

**Матросова Алина Владимировна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В  
ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2024

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

**Научный руководитель:**

**Пахомов Сергей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Сулима Анна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

**Петров Юрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет».

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2025 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и с авторефератом на сайтах: [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), [www.vak2.ed.gov.ru](http://www.vak2.ed.gov.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.005.07  
доктор медицинских наук, доцент

Н. А. Бурова

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы научного исследования**

Проблема бесплодных браков в Российской Федерации, а также необходимость укрепления женского здоровья являются важными национальными вопросами, которые стоят в современном обществе достаточно остро.

Одними из самых эффективных способов преодоления бесплодия являются методы вспомогательных репродуктивных технологий, в частности процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (В.Е. Радзинский, 2018; Е.Б. Рудакова, 2020; С.В. Жуковская, 2020). Ведущую роль в достижении успеха при проведении ЭКО играет индукция овуляции. Проводя стимуляцию суперовуляции, клиницисты, сознательно выходя за рамки физиологических параметров фолликулогенеза, добиваются созревания нескольких ооцитов с целью увеличения шансов на положительный исход программы (P. Sydow, 2020; V. Kovač, 2019). Подобный выход за рамки физиологических параметров у части пациенток создает условия для развития синдрома гиперстимулированных яичников (СГЯ).

СГЯ – это ятрогенное заболевание, которое связано со значительной заболеваемостью и даже смертностью среди здоровых женщин репродуктивного возраста (К.А. Панина, 2020; P. Sydow, 2020). Все женщины, которым проводится стимуляция овуляции, имеют повышенный риск развития СГЯ. По данным литературы, частота встречаемости клинически значимых форм СГЯ находится в широких пределах и может осложнять до 30% лечебных циклов ЭКО при применении тех или иных схем овариальной индукции и не имеет тенденции к снижению (А.Г. Алехина, 2018).

На сегодняшний день крайне важной задачей для практического здравоохранения является выявление пациенток из группы риска по реализации СГЯ. Однако, не представляется возможным точное своевременное прогнозирование и абсолютное предотвращение данного осложнения.

В связи с вышеизложенным, актуальным направлением репродуктивной медицины представляется комплексная оценка клинико-лабораторных предикторов развития СГЯ с целью выявления наиболее значимых из них и разработки способа индивидуального прогнозирования, чему посвящено настоящее исследование.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день существует много исследований, посвященных СГЯ. Однако он по-прежнему является наиболее тяжелым осложнением овариальной стимуляции, а работы по прогнозированию данного осложнения носят обобщающий характер. Многие авторы едины во

мнении, что для прогнозирования СГЯ нужно оценивать факторы риска (молодой возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень антимюллерова гормона (АМГ). Hamdine O. et al. в 2015 году предложил модель для прогнозирования ответа яичников, включающую определение АМГ, возраст женщины, ИМТ и курение. Башмакова Н.В. с соавторами взяли за основу модель Hamdine O. и предложили несколько иной способ на основе бинарного регрессионного анализа следующих данных: окружность талии, АМГ, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Некоторые ученые предлагают для прогнозирования СГЯ применять генетические тесты, основанные на определении у пациенток генотипов, которые предрасполагают к повышенному риску развития СГЯ. Все эти факторы предлагается оценивать изолированно друг от друга, что не может дать полноценную оценку риска возникновения данного осложнения. Поэтому проблема СГЯ требует более глубокого изучения для выявления предикторов его развития. Помимо этого, необходима разработка индивидуального подхода к каждой пациентке во время проведения стимуляции овуляции.

**Цель исследования:** оптимизация прогнозирования и профилактики синдрома гиперстимуляции яичников на основании многомерной оценки анамнестических и клинико-лабораторных данных.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту, динамику и варианты СГЯ у женщин Белгородской области за десять лет (2009-2018 гг.).
2. Провести оценку клинико-анамнестических данных и анатомо-функционального состояния репродуктивной системы у женщин с бесплодием, которым проводилось лечение методом ЭКО, и выделить возможные прогностические критерии развития СГЯ. Провести анализ зависимости возникновения СГЯ от исходных лабораторных и инструментальных характеристик репродуктивной системы.
3. Определить зависимость возникновения СГЯ от типа применяемого протокола для стимуляции функции яичников.
4. Разработать способ индивидуального прогнозирования СГЯ и оценить его эффективность для практического здравоохранения.

**Научная новизна работы**

В рамках диссертационной работы проведен комплексный анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных женщин с развитием СГЯ и без возникновения данной патологии при проведении программы ЭКО, в результате чего выявлены дополнительные предикторы формирования СГЯ.

На основании данных нашего исследования установлена частота СГЯ и его динамика за 10 лет в Белгородской области.

