared effects on biological response to fertility treatment? Health Psychol 2005;24:171-8; Smeenk JM, et al. The effect of anxiety and depression on the outcome of invitro fertilization. Hum Reprod 2001;16:1420-3] . Например, один из «гормонов стресса» норадреналин (НА) играет значительную роль в локальной регуляции функции яичников, которые иннервируются симпатическими нервными волокнами, в ткани

яичников, включая фолликулы, выявляются высокие уровни дофамина и НА, при этом последний вовлечен также в сокращение гладкомышечных структур фаллопиевых труб, слаженная сократительная активность которых важна для транспортировки плодного яйца. Однако результаты исследований, в которых изучалась роль стресса в программах ВРТ, показали противоречивые результаты из-за рассогласования полученных психосоциологических данных.

Различные процедуры ВРТ, включая фертилизацию in vitro (in vitro fertilisation (IVF) и intracytoplasmic sperm injection (ICSI), сложны и оказывают дополнительное стрессовое воздействие на женщину. В Великобритании ВРТ применяются в случае 1.6 % родов и ежегодно 35 000 женщин проходят эти процедуры в связи с бесплодием [Human Fertilisation & Embryology Authority. Facts and figures 2006: fertility problems and treatment. HFEA, 2008] . Каждый цикл фертилизации in vitro, как правило, включает: от 9 до 12 ежедневных инъекций препаратов, стимулирующих овуляцию, последующий забор ооцитов под контролем трансвагинального УЗИ и их фертилизацию в лабораторных условиях с применением спермы партнера или донорской спермы, подсадку эмбрионов в матку, последующую поддержку лютеиновой фазы в момент имплантации плодного яйца и др. Затем пары ждут еще 2-3 недели, чтобы узнать произошла ли имплантация эмбриона и наступила ли долгожданная беременность. Многие пациентки находят процедуры ВРТ крайне стрессоемкими и 30 % пар заканчивают лечение преждевременно из-за значительного психологического бремени этого лечения [Olivius C, et al. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. Fertil Steril 2004;81:258-61] . С другой стороны, исследователи приходят к мнению, что уровень эмоционального дистресса, неизбежно связанный с процедурами ВРТ, который подтверждается данными многочисленных исследований, возможно, является не достаточным для нарушения цепочки «запрограммированных» репродуктивных «событий», имеющих столь мощную медикаментозную поддержку. Скорее такая взаимосвязь могла бы проявиться в спонтанных циклах или при недостаточном лечении.

До проведения мета-анализа ВРТ [1] , опубликованного в очередном номере *British Medical Journal* (BMJ) – органе Британской Медицинской Ассоциации (см. Приложение), не существовало доказательных данных об отсутствии взаимосвязи между стрессом и успехом IVF и других процедур ВРТ, хотя в большинстве исследований она не выявлялась. Однако это могло объясняться небольшими размерами этих испытаний и различным дизайном с точки зрения применения и анализа результатов, примененных психосоциологических методик. Доказано, что 60 % потерь беременностей, наступающих в естественных циклах, происходит в течение первых двух недель гестации [Macklon NS, et al.. Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. Hum Reprod Update 2002;8:333-43] и эти результаты могут не учитываться, поскольку психосоциологические исследования проводятся на различных стадиях беременности (например, в шесть или 12 недель беременности, а то и после родов); часто в одни группы объединяются пациентки с различными причинами неудач ВРТ (например, нехватка полноценных ооцитов или нарушение процессов имплантации). В экспериментальных исследованиях выявлено, что степень ответной реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс снижается по мере того, как один и тот же стрессорный фактор оказывает повторное воздействие [Grissom N, Bhatnagar S. Habituation to repeated stress: get used to it. Neurobiol Learn Mem 2009;92:135-8] , что теоретически может сказаться на результатах психосоциологических исследований, в зависимости от того подвергается ли пациентка процедурам ВРТ в первый раз или повторно. С другой стороны, это утверждение может быть неверным в отношении этих методов лечения бесплодия, так как многократное повторение циклов в стремлении достичь долгожданной беременности может усилить стресс из-за того, что связанная с

