

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДУБРОВИНА

Оксана Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ГОРМОНАЛЬНОГО
СТАТУСА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**

14.01.04 — Внутренние болезни

14.01.01 — Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, доц.

ЛИСОВСКАЯ Татьяна Валентиновна

д-р мед. наук, проф.

БАШМАКОВА Надежда Васильевна

Екатеринбург—2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ И СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Метаболический синдром и бесплодие.....	16
1.2. Гормональный профиль у пациентов с бесплодием.....	19
1.3. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения: версии-контраверсии.....	22
1.4. Роль метаболического синдрома и инсулинорезистентности в развитии синдрома гиперстимуляции яичников.....	28
1.5. Роль эндокринопатий в развитии синдрома гиперстимуляции яичников	32
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.2. Характеристика исследуемых групп пациентов.....	39
2.3. Методы исследования	44
2.4. Математические методы обработки материала	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ, РАЗВИВШИМСЯ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	50

3.1.	Клинико-лабораторная характеристика исходных параметров метаболического синдрома у женщин с развившимся синдромом гиперстимуляции яичников.....	50
3.1.1.	Анализ субъективных проявлений метаболического синдрома у исследуемых пациенток.....	51
3.1.2.	Данные объективного осмотра исследуемых пациентов до вступления в программу экстракорпорального оплодотворения..	52
3.1.3.	Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности.....	55
3.1.4.	Биохимические показатели белкового и жирового обменов.....	56
3.2.	Клинико-лабораторная характеристика исходного гормонального статуса женщин с синдромом гиперстимуляции яичников.....	59
3.3.	Корреляционные взаимосвязи метаболических и гормональных параметров с развитием синдрома гиперстимуляции яичников.....	66
3.4.	Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения у женщин с исходными метаболическими и гормональными нарушениями.....	67
Глава 4.	ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА.....	71

4.1. Анализ эффективности интегральной математической модели прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения на экзаменационной выборке.....	71
4.1.1. Клинико-лабораторная характеристика исходного метаболического и гормонального статуса пациентов экзаменационной выборки.....	71
4.1.2. Клинический пример использования рутинных предикторов и интегральной математической модели для прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения у пациента экзаменационной выборки.....	76
4.2. Проспективный анализ клинической эффективности программ экстракорпорального оплодотворения при применении интегральной математической модели для прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников.....	79
4.2.1. Клинико-лабораторная характеристика исходного метаболического и гормонального статусов пациенток на проспективном этапе исследования	79
4.2.2. Сравнительный анализ исходов программ экстракорпорального оплодотворения при использовании различных прогностических моделей.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А-Гн-РГ	агонист гонадотропин-рилизинг гормона
АД	артериальное давление
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АЛТ	аланиновая аминотрансфераза
АМГ	антимюллеров гормон
Ант-Гн-РГ	антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
АТ-ТПО	антитела к тиреодной пероксидазе
АО	абдоминальное ожирение
АСТ	аспарагиновая аминотрансфераза
БАВ	биологически активное вещество
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГПРЛ	гиперпролактинемия
ГСПГ	глобулин, связывающий половые гормоны
ДАД	диастолическое артериальное давление
Е	эстрадиол
ИКСИ	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
ИММ	интегральная математическая модель
ИМТ	индекс массы тела
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
ИР	инсулинорезистентность
ИРИ	иммунореактивный инсулин
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МРТ	магниторезонансная томография
МС	метаболический синдром
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
НЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ	окружность талии
ПИТ	палата интенсивной терапии
ПРЛ	пролактин
ПЭ	перенос эмбрионов
РАЭ	российская ассоциация эндокринологов
САД	систолическое артериальное давление
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СССГ	сексстероидсвязывающий глобулин
сТ4	свободный тироксин
СЭФР	сосудистый эндотелиальный фактор роста
СЭФР-р	сосудистый эндотелиальный фактор роста – рецептор
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГ	хорионический гонадотропин
ЧНБ	частота наступления беременности
чХГ	человеческий хорионический гонадотропин
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
IDF	International Diabetic Federation
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

За последние годы отмечен неуклонный рост заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с метаболическим синдромом [87; 169], и в этом перечне особое место занимает бесплодие у молодых пациентов [130; 180]. Увеличение числа женщин, обращающихся к врачам по поводу бесплодия с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми, эндокринными, заболеваниями органов пищеварения, дыхания, почек обуславливает необходимость привлечения к лечению данных пациенток врачей терапевтов и эндокринологов [6; 180].

Терапевтическая и эндокринная патология у женщин, планирующих беременность, имеет особое значение. Научно-практический интерес в плане наступления беременности как в естественном цикле, так и при применении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вызывает не только сочетание явных (клинически выраженных) патологических процессов, но и субклинических вариантов заболеваний, что требует дальнейшего изучения.

Определенная роль в развитии эндокринной формы бесплодия, составляющей 30-40% [13; 41], по мнению многих авторов [4; 17; 27; 47; 80; 140; 198], принадлежит метаболическому синдрому и инсулинорезистентности, патологии щитовидной железы и гиперпролактинемии.

Такие клинические проявления метаболического синдрома, как артериальная гипертензия, дислипидемия на фоне стеатоза печени и стетогепатита, являются факторами риска развития осложнений не только в программах ЭКО [85], но и в период гестации, что требует совместного с акушерами-гинекологами и терапевтами ведения данной категории женщин с периода прегравидарной подготовки. При этом своевременная коррекция метаболических и гормональных нарушений, представляющих

патогенетическую основу ановуляции и женского бесплодия, является залогом сохранения репродуктивной функции [18; 80].

В развитых странах бесплодием страдают 5% населения репродуктивного возраста, и в мире зарегистрировано около 48,5% бесплодных пар [149]. Женское бесплодие составляет 45% случаев, мужской фактор — 40%, сочетание мужского и женского бесплодия — 15% [13; 18; 84; 125].

Несмотря на существующие достижения в восстановлении репродуктивной функции женщин, страдающих бесплодием, эффект проведенной терапии часто оказывается неполным или временным. Применение ВРТ бесплодных женщин также не всегда является эффективным [100; 182; 185; 201]. Некоторые авторы причиной низкой эффективности программ ВРТ в этих случаях считают сложность подбора адекватного протокола стимуляции овуляции при высокой вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [95; 128; 175; 186; 192].

С распространением вспомогательных репродуктивных технологий становится все более актуальным вопрос профилактики СГЯ — одного из серьезных осложнений овариальной стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота которого достигает от 0,5% до 14% [3; 12; 28; 49; 62; 224]. Вероятность же развития СГЯ и его клинические проявления зависят от множества факторов, в том числе малоизученных [199], что затрудняет прогноз его развития и профилактики при применении ВРТ, особенно у женщин с фоновой терапевтической и эндокринной патологией.

Наиболее частой причиной эндокринного фактора бесплодия является *ожирение* или избыточная масса тела и *патология щитовидной железы*.

В настоящее время следует считать общепризнанным фактом влияние метаболического синдрома и инсулинорезистентности на нарушения овуляторной функции [47; 66; 92; 198], в то же время данные о роли метаболического синдрома в развитии неконтролируемой овуляции в программах ЭКО представляются весьма противоречивыми и малоизученными, что подтверждается описанием тяжелых случаев СГЯ у пациенток с

ожирением, традиционно не относящихся к группе риска по развитию данного осложнения [60].

