

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»**

На правах рукописи

Матросова Алина Владимировна

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

3.1.4 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Пахомов Сергей Петрович
доктор медицинских наук, профессор

Белгород – 2023

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Синдром гиперстимуляции яичников - тяжелое осложнение программ вспомогательных репродуктивных технологий.....	11
1.1 Проблема бесплодия	111
1.2 Виды вспомогательных репродуктивных технологий	12
1.3 Принципы и схемы стимуляции овуляции в программе экстракорпорального оплодотворения	13
1.4 Триггеры овуляции	15
1.5 Определение и эпидемиология синдрома.....	17
гиперстимуляции яичников.....	17
1.6 Классификация синдрома гиперстимуляции яичников	18
1.7 Этиология и патогенетические механизмы развития синдрома гиперстимуляции яичников.....	19
1.8 Клиническая картина синдрома гиперстимуляции яичников	22
1.9 Лечение пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников	23
1.10 Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников и способы его прогнозирования	25
1.11 Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников	31
Глава 2. Материалы, объем и методы исследования.....	39
2.1 Статистический анализ	46
Глава 3. Результаты собственных исследований	47
3.1 Распространенность и динамика синдрома гиперстимуляции яичников в Белгородской области	47
3.2 Социально-биологическая характеристика женщин с синдромом гиперстимуляции яичников.....	48
3.3 Характеристика менструальной функции женщин	53
с синдромом гиперстимуляции яичников.....	53

3.4	Акушерско-гинекологический анамнез	56
3.5	Общеклинические и биохимические показатели женщин исследуемых групп	61
3.6	Гормональный статус женщин перед циклом экстракорпорального оплодотворения с синдромом гиперстимуляции яичников.....	65
3.7	Результаты инструментальных методов обследования перед циклом экстракорпорального оплодотворения у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников	66
3.8	Результаты параметров стимуляции овуляции	69
Глава 4.	Прогнозирование синдрома гиперстимуляции яичников	74
4.1	Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников № 1	74
4.2	Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников № 2	77
Глава 5.	Оценка эффективности прогнозирования синдрома гиперстимуляции...	80
	Заключение	86
	Выводы	99
	Практические рекомендации.....	101
	Список сокращений и условных обозначений	102
	Список литературы	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы научного исследования

Приоритетность проблемы бесплодия в репродуктивной медицине диктует возрастающий интерес к применению и дальнейшему совершенствованию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Бесплодие — это не только важная медицинская проблема, оно имеет социально-демографическое и экономическое значение. Ведущие акушеры-гинекологи страны привлекают внимание к репродуктивному здоровью женщин, и президент Российской Федерации В.В. Путин поднимает тему демографического кризиса и предлагает пути его преодоления на уровне государства (программа материнского капитала, ежемесячные выплаты, программа социального контракта и др.) [18, 54, 63]. Бесплодие затрагивает от 17,2 до 24 % сексуально активных пар, что составляет примерно 48,5 млн пар во всём мире [9, 20, 97, 135]. Эффективным методом преодоления бесплодия являются методы ВРТ, в частности процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5,17, 83, 121]. Процедура ЭКО представляет собой многоэтапный процесс и одним из её этапов является процедура овариальной индукции. Основная цель стимуляции овуляции — получение нескольких ооцитов, при этом клиницисты сознательно осуществляют выход за границы физиологических параметров фолликулогенеза, что создаёт условия для развития синдрома гиперстимулированных яичников (СГЯ) у части пациенток [46, 79, 121, 140, 146, 156, 158].

СГЯ — это системное ятрогенное заболевание, в основе которого лежит активация синтеза вазоактивных веществ яичниками, связанное со значительной заболеваемостью и даже смертностью среди здоровых женщин репродуктивного возраста [71, 85, 106, 121, 161]. Все женщины, которым проводится стимуляция овуляции, имеют риск развития СГЯ [52]. Тем не менее, все данные говорят о том, что есть женщины, которые подвержены более высокому риску возникновения данного осложнения. Выявление данной группы пациенток играет важное значение для снижения числа случаев развития синдрома гиперстимуляции [121, 164, 180]. 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. Тяжёлые формы данного осложнения, предполагающие госпитализацию женщины, встречаются в 2 – 9% случаев и значительно чаще – у 20 % пациенток из группы высокого риска развития СГЯ. Кроме этого, у пациенток с СГЯ течение беременности может осложняться возникновением угрозы её прерывания, а в отдельных случаях приводит к потерям беременности, к летальным исходам у молодых женщин репродуктивного возраста и даже существуют данные о снижении интеллектуальных способностей у детей, рожденных от матерей с СГЯ [4, 14, 72, 85, 122, 121, 123, 156, 157, 167, 182]. Ключевым краеугольным камнем в профилактике СГЯ является своевременная идентификация факторов риска и формирование индивидуального подхода к каждой пациентке с учетом имеющихся у нее факторов риска. 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 предложил модель для прогнозирования ответа яичников, включающую определение АМГ, возраст женщины, ИМТ и курение [134]. Башмакова Н.В. с соавторами взяли за основу модель Hamdine O. и предложили несколько другой способ, на основе бинарного регрессионного анализа следующих данных: окружность талии, АМГ, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [76]. На сегодняшний день роль молекулярно-генетических предикторов четко не обозначена, поэтому перспективным направлением для ученых является выделение особенно значимых из них. Так некоторые ученые предлагают для прогнозирования СГЯ применять генетические тесты, основанные на определении у пациенток генотипов, которые предполагают повышенный риск развития СГЯ. Другие исследователи предлагают использовать сегментацию цикла, как способ снижения риска возникновения СГЯ [79, 121, 143, 142, 158, 169]. Но все эти факторы предлагается оценивать изолированно друг от

друга, что не может дать полноценную оценку риска возникновения данного осложнения.

Исходя из этого, в настоящее время не представляется возможным произвести своевременное и персонализированное прогнозирование, а как следствие, и предотвращение формирования СГЯ. В связи с вышесказанным, перспективным направлением репродуктивной медицины является всесторонняя оценка анамнестических, социально-биологических и клинико-лабораторных факторов риска формирования СГЯ с целью выявления наиболее значимых из них. Этому посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день представлено много работ, посвящённых СГЯ. Однако он по-прежнему является наиболее тяжёлым осложнением овариальной стимуляции, а работы по прогнозированию данного осложнения носят обобщающий характер [16, 121]. В клинической практике широко используются клинико-лабораторные маркеры, которые служат предикторами развития синдрома гиперстимуляции (возраст, ИМТ, базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), уровень АМГ, число антральных фолликулов и др.) [71, 123, 181]. Генетические тесты, применяемые для выявления женщин из группы высокого риска, не получили на сегодняшний день широкого применения, но тоже имеют место в циклах ВРТ и могут повлиять на исход программ [34, 50, 153]. Изучение вышеуказанных факторов риска позволяют клиницистам использовать различные профилактические меры по предотвращению синдрома. Однако прогностическая ценность отдельно взятых маркеров невысока [45, 72, 94, 97, 121, 123]. Поэтому проблема СГЯ требует более глубокого изучения для выявления предикторов его развития. Также крайне важной задачей остается своевременное выявление женщин из группы риска возникновения данного осложнения. 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 %.

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 22,32 кг/м², длина менструального цикла 33,24 и более дней, продолжительность менструального кровотечения 5,45 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 $\geq 98,68\%$ по данным коагулограммы, снижением АЛТ $\leq 15,75$ Ед/л,

увеличением уровня общего белка $\geq 76,80$ г/л в биохимическом анализе крови, увеличением палочкоядерных лейкоцитов $\geq 2,27$ %, снижением цветного показателя крови $\leq 0,91$, снижением тромбоцитов $\leq 264,89 \cdot 10^9$ /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 72,73 %, 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.

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 объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследования и научными публикациями. 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности: 3.1.4 – Акушерство и гинекология, пунктам 1, 4, 5 паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 в изданиях, рецензируемых ВАК; 1 - в изданиях, рецензируемых **Scopus**. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023615969.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, объема и методов исследования, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 128 страницах и иллюстрирован 40 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 182 источника, из них 90 отечественный и 92 иностранных.

ГЛАВА 1

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ – ТЯЖЁЛОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (обзор литературы)

1.1 Проблема бесплодия

В современном Российском обществе ежегодно поднимаются медико-социальные вопросы, среди которых особое место занимает репродуктивное здоровье населения. Особенно остро в современном обществе стоит проблема бесплодия. Для решения данной проблемы задействованы масштабные социальные и экономические ресурсы.

Следует отметить, что инфертильность у женщин и мужчин представляет проблему не только в Российской Федерации, но и во всем мире [19, 20, 135].

Всевозрастающий интерес к методам ВРТ продиктован проблемой бесплодия. Факторы, по причине которых пара не может иметь детей полиэтиологичны. На долю женского бесплодия приходится 45% случаев [48]. Кроме этого, в последнее время отмечается тенденция к позднему материнству. Женщины сознательно откладывают рождение детей по разным причинам: получение образования, карьера, сложное материальное положение и другое [18, 54, 45]. Границы рождения первого ребенка в семье сдвинулись с 20–25 лет к 25–30 годам [4, 64, 90].

На сегодняшний день доказано, что с возрастом увеличивается риск развития экстрагенитальных заболеваний, которые могут не только препятствовать наступлению беременности, но и осложнять её течение. Одним из самых распространенных хронических заболеваний является ожирение, число случаев которого также растет с увеличением возраста [18]. Ожирение представляет серьезную угрозу для здоровья, в том числе и репродуктивного. Кроме этого, с возрастом необратимо ухудшается качество яйцеклеток [35, 42,

55, 60]. Образ жизни, вредные привычки ухудшают качество половых клеток не только у женщин, но и мужчин. Среди мужчин также наблюдается тенденция к «отсроченному отцовству» [38].

При всем этом уменьшился возраст начала половой жизни, таким образом женщины вступают в первый опыт материнства через 10–15 лет после начала половых отношений. Следствием этого является рост половых инфекций, которые нередко являются причиной непроходимости маточных труб и, как следствие, формирования трубного фактора бесплодия [2, 20, 21, 37].

Наиболее частой причиной отсутствия беременности является хроническая ановуляция, которая является следствием нарушений в эндокринной системе [4, 6, 19, 42].

Основные методы преодоления бесплодия – вспомогательные репродуктивные технологии. Методы ВРТ, особенно ЭКО, в течение последних 20 лет стали основой помощи бездетным парам [33, 66].

1.2 Виды вспомогательных репродуктивных технологий

В 1973 году была получена первая беременность после оплодотворения инвитро, позже в 1978 году родилась первая девочка из пробирки, а в 1992 году впервые успешно проведена инъекция сперматозоида в яйцеклетку. Позже появилось донорство яйцеклеток, сперматозоидов и эмбрионов, суррогатное материнство. В 1999 году появились первые успехи в замораживании яйцеклеток и эмбрионов. К 2014 году по оценкам в мире родилось около пяти миллионов человек, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [33, 38]. Все вышеперечисленные методы до сих пор совершенствуются и применяются на практике.

Сегодня в клиниках ЭКО ежедневно используются технологии, которые ещё поколение назад казались чем-то из области научной фантастики. В мире ежегодно рождается более 100 000 детей, зачатых с помощью применения методов ВРТ [4, 17, 22, 53].

Процедура ЭКО на сегодняшний день считается максимально эффективным способом преодоления бесплодия и проходит в несколько этапов [4, 11, 79].

Одним из важнейших этапов ЭКО является процедура гонадотропной стимуляции яичников. СГЯ можно охарактеризовать как ятрогенное, потенциально опасное осложнение, в основе которого лежит активация продукции вазоактивных медиаторов в ответ на введение гонадотропных стимуляторов гонад.

Синдром может реализовываться внезапно, когда в течение нескольких часов происходит резкое перераспределение жидкости в организме с формированием полисерозитов и развитием полиорганной недостаточности, или постепенно, в течение нескольких дней [32, 57].

Одна из главнейших задач, которая стоит перед клиницистами, это подбор оптимальной дозы гонадотропинов при помощи корректной оценки показателей каждой женщины и индивидуального подхода.

1.3 Принципы и схемы стимуляции овуляции в программе экстракорпорального оплодотворения

В естественном менструальном цикле лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон необходимы для созревания фолликулов в яичниках. Существует несколько различных вариантов стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО. Протокол стимуляции подбирается каждой пациентке индивидуально. Для стимуляции суперовуляции могут применять аналоги фолликулостимулирующего гормона, аналоги лютеинизирующего гормона или их сочетание, а также непрямые индукторы овуляции [4, 6].

Многие исследователи утверждают, что протоколы овариальной индукции с применением антагонистов ГнРГ сопряжены с более низкой частотой формирования синдрома по сравнению с агонистами ГнРГ. Данное обстоятельство связано со снижением уровня циркулирующего эстрадиола, которое наблюдается при применении антагонистов ГнРГ [8, 162, 168].

Основная задача, которая решается клиницистом перед проведением стимуляции – выбор оптимальной дозы препарата для индукции овуляции,

который достигается корректной оценкой всех показателей каждой конкретной пациентки, особенно показателей овариального резерва [50, 172].

Основой индивидуального подхода к индукции стимуляции является осуществление следующих базовых правил:

- оценка показателей овариального резерва;
- тщательный выбор протокола овариальной стимуляции, препаратов и дозировок;
- проведение профилактики СГЯ в группах риска (использование протокола с антагонистами ГнРГ, замена триггера на агонист ГнРГ, сегментация цикла, криоконсервация эмбрионов);
- проведение профилактики возникновения многоплодной беременности, невынашивания, других осложнений беременности и родов [24, 25, 26, 39, 56, 62, 158, 138, 173, 178].

Выделяют несколько базовых типов стимуляции суперовуляции:

- 1) протокол с антагонистами ГнРГ (гибкий и фиксированный);
- 2) протокол с агонистами ГнРГ (короткий, длинный, супердлинный) [39].

Протокол с антагонистами ГнРГ

Стимуляцию суперовуляции начинают со 2–3-го дня менструального цикла ежедневно. Антагонист ГнРГ рекомендовано назначать с 5-6-го дня менструального цикла ежедневно либо при размерах лидирующих фолликулов не менее 13-14 мм. Триггер окончательного созревания ооцитов рекомендовано вводить по достижению фолликулами не менее 17 мм. Задержка введения триггера уменьшает шансы пациентки на наступление беременности [8, 39, 95, 119, 145]. Частота наступления беременности при применении того или иного типа протокола – сопоставима [118].

Протокол с агонистами ГнРГ (длинный)

Могут применяться агонисты ГнРГ пролонгированного действия для однократного введения, а также формы короткого действия для ежедневного введения [82].

В основе действия агонистов ГнРГ лежит способность подавлять преждевременные всплески лютеинизирующего гормона. Однако лютеинизирующий гормон необходим для созревания фолликулов, поэтому вопрос целесообразности назначения рекомбинантного лютеинизирующего гормона остается открытым и активно обсуждается исследователями [8, 39, 167, 171]. Для предотвращения преждевременного пика ЛГ рекомендовано применять антагонисты ГнРГ [59]. Индукцию суперовуляции при применении длинного протокола начинают с 20–21-го дня менструального цикла. По мере развития терапевтического эффекта и наступления десенситизации гипофиза, а случается это на 2–3-й день следующего менструального цикла, назначаются препараты гонадотропинов. Дозу гонадотропинов рекомендовано снизить при достижении десенситизации гипофиза. Триггер завершающего этапа созревания ооцитов вводят при достижении диаметра растущих фолликулов 17 мм. В качестве триггера может быть использован препарат ХГЧ [39, 100, 121, 126, 153, 180].

Протокол с агонистами ГнРГ (короткий)

Протокол с агонистами ГнРГ начинают со 2–3-го дня менструального цикла. Возможен вариант назначения препаратов, когда агонист ГнРГ назначают несколько раньше, а при достижении фолликулом диаметра не менее 17 мм назначается введение триггера [39, 44].

Протокол с агонистами ГнРГ (супердлинный)

Супердлинный протокол стимуляции начинается введением агонистов ГнРГ пролонгированного действия в течение 3–6 месяцев, после чего переходят на ежедневное применение препарата. К концу лечения агонистами ГнРГ начинают применять гонадотропины [109].

1.4 Триггеры овуляции

В плане прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников важной задачей, которая стоит перед клиницистом - выбор триггера овуляции.

В качестве триггера может быть использована овуляторная доза ХГЧ, двойной триггер или замена триггера овуляции на аГнРГ [8, 91, 168, 180].

В естественном менструальном цикле созревание ооцитов и овуляцию реализует резкое возрастание концентрации ЛГ в середине цикла.

При проведении программ ЭКО пик ЛГ блокируется введением аналогов ГнРГ (агонистами и антагонистами ГнРГ), поэтому для финального созревания ооцитов рекомендовано применять нижеперечисленные препараты.

В качестве триггера применяют:

- 1) хорионический гонадотропин (мочевой и рекомбинантный);
- 2) агонисты ГнРГ;
- 3) рекомбинантный лютеинизирующий гормон (рЛГ) (не получил широкого применения ввиду высокой эффективной дозы и высокой стоимости).

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) традиционно рассматривается как лидирующий препарат, который используется в качестве триггера и применяется во всём мире для индукции овуляции. ХГЧ имеет длительный период полувыведения. Полученный из мочи беременных женщин, ХГЧ вызывает овуляцию, связываясь с теми же рецепторами, что и ЛГ. Абсолютными аналогами данные гормоны называть ошибочно, не смотря на некоторую схожесть в молекулярной структуре и сродство к одним и тем же рецепторам.

Кроме того, ЛГ и ХГЧ при реализации дальнейших своих эффектов имеют разобщенный каскад сигнальных реакций. ХГЧ, в дополнение к его хорошо известному эндокринному воздействию на желтое тело, является традиционным триггером финального созревания ооцитов в циклах индукции овуляции уже на протяжении более чем 30 лет. Более 75 % циклов ЭКО используют ХГЧ в качестве триггера [8, 39, 128, 90, 180].

Однако экзогенное ХГЧ в циклах ВРТ, а также эндогенная выработка при наступлении беременности, может повышать риски формирования СГЯ [71].

В последнее время всё чаще исследователи говорят о применении а-ГнРГ и ХГЧ в комбинации в качестве триггера овуляции в протоколах с антагонистами ГнРГ.

Однако некоторые авторы утверждают, что агонисты ГнРГ не должны рутинно использоваться в качестве конечного триггера созревания фолликулов. Это связано с значительно более низкой частотой живорождений, более высоким риском преждевременных родов и более высокой частотой ранней потери беременности.

Показанием к применению агонистов ГнРГ в качестве триггера созревания ооцитов могут быть циклы стимуляции, когда не предполагается перенос эмбрионов, когда полученные яйцеклетки используются в качестве донорских или подвергаются заморозке в контексте сохранения фертильности [128, 156, 167, 178, 180].

1.5 Определение и эпидемиология синдрома гиперстимуляции яичников

Синдром гиперстимуляции яичников является наиболее серьёзным осложнением контролируемой стимуляции овуляции в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Впервые СГЯ был описан в 1943 г. как *syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaries*, и первый летальный исход СГЯ зафиксирован в 1951 году от почечной недостаточности [78, 80].

По некоторым данным, легкая степень синдрома гиперстимуляции яичников сопровождает практически каждый цикл овариальной индукции [4]. По данным литературы, синдром гиперстимуляции яичников зависит от возраста и веса пациентки, наличия экстрагенитальных заболеваний, протокола стимуляции овуляции, а также от того, наступила ли беременность в программе ЭКО [22, 23].

Выделяют легкую, среднюю, тяжёлую и критическую форму СГЯ [157]. По данным литературы, после стимуляции гонадотропинами частота СГЯ средней тяжести составляет 3–6 %, тяжёлой степени – 0,1–2 %.

Частота лёгких форм СГЯ с незначительными клиническими проявлениями находится в пределах от 20 до 33 % [61].

1.6 Классификация синдрома гиперстимуляции яичников

Выделяют несколько классификаций синдрома: по степени тяжести и по времени манифестации симптомов.

Классификация по степени тяжести включает в себя легкую, среднюю, тяжелую и критическую степени, основанные на жалобах пациентки и клинико-лабораторных данных. Размеры яичников при ультразвуковом исследовании могут не соответствовать степени тяжести синдрома (вследствие аспирации фолликулов при трансвагинальной пункции) [71, 180].

Классификация по времени манифестации клинических проявлений включает ранний и поздний СГЯ. Ранний СГЯ развивается в течение первых 7 дней после пункции фолликулов, если имплантация не происходит, то синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, и в данном случае редко достигает тяжёлой или критической формы.

При возникновении раннего СГЯ состояние и показатели пациентки прогрессивно улучшаются с каждым днем. Если же имплантация происходит и наступает беременность, то чаще наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся обычно до 12 недель беременности. Поздний СГЯ развивается через 10 и более дней после пункции фолликулов и обусловлен значительным подъёмом эндогенного хорионического гонадотропина в плазме крови, который ассоциирован с имплантацией и ранним сроком беременности.

Эта форма сопровождается затяжным волнообразным течением. При позднем СГЯ улучшение начинается только через несколько недель, но обычно не позднее завершения I триместра беременности [4, 6, 56, 69, 71, 156, 173, 174, 180].

В случае если беременность не наступает, клинические проявления СГЯ купируются самостоятельно с началом менструации [78, 180].

1.7 Этиология и патогенетические механизмы развития синдрома гиперстимуляции яичников

Несмотря на большой интерес исследователей к СГЯ, истинные патогенетические механизмы его развития по-прежнему до конца не установлены, ряд аспектов в звене патогенеза синдрома продолжает обсуждаться учеными [4, 136]. По современным представлениям, СГЯ является серьёзным, полисимптомным, ятрогенным осложнением, в основе которого лежит системный асептический, воспалительный, неконтролируемый ответ эндотелия сосудов на аномально высокие концентрации стероидных половых гормонов в плазме крови, вырабатываемых яичниками в ответ на воздействие индукторов овуляции, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью [117, 155].

