

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 – 2023

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель:

Пахомов Сергей Петрович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» 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 №2 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 « _____ » 2023 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, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

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 e.a., 2020; V. Kovač e.a., 2019). Подобный выход за рамки физиологических параметров у части пациенток создаёт 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, e.a., 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, посвящённых СГЯ. Однако он по-прежнему является наиболее тяжёлым 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 антимюллера гормона (АМГ). Hamdine O. et al. в 2015 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.
3. Провести анализ зависимости возникновения СГЯ от исходных лабораторных и инструментальных характеристик репродуктивной системы.
4. Определить зависимость возникновения СГЯ от типа применяемого протокола для стимуляции функции яичников.
5. 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 22,3 кг/м², длина менструального цикла 33,2 и более дней, продолжительность менструального кровотечения 5,4 и более дней, бесплодие, связанное с мужскими факторами, бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, первая программа ЭКО, применение длинного протокола овариальной стимуляции.
2. Результаты проведенного обследования пациенток имеют характерные особенности, позволяющие прогнозировать развитие СГЯ при проведении программы ЭКО. К ним относятся следующие показатели, которые характеризуются увеличением уровня пролактина $\geq 464,32$ мЕд/л, увеличением ПТИ $\geq 98,7\%$ по данным коагулограммы, снижением АЛТ $\leq 15,75$ Ед/л, увеличением уровня общего белка $\geq 76,8$ г/л в биохимическом анализе крови, увеличением палочкоядерных лейкоцитов $\geq 2\%$, снижением цветного показателя крови $\leq 0,91$, снижением тромбоцитов $\leq 264,9 \cdot 10^9$ /л в общем анализе крови. У женщин с СГЯ число растущих фолликулов 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.
3. Разработан и апробирован способ индивидуального прогнозирования СГЯ, включающий комплексную оценку параметров клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток с чувствительностью 72,7 %, специфичностью 98,1 % (при практическом применении чувствительность способа 75,0%, 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.

Реализация результатов исследования.

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 внедрён 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 учёных 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 приглашёнными 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 127 страницах и иллюстрирован 40 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 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», приказ 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.

Всего мы провели изучение историй болезни и протоколов овариальной стимуляции 671 пациентки, 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 %) – лёгкой степени, у 18 (32,1 %) – средней степени тяжести, у 3 (5,4 %) – тяжёлой 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 тяжёлой 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 21.09.2015г 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 года, далее в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром гиперстимуляции яичников» от 2021 года.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в 1-ю группу:

- 1) наличие признаков СГЯ;
- 2) наличие показаний к лечению методом ЭКО;
- 3) отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции;
- 4) отсутствие противопоказаний к вынашиванию;
- 5) отсутствие обострения экстрагенитальных заболеваний на момент проведения лечения;
- 6) отсутствие генитальной инфекции;

Критерии исключения из 1-й группы:

- 1) наличие острых инфекционных заболеваний;
- 2) обострение хронических заболеваний;
- 3) врождённые или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- 4) отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во 2-ю группу:

- 1) отсутствие признаков СГЯ;
- 2) наличие показаний к лечению методом ЭКО;
- 3) отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции;
- 4) отсутствие противопоказаний к вынашиванию;
- 5) отсутствие обострения экстрагенитальных заболеваний на момент проведения лечения.
- 6) отсутствие генитальной инфекции.

Критерии исключения из 2-й группы:

- 1) наличие острых инфекционных заболеваний;
- 2) обострение хронических заболеваний;
- 3) врожденные или приобретённые деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- 4) отказ от участия в исследовании.