Особого внимания в изучении причин развития СГЯ в программах ЭКО заслуживают ассоциированные с метаболическим синдромом гормональные нарушения. Так, наличие избыточной массы тела и/ или ожирения выявлено у 35% больных с идиопатической гиперпролактинемией, у 40% больных — с умеренной гиперпролактинемией на фоне микропролактиномы и у 46% больных — с выраженной гиперпролактинемией, обусловленной макропролактиномой [19]. С другой стороны, уровень пролактина повышается пропорционально показателю индекса массы тела (ИМТ) и тесно ассоциирован, прежде всего, с количеством висцеральной жировой ткани [122; 174]. Возможно, именно сочетание гормональных и метаболических нарушений является причиной развития СГЯ у пациенток с избыточной массой тела, традиционно не относящихся к группе риска по развитию данного осложнения ВРТ. В то же время при описании факторов риска развития СГЯ в программах ВРТ уделено достаточно много внимания лишь гиперпролактинемии на фоне СПКЯ [189; 222]. В то же время в литературе практически отсутствуют данные о прогностическом значении в развитии СГЯ гиперпролактинемии без клинических проявлений СПКЯ.

Несмотря на имеющиеся в литературе факты о сочетании бесплодия с нарушением функции щитовидной железы [89; 165; 172; 206], вопрос о роли тиреоидной патологии в развитии как эндокринного бесплодия, так и СГЯ при стимуляции овуляции нельзя считать решенным, так как эти данные основывались на изучении бесплодия среди пациентов с клинически выраженным гипотиреозом без учета его субклинических проявлений [123; 166; 207]. Следует учесть и тот факт, что в процессе контролируемой гиперстимуляции яичников даже у эутиреодных женщин увеличивается связывание свободного тироксина (T_4) с тироксин-связывающим глобулином в ответ на гиперэстрогенемию при стимуляции суперовуляции, что приводит к транзиторному гипотиреозу [119; 141]. В этой связи научно-практическую перспективу имеет гипотеза о влиянии на репродуктивную функцию, а также

на риск возможных осложнений в программах ВРТ, субклинических, возможно, сочетанных гормональных и метаболических нарушений. При этом особого внимания требуют состояния, которые сопровождаются лабораторными параметрами, входящими в зону референсных значений.

Наличие тяжелых, включая летальные, случаев СГЯ [68; 69; 137] диктует необходимость более глубокого анализа как патогенетических механизмов развития данной патологии, в том числе малоизученных метаболических и гормональных нарушений, так и повышения эффективности профилактических мероприятий при проведении ВРТ со стимуляцией суперовуляции у женщин при лечении бесплодия.

До настоящего времени прогнозом и профилактикой развития СГЯ в программах ВРТ занимались преимущественно акушеры-гинекологи (репродуктологи). Но такие известные предикторы развития СГЯ как молодой возраст, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), повышенный уровень антимюллерового гормона (АМГ), стимуляция суперовуляции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [28; 193] не могут считаться достаточно информативными в виду отсутствия факторов риска при развитии в ряде случаев тяжелого течения СГЯ, и, напротив, невыраженной клинической картиной у пациенток, казалось бы с высоким риском развития данной патологии. Это диктует необходимость изучения дополнительных предикторов СГЯ, в том числе являющихся параметрами метаболического синдрома и гормонального статуса. В данной ситуации привлечение терапевтов, эндокринологов к научному поиску информативных параметров соматического статуса в развитии СГЯ, а также к превентивной терапии в период прегравидарной подготовки данной категории женщин представляется целесообразным.

Уточнение и интегральный анализ факторов риска развития СГЯ у женщин с фоновой терапевтической и эндокринной патологией позволит определить группы пациенток, для которых необходимо проведение дополнительных профилактических мероприятий по нормализации метаболического и гормонального статуса в период прегравидарной

подготовки; увеличит эффективность программ ВРТ, что обуславливает актуальность данного научного исследования.

Цель исследования

Определить влияние клинико-лабораторных параметров метаболического синдрома и гормонального статуса на развитие неконтролируемой гиперстимуляции яичников в программах ЭКО и повысить эффективность прогноза данного осложнения на основе применения интегральной математической модели, включающей наиболее информативные параметры.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ клинико-лабораторных параметров метаболического синдрома и гормонального статуса у женщин с развившимся СГЯ.
2. Определить корреляции между исходными клинико-лабораторными параметрами метаболического синдрома и гормонального статуса с развитием СГЯ и разработать интегральную математическую модель для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО, включающую наиболее информативные из них.
3. Оценить эффективность разработанной прогностической модели на экзаменационной выборке.
4. В проспективном исследовании проанализировать эффективность программ ЭКО при применении интегральной математической модели прогноза неконтролируемой гиперстимуляции яичников.

Научная новизна исследования:

1. Определена значимость субклинических форм дисбаланса метаболического и гормонального статусов в развитии СГЯ в программах ЭКО

с учетом результатов комплексной оценки клинико-лабораторных параметров метаболического синдрома и гормональных нарушений у пациенток с эндокринным фактором бесплодия.

2. На основе анализа корреляционных связей клинико-лабораторных параметров метаболических и гормональных нарушений с развитием СГЯ и однофакторного дисперсионного анализа выделены дополнительные прогностические предикторы данного осложнения в программах ЭКО.

3. Разработана интегральная математическая модель прогноза СГЯ, включающая наиболее информативные параметры метаболического синдрома и гормонального статуса, внедрение которой позволило уточнить клинико-лабораторные критерии пациенток группы высокого риска.

Практическая значимость:

1. Доказана необходимость совместного ведения акушерами-гинекологами, терапевтами, эндокринологами женщин с метаболическим синдромом и некоторыми эндокринопатиями (гипотиреозом и гиперпролактинемией) в период подготовки и проведения программ ЭКО, что позволит снизить риск развития неконтролируемой стимуляции овуляции и повысить их эффективность.

2. Рекомендованы дополнительные, кроме определенных действующим Приказом МЗ РФ №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», клинико-лабораторные исследования (измерение окружности талии (ОТ), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО), АМГ, инсулина и расчет индекса НОМА) при подготовке к программам ЭКО женщин с фоновыми нарушениями метаболического и гормонального статуса.

3. Внедрена в клиническую практику эффективная математическая модель прогноза развития СГЯ в протоколах ВРТ.

4. Определена группа женщин с высоким риском развития СГЯ (при значениях прогностического коэффициента ($Z > 0$), которым показано проведение персонифицированного лечения у терапевта и эндокринолога в период прегравидарной подготовки и (или) применение программы криоконсервации эмбрионов и их перенос в следующем цикле.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Исходный клинико-лабораторный профиль метаболического синдрома у женщин с развившимся СГЯ в программах ЭКО характеризуется сочетанием абдоминального ожирения с нарушением углеводного обмена и дислипидемией.

2. Клинико-лабораторные параметры метаболического синдрома и некоторых эндокринопатий (гипотиреоза и гиперпролактинемии) являются предикторами развития СГЯ в программах ЭКО.

3. Разработанная интегральная математическая модель, включающая наиболее информативные параметры метаболического и гормонального статуса, является эффективной для прогноза развития СГЯ, а ее применение способствует принятию адекватных профилактических программ и улучшает исходы ЭКО.