Обсуждается вероятная роль генетической предрасположенности к развитию данного синдрома у близких родственниц [110]. Если говорить о роли тех или иных генов в развитии СГЯ, то условно можно обозначить два патогенетических механизма. Первый – повышенная склонность к чрезмерному ответу на индукцию гонадотропинами и стоящие за этим гены гормонов и их рецепторов. Второй – особенности клинического течения самого синдрома и ответственное за это гены из семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста [50]. В основе развития СГЯ, как было сказано выше, лежит резкое увеличение сосудистой проницаемости, перераспределение жидкости в организме, результатом чего является выход плазмы крови, богатой белками, и жидкости из сосудистого пространства в интерстиций. По данным некоторых авторов, при подобном явлении может теряться до 70 % всей плазмы крови [48, 112, 156, 171, 180]. Клинический результат массивного пропотевания плазмы, богатой протеинами, проявляется в виде асцита, гидроторакса, гидроперикарда. В отдельных случаях может развиваться острая почечная и печеночная недостаточность, гиповолемический шок с развитием гипоперфузии тканей, а при тяжелом течении может формироваться полиорганная недостаточность [155,

167]. Внутривнутрибрюшная гипертензия практически всегда сопутствует асциту при синдроме гиперстимуляции. Указанное состояние ведет к компрессии мезентериальных вен, что приводит к снижению кровотока и, как следствие, ишемии кишечника. При отсутствии своевременной помощи развивается некротический энтероколит, паралитический или механический илеус [32].

Принято считать, что одним из важных условий развития данного осложнения является введение лютеинизирующего триггера – хорионического гонадотропина для завершающего этапа созревания фолликулов и запуска овуляции. После введения ХГЧ или при наступлении беременности, которая также сопровождается выработкой эндогенного ХГЧ, происходит увеличение синтеза эндогенных вазоактивных веществ, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), простагландины, фактор некроза опухоли (ФПН-а и ФНО-б), эндотелин-1, цитокины, эстрадиол и др., а также происходит активация ренин-ангиотензиновой системы [14, 10, 101, 156, 180, 181].

В перитонеальном трансудате у женщин с СГЯ обнаруживаются высокие значения интерлейкина-1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли (ФПН-а и ФНО-б) и другое [100, 99, 168]. Доказано, что ключевую роль играет сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), который вырабатывается лютеинизированными гранулезными клетками жёлтого тела, которые, в свою очередь, стимулирует ХГЧ, что сопровождается повышенной продукцией VEGF. Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор обладает способностью через воздействие на эндотелиальные клетки повышать проницаемость кровеносных сосудов, а также стимулировать пролиферацию сосудистых эндотелиальных клеток и, как следствие, процессы ангиогенеза. Активность VEGF возрастает по мере роста доминантного фолликула и достигает максимума в периоде расцвета желтого тела. На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, имеющий множество подтипов, что и обуславливает многогранность его биологических эффектов [41, 56, 71, 125, 177].

В следствие увеличения концентрации в крови ХГЧ увеличивается и количество рецепторов к VEGF [128]. Выделяют два типа рецепторов к VEGF:

VEGFR-1, которые расположены на клетках эндотелиальной выстилки, трофобластических клетках, моноцитах, почечных мезангиальных клетках; VEGFR-2, которые локализованы на стволовых клетках гемопоэза [4].

Взаимодействие высоких концентраций эндотелиального ростового фактора с соответствующими рецепторами приводит к системному асептическому воспалительному ответу эндотелия сосудов [163]. Далее происходит повышение сосудистой проницаемости, выход жидкости в интерстициальное или в «третье» пространство, появление отёков, развитие гиповолемии, гемоконцентрации, возникновение метаболических нарушений, электролитных нарушений, которые при прогрессировании синдрома и отсутствии своевременной помощи могут приводить к полиорганной недостаточности и даже летальному исходу [71, 75, 166]. Развивающийся в таких условиях электролитный дисбаланс, включающий гипонатриемию, гиперкалиемию и дефицит оснований, приводит к нарушению почечной перфузии и ведет к развитию олигурии. Гиповолемия и снижение осмоляльности крови приводит к падению порога активации вазопрессина, что ведет к продолжающейся фильтрации натрия почками даже при более низком значении осмоляльности [70, 153, 170].

Происходящие изменения в крови увеличивают риски тромбообразования, которые являются причиной неблагоприятных исходов СГЯ. Дело в том, что по мере роста и созревания фолликулов в организме пациентки формируется состояние гиперэстрогемии, что в свою очередь повышает процессы свёртывания крови. По данным некоторых авторов источников, в течение двух недель после стимуляции овуляции уровни эстрадиола возрастают более чем в 100 раз. По мере роста нескольких фолликулов, возникает состояние гиперэстрогемии. Уровень эстрадиола выше физиологических находится в прямой связи с концентрациями фибриногена, D-димера, V и VII фактора свёртывающей системы крови [30, 79, 85, 111, 139, 154].

Помимо вышперечисленных показателей, стимуляция овуляции сопровождается повреждением функции эндогенных антикоагулянтов и

снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. Снижение данных антикоагулянтов, в свою очередь, может приводить к жизнеугрожающему состоянию, такому как тромбоэмболия лёгочной артерии с летальным исходом. Тромбозы, возникающие при формировании синдрома гиперстимуляции, отличаются атипичной локализацией (вены шеи, вены верхних конечностей) [1, 14, 60, 71, 78].

1.8 Клиническая картина синдрома гиперстимуляции яичников

Клиническая картина СГЯ характеризуется широким разнообразием проявлений. Обычно клинические симптомы заболевания начинают появляться в конце лютеиновой фазы менструального цикла и являются, как ранее было сказано, следствием введения овуляторной дозы ХГЧ, а также при наступлении беременности и выработке эндогенного ХГЧ [61]. Наступление беременности может рассматриваться как фактор ухудшающий прогноз течения СГЯ [75]. В том случае, когда беременность не наступает, симптомы СГЯ купируются с наступлением менструации. В этом случае тяжелые случаи возникают крайне редко. Поздний и тяжелый СГЯ, трудно поддающийся терапии, может наблюдаться при наступлении многоплодной беременности, что, по-видимому, связано со значительным подъёмом уровня эндогенного ХГЧ [78, 103]. Начало развития синдрома может быть как постепенным, с плавным нарастанием симптоматики, так и внезапным – «молниеносным», при котором в течение считанных часов происходит перераспределение жидкости во всём организме с формированием полисерозитов [67]. При манифестации СГЯ может быть один или несколько симптомов. Клинические симптомы, которые встречаются при СГЯ: слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, повышение температуры тела, абдоминальный дискомфорт, вздутие живота [27].

Считается, что вышеперечисленные симптомы могут сопровождать большинство женщин во время стимуляции суперовуляции, а также на момент стимуляции овуляции у многих женщин могут наблюдаться симптомы раздражения брюшины. По мере прогрессирования синдрома могут наблюдаться дыхательные нарушения, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа,

чувство распираания и боли внизу живота, редкое мочеиспускание, отёк наружных половых органов и нижних конечностей. В тяжелых случаях из-за уменьшения объема циркулирующей крови может наблюдаться падение артериального давления и компенсаторная тахикардия. Гидроторакс является следствием пропотевания жидкой части плазмы крови через сосуды и чаще встречается с правой стороны [154]. У части пациентов может формироваться отек наружных половых органов, как следствие расстройства гемодинамики. В плазме крови при СГЯ определяется повышение уровня СА-125 – маркера аденокарциномы яичника. Повышенные уровни СА-125 являются результатом пролиферативных процессов, происходящих в яичниках. У пациенток с СГЯ концентрация СА-125 достигает максимальных значений ко второй неделе его развития, когда оба яичника увеличены. Повышенный уровень СА-125 может сохраняться до 15–23 недель беременности после появления признаков СГЯ, несмотря на проводимое лечение. В литературе встречаются данные, которые говорят о том, что СГЯ маскировал уже имеющийся рак яичников, который, вероятно, был не диагностирован до вступления женщины в протокол ЭКО [105]. Одним из самых грозных осложнений СГЯ являются тромбозы и тромбоэмболические осложнения, которые могут приводить к летальным исходам [1, 24, 25, 78]. Дополнительными факторами риска являются: ранее перенесённые венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), наличие тромбофилий высокого риска (дефицит антитромбина, протеина С и S, гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром), гиперэстрогения, ограничение двигательной активности [14, 71].

ВТЭО при СГЯ встречаются у 1 из 128 пациенток, что в 20–30 раз чаще, чем в популяции [1].

1.9 Лечение пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников

В настоящее время не существует единой концепции патогенеза СГЯ, следовательно, единая схема терапии синдрома, позволяющая воздействовать

на его патогенез и быстро купировать симптомы синдрома, предотвратив развитие осложнений, не разработана [32].

Лечение СГЯ в основном симптоматическое, направленное на восстановление ОЦК, ликвидацию гемоконцентрации, гипопроотеинемии, а также электролитного дисбаланса [13].

Лёгкие формы СГЯ обычно не требуют какого-либо активного вмешательства или госпитализации. Лечение при легкой степени может проводиться амбулаторно [73]. Пациентку информируют о том, что клинические симптомы регрессируют к 10–12-му дню после введения ХГЧ, но в случае наступления беременности может произойти прогрессирование симптомов с развитием более тяжёлых форм [71]. Более внимательного наблюдения требуют пациентки со средней и тяжёлой формой синдрома. Лечение больных в этом случае проводится в стационаре, поскольку у них существует высокая вероятность дальнейшего прогрессирования симптомов, особенно в случае наступления беременности [69, 180]. Применение инфузионной терапии может помочь снизить частоту развития тяжелых форм [184]. Внутривенное введение альбумина может предотвратить развитие СГЯ. Положительный терапевтический эффект от введения альбумина приводит к снижению выработки вазоактивных компонентов, что нарушает основное звено патогенеза СГЯ. Помимо этого, онкотический эффект, который обуславливает альбумин, служит для поддержки внутрисосудистого объема крови и может предотвратить развитие гиповолемии и гемоконцентрации [32, 71, 143, 170]. В очень небольшом числе исследований сообщалось о том, что применение человеческого альбумина может снижать частоту наступления беременности, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы представленные данные рассматривать для рутинного применения на практике [184]. Некоторые авторы говорят о проведении прерывистых курсов плазмафереза для лечения или профилактики тяжелых форм [75]. При появлении респираторных осложнений, помимо основных диагностических мероприятий проводится рентгенологическое исследование

грудной клетки, направленное на исключение гидроторакса и респираторного дистресс-синдрома взрослых [140]. У пациенток со средней и тяжелой формами СГЯ может применяться симптоматическая инфузионная терапия [13]. Рост уровня стероидных гормонов запускает каскад простагландиновых реакций, поэтому патогенетически обоснованным будет применение лекарственных препаратов, которые ведут к снижению сосудистой проницаемости и, следовательно, предупреждают выход жидкости в интерстициальное пространство [137]. Учитывая вышесказанное, пациентам с СГЯ может назначаться индометацин как препарат, который блокирует активность провоспалительных факторов. С целью стабилизации проницаемости мембран могут быть применены препараты – блокаторы H_1 -рецепторов, например, хлорфенирамин малеат. Для профилактики тромбоэмболических осложнений могут быть назначены прямые антикоагулянты [47].

Однако учитывая низкую распространённость этой патологии, не удалось разработать стратегии для эффективного скрининга СГЯ и патогенетического лечения в случае его развития [104].

1.10 Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников и способы его прогнозирования

Крайне важной задачей остаётся разработка способа раннего выявления женщин из группы риска развития СГЯ на этапе проведения программ ВРТ.

Эта проблема неоспоримо важна не только по причине снижения эффективности ЭКО, но и в связи с тяжёлыми осложнениями синдрома гиперстимуляции и даже гибелью пациентки. В настоящее время нет единого способа прогнозировать развитие СГЯ, однако определённых успехов можно добиться, если группировать женщин с учётом факторов риска его развития, практиковать индивидуальный подход к каждой пациентке и тем самым уменьшать вероятность развития синдрома [6, 71, 173]. Молодой возраст женщины является важным маркером фертильности и считается фактором риска развития СГЯ. Дело в том, что молодые женщины (менее 35 лет) очень

«отзывчивы» на лечение, так как имеют большое количество фолликулов и более чувствительный рецепторный аппарат к стимуляции гонадотропинами [71, 147]. Неоспорим тот факт, что способность к зачатию после 35 лет снижается вдвое [18, 21]. Однако сам по себе возраст может оказаться не самым надежным предиктором и необходима ориентация на другие гормональные и функциональные предикторы. Многие авторы акцентируют внимание на ИМТ, так как у женщин с низким ИМТ (менее 25 кг/м²) риск развития СГЯ в процессе стимуляции овуляции выше [95]. Рутинно женщин с низким ИМТ относят к группе риска СГЯ, однако необходимо учитывать тот факт, что дозировка гонадотропинов рассчитывается на вес пациента. Женщинам с ожирением требуются большие дозы гонадотропинов и время их применения может быть больше, соответственно, у данной категории пациенток существует риск гиперстимуляции [24, 135]. Одним из основных маркеров чрезмерного ответа яичников на стимуляцию, а, следовательно, и фактором риска развития СГЯ считается оценка количества антральных фолликулов и АМГ [23, 27, 144, 149]. В раннюю фолликулярную фазу при помощи ультразвукового исследования определяются число антральных фолликулов. Число данных фолликулов отражает пул примордиальных фолликулов и зависит от возраста женщины, перенесенных операциях на репродуктивных органах и др. [26, 72]. Многие исследователи приводят разные цифры верхних границ при оценке антральных фолликулов. Рекомендуется производить подсчет на 2–4-й день менструального цикла и оценить фолликулы диаметром более 10 мм. Считается, что наличие более 24 антральных фолликулов является фактором риска СГЯ, которые исследователи говорят о значении 15, как о риске высокого ответа [158, 169, 179, 181]. Многие авторы склоняются к тому, чтобы разработать единую для всех модель подсчета антральных фолликулов, а также к единому определению минимального значения для данного маркера в целях стандартизации подхода к прогнозированию синдрома гиперстимуляции яичников [23, 27, 158, 159]. Некоторые авторы делают акцент на том, что эти два параметра должны оцениваться одновременно [147].

АМГ – гормон, близкий по белковой структуре к ингибину, который секретируется клетками гранулезы яичников, ответственный за формирование первичного пула фолликулов. АМГ отражает овариальный резерв и наряду с числом антральных фолликулов считается одним из лучших предикторов чрезмерного овариального ответа. Некоторые авторы делают акцент на том, что эти два параметра должны оцениваться одновременно [148]. К примеру, Nelson S.M. утверждает, что более сильным предиктором СГЯ является уровень АМГ, а подсчет антральных фолликулов не дает такой прогностической ценности [144].

Считается, что специфический пороговый уровень АМГ, который и определяет вероятность чрезмерного ответа яичников на стимуляцию, находится в тесной взаимосвязи с методом исследования гормона. Многие авторы склонны считать, что определение уровня АМГ является лучшим показателем, по которому можно сделать прогноз об овариальном ответе, чем подсчет числа антральных фолликулов [72, 99, 114, 135, 169].

Показатель АМГ достоверно коррелирует с возрастом женщин, а также с количеством ооцитов, отобранных в результате трансвагинальной пункции [113]. Так при уровне АМГ $\geq 3,4$ нг/мл можно полагать, что у женщины будет получено гораздо больше ооцитов и она входит в группу риска по формированию СГЯ [93]. Lee ТН с соавторами утверждают, что повышенный уровень АМГ – гораздо более специфичный фактор риска СГЯ по сравнению с возрастом женщин и ИМТ [132, 164]. Интересно, что уровень АМГ в плазме крови коррелирует с тяжестью протекания СГЯ [58].

Судя по результатам ретроспективного анализа 5 493 лечебных циклов с 2009 по 2014 год, авторы пришли к заключению, что самым эффективным с точки зрения оценки факторов риска было определение количества фолликулов в процессе стимуляции овуляции. Другие авторы говорят, что наличие более 15 фолликулов диаметром более 10 мм в день введения триггера было лучшим прогностическим критерием [90].

Ещё одним фактором риска СГЯ, который упоминают большинство авторов, является оценка уровня эстрадиола (E_2). Высокий уровень эстрадиола на момент проведения стимуляции (более 1100 нг/л или более 4000 пмоль/мл) связан с повышенным риском развития СГЯ. Однако данные литературы противоречивы, и есть мнение, что определение исходного уровня эстрадиола крови может быть полезно для прогнозирования СГЯ до проведения стимуляции овуляции, но мониторинг эстрадиола непосредственно в период проведения овариальной индукции может быть спорным [88, 142, 162, 182].

Высокие концентрации E_2 могут свидетельствовать в пользу активности клеток гранулезы или наличия функциональной кисты в яичнике [123]. Очевидно, что определение эстрадиола играет небольшую предиктивную роль и может оцениваться только в совокупности с другими признаками.

Риск развития СГЯ увеличивается у пациенток, у которых ранее развивалось подобное осложнение, и он особенно высок, если у такой женщины наступает беременность [177]. Семейный анамнез пациентки также может говорить о высоком риске развития СГЯ. Так если у родственниц первой линии родства был СГЯ, то и у данной пациентки риск возникновения синдрома достаточно высок [50, 178].

К.С. Ермоленко с соавторами утверждают, что применение длинного протокола и индукция овуляции с помощью ХГЧ сопряжены с более высокими рисками СГЯ по сравнению с протоколом применения антагонистов и агонистов ГнРГ [31, 40]. ХГЧ в виду своей гомологии с ЛГ традиционно рассматривается как лидирующий триггер финального созревания фолликулов. Дело в том, что повышенный уровень ХГЧ обладает способностью стимулировать клетки жёлтого тела, вследствие чего усиливается секреция сосудистого эндотелиального фактора, который является основным патогенетическим агентом развития СГЯ [129]. Синдром гиперстимуляции по большей части встречается в циклах ВРТ при гонадотропной стимуляции, однако в литературе описаны случаи спонтанного развития СГЯ, который чаще всего развивается между 8-й и 14-й неделями гестации [74, 166, 174, 175, 176, 177]. Выявление пациенток со спонтанными

формами СГЯ положило начало углубленному изучению генетической теории формирования данного осложнения. Генетическая теория заключается в том, что возникновение СГЯ связано с генетически обусловленной повышенной чувствительностью рецепторов ФСГ для ХГЧ и/или тиреотропного гормона (ТТГ) [74]. Тиреоидные гормоны находятся в тесной связи с репродуктивной системой женщины. Особенно чётко эта зависимость видна при гипотиреозе. В условиях повышения концентрации ТТГ подавляется пульсирующий выброс ЛГ, в следствие чего возникает гиперпролактинемия, ановуляция и бесплодие [65, 87, 175]. Это связано с тем, что гонадотропины обладают сходными эффектами, так как имеют гомологичные особенности строения [177]. При заболеваниях щитовидной железы, а именно при аутоиммунном тиреоидите, определение антител к тиреопероксидазе (АТкТПО), возможно, имеет прогностическую значимость в выявлении риска развития СГЯ в случаях превышения порогового уровня более 360 МЕ/мл, что может быть использовано в качестве маркера риска развития СГЯ [21, 28].

Помимо этого, спонтанное развитие СГЯ чаще встречается при наступлении беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в сочетании с гиперандрогенией [4]. В настоящее время появились данные о том, что применение летрозола для стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ может снижать уровень E_2 , однако это не приводит к значительному снижению риска развития синдрома [96, 115, 169].

Следует отметить, что определение в сыворотке крови гаптоглобина, фибриногена и липопротеинлипазы может помочь в прогнозировании тяжелых форм СГЯ и должно использоваться в научных целях для более точного понимания патофизиологии СГЯ у пациенток с СПКЯ [43, 93].

Конкретная этиология развития СГЯ у пациенток с СПКЯ в настоящее время изучена недостаточно, и поэтому индивидуальное прогнозирование СГЯ у таких пациенток пока затруднено.

Гиперпролактинемия выделяется как самостоятельный фактор риска СГЯ, и связано это с тем, что уровень пролактина находится в корреляционной связи с

уровнем эндотелиального ростового фактора, который является основным патогенетическим агентом развития синдрома [4].

Некоторые авторы говорят о возможности прогнозирования овариального ответа с помощью определения базового уровня сывороточного ФСГ, E_2 и ингибина В. Наиболее используемым маркером в репродуктивной медицине является определение ФСГ, которое выполняется на 3–5-й день менструального цикла, однако основная проблема в том, что ФСГ является косвенным маркером овариального резерва и его сывороточные уровни выходят за пределы нормальных значений, только если овариальный резерв серьезно скомпрометирован [194]. В целом, прогноз овариального ответа, основанный только на определении уровня ФСГ и ингибина В недостаточно надежен [123].

Д.А. Стрельченко с соавторами предложили способ прогнозирования СГЯ в программе ЭКО на основании определения полиморфизмов генов VEGFA и TSHR. Данный способ, по мнению авторов, отличается тем, что осуществляется за счёт генотипирования генов VEGFA, TSHR и выявления тех генотипов, которые ассоциированы с высоким риском развития СГЯ средней и тяжелой степени [71, 78]. Современные авторы говорят о так называемом полиморфизме генов рецепторов к ФСГ, который может быть причиной более «мощного» овариального ответа на стимуляцию гонад и, как следствие, в большем количестве случаев может приводить к развитию СГЯ [50, 152]. При наличии мутации генов рецепторов к ФСГ вероятность развития спонтанного СГЯ вне индуцированного цикла выше, чем в популяции [177]. Однако определение сывороточного ФСГ не является таким точным методом прогнозирования гиперответа, как определение уровня антимюллера гормона и подсчет числа антральных фолликулов. АМГ наиболее точно отражает фолликулярный пул у женщин репродуктивного возраста с высоким уровнем ФСГ.

Ещё одним фактором риска развития СГЯ считается многоплодная беременность. Судя по всему, этот факт связан с увеличением синтеза ХГЧ при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Этот фактор, как

известно, участвует в патогенезе данного осложнения [98]. Многие авторы говорят о профилактике многоплодия как о мере предотвращения синдрома [160, 178]. Джеймс А. Осайкувуомван с соавторами говорит, что такое редкое осложнение, как пузырьный занос может быть фактором риска развития СГЯ [150]. По-видимому, это также связано с повышенным уровнем ХГЧ при данном состоянии.

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать следующие выводы. Факторами риска развития СГЯ являются:

- 1) возраст менее 35 лет;
- 2) низкий индекс массы тела;
- 3) высокий овариальный резерв, обуславливающий повышенный уровень АМГ и большое количество антральных фолликулов (АМГ \geq 3,4 нг/мл);
- 4) синдром поликистозных яичников в сочетании с гиперандрогенией;
- 5) высокий отклик на овариальную стимуляцию, наличие более 20 антральных фолликулов в обоих яичниках, по данным УЗИ;
- 6) наличие СГЯ в анамнезе в предыдущих протоколах ЭКО;
- 7) наступление беременности после переноса эмбрионов;
- 8) гиперпролактинемия;
- 9) гипотиреоз;
- 10) повышенное содержание эстрадиола;
- 11) многоплодная беременность в анамнезе.