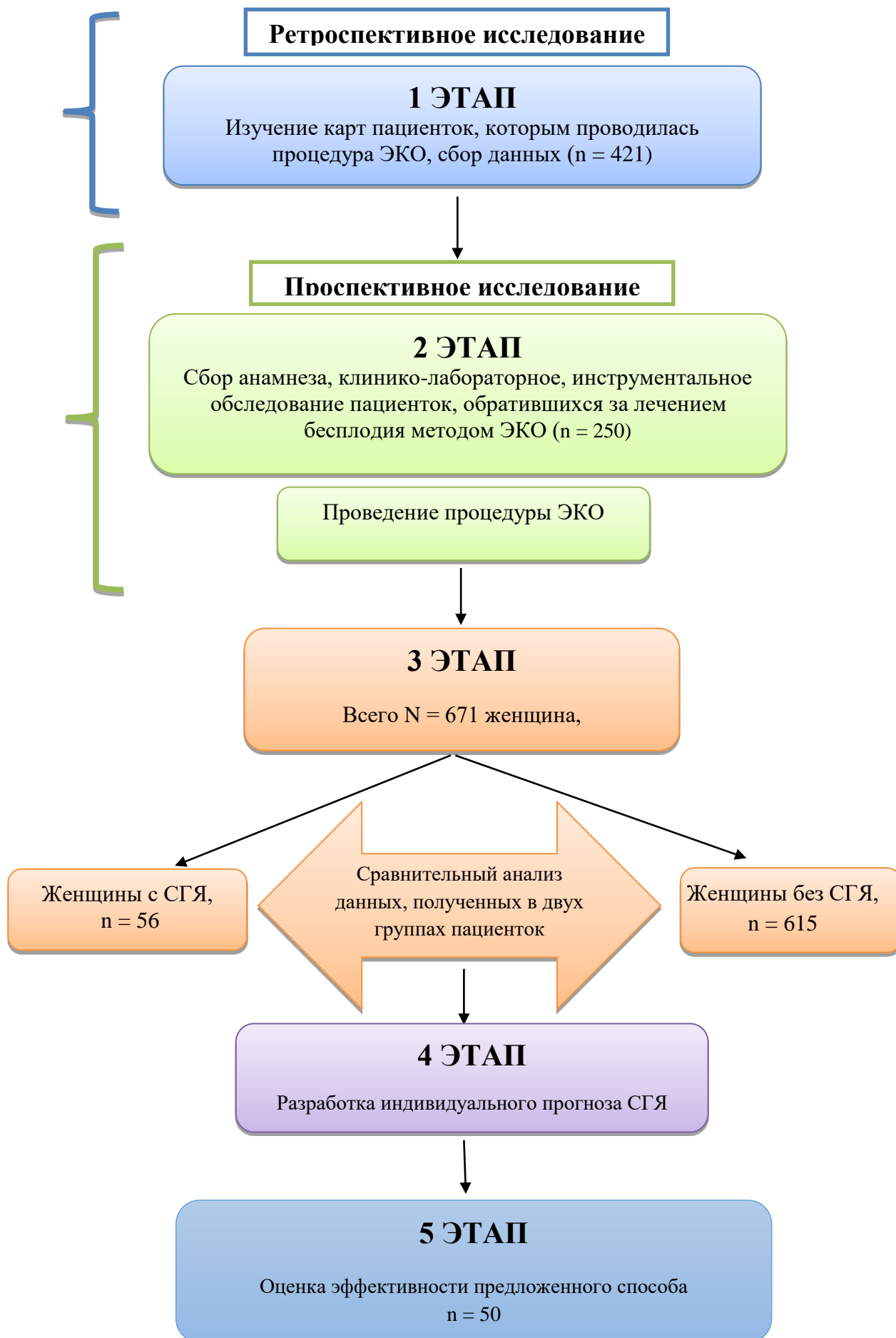


Рисунок 1. Дизайн исследования

Все пациентки, включённые 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 (перенесённые 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 (398 человек) и длинному (273 человек) 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, Пурегон в стартовой дозе 100-150 МЕ). Коррекция суточной дозы рФСГ осуществлялась индивидуально в зависимости от ультразвуковых данных мониторинга ответа яичников на вводимые препараты.

Мониторинг 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), методом сплошной выборки.

Критерии включения в 3-ю группу:

- 1) наличие показаний к лечению методом ЭКО;
- 2) отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции;
- 3) отсутствие противопоказаний к вынашиванию;
- 4) отсутствие обострения экстрагенитальных заболеваний на момент проведения лечения.
- 5) отсутствие генитальной инфекции.

Критерии исключения из 3-й группы:

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

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 21.09.2015г N15-4/10/2-5466 «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников», далее в соответствии с клиническими рекомендациями «Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия» от 25 марта 2019 года, 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-2007 (Microsoft Office 2007, Версия: 12.0.6787.5000; номер продукта: 89399-707-3672863-65394). Математическую обработку всех полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (Statsoft, Serial № STA999K347156-W) в среде Windows 7. Вычислялись коэффициенты корреляций и их ошибки, проводился дискриминантный и дисперсионный анализ.