Внедрение результатов исследования

Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность клиник ВРТ г. Екатеринбурга: АО «Центр семейной медицины», ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». Материалы диссертации используются в учебном процессе ординаторов и аспирантов ФГБУ «НИИ ОММ». Получено свидетельство о государственной регистрации ЭВМ программы «Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения (СГЯ прогноз)» (№ 2016614003 от 12 апреля 2016 г.) и приоритетная справка на изобретение

«Способ прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников при применении вспомогательных репродуктивных технологий» (№ 2015144464 от 15.10.2015 г.).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 21-22 ноября 2012 г.); IV научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные вопросы современной эндокринологии» (г. Екатеринбург, 07.06.2014); VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» (г. Сочи, 6-9 сентября 2014); IV Международной научно-практической конференции «ЭКО: предикторы успеха» (г. Екатеринбург, 30.09-01.10. 2014 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Екатеринбург, 14-15.10 2014 г.); II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (г. Екатеринбург, 23-25 апреля 2015 г.); Международном конгрессе «Репродуктивное здоровье семьи— гарантия безопасности государства» (г. Екатеринбург, 16-17 октября 2015г.); заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» (г. Екатеринбург, 2014, 2015, 2016 гг.); заседании проблемной комиссии по специальности «Внутренние болезни» (14.01.04) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (2016 г.).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано семь научных статей, из них три — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, одна статья — в зарубежном журнале *J.GynecologicalEndocrinology*, 2014 (30).

Патенты и изобретения

Получено свидетельство о государственной регистрации ЭВМ программы: «Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения (СГЯ прогноз)» (№ 2016614003 от 12 апреля 2016г.).

Получена приоритетная справка на изобретение «Способ прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников при применении вспомогательных репродуктивных технологий»(№ 2015144464 от 15.10.2015 г.).

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ современных литературных данных по теме диссертации, оформлен дизайн работы, на консультативном приеме сформированы группы исследования женщин с фоновой терапевтической и эндокринной патологией. При непосредственном участии автора разработана и внедрена в клиническую практику математическая модель прогноза СГЯ в программах ЭКО.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, двух приложений. Диссертация включает 16 таблиц, 16 рисунков и два клинических примера. Библиографический список включает 224 источника, из них 33 отечественных и 191 зарубежный.

Глава 1.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ И СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Метаболический синдром и бесплодие

Метаболический синдром, концепция выделения которого в отдельный патологический симптомокомплекс, предложенная в 1988 году G.Reaven, предполагала необходимость определения пациентов группы высокого риска развития кардиоваскулярных заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца, в настоящее время привлекает внимание не только кардиологов, но и гастроэнтерологов, эндокринологов, акушеров-гинекологов [57; 140].

В последние годы появились публикации, свидетельствующие о роли метаболического синдрома, основой которого является инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, в развитии нарушений фертильности как женщин, так и мужчин [66; 198]. В этой связи безусловный интерес представляют данные о нарушениях менструального цикла, хронической ановуляции, перинатальных осложнениях (регрессы беременности, гестационный сахарный диабет, преэклампсия и эклампсия) [198]. Среди публикаций на эту тему особого внимания заслуживают результаты исследований об овуляторных нарушениях у пациенток репродуктивного возраста с метаболическим нарушением и ожирением, которые в основном представлены данными акушеров-гинекологов о роли синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в развитии женского бесплодия [106; 153; 171].

В то же время женщины молодого возраста с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, количество которых неуклонно увеличивается в последние годы [171; 198], являются, прежде всего, пациентками терапевтов, кардиологов и эндокринологов, в компетенцию которых не входит детальное обследование репродуктивной функции. Данный факт приводит к потере времени для коррекции гормональных нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом, и для восстановления фертильности. Тем более, что с возрастом усугубляются изменения энергетического гомеостаза, дисбаланс половых стероидов с последующим увеличением резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, которые и являются важными компонентами метаболического синдрома [140].

В последние годы некоторые авторы отмечают увеличение числа молодых женщин с абдоминальным ожирением без выраженного нарастания индекса массы тела [114]. При этом следует подчеркнуть, что именно висцеральное или абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность являются патогенетической основой поломки «гипоталамо-гипофизарной яичниковой оси» [140].

Висцеральная жировая ткань представляется связующим звеном между энергетическим гомеостазом и репродуктивной системой через сложную сеть эндокринных, аутокринных, интракринных и паракринных взаимодействий [45; 74]. Синтез и секреция большого разнообразия белков (лептина, адипонектина), цитокинов (фактор некроза опухоли $TNF-\alpha$ и интерлейкин-6), метаболических субстратов (свободные жирные кислоты) позволяют жировой ткани играть важную роль в гомеостазе глюкозы. В этой связи определенный интерес представляют данные, подтверждающие взаимосвязь между инсулином в крови и тканях и фертильностью [114; 196; 198]; однако патогенез данного взаимодействия на фоне висцерального ожирения остается не ясным [35].

Возможно, что при ожирении повышенный уровень инсулина и лептина приводят к ИР и лептинрезистентности, что вместе с пониженным уровнем адипонектина способствует дезрегуляции гипоталамо-гипофизарной системы и

стероидогенеза в яичниках, и в дальнейшем — нарушению синтеза эстрогенов и прогестерона, увеличивает синтез тестостерона и его свободной фракции за счет уменьшения синтеза сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ). В итоге нарушается функция яичников и снижается фертильность [92].

Если роль классических эндокринных гормонов (инсулина, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов), как модуляторов репродуктивной системы, является общепризнанной, то значение метаболических гормонов, которые вырабатываются в жировой ткани и кишечнике (лептин, адипонектин, резистин), в регуляции овуляторного цикла до настоящего времени представляет предмет для дискуссий [218].

Достаточно давно были опубликованы данные об относительных рисках бесплодия при нарастании ИМТ: от 1,0 при ИМТ от 18 до 21,9 кг / м² до 2,7 — при ИМТ ≥ 32 кг / м² [37], что было подтверждено рандомизированными исследованиями последних лет [38; 106], а также опросом 575 женщин с ожирением, которые испытывали трудности с зачатием на протяжении 6-ти месяцев и более [212]. Даже у овулирующей, но субфертильной женщины вероятность спонтанного зачатия уменьшается на 5% при каждом увеличении единицы ИМТ, превышающей 29 кг/м² [92; 129].

Следует отметить и важную роль липидов в сохранении репродуктивной функции как субстрата для синтеза половых гормонов. Дислипидемия, как один из параметров МС, часто сопровождающих ожирение, характеризуется у этих пациентов повышенным уровнем триглицеридов, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличением липопротеинов низкой плотности. Для женщин репродуктивного возраста данные изменения могут быть различными по степени выраженности. Но исследование Schisterman E. F. (2010 г.) показало, что дислипидемия у обоих супругов увеличивает время наступления беременности, независимо от наличия ожирения [132].

Данное наблюдение вызывает интерес в плане изучения дислипидемии как проявления неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), которая все

чаще верифицируется у лиц репродуктивного возраста, прежде всего у женщин. При этом авторы указывают на отсутствие лабораторных проявлений синдрома цитолиза (гипертрансаминаемию) у данной категории пациенток в течение длительного периода заболевания [83; 211]. По некоторым данным [83], НЖБП присутствует в 7% случаев у лиц с нормальным ИМТ. Некоторые авторы предлагают НАЖБП рассматривать как проявление метаболического синдрома и указывают на существование «печеночно-яичниковой оси» [54; 197].

Многообразие клинической картины метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста обуславливает необходимость междисциплинарного подхода к коррекции нарушений овуляторной функции и преодоления бесплодия. Данная проблема с каждым годом становится более актуальной как в связи с ростом заболеваемости метаболическим синдромом [83; 171], так и увеличением числа бесплодных пациентов в развитых странах Европы и Америки (15–17%) [17] и России (4–4,5 млн. супружеских пар) [13; 17].