Впервые доказана значимость социально-биологических, анамнестических факторов, данных клинико-лабораторного и инструментального обследований, параметров стимуляции овуляции в развитии СГЯ, которые рассмотрены в настоящей работе в совокупном взаимодействии друг с другом, что позволило предложить способ индивидуального прогнозирования СГЯ с чувствительностью 72,73% и специфичностью 98,05% (при практическом применении чувствительность способа 75%, специфичность – 97,8%).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенной работы расширены и научно обоснованы дополнительные факторы риска СГЯ. Установлены значимые факторы риска развития СГЯ: первая программа ЭКО, бесплодие, ассоциированное с мужскими факторами, бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ индивидуального прогнозирования СГЯ с чувствительностью 72,73%, специфичностью 98,05%. На основании предложенного способа создана компьютерная программа для прогнозирования СГЯ.

Данная программа внедрена в работу Перинатального центра ОГБУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», включена в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

### **Связь с планом научно-исследовательских работ университета и отраслевыми программами**

Исследование выполнено в рамках научной программы НИУ «БелГУ» «Воздействие факторов внешней и внутренней среды на состояние здоровья репродуктивной системы женщины».

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Выявлены факторы риска развития СГЯ. К факторам риска СГЯ относятся: возраст женщины до 31 года, возраст супруга до 33 лет, ИМТ до 21,47 кг/м<sup>2</sup>, длина менструального цикла 32 и более дней, продолжительность менструального кровотечения 5 и более дней, бесплодие, связанное с мужскими факторами, либо с отсутствием овуляции, первая программа ЭКО, применение длинного протокола овариальной стимуляции.

2. Развитие СГЯ при проведении программы ЭКО следует прогнозировать при увеличении уровня пролактина  $\geq 418,2$  мЕд/л, ПТИ  $\geq 98,7\%$  по данным коагулограммы, снижении АЛТ  $\leq 15$  Ед/л, увеличением уровня общего белка  $\geq 78$  г/л в биохимическом анализе крови, а также увеличением палочкоядерных лейкоцитов  $\geq 2,0$  % и снижением цветного показателя  $\leq 0,9$ , снижением тромбоцитов  $\leq 263 \cdot 10^9$ /л в общем анализе крови.

3. Число растущих фолликулов при СГЯ больше на 56%, диаметр растущих фолликулов больше на 10%, толщина эндометрия больше на 18%, число отобранных ооцитов больше на 30% по сравнению с аналогичными показателями у пациенток без СГЯ.

4. Разработан и апробирован способ индивидуального прогнозирования СГЯ, включающий комплексную оценку параметров клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток с чувствительностью 72,73%, специфичностью 98,05% (при практическом применении чувствительность способа 75%, специфичность – 97,8%).

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в проведении исследования данных 671 пациентки, прошедшей процедуру ЭКО. Все женщины были пациентками отделения ВРТ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. У всех женщин собраны данные по специально разработанной анкете. Автор участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, анализе и статистической обработке данных. Во время работы в отделении ВРТ автор непосредственно занимался обследованием и подготовкой пациентов к программе ЭКО, проведению циклов стимуляции овуляции. Все исследования проводились непосредственно автором либо при его активном участии.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенного исследования, а также способ прогнозирования СГЯ внедрены в клиническую практику отделения ВРТ Перинатального центра ОКБ Святителя Иоасафа г. Белгорода, а также включены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

#### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Степень обоснованности и достоверность диссертационных результатов подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследования и научными публикациями. Способ прогнозирования СГЯ внедрен в клиническую практику отделения ВРТ Перинатального центра ОКБ Святителя Иоасафа г. Белгорода, а также включен в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Основные положения работы доложены и обсуждены на XV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки» (24 апреля 2020 года, г. Душанбе, Таджикистан), на VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (18-20 февраля 2021 года, Санкт-Петербург). Также апробация

результатов исследования состоялась на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии с приглашенными членами диссертационного совета БелГУ.14.01 ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» 22 декабря 2021 года (протокол № 1).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 в изданиях, рецензируемых ВАК; 1 – в изданиях, рецензируемых Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, объема и методов исследования, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 134 страницах и иллюстрирован 2 рисунками и содержит 40 таблиц. Список литературы состоит из 182 источника, из них 90 отечественный и 92 иностранных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

Настоящее исследование проводилось в Белгородской области на базе Перинатального центра Областной клинической больницы Святителя Иоасафа в отделении Вспомогательных репродуктивных технологий (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Ж.Ю. Чефранова). Все супружеские пары были предварительно обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 года № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», приказом Министерства Здравоохранения от 31 июля 2020 года № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», в рамках подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения с использованием общеклинических и специальных методов.