1.11 Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников

На сегодняшний день в современной литературе не описано точных своевременных способов прогноза синдрома гиперстимуляции яичников, как и не представляется возможным его абсолютное предотвращение. Исходя из этого, современные исследователи приводят некоторые данные, которые могут оказаться полезными в поисках решения данной проблемы.

Проанализировав последние научные данные, способы профилактики синдрома можно условно разделить на первичные и вторичные.

Первичные меры профилактики могут быть применены к тем пациенткам, у которых выявлены факторы риска развития СГЯ на этапе подготовки к программе ВРТ, например, молодой возраст пациентки, низкий ИМТ, СПКЯ и другие [4, 8, 71, 147, 156].

Вторичные меры профилактики предпринимают, соответственно, при выявлении факторов риска развития СГЯ в процессе овариальной индукции.

К первичным мерам профилактики можно отнести следующие способы. Индивидуальный подход к каждой пациентке. У женщин с факторами риска развития СГЯ во время проведения овариальной стимуляции необходимо уменьшить стартовую дозу гонадотропинов, а также применять мягкие протоколы стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов [71, 95, 130]. Подобная схема стимуляции овуляции с применением меньшей курсовой дозы гонадотропинов считается оптимальной и для женщин с СПКЯ, причём некоторые авторы выделяют её особенность в том, что «повышающий» режим дозирования гонадотропинов более эффективен, чем «понижающий». При «повышающем» режиме индукция овуляции начинается с низкой дозы гонадотропина (75 МЕ). Его дозировку необходимо повысить через 14 дней в случае отсутствия соответствующего ответа яичников (наличие фолликула не менее 10 мм в диаметре), далее продолжают применять такую же дозу, пока не сформируется как минимум один фолликул не менее 18 мм в диаметре [4, 10, 11, 56, 156].

Многие авторы близки во мнении о том, что дозировку ХГЧ необходимо подбирать индивидуально [116]. Однако для профилактики СГЯ достаточно снизить дозу ХГЧ до 125 мкг у женщин с высоким овариальным ответом на стимуляцию овуляции, такая доза считается достаточной для запуска окончательного созревания ооцитов [182]. Кроме этого, существуют данные, что необходима замена триггера овуляции ХГЧ на аГнРГ. Это связано с периодом полураспада экзогенного ХГЧ, он составляет 24 часа, в то время как период

полураспада ЛГ составляет около 60 минут. Соответственно, более длительное время экспозиции ХГЧ значительно повышает риск формирования синдрома [9, 56, 62, 81, 145, 156]. Замена триггера на аГнРГ обладает обнадеживающим профилем безопасности благодаря специфическому способу действия, быстрому и обратимому ответу [62, 128, 49, 158]. Его основное действие связано с опосредованным выбросом ЛГ, который может имитировать его физиологический всплеск в середине цикла [107]. Уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови повышаются через 4 и 12 часов соответственно. Амплитуда всплесков аналогична тем, которые наблюдаются в нормальном менструальном цикле, но, в отличие от физиологического ритма, всплеск ЛГ состоит из двух фаз. Подобный режим действия ЛГ может нарушать работу желтого тела и приводить к недостаточности лютеиновой фазы. Именно по этой причине для увеличения вероятности наступления беременности используются несколько схем поддержки лютеиновой фазы [128]. Также существуют данные, что аГнРГ снижает выработку сосудистого эндотелиального фактора роста гранулезо-лютеиновыми клетками [107, 131].

Основываясь на большинстве исследований, можно сделать выводы о том, что антагонисты ГнРГ могут смягчить проявления СГЯ или, по крайней мере, ускорить выздоровление пациенток [105]. Следует помнить, что препарата, который бы полностью исключал вероятность развития СГЯ, не существует [9].

Для повышения эффективности программ ЭКО при применении в качестве триггера овуляции аГнРГ требуется проведение более интенсивной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла [16, 49, 165, 178]. Всё дело в том, что недостаточность лютеиновой фазы после замены триггера овуляции связана со снижением функции жёлтого тела, а также состоянием эндометрия. ЛГ в лютеиновую фазу играет важную роль и поддерживает функцию жёлтого тела. Кроме того, ЛГ также отвечает за регуляцию сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов, которые играют активную роль в ангиогенезе жёлтого тела. Также ЛГ стимулирует цитокины, участвующие в имплантации через рецепторы к ЛГ в эндометрии [124, 127].

Таким образом, совокупный эффект стимуляции функции яичников и введения аГнРГ в качестве триггера овуляции резко снижает эндогенную концентрацию ЛГ в раннюю лютеиновую фазу, что требует модификации стандартной поддержки лютеиновой фазы для улучшения репродуктивного исхода [8].

В качестве триггера, помимо ХГЧ и аГнРГ, можно использовать комбинацию этих средств, которую называют «двойной триггер». Теоретически, двойной триггер сочетает в себе преимущества обоих средств и даёт многообещающие результаты, однако для широкого применения такой схемы требуются дальнейшие исследования [138, 115, 141]. Другой автор утверждает, что применение двойного триггера для окончательного созревания яйцеклеток с использованием ГнРГ совместно с низкими дозами ХГЧ связано с повышенным риском формирования тяжелого СГЯ [129, 168].

Э.С. Агаджанян вместе с соавторами утверждают, что у женщин с СПКЯ применение лапароскопического дреллинга яичников (ЛДЯ) поможет снизить дозу гонадотропинов, необходимую для стимуляции овуляции. Дреллинг может быть выполнен как на одном, так и на обоих яичниках. Суть данного метода заключается в том, что на яичниках с помощью специального оборудования делают от 4 до 10 «насечек» – менее 4 считается не эффективно, а более 10 может привести к повреждению тканей яичника [3, 89, 120]. Основная идея этого метода в том, чтобы при помощи деструкции стромы яичников, клиницисты добиваются снижения уровня андрогенов и ингибинов, что приводит к увеличению концентрации ФСГ и, как следствие, восстановлению овуляции.

Некоторые исследователи утверждают, что увеличение кровоснабжения яичников в результате проведенного оперативного вмешательства, приводит к повышению чувствительности яичников к гонадотропинам. В ответ на воздействие тепловой энергии при ЛДЯ синтезируются местные факторы роста, в том числе инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), в дальнейшем способные усиливать действие ФСГ на фолликулогенез [15, 29]. Всё же большинство авторов относят лапароскопический дреллинг ко второй линии терапии женщин с, к первой же линии терапии при СПКЯ относят стимуляцию овуляции

кломифенцитратом. Некоторые авторы утверждают, что дринлинг яичников может помочь получить даже повторные беременности спустя время [4, 15, 151].

Согласно выводам метаанализа 2020 года, назначение метформина женщинам с СПКЯ связано с уменьшением частоты развития СГЯ в процессе овариальной индукции и не оказывает негативного влияния на частоту наступления клинической беременности и живорождение. Метформин является инсулин-сенсбилизирующим препаратом, который обычно применяется при лечении диабета 2 типа. Метформин благоприятно влияет на интраовариальную гиперандрогению. Исследователи даже предполагают, что метформин может опосредованно влиять на реакцию яичников, уменьшая количество перивуляторных фолликулов и тем самым снижая секрецию эстрадиола [98, 123].

Назначение же метформина женщинам с ИМТ более 26 кг/м^2 не привело к снижению риска развития у них синдрома, однако было связано с увеличением частоты наступления клинической беременности. Другая группа исследователей считает спорным влияние метформина на снижение риска развития СГЯ [93, 98, 143, 156].

Индивидуальный подбор схемы стимуляции овуляции должен основываться на количестве антральных фолликулов и уровне АМГ, которые в совокупности являются достаточно точными предикторами чрезмерного овариального ответа на индукцию овуляции [29, 98, 135]. Среди вторичных мер профилактики современные авторы приводят следующие методики. Определение уровня эстрадиола крови может помочь в поиске решений для профилактики синдрома. Среди ученых есть мнение, что для снижения риска развития синдрома триггер овуляции необходимо отсрочить при определении высоких доз эстрадиола крови (не менее 2500 пг/мл) до тех пор, пока его концентрация не перестанет расти или будет достигнуто плато. Обычно уровень эстрадиола во время индукции овуляции увеличивается в 2 раза каждые 2 дня. Отсрочка введения триггера овуляции не должна превышать 4 дней, так как более длительный промежуток может снижать вероятность наступления беременности [62, 135].

Внутривенное введение альбумина может предотвратить развитие СГЯ. Положительный эффект альбумина основан на связывании белка плазмы с медиаторами сосудистой проницаемости и приводит к снижению выработки вазоактивных компонентов, что нарушает основное звено патогенеза СГЯ. Помимо этого, альбумин способен повышать онкотическое давление в плазме, служит для поддержки внутрисосудистого объема крови и может предотвратить развитие гиповолемии и гемоконцентрации [135, 143].

В процессе стимуляции овуляции рекомендуется проведение ультразвукового динамического мониторинга с целью выявления большого числа растущих фолликулов (более 10 в каждом яичнике) как фактора риска развития синдрома гиперстимуляции. В случае обнаружения большого количества ооцитов (более 15) рекомендована сегментация цикла, то есть следует отказаться от переноса эмбрионов в текущем – стимулированном – цикле в пользу тотальной криоконсервации и переноса эмбриона в следующем – не стимулированном – цикле [106, 135, 169].

В литературе имеются данные по использованию ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактики синдрома гиперстимуляции [164]. Дело в том, что повышенная активация тромбоцитов из-за высоких концентраций VEGF может привести к высвобождению биологически активных веществ, таких как гистамин, серотонин, тромбоцитарный фактор роста или лизофосфотидная кислота, которые в свою очередь, могут дополнительно потенцировать патогенетический каскад реакций, ведущий к развитию синдрома гиперстимуляции. Основываясь на данной теории, исследователи применяли аспирин в качестве профилактики развития СГЯ и, по мнению ученых, женщины, получавшие аспирин, имели более низкую частоту формирования СГЯ в процессе индукции овуляции [135, 156].

По мнению некоторых авторов, применение препаратов кальция, в частности глюконата кальция, способно снизить вероятность развития тяжёлых форм СГЯ. Этот механизм связан с ингибированием ренин-ангиотензиновой

системы, а следовательно, со снижением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, который участвует в патогенезе развития синдрома гиперстимуляции [156, 161, 181].

Еще одна группа препаратов, которые могут быть полезны для профилактики развития СГЯ, – блокаторы дофаминовых рецепторов, в частности каберголин, они способны предотвратить развитие СГЯ при применении с момента назначения триггера овуляции. При этом они не влияют на частоту наступления клинических беременностей и обладают обнадеживающим профилем безопасности [117].

Еще одним способом профилактики развития СГЯ является культивирование незрелых ооцитов *in vitro*. Женщинам, у которых в процессе стимуляции овуляции наблюдается более 20 растущих фолликулов диаметром более 10 мм, следует прекратить назначение гонадотропинов и ввести триггер овуляции, когда диаметр растущих фолликулов будет 10–12 мм. Спустя 36 часов производится забор фолликулярной жидкости [148].

Подводя итог вышесказанному, нужно отметить, что потребность бесплодных пар в использовании методов ВРТ, сопровождающихся индукцией суперовуляции, остается достаточно высокой, поэтому значительное внимание специалистов должно быть направлено на повышение эффективности проводимых программ [51]. СГЯ является одной из главных причин снижения эффективности проводимых программ ВРТ, и до сих пор эта проблема остаётся нерешённой.

Приведённые меры профилактики позволяют снизить частоту развития синдрома, однако для их повсеместного применения необходимы дальнейшие научные исследования для более детального изучения данных способов профилактики и формирования единого подхода к лечению.

Кроме этого, необходимо дальнейшее исследование причин развития СГЯ, а также тщательное изучение анамнестических данных пациентов, показателей клинико-лабораторного обследования, данных стимуляции овуляции для оценки

факторов риска и составления прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в целях формирования индивидуального подхода к каждой конкретной пациентке, которой предстоит проведение овариальной индукции.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ

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).

Отделение вспомогательных репродуктивных технологий основано на базе перинатального центра в 2007 году. В отделении проводится лечение всех видов бесплодия с использованием вспомогательных методов репродуктивных технологий, наиболее распространенной и эффективной процедурой из которых является экстракорпоральное оплодотворение. Ежегодно в отделении консультируется до 1500 супружеских пар по вопросам бесплодия. 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. Первые два этапа исследования включали сбор данных пациенток. На первом этапе мы провели ретроспективное исследование, изучив истории 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

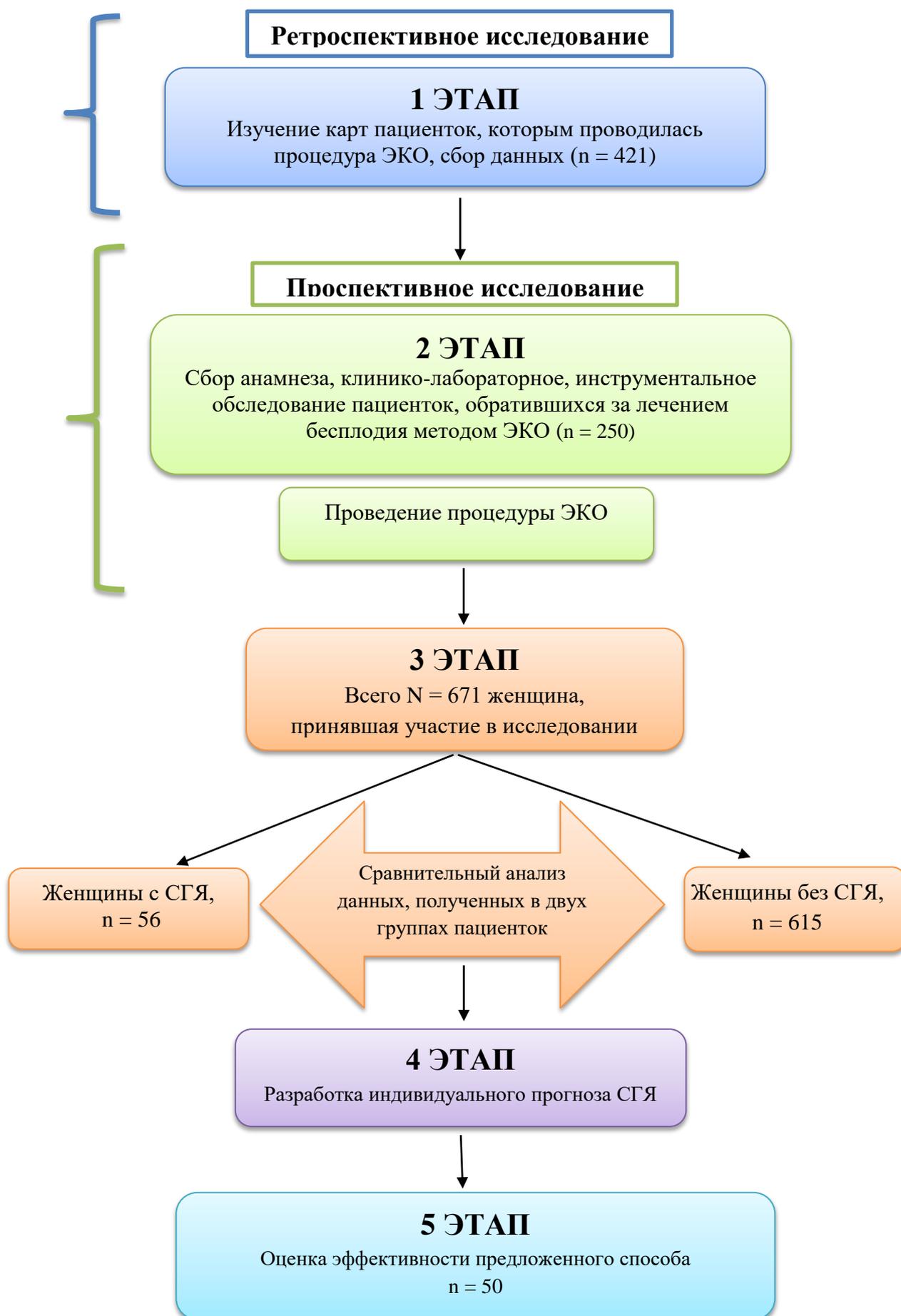


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Из всех выбранных пациенток (после проведения ЭКО) была отобрана 1-я группа (основная) 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.).

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 №15-4/10/2-5466 «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.

Группа сравнения (2-я группа) состояла из 615 пациенток ($n = 615$), у которых СГЯ не был выявлен в процессе проведения программы ЭКО.

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;
- б) 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.
- б) 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.

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 протоколу с применением антагонистов ГнРГ (398 человек) и длинному протоколу с применением агонистов ГнРГ (273 человек). В работе были использованы следующие препараты: препараты рекомбинантного ФСГ (рФСГ) (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), препараты хорионического гонадотропина (Овирель 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.

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 (Овирель 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 приобретённые 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.

2.1 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 (M) 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). Для сравнения номинальных данных мы рассчитывали критерий χ^2 Пирсона и F-критерий Фишера.

В данной работе использовались следующие обозначения:

- 1) σ^2 – дисперсия;
- 2) p – статистическая значимость;
- 3) $\pm p$ – ошибка процента, рассчитывается по формуле (1).

$$p = \sqrt{(P * (100 - P) / n)}, \quad (1)$$

где – P – процентное содержание по отношению к общему числу исследований;

n - числовое значение переменной (количество женщин).

4) χ^2 – критерий, для работы с номинативными данными, позволяющий оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей.

5) OR (odds ratio) – отношение шансов – характеристика, применяемая в математической статистике для количественного описания тесноты связи признаков в статистической популяции;

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Распространенность и динамика синдрома гиперстимуляции яичников в Белгородской области

В соответствии с целью и поставленными задачами была проанализирована распространенность и динамика СГЯ в программах ЭКО, в том числе его легкой, средней и тяжелой степени, в Белгородской области за последние годы. На рисунке 2 представлена динамика распространенности СГЯ среди женщин Белгородской области, принимавших участие в программе ЭКО с 2009 по 2018 гг.

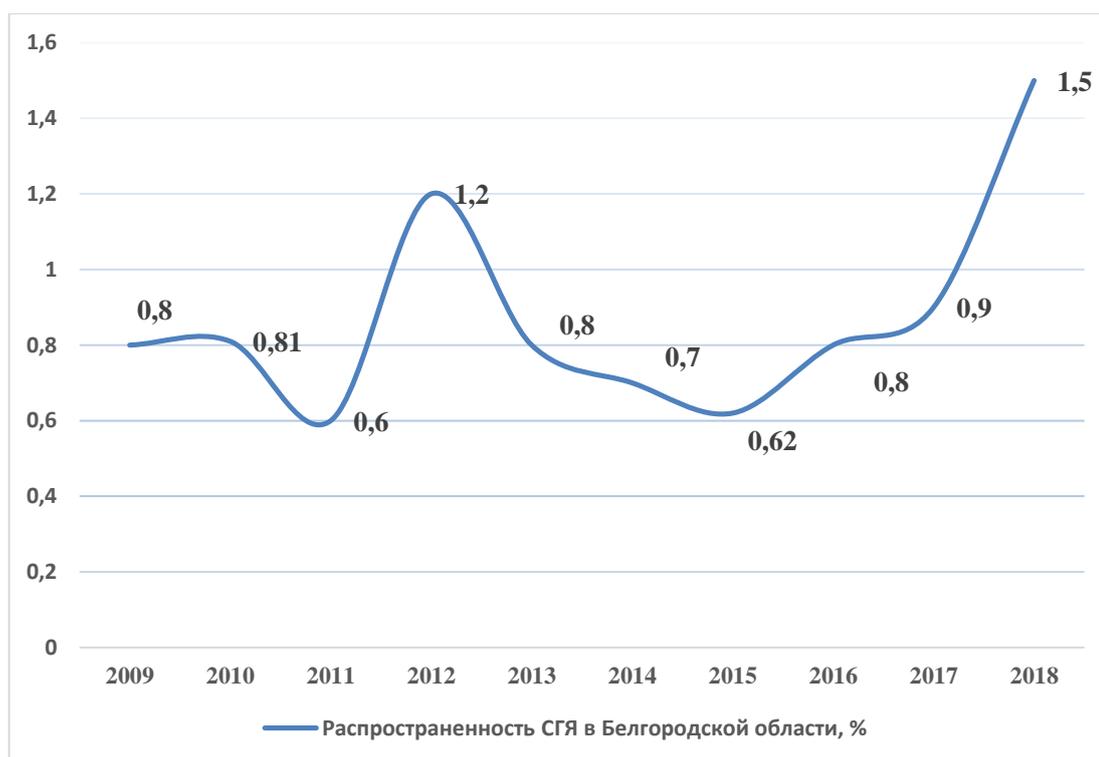


Рисунок 2 – Распространенность СГЯ в Белгородской области по годам, %

Из представленных данных видно, что распространенность СГЯ в Белгородской области по годам имела флюктуирующий характер.

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

Изучая распространенность легких, средних и тяжелых форм СГЯ стало известно, что средние формы СГЯ за 2009–2018 года встречались наиболее часто (Рисунок 3).