1.2. Гормональный профиль у пациентов с бесплодием

Практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5-ти факторов, нарушающих репродуктивную функцию [2; 80; 191; 221; 224]. Наиболее сложными для успешного лечения являются эндокринные формы бесплодия, объединяющим признаком которых является ановуляция.

Основным механизмом формирования ановуляции является дискоординация связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Данные нарушения могут быть как результатом непосредственного повреждения на различных уровнях репродуктивной системы, так и опосредованного влияния системных метаболических и гормональных нарушений [2; 18; 98; 107; 108; 140; 205; 206]. Следует отметить, что гормональные отклонения могут являться как причиной нарушения фолликулогенеза при гиперпролактинемии, гиперандрогении, изменениях уровня гонадотропинов, так и их следствием

(нарушение ритма циклической продукции эстрогенов и прогестерона) [80; 89; 215; 219; 221].

Признаком эндокринного бесплодия является также недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) цикла, а наблюдающийся при этом слабый подъем уровня прогестерона после овуляции ведет к недостаточной секреторной трансформации эндометрия, функциональным расстройствам маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным выкидышем на ранних сроках беременности [32; 33; 60; 158]. В этой связи актуальным является изучение влияния гормональных нарушений, в том числе субклинических вариантов эндокринопатий (субклинический гипотиреоз, пограничная симптоматическая и идиопатическая гиперпролактинемия), на фертильность.

Классификация овуляторной дисфункции основывается на тех причинах, которые описаны V. Insleri B. Lunenfeld и затем приняты ESHRE и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [84; 109; 181]. Выделены три основные категории овуляторной дисфункции, основанные на анализе нарушений менструального цикла (олигоменорея или аменорея), уровне пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.

1 категория. Гипогонадотропная гипогонадная ановуляция — низкий или низконормальный уровень ФСГ и низкий уровень эстрадиола, обусловленные уменьшением секреции ГнРГ или отсутствием ответа гипофиза на ГнРГ (5-10% ановуляций).

2 категория. Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (гипофиз-яичниковая дисфункция). Нормальный уровень ФСГ и эстрогенов, СПКЯ и другие похожие гиперандрогенные ановуляторные состояния (60-85%).

3 категория. Гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция, высокий уровень ФСГ и низкий уровень эстрогенов, предполагающие наличие нефункционирующего яичника (10-30%).

4 категория. Гиперпролактинемическая ановуляция [84; 109; 181].

Обращает внимание вероятная недооценка клинической симптоматики фоновой эндокринной патологии при обращении женщин к акушерам-гинекологами по поводу бесплодия [6]. Данный факт косвенно подтверждается и различными показателями эндокринного фактора в структуре бесплодия, которые представлены ведущими национальными институтами акушерства-гинекологии (ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России) и эндокринологии (ФГБУ «Эндокринологический Научный центр» МЗ РФ): 15-17% и 30-40% [2; 17] соответственно.

Наиболее изученным в плане развития нарушений овуляции следует считать синдром гиперпролактинемии (ГПРЛ) [4]. Частота бесплодия у женщин с гиперпролактинемией составляет от 20 до 60%, что связано со снижением пульсирующей секреции гонадотропинов и нарушением стероидогенеза. Именно поэтому в соответствии с рекомендациями ВОЗ исследование женщины из бесплодной пары следует начинать с определения концентрации пролактина сыворотки крови. Причиной нарушения нормального функционирования яичников при ГПРЛ является изменение в пульсирующей секреции ГнРГ и снижение уровней ЛГ и ФСГ.

Другим важным фактором развития ановуляции многие авторы считают патологию щитовидной железы, прежде всего гипотиреоз. В тоже время реальная распространенность бесплодия у женщин с гипотиреозом неизвестна. К причинам, лежащим в основе нарушения фертильности при гипотиреозе, прежде всего следует отнести изменение периферического метаболизма эстрогенов, что проявляется снижением клиренса андростендиона и эстрогена и увеличением ароматизации эстрадиола в жировой ткани [89; 165]. Другие авторы указывают на возможное уменьшение уровня эстрадиола за счет сниженного синтеза СССГ и гиперпродукцию тиротропин-рилизинг-гормона, который повышает секрецию не только ТТГ, но и пролактина [80; 172].

Вышеизложенное свидетельствует о тесной взаимосвязи всех эндокринных органов в обеспечении гомеостаза, а дисфункция любой железы внутренней секреции может повлиять на развитие ановуляции.

1.3. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения: версии-контраверсии

Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в преодолении бесплодия, безусловно, явилось прорывом в решении данной проблемы. Однако в процессе накопления клинического опыта стали появляться новые вопросы, в том числе касающиеся профилактики осложнений процедуры экстракорпорального оплодотворения со стимуляцией суперовуляции.

Для преодоления ановуляции в программах ВРТ применяются различные протоколы стимуляции овуляции с использованием гонадотропинов, аналогов и антагонистов гонадотропин — рилизинг — гормона (ГнРГ) с последующим введением человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) как триггера овуляции [183; 186]. Целью контролируемой гиперстимуляции яичников является одновременное созревание нескольких фолликулов, что в то же время способствует развитию СГЯ, являющегося осложнением в программах экстракорпорального оплодотворения [9; 18; 23; 138; 186; 200].

Синдром гиперстимуляции яичников в протоколах ВРТ, в отличие от «состояния стимулированных яичников», представляет собой осложнение, в основе которого лежит неадекватный ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов овуляции [9; 25]. Важнейшим пусковым фактором развития ранней формы СГЯ (до 7-9-го дня после введения триггера) следует считать назначение овуляторной дозы чХГ; в основе развития поздней формы СГЯ, которое наблюдается в сроке до 12 недель беременности, лежит повышение уровня эндогенного хорионического гонадотропина (ХГ) [25; 49;

68; 117]. Частота возникновения СГЯ при выполнении ВРТ колеблется в широких пределах — от 0,5% до 14% [9; 11; 28; 42; 49; 69; 138], что до настоящего времени большинством авторов акушеров-гинекологов объяснялось различным уровнем овариального резерва, и, следовательно, — применением различных схем стимуляции овуляции.

В то же время вероятность развития СГЯ и его клинические особенности могут зависеть от множества факторов, которые описаны в литературе как известные предикторы данного осложнения программ ЭКО [28; 68; 100; 110; 121; 193], среди них:

- возраст менее 35 лет;
- астеническое телосложение;
- наличие синдрома поликистозных или мультифолликулярных яичников;
- высокий уровень эстрадиола во время стимуляции суперовуляции (более 4000 пг/мл);
- множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (более 20-35) [152];
- беременность, наступившая после стимуляции и переноса эмбрионов;
- проведение поддержки лютеиновой фазы при помощи препаратов чХГ;
- стимуляция суперовуляции с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг - гормона (а-ГнРГ) [175].

В то же время низкий риск развития СГЯ отмечен у женщин следующих групп:

- возраст более 36 лет;
- ожирение;
- «спокойные» яичники, слабо отвечающие на стимуляцию;
- низкий уровень эстрадиола во время стимуляции суперовуляции (менее 4000 пг/мл);

— наличие всего нескольких зрелых фолликулов после стимуляции суперовуляции.