Объем выборки составил 671 человек, которые были отобраны методом сплошной выборки. На этапе ретроспективного исследования мы изучили данные историй болезни 421 пациентки. На этапе проспективного исследования мы провели сбор анамнеза, провели клинико-лабораторное, инструментальное обследование 250 пациенток, которые обратились за лечением бесплодия и провели процедуру ЭКО. Полученные результаты из первичной медицинской документации заносились в унифицированную индивидуальную карту обследований каждой пациентки при обращении в отделение ВРТ БОКБ.

Из всех выбранных пациенток (после проведения ЭКО) была отобрана 1-я группа (основная группа) из 56 женщин (n=56), у которых в процессе процедуры ЭКО, а именно во время овариальной индукции, развился СГЯ различной степени тяжести: у 35 (62,5%) – легкой степени, у 18 (32,1%) – средней степени тяжести, у 3 (5,4%) – тяжелой степени (классификация предложена J. Shenker, 1995 г.). Группа сравнения (2-я группа) состояла из 615 пациенток (n=615), у которых СГЯ не был выявлен в процессе проведения программы ЭКО.

Женщины со средней и тяжелой степенью СГЯ находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении, в палатах интенсивной терапии в Перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Диагноз устанавливался на основании классификации СГЯ, принятой в письме Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.09.2015 г. N15-4/10/2-5466 «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников», далее в клинических рекомендациях «Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия» от 25.03.2019 г., далее в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром гиперстимуляции яичников» от 2021 года.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

*Критерии включения женщин в исследование:*

- наличие признаков СГЯ;
- наличие показаний к лечению методом ЭКО;
- отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции;
- отсутствие противопоказаний к вынашиванию;
- отсутствие обострения экстрагенитальных заболеваний на момент проведения лечения;
- отсутствие генитальной инфекции.

*Критерии исключения женщин из исследования:*

- наличие острых инфекционных заболеваний;
- обострение хронических заболеваний;
- врожденные или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- отказ от участия в исследовании.

Все пациентки, включенные в исследование, обратившиеся для проведения программы ЭКО и прошедшие обследование, строго соответствовали критериям включения и исключения. Большинство женщин были жителями Белгорода и Белгородской области – 94,4% (n=633), остальные были иногородними – 5,6%, (n=38).

Предметом исследования послужили анамнестические данные (перенесенные и сопутствующие гинекологические и эндокринные заболевания, оперативные вмешательства); социально-биологические параметры (рост, возраст, в том числе возраст супруга, вес, семейное положение, место жительства, род занятости); сбор анамнеза (возраст менархе, регулярность менструаций, их характер, длительность, обильность, болезненность); данные акушерского анамнеза (наличие или отсутствие беременностей в анамнезе, их количество, течение, исход, роды, наличие детей); общее и специальное гинекологическое обследование; результаты клинико-лабораторного обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, группа крови и резус-фактор, оценка гормонального статуса, цитологическое исследование соскоба с шейки матки, обследование женщины на наличие урогенитальных инфекций, биопсия эндометрия) и данные инструментального обследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингография) обеих групп пациенток, которые были получены в результате догестационного обследования, а также в процессе проведения протоколов ЭКО.

Стимуляция овуляции проводилась по короткому (n=398) и длинному (n=273) протоколам с применением рекомбинантного ФСГ (Гонал-ф, стартовая доза 112,5-150 МЕ, Пурегон, стартовая доза 100-150 МЕ), аГнРГ (Диферилин, доза 0,2 мг), антГнРГ (Цетротид, доза 0,25 мг, Оргалутран, доза 0,25 мг), препаратов хорионического гонадотропина (Овитрель 6500 МЕ, хорионический гонадотропин 10000 МЕ). Короткую схему стимуляции овуляции с применением антагонистов ГнРГ начинали со 2-3-го дня менструального цикла. Для стимуляции овуляции использовали рФСГ. Начало введения антагониста ГнРГ (Цетротид 0,25 мг, Оргалутран 0,25 мг) определялось достижением диаметра нескольких фолликулов более 14 мм, и продолжалось до дня введения триггера овуляции включительно. С момента начала использования антагонистов ГнРГ, доза рФСГ оставалась фиксированной.

Длинную схему стимуляции с применением агонистов ГнРГ начинали с 18-23-го дня менструального цикла для достижения десенситизации гипоталамо-гипофизарной оси с применением аГнРГ (диферелин 0,1 мг подкожно 1 раз в день, с 5-го дня менструального цикла ежедневная доза диферелина уменьшалась до 0,05 мг, введение осуществлялось до дня назначения триггера овуляции включительно. Индукция овуляции проводилась с применением рФСГ (Гонал-ф в стартовой дозе 112,5-150 МЕ, Пурегон в стартовой дозе 100-150 МЕ). Коррекция суточной дозы рФСГ осуществлялась индивидуально в зависимости от ультразвуковых данных мониторинга ответа яичников на вводимые препараты.