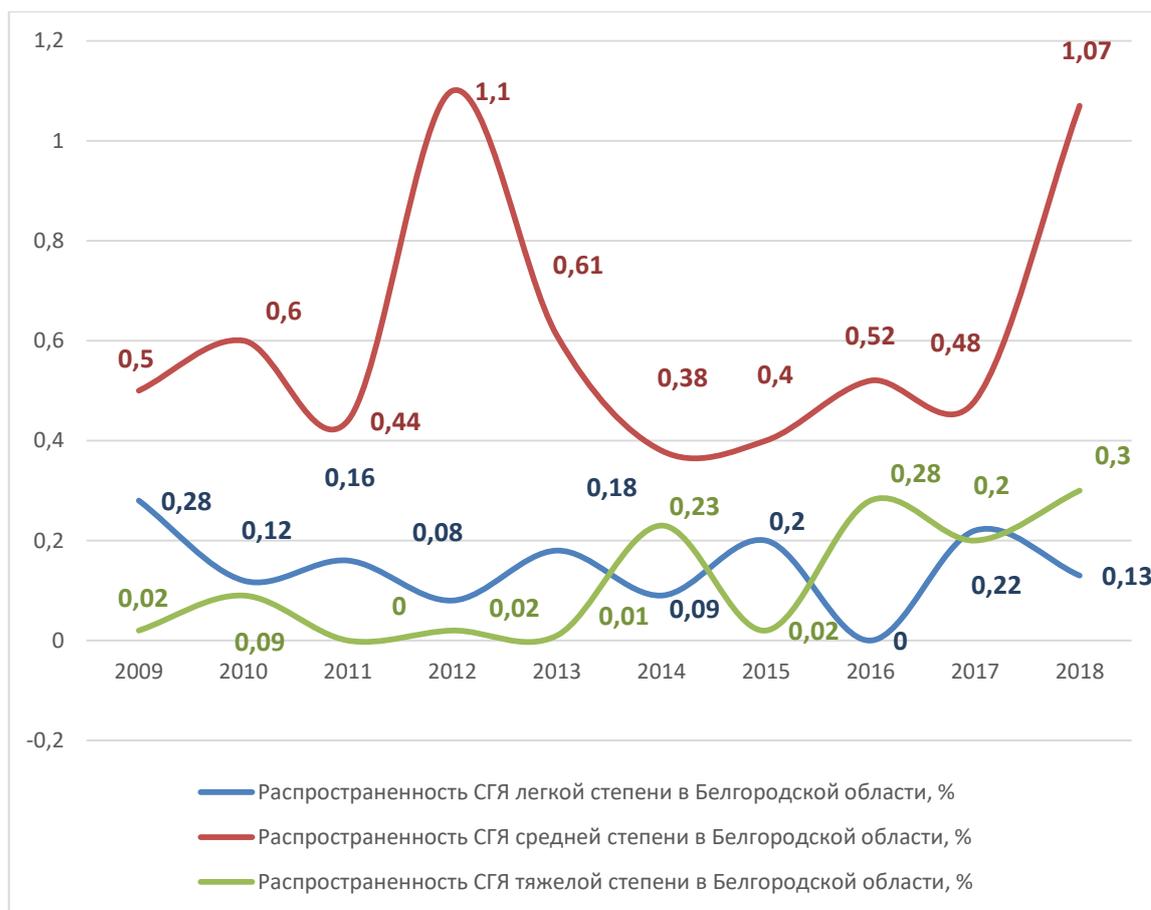


Рисунок 3 – Динамика легких, средних или тяжелых форм СГЯ в Белгородской области, %

Тяжелые формы СГЯ также достаточно распространены, на рисунке 3 можно отметить тенденцию к увеличению случаев тяжелых форм СГЯ.

3.2 Социально-биологическая характеристика женщин с синдромом гиперстимуляции яичников

В соответствии с поставленными задачами мы проанализировали социально-биологические характеристики женщин обеих групп (Таблица 1).

Средний возраст женщин, включенных в 1-ю 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 ($32,55 \pm 6,51$ года и $34,93 \pm 5,43$ года соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 1 – Социально-биологические параметры женщин, принявших участие в исследовании

Показатели	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n= 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Возраст, лет	30,84	3,75	32,78	4,40	3,17*	0,00*	1,37	0,14
Рост, см	166,07	5,64	165,75	5,95	-0,39	0,70	1,00	0,00
Вес, кг	61,82	10,4	66,33	14,58	2,61*	0,01*	1,00	0,00
ИМТ, кг/м ²	22,32	3,33	24,16	5,13	2,61*	0,01*	1,00	0,00
Возраст мужа, лет	32,55	6,51	34,93	5,43	-3,07*	0,00*	1,00	0,05
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)								

Вес пациенток в группе пациенток с СГЯ составил $61,82 \pm 10,4$ кг, во 2-й группе – $66,33 \pm 14,58$ кг ($p < 0,05$). Статистически значимая разница установлена при изучении ИМТ обеих групп. 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 отличий по росту среди женщин обеих групп в ходе исследования установлено не было.

В ходе работы проведен анализ семейного положения женщин в исследуемых группах (Таблица 2). Большинство пациенток 1-й и 2-й группы были замужем: 53 ($94,64 \pm 3,01\%$) женщины и 549 ($89,27 \pm 1,25\%$) соответственно. Среди одиноких и незамужних женщин, которые прошли программу ЭКО также статистически значимых межгрупповых отличий в обеих группах не установлено.

Таблица 2 – Семейное положение женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Замужем	53	94,64	3,01	549	89,27	1,25	1,65	1,01	2,12 (0,61-8,76)
Не замужем (брак не зарегистрирован)	2	3,57	2,48	51	8,29	1,11	-1,74	0,99	0,41 (0,06-1,78)
Одинокая (сперма донора)	1	1,79	1,77	15	2,44	0,62	-0,35	0,00	0,71 (0,03-5,29)

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05)

Результат сравнительного анализа наличия детей у мужчин в предыдущих браках представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Наличие детей у супругов женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Да	6	10,71	4,13	102	16,59	1,50	-1,34	0,91	0,60 (0,22-1,51)
Нет	50	89,29	1,98	513	83,41	1,5	1,34	0,91	1,66 (0,66-4,42)

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05)

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

Анализ места жительства женщин отражен в таблице 4. 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.

Таблица 4 – Место жительства женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Белгород	30	53,57	6,66	310	50,41	2,02	0,45	0,09	1,14 (0,64-2,03)
Белгородская обл.	24	42,86	6,61	267	43,41	2,00	-0,08	0,00	0,98 (0,54-1,76)
Иногородные	2	3,57	2,48	38	6,18	0,97	-0,98	0,24	0,56 (0,09-2,48)

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При изучении характера трудовой деятельности установлено, что большинство женщин 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, а 7% женщин 1-й группы и 12% 2-й относились к неработающей категории населения. Статистически значимых различий при анализе характера трудовой деятельности не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Характер трудовой деятельности женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Умственный труд	36	64,29	6,40	434	70,57	1,84	-0,94	0,69	0,75 (0,41-1,39)
Физический труд	16	28,57	6,04	107	17,40	1,53	1,79	3,57	1,90 (0,98-3,65)
Не работает	4	7,14	3,44	74	12,03	1,31	-1,33	0,77	0,56 (0,17-1,68)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Далее анализировалось наличие экстрагенитальных заболеваний у пациенток обеих групп (Таблица 6). Все приведенные в таблице 6

экстрагенитальные заболевания были вне обострения на момент вступления женщин в программу ЭКО. Большинство пациенток в обеих группах не имели соматических заболеваний (66% пациенток 1-й группы и 49% пациенток 2-й группы). В структуре хронических заболеваний встречались болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, эндокринные расстройства, ожирение. Ряд пациенток в обеих группах имели сочетанные формы нескольких экстрагенитальных заболеваний.

Таблица 6 – Экстрагенитальные заболевания женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Отсутствует	34	66,0 7	6,33	307	49,9 2	2,02	2,43	1,98	1,55 (0,85-2,81)
ОРВИ, ОРЗ	3	5,36	3,01	67	10,8 9	1,26	-1,70	1,14	0,46 (0,11-1,60)
Гипертоническая болезнь	1	1,79	1,77	11	1,79	0,53	0,00	0,00	0,99 (0,04-7,68)
Хр.тонзиллит	2	3,57	2,48	22	3,58	0,75	0,00	0,00	0,10 (0,16-4,56)
Ожирение	1	1,79	1,77	45	7,32	1,05	-2,69*	1,58*	0,24 (0,01-1,63)
Гепатит	1	1,79	1,77	14	2,28	0,60	-0,26	0,00	0,78 (0,04-5,83)
Диффузный зоб ЩЖ	4	7,14	3,44	16	2,60	0,64	1,30	2,26	2,88 (0,78-9,64)
Хр.пиелонефрит	3	5,36	3,01	9	1,46	0,48	1,28	2,49	3,81 (0,79-15,99)
Хр. гастрит	2	3,57	2,48	8	1,30	0,46	0,90	0,59	2,81 (0,40-14,83)
Сочетанные	1	1,79	1,77	116	18,8 6	1,58	-7,20*	9,24*	0,07 (0,01-0,53)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Ожирение в основной группе пациенток встречалось в 4 раза реже, чем у пациенток в группе сравнения (1,79 % и 7,15 % случаев соответственно, $p < 0,05$).

Помимо вышеприведенных заболеваний, сочетанная соматическая патология в группе женщин с СГЯ встречалась у 1 (1,79 %) женщины, а во 2-й группе – у 116 (18,86 %) женщин ($p < 0,05$).

Большинство пациенток в обеих группах имели неотягощенный аллергологический анамнез: 89% пациенток в 1-й группе и 91% – во 2-й (Таблица 7).

Таблица 7 – Аллергологический анамнез женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Нет	50	89,29	1,98	563	91,54	1,36	-0,94	0,11	0,77 (0,30-2,10)
Да	6	10,71	1,98	52	8,46	1,36	0,94	0,11	1,30 (0,48-3,35)

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

3.3 Характеристика менструальной функции женщин с синдромом гиперстимуляции яичников

В ходе исследования мы провели изучение характеристик менструальной функции у пациенток обеих групп. Полученные результаты представлены в таблице 8. 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, ($p = 0,54$). Длина менструального цикла у женщин с СГЯ отличалась статистически значимым удлинением цикла у женщин с СГЯ и составила $33,24 \pm 17,03$ дня у женщин 1-й группы и $29,53 \pm 9,0$ дня у женщин 2-й группы ($p = 0,01$).

Длительность менструального кровотечения в 1-й группе пациенток составила $5,45 \pm 1,33$ дня, во 2-й группе пациенток – $4,96 \pm 1,17$ дня ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Характеристика менструальной функции у женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n=56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Возраст менархе, лет	13,42	1,36	13,30	1,41	0,61	0,54	1,00	0,77
Длительность менструального цикла (дни)	33,23	17,03	29,53	9,00	-2,65*	0,01*	4,00	0,00
Менструации по (дней)	5,45	1,33	4,96	1,17	-2,61*	0,00*	1,00	0,15
Задержки до (дней)	10,00	17,32	13,67	14,84	-0,32	0,76	1,00	0,96

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При сравнении становления менструальной функции значимых различий между пациентками обеих групп в ходе исследования не установлено (Таблица 9).

Таблица 9 – Установка менструальной функции у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Установились сразу	44	78,57	5,48	529	86,02	1,40	-1,32	1,72	0,60 (0,29-1,25)
Установились позже	7	12,50	4,42	51	8,29	1,11	0,92	0,68	1,58 (0,62-3,86)
Не установились	5	8,93	3,81	35	5,69	0,93	0,83	0,47	1,63 (0,53-4,59)

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Регулярные менструальные циклы встречались у 47 (83,93 %) женщин 1-й группы и 577 (93,82%) женщин 2-й группы (Таблица 10). Нарушения менструального цикла отмечались у 9 (16,07%) женщин 1-й группы и у 38 (6,18 %) женщин 2-й ($p > 0,05$).

Таблица 10 – Регулярность менструального цикла у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Регулярные	47	83,93	4,91	577	93,82	0,97	-1,98	6,27	0,34 (0,15-0,82)
Не регулярные	9	16,07	4,91	38	6,18	0,97	1,98	6,27	2,91 (1,23-6,72)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

При оценке характера менструаций и болевых ощущений статистически значимых отличий не установлено (Таблица 11).

Таблица 11 – Характер и болезненность менструаций у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Умеренные	43	76,79	5,64	441	71,71	1,82	0,86	0,43	1,31 (0,66-2,62)
Обильные	12	21,43	5,48	166	26,99	1,79	-0,96	0,56	0,74 (0,36-1,49)
Скудные	1	1,79	1,77	8	1,30	0,46	0,27	0,00	1,38 (0,06-11,17)
Болезненные	23	41,07	6,57	238	38,70	1,96	0,35	0,04	1,10 (0,61-1,10)
Безболезненные	33	58,93	6,57	377	61,30	1,96	-0,35	0,04	0,91 (0,50-1,64)
Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

В группе пациенток с СГЯ овуляторные циклы встречались реже – 46 (82,14%) женщин, чем в группе пациенток без СГЯ – 594 (96,59%) женщин, ($p < 0,05$, Таблица 12).

Ановуляторные циклы в основной группе отмечались у 9 (16,07 \pm 4,91%) пациенток, во 2-й группе – у 9 (1,46 \pm 0,48 %) ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Менструальный цикл женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Овуляторный	46	82,14	5,12	594	96,59	0,73	-2,79*	21,13*	0,16 (0,68-0,40)
Ановуляторный	9	16,07	4,91	9	1,46	0,48	2,96*	36,55*	12,90 (4,44-37,51)
Недостаточность лютеиновой фазы	1	1,79	1,77	12	1,95	0,56	-0,09	0,00	0,91 (0,04-6,95)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

3.4 Акушерско-гинекологический анамнез

Оценка репродуктивного анамнеза пациенток представлена в таблице 13. Из приведенных данных видно, что возраст начала половой жизни в обеих группах пациенток был сопоставим. По количеству беременностей, абортов, неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, родов в анамнезе статистически значимых различий между группами пациенток не выявлено.

Таблица 13 – Акушерско-гинекологический анамнез женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Возраст начала половой жизни	18,0	1,98	18,16	2,38	0,74	0,45	1,44	0,80
Аборты	1,10	0,40	0,81	0,49	-0,71	0,47	2,00	0,00
Самопроизвольные выкидыши	0,09	0,35	0,16	0,60	-0,88	0,38	3,00	0,00
Неразвивающиеся беременности	0,09	0,44	0,06	0,28	0,62	0,53	2,00	0,00
Беременности (количество)	1,77	1,31	1,86	1,26	-0,36	0,72	1,00	0,75
Роды (количество)	0,86	0,38	1,06	0,24	-2,00	0,05	2,00	0,08

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

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 2-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, установлены статистически значимые различия, выразившиеся в увеличении числа пациенток с СГЯ при первой программе ЭКО (Таблица 14).

Таблица 14 – ЭКО в анамнезе у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Да	12	21,43	5,48	219	35,61	1,93	-2,44*	3,97*	0,49 (0,24-0,99)
Нет	44	78,57	5,48	396	64,39	1,93	2,44*	3,97*	2,03 (1,01-4,15)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Этиологический фактор бесплодия

На следующем этапе работы оценивались показания к проведению процедуры ЭКО, а именно этиологический фактор бесплодия (Рисунок 4).

Лидирующим этиологическим фактором бесплодия в группе женщин с СГЯ был мужской фактор (Таблица 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 ($p < 0,05$).

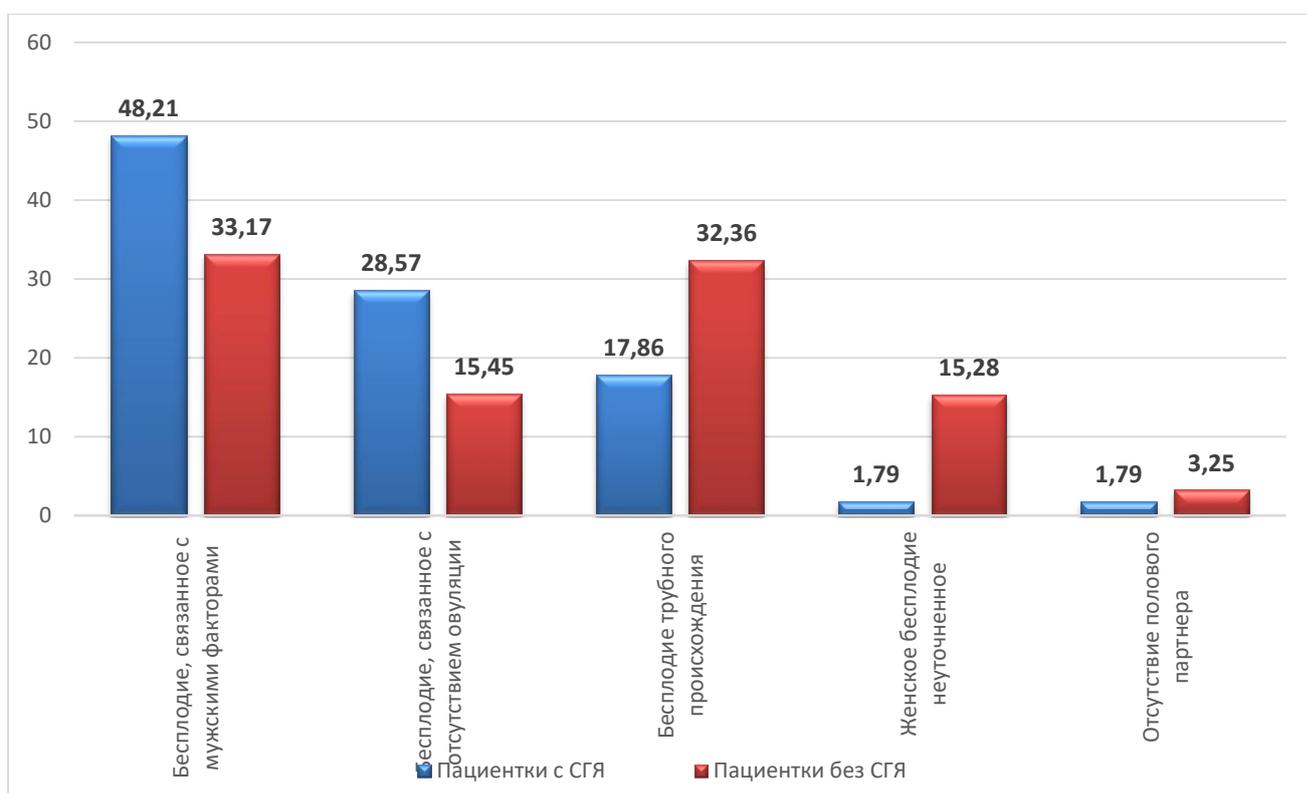


Рисунок 4 - Факторы бесплодия у женщин, принявших участие в исследовании

Второй 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 ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Факторы бесплодия у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	16	28,57	6,04	95	15,45	1,46	2,11*	5,49*	2,18 (1,12-4,22)
Бесплодие трубного происхождения	10	17,86	5,12	199	32,36	1,89	-2,66*	4,39*	0,45 (0,21-0,96)
Женское бесплодие неуточненное	2	3,57	2,48	97	15,77	1,47	-4,23*	5,14*	0,20 (0,03-0,84)

Продолжение таблицы 15

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Бесплодие, связанное с мужскими факторами	27	48,21	6,68	204	33,17	1,90	2,17*	4,50*	1,88 (1,05-3,37)
Отсутствие полового партнера	1	1,79	1,77	20	3,25	0,72	-0,77	0,04	0,54 (0,03-3,92)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

Второй 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 ($p < 0,05$). Статистически реже в группе пациенток с СГЯ встречалось бесплодие неясного генеза, которое зарегистрировано у 2 (3,57 %) женщины, во 2-й группе пациенток причина бесплодия не установлена у 97 (15,77 %) 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

Нами проведена сравнительная характеристика данных, полученных при специальном гинекологическом обследовании.

При оценке данных осмотра шейки матки получены статистически значимые отличия, которые отражены в таблице 16. В результате осмотра шейка 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 – 6,02 %).

Таблица 16 – Данные осмотра шейки матки женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Норма	40	71,43	6,04	534	86,83	1,36	-2,49*	8,64*	0,38 (0,20-0,74)
Эрозия шейки матки	1	1,79	1,77	37	6,02	0,96	-2,10	1,02	0,28 (0,01-1,98)
Цервицит	1	1,79	1,77	24	3,90	0,78	-1,09	0,18	0,45 (0,02-3,20)
Эктопия цилиндрического эпителия	14	25,00	5,79	20	3,25	0,72	3,73*	46,25*	9,92 (4,39-22,35)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

Эктопия цилиндрического эпителия на шейке матки в группе женщин с СГЯ встречалась чаще, чем у пациенток без СГЯ (у 14 – 25,00 % и у 20 – 3,25 \pm 0,72 % пациенток соответственно ($p < 0,05$)). По всем остальным данным статистически значимых отличий не установлено.

При изучении размеров матки, ее подвижности, определяемых при влагалищном исследовании, статистически значимых отличий между пациентками обеих групп не установлено (Таблица 17).

Таблица 17 – Размеры матки при влагалищном исследовании у женщин, принявших участие в программе ЭКО

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Нормальные	54	96,43	2,48	606	98,54	0,48	-0,83	0,40	0,40 (0,08-2,77)
Уменьшены	1	1,79	1,77	3	0,49	0,28	0,72	0,09	3,71 (0,15-40,93)
Увеличены	1	1,79	1,77	6	0,98	0,40	0,45	0,00	1,85 (0,08-15,67)
Подвижность матки при влагалищном исследовании у женщин, принявших участие в программе ЭКО									

Продолжение таблицы 17

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Нормальная	55	98,21	1,77	602	97,89	0,58	0,18	0,00	1,19 (0,16-25,09)
Ограничена	1	1,79	1,77	13	2,11	0,58	-0,18	0,00	0,84 (0,04-6,35)
Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

В ходе изучения данных пальпации придатков получены статистически значимые различия, результаты которого приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Данные гинекологического осмотра пациенток сравниваемых групп

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Без особенностей	54	96,43	2,48	525	85,37	1,43	3,87	4,41*	4,62 (1,08-27,95)
Тяжистость в области придатков	2	3,57	2,48	83	13,50	1,38	-3,50*	3,72*	0,24 (0,04-1,02)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

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 тяжистость 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, ($p < 0,05$).

3.5 Общеклинические и биохимические показатели женщин исследуемых групп

В ходе настоящей работы нами проведена сравнительная оценка показателей лабораторного обследования, результаты которой отражены в

таблице 19. 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, $p < 0,05$).

Таблица 19 – Общий анализ крови пациенток сравниваемых групп

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,51	0,35	4,61	0,49	-1,50	0,14	2,00	0,00
Гемоглобин, г/л	131,49	9,91	133,76	10,82	-1,47	0,14	1,00	0,44
Цветной показатель	0,91	0,06	0,93	0,07	-2,29*	0,02*	1,00	0,80
Лейкоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	5,79	1,22	5,81	1,17	-0,13	0,90	1,00	0,67
Сегментоядерные, %	64,60	4,02	64,82	4,39	-0,21	0,84	1,00	0,70
Палочкоядерные, %	2,27	1,13	1,68	1,00	-2,44*	0,01*	1,27	0,01
Базофилы, %	0,49	0,51	0,29	0,46	1,81	0,07	1,00	0,44
Эозинофилы, %	1,63	1,22	1,42	1,15	0,75	0,45	1,00	0,65
Моноциты, %	4,33	2,01	4,40	2,25	-0,13	0,90	1,00	0,61
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	264,89	53,51	289,10	78,78	-2,19*	0,03*	2,00	0,00
СОЭ, мм/час	7,02	3,73	6,81	2,98	0,47	0,64	2,00	0,02
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)								

Остальные показатели общего анализа крови в обеих группах пациенток не имели статистически значимых межгрупповых отличий. При оценке показателей биохимического анализа крови (Таблица 20) 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 пациенток 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.

