

Статья поступила в редакцию 26.07.2021 г.

Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С.
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
г. Белгород, Россия

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – тяжелое ятрогенное осложнение, которое нередко может сопровождаться грозными осложнениями, а иногда может привести даже к гибели пациентки. Несмотря на это, среди случаев СГЯ во время стимуляции овуляции часто преобладают его легкие формы. К сожалению, в настоящее время нет доступных способов прогнозирования синдрома. В данной статье представлен разработанный нами метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников.

Цель исследования – разработать способ индивидуального прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников, основываясь на социально-биологических данных, данных клинико-лабораторного обследования и данных, полученных при ультразвуковом исследовании органов малого таза до начала вступления в протокол ЭКО и во время стимуляции овуляции.

Материалы и методы. Проведен анализ 671 лечебного цикла по программе ЭКО, среди которых 56 циклов осложнились синдромом гиперстимулированных яичников.

Результаты и обсуждение. Выделены наиболее значимые факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, которые рассмотрены в совокупном взаимодействии друг с другом и предложен способ прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников.

Вывод. В результате проведенной работы нами предложен способ индивидуального прогнозирования СГЯ с вероятностью 93,3 %.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение; бесплодие; синдром гиперстимуляции яичников; беременность

Matrosova A.V., Pachomov S.P., Matrosov A.Y., Shokirova Y.G., Ystuzhina A.S.
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

METHOD FOR PREDICTING OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic syndrome, which may, infrequently, become severe and even fatal. Although the milder form is more common, particularly among patients undergoing gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology, the severe form is rare.

Unfortunately, there is currently no available way to predict this syndrome. This article aims develop a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome.

The aim of the study is to develop a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome, based on socio-biological data, clinical and laboratory examination data and data obtained during ultrasound examination of the pelvic organs before entering the IVF protocol and during ovulation stimulation.

Materials and methods. An analysis of 671 treatment cycles under the IVF program was carried out, among which 56 cycles were complicated by hyperstimulated ovarian syndrome.

Results and its discussion. The aim of this study was to evaluate risk factors for development ovarian hyperstimulation syndrome, which we considered in the aggregate with each other. Based on this, a method for individual prediction of the syndrome has been developed.

Conclusions. We have developed a method for individual prediction of ovarian hyperstimulation syndrome with a sensitivity 93.9 %.

Key words: in vitro fertilization, infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, pregnancy

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является ятрогенным и наиболее тяжелым осложнением контролируемой овариальной индукции, проводимой в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. В настоящее время нет единого подхода к прогнозированию синдрома гиперстимуляции яичников, все представленные способы носят обобщающий характер и не имеют в своей основе индивидуального подхода [5].

Патофизиология синдрома на сегодняшний день до конца не изучена. Основной патогенетической

особенностью является феномен увеличения проницаемости капилляров с потерей жидкости. Стимуляция яичников гонадотропинами приводит к формированию большого пула фолликулов и высоким концентрациям эстрадиола в сыворотке крови. Считается, что ключевую роль в развитии СГЯ играет введение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для запуска финального созревания фолликулов и овуляции [2]. Повышение уровня ХГЧ приводит к сверхэкспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в яичниках, который в

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2021-3-82-85

Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С. Метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 82-85.

свою очередь ведет к увеличению сосудистой проницаемости и обуславливает всё многообразие клинической картины [3].

Синдром гиперстимуляции яичников может приводить к таким жизнеугрожающим состояниям, как перекрут яичника и тромбоэмболические осложнения [6].

Современные авторы выделяют следующие факторы риска: СГЯ в анамнезе, возраст пациентки, индекс массы тела (ИМТ), эндокринопатии (синдром поликистозных яичников), уровень антимюллерова гормона $> 3,6$ нг/мл, большое число фолликулов в процессе стимуляции овуляции > 15 , диаметром > 12 мм [1], высокий уровень эстрадиола крови > 3500 пг/мл. К факторам риска также относится наступление беременности, что является не только самостоятельным фактором риска, но и может быть причиной, которая обуславливает тяжесть и длительность течения синдрома по причине эндогенного синтеза ХГЧ.