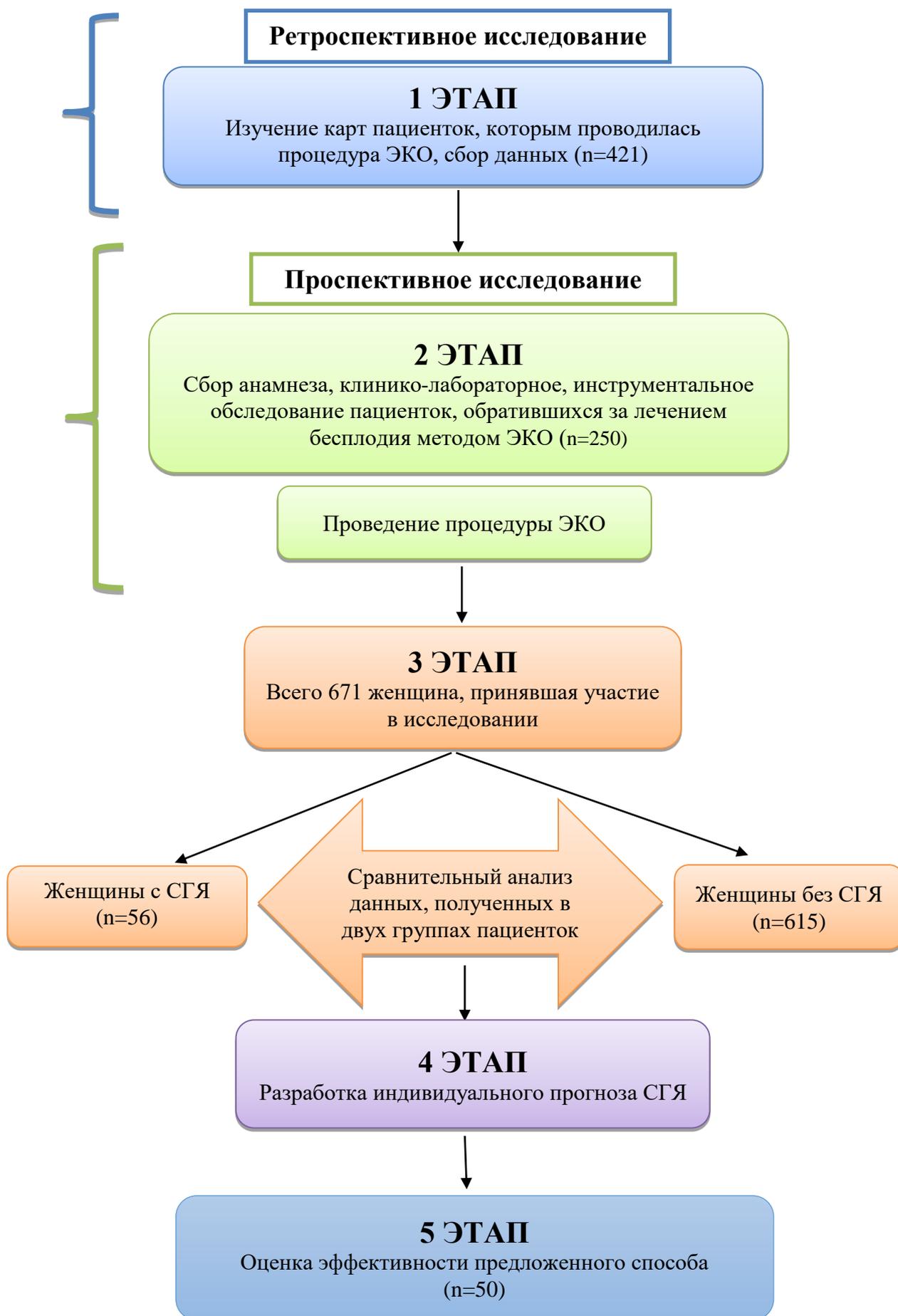


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Мониторирование схем стимуляции суперовуляции проводили на основании следующих показателей: число и размер растущих фолликулов в каждом яичнике, толщина эндометрия в динамике.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Samsung Medison UGEO H60, Сеул, Корея.

Введение триггера финального созревания фолликулов определялось данными ультразвукового исследования (более трех фолликулов, диаметр 19 мм, толщина эндометрия не менее 8 мм). В качестве триггера применялись препараты ХГЧ (Овитрель 6500 МЕ, хорионический гонадотропин 10000 МЕ). При выявлении по данным ультразвукового исследования более 15 фолликулов, диаметром более 12 мм осуществлялась замена триггера на агонист ГнРГ (Диферелин 0,2 мг).

В данной работе использовались следующие методы: анкетирование, общеклинические методы, биохимическое исследование крови пациенток с СГЯ и без него, общий анализ мочи, УЗИ органов малого таза до проведения стимуляции овуляции и УЗ-мониторинг состояния яичников непосредственно во время проведения стимуляции овуляции.