Статистический анализ полученных нами результатов включал расчет средних величин (М) клинических, биохимических и других показателей, их ошибки ($\pm m$) и стандартного

отклонения ($\pm \sigma$). Для оценки количественных данных пациенток из двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, использовались параметрические методы (t-критерий Стьюдента), а для качественных признаков в анализе применялись критерий χ^2 и F-критерий Фишера.

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 возраст женщин, включенных в первую группу, составил $30,84 \pm 3,75$ года, пациенток во 2-й группе – $32,78 \pm 4,40$ года ($p < 0,05$). При анализе возраста супругов пациенток обеих групп было выявлено, что женщины в 1-й группе были в браке с более молодыми мужчинами ($32,55 \pm 6,51$ и $34,93 \pm 5,43$ года соответственно; $p < 0,05$). Вес пациенток в группе пациенток с СГЯ составил $61,82 \pm 10,4$ кг, во 2-й группе – $66,33 \pm 14,58$ кг ($p < 0,05$). ИМТ у женщин 1-й группы был ниже, чем во 2-й группе ($22,32 \pm 3,33$ кг/м² и $24,16 \pm 5,13$ кг/м² соответственно; $p < 0,05$).

Статистически значимых различий между анализируемыми группами при изучении семейного положения, наличия детей у мужчин от предыдущих браков не установлено.

Анализ места жительства показал, что женщины 1-й группы в 53% случаев были жительницами Белгородской области, в городе Белгород проживали 43% женщин, остальные 3% были иногородними. Во 2-й группе женщин места жительства распределились следующим образом: жительницами Белгородской области были 50%, в городе Белгород проживали 43%, остальные 6% женщин были иногородними. Статистически значимых различий в ходе изучения места жительства не установлено. При изучении характера трудовой деятельности установлено, что большинство женщин из обеих групп были работниками умственного труда (64% в 1-й группе женщин и 70% женщин во 2-й). Деятельность 28% женщин в 1-й группе и 17% во 2-й была связана с физическим трудом. Из 1-й группы 7% женщин относились к неработающей категории населения, во 2-й группе – 12% из 2-й. Статистически значимых различий при анализе характера трудовой деятельности не выявлено.

Ожирение в основной группе пациенток встречалось в 4 раза реже, чем у пациенток в группе сравнения (1,79 % и 7,15 % случаев, $p < 0,05$). Сочетанная соматическая патология в группе женщин с СГЯ встречалась у 1 (1,79 %) женщины, а во 2-й группе – у 116 (18,86 %) женщин ($p < 0,05$).

Анализ аллергологического анамнеза пациенток обеих групп не демонстрирует статистически значимых различий. Большинство пациенток в обеих группах имели неотягощенный аллергологический анамнез (89% пациенток в 1-й группе и 91% – во 2-й).

Характеристика менструальной функции женщин, принявших участие в исследовании

В ходе исследования мы провели изучение характеристики менструальной функции у пациенток обеих групп. Средний возраст менархе среди женщин исследуемых групп не отличался и в среднем был равен $13,42 \pm 1,36$ и $13,30 \pm 1,41$ лет соответственно ($p = 0,54$). В

результате работы установлено, что в основной группе пациенток продолжительность менструального цикла была в среднем больше на 12% ($33,24 \pm 17,03$ и $29,53 \pm 9,0$ дня соответственно, $p = 0,01$). Продолжительность менструаций в группе женщин с СГЯ также была больше на 9% ($5,45 \pm 1,33$ и $4,96 \pm 1,17$ дня соответственно, $p < 0,05$).

При сравнении становления менструальной функции значимых различий между пациентками обеих групп в ходе исследования установлено не было.

На момент вступления в программу ЭКО 47 (83,93 %) женщин 1-й группы и 577 (93,82%) женщин 2-й группы имели регулярные менструальные циклы. Нарушения менструального цикла отмечались у 9 (16,07%) женщин 1-й группы и у 38 (6,18 %) женщин 2-й группы.

При оценке характера менструаций и болевых ощущений статистически значимых отличий не выявлено. В группе пациенток с СГЯ овуляторные циклы встречались реже – 46 (82,14%) женщин, чем в группе пациенток без СГЯ – у 594 (96,59%) женщин ($p < 0,05$).