Проблема синдрома гиперстимуляции яичников является до конца не решенной. Основным ключом к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников является определение потенциального риска для каждого конкретного пациента, формирование групп высокого риска по возникновению данного осложнения с последующим планированием стратегии проведения овариальной стимуляции, нивелируя полученный риск.

Цель исследования – разработать способ индивидуального прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников, основываясь на социально-биологических данных, данных клинико-лабораторного обследования и данных, полученных при ультразвуковом исследовании органов малого таза до начала вступления в протокол ЭКО и во время стимуляции овуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования нами был проанализирован 671 цикл в программе ЭКО за период 2008-2018 гг. Все пациентки были разделены на 2 группы. Группа 1 ($N = 56$) включала женщин, у которых в ходе процедуры ЭКО возник СГЯ. Группа 2 ($N = 615$) состояла из женщин, которые не имели данного осложнения при проведении процедуры ЭКО. Исследование проводилось в отделении ВРТ на базе ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной задачей нашей работы стала разработка индивидуального прогноза для женщин на основании анамнестических, социально-биологических и клинико-лабораторных данных. На начальном этапе мы провели обработку полученных результатов с применением программы статистического анализа Microsoft Excel. Все значения представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение данных в исследуемой группе; m – ошибка средней). Достоверность

различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, для малых и неоднородных групп – по U-критерию Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий средних показателей использовали t-тест Стьюдента для попарно связанных вариантов с помощью таблиц сопряженности 2×2 . При $p < 0,05$ различия между группами рассматривали как статистически достоверные.

Далее мы провели сравнительный анализ нескольких сочетающихся факторов риска у пациенток с помощью многомерного анализа и построения матриц множественных корреляций. Построенные матрицы множественных корреляций сравнивались с помощью линейной дискриминантной функции. В таблице представлены информативные признаки, отобранные в результате дискриминантного анализа по выраженности критерия Фишера (F-критерий), превышающего уровень достоверности (2,0) и р-уровню. Также в таблице приведены коэффициенты этих признаков для возможного отнесения исследуемых женщин в одну или другую группу, метод дискриминантного анализа парных выборок женщин с развитием СГЯ и без него.

В таблице представлены коэффициенты признаков, которые необходимы для того, чтобы подставить их в дискриминантное уравнение, которое имеет вид:

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

где:

a – это коэффициент из таблицы,

x – значение признака у конкретной женщины,

C – константа.

При решении представленного уравнения, применяя коэффициенты для групп с СГЯ и без него, мы получим два значения Y (для каждой группы). Если полученное значение Y в группе с синдромом будет выше, чем в группе контроля, это означает, что у конкретной женщины есть риск развития синдрома, если меньше – риска нет. Общая вероятность представленной модели составила 95,97 %.

Следующим этапом нашей работы стала оценка эффективности представленного метода индивидуального прогноза СГЯ. Мы провели ретроспективное исследование данных женщин, пациенток отделения ВРТ БОКБ имени Святителя Иоасафа на этапе подготовки и проведения процедуры ЭКО, подставили полученные данные в уравнение, и оказалось, что по данным нашего расчета высокий риск СГЯ имели 15 пациенток, а у 14 из них имел место СГЯ в процессе овариальной индукции. Таким образом, вероятность представленной нами модели оказалась 93,3 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возникновение СГЯ во время проведения овариальной стимуляции в программах ВРТ может осложнять течение беременности и приводить к жизне-

Таблица. Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа женщин с СГЯ и женщин из группы контроля.
Table. Params and their coefficients of discriminant comparative analysis of women with OHSS and women from the control group.