Таблица 20 – Показатели биохимического анализа крови женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Общий белок, г/л	76,80	6,21	74,35	7,45	2,30*	0,02*	1,02	0,11
Билирубин, Мкмоль/л	8,38	3,46	9,69	5,30	-1,66	0,10	2,11	0,00
Глюкоза, моль/л	4,96	0,64	4,98	0,93	-0,26	0,79	2,15	0,00
Креатинин, мкмоль / л	65,94	18,09	69,03	11,84	-1,52	0,13	2,02	0,00
АСТ, Ед/л	20,48	10,57	20,27	3,94	0,30	0,77	7,10	0,00
АЛТ, Ед/л	15,75	4,67	17,80	5,01	-2,78*	0,01*	1,01	0,56

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

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 ($97,32 \pm 3,12$ %, $p < 0,05$). Данные анализа показателей коагулограммы приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели коагулограммы женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n=56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n=615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
МНО	1,01	0,06	1,02	0,05	-0,53	0,60	1,02	0,71
Фибриноген, г/л	3,38	0,43	3,24	0,61	1,46	0,15	2,06	0,01
ПТИ, %	98,68	2,03	97,32	3,12	-2,97*	0,00*	2,34	0,00
АЧТВ, сек	30,54	3,28	30,93	3,40	-0,73	0,47	1,12	0,80

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

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 ($p < 0,05$, Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели общего анализа мочи женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Плотность мочи	1014,83	3,11	1011,99	38,78	0,53	0,60	155,00	0,00
Лейкоциты, ед в поле зрения	1,82	0,76	1,32	0,74	-4,76*	0,00*	1,05	0,74

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При сравнительном анализе принадлежности крови пациенток к основным группам крови, а также при оценке резус-принадлежности крови статистически значимых отличий между группами не установлено (Таблица 23).

Таблица 23 – Группа крови женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
I (0)	20	35,71	6,40	216	35,12	1,92	0,09	0,00	1,03 (0,56-1,88)
II (A)	19	33,93	6,33	244	39,67	1,97	-0,87	0,49	0,78 (0,42-1,44)
III (B)	14	25,00	5,79	104	16,91	1,51	1,35	1,79	1,64 (0,82-3,23)
IV (AB)	3	5,36	3,01	51	8,29	1,11	-0,92	0,23	0,63 (0,15-2,18)
Резус фактор крови женщин, принявших участие в программе ЭКО									
Положительный	48	85,71	2,24	536	87,15	1,63	-0,52	0,01	0,88 (0,39-2,11)
Отрицательный	8	14,29	4,68	79	12,85	1,35	0,30	0,01	1,13 (0,48-2,60)
Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

3.6 Гормональный статус женщин перед циклом экстракорпорального оплодотворения с синдромом гиперстимуляции яичников

Следующим шагом данного исследования стала оценка гормонального фона женщин, принявших участие в программе ЭКО. Результаты сравнительного анализа гормональных параметров представлены в таблице 24. Как видно из таблицы 24 базальные уровни ТТГ, Т4общ, Т4 свобод, Т3общ, Т3своб, ЛГ, ФСГ, кортизола, Е2, ДГЭА в обеих группах пациенток демонстрировали отсутствие межгрупповых различий.

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 ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Гормональный статус пациенток сравниваемых групп

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm \sigma$	Mx	$\pm \sigma$				
ТТГ, мкМЕ/мл	1,95	1,41	3,44	18,24	-0,42	0,67	167,00	0,00

Продолжение таблицы 24

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
T4общ, нмоль/л	92,10	63,52	95,84	48,86	-0,13	0,90	2,00	0,39
T4 своб, пмоль/л	13,04	2,13	29,30	35,55	-1,29	0,20	279,00	0,00
T3 общ, пмоль/л	1,96	0,82	2,56	3,07	-0,43	0,67	14,00	0,02
T3 своб, пмоль/л	1,10	0,00	1,67	0,52	-0,89	0,54	0,00	1,00
ЛГ, мЕд/мл.	6,46	2,97	7,40	14,14	-0,48	0,63	23,00	0,00
ПЛ, мЕд/л	464,32	173,33	397,11	174,10	-2,76*	0,01*	1,01	1,00
ФСГ, мЕд/мл.	7,09	2,66	8,29	5,57	-1,57	0,12	4,00	0,00
Кортизол, нмоль/л	384,33	121,28	425,16	250,42	-0,76	0,45	4,00	0,00
ДГЭА, мкг/дл.	134,67	124,06	174,20	158,06	-0,93	0,35	2,00	0,31
E2. нмоль/л	50,13	25,81	78,55	114,39	-1,60	0,11	20,00	0,00
Антиспермальные АТ, МЕ/мл	24,91	13,65	32,77	18,28	-1,33	0,19	2,00	0,34
Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05)								

3.7 Результаты инструментальных методов обследования перед циклом экстракорпорального оплодотворения у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников

При изучении результатов биопсии установлены значимые отличия между двумя группами пациенток. Результаты биопсии эндометрия приведены в таблице 25. 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). Данное обстоятельство требует более детального изучения для выяснения возможных причин возникновения СГЯ.

Таблица 25 – Результаты биопсии эндометрия у пациенток сравнимых групп

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Норма	20	35,71	3,07	406	66,02	2,31	-7,88*	19,04*	0,29 (0,16-0,52)
Признаки эндометрита	3	5,36	1,44	26	4,23	0,98	0,65	0,00	1,28 (0,30-4,65)
Не выполнялась	33	58,93	6,57	183	29,76	1,84	4,27*	18,70*	3,39 (1,87-6,15)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Следующий шаг работы включал изучение цитологического исследования мазка с поверхности шейки матки. В ходе анализа статистически значимых различий между пациентками обеих групп не установлено (Таблица 26). Цитологические исследования с признаками атипии в ходе исследования выявлены не были.

Таблица 26 – Цитологическое исследование мазка с шейки матки женщин, принявших участие в программе ЭКО

Признак	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)			Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Норма	53	94,64	3,01	614	99,84	0,16	-1,72	15,43	0,30 (0,01-0,32)
Воспаление	3	5,36	3,01	1	0,16	0,16	1,72	15,43	34,75 (3,15-867,98)

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

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

Результаты анализа данных, полученных при ультразвуковом обследовании пациенток представлены в таблице 27.

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 ($p < 0,05$).

Таблица 27 – Ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин, принявших участие в исследовании

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Длина матки, мм	46,89	5,82	46,22	5,83	0,81	0,42	1,02	1,00
Передне-задний размер, мм	36,15	6,68	36,18	6,94	-0,03	0,98	1,11	0,75
Ширина, мм	43,59	6,18	43,56	5,99	0,04	0,97	1,02	0,71
Эндометрий, мм	3,09	2,03	2,73	1,42	1,75	0,08	2,03	0,00
Миометрий, мм	1,07	0,26	1,11	0,31	-0,73	0,46	1,12	0,11
Длина полости матки, мм	3,57	0,57	3,48	0,54	0,91	0,36	1,04	0,65
Длина цервикального канала, мм	2,71	0,57	2,86	0,71	-0,98	0,32	1,55	0,02
Длина яичника, мм	31,50	6,17	29,55	6,74	-2,07*	0,04*	1,18	0,44
Ширина яичника, мм	20,59	3,64	18,33	4,29	-3,80*	0,00*	1,39	0,13
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)								

При сравнении остальных показателей статистически значимых отличий установлено не было.

Результаты сравнительного анализа оценки проходимости маточных труб представлены в таблице 28. При оценке характеристики полости матки статистически значимых различий получено не было. 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 ($p < 0,05$). Данные приведены в таблице 28.

Таблица 28 – Данные, полученные в результате проведения гистеросальпингографии женщинам, принявшим участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t- value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Характеристика полости матки									
Нормальная форма	55	98,21	0,85	607	98,70	0,55	-0,48	0,00	0,73 (0,09-15,96)
Дефект заполнения	1	1,79	1,77	5	0,81	0,36	0,54	0,00	2,22 (0,09-20,03)
Маточные трубы									
Не визуализируются	1	1,79	1,77	6	0,98	0,40	0,45	0,00	1,85 (0,08-15,87)
Свободно проходимы	30	53,57	6,66	236	38,37	1,96	2,19*	4,34*	1,85 (1,03-3,32)
Не проходимы	24	42,86	6,61	362	58,86	1,98	-2,32*	4,75*	0,52 (0,29-0,94)
Удалены	1	1,79	1,77	11	1,79	0,53	0,00	0,00	1,00 (0,04-7,68)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

3.8 Результаты параметров стимуляции овуляции

В предыдущем параграфе мы анализировали данные, которые получили на этапе подготовки женщин к процедуре ЭКО.

Следующим шагом настоящего исследования стало изучение параметров стимуляции овуляции – овариального ответа, количества полученных ооцитов, а также оценка результата проведенной процедуры (наступление или не наступление беременности). При анализе применяемого протокола овариальной индукции получены статистически значимые отличия, результаты приведены в таблице 29. 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 ($p < 0,05$).

Таблица 29 – Протокол стимуляции овуляции у женщин, принявших участие в исследовании

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	±p	n	P, %	±p			
Длинный	30	53,57	6,66	243	39,51	1,97	2,02*	3,64*	1,77 (0,99-3,17)
Короткий	26	46,43	6,66	372	60,49	1,97	-2,02*	3,64*	0,57 (0,32-1,01)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Следующим этапом настоящей работы стал анализ показателей, полученных при оценке данных ультразвукового исследования в процессе стимуляции суперовуляции. Подробное изучение овариального ответа на стимуляцию суперовуляции представлено в таблице 30. 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 группе - $8,22 \pm 1,44$ мм, во 2-й группе – $6,70 \pm 1,32$ мм; на 12–16 день в 1 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 менструального 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 ($p < 0,05$).

Таблица 30 – УЗИ-мониторинг органов малого таза во время стимуляции овуляции у женщин обеих групп

Переменная	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Эндометрий (мм) на 5–6 день цикла	5,70	2,04	4,02	1,75	-6,75*	0,00*	1,37	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 5–6 день цикла	26,75	5,85	11,67	3,88	-26,50*	0,00*	2,27	0,06
Максимальный диаметр фолликула (мм) на 5–6 день цикла	11,56	1,87	10,74	2,79	-2,13*	0,03*	2,22	0,00
Эндометрий (мм) на 7–8 день цикла	7,27	1,59	5,92	1,62	-5,94*	0,00*	1,04	0,88
Количество фолликулов в яичниках на 7–8 день цикла	25,60	6,33	11,24	4,05	-24,02*	0,00*	2,44	0,03
Максимальный диаметр фолликула (мм) на 7–8 день цикла	13,32	2,84	13,10	2,96	-0,52	0,59	1,09	0,71
Эндометрий (мм) на 9–10 день цикла	8,22	1,44	6,70	1,32	-8,11*	0,00*	1,20	0,31
Количество фолликулов в яичниках на 9–10 день цикла	25,43	6,42	11,26	4,06	-23,57*	0,00*	2,50	0,02
Максимальный диаметр фолликула (мм) на 9–10 день цикла	13,92	2,57	13,48	3,30	-0,96	0,33	1,64	0,02
Эндометрий (мм) на 12–16 день цикла	8,45	1,69	7,06	1,55	-6,21*	0,00*	1,18	0,36
Количество фолликулов в яичниках на 12–16 день цикла	25,91	6,08	11,20	4,07	-24,62*	0,00*	2,22	0,00
Максимальный диаметр фолликула (мм) на 12–16 день цикла	16,78	2,41	16,27	2,96	-1,21	0,23	1,51	0,06

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

При анализе количества отобранных ооцитов в результате трансвагинальной пункции яичников получены статистически значимые различия между пациентками обеих групп, которые представлены в таблице 31. Так в 1-й группе женщин отмечался более высокий отклик на стимуляцию овуляции. В результате трансвагинальной пункции у женщин 1-й группы отобрано в среднем в 2,5 раза больше ооцитов, чем во 2-й – $25,05 \pm 6,37$ ооцита и $10,69 \pm 4,24$ ооцита соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 31 – Количество отобранных ооцитов в результате трансвагинальной пункции у женщин обеих групп

Переменная	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n=56)		Пациентки без СГЯ 2-я группа (n=615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
Отобрано ооцитов	25,05	6,37	10,69	4,24	-23,10*	0,00*	2,26	0,02
Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05)								

На следующем этапе настоящего исследования оценивалось количество перенесенных эмбрионов и соответствующий день менструального цикла, в ходе которого статистически значимых отличий между показателями у пациенток обеих групп не установлено (Таблица 32).

Таблица 32 – Данные о переносе эмбрионов у пациенток обеих групп

Переменная	Пациентки с СГЯ 1 группа (n=56)		Пациентки без СГЯ 2 группа (n=615)		t-value	p	F-ratio σ^2	p σ^2
	Mx	$\pm\sigma$	Mx	$\pm\sigma$				
День менструального цикла	18,49	1,19	18,14	2,40	-0,97	0,32	4,07	0,00
Количество перенесенных эмбрионов	1,96	0,87	1,89	0,39	-1,04	0,29	4,88	0,00
Примечание: * - статистически значимые различия (p < 0,05)								

Следующим шагом стала оценка результатов лечения. 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). Данные отражены в таблице 33.

Таблица 33 – Результат программы ЭКО у пациенток обеих групп

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Беременность наступила	17	30,36	6,14	390	63,41	1,94	-5,13*	22,14*	0,25 (0,13-0,47)

Продолжение таблицы 33

Признак	Пациентки с СГЯ 1-я группа (n = 56)			Пациентки без СГЯ 2-я группа (n = 615)			t-value	χ^2	OR (ДИ)
	n	P, %	$\pm p$	n	P, %	$\pm p$			
Беременность не наступила	39	69,64	6,14	225	36,59	1,94	5,13*	22,14*	3,98 (2,12-7,51)
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)									

ГЛАВА 4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

В соответствии с целью и поставленными задачами на следующем этапе настоящего исследования нами разработан способ индивидуального прогнозирования развития СГЯ у женщин во время проведения процедуры овариальной индукции на основе анамнестических, социально-биологических, а также данных клинико-лабораторного и инструментального обследований.

С этой целью мы применили автоматический дискриминантный анализ с пошаговым исключением критериев, не имеющих статистической значимости. Для повышения эффективности прогноза мы использовали для анализа параметры, которые были рассмотрены в предыдущих главах работы в совокупном взаимодействии. Для двух групп наблюдения нами произведен расчет коэффициента математической модели для каждого значения зависимого признака. Первую группу составили пациентки с СГЯ, а вторую – женщины, у которых процедура ЭКО прошла без осложнений (Таблица 33, 35). Статистически значимые параметры, включенные в прогностическую модель, критерии их значимости, а также уравнение дискриминантной функции и коэффициенты, которое в итоге мы использовали для составления прогноза, представлены ниже.

4.1 Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников № 1

Данный способ возможно применять сразу после завершения обследования на этапе подготовки к процедуре ЭКО. В таблице 34 отражены наиболее значимые параметры в порядке убывания выраженности их вклада в развитие СГЯ: уровень лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$ ($F = 8,87$, $p = 0,00$) в общем анализе крови, возраст пациентки, лет ($F = 2,69$, $p = 0,10$), показатель ПТИ ($F = 10,21$, $p = 0,00$) по данным коагулограммы, показатель АЛТ, Ед/л ($F = 8,25$, $p = 0,00$) в биохимическом анализе крови, уровень палочкоядерных лейкоцитов, % ($F = 15,02$, $p = 0,00$) и тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$ ($F = 6,58$, $p = 0,01$) в общем анализе крови,

длительность менструального цикла, дней ($F = 5,73$, $p = 0,02$), ИМТ ($F = 5,51$, $p = 0,02$), АСТ, Ед/л ($F = 4,62$, $p = 0,03$) в биохимическом анализе крови, уровень фибриногена, г/л ($F = 4,35$, $p = 0,04$) по данным коагулограммы, длительность менструаций ($F = 2,79$, $p = 0,01$), уровень билирубина, мкмоль/мл ($F = 2,77$, $p = 0,10$) в биохимическом анализе крови, возраст мужа, лет ($F = 1,71$, $p = 0,19$), уровень кортизола в крови, ММЕ/мл ($F = 1,56$, $p = 0,21$), уровень креатинина, мкмоль/мл ($F = 1,44$, $p = 0,23$) в биохимическом анализе крови, показатель гемоглобина, г/л ($F = 1,15$, $p = 0,28$) в общем анализе крови.

Таблица 34 – Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа женщин обеих групп

Параметры	Дискриминантные коэффициенты		F-критерий	p-уровень
	СГЯ	Контроль		
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,89	0,99	8,87	0,00
Возраст, лет	1,72	1,79	2,69	0,10
ПТИ	15,32	15,13	10,21	0,00
АЛТ, Ед/л	-2,63	-2,51	8,25	0,00
Палочкоядерные нейтрофилы, %	-3,24	-4,24	15,02	0,00
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15	0,16	6,58	0,01
Менструации через, дней	0,47	0,44	5,73	0,02
ИМТ	0,16	0,23	5,51	0,02
АСТ, Ед/л	1,52	1,44	4,62	0,03
Фибриноген, г/л	19,35	18,72	4,35	0,04
Менструации по, дней	2,46	2,25	2,79	0,10
Билирубин, мкмоль/мл	0,36	0,42	2,77	0,10
Возраст мужа, лет	-0,01	0,03	1,71	0,19
Кортизол, ММЕ/мл	0,01	0,01	1,56	0,21
Креатинин, мкмоль/мл	1,12	1,14	1,44	0,23
Гемоглобин, г/л	2,07	2,09	1,15	0,28
Constant	-1007,05	-1021,55		

В таблице 35 представлена матрица классификации дискриминантной модели прогноза СГЯ. Из представленного анализа можно сделать вывод о

верном включении пациенток в каждую из приведенных в таблице групп. Женщины с СГЯ верно были классифицированы в 14,55 % случаев. Этот показатель подтверждает чувствительность предлагаемого способа. Женщины без СГЯ в 99,51 % были верно отнесены ко 2-й группе, что представляет специфичность модели. Общая вероятность модели составила 92,54 %.

Таблица 35 – Матрица классификации дискриминантной модели прогноза СГЯ

Группа	Качество распознавания (%)	Контроль	СГЯ
	Правильно		
Контроль	99,51	99,51 %	0,49 %
СГЯ	14,55	85,45 %	14,55%
Всего	92,54	615	56

Уравнение дискриминантной функции имеет вид:

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C, \quad (2)$$

где, а – это коэффициент из таблицы;

х – это значение признака у конкретной женщины;

С – константа.

В результате решения уравнения (2), с применением коэффициентов для групп двух групп женщин, мы получим два значения Y (для каждой группы).

Интерпретация: у женщины имеется риск реализации СГЯ, если значение Y для пациентки из группы СГЯ будет больше, чем для пациентки группы без СГЯ. В обратном случае – риска нет. Вероятность будет составлять 92,54 %, чувствительность данного способа – 14,55 %, специфичность – 99,51 %.

Способ прогнозирования СГЯ № 1 имел низкую чувствительность, следовательно, он не подходит для практического применения.

4.2 Способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников № 2

Способ № 2 основывается на клинико-лабораторных данных, данных стимуляции овуляции и ультразвукового исследования (Таблица 36).

Таблица 36 – 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	-	-

Из данных, представленных в таблице 35, 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 день стимулированного менструального цикла ($F = 36,20$, $p = 0,00$), количество фолликулов в яичниках на 12–16 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 день стимулированного менструального цикла в мм ($F = 16,01$, $p = 0,00$), день менструального 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 день стимулированного менструального цикла ($F = 6,20$, $p = 0,01$), количество фолликулов в яичниках на 9–10 день стимулированного менструального цикла ($F = 6,14$, $p = 0,01$), диаметр фолликулов в яичниках на 12–16 день стимулированного менструального цикла ($F = 4,30$, $p = 0,04$), эндометрий на 9–10 день стимулированного менструального цикла в мм ($F = 3,01$, $p = 0,08$), продолжительность менструаций в днях ($F = 1,52$, $p = 0,22$).

В таблице 37 приведена матрица классификации дискриминантной модели прогноза СГЯ, на основании которого можно сделать заключение о верной классификации пациенток.

Таблица 37 – Матрица классификации дискриминантной модели прогноза СГЯ

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

Из представленных данных следует, что верно были классифицированы 72,73 % женщин с развитием такого осложнения процедуры ЭКО, как СГЯ, что определяет чувствительность данного способа, и 98,05 % женщин с неосложненной процедурой овариальной индукции, что является специфичностью способа. Общая вероятность модели составила 95,97 %. Общая достоверность модели была высокой и составила $F(15,65) = 51,62, p < 0,0000$.

Далее, при помощи дискриминантного анализа массива полученных данных, составлено уравнение линейной дискриминантной функции (2).

В результате решения вышеуказанного уравнения с применением коэффициентов для групп пациенток с СГЯ, и пациенток группы без СГЯ, мы получим два значения Y (для каждой группы).

Интерпретация: у женщины имеется риск реализации СГЯ, если значение Y для пациентки из группы СГЯ будет больше, чем для пациентки группы без СГЯ. В обратном случае – риска нет.

Вероятность данной модели будет составлять 95,97 %.

Таким образом, предложенный нами способ № 2 обладает чувствительностью 72,73 % и специфичностью 98,05 %. Далее мы хотим подробно остановиться на способе № 2 как на модели, обладающей самой высокой вероятностью.

Следующим шагом работы стала оценка эффективности нашего прогноза развития СГЯ на практике.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Клиническую эффективность разработанного нами способа 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 № 2. Мы проводили исследование в течение 2020 года, проанализировали 50 протоколов ЭКО, отобранных методом сплошной выборки, для каждого из которых был составлен прогноз развития СГЯ по предложенному способу № 2. Далее мы наблюдали пациенток на протяжении всего времени, которое заняла процедура ЭКО. В результате проведенного исследования были получены следующие данные. Из приведенных в таблице 38 данных следует, что из 50 женщин СГЯ реализовался в процессе проведения ЭКО у 4 пациенток, применяя наш способ прогнозирования СГЯ, риск развития синдрома был определен у 3 женщин, что составило 75 % (чувствительность способа при практическом применении).

Таблица 38 – 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 46 женщин, у 45 пациенток с помощью нашего способа прогнозирования было определено отсутствие риска 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 %.

Средние и тяжелые формы СГЯ на данном этапе проведения исследования не зарегистрированы.

Приведем пример женщины, у которой развился СГЯ.