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.

Среди женщин 1-й группы имели указание на проведение ЭКО в анамнезе 12 (21,43 %) женщин, среди 2-й группы – 219 (35,61 %) пациенток ($p < 0,05$). Процедура ЭКО проводилась впервые 44 (78,57 %) пациенткам 1-й группы и 396 (64,39 %) женщинам из 2-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, установлены статистически значимые различия, выразившиеся в увеличении числа пациенток с СГЯ при 1-й попытке ЭКО.

Факторы бесплодия у женщин, принявших участие в исследовании

Лидирующим этиологическим фактором бесплодия в группе женщин с СГЯ был мужской фактор (табл.15). В 1-й группе бесплодие, связанное с мужскими факторами, встречалось в половине всех случаев и диагностировано у 27 (48,21 %) женщин, а у пациенток 2-й группы бесплодие, ассоциированное с мужскими факторами, встречалось у 204 (33,17 %) женщин ($p < 0,05$). Вторым по распространенности фактор бесплодия в 1-й группе пациенток связан с отсутствием овуляции, который был диагностирован у 16 (28,57%) пациенток, во 2-й группе отсутствие овуляции выявлено у 95 (15,45 %) женщин ($p < 0,05$). Бесплодие, трубного происхождения реже встречалось в основной группе женщин: у 10 (7,86 %) человек, в группе сравнения – у 199 (32,36 %) женщин ($p < 0,05$). Подытоживая вышесказанное, бесплодие, связанное с отсутствием овуляции и бесплодие, ассоциированное с мужскими факторами, чаще встречались в группе пациенток с СГЯ, а бесплодие трубного происхождения, и неустановленная причина бесплодия реже встречались в основной группе.

Гинекологическое обследование женщин, принявших участие в исследовании

Нами проведена сравнительная характеристика данных, полученных при гинекологическом обследовании.

В результате осмотра шейки матки без патологии в группе с СГЯ встречалась у 40 (71,43 %) женщин, во 2-й группе – у 534 (86,83 %) женщин ($p < 0,05$). Эрозия шейки матки наблюдалась почти в 3 раза реже в группе пациенток с СГЯ – у 1 (1,79 %) женщины по сравнению с пациентками во 2-й группе (у 37 женщин - 6,02 %). Эктопия цилиндрического эпителия на шейке матки в группе женщин с СГЯ встречалась чаще, чем без СГЯ (у 14 - 25,00

% пациенток и у 20 - $3,25 \pm 0,72$ % пациенток соответственно, $p < 0,05$). По всем остальным данным статистически значимых отличий не установлено.

Пальпация придатков матки без каких-либо особенностей встречалась чаще в группе пациенток с СГЯ, чем без него (у 54 – 96,43 % женщины и у 525 – 85,37% женщин соответственно, $p < 0,05$). Также в ходе исследования установлено, что тяжесть в области придатков матки реже встречались в группе пациенток с СГЯ, чем без СГЯ (у 2 – 3,57 %) пациенток и у 83 – 13,50 % пациенток соответственно, $p < 0,05$.

Общеклинические и биохимические показатели женщин, принявших участие в исследовании

В ходе настоящего исследования нами проведена сравнительная оценка показателей лабораторного обследования. Цветной показатель крови у пациенток 1-й группы в среднем составил $0,91 \pm 0,06$, во 2-й группе – $0,93 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Уровень тромбоцитов в 1-й группе пациенток в среднем составил $264,89 \pm 53,51 \cdot 10^9/\text{л}$, во 2-й группе – $289,10 \pm 78,78 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). При изучении лейкоцитарной формулы установлено увеличение почти в два раза количества палочкоядерных нейтрофилов в группе пациенток с развитием СГЯ, чем без него ($2,27 \pm 1,13\%$ и $1,68 \pm 1,00\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Другие показатели общего анализа крови в обеих группах пациенток не имели статистически значимых отличий.