Klaus Fiedler и Diego Ezcurrатакже выделяют первичные и вторичные факторы риска и биомаркеры СГЯ [91; 121]. Первичные — высокий базальный уровень антимюллерового гормона (АМГ) $\geq 3,5$ нг/мл [39,65], возраст менее 33 лет, наличие в анамнезе СГЯ, синдром поликистозных яичников (СПКЯ). К вторичным относят большое количество средних и больших фолликулов, т.е. более 13 фолликулов диаметром более 11 мм [91; 121] или более 11 фолликулов диаметром более 10 мм. Также вторичным фактором риска СГЯ следует считать высокий или быстрорастущий уровень эстрадиола (более 5000 пг/мл); повышенный уровень ингибина В — на 5-й день стимуляции гонадотропинами; повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [91; 121], который, к сожалению, не определяется в большинстве ЭКО-клиник России из-за отсутствия сертифицированных диагностических наборов.

Однако некоторыми авторами [23; 168; 204] описаны случаи развития тяжелых СГЯ при получении малого количества небольших фолликулов, особенно на фоне наступившей беременности при различных схемах стимуляции овуляции; в то время, как другими клиническими исследованиями зафиксировано отсутствие СГЯ у пациенток с большим числом ооцитов при стимуляции овуляции в циклах ЭКО [67; 68; 71; 127; 137; 168].

Наличие тяжелых случаев СГЯ, включая летальные [67; 68; 137], диктует необходимость более глубокого анализа как патогенетических механизмов развития данной патологии, в том числе малоизученных метаболических и гормональных нарушений, так и повышения эффективности профилактических мероприятий при проведении ВРТ со стимуляцией суперовуляции у женщин при лечении бесплодия.

СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: от легких биохимических изменений, связанных с увеличением секреции половых стероидных гормонов, до выраженных нарушений гомеостаза с формированием острой почечной недостаточности (ОПН),

респираторного дистресс-синдрома (РДС), тромбоэмболических осложнений [26; 67; 68; 94; 110; 146; 217]. То есть, клиническая картина тяжелого СГЯ складывается из симптомокомплекса полиорганного поражения.

Различают три варианта течения синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в зависимости от превалирования тех или иных клинических синдромов: 1) с нарушениями свертывания крови; 2) с нарушениями функции печени; 3) с нарушениями функции дыхательной системы [9; 26; 29; 94; 146; 154]. Возможно, что у больных с развившимся СГЯ физиологические механизмы гомеостаза не способны компенсировать гиперергический ответ яичников [25]. Предполагается, что степень тяжести СГЯ и соответствующая клиническая картина зависят от разного исходного функционального состояния репродуктивной системы женщины и неодинаковой чувствительности рецепторного аппарата яичников к вводимым препаратам [25].

По мнению ряда авторов [49; 116; 120; 167] в основе развития СГЯ лежит «синдром избыточной сосудистой проницаемости» с массивным выходом богатой белком жидкости из внутрисосудистого пространства. На фоне гипоальбуминемии при тяжелом СГЯ, в результате увеличения катаболизма белка и снижения его синтеза, развивается отечно-асцитический синдром. Ранее предполагали, что гиперстимулированные яичники продуцируют «фактор X», который и обуславливает транссудацию жидкости. В настоящее время патофизиология синдрома изучается в трех основных направлениях: 1) активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 2) взаимосвязь яичников и иммунной системы; 3) роль сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [68; 81; 118; 138; 139]. В последнее время появился ряд заслуживающих внимание работ о роли носительства мутаций генов системы гемостаза в развитии тяжелых форм СГЯ [16], что может определять тяжесть коагуляционных нарушений в клинической картине синдрома гиперстимуляции яичников.

В развитие СГЯ вовлечены простагландины, ингибин-В, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, медиаторы воспаления [30; 94; 99; 133;

156; 164], однако СЭФР признан ведущим звеном патологической цепи [94; 133; 164]. СЭФР — мультифункциональный цитокин, обладающий высокой специфичностью к эндотелиальным клеткам. Данный фактор является не только медиатором ангиогенеза в репродуктивной системе, но и важным стимулятором сосудистой проницаемости. Продукция СЭФР и СЭФР-рецептора (СЭФР-р) матричной РНК (мРНК) значительно увеличивается в ответ на введение чХГ, а его пиковые уровни совпадают с максимальной сосудистой проницаемостью [133; 164; 177].

Патогенез развития СГЯ можно представить следующим образом: ХГ стимулирует большое количество гранулезно-лютеиновых клеток, что увеличивает продукцию СЭФР и количество рецепторов к СЭФР на гранулезно-лютеиновых и эндотелиальных клетках [96]. Высокая концентрация СЭФР в крови коррелирует с количеством СЭФР-р на эндотелиальных клеточных мембранах, что сопровождается повышенной сосудистой проницаемостью [96; 148; 156].

Тяжесть клинических проявлений СГЯ отражает степень экссудации жидкости в межклеточное пространство и ее накопление в полостях; как следствие, — сгущение крови из-за уменьшения внутрисосудистого объема. Симптомы варьируют от умеренного вздутия живота из-за увеличенных яичников отдельно или с сопровождающимся выходом жидкости в брюшную полость до полиорганной недостаточности и смерти в результате сгущения крови и уменьшения кровоснабжения жизненно важных органов, таких как почки, сердце и мозг [164; 177].

Профилактика СГЯ предполагает, прежде всего, выделение группы пациенток «высокого риска». Данной категории женщин подбираются такие режимы стимуляции, которые позволяют предотвратить образование большого количества фолликулов или проводится криоконсервация всех эмбрионов и их перенос в нестимулированном цикле [179]. Но не всегда подобранные режимы стимуляции суперовуляции приводят к снижению риска развития СГЯ. Так, считается, что протоколы с использованием антагонистов гонадотропин —

рилизинг — гормона (ант-ГнРГ) снижают риск СГЯ, но в то же время имеются данные о развитии СГЯ в программах ЭКО при их применении [147; 175]. При этом использование «мягких» протоколов стимуляции (с низкой курсовой дозой гонадотропинов) способствует созреванию меньшего количества фолликулов и снижению показателя частоты наступления беременности (ЧНБ).

Целесообразность уменьшения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) для профилактики развития СГЯ остается пока спорным вопросом. Не вызывает сомнения, что быстрорастущий уровень эстрадиола (2500-5000 пг\мл) в процессе гонадотропиновой стимуляции и созревание большого количества фолликулов (более 15-ти) требуют профилактического снижения дозы чХГ. Однако однозначные рекомендации по данному вопросу отсутствуют по причине наличия и других факторов развития данного осложнения.

Одним из лучших методов профилактики СГЯ является отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле и их криоконсервация. Следует отметить тот факт, что в ряде клиник развитых стран Европы и Америки проблема клинически тяжелого СГЯ практически решена путем криоконсервации эмбрионов, полученных при повторных стимуляциях овуляции, перенос которых осуществляется исключительно в нестимулированных циклах. Но процесс «коллекционирования» качественных эмбрионов способствует значительному увеличению стоимости самой процедуры ЭКО. Так, средняя стоимость ЭКО в Канаде составляет 12000\$ США по сравнению с 1500-3500 \$ — в России. Однако даже в клиниках, где широко используют практику криоконсервации эмбрионов, сохраняется проблема своевременной диагностики и профилактики СГЯ легкой степени, который развивается, как правило, на четвертые-пятые сутки после введения триггера овуляции.