Пример 1 (женщина с СГЯ). Пациентка П., 26 лет, обратилась в отделение вспомогательных репродуктивных технологий БОКБ Святителя Иоасафа для проведения процедуры ЭКО. Объективные данные: рост 172 см, вес 60 кг, ИМТ 20,3 кг/см². Из анамнеза: экстрагенитальные заболевания отрицает, менархе в 15 лет. Менструальный цикл регулярный, через 29 дней, по 6 дней. Половая жизнь с 17 лет. Брак зарегистрирован. Беременностей не было. Данные клинко-лабораторного обследования: ФСГ 4,2 мМЕд/мл, ЛГ 4,6 мМЕд/мл, пролактин 388 мЕд/л, АМГ 6,3 нг/мл; по результатам ультразвукового исследования, выполненного на 2-3 день менструального цикла перед стартом стимуляции овуляции, количество антральных фолликулов в правом яичнике 14, в левом яичнике 15, суммарно 29. Стимуляция овуляции у пациентки П. проводилась с использованием Гонал-Ф в стартовой дозе 112,5 МЕ/сут подкожно. Общее количество дней стимуляции - 10, суммарная доза 1125 МЕ. В качестве триггера овуляции использовали Диферелин 0,2 мг подкожно. В ходе трансвагинальной пункции получено 26 ооцитов. На второй день после пункции появились признаки СГЯ в виде абдоминального дискомфорта, а также незначительная болезненность внизу живота. Данные ультразвукового исследования: УЗ-признаки синдрома гиперстимуляции яичников легкой степени. Клинико-лабораторные показатели в пределах допустимых значений. Проведение переноса эмбриона отменено ввиду формирования СГЯ легкой степени. Ведение пациентки осуществлялось в гинекологическом отделении перинатального центра БОКБ святителя Иоасафа. В качестве лечения применялась инфузионная терапия (раствор Рингера, раствор натрия хлорида, общий объем инфузии 1800 мл/сут), назначение противорвотных средств (метоклопрамид 10 мг 3 раза в сутки), проведение профилактики

тромбоэмболических осложнений (далтепарин натрия 5000 Ед/сут), отсроченный перенос эмбриона, криоконсервация эмбрионов отличного и хорошего качества.

Прогнозирование СГЯ мы проводили, применяя способ прогнозирования № 2. Объективные признаки, необходимые для определения индивидуального риска, выявленные у женщины, приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Прогнозирование СГЯ на примере пациентки П

Параметры	Значение признака у женщины	Дискриминантные коэффициенты		F-критерий	p-уровень
		СГЯ	Контроль		
	1	2	3	4	5
Количество отобранных ооцитов	26	0,47	0,08	105,54	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 5-6 день стимулированного цикла	29	0,66	-0,27	36,20	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла	28	0,91	0,30	30,94	0,00
Длительность менструального цикла, дней	29	0,36	0,27	14,69	0,00
Эндометрий на 12-16 день стимулированного цикла, мм	8,3	1,18	0,60	16,01	0,00
Гонадотропины, день начала	3	0,04	0,16	11,28	0,00
АЛТ, Ед/л	16	0,12	0,33	16,56	0,00
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1	5,01	3,90	12,57	0,00
АСТ, Ед/л	20	1,13	1,00	6,00	0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,3	0,00	0,00	5,99	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 7-8 день стимулированного цикла	28	-0,01	0,27	6,20	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 9-10 день стимулированного цикла	28	1,61	1,17	6,14	0,01
Диаметр фолликулов в яичниках на 12-16 день стимулированного цикла	16	2,75	2,58	4,30	0,04
Эндометрий на 9-10 день стимулированного цикла, мм	8	1,33	1,60	3,01	0,08
Продолжительность менструаций, дней	6	3,93	3,71	1,52	0,22
Constant		-83,20	-59,23		

Далее подставляем имеющиеся данные из таблицы (столбец 1 – значение признака у женщины) в уравнение (3):

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C, \quad (3)$$

где a – это дискриминантные коэффициент из таблицы;

x – это значение признака у конкретной женщины;

C – константа.

Решаем уравнение для группы расчета риска СГЯ (столбец 3) и контрольной группы (столбец 2).

В результате решения уравнения мы получили значение Y для группы с СГЯ, равное 146,54, и для группы без СГЯ, равное 102,55.

Значение для группы с СГЯ оказалось больше значения для группы без СГЯ – $146,54 > 102,55$. Следовательно, у данной пациентки существует риск развития СГЯ.

Из полученных результатов следует, что у данной пациентки при сочетании всех рассмотренных факторов существует риск развития СГЯ. У пациентки П. был определен повышенный риск развития СГЯ, и данный синдром имел место у данной пациентки в процессе проведения процедуры ЭКО.

Таким образом, если бы сразу во время стимуляции овуляции был определен риск развития СГЯ и проведена профилактика, то развитие данного синдрома у конкретной пациентки можно было бы предотвратить.

Пример 2 (женщина без СГЯ). Пациентка Н., 34 года, обратилась в отделение вспомогательных репродуктивных технологий БОКБ Святителя Иоасафа для проведения процедуры ЭКО. Объективные данные: рост 167 см, вес 68 кг, ИМТ 24,5 кг/см². Из анамнеза: гиперхолестеринемия, менархе в 13 лет. Менструальный цикл регулярный, через 25 дней, по 6 дней. Половая жизнь с 16 лет. Брак зарегистрирован. Беременность 1, аборт 1. Остальные объективные признаки, необходимые для определения индивидуального риска, выявленные у женщины, приведены в таблице 40. Данные клинико-лабораторного обследования: ФСГ 3,2 мМЕд/мл, ЛГ 4,8 мМЕд/мл, пролактин 436 мЕд/л, АМГ 1,6 нг/мл; количество антральных фолликулов в правом яичнике 4, в левом яичнике 4, суммарно 8. Пациентке Н. проведена стимуляция овуляции по протоколу с антагонистами ГнРГ с применением Гонал-Ф в стартовой дозе 150

МЕ/сут подкожно. Общее число дней стимуляции - 9, суммарная доза 1350 МЕ. В качестве триггера овуляции использовали хорионический гонадотропин 10000 ЕД внутримышечно. В результате трансвагинальной пункции получено 10 ооцитов. На 5 сутки после пункции осуществлен перенос 1 эмбриона.

Таблица 40 – Прогнозирование СГЯ на примере пациентки Н

Параметры	Значение признака у женщины	Дискриминантные коэффициенты		F-критерий	p-уровень
		СГЯ	Контроль		
	1	2	3	4	5
Количество отобранных ооцитов	5	0,47	0,08	105,54	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 5–6 день стимулированного цикла	8	0,66	-0,27	36,20	0,00
Количество фолликулов в яичниках на 12–16 день стимулированного цикла	7	0,91	0,30	30,94	0,00
Длительность менструального цикла, дней	25	0,36	0,27	14,69	0,00
Эндометрий на 12–16 день стимулированного цикла, мм	6,2	1,18	0,60	16,01	0,00
Гонадотропины, день начала	3	0,04	0,16	11,28	0,00
АЛТ, Ед/л	28	0,12	0,33	16,56	0,00
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1	5,01	3,90	12,57	0,00
АСТ, Ед/л	23	1,13	1,00	6,00	0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,0	0,00	0,00	5,99	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 7–8 день стимулированного цикла	7	-0,01	0,27	6,20	0,01
Количество фолликулов в яичниках на 9–10 день стимулированного цикла	7	1,61	1,17	6,14	0,01
Диаметр фолликулов в яичниках на 12–16 день стимулированного цикла	17	2,75	2,58	4,30	0,04
Эндометрий на 9–10 день стимулированного цикла, мм	5,5	1,33	1,60	3,01	0,08
Продолжительность менструаций, дней	6	3,93	3,71	1,52	0,22
Constant		-83,20	-59,23		

Далее, как и в первом случае, решаем уравнение для обеих групп (СГЯ и контроль), подставляя данные из таблицы (столбец 1 – значение признака у женщины) в уравнение (4):

$$Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C, \quad (4)$$

где a – это дискриминантные коэффициенты из таблицы;

x – это значение признака у конкретной женщины;

C – константа.

В результате решения уравнения мы получили значение Y для группы с СГЯ, равное 72,79, а для группы без СГЯ – равное 73,2.

Так как значение для группы без СГЯ в данном случае выше, чем для группы с СГЯ, $-72,79 < 73,2$, то эта пациентка не имела риска развития СГЯ в процессе стимуляции овуляции.

Синдром гиперстимуляции яичников у данной пациентки не наблюдался. Согласно нашему прогнозу, повышенный риск СГЯ у пациентки Н. отсутствовал, и данный синдром у пациентки Н. не отмечался.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что незначительные на первый взгляд отличия признаков, которые нами рассмотрены не по отдельности, а вместе взятые, позволили нам классифицировать женщин в разные группы в зависимости от риска развития СГЯ. Это подтверждается историями болезней пациенток.

На основании приведенного выше уравнения для индивидуального прогноза СГЯ создана специальная компьютерная программа, удобная в применении в лечебных учреждениях практикующими врачами. Ее использование возможно во время проведения овариальной индукции. В результате применения данного способа мы можем получить индивидуальный прогноз для каждой конкретной пациентки: имеется у нее риск развития СГЯ или нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время неуклонно растет число бесплодных пар. Широкое внедрение в клиническую практику методов ЭКО позволяет преодолевать данную проблему. Основной задачей ЭКО является получение достаточного количества ооцитов и эмбрионов с минимальными рисками осложнений для пациенток.

СГЯ – потенциально смертельное осложнение применения программ ЭКО, особенно опасны его тяжелые формы. Важной и сложной задачей, которая стоит перед практическим здравоохранением, является снижение числа случаев СГЯ.

Реализация СГЯ во время проведения процедуры ЭКО, а именно во время проведения контролируемой овариальной стимуляции, может приводить к неудачам программ ЭКО, потерям беременности на ранних сроках и даже могут привести к летальным исходам у женщин. Это, в свою очередь, ухудшает состояние репродуктивного здоровья женщин и, как следствие, отрицательно влияет на демографическую обстановку в государстве, которая в Российской Федерации в последние несколько лет является неблагоприятной. Прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика СГЯ, особенно его тяжелых форм, являются основными задачами всех экспертов по фертильности [4, 6, 71, 174].

Исходя из вышесказанного, вопросы профилактики, своевременной диагностики, а самое главное, формирования индивидуального прогноза развития СГЯ имеют крайне важное значение для улучшения исходов программ ВРТ. В настоящее время вопрос создания индивидуального прогноза СГЯ остается до конца не решенным. Этому было посвящено настоящее исследование. В соответствии с задачами настоящего исследования на начальных этапах мы провели установление частоты, динамики и вариантов СГЯ у женщин по Белгородской области за последние десять лет. Исследование проводилось в Белгородской области впервые. В результате работы было установлено, что частота случаев СГЯ носила неоднородный характер и с 2009 года по 2018 год и в среднем составляла 0,8 % от всех пациенток, а к 2018 году частота развития данного осложнения достигла 1,5 %, что примерно соответствует средней частоте

встречаемости СГЯ в Российской Федерации [71]. Так число случаев СГЯ, которые требуют госпитализации, находится на уровне 1 % от всех программ ВРТ [72]. В период с 2009 года по 2018 год в Белгородской области преобладали СГЯ средней степени тяжести и встречались с частотой от 0,4 до 1,1 %. Легкие формы СГЯ за указанный промежуток времени встречались с частотой до 0,28%. Частота тяжелых форм синдрома гиперстимуляции составила 0,23 %. Одной из задач исследования стало изучение лечебных циклов пациенток с оценкой социально-биологических, клинико-лабораторных и инструментальных характеристик женщин с СГЯ, анализ параметров стимуляции овуляции, а также определение возможных прогностических критериев развития СГЯ.

В процессе настоящего исследования установлено, что пациентки основной группы в среднем были моложе на 2 года пациенток группы сравнения (30,84 года и 32,78 года соответственно; $t = 3,17$; $p = 0,001$). Это подтверждает данные других исследователей, которые говорят о более молодом возрасте, как о факторе риска развития СГЯ [6, 45, 71, 133]. По-видимому, связано это с тем, что у молодых женщин более высокие показатели овариального резерва, следовательно, ответ яичников на гонадотропную стимуляцию также будет более выраженным [34, 72, 96, 133]. Аналогичная тенденция отмечена и среди супругов женщин обеих групп. Возраст мужчин в группе пациенток СГЯ отличался в меньшую сторону (32,55 года и 34,93 года соответственно; $t = -3,07$; $p = 0,002$). Анализируя данные литературы, стало известно, что возраст мужчин и женщин в браке чаще всего сопоставим [36]. Полученные данные доказывают, что вероятность развития СГЯ выше у супружеских пар более молодого возраста. В показателях роста изучаемых женщин статистически значимых различий не установлено. Полученные в результате исследования данные демонстрируют значимость массы тела и ИМТ в реализации СГЯ. У женщин в 1-й группе имело место снижение этих параметров (ИМТ 22,32 кг/м² и 24,16 кг/м² соответственно; вес 61,82 кг и 66,33 соответственно; $p < 0,05$). В доступной литературе говорится, что масса тела является фактором риска развития СГЯ, что подтверждается нашими данными [4, 6, 71, 133, 194]. В ходе проведенной работы нами проанализирована

причина бесплодия, которая стала показанием к проведению процедуры ЭКО. Среди пациенток основной группы чаще встречалось бесплодие, обусловленное мужским фактором (у 27 (48,21 %) женщин и у 204 (33,17 %) женщин соответственно) ($t = 2,17$; $\chi^2 = 4,50$; $p = 0,03$, OR 1,88). В группе женщин с развитием СГЯ чаще выявлялось бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (у 16 (28,57 %) женщин и у 95 (15 %) соответственно; $t = 2,11$; $\chi^2 = 5,49$; $p = 0,04$, OR 2,18). Анализируя данные литературы, в попытках проследить взаимосвязь, мы не нашли четкой связи между отсутствием овуляции и вероятностью развития СГЯ, однако можно предположить, что чаще всего причиной ановуляторного бесплодия является синдром поликистозных яичников, который выделен как самостоятельный фактор риска развития СГЯ [4, 11, 12, 15].

Что касается бесплодия, вызванного мужским фактором, то, при сопоставлении полученных данных с литературными источниками, стало известно, что риск СГЯ в целом повышается во время проведения процедуры ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида), которая чаще всего применяется для лечения бесплодия, обусловленного мужским фактором [62]. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия встречался в основной группе пациенток реже (у 10 (17,86 %) женщин и у 199 (32,36 %) соответственно; $t = -2,66$; $\chi^2 = 4,39$; $p = 0,04$, OR 0,45), равно как и указание на тяжесть в области придатков при бимануальном осмотре (у 2 (3,57 %) женщин и у 83 (13,5 %) соответственно; $t = -3,50$; $\chi^2 = 3,72$; $p = 0,05$, OR 0,24). Данные особенности говорят о воспалительных заболеваниях органов малого таза, оперативных вмешательствах, многочисленных лечебно-диагностических манипуляциях, которые нередко приводят к бесплодию, связанному с трубным фактором [2]. Стоит отметить, что средний возраст рождения первого ребенка в настоящее время сместился к 30 годам, а средний возраста сексуального дебюта у женщин, наоборот, снизился. Женщины за данный промежуток времени имеют большую вероятность неоднократно перенести воспалительные заболевания органов малого таза, искусственные аборты или другие медицинские манипуляции, которые являются одной из частых причин трубного бесплодия [18, 63, 64].

В результате проведенной работы установлено, что при первой попытке проведения процедуры ЭКО СГЯ возникал чаще. Так у 78% пациенток процедура ЭКО проводилась впервые и у этой категории женщин в последствие имел место СГЯ, а женщин из 2-й группы, которым процедура ЭКО проводилась повторно, было 64% (у 44 (78,57 %) женщин и у 396 (64,39 %) соответственно; $t = 2,44$; $\chi^2 = 3,97$; $p = 0,04$, OR 2,03). Если анализировать этот факт с той позиции, что СГЯ возникает реже при повторной попытке ЭКО, то можно предположить, что после неудачной первой попытки применяется криопротокол, и, в этом случае, уже нет необходимости проводить стимуляцию овуляции, соответственно, если не проводится стимуляция овуляции, то нет риска развития СГЯ [156].

При осмотре шейки матки в основной группе чаще отмечалась эктопия цилиндрического эпителия (у 14 (25,00 %) пациенток и 20 (3,25) % соответственно; $t = 3,73$; $\chi^2 = 46,25$; $p < 0,001$, OR 9,92). Данное обстоятельство нашло подтверждение в современных литературных источниках. Присутствие цилиндрического эпителия на шейке матки чаще встречается у молодых женщин (до 30 лет) и является отражением эстрогенной насыщенности организма. В молодом возрасте в период полового созревания на шейке матки происходит физиологическая плоскоклеточная метаплазия, которая заключается в постепенном замещении цилиндрического эпителия многослойным плоским. В результате данных процессов, зона стыка цилиндрического и плоского эпителия перемещается в проксимальное положение и иногда может находиться в цервикальном канале, за пределами зоны видимости. Частота встречаемости эктопии цилиндрического эпителия среди женщин репродуктивного возраста в среднем составляет 40 % [86]. В 1-й и 2-й группе пациенток пальпация придатков матки при бимануальном осмотре без каких-либо особенностей наблюдалась у 91% женщин и 83% соответственно ($t = 3,73$; $\chi^2 = 46,25$; $p < 0,001$, OR 9,92).

Полученные в результате проведенной работы данные гистологического исследования эндометрия заслуживают внимания. В основной группе пациенток

реже встречалась нормальная морфологическая картина (у 20 (35,71%) и у 406 (66,02 %) соответственно; $t = -7,88$; $\chi^2 = 19,04$; $p < 0,001$, OR 0,29), однако чаще биопсия эндометрия в основной группе не проводилась (33 (59%) и 183 (30%) соответственно; $t = 4,27$; $\chi^2 = 18,7$; $p < 0,001$, OR 3,39). Соответственно, эти данные требуют более глубокого изучения. Анализируя данные, полученные при трансвагинальном ультразвуковом сканировании, установлено, что размеры яичников в основной группе женщин в среднем были больше на 9% (в 1-й группе длина яичников 31,50 мм, ширина яичников 20,59 мм; во 2-й группа длина яичников 29,55 мм, ширина 18,33 мм; $p < 0,05$). По мнению современных исследователей, отличие размера яичников в большую сторону может говорить об увеличенном овариальном резерве, о большом количестве антральных фолликулов, что само по себе может говорить о повышенном риске развития СГЯ [18].

При изучении гормонального статуса установлено, что в основной группе пациенток пролактин выше в среднем на 15% по сравнению с уровнями пролактина в основной группе пациенток (в 1-й группе 464,32 мЕд/л, во 2-й – СГЯ 397,11 мЕд/л; $t = -2,97$; $p = 0,01$). Сопоставляя эти данные с данными литературных источников, мы выявили, что некоторые авторы упоминают гиперпролактинемию, как фактор риска развития СГЯ. Исследователи связывают данный факт прежде всего с тем, что уровень пролактина находится в связи с уровнем эндотелиального ростового фактора, который имеет важное значение в патогенезе реализации СГЯ [173]. Пациентки основной группы на 5% реже страдали ожирением (в 1-й и 2-й группе 1 (1,79 %) женщина и 45 (7,15 %) соответственно; $t = -2,62$; $\chi^2 = 1,58$; $p = 0,2$, OR 0,24). Этим данным также удалось найти подтверждение, а именно: астеничные женщины имеют более высокую чувствительность рецепторного аппарата к стимуляции овуляции гонадотропинами, в процессе которой у таких пациенток наблюдается более «мощный» овариальный ответ [35, 55].

Благодаря анализу характера менструальной функции пациенток стало известно, что ановуляторные менструальные циклы встречались на 15% чаще (в

1-й группе у 9 (16,07 %) пациенток, во 2-й группе – у 9 (1,46 %); ($t = 2,96$; $\chi^2 = 36,55$; $p < 0,001$, OR 12,9). Данный факт также нашел отражение в современных литературных данных. Чаще всего ановуляторные менструальные циклы сопровождаются картиной мультифолликулярных яичников по результатам трансвагинального сканирования, что выделяется некоторыми авторами как фактор риска СГЯ [104]. Кроме этого, наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия является синдром поликистозных яичников, который является фактором риска СГЯ [4]. В результате работы установлено, что в основной группе пациенток менструальный цикл был длиннее (33,24 дня и 29,53 соответственно, $p = 0,01$), как и продолжительность менструального кровотечения (5,45 дней и 4,96 соответственно; $p < 0,05$). Данные отличия могут характеризовать нарушение в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а это является одной из теорий развития СГЯ [4, 7, 45]. Изменение ритма менструаций может скрывать нарушения цикла по типу олигоменореи. Данный факт некоторые ученые описывают как признак мультифолликулярных яичников, который, в свою очередь, является фактором риска СГЯ [102, 105].

При изучении данных клинико-лабораторного обследования получены следующие результаты. Статистически значимых отличий между двумя группами пациенток при анализе группы крови и резус-принадлежности не выявлено. При изучении общего анализа крови установлено снижение цветного показателя крови на 3% в основной группе пациенток (0,91 и 0,93 соответственно; $t = -2,29$; $p=0,02$), а также выявлено, что у женщин в основной группе уровень тромбоцитов был на 9% ниже ($264,89 \cdot 10^9/\text{л}$ и $289,10 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $t = -2,19$; $p=0,03$). В ходе анализа данных лейкоцитарной формулы, установлено значимое увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов в основной группе пациенток (2,27% и 1,68% соответственно; $t = -2,44$; $p=0,01$). Это может быть связано с хроническими очагами инфекции, а именно с развитием воспалительной реакции. Как известно, в основе синдрома гиперстимуляции, лежит повышенная секреция цитокинов, интерлейкинов 1, 6, 8 фактора некроза опухолей и др., которые в свою очередь являются провоспалительными факторами (в частности цитокины), а также

обладают плейотропным действием [73, 77, 84]. Можно предположить, что изначально у женщин с СГЯ имеет место латентный дефицит железа и отклонения в системе гемостаза, что требует более детального изучения.

При изучении данных коагулограммы отличия установлены только для показателя ПТИ, который выше в группе женщин с СГЯ (98,68 % и 97,32 % соответственно; $t = -2,97$; $p=0,005$). Подтверждение этим данным в литературных источниках не удалось найти. Исследований, которые бы оценивали показатели коагулограммы на этапе подготовки к процедуре ЭКО крайне мало. Данные, которые описаны в источниках литературы включают показатели коагулограммы у женщин с уже развившимся СГЯ. Исследователи утверждают, что развитие СГЯ не оказывает существенного влияния на изменение показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, протромбиновое время) [25]. Данный вопрос требует более детального изучения. При оценке показателей биохимического анализа крови было выявлено увеличение общего белка крови в группе пациенток с синдромом гиперстимуляции на 4% по сравнению со 2-й группой женщин (76,80 г/л и 74,35 г/л; $t = 2,30$; $p = 0,02$), а также отмечалось снижение уровня АЛТ на 11% в группе женщин с СГЯ по сравнению с группой женщин без осложнений (15,75 Ед/л и 17,80 Ед/л; $t = -2,78$; $p=0,01$). Поскольку в основе патогенеза СГЯ лежит активация провоспалительных медиаторов, возможно, у женщин с СГЯ имеет место такое изначально состояние организма, которое способствует более выраженному и более яркому воспалительному ответу, потому как именно в печени синтезируется большое количество плазменных медиаторов воспаления и других ферментов и биологически активных веществ. Данный вопрос требует более детального изучения.