ними надежда постепенно улетучивается. Эффект эмоционального дистресса может быть пропущен и в тех психосоциологических исследованиях, где слишком длинным был интервал между эмоциональными тестами и началом лечения, потому что степень стресса всегда выше к началу воздействия стрессорного фактора [Boivin J, Lancastle D.Medical waiting periods: imminence, emotions and coping. Women Health 2010;6:1-11] . На окончательные результаты могут оказать влияние и другие факторы, например, продолжительность наблюдения и статистическая мощность выборки, что и могло привести к рассогласованию результатов, полученных в отдельных исследованиях.

Основные результаты мета-анализа

Итак, британские исследователи [1] провели мета-анализ 14 наилучших по своему дизайну из имеющихся на данный момент общемировых испытаний, включавших 3 583 женщин, прошедших один цикл IVF или другую процедуру ВРТ, последовавшие за проведенным психосоциологическим исследованием. Уровень эмоционального дистресса (тревоги и депрессии) в этих работах был измерен перед началом лечения с помощью общепринятых стандартных методик. Проведенный мета-анализ данных работ не выявил корреляции между успехом лечения и уровнем предшествующего стресса, т.е. не было выявлено, что женщины, у которых попытка забеременеть была неудачной характеризовались более высоким уровнем стресса перед началом лечения (см. Рис. 1). Результаты проведенного мета-анализа (см. Табл.1) можно считать надежными, потому что исследование было достаточно крупным, включенные в анализ работы отличалось хорошим дизайном и проводились с учетом многих факторов, которые могли повлиять на их результаты, например, возраста женщин и длительности проблем с фертильностью. Хотя положительный исход - наступление беременности в отдельных работах учитывались с помощью различных показателей: положительный тест на беременность, определение сердцебиения плода или роды, авторам удалось нивелировать эти расхождения с помощью применения определенных статистических методик, как и возможное влияние большинства из перечисленных выше факторов. Авторы мета-анализа не выявили усиления влияния стресса в подгруппе женщин, подвергнувшихся, многократным попыткам ВРТ до этого момента, что может быть связано с адаптацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к связанным с ними стрессорным воздействиям. Тем не менее, авторы полагают, что хотя стресс с малой долей вероятности окажет влияние на возможность наступления беременности в последующем цикле у таких женщин, он может уменьшить шансы на успех наступления беременности в целом, снижая готовность пар подвергнуться этим процедурам в дальнейшем и получить оптимальное число циклов терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить или исключить такую возможность.

Несмотря на предоставленную врачам в результате проведенного мета-анализа возможность заверить своих пациенток с бесплодием в том, что стресс с большой долей вероятности не окажет негативного влияния на вероятность наступления беременности в программах ВРТ, многочисленные данные о наличии субклинической или клинически выраженной тревоги и депрессии у таких женщин в ходе этих процедур [Verhaak CM, et al. Women’s emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. Hum Reprod Update 2007;13:27-36] , требуют своего решения, потому что при этом резко снижается их качество жизни. В связи с этим, любые вмешательства, которые помогут им пройти эти испытания, такие как коммуникация он-лайн между пациентками или возможность получить советы от врача [Tuil WS, et al. Patient-centred care: using online personal medical records in IVF practice. Hum Reprod 2006;21:2955-9] или разработка специальных брошюр (карт), которые помогут пациенткам справиться со стрессом двухнедельного ожидания результатов лечения [Lancastle D, Boivin J. Feasibility, acceptability and benefits of a self administered positive reappraisal coping intervention (PRCI)

card for medical waiting periods. Hum Reprod 2008;23:2299-307] крайне важны для повышения их качества жизни в период лечения.