Легкая форма СГЯ является распространенным явлением, имеющим меньшее клиническое значение, чем СГЯ средней и тяжелой степени, и сопровождается, по оценкам разных источников, от 20% до 33% циклов ВРТ [9; 67]. По мнению многих авторов, СГЯ легкой степени не требует прекращения

программы, так как получение большего числа фолликулов гарантирует факт наступления беременности. Но в этих случаях не исключается утяжеление СГЯ после переноса эмбрионов. По данным исследования Lee К. Н., доля тяжелых случаев СГЯ, требующих госпитализации в круглосуточный стационар и реанимационно-анестезиологические отделения РАО, достигает 46% среди тех, кто имел ранние проявления СГЯ [58].

Существует также ряд доказательств, указывающих на возможные преимущества криоконсервации эмбрионов и их перенос в нестимулированных циклах в плане профилактики преждевременных родов и перинатальной смертности [128; 134; 162; 163]. С другой стороны, появляются сведения о более крупных плодах, вес которых не соответствует гестационному сроку, при беременности, наступившей после криоконсервации эмбрионов и их ретрификации [128; 129; 163; 223].

Противоречивые данные о роли известных факторов в формировании риска развития СГЯ в программах ЭКО, а также о путях профилактики этого осложнения диктуют необходимость углубленного изучения дополнительных клинико-лабораторных параметров метаболического и гормонального статуса пациенток, которым предстоит проведение процедуры стимуляции овуляции.

1.4. Роль метаболического синдрома и инсулинорезистентности в развитии синдрома гиперстимуляции яичников

Если ожирение, в том числе висцеральное, является в определенной степени доказанным фактором бесплодия, то данные о его влиянии на развитие синдрома гиперстимуляции яичников в программах ЭКО достаточно противоречивы.

Несмотря на то, что к рутинным предикторам развития СГЯ относится низкий ИМТ, следует учитывать тот факт, что женщинам с ожирением требуются бóльшие дозы гонадотропинов и длительность их применения для стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО, что может привести к развитию

синдрома гиперстимуляции яичников и у данной категории пациенток. При этом в процессе стимуляции получают ооциты невысокого качества и в меньшем количестве [45; 95; 129; 201]. Возможным усугубляющим фактором развития СГЯ у женщин с ожирением является наличие СПКЯ, который наблюдается в 12,4% случаев при повышении ИМТ [130] и способствует резкому увеличению фолликулярной активности яичников с выработкой СЭФР, провоцирующего повышенную системную сосудистую проницаемость, являющуюся одним из доказанных механизмов развития СГЯ [1; 25; 28; 121; 124; 203].

Причинами повышенного риска СГЯ и патологической фолликулярной активности с образованием СЭФР являются комплекс гормонально-метаболических нарушений — гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР) [11; 14; 111; 161], повышенный уровень АМГ [39; 112], гиперандрогения, а также дисфункция гонадотропных гормонов (повышенный уровень ЛГ и относительный дефицит ФСГ), обусловленная генетическим нарушением цикличности выделения ГнРГ [79; 82].

Заслуживает внимания тот факт, что некоторые авторы рассматривают СПКЯ как «овариальное» проявление метаболического синдрома [31; 70], другие предпочитают не включать СПКЯ в симптомы МС [59]. Так, в настоящее время доказано, что СПКЯ сопровождается жировой дистрофией печени, повышенным уровнем С-реактивного белка, общего аполипопротеина В, микроальбуминурией и нарушенной толерантностью к глюкозе. Поэтому не только МС, но и СПКЯ своими метаболическими нарушениями на данный момент привлекают внимание терапевтов, эндокринологов, кардиологов с позиций межсистемного анализа.

Можно предположить, что женщины с АО и инсулинорезистентностью, независимо от ИМТ, имеющие подобные метаболические и гормональные нарушения, также могут иметь риск развития СГЯ. В то же время сведения о роли *инсулинорезистентности* компенсаторной гиперинсулинемией в развитии СГЯ крайне малочисленны и противоречивы [151; 167].

В литературе имеются данные о повышенном уровне лептина у женщин репродуктивного возраста с ожирением, что является причиной низкого уровня эстрадиола и уменьшения овариального резерва и требует длительного применения больших доз гонадотропинов для стимуляции суперовуляции [55; 198; 218; 219].

Напротив, по мнению Н. D. Mason с соавторами, еще в 1994 г. было установлено, что инсулин действует как фактор, повышающий секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ведущий к стимуляции яичникового стероидогенеза, гиперандрогемии и повышению риска развития СГЯ [82; 136]. Данный факт был подтвержден и публикациями последних лет, в которых инсулин рассматривается как биологически активное вещество (БАВ), наряду с другими БАВ, и может способствовать возникновению СГЯ [12; 15]. По мнению Prakash A., 2015г., инсулин является одним из наиболее важных факторов, участвующих в патофизиологии СГЯ, увеличивая продукцию СЭФР [167]. Важно подчеркнуть, что инсулин и андрогены оказывают синергический эффект на яичники и не могут рассматриваться изолированно как отдельные факторы [1; 82; 192].

Положительная корреляция определяется также между индексом свободного тестостерона и индексом НОМА-IR (Homeostasis model assessment) — индекс оценки инсулинорезистентности [112], а отрицательная корреляция доказана между глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и индексом НОМА-IR [1; 103; 112], что подтверждает потенциальную роль инсулинорезистентности в развитии СГЯ.

Современное понятие инсулинорезистентности не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает в себя также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов [7; 20; 30]. Встречается ИР и при других патологических и физиологических состояниях, не входящих в понятие «метаболический синдром» — при хронической почечной недостаточности, инфекционных заболеваниях; при терапии глюкокортикоидами, беременности [7; 70; 71; 73;

195], что требует дальнейшего изучения корреляционных связей метаболических нарушений с развитием и тяжестью СГЯ у пациенток с соматической патологией.

Препаратами для коррекции ИР являются сенситайзеры к инсулину, из которых наиболее изученным представляется Метформин. Применение сенситайзеров к инсулину основано на том факте, что ИР с компенсаторной гиперинсулинемией играет патофизиологическую роль в овариальной дисфункции [70; 71; 73; 115; 143; 145; 154] и гиперандрогении [145; 154; 160]. Данное утверждение позволяет рассматривать метформин в лечении ановуляторного бесплодия в качестве препарата выбора. Но, несмотря на явный положительный эффект метформина в снижении инсулинорезистентности, единого мнения о нем, как о препарате при лечении бесплодия, в протоколах индукции овуляции не сложилось [48; 63].

В последние годы опубликованы противоречивые результаты работ, посвященные применению метформина в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для эффективного уменьшения инсулинорезистентности у женщин с нарушением овуляции [73; 144; 145; 157]. Метаанализ 2006 года результатов восьми исследований назначения метформина во время гонадотропин-стимулируемой овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников показал незначительное улучшение овуляторной способности, но выявил значительный положительный эффект в профилактике тяжелых форм СГЯ [64; 142]. Напротив, исследования E.Moll (2007г.) и S. Palomba (2014 г.) свидетельствуют о том, что применение метформина при стимуляции суперовуляции в протоколах лечения бесплодия не влияет на эффективность ЭКО, но его применение способствует снижению суммарной дозы гонадотропинов, применяемых в протоколах, и поэтому снижает частоту развития тяжелого СГЯ [73; 145; 157].

Результаты данных исследований, безусловно, требуют дальнейшего подтверждения эффективности метформина при подготовке к ВРТ женщин с инсулинорезистентностью без фонового поликистоза яичников и ожирения, а

также для разработки индивидуальных схем лечения метаболических нарушений.