При оценке показателей биохимического анализа крови уровень общего белка крови в группе пациенток с СГЯ составил $76,80 \pm 6,21$ г/л, в группе без СГЯ – $74,35 \pm 7,45$ г/л ($p < 0,05$). Показатели печеночных трансаминаз были следующие: АЛТ – $15,75 \pm 4,67$ Ед/л и $17,80 \pm 5,01$ Ед/л в 1-й и 2-й группе пациентов соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, статистически значимые отличия при изучении биохимического анализа крови выражались в увеличении общего белка и снижении АЛТ в 1-й группе пациенток.

В ходе анализа показателей коагулограммы статистически значимых отличий между группами сравнения не выявлено, за единственным исключением – это статистически значимое увеличение уровня ПТИ в 1-й группе ($98,68 \pm 2,03$ %) по сравнению со 2-й группой ($97,32 \pm 3,12$ %, $p < 0,05$).

В ходе изучения показателей общего анализа мочи получены статистически значимые отличия. Так уровень лейкоцитов в группе пациенток с СГЯ составил $1,82 \pm 0,76$ единицы в поле зрения, в группе женщин без СГЯ этот показатель был равен $1,32 \pm 0,74$ единицы в поле зрения ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе принадлежности крови пациенток к основным группам крови, а также при оценке резус-принадлежности крови статистически значимых отличий между группами не установлено.

Гормональный статус женщин, принявших участие в исследовании

Следующим шагом данного исследования стала оценка гормонального фона женщин, принявших участие в программе ЭКО.

Базальные уровни ТТГ, Т4общ, Т4 своб, Т3общ, Т3своб, ЛГ, ФСГ, кортизола, Е2, ДГЭА в обеих группах пациенток были сопоставимы.

Показатель пролактина, в среднем, в группе женщин с СГЯ составил $464,32 \pm 173,33$ мЕд/л, в группе сравнения – $397,11 \pm 174,10$ мЕд/л ($p < 0,05$).

Результаты инструментальных методов обследования женщин, принявших участие в исследовании

При изучении результатов биопсии установлены значимые отличия между двумя группами пациенток. Нормальная гистологическая картина эндометрия встречалась у 20 (35,71 %) женщин в основной группе и у 406 (66,02 %) женщин в группе сравнения ($p < 0,05$).

Отдельно следует отметить, что биопсия эндометрия не проводилась 33 (58,93 %) женщинам 1-й группы и 183 (29,76 %) женщинам во 2-й группе ($p < 0,05$). Это обстоятельство требует более детального изучения для выяснения возможных причин возникновения СГЯ.

Следующий шаг работы включал изучение цитологического исследования мазка с поверхности шейки матки, в ходе которого статистически значимых различий между пациентками обеих групп не установлено. Цитологические исследования с признаками атипии в ходе исследования выявлены не были.

Оценка эхографических показателей органов малого таза женщин, принявших участие в исследовании

При оценке эхографических показателей органов малого таза получены следующие данные. Статистически значимые отличия установлены при изучении размеров яичников, которые выражались в увеличении их продольных и поперечных размеров у пациенток 1-й группы. Длина яичников в 1-й группе составила $31,50 \pm 6,17$ мм, а во 2-й – $29,55 \pm 6,74$ мм ($p < 0,05$). Ширина яичников составила $20,59 \pm 3,64$ мм и $18,33 \pm 4,29$ мм у пациенток 1-й и 2-й группы соответственно ($p < 0,05$).

Свободно проходимые маточные трубы в группе пациенток с СГЯ зарегистрированы у 30 (53,57 %) пациенток, в группе женщин без СГЯ данный показатель установлен у 236 (38,37 %) пациенток ($p < 0,05$). Непроходимость маточных труб выявлена у 24 (42,86 %) женщин с СГЯ и у 362 (58,86 %) пациенток без СГЯ ($p < 0,05$).

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 30 (53,57 %) и у 243 (39,51 %) женщин в 1-й и 2-й группе соответственно ($p < 0,05$). Короткий протокол стимуляции овуляции использовался у 26 (46,43 %) женщин 1-й группы и у 372 (60,49 ± 1,97) % женщин 2-й группы ($p < 0,05$).

В ходе работы мы установили, что толщина эндометрия при ультразвуковом исследовании в среднем была на 18% больше у пациенток с СГЯ. На 7–8-й день стимулированного менструального цикла толщина эндометрия в 1-й группе составила $7,27 \pm 1,59$ мм, во 2-й группе – $5,92 \pm 1,62$ мм; на 9–10-й день в 1-й группе – $8,22 \pm 1,44$ мм, во 2-й группе – $6,70 \pm 1,32$ мм; на 12–16 день в 1-й группе – $8,45 \pm 1,69$ мм, во 2-й группе – $7,06 \pm 1,55$ мм ($p < 0,05$).