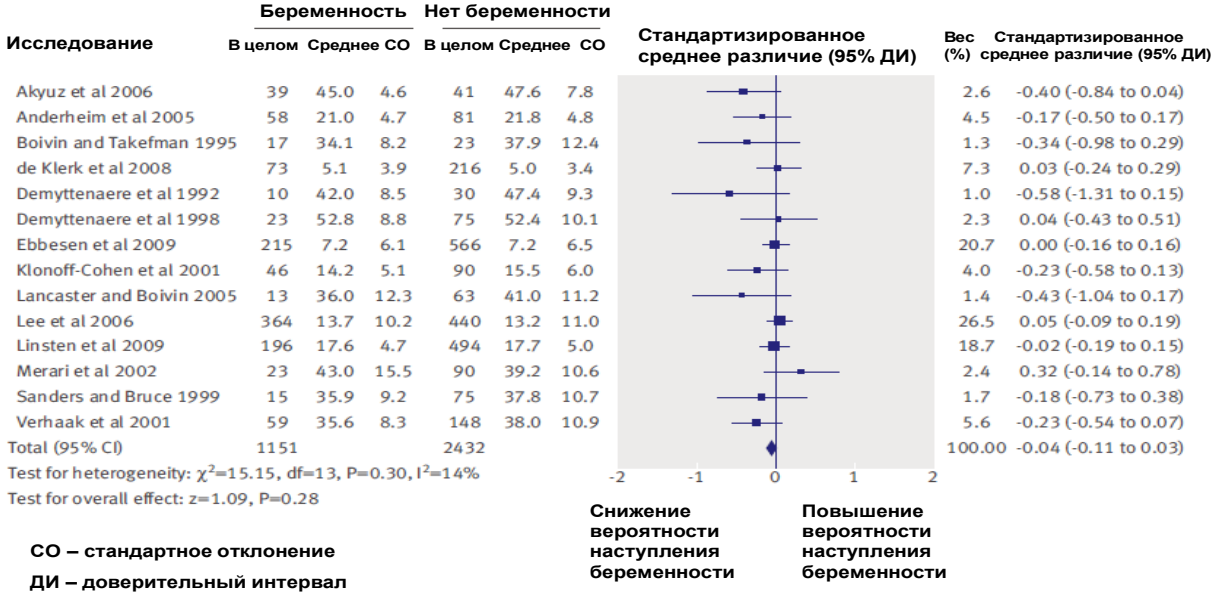

Рис.1 Средние величины и стандартизированная разность средних величин, характеризующих влияние эмоционального дистресса на наступление или не наступление беременности в последующем и диаграмма стандартизированной разности средних величин эмоционального дистресса перед началом лечения между группами пациенток (см. Приложение)

Таблица 1. Данные касающиеся влияния эмоционального дистресса на успех ВРТ: до и после проведенного мета-анализа

ЧТО УЖЕ БЫЛО ИЗВЕСТНО ПО ЭТОМУ ВОПРОСУ?
Перспективы бездетного будущего могут способствовать появлению депрессивных симптомов (например, чувства печали или утраты), а лечение бесплодия с применением стрессоемких процедур может способствовать возникновению тревоги (например, беспокойства, напряженности и нервозности) Многие женщины с бесплодием полагают, что эмоциональный дистресс является фактором, способствующим нарушению фертильности в естественном цикле и снижает вероятность успеха при использовании ВРТ. Результаты имевшихся к настоящему времени клинических исследований по этому вопросу являются противоречивыми из-за значительной гетерогенности дизайна этих работ.
КАКИЕ НОВЫЕ ДАННЫЕ ПОЛУЧЕНЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕННОГО МЕТА-АНАЛИЗА?
Этот мета-анализ результатов 14 проспективных исследований подтверждает, что эмоциональный дистресс, предшествующий началу лечения бесплодия вряд ли окажет влияние на возможность наступления беременности в результате последующего одного цикла лечения с использованием ВРТ. Эти доказательства предоставляют врачам возможность заверить женщин, что эмоциональный дистресс, который пациентка неизбежно испытывает в результате проблем с

фертильностью, лечения бесплодия или других неблагоприятных жизненных событий в этот период времени, вряд ли уменьшит шанс наступления у нее беременности

Заключение.