Третий и четвертый этап исследования включали статистическую обработку полученных данных и проведение дискриминантного анализа парных выборок женщин с развитием СГЯ и без него с целью составления прогноза риска возникновения СГЯ.

На пятом этапе исследования проводилась оценка клинической эффективности предложенного способа прогнозирования СГЯ, которая осуществлялась в отделении ВРТ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Для данного этапа исследования была отобрана группа пациенток из 50 человек (3-я группа). Пациенты в данную группу отбирались среди женщин с высоким риском СГЯ, который определялся согласно полученным в ходе исследования данным. Пациенты соответствовали критериям включения в исследование.

В процессе проведения протокола ЭКО женщинам из 3-й группы производился расчет риска возникновения СГЯ по предложенному нами способу. В случае определения риска возникновения СГЯ проводилась профилактика его развития в соответствии с письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.09.2015 г. №15-4/10/2-5466 «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников», далее в соответствии с клиническими рекомендациями «Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия» от 25.03.2019 г., далее в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром гиперстимуляции яичников» от 2021 года.

## Статистический анализ

База данных создавалась и подвергалась первичной обработке на индивидуальном компьютере в среде Excel-2023 (Microsoft Office 2023). Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 в среде Windows 11.

Эмпирические распределения данных оценивали на согласие с законом нормального распределения. Для проверки нормальности непрерывных распределений использовался критерий Шапиро-Уилка. В связи с отличным от нормального распределением выборки дескриптивные характеристики были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1:Q3] и 95% доверительного интервала (ДИ) [нижней и верхней границ] с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Качественные номинальные переменные характеристики были представлены в виде абсолютных значений (n) и частот (%).

Вследствие отсутствия нормальности распределения у большинства (98%) исследуемых показателей для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, H-критерий Краскала-Уоллеса для трех и более независимых выборок. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т. е. различия между выборками считались статистически достоверными при значении для  $p < 0,05$ .

Попарные ассоциации оценивались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Для корреляционного анализа применялся расчет средних величин показателей корреляционных отношений для количественных признаков (r). Связь между показателями оценивалась как сильная при  $r > 0,7$ , средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при  $r < 0,3$ .

Для выявления значимых предикторов персонифицированного риска развития СГЯ использовали многофакторную линейную регрессию. Оптимальные модели многофакторных регрессий строили методами прямого и обратного шага. ROC-анализа для формул риска многофакторных моделей рассчитывался наилучший по сумме чувствительности и специфичности порог риска, оценивались с 95% ДИ прогностические характеристики: чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity), положительной прогностической ценности (positive predictive value), отрицательного прогностического значения (negative predictive value), положительного и отрицательного отношения правдоподобия (positive likelihood ratio, negative likelihood ratio).

Тестом Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow) исследовали согласованность прогностических частот многофакторных моделей с фактическими частотами негативных

событий. Предикторы, вошедшие в многофакторную модель, но не показавшие статистической значимости, включались в модель согласно информационному критерию Акаике (AIC).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В соответствии с целью и поставленными задачами на первом этапе исследования было проведено определение распространенности и динамики СГЯ в программах ЭКО, в том числе его легкой, средней и тяжелой степени, в Белгородской области за последние годы. Распространенность СГЯ в Белгородской области по годам имела флюктуирующий характер.

Из вышесказанного можно заключить, что проблема СГЯ, в целом, по Белгородской области остается весьма острой в практическом здравоохранении и требует основательного изучения и поиска решений профилактики СГЯ.

### **Социально-биологические параметры женщин, принявших участие в исследовании**

Средний медианный показатель возраста женщин, включенных в 1-ю группу (с СГЯ), составил 31,0 год [28,0:33,0], во 2-й группе (без СГЯ) пациентки были достоверно старше, где средний медианный показатель возраста составил 33,0 года [30,0:36,0] ( $p=0.002$ ,  $p < 0,05$ ). ИМТ женщин 1-й группы был достоверно ниже, чем во 2-й группе пациенток, составив 21,47 [20,2:24,08] кг/м<sup>2</sup> при СГЯ и 23,23 [20,73:26,57] кг/м<sup>2</sup> у пациенток без СГЯ соответственно ( $p=0.003$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, пациентки с СГЯ достоверно чаще были моложе и имели более низкий ИМТ. По остальным анализируемым параметрам сравниваемые группы не имели достоверных отличий.

### **Характеристика менструальной функции женщин, принявших участие в исследовании**

В ходе исследования мы провели изучение характеристик менструальной функции у пациенток анализируемых групп.

Среди пациенток с СГЯ достоверно чаще наблюдали более длительные менструальные кровотечения с удлинением цикла, нарушением менструального цикла при более частой регистрации ановуляторных циклов.