В ходе изучения данных, полученных при оценке общего анализа мочи, установлено, что количество лейкоцитов было больше в группе пациенток с развитием СГЯ на 27% (1,82 и 1,32 единицы в поле зрения соответственно; $t = -4,76$; $p < 0,001$). Между полученными данными и данными литературы четкой взаимосвязи не найдено, однако повышение количества лейкоцитов в общем анализе мочи может говорить о хроническом воспалительном процессе. Как

известно, любая воспалительная реакция, с точки зрения физиологии, протекает одинаково и сопровождается каскадом биохимических реакций в виде выбросов воспалительных медиаторов: цитокинов, интерлейкинов 1,6, фактора некроза опухоли и др. Медиаторы воспаления также играют важную роль в патогенезе развития СГЯ. Следовательно, воспалительный процесс может стать фоном для развития СГЯ [84].

На следующем этапе мы изучали параметры контролируемой стимуляции овуляции и пришли к выводу, что в основной группе пациенток на 14% чаще использовали «длинный» протокол с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), чем в группе сравнения (у 30 (53,57 %) и у 243 (39,51 %) женщин в 1-й и 2-й группе соответственно; $t = 2,02$, $\chi^2 = 3,64$; $p = 0,05$, OR 1,77). В этом вопросе данные литературы неоднозначны. Одни авторы утверждают, что выбор протокола стимуляции овуляции не влияет на частоту возникновения СГЯ, другие, напротив, говорят, что при длинном протоколе и индукции овуляции с помощью ХГЧ риск СГЯ выше [76, 40, 133, 177]. В ходе стимуляции было отмечено, что количество фолликулов в группе пациенток с СГЯ больше в среднем на 56 % (на 5-6 день стимулированного менструального цикла у пациенток 1-й группы было 26,75, во 2-й группе – 11,67; на 7–8-й день в 1-й группе – 25,60 и во 2-й группе – 11,23; на 9–10-й день в 1 группе – 25,42 и во 2-й группе – 11,26; на 12–16-й день в 1 группе - 25,91 и во 2-й группе – 11,20; $p < 0,05$). Диаметр растущих фолликулов больше на 10%, по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (в 1-й группе 11,56 мм, во 2-й группе – 10,74 мм; $p < 0,001$). Толщина эндометрия больше на 18% у пациенток 1-й группы по сравнению со 2-й группой, и также зависит от дня стимулированного цикла (на 7-8 день стимулированного менструального цикла в 1-й группе 7,27 мм, во 2-й группе – 5,92 мм; на 9–10-й день в 1-й группе - 8,22 мм, во 2-й группе – 6,70 мм; на 12–16 день в 1-й группе - 8,45 мм, во 2-й группе – 7,06 мм; $p < 0,05$).

При оценке количества полученных ооцитов в результате трансвагинальной пункции яичников отмечался более выраженный «овариальный

ответ». В группе пациенток с СГЯ получено фолликулов в 2,5 раза больше, по сравнению со 2-й группой (25,05 ооцита и 10,69 соответственно, $p < 0,05$).

Данные отличия можно объяснить повышенной чувствительностью рецепторного аппарата к влиянию гонадотропинов, которые реализуют рекрутинг и созревание большего числа фолликулов в яичниках, а также активируют ароматазу в клетках гранулезы, которая, в свою очередь, отвечает за увеличение уровня эстрогенов [81]. Вышеописанное объясняет межгрупповые отличия в толщине эндометрия. По-видимому, выраженный ответ на гонадотропную индукцию в группе пациенток с СГЯ связан с молодым возрастом женщин, однако эти данные диктуют необходимость более глубокого изучения данного вопроса с целью лучшего понимания патогенеза СГЯ. Представленные выше данные согласуются с данными российских исследователей, которые показывают, что большое количество фолликулов в яичниках по данным ультразвукового исследования во время проведения стимуляции функции яичников гонадотропинами и большее число полученных ооцитов в результате трансвагинальной пункции яичников являются одними из самых главных факторов риска развития СГЯ [4, 92, 142, 155].

Анализ результатов лечения показал, что беременность в основной группе пациенток наступала в два раза реже, чем в группе сравнения (у 17 (30,36 %) женщин 1-й группы и у 390 (63,41 %) женщин 2-й группы; $t = 5,13$; $\chi^2 = 22,14$; $p < 0,001$, OR 3,98), что в очередной раз подтверждает необходимость прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников и доказывает важность проведенного нами исследования [4, 6, 72, 134].

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами нами были выявлены наиболее значимые факторы, которые увеличивают риск развития синдрома гиперстимуляции. Эти факторы рассмотрены нами в совокупности друг с другом, что позволяет более глубоко оценить их влияние на формирование СГЯ при проведении контролируемой стимуляции гонад. Нами разработан способ прогноза СГЯ, применяя который, врач легко, быстро и без материальных

вложений сможет выделить женщин из группы риска формирования СГЯ в процессе проведения процедуры ЭКО.

Предлагаемый нами способ прогнозирования СГЯ отличается от предложенных ранее способов простотой применения. Достаточно всего лишь ввести данные пациентки, чтобы сразу же получить готовый результат. Предложенный нами способ прогнозирования СГЯ не требует много времени, в котором, как правило, ограничен практикующий врач. Время, затраченное на составление прогноза СГЯ, не превышает 2–3 мин.

Значимым преимуществом нашего способа является отсутствие дополнительных дорогостоящих анализов или исследований, так как все необходимые для составления прогноза данные являются обязательными для проведения процедуры ЭКО и регламентированы клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации, что имеет однозначное экономическое преимущество и обеспечивает снижение затрат перед проводимой процедурой.

К примеру, Д.А. Стрельченко с соавторами предлагают способ прогнозирования СГЯ, основанный на определении полиморфизма генов VEGFA и TSHR. Безусловно, молекулярно-генетические методы могут дать возможность выделять женщин с высоким риском развития СГЯ даже при отсутствии других клинических предикторов [78]. С другой стороны, данный способ, в отличие от нашего, не является общедоступным, так как не все лаборатории могут позволить себе выполнить подобное исследование, кроме этого, генотерапевтические обследования в скрининговых программах являются дорогостоящими и экономически невыгодными. Соответственно, вероятность их широкого применения невысока в виду экономической стороны вопроса.

Многие современные авторы говорят о том, что общеустановленные параметры, которые используются в клинической практике для установления риска СГЯ (ИМТ, уровень ФГС, АМГ, возраст, число антральных фолликулов), не являются достаточно чувствительными [108]. Данные параметры широко

применяются клиницистами для формирования индивидуального подхода: применении конкретного протокола или дозы гонадотропинов для проведения стимуляции овуляции у конкретной пациентки. Однако всеохватывающего фактора риска чрезмерного ответа яичников на стимуляцию суперовуляции на сегодняшний день не существует.

Наш способ прогнозирования не рассматривает каждый параметр изолированно, а подразумевает комплексный подход к пациентам. Мы не просто рассмотрели показатели, которые могут быть факторами риска развития СГЯ, а взглянули на них под другим углом, рассмотрели их в совокупности и определили их вклад в прогнозирование синдрома, в отличие от тех методов, которые предлагают рассматривать факторы риска по отдельности.

На основании предложенного способа составлена специальная компьютерная программа с интуитивно понятным каждому врачу интерфейсом, простая в применении, которая помогает клиницисту за считанные минуты составить индивидуальный прогноз для каждой конкретной пациентки. На рисунке 5 представлен внешний вид компьютерной программы.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что применение современных многомерных методов анализа позволило создать индивидуальный прогноз для оценки риска развития СГЯ в программах ЭКО для каждой конкретной пациентки. Чувствительность представленного способа составила 72,73 %, специфичность – 98,05 %, общая вероятность модели составила 95,97 %.

Использование индивидуального прогноза для оценки риска развития СГЯ в каждом конкретном лечебном цикле программы ЭКО поможет практикующему врачу своевременно предпринять меры по проведению профилактики синдрома гиперстимуляции, что, в свою очередь, приведет улучшению исходов ЭКО. А это и является основной задачей практического здравоохранения.

Заклучая вышеизложенное, стоит заметить, что в результате проделанной работы были определены дополнительные факторы риска развития СГЯ путем комплексной оценки особенностей анамнеза, клиничко-лабораторного обследования, данных параметров стимуляции овуляции при проведении

процедуры ЭКО, а также создан индивидуальный прогноз СГЯ, использование которого придет к повышению эффективности прогнозирования СГЯ. Так как ключом к предотвращению синдрома гиперстимуляции является своевременное выявление пациенток группы риска. А значит, цель работы достигнута полностью.

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			
Эндометрия на 12-16 день стимулированного цикла, мм			
Гонадотропины, день начала			
АЛТ, Ед/л			
Палочкоядерные нейтрофилы, %			
АСТ, Ед/л			
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$			
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			
Эндометрия на 9-10 день стимулированного цикла, мм			
Продолжительность менструаций, дней			
Результат:			
		Очистить	Вычислить

Рисунок 5 – Внешний вид компьютерной программы

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 из 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.

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 $264,89 \pm 53,51 \cdot 10^9$ /л ($289,10 \pm 78,78 \cdot 10^9$ /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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМГ – антимюллеров гормон

аГнРГ – антагонист гонадотропин–рилизинг гормона

антГнРГ – антагонист гонадотропин–рилизинг гормона

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АФС – антифосфолипидный синдром

АТкТПО - антитела к тиреопероксидазе

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки

ИЛ – интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела,

ИФР–1 – инсулиноподобный фактор роста 1

ЛДЯ – лапароскопический дриллинг яичников

МНО – международное нормализованное отношение

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – перенос эмбриона

рЛГ – рекомбинантный лютеинизирующий гормон

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГ – хорионический гонадотропин

ЧМГ – человеческие менопаузальные гонадотропины

ЭКГ – электрокардиография

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

VEGF – (англ. Vascular endothelial growth factor) сосудистый эндотелиальный фактор роста

TSHR – (англ. Thyroid Stimulating Hormone Receptor) рецептор тиреотропного гормона

Ht – гематокрит

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамян, Г.Р. Профилактика тромбозов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Р. Абрамян // Практическая медицина. – 2017. – № 7. – С. 143-146.
2. Аврукевич, Е.А. Трубно-перитонеальное бесплодие: диагностика и лечение / А.Е. Аврукевич // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 17-20.
3. Агаджанян, Э.С. Эффективность лапароскопического лазерного дреллинга яичников при синдроме поликистозных яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий / Э.С. Агаджанян, А.И. Ищенко, Е.А. Соснова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 73-79.
4. Алехина, А.Г. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени / А.Г. Алехина, Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 22-26.
5. Бесплодие. Лечение и профилактика бесплодия / А.Ю. Морозова, А.С. Щедрина, М.А. Митрофанова [и др.] // Авиценна. – 2019. – № 51. – С. 11-13.
6. Блесманович, А.Е. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы / А.Е. Блесманович, Ю.А. Петров, А.Г. Алехина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 33-37.
7. Вольфф, М. фон. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / М. фон Вольфф, П. Штуте. – Москва : МЕД-Пресс-Информ, 2017. – 511 с. – ISBN 978-5-00030-463-1.
8. Выбор триггера овуляции для оптимизации программ экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / С.М. Ипен, Н.Г. Мишиева, Б.А. Мартазанова [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 84-87.
9. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, И.А. Ведихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 84-90.

10. Гудкова, П.И. Синдром гиперстимуляции яичников и методы его прогнозирования / П.И. Гудкова, В.С. Даниленко // Наука России: цели и задачи : сборник науч. трудов по материалам XIII междунар. науч. конф., Екатеринбург, 10 февр. 2019 г. : в 4 ч. / Междунар. объединенная академия наук. – Екатеринбург, 2019. – Ч. 3. – С. 70-74.

11. Гюльмамедова, Ч.В. Уровень маркеров репродукции у женщин с бесплодием (по данным гормонального скрининга) / Ч.В. Гюльмамедова // Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, № 1 (57). – С. 77-83.

12. Давудова, А.Г. Значение оценки критериев недостаточности лютеиновой фазы у пациенток с эндокринными формами бесплодия / А.Г. Давудова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 24-30.

13. Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников : учеб.-метод. пособие / И.Е. Корнеева, С.Г. Перминова, А.В. Пырегов [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 80 с. – ISBN 978-5-9704-5123-6.

14. Доброхотова, Ю.Э. Гиперстимуляция яичников: современная тактика ведения пациенток / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 19-22.

15. Дубровина, С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор / С.О. Дубровина // Гинекология. – 2016. – № 5. – С. 14-19.

16. Егорова, Е.А. Синдром гиперстимуляции яичников (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Е.А. Егорова, А.П. Терентьева // Радиология – практика. – 2015. – № 3 (51). – С. 29-36.

17. Емельянова, Т.П. Репрезентация рисков применения вспомогательных репродуктивных технологий / Т.П. Емельянова, А.В. Мишарина, И.Е. Вопилова // Горизонты гуманитарного знания. – 2019. – № 4. – С. 63-80.

18. Ермоленко, К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста /

К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 10-15.

19. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению) : клинические рекомендации (протокол лечения) / А.Н. Абубакиров, Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева [и др.]. – Москва : Минздрав РФ, 2019. – 99 с.

20. Женское бесплодие : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов, Рос. ассоциация репродукции человека. – Москва : Минздрав РФ, 2021. – 81 с.

21. Женское бесплодие: традиционные методы лечения и экстракорпоральное оплодотворение у пациенток с эндокринными нарушениями / Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Е.А. Федорова, Л.Ю. Замаховская // Лечащий врач. – 2020. – № 3. – С. 37-42.

22. Жуковская, С.В. Влияние различных схем контролируемой овариальной стимуляции на особенности течения синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Известия Национальной академии наук Беларуси. Сер. Медицинских наук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 443-453.

23. Жуковская, С.В. Влияние соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов на наступление беременности и развитие синдрома гиперстимуляции яичников у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения / С.В. Жуковская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 592-596.

24. Жуковская, С.В. Выбор протокола контролируемой овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромом поликистозных яичников / С.В. Жуковская (мл.), С.В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 118-126.

25. Жуковская, С.В. Исследование системы гемостаза при развитии синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включенных в программы

вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская (мл.), Л.Ф. Можейко, С.В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 486-497.

26. Жуковская, С.В. Количество антральных фолликулов как прогностический маркер риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2019. – № 11 (302). – С. 76-78.

27. Жуковская, С.В. Оценка возраста и индекса массы тела в прогнозировании развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / С.В. Жуковская // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2 (34). – С. 14-17.

28. Жуковская, С.В. Оценка некоторых показателей функции щитовидной железы и их связь с развитием синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // Медицинский журнал. – 2019. – № 3 (69). – С. 54-58.

29. Жуковская, С.В. Современный взгляд на этиологию, патогенез и классификацию синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / С.В. Жуковская (мл.), С.В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 312-329.

30. Зарипова, Р.М. Особенности изменения системы гемостаза у пациенток при развитии синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах ЭКО / Р.М. Зарипова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты : XII всерос. (86-я Итоговая) студенческая науч. конф. СНО с междунар. участием : сборник материалов / Самарский гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; под ред. Г.П. Котельникова, В.А. Куркина. – Самара, 2018. – С. 150-151.

31. Значение определения эстрадиола и хорионического гонадотропина в протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста, угрожаемых по развитию синдрома гиперстимуляции яичников / Л.С. Целкович, О.В. Тюмина,

Е.И. Прибыткова, Т.С. Верховникова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ: Реабилитация, Врач и Здоровье». – 2017. – № 4 (28). – С. 89-95.

32. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников : клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 8-25.

33. Исупова, О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности / О.Г. Исупова // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 35-64.

34. Калинина, Е.А. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.А. Калинина, А.Е. Донников, И.В. Владимирова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 21-25.

35. Калинин, О.Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 55-61.

36. Карпова, В.М. Близость ценностных ориентаций супругов в брачной паре и факторы, ее определяющие / В.М. Карпова, Д.В. Марушкина // Социология. – 2019. – № 6. – С. 219-232.

37. Кириченкова, Е.А. Проблема бесплодия в браке и распространенность инфекций половых органов у больных бесплодием / Е.А. Кириченкова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы (Биомедсистемы-2019) : XXXII всерос. науч.-техн. конф. студентов, молодых ученых и специалистов, Рязань, 4-6 дек. 2019 г. : материалы конф. / Рязанский гос. радиотехн. ун-т им. В.Ф. Уткина ; под общ. ред. В.И. Жулева. – Рязань, 2019. – С. 425-427.

38. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий / Д.С. Рогозин, В.Н. Миронов, С.В. Сергийко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 60-67.

39. Коган, И.Ю. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО : руководство для врачей / И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Е.А. Лесик. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с. – ISBN 978-5-9704-4629-4.

40. Козленко, К.С. Осложнения программ вспомогательных репродуктивных технологий / К.С. Козленко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23797> (дата обращения: 25.06.2022).

41. Козырева, Е.В. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20811> (дата обращения: 25.06.2022).

42. Коннон, С.Р.Д. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его преодоления / С.Р.Д. Коннон, М.А. Союнов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3. – С. 105-112.

43. Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше? / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.Н. Костин // Доктор.Ру. – 2017. – № 9. – С. 69-73.

44. «Короткие» схемы овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 40 лет / Д.А. Кулешова, Н.Ю. Мелехова, Т.А. Густоварова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 88-92.

45. Кравцова, О.А. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО / О.А. Кравцова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ: Реабилитация, Врач и Здоровье». – 2017. – № 5 (29). – С. 55-61.

46. Краевая, Е.Е. Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров / Е.Е. Краевая, Я.А. Петросян, Н.И. Тапильская // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 270-276.

47. Куликов, А.В. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (клинические рекомендации) / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, И.Г. Портнов // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 73-76.
48. Механикова, А.А. Причины женского бесплодия / А.А. Механикова, Д.В. Калинова // Научные стремления : сборник науч. статей. – 2016. – № 20. – С. 79-80.
49. Мифтахова, А.В. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах ВРТ / А.В. Мифтахова, С.И. Семенченко // Научный медицинский вестник Югры. – 2017. – № 1 (11). – С. 20-21.
50. Молекулярно-генетические предикторы развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 56-63.
51. Монастырская, О.А. Индивидуализация оценки гормонального профиля пациенток с эндокринными формами бесплодия при подготовке к проведению ЭКО / О.А. Монастырская // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 110-115.
52. Муминова, М.С. Осложнения при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения / М.С. Муминова // Аллея науки. – 2018. – Т. 4, № 11 (27). – С. 276-279.
53. Неверова, Е.Н. Экстракорпоральное оплодотворение – эффективный метод лечения бесплодия / Е.Н. Неверова, Е.В. Николаева // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. 3, № 1 (9). – С. 23-25.
54. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста / Л.В. Адамян, В.О. Дементьева, В.Ю. Смольникова, А.В. Асатурова // Доктор.Ру. – 2019. – № 11. – С. 44-49.
55. Овариальный резерв у женщин с ожирением / О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 3. – С.69-75.

56. Оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения путем замены триггера овуляции / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, Л.А. Левков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 73-80.

57. Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников / Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова, Е.В. Фёдорова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина : сборник статей / под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – Самара, 2015. – С. 91-95.

58. Ответ яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий при трубном бесплодии / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 33-39.

59. Панина, К.А. Синдром гиперстимуляции яичников в амбулаторной практике врача акушера-гинеколога / К.А. Панина // LXXIV международные научные чтения (памяти А.Л. Чижевского) : сборник статей междунар. науч.-практ. конф., Москва, 12 мая 2020 г. / Европейский фонд инновационного развития ; отв. ред. А.А. Сукиасян. – Москва, 2020. – С. 113-115.

60. Петров, Ю.А. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Ю.А. Петров, А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович // Главный врач Юга России. – 2019. – № 2 (66). – С. 41-44.

61. Практические подходы к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников / О.Л. Тишкевич, С.М. Волоханович, А.Е. Станулевич, Ю.В. Черноморец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 240-250.

62. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Л.Н. Щербакова, Н.В. Иванова, А.Е. Бугеренко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 28-31.

63. Радзинский, В.Е. Преграavidарная подготовка необходима, но именно «пре», а не «пост» : интервью / В.Е. Радзинский ; подгот. И. Широкова // Ремедиум. – 2020. – № 1-3. – С. 36-37.

64. Радзинский, В.Е. Регулирование рождаемости – сложнейшая мировая проблема : интервью / В.Е. Радзинский ; беседовала И. Широкова // Ремедиум. – 2018. – № 5. – С. 51-53.

65. Результативность протоколов ЭКО/ИКСИ у женщин с субклиническим гипотиреозом и носительством антител к щитовидной железе / Г.Х. Сафарян, А.М. Гзгзян, Л.Х. Джемлиханова, Д.А. Ниаури // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 4. – С. 83-94.

66. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 28-36.

67. Романенко, В.А. Осложнения ЭКО : синдром гиперстимуляции яичников / В.А. Романенко, М.А. Теплякова // Молодой ученый. – 2017. – № 14-2 (148). – С. 39-41.

68. Рыбина, А.Н. Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и Казахстане / А.Н. Рыбина, С.Ш. Исенова, В.Н. Локшин // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 17-22.

69. Синдром гиперстимуляции яичников / Л.В. Беликова, Е.А. Горохов, И.А. Реймер [и др.] // Colloquium-journal. – 2019. – № 21-1 (45). – С. 38-40.

70. Синдром гиперстимуляции яичников : современные аспекты тактики ведения (лекция для врачей-курсантов) / В.К. Чайка, В.В. Луцик, М.В. Попова [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 104-110.

71. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов, Рос. ассоциация репродукции человека, Ассоциация

акушерских анестезиологов-реаниматологов [и др.]. – Москва : Минздрав РФ, 2018. – 56 с.

72. Скриганюк, А.А. Антимюллеров гормон / А.А. Скриганюк, А.Н. Харламова // *Universum: медицина и фармакология*. – 2019. – № 1 (56). – С. 16-18.

73. Содержание ангиогенных факторов и интерлейкина-8 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников при замене триггера овуляции / Б.А. Мартазанова, В.В. Вторушина, С.М. Ипен [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 1. – С. 58-65.

74. Спонтанная форма синдрома гиперстимуляции яичников / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 166-170.