1.5. Роль эндокринопатий в развитии синдрома гиперстимуляции яичников

Достаточно изученной причиной нарушения менструального цикла по типу ановуляции или неполноценной лютеиновой фазы является *синдром гиперпролактинемии* [8; 189]. Поэтому гиперпролактинемия может представлять особый интерес как фактор развития СГЯ при стимуляции суперовуляции. Тем более что стали известны факты корреляционных связей уровня пролактина с СЭФР, который является известным патогенетическим фактором СГЯ. Свойство пролактина, как стимулятора ангиогенеза и СЭФР, может представлять наибольший интерес для объяснения участия пролактина в развитии СГЯ [72; 86; 133].

Являясь универсальным гормоном, пролактин участвует в инициации и поддержании лактации, регулирует овариальную функцию, процессы осморегуляции, энергетического метаболизма, иммунного ответа [8; 19; 36; 43; 44; 56; 174; 184; 213].

Ведущая роль в регуляции секреции пролактина принадлежит дофамину, который рассматривается фактором, ингибирующим продукцию и действие СЭФР. В поддержку такой роли дофамина свидетельствуют экспериментальные исследования на мышах [44; 86] и предварительные клинические данные о роли каберголина в уменьшении тяжести СГЯ, который, действуя как агонист дофамина, уменьшает продукцию СЭФР [75; 76; 90; 102; 178].

Гиперпролактинемия, как правило, является результатом заболеваний гипофиза и гипоталамуса, а также может носить симптоматический (на фоне СПКЯ, при гипотиреозе, циррозе печени, сахарном диабете, хронической

почечной недостаточности) и идиопатический характер [4; 10; 22; 24; 86; 122; 188; 200].

Наличие у женщины с ановуляцией гиперпролактинемии диктует необходимость ее коррекции (даже в случае идиопатической гиперпролактинемии), так как нормализация уровня пролактина улучшает параметры фолликулогенеза, и, возможно, уменьшает риск развития СГЯ, что требует дальнейшего изучения [25; 174].

Для патогенетического лечения первичного гиперпролактинемического гипогонадизма при подготовке женщин к циклам ЭКО в настоящее время широко применяются агонисты дофамина: неселективный (бромокриптин) и селективный (каберголин) [51; 187; 202]. В 2011 г. специализированной группой впервые были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования в медицинской базе данных Cochrane по теме «Нарушения менструального цикла и недостаточность репродуктивной функции», которые касались эффективности и безопасности каберголина в предупреждении синдрома гиперстимуляции яичников [50]. Результат проведенного анализа подтвердил, что каберголин уменьшает вероятность развития СГЯ за счет снижения уровня гиперпролактинемии в группе женщин высокого риска. Использование каберголина не влияет на исход беременности и не вызывает развития побочных эффектов [50].

Carizza С., Abdelmassih V. и др. (2008 г.) также продемонстрировали снижение риска СГЯ в группе принимавших каберголин, по сравнению с контрольной. Исследование было выполнено при использовании каберголина в дозе 0,5 мг ежедневно в течение 3-х недель с момента введения чХГ. Процент «раннего» СГЯ был значительно ниже в группе женщин, принимавших каберголин, чем в контрольной (0,0% против 14,4%) [52]. Однако в данных исследованиях применение каберголина у женщин с высоким риском развития СГЯ проводилось без учета исходного уровня пролактина и причин гиперпролактинемии, а также без мониторинга пролактина сыворотки крови в циклах ЭКО.

В литературе имеются данные экспериментального исследования Gomez R., Gonzalez – Izquierdo M. и др. (2006г.) [133], в котором на животных продемонстрировано частичное торможение овариального рецептора СЭФР-агонистом допамина — каберголином.

Необходимы дальнейшие клинические исследования для уточнения вероятности развития СГЯ, в зависимости от уровня пролактина до вступления женщины в программу ВРТ, в процессе проведения протокола, а также изучение эффективности различных схем применения каберголина в профилактике СГЯ.

Среди пациентов, обращающихся в клиники ЭКО, большой удельный вес составляют женщины с *патологией щитовидной железы* [220]. Существуют подтверждения того, что даже повышение тиреотропного гормона (ТТГ) до уровня субклинических значений уменьшает резерв яичников и приводит к ановуляции, что требует стимуляции суперовуляции в программах ВРТ [104; 123; 131; 154; 159; 170; 191].

Но контролируемая гиперстимуляция яичников в программах ВРТ, в свою очередь, способствует значительному увеличению уровня ТТГ по сравнению с исходными значениями [101; 209; 210]. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) эти изменения наиболее существенны: уровень ТТГ значительно выше при одновременном снижении свободного тироксина (сТ4), по сравнению с таковым у женщин без АИТ [126; 165; 184].

Однако практически отсутствуют литературные сведения о роли патологии щитовидной железы в развитии синдрома гиперстимуляции яичников [208]. Имеются единичные сообщения о развитии у женщин с идиопатическим бесплодием на фоне АИТ и компенсированного гипотиреоза на момент зачатия умеренного СГЯ одновременно с декомпенсацией гипотиреоза [155; 194]. Предлагаются различные механизмы развития СГЯ при рассматриваемой патологии. Некоторые авторы считают, что в основе развития СГЯ лежит ТТГ — опосредованная стимуляция рецептора ФСГ, которая происходит или вследствие наличия исходной мутации рецептора к ФСГ, или в

силу того, что ТТГ имеет слабую активность ФСГ [34; 98; 173; 190]. Другие исследователи утверждают, что образующийся у пациентов с гипотиреозом эстриол является более слабым супрессором гонадотропинов по сравнению с эстрадиолом, что приводит к чрезмерному выделению гонадотропинов [123].

Аргументами в пользу необходимости систематического скрининга патологии щитовидной железы до программы ВРТ и в процессе протокола является увеличение распространенности АИТ среди бесплодных женщин, особенно в сочетании с эндометриозом и дисфункцией яичников [53; 170; 214]. При этом, как известно, диагноз АИТ устанавливается согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) с учетом наличия 3-х «больших» признаков: 1) первичный гипотиреоз (манifestный или субклинический); 2) наличие антител к щитовидной железе; 3) ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы (2002 г.).

Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных развитию СГЯ в программах ВРТ, интегральной модели прогноза и единого стандарта профилактики данного осложнения у женщин с эндокринной формой бесплодия до сих пор не существует, что требует привлечения к прегравидарной подготовке данной категории пациенток терапевтов и эндокринологов.

Глава 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в соответствии с планом отраслевой научно-исследовательской программы «Репродуктивное здоровье» в рамках Федеральной целевой программы РЗ.01 «Повышение эффективности и безопасности программ ВРТ путем программирования и индивидуализации протоколов стимуляции функции яичников».

Обследование пациенток проведено на клинических базах Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ и АО «Центр семейной медицины» г. Екатеринбург.

2.1. Дизайн исследования

Исследование было выполнено нами в три этапа (рис. 1).

На первом этапе проведен методом «случай-контроль» ретроспективный анализ структуры клинико-лабораторных и функциональных параметров метаболического синдрома и эндокринопатий у 133 женщин с различными клиническими вариантами и тяжестью течения СГЯ. Верификация СГЯ и его тяжести проводилась в соответствии с классификацией Шенкера (1995) [188]. В связи с малочисленностью и нерепрезентативностью группа пациенток с тяжелым СГЯ (3 человека) из дальнейшего исследования была исключена. Группу контроля составили 196 женщин, у которых СГЯ не был верифицирован.