## **Акушерско-гинекологический анамнез женщин, принявших участие в исследовании**

Возраст начала половой жизни в обеих группах пациенток был сопоставим. По количеству беременностей, медицинских аборт, неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, родов в анамнезе статистически значимых различий между группами пациенток выявлено не было.

Были установлены статистически значимые различия, выразившиеся в увеличении числа пациенток с СГЯ при проведении первой программы ЭКО с шансом выявить СГЯ в 2,03 раза выше ДИ 95% [1,01-4,15] при наличии статистической значимости связи между фактором и исходом на уровне  $p < 0,05$ .

### **Факторы бесплодия у женщин, принявших участие в исследовании**

В группе пациенток с СГЯ достоверно чаще встречались бесплодие, связанное с отсутствием овуляции и бесплодие, ассоциированное с мужскими факторами, тогда как бесплодие трубного происхождения и неустановленная причина бесплодия в основной группе встречались достоверно реже.

### **Общеклинические и биохимические показатели женщин, принявших участие в исследовании**

В ходе настоящего исследования нами проведена сравнительная оценка показателей лабораторного обследования.

Статистически значимые отличия при изучении биохимического анализа крови выражались в увеличении концентрации общего белка и снижении показателя АСТ и АЛТ в 1-й группе пациенток без статистически значимых отличий от нормы.

### **Гормональный статус женщин, принявших участие в исследовании**

Следующим шагом данного исследования стала оценка гормонального фона женщин, принявших участие в программе ЭКО. Показатель пролактина в группе женщин с СГЯ был выше и составил в среднем 418,2 [343,5:588] мЕд/л, тогда как в группе сравнения этот показатель был на уровне 365,0 [271,9:465,5] мЕд/л ( $p < 0,05$ ) с отклонением от референсных значений показателя ПЛ с его повышением в обеих сравниваемых группах.

## **Результаты параметров стимуляции овуляции женщин, принявших участие в исследовании**

При анализе применяемого протокола овариальной индукции получены статистически значимые отличия. Длинный протокол овариальной индукции применялся у 53,57% женщин в 1-й группе и у 39,51% женщин во 2-й группе соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, длинный протокол может спровоцировать СГЯ.

Следующим этапом исследования стал анализ показателей, полученных при оценке данных ультразвукового исследования в процессе стимуляции суперовуляции. В ходе анализа данных выявлено, что толщина эндометрия при ультразвуковом исследовании на 5-6 день цикла в среднем была на 18% больше у пациенток с СГЯ, ( $p < 0,05$ ). У женщин с СГЯ число растущих фолликулов было больше на 56%, чем у пациенток без СГЯ. Диаметр растущих фолликулов в 1-й группе пациенток был больше в среднем на 10%, чем во 2-й группе. Согласно полученным данным, в группе пациенток с СГЯ наблюдались мультифолликулярные яичники (более 25 фолликулов в результате стимуляции), что может являться предиктором развития СГЯ.

При анализе количества отобранных ооцитов в результате трансвагинальной пункции яичников были получены достоверные результаты. Так, согласно полученным данным, наблюдался высокий отклик на овариальную стимуляцию – в 1-й группе в результате трансвагинальной пункции было отобрано в среднем в 2,5 раза больше ооцитов, чем во 2-й.

### **Прогнозирование синдрома гиперстимуляции яичников**

Одной из задач настоящего исследования стала разработка способа индивидуального прогнозирования развития СГЯ.

С этой целью внедрены в работу сложные многомерные статистические методы. Применение дискриминантного анализа помогает использовать известные нам физиологические характеристики женщин, которые возможно определить при подготовке к программе ЭКО, а также в процессе проведения стимуляции овуляции, не изолированно, как при подавляющем большинстве исследований, а в совокупности, причем все указанные параметры находятся во взаимодействии, что значительно повышает эффективность и достоверность данного прогноза. Далее был произведен расчет коэффициента математической модели.

Далее, в результате дискриминантного анализа массива полученных данных, было построено уравнение линейной дискриминантной функции, которое имеет вид:

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C, \quad (1)$$

где  $a$  – коэффициент из таблицы,  $x$  – значение признака у конкретной женщины,  $C$  – константа.

Решив это уравнение, используя коэффициенты для групп женщин, у которых развивался СГЯ, и женщин группы без СГЯ, мы получим два значения  $Y$  (для каждой группы). Если значение  $Y$  в 1-й группе женщин будет больше, чем в 2-й, тогда у этой конкретной женщины есть риск развития СГЯ в процессе стимуляции овуляции, если меньше, то риска СГЯ нет. Вероятность данной модели будет составлять 95,97%.

Таким образом, предложенный нами способ обладает чувствительностью 72,73% и специфичностью 98,05%. Следующим шагом работы стала оценка эффективности нашего прогноза развития СГЯ на практике.