У женщин с СГЯ число растущих фолликулов было больше на 56 %, чем у пациенток без СГЯ. На 5–6-й день стимулированного цикла количество фолликулов в яичниках у пациенток 1-й группы было $26,75 \pm 5,85$, во 2-й группе – $11,67 \pm 3,88$; на 7–8-й день стимулированного цикла число фолликулов в 1 группе – $25,60 \pm 6,33$ и во 2-й группе – $11,24 \pm 4,05$; на 9–10-й день в 1 группе – $25,43 \pm 6,42$ и $11,26 \pm 4,06$ во 2-й группе; на 12–16-й день в 1 группе – $25,91 \pm 6,08$ и во 2-й группе – $11,20 \pm 4,07$ ($p < 0,05$).

Диаметр растущих фолликулов в 1 группе пациенток был больше в среднем на 10%, чем во 2 группе. Так на 5–6-й день стимулированного менструального цикла диаметр фолликулов в 1 группе составил $11,56 \pm 1,87$ мм, во 2-й группе – $10,74 \pm 2,79$ мм.

Число отобранных ооцитов в результате трансвагинальной пункции яичников было больше у женщин 1-й группы в среднем на 67%, чем во 2-й – $13,88 \pm 3,46$ ооцита и $4,57 \pm 1,69$ ооцит соответственно ($p < 0,05$).

На следующем этапе настоящего исследования оценивалось количество перенесенных эмбрионов и соответствующий день стимулированного цикла, в ходе которого статистически значимых отличий между показателями у пациенток обеих групп не установлено. В группе пациенток с развитием СГЯ беременность наступала в 2 раза реже. Беременность наступила у 17 (30,36 %) женщин 1-й группы и у 390 (63,41 %) женщин 2-й группы ($p < 0,05$).

Прогнозирование синдрома гиперстимуляции яичников

Одной из задач настоящего исследования стала разработка способа индивидуального прогнозирования развития СГЯ у женщин во время проведения процедуры овариальной индукции на основе анамнестических, социально-биологических данных, а также данных клинико-лабораторного и инструментального обследований.

С этой целью внедрены в работу сложные многомерные статистические методы, при интерпретировании результатов которых в зависимости от индивидуальных показателей обследуемых женщин становится вероятным прогнозирование развития СГЯ. 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 расчёт коэффициента математической модели для отдельных значений зависимого признака в двух группах наблюдения: в первую входили беременные с развитием СГЯ, а во 2-ю группу вошли женщины без данного синдрома.

Из данных, представленных в таблице 1, можно сделать вывод, что наибольший вклад вносили такие показатели, как количество отобранных ооцитов ($F = 105,54$, $p = 0,00$), количество фолликулов в яичниках на 5–6-й день стимулированного цикла ($F = 36,20$, $p = 0,00$), количество фолликулов в яичниках на 12–16-й день стимулированного менструального цикла ($F = 30,94$, $p = 0,00$), длительность менструального цикла в днях ($F = 14,69$, $p = 0,00$), эндометрий на 12–16-й день стимулированного цикла в мм ($F = 16,01$, $p = 0,00$), день стимулированного цикла, на который были назначены гонадотропины ($F = 11,28$, $p = 0,00$), АЛТ в Ед/л ($F = 16,56$, $p = 0,00$), уровень палочкоядерных нейтрофилов, % ($F = 12,57$, $p = 0,00$), АСТ в Ед/л ($F = 6,0$, $p = 0,01$), уровень лейкоцитов в общем анализе крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ ($F = 5,99$, $p = 0,01$), количество фолликулов в яичниках на 7–8-й день стимулированного цикла ($F = 6,20$, $p = 0,01$), количество фолликулов в яичниках на 9–10-й день стимулированного цикла ($F = 6,14$, $p = 0,01$), диаметр фолликулов в яичниках на 12–16-й день стимулированного цикла ($F = 4,30$, $p = 0,04$), эндометрий на 9–10-й день стимулированного цикла в мм ($F = 3,01$, $p = 0,08$), продолжительность менструаций в днях ($F = 1,52$, $p = 0,22$).