	F- критерий	p-уровень	Контроль	СГЯ
N=670	(1,654)		p=0,91791	p=0,08209
Количество отобранных ооцитов	105,54	0,00	0,08	0,47
Количество фолликулов в левом яичнике на 6 день менструального цикла	36,20	0,00	-0,27	0,66
Количество фолликулов в правом яичнике на 16 день менструального цикла	30,94	0,00	0,30	0,91
Длительность менструального цикла, дней	14,69	0,00	0,27	0,36
Эндометрий на 16 день менструального цикла, мм	16,01	0,00	0,60	1,18
Гонадотропины, день начала	11,28	0,00	0,16	0,04
АЛТ, Ед/л	16,56	0,00	0,33	0,12
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12,57	0,00	3,90	5,01
АСТ, Ед/л	6,00	0,01	1,00	1,13
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,99	0,01	0,00	0,00
Количество фолликулов в левом яичнике на 10 день менструального цикла	6,20	0,01	0,27	-0,01
Количество фолликулов в левом яичнике на 16 день менструального цикла	6,14	0,01	1,17	1,61
Диаметр фолликулов в левом яичнике на 16 день менструального цикла	4,30	0,04	2,58	2,75
Эндометрий на 10 день менструального цикла, мм	3,01	0,08	1,60	1,33
Продолжительность менструаций, дней	1,52	0,22	3,71	3,93
Constant			-59,23	-83,20

Примечание: F (15,654)=51,618 p<0,0000

грожающим состояниям со стороны женщины. Проблема прогнозирования СГЯ является до конца не решенной. Среди предложенных методов прогнозирования стоит отметить способ, который основан на определении полиморфизма генов VEGFA и TSHR, предложенный Стрельченко Д.А. с соавт. [4]. Наш метод, в отличие от вышеописанного, имеет ряд преимуществ. Во-первых, очевидная экономическая выгода: не нужно сдавать дополнительные анализы, все данные получены из результатов стандартного обследования, предусмотренного приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н (ред. от 01.02.2018) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013 № 27010) перед процедурой ЭКО. Во-вторых, экономия времени практикующего врача: нами ведутся работы совместно с программистами для составления про-

стой и понятной для каждого врача программы, которая за короткое время составит прогноз для конкретной пациентки. В-третьих, наш способ имеет комплексный подход, так как мы рассматриваем каждый показатель не по-отдельности, а во взаимодействии показателей друг с другом.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы нами предложен способ индивидуального прогнозирования СГЯ с вероятностью 93,3 %.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Alekhina AG, Petrov YuA, Blesmanovich AE. Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of our time. *Health & Education millennium. Series Medicine*. 2018; 20(4): 22-26. Russia (Алехина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени //Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 4. С. 22-26.)
2. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Ovarian hyperstimulation: modern tactics of managing patients. *Gynecology*. 2017; 19(2): 19-22. Russia (Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Гиперстимуляция яичников: современная тактика ведения пациенток //Гинекология. 2017. Т. 19, № 2. С. 19-22.)
3. Petrov YuA, Alekhina AG, Blesmanovich AE. Ovarian hyperstimulation syndrome in the program of the extracorporeal fertilization. *Chief physician of the South of Russia*. 2019; 2(66): 41-44. Russia (Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е.

- Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения //Главный врач Юга России. 2019. № 2(66). С. 41-44.)
4. Strelchenko DA. Prediction of the development and features of the clinical course of ovarian hyperstimulation syndrome in the in vitro fertilization program based on the study of molecular genetic markers: autoref. dis. ... cand. med. sciences. M., 2017. 25 p. Russia (Стрельченко Д.А. Прогнозирование развития и особенностей клинического течения синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения на основании изучения молекулярногенетических маркеров: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 25 с.)
 5. Scherbakova LN, Ivanova NV, Bugerenko AE, Panina OB. The prevention of development of syndrome of hyperstimulation of ovary in program of extra-corporeal fertilization. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2015; 21(1): 28-31. Russia (Щербакова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е., Панина О.Б. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения //Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 1. С. 28-31.)
 6. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 32.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МАТРОСОВА Алина Владимировна, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 НИУ «БелГУ».

E-mail: alinamatrosova@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

МАТРОСОВА Алина Владимировна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия. E-mail: alinamatrosova@inbox.ru	MATROSOVA Alina Vladimirovna, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: alinamatrosova@inbox.ru
ПАХОМОВ Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	PAKHOMOV Sergey Petrovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.
МАТРОСОВ Антон Юрьевич, врач акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия.	MATROSOV Anton Yurevich, obstetrician-gynecologist, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia.
ШОКИРОВА Умеда Гайбуллоевна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	SHOKIROVA Umeda, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.
УСТЮЖИНА Александра Сергеевна, диссертант кафедры акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.	USTYUZHINA Aleksandra Sergeevna, dissertation at the department of obstetrics and gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.