### **Оценка эффективности прогнозирования СГЯ**

Клиническую эффективность представленного метода мы проводили непосредственно в отделении ВРТ Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. При проведении программ ЭКО мы оценивали вероятность развития СГЯ у каждой конкретной женщины, применяя предложенный выше способ прогнозирования СГЯ. Мы проанализировали 50 протоколов ЭКО, для каждого из которых был составлен прогноз развития СГЯ по предложенному способу. Далее мы наблюдали пациенток на протяжении всего времени, которое заняла процедура ЭКО. В результате проведенного исследования было установлено, что из 50 женщин СГЯ развился у четырех. При этом, по предложенному нами способу, у трех из них был определен риск СГЯ, что составило 75% (чувствительность способа при практическом применении). Из 46 женщин, у которых в процессе проведения процедуры ЭКО не было СГЯ, у 45 было определено отсутствие риска развития СГЯ. У одной женщины, цикл овариальной стимуляции которой протекал без осложнений, был определен риск развития СГЯ. Это был ложноположительный результат. Таким образом, практическая специфичность способа составила 97,8%.

На основании предложенных способов индивидуального прогноза СГЯ создана компьютерная программа. Использовать ее рекомендуется непосредственно во время проведения программы ЭКО. После внесения необходимых данных в компьютерную программу сразу получаем ответ – имеется ли риск развития СГЯ у конкретной пациентки (рис. 2).

| СГЯ на этапе подготовки   |                                | Риск СГЯ во время процедуры |           |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Параметры   |                                | Параметры женщины           |           |
| Количество отобранных ооцитов   |                                |                             |           |
| Количество фолликулов в яичниках на 5-6 день стимулированного цикла   |                                |                             |           |
| Количество фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла |                                |                             |           |
| Длительность менструального цикла, дней                               |                                |                             |           |
| Эндометрий на 12-16 день стимулированного цикла, мм                   |                                |                             |           |
| Гонадотропины, день начала  |                                |                             |           |
|   | АЛТ, Ед/л                      |                             |           |
|   | Палочкоядерные нейтрофилы, %   |                             |           |
|   | АСТ, Ед/л                      |                             |           |
|   | Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л |                             |           |
| Количество фолликулов в яичниках на 7-8 день стимулированного цикла   |                                |                             |           |
| Количество фолликулов в яичниках на 9-10 день стимулированного цикла  |                                |                             |           |
| Диаметр фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла    |                                |                             |           |
| Эндометрий на 9-10 день стимулированного цикла, мм                    |                                |                             |           |
| Продолжительность менструаций, дней                                   |                                |                             |           |
| Результат:  |                                |                             |           |
|   |                                | Очистить                    | Вычислить |

Рисунок 2 – Внешний вид компьютерной программы

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приоритетность проблемы бесплодия в репродуктивной медицине диктует возрастающий интерес к применению и дальнейшему совершенствованию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Синдром гиперстимуляции яичников является одной из актуальных проблем, связанной с контролируемой овариальной стимуляцией в программах ВРТ. Значимость СГЯ определяется его влиянием на исходы программ ЭКО. До сих пор не существует единого мнения об этиологии и патогенезе данной патологии, а значит проблема прогнозирования является важной клинической задачей.

Таким образом, в результате нашей работы установлено, что женщины, которым проводилась программа ЭКО, имели некоторые клинические и лабораторные особенности, которые можно использовать в совокупности при построении индивидуального прогноза данного осложнения.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В настоящее время существуют единичные исследования, которые посвящены разработке способа прогнозирования СГЯ. Все исследователи данного направления едины во мнении, что использование индивидуального прогнозирования помогает выделить женщин группы риска по формированию СГЯ, что позволит своевременно провести профилактические мероприятия и улучшить исходы программ ЭКО.

Проведенное нами исследование диктует необходимость персонализации программ ведения пациенток с выявленным риском развития СГЯ, включая способы профилактики, а также раннего лечения данного осложнения. Новые перспективы для развития стратегий прогнозирования СГЯ открываются при разработке скрининга, включающий наш способ прогнозирования. Наш способ прост в применении, экономически выгоден и может использоваться совместно с другими предложенными способами с целью улучшить исходы ЭКО.

## **ВЫВОДЫ**

1. С 2009 по 2018 гг. отмечен флюктуирующий характер случаев СГЯ. Их частота в Белгородской области составляет от 0,6% до 1,5% от всех циклов ЭКО. Частота встречаемости легких форм СГЯ за указанный период составила 0,15%, средние формы СГЯ наиболее распространены: 0,61%, тяжелые формы СГЯ встречались в 0,12% случаев.