В таблице 2 приведена матрица классификации дискриминантного анализа, по которому можно судить о вероятности правильного включения каждой из женщин в определенную из рассматриваемых групп. Из данных видно, что правильно были классифицированы 72,73 %

женщин с развитием такого осложнения процедуры ЭКО, как СГЯ, что определяет чувствительность данного метода, и 98,05 % женщин с неосложненной процедурой овариальной индукции, что является специфичностью способа. Общая вероятность модели составила 95,97 %.

Таблица 1

Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа женщин обеих групп

Параметры	Дискриминантные коэффициенты		F-критерий	p-уровень
	СГЯ	Контроль		
Количество отобранных ооцитов	0,47	0,08	105,54	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 5-6 день стимулированного цикла	0,66	-0,27	36,20	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла	0,91	0,30	30,94	0,00
Длительность менструального цикла, дней	0,36	0,27	14,69	0,00
Эндометрий на 12-16 день стимулированного цикла, мм	1,18	0,60	16,01	0,00
Гонадотропины, день начала	0,04	0,16	11,28	0,00
АЛТ, Ед/л	0,12	0,33	16,56	0,00
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,01	3,90	12,57	0,00
АСТ, Ед/л	1,13	1,00	6,00	0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	0,00	0,00	5,99	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 7-8 день стимулированного цикла	-0,01	0,27	6,20	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 9-10 день стимулированного цикла	1,61	1,17	6,14	0,01
Диаметр фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла	2,75	2,58	4,30	0,04
Эндометрий на 9-10 день стимулированного цикла, мм	1,33	1,60	3,01	0,08
Продолжительность менструаций, дней	3,93	3,71	1,52	0,22
Constant	-83,20	-59,23		

Таблица 2

Матрица классификации дискриминантной модели прогноза СГЯ

Группа	Качество распознавания (%)	Без СГЯ	СГЯ
	Правильно		
Без СГЯ	98,05	98,05 %	1,95 %
СГЯ	72,73	26,79 %	71,43 %
Всего	95,97	618	52

Общая достоверность модели была высокой и составила $F(15,65) = 51,62$, $p < 0,0000$.

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 – это коэффициент из таблицы, x – это 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 проводили исследование в течение 2020 года, 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 были получены следующие данные (таблица 3).

Таблица 3

Результаты практического применения способа прогнозирования СГЯ

Действительные значения / Прогнозируемые значения	Всего	СГЯ	Нет СГЯ	% соответствия
СГЯ	4	3	1 (ложноположительный)	75 %
Нет СГЯ	46	1 (ложноположительный)	45	97,8 %
Всего	50	4	46	92 %

Из таблицы 3 видно, что из 50 женщин СГЯ развился у четырех. При этом, по представленному 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 для применения в лечебных учреждениях практикующими врачами. Использовать её 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. На Рисунке 2 показано, как выглядит данная программа на экране компьютера.

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.

Проведённое 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.

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 ⁹ /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

ВЫВОДЫ

1. С 2009 года по 2018 год 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 и супруга $30,84 \pm 3,75$ лет (в контроле $32,78 \pm 4,40$), ($t = 3,17$; $p = 0,001$); $32,55 \pm 6,51$ года (в группе без СГЯ $34,93 \pm 5,43$), ($t = -3,07$; $p = 0,002$) соответственно; низкий ИМТ $22,32 \pm 3,33$ кг/м² (в группе с СГЯ $24,16 \pm 5,13$ кг/м²), ($t = 2,61$; $p = 0,01$); удлинение менструального цикла $33,24 \pm 17,03$ (в группе с СГЯ $29,53 \pm 9,0$ дня), ($t = -2,6$; $p = 0,008$) и менструации $5,45 \pm 1,33$ дня (во 2-й группе пациенток – $4,96 \pm 1,17$ дня), ($t = -2,65$; $p = 0,009$); бесплодие, связанное с мужскими факторами ($t = 2,17$; $\chi^2 = 4,50$; $p = 0,03$, OR 1,88); бесплодие, связанное с отсутствием овуляции ($t = 2,11$; $\chi^2 = 5,49$; $p = 0,04$, OR 2,18); первая программа ЭКО у пациентки ($t = 2,44$; $\chi^2 = 3,97$; $p = 0,04$, OR 2,03).