75. Способ лечения больных с тяжелыми формами синдрома гиперстимуляции яичников : патент № 2603319 Рос. Федерация : МПК А61В 17/42(2006.01), А61К 35/16(2015.01), А61М 1/38(2006.01), А61Р 43/00(2006.01) / В.В. Востриков, Т.Н. Индюшкина ; патентообладатель ГБОУ ВПО «Алтайский гос. мед. ун-т» М-ва здравоохранения РФ. – № 2015138511/14 ; заявл. 09.09.2015 ; опубл. 27.11.2016, Бюл. № 33. – 11 с.

76. Способ прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников при применении вспомогательных репродуктивных технологий : патент № 2612839 Рос. Федерация : МПК А16В 5/100 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01)/ Н.В. Башмакова, О.С. Дубровина, Т.В. Лисовская, А.В. Резайкин ; патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. – №2015144464 ; заявл. 15.10.2015 ; опубл. 13.03.2017, Бюл. №8. – 7с.

77. Стимуляция функции яичников при бесплодии на фоне хронической ановуляции / Н.В. Сумина, Е.П. Шатунова, Г.А. Михайлова [и др.] // *Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, 19 нояб. 2015 г. /*

Самарский гос. мед. ун-т, Самарская обл. клиническая больница им. В.Д. Середавина ; под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – Москва, 2015. – С. 360-364.

78. Стрельченко, Д.А. Предикторы синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 19-26.

79. Стулёва, Н.С. Отсроченный случай тромбоза венозных синусов мозга после программы экстракорпорального оплодотворения у женщины с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией / Н.С. Стулёва // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 70-74.

80. Сухонослова, Е.Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Сухонослова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 128-133.

81. Сыркашева, А.Г. Применение комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона / лютеинизирующего гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А.Г. Сыркашева, Э.О. Ибрагимова // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 74-78.

82. Тапильская, Н.И. Эффективность применения гонадотропина фоллитроп для стимуляции яичников в протоколах контролируемой индукции овуляции / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Ю.В. Буценко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 81-86.

83. Характеристика основных причинных факторов развития бесплодия / С.Б. Радынова, М.С. Лодырева, А.Г. Кеняйкина, К.А. Горбунова // Colloquium-journal. – 2019. – № 10-3 (34). – С. 47-49.

84. Ципоренко, С.Ю. Изучение влияния глутоксима на продукцию цитокинов семейства интерлейкин-12 (il-12, il-23, il-27, il-35) в сперме и сыворотке мужчин больных на малосимптомные формы хронической урогенитальной инфекции / С.Ю. Ципоренко // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – 2018. – № 1-1 (29). – С. 25-29.

85. Цыганова, А.О. Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников / А.О. Цыганова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты : IX всерос. итоговая студенческая науч. конф., посвящ. 85-летию клиник СамГМУ, Самара, 8 апр. 2015 г. : сборник материалов / Самарский гос. мед. ун-т ; под ред. Г.П. Котельникова, В.А. Куркина. – Самара, 2015. – С. 236.

86. Шаргородская, А.В. Цервициты, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: прогнозирование и выбор тактики ведения пациенток / А.В. Шаргородская, Т.Н. Бебнева // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 143-147.

87. Экстракорпоральное оплодотворение у женщин с бесплодием и патологией щитовидной железы / К.В. Краснопольская, Ф.Ф. Бурумкулова, Е.А. Соколова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 46-52.

88. Эффективность применения комбинированных оральных контрацептивов, эстрадиола валерата и антагониста гонадотропинрилизинг гормона с целью программирования циклов ЭКО / М.В. Мартынова, Н.Г. Мишиева, Л.А. Левков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 46-52.

89. Юсубова, В.Р. Лапароскопический дреллинг яичников: «за» и «против» / В.Р. Юсубова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 68-72.

90. Яковлева (Ивашова), О.Н. Воспалительные заболевания как фактор развития женского бесплодия / О.Н. Яковлева (Ивашова), О.П. Лебедева, С.П. Пахомов // Перспективы развития науки и образования : сборник науч. трудов по материалам междунар. науч.-практ. конф., Москва, 30 дек. 2014 г. : в 8 ч. / ООО «АР-Консалт». – Люберцы, 2015. – С. 59-61.

91. A decision-making algorithm for performing or cancelling embryo transfer in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome after triggering final oocyte maturation with hCG / G.T. Lainas, T.G. Lainas, I.A. Sfontouris [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoaa013 // Hum. Reprod. Open. – 2020. – Vol. 2020, № 3. – Art.

hoaa013. – URL: <https://academic.oup.com/hropen/article/2020/3/hoaa013/5848712> (date of the application: 26.06.2022).

92. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos / E. Labarta, E. Bosch, A. Mercader [et al.]. – DOI: 10.1155/2017/5637923 // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – Art. 5637923. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/5637923/> (date of the application: 26.06.2022).

93. A proteomic analysis identifies candidate early biomarkers to predict ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients / L. Wu, Y. Sun, J. Wan [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 272-280.

94. A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF / J. Friis Petersen, E. Løkkegaard, L.F. Andersen [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoz003 // *Hum. Reprod. Open.* – 2019. – Vol. 2019, № 1. – Art. hoz003. – URL: <https://academic.oup.com/hropen/article/2019/1/hoz003/5365630> (date of the application: 26.06.2022).

95. A retrospective study of letrozole treatment prior to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization at risk of ovarian hyperstimulation syndrome / Y. Chen, T. Yang, C. Hao, J. Zhao // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 4248-4253.

96. A unique view on male infertility around the globe / A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada, M.R. Chyatte. – DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1 // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – Art. 37. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0032-1> (date of the application: 26.06.2022).

97. Anti-müllerian hormone for the prediction of ovarian response in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF / J. Huang, J. Lin, H. Gao [et al.]. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00325 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 325. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00325/full> (date of the application: 26.06.2022).

98. Association of metformin with pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / Y. Wu, M. Tu, Y. Huang [et al.]. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11995 // JAMA Netw. Open. – 2020. – Vol. 3, № 8. – Art. e2011995. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768941> (date of the application: 26.06.2022).
99. Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome / L. Wang, H. Li, J. Ai [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 1925-1938.
100. Banker, M. Revisiting ovarian hyper stimulation syndrome: towards OHSS free clinic / M. Banker, J.A. Garcia-Velasco // J. Hum. Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 13-17.
101. Cabar, F.R. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy / F.R. Cabar // Einstein (Sao Paulo). – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 231-234.
102. Can you ever collect too many oocytes? / R. Briggs, G. Kovacs, V. MacLachlan [et al.] // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 81-87.
103. Casper, R.F. Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering / R.F. Casper // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 867-869.
104. Casper, R.F. Reducing the risk of OHSS by GnRH agonist triggering / R.F. Casper // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 12. – P. 4396-4398.
105. Chappell, N. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist post-ovulation trigger in ovarian hyperstimulation syndrome / N. Chappell, W.E. Gibbons // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 57-62.
106. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment / A. Abbara, R. Islam, S.A. Clarke [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2018. – Vol. 88, № 6. – P. 920-927.
107. Combined GnRH-agonist and human chorionic gonadotropin trigger improves ICSI cycle outcomes in patients with history of poor fertilization / R.T. Elias, N. Pereira, L. Artusa [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 781-788.

108. Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94, № 10. – P. 1056-1063.

109. Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients / M. Stimpfel, E. Vrtacnik-Bokal, B. Pozlep, I. Virant-Klun. – DOI: 10.1155/2015/385049 // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 385049. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/385049/> (date of the application: 26.06.2022).

110. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome / C. Boothroyd, S. Karia, N. Andreadis [et al.] // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 55, № 6. – P. 523-534.

111. Critical ovarian hyperstimulation syndrome and management / S. Sharma, P.L. Gautam, T. Singh [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2016. – Vol. 66, № 2. – P. 131-133.

112. Dejana, E. The molecular basis of endothelial cell plasticity / E. Dejana, K.K. Hirschi, M. Simons. – DOI: 10.1038/ncomms14361 // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – Art. 14361. – URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms14361> (date of the application: 26.06.2022).

113. Different anti-Müllerian hormone (AMH) levels respond to distinct ovarian stimulation methods in assisted reproductive technology (ART): clues to better ART outcomes / R. Ishii, N. Tachibana, R. Okawa [et al.] // *Reprod. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 263-272.

114. Differential response of AMH to GnRH agonist among individuals: the effect on ovarian stimulation outcomes / J. Cai, L. Liu, J. Zheng [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 467-473.

115. Does daily co-administration of letrozole and gonadotropins during ovarian stimulation improve IVF outcome? / J. Haas, R. Bassil, J. Meriano [et al.]. – DOI: 10.1186/s12958-017-0288-8 // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15, № 1. –

Art. 70. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-017-0288-8> (date of the application: 26.06.2022).

116. Does double dose of recombinant human chorionic gonadotropin for final follicular maturation in in vitro fertilization cycles improve oocyte quality: a prospective randomized study / N. Singh, B. Girish, N. Malhotra [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 12, № 4. – P. 310-315.

117. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome / H. Tang, S. Mourad, S.D. Zhai, R.J. Hart. – DOI: 10.1002/14651858.CD008605.pub3 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – Art. CD008605. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008605.pub3/full> (date of the application: 26.06.2022).

118. Early onset ovarian hyperstimulation syndrome despite use of segmentation approach and ovarian hyperstimulation syndrome prophylaxis / N. Mahajan, S. Gupta, S. Sharma [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 234-238.

119. Effect of GnRHa ovulation trigger dose on follicular fluid characteristics and granulosa cell gene expression profiles / T.N.L. Vuong, M.T. Ho, T.Q. Ha [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 471-478.

120. Effect of laparoscopic ovarian drilling on outcomes of in vitro fertilization in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome / M. Eftekhar, R. Deghani Firoozabadi, P. Khani [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 42-47.

121. Effectiveness and safety of follitropin alfa (Ovaleap®) for ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol in real-world clinical practice: a multicenter, prospective, open, non-interventional assisted reproductive technology study / P. Sydow, N. Gmeinwieser, K. Pribbernow [et al.]. – DOI: 10.1186/s12958-020-00610-2 // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – Art. 54. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12958-020-00610-2.pdf> (date of the application: 25.06.2022).

122. El Tokhy, O. An update on the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. / O. El Tokhy, J. Kopeika, T. El-Toukhy // *Womens Health (Lond)*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 496-503.

123. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI / The European Society of Human Reproduction and Embryology, The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation ; E. Bosch, S. Broer, G. Griesinger [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoaa009 // *Hum. Reprod. Open*. – 2020. – Vol. 2020, № 2. – Art. hoaa009. – URL: <https://academic.oup.com/hropen/article/2020/2/hoaa009/5827574?login=false> (date of the application 25.06.2022).

124. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility / M.F. Costello, M.L. Misso, A. Balen [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoy021 // *Hum. Reprod. Open*. – 2019. – Vol. 2019, № 1. – Art. hoy021. – URL: <https://academic.oup.com/hropen/article/2019/1/hoy021/5272742> (date of the application 25.06.2022).

125. Failla, C.M. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 / C.M. Failla, M. Carbo, V. Morea. – DOI: 10.3390/ijms19051306 // *Int. J. Mol. Sci*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – Art. 1306. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/5/1306/htm> (date of the application 25.06.2022).

126. Fatemi, H.M. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger / H.M. Fatemi, J. Garcia-Velasco // *Fertil. Steril*. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 870-873.

127. Final follicular maturation by administration of GnRH agonist plus HCG versus HCG in normal responders in ART cycles: an RCT / M. Eftekhar, M.F. Mojtahedi, S. Miraj, M. Omid // *Int. J. Reprod. Biomed*. – 2017. – Vol. 15, № 7. – P. 429-434.

128. GnRH agonist for final oocyte maturation in GnRH antagonist co-treated IVF/ICSI treatment cycles: systematic review and meta-analysis / M.A. Youssef,

H.I. Abdelmoty, M.A. Ahmed, M. Elmohamady // J. Adv. Res. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 341-349.

129. GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone / K.E. O'Neill, S. Senapati, I. Maina [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2016. – Vol. 33, № 9. – P. 1175-1184.

130. GnRH antagonist rescue protocol combined with cabergoline versus cabergoline alone in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized controlled trial / U.M. Fouda, A.M. Sayed, H.S. Elshaer [et al.]. – DOI: 10.1186/s13048-016-0237-8 // J. Ovarian. Res. – 2016. – Vol. 9, № 1. – Art. 29. – URL: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-016-0237-8> (date of the application: 25.06.2022).

131. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology / H.G. Al-Inany, M.A. Youssef, R.O. Ayeleke [et al.]. – DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub4 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 4, № 4. – Art. CD001750. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001750.pub4/full> (date of the application: 25.06.2022).

132. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case serie / D. Lee, S.J. Kim, Y.H. Hong [et al.] // Obstet. Gynecol. Sci. – 2017. – Vol. 60, № 5. – P. 449-454.

133. Haahr, T. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update / T. Haahr, S.C. Esteves, P. Humaidan. – DOI: 10.1186/s12958-018-0342-1 // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16, № 1. – Art. 20. – URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-018-0342-1> (date of the application: 25.06.2022).

134. Hamdine O., Eijkemans M.J.C., Lentjes E.W.G. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Mullerian hormone / O. Hamdine et al. // Human Reproduction. - 2015. - T. 30. - №. 1. - C. 170-178.

135. In vitro fertilization, levels of pro-inflammatory factors and lipid peroxidation / F. Yildizfer, O. Donma, M. Yen [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 277-284.

136. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) / S.F. Lensen, J. Wilkinson, J.A. Leijdekkers [et al.]. – DOI: 10.1002/14651858.CD012693.pub2. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 2, № 2. – Art. CD012693. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012693.pub2/full> (date of the application: 25.06.2022).

137. Ironside, E.C. Ovarian hyperstimulation syndrome, the master of disguise? / E.C. Ironside, A.J. Hotchen. – DOI: 10.1155/2015/510815 // *Case Rep. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 510815. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/criem/2015/510815/> (date of the application: 25.06.2022).

138. Is it possible to prevent ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and modified luteal support in patients with polycystic ovarian morphology? / A.S. Gurbuz, R. Deveer, M. Kucuk [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 396-401.

139. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and cost analysis / K.C. Wormer, A.A. Jangda, F.A. El Sayed [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 224. – P. 117-124.

140. Kovač, V. Causes of massive vulvar edema in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report and literature review / V. Kovač, M. Reljič, T. Bizjak // *Am. J. Case Rep.* – 2019. – Vol. 20. – P. 238-241.

141. Luteal coasting and individualization of human chorionic gonadotropin dose after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering for final oocyte maturation: a retrospective proof-of-concept study / B. Lawrenz, S. Samir, N. Garrido [et al.]. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00033 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 33. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00033/full> (date of the application: 25.06.2022).

142. Moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective multivariate logistic regression analysis in Chinese patients / T. Ma, Y. Niu, B. Wei [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 85-90.

143. Mourad, S. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews / S. Mourad, J. Brown, C. Farquhar. – DOI: 10.1002/14651858.CD012103.pub2 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – Art. CD012103. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012103.pub2/full> (date of the application: 25.06.2022).

144. Nelson, S.M. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials / S.M. Nelson, B.M. Klein, J.C. Arce // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 923-930e1.

145. New perspectives on criteria for the determination of HCG trigger timing in GnRH antagonist cycles / X. Hu, Y. Luo, K. Huang [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003691 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 20. – Art. e3691. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/05170/New_Perspectives_on_Criteria_for_the_Determination.40.aspx (date of the application: 25.06.2022).

146. New twists in ovarian stimulation and their practical implications / P. Pirtea, D. de Ziegler, M. Poulain, J.M. Ayoubi. – DOI: 10.3389/fmed.2019.00197 // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 6. – Art. 197. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00197/full> (date of the application: 25.06.2022).

147. Oliveira, J.B. The ovarian response prediction index (ORPI) as a clinical internal quality control to prevent ovarian hyperstimulation syndrome / J.B. Oliveira, J.G. Franco Jr. // *JBRA Assist. Reprod.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 91-92.

148. Oocyte in vitro maturation: a systematic review. / Ş. Hatırnaz, B. Ata, E.S. Hatırnaz [et al.] // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 112-125.

149. Orvieto, R. Triggering final follicular maturation-hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? / R. Orvieto // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 1415-1416.

150. Osaikhuwumwan, J.A. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy: a potential for missed-diagnosis / J.A. Osaikhuwumwan, A.P. Osemwenkha // *Niger Med. J.* – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 74-76.

151. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate / E. Debras, H. Fernandez, M.E. Neveu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100093 // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* – 2019. – Vol. 4. – Art. 100093. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590161319301267?via%3Dihub> (date of the application: 25.06.2022).

152. Ovarian hyperstimulation caused by gonadotroph pituitary adenoma--review / J. Halupczok, A. Kluba-Szyska, B. Bidzińska-Speichert, B. Knychalski // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 695-703.

153. Ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and «freeze-all»: in-depth analysis of genetic predisposition / S. Santos-Ribeiro, N.P. Polyzos, K. Stouffs [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 1063-1068.

154. Ovarian hyperstimulation syndrome on the acute medical unit: a problem-based review / R. Carter, K. Petrie, A. Sadighi, H. Skene // *Acute Med.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 21-27.

155. Ovarian hyperstimulation syndrome presenting with isolated unilateral right-side hydrothorax: a report of two cases and systematic review of the literature / S. Mümüşoğlu, A. Tanaçan, V. Turan, G. Bozdağ // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 65-72.

156. Ovarian hyperstimulation syndrome: a narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management / B. Namavar Jahromi, M.E. Parsanezhad, Z. Shomali [et al.] // *Iran. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 248-260.

157. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians / D. Timmons, T. Montrief, A. Koyfman, B. Long // *Am. J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 1577-1584.

158. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention / C.O. Nastri, D.M. Teixeira, R.M. Moroni [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 377-393.

159. Ovarian response prediction in controlled ovarian stimulation for IVF using anti-Müllerian hormone in Chinese women: a retrospective cohort study / H. Zheng, S. Chen, H. Du [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000006495 // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 13. – Art. e6495. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/03310/Ovarian_response_prediction_in_controlled_ovarian.43.aspx (date of the application: 25.06.2022).

160. Ovulation induction for the general gynecologist / S.R. Lindheim, T.L. Glenn, M.C. Smith, P. Gagneux // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2018. – Vol. 68, № 4. – P. 242-252.

161. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and network meta-analysis / J.L. Guo, D.D. Zhang, Y. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1038/srep19093 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. 19093. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707491/pdf/srep19093.pdf> (date of the application: 25.06.2022).

162. Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization using estradiol levels, collected ova, and number of follicles / I. Madrazo, M.F. Vélez, J.J. Hidalgo [et al.]. – DOI: 10.1177/0300060520945551 // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48, № 8. – Art. 300060520945551. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300060520945551> (date of the application: 25.06.2022).

163. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model / M. Ashrafi, A. Bahmanabadi, M.R. Akhond [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 292, № 5. – P. 1145-1152.

164. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 1634-1647.

165. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? / S. Palomba, S. Santagni, G.B. La Sala. – DOI: 10.1186/s13048-015-0205-8 // *J. Ovarian. Res.* – 2015. – Vol. 8. – Art. 77. – URL: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13048-015-0205-8.pdf> (date of the application: 25.06.2022).

166. Rastin, Z. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with normal singleton fetus: a case report / Z. Rastin, N. Ghomian, M. Khadem-Rezaiyan // *Iran. J. Nurs Midwifery Res.* – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 310-312.

167. Reduced intellectual ability in offspring of ovarian hyperstimulation syndrome: a cohort study / G.-F. Xu, Ch.-L. Zhou, Y.-M. Xiong [et al.] // *eBioMedicine.* – 2017. – Vol. 20. – P. 263-267.

168. Reducing the trigger dose of recombinant hCG in high-responder patients attending an assisted reproductive technology program: an observational study / G.M. Tiboni, E.C. Colangelo, A. Ponzano // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1691-1694.

169. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles / M. Toftager, J. Bogstad, T. Bryndorf [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1253-1264.

170. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: Can we eliminate it through a multipronged approach? / N. Naredi, S.K. Singh, P. Lele, N Nagraj // *Med. J. Armed. Forces India.* – 2018. – Vol. 74, № 1. – P. 44-50.

171. Siddall, E. Capillary leak syndrome : etiologies, pathophysiology, and management / E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92, № 1. – P. 37-46.

172. Sighinolfi, G. How to personalize ovarian stimulation in clinical practice / G. Sighinolfi, V. Grisendi, A. La Marca // *J. Turk. Ger. Gynecol Assoc.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 148-153.

173. Smith, V. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a review / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven. – DOI: 10.1155/ 2015/514159 // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 514159. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446511/pdf/OGI2015-514159.pdf> (date of the application: 25.06.2022).

174. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome – understanding the dilemma / A.K. Dey, A. Dubey, K. Mittal, S. Kale // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31, № 8. – P. 587-589.

175. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a young female subject with a lingual thyroid and primary hypothyroidism / S.J. Kim, J.H. Yoon, H.K. Kim, H.C. Kang // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 559-562.

176. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome with FSH receptor gene mutation: two rare case reports / E.P. Topdagi Yilmaz, O.E. Yapca, Y.E. Topdagi [et al.]. – DOI: 10.1155/2018/9294650 // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. 9294650. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205315/pdf/CRIOG2018-9294650.pdf> (date of the application: 25.06.2022).

177. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome: report of two cases / J. Gui, J. Zhang, W.M. Xu, L. Ming // *World J. Clin. Cases.* – 2019. – Vol. 7, № 24. – P. 4384-4390.

178. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles / E. Borges Jr., D.P. Braga, A.S. Setti [et al.] // *JBRA Assist. Reprod.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 8-12.

179. The impact of unilateral salpingectomy on antral follicle count and ovarian response in ICSI cycles: comparison of contralateral side / B. Demir, G. Bozdog, O. Sengul [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, № 9. – P. 741-744.

180. The management of ovarian hyperstimulation syndrome (Green-top Guideline No. 5, February 2016) / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – London, 2016. – 22 p.

181. The role of high follicular levels of angiotensin II and vascular endothelial growth factor in anticipating the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients with prophylactic cabergoline therapy undergoing an in vitro fertilization procedure / M. Surcel, C. Zlatescu-Marton, R. Micu [et al.] // Acta Endocrinol. (Buchar). – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 30-36.

182. Youssef, M.A. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / M.A. Youssef, S. Mourad. – DOI: 10.1002/14651858.CD001302.pub3 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 8. – Art. CD001302. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577848/> (date of the application 25.06.2022).