2. Наиболее значимыми прогностическими критериями СГЯ являются: более молодой

возраст женщины ( $p=0,001$ ); низкий ИМТ ( $p=0,01$ ); удлинение менструального цикла ( $p=0,008$ ) и менструации ( $p=0,009$ ); бесплодие, связанное с мужскими факторами ( $p=0,03$ , OR 1,88); бесплодие, связанное с отсутствием овуляции ( $p=0,04$ , OR 2,18); первая программа ЭКО у пациентки  $p=0,04$ , OR 2,03).

3. К повышенному риску СГЯ приводят увеличение уровня пролактина ( $p=0,02$ ). Риск развития СГЯ обусловлен увеличением числа растущих фолликулов ( $p=0,001$ ), увеличением толщины эндометрия в соответствии с днем цикла ( $p=0,001$ ). Значимым прогностическим критерием реализации СГЯ является применение длинного протокола овариальной индукции ( $p=0,05$ , OR 1,77).

4. Создан способ индивидуального прогнозирования СГЯ (чувствительность 72,73%, специфичность 98,05%), практическая эффективность способа составляет 92%. На основе данного способа разработана и апробирована компьютерная программа, позволяющая сформировать прогноз развития СГЯ. В результате внесения данных пациентки, полученных на этапе подготовки к проведению программы ЭКО и в процессе стимуляции овуляции, в компьютерную программу можно получить ответ о имеющемся риске развития СГЯ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для повышения эффективности выявления женщин из группы риска по формированию СГЯ рекомендуем использовать предложенный способ прогнозирования СГЯ.

1. Всем женщинам перед процедурой ЭКО считаем необходимым оценивать прогностические критерии возникновения СГЯ. К прогностическим критериям, выявленным нами в ходе исследования, на которые практическим врачам стоит обратить пристальное внимание, относятся: возраст женщины до 31 года, ИМТ менее 21,47 кг/м<sup>2</sup>, длина менструального цикла 32 и более дней, бесплодие, ассоциированное с мужским фактором, эндокринное бесплодие, первая программа ЭКО, повышенный пролактин, ановуляторные циклы.

2. Предложенный способ прогнозирования СГЯ рекомендован руководителям лечебных учреждений для внедрения его в практическую работу лечебно-профилактических учреждений с целью освоения врачами отделения ВРТ и снижения риска развития СГЯ у пациенток с высокими прогностическими критериями по его развитию. Для того, чтобы получить расчет риска необходимо ввести параметры пациентки в соответствующее окно в программе и нажать кнопку «вычислить».

## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Матросова А.В.** Метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / С.П. Пахомов, А.Ю. Матросов [и др.] // **Мать и дитя в Кузбассе.** – 2021. – № 3 (86). – С. 82-85.
2. **Матросова А.В.** Факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников, связанные с овариальной стимуляцией / С.П. Пахомов, У.Г. Шокирова, А.С. Устюжина // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.** – 2021. – № 1. – С. 162-164.
3. **Matrosova A.V.** Risk factors and methods for predicting ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the in vitro fertilization / S.P. Pakhomov, V. S. Orlova, I.N. Verzilina [et al.] // **Archives of Razi Institute.** – 2021. – Vol. 76 (5). – P. 1461-1468. [Scopus]
4. **Матросова А.В.** Социально-биологические факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения у женщин Белгородской области / А.В. Матросова, С.П. Пахомов, А.С. Устюжна, А.Ю. Матросов // **Наука и мир. Международный научный журнал.** Волгоград. – 2020. – Т. 1, № 5 (81). – С. 73-75.
5. **Матросова, А.В.** Факторы риска гиперстимуляции яичников / С.П. Пахомов // **Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству: сборник тезисов VII общероссийской конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2021 г.).** – Санкт-Петербург, 2021. – С.17-18.
6. **Матросова, А.В.** Факторы риска и прогностические критерии развития синдрома гиперстимуляции яичников / У.Г. Шокирова, А.С. Устюжина // **Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки: сборник тезисов XV Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (Душанбе, 24 апреля 2020 г.).** – Душанбе: Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино, 2020. – С. 261.
7. **Матросова А.В.** Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / С.П. Пахомов, У.Г. Шокирова, А.С. Устюжина // **Наука и мир. Международный научный журнал.** Волгоград. – 2020. – Т. 1, № 3 (79). – С. 66-67.
8. **Матросова А.В.** Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023615969 Российская Федерация. Программа для прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников: № 2023615969: заявл. 07.03.2023: опубл. 21.03.2023 / С.П. Пахомов, В.Б. Рябинин, Д.Ю. Козырева.

Матросова Алина Владимировна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология  
АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
Волгоград - 2024г.

Подписано в печать \_\_\_\_\_

Формат 06x84/16. Печать цифровая. Бумага обычная.

Усл.печ.л.1,0. Тираж 100 экз

Заказ № \_\_\_\_\_.

Типография