3. К повышенному риску СГЯ приводят увеличение уровня: пролактина $464,32 \pm 173,33$ мЕд/л (в контроле $397,11 \pm 174,10$ мЕд/л), ($t = -2,97$; $p = 0,01$), ПТИ $98,68 \pm 2,03$ % ($97,32 \pm 3,12$ %), ($t = -2,97$; $p = 0,005$), общего белка $76,80 \pm 6,21$ г/л ($74,35 \pm 7,45$ г/л) ($t = 2,30$; $p = 0,02$); палочкоядерных лейкоцитов $2,27 \pm 1,13$ % ($1,68 \pm 1,00$ %), ($t = -2,44$; $p = 0,01$), а также снижение показателей: АЛТ $15,75 \pm 4,67$ Ед/л (в контроле $17,80 \pm 5,01$), ($t = -2,78$; $p = 0,01$), цветного показателя крови $0,91 \pm 0,06$ ($0,93 \pm 0,07$), ($t = -2,29$; $p = 0,02$) и тромбоцитов $264,89 \pm 53,51$ *10⁹/л ($289,10 \pm 78,78$ *10⁹/л), ($t = -2,19$; $p = 0,03$). Риск развития СГЯ обусловлен увеличением числа растущих фолликулов, в среднем на 56% в группе пациенток с СГЯ, увеличением диаметра, растущих фолликулов в группе с СГЯ на 10%, увеличением толщины эндометрия в соответствии с днем цикла, в среднем на 18% по сравнению с аналогичными показателями у пациенток без СГЯ ($p < 0,05$).

4. Значимым прогностическим критерием реализации СГЯ является применение длинного протокола овариальной индукции ($t = 2,02$, $\chi^2 = 3,64$; $p = 0,05$, OR 1,77).

5. Создан способ индивидуального прогнозирования СГЯ (чувствительность 72,73 %, специфичность 98,05 %), практическая эффективность способа составляет 92%. На основе данного способа создана 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 сразу получаем ответ – имеется ли риск развития СГЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Всем женщинам перед процедурой ЭКО необходимо 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, возраст супруга до 33 лет, ИМТ менее $22,32 \text{ кг/м}^2$, длина менструального цикла 33,24 и более дней, продолжительность менструального кровотечения 5,45 и более дней, отсутствие родов в анамнезе, бесплодие, ассоциированное с мужским фактором, эндокринное бесплодие, первая программа ЭКО.

3. 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.

Работы, опубликованные автором в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / А.В. Матросова, С.П. Пахомов, А.Ю. Матросов [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2021. – № 3 (86). – С. 82–85, – 0,23 п. ч. (личный вклад автора 0,04 п. ч.)

2. Факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников, связанные с овариальной стимуляцией / А.В. Матросова, 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, – 0,17 п. ч. (личный вклад автора 0,04 п. ч.)

Работы, опубликованные автором в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus:

3. Risk factors and methods for predicting ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the in vitro fertilization / S.P. Pakhomov, V. S. Orlova, I.N. Verzilina... A.V. Matrosova [et al.] // *Archives of Razi Institute*. – 2021. – Vol. 76 (5). – P. 1461–1468, – 0,46 п. ч. (личный вклад автора 0,07 п. ч.)

Статьи и материалы конференций

4. 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, – 0,17 п.ч. (личный вклад автора 0,04 п. ч.)

5. Матросова, А.В. Факторы риска гиперстимуляции яичников / А.В. Матросова, 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, – 0,11 п. ч. (личный вклад автора 0,05 п. ч.)

6. Матросова, А.В. Факторы риска и прогностические критерии развития синдрома гиперстимуляции яичников / А.В. Матросова, 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, – 0,05 п. ч. (личный вклад автора 0,01 п. ч.)

7. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / А.В. Матросова, С.П. Пахомов, У.Г. Шокирова, А.С. Устюжина // *Наука и мир. Международный научный журнал*. Волгоград. – 2020. – Т. 1, № 3 (79). – С. 66–67, – 0,11 п. ч. (личный вклад автора 0,02 п. ч.)

8. 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 / А.В. Матросова, С.П. Пахомов, В.Б. Рябинин, Д.Ю. Козырева.