В целом представленный мета-анализ не выявил корреляции между наличием эмоционального дистресса перед началом процедур ВРТ и исходами беременности у женщин, которые прошли один цикл той или иной процедуры. Эти убедительные данные предоставляют врачам возможность заверить своих пациенток с бесплодием, что чувство напряженности, беспокойства или депрессии, испытываемые ими вследствие проблем с фертильностью, лечением бесплодия или другими стрессовыми жизненными событиями в этот период вряд ли уменьшат шанс наступления беременности в программах ВРТ. Проведение новых исследований, направленных на изучение возможных взаимосвязей между эмоциональным дистрессом и наступлением беременности в других популяциях, например, у женщин, не получавших лечения или получавших менее инвазивное лечение или, наоборот, многократные циклы ВРТ, измеренных в различное временные отрезки, учет других показателей, например, отказа от дальнейшего лечения на каком то этапе, помогут расширить наши познания в этом вопросе.

Информационное письмо подготовлено секретарем АГЭ к.м.н. Л.М. Ильиной на основе следующей статьи:

1. J Boivin, E Griffiths, C A Venetis. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. BMJ 2011;342:223-232

Приложение.

В условиях огромного числа новых медицинских сведений, диагностических технологий и методов лечения, принимая во внимание острый дефицит времени, современные врачи нуждаются в умении ориентироваться в этом информационном потоке, чтобы опираться в своей работе только на достоверные данные. В скором времени мы планируем на нашем сайте gyn-endo.ru организовать обучение практикующих врачей основам доказательной медицины, о чем оповестим Вас дополнительно. Это обучение позволит Вам оценивать качество любой научной и клинической работы и ее результаты с точки зрения доказательной медицины и мировых научных данных. Прошло то время, когда можно было в своей работе опираться только на врачебную интуицию, клинический опыт или традиции отдельных медицинских школ, а главное, это обучение позволит Вам снизить на практике вероятность врачебных ошибок.

Краткий «ликбез» для тех докторов, которые пока не совсем ориентируются в этих вопросах. Мета-анализ – статистический синтез количественных результатов нескольких испытаний, посвященных изучению одного и того же вопроса. Людям, не занимающимся статистикой, обычно проще понять хороший мета-анализ, чем набор первичных исследовательских статей, на основании которых он был проведен. В настоящее время результаты мета-анализа обычно приводятся в стандартной форме. В левой части рисунка одно под другим перечислены все используемые испытания. Протяженность горизонтальных линий, соответствующих каждому испытанию, показывает 95% доверительный интервал (означающий, что 95% оценок какого либо параметра находятся в этом интервале). Вертикальная линия по центру диаграммы – «линия отсутствия

эффекта». Другими словами, если ни одна горизонтальная линия отдельных испытаний не пересекает эту вертикальную линию, то существует 95% вероятность наличия действительных различий между группами и, наоборот, если доверительный интервал полученных результатов (горизонтальная линия) пересекает линию отсутствия эффекта (вертикальную линию), это означает, что либо нет достоверных различий между двумя группами (в данном случае, женщинами испытывавшими стресс или нет, по данным психосоциальных опросников перед началом процедур ВРТ), либо размер выборки недостаточен для определения истинного результата (в данном мета-анализе выборка была достаточной). Самое важное в мета-анализе – ромбик под всеми горизонтальными линиями, отражающий обобщенные данные всех испытаний. Поскольку на приведенной диаграмме этот ромбик практически перекрывает линию отсутствия эффекта – это означает, что между двумя исследуемыми группами женщин достоверные различия практически отсутствуют.