Ретроспективный анализ медицинских карт проведен у пациенток АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург), проходивших лечение бесплодия методом ЭКО с 2009-2012 гг. (с применением стандартов профилактики СГЯ в программах ЭКО с учетом рутинных прогностических параметров прогноза развития данного осложнения) [17; 25].

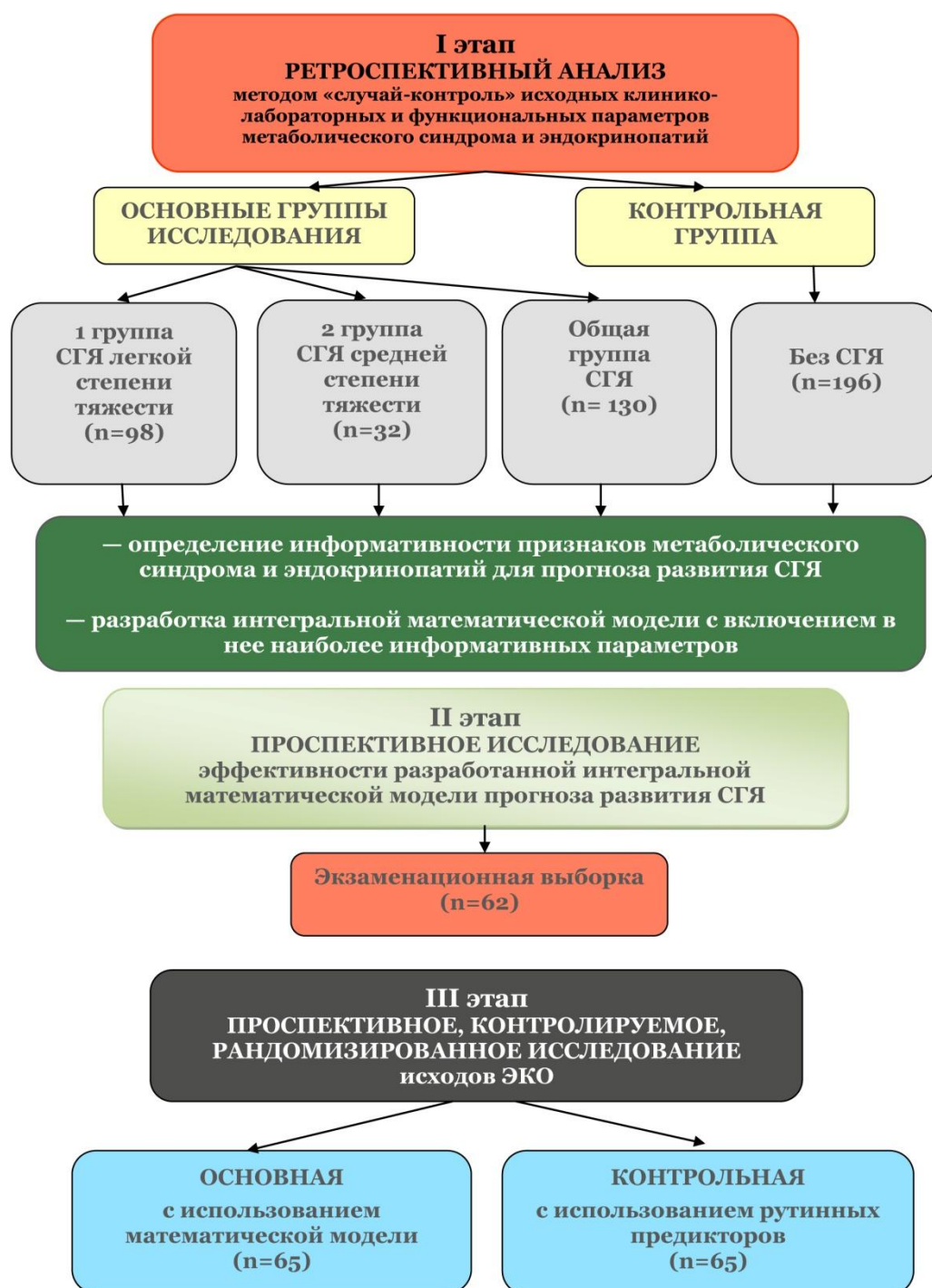


Рис. 1. Этапы исследования

Выявлены наиболее информативные клиническо-лабораторные параметры метаболического синдрома и гормональных нарушений для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО. Данный этап исследования завершен разработкой интегральной математической модели, включающей, наряду с известными, вновь выявленные информативные признаки для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО.

2 этап исследования. Проспективное исследование эффективности разработанной интегральной математической модели прогноза СГЯ в программах ЭКО у женщин с исходными метаболическими и гормональными нарушениями на экзаменационной выборке. Проспективное исследование проведено на базе АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург) и отделения ЭКО ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. Экзаменационную выборку составили 62 пациентки с эндокринной формой бесплодия с учетом критериев включения и исключения из исследования.

На третьем этапе изучена клиническая эффективность разработанной математической модели. С этой целью проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование исходов ЭКО при применении интегральной математической модели для прогноза развития СГЯ. Основную группу исследования составили женщины с эндокринной формой бесплодия (65чел), которым для прогноза развития СГЯ в протоколах ЭКО использована разработанная прогностическая модель. Группу контроля составили 65 женщин, у которых в программе ЭКО для прогноза развития СГЯ использованы рутинные предикторы. Рандомизация осуществлялась на приеме терапевта и эндокринолога «методом случайных чисел» в период с января 2015 по декабрь 2015 г.

Женщинам с высоким риском развития СГЯ перенос эмбрионов осуществлялся в следующем (нестимулированном) цикле и назначалось превентивное лечение СГЯ по схеме: каберголин по 0,5 мг однократно в день в течение 5-ти дней [9].

Критерии эффективности ЭКО:

— наступление беременности (положительный тест на ХГЧ и наличие плодного яйца по результатам УЗИ через 7-10 дней после теста) при условии переноса в полость матки эмбрионов хорошего качества (8-клеточных эмбрионов на 3-и сутки или бластоцист на 5-е сутки);

— отсутствие СГЯ легкой степени;

— отсутствие СГЯ среднетяжелой и тяжелой степени (требующий госпитализации в круглосуточный стационар).

Критериями включения (для всех этапов) стали:

- женщины с эндокринной формой бесплодия (N97.0);
- женщины с эндокринной формой в сочетании с мужским фактором бесплодия (N97.0 +N 97.4);
- возраст 23-38 лет;
- подписание информированного согласия на исследование и лечение.

Критерии исключения (для всех этапов):

- другие формы бесплодия;
- 3 и более попыток ЭКО в анамнезе;
- возраст <23и > 38 лет;
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- отказ от подписания информированного согласия на обследование и лечение;
- наличие противопоказаний к проведению ВРТ в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30 августа 2013 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»;
- наступление самостоятельной беременности на фоне превентивного лечения в период подготовки к циклам ЭКО (для проспективного этапа исследования).

2.2. Характеристика исследуемых групп пациентов

Медиана возраста женщин ретроспективного этапа исследования с СГЯ легкой и средней степени тяжести составила 30 (27÷32) лет и 30 (28÷33) лет соответственно, группы контроля— 30 (29÷33) лет, $p > 0,05$. Возрастной состав групп представлен на рисунке 2. Возраст 2-й группы (с развившимся СГЯ

средней степени) также не превышал данный показатель в 1-й группе исследования; $p = 0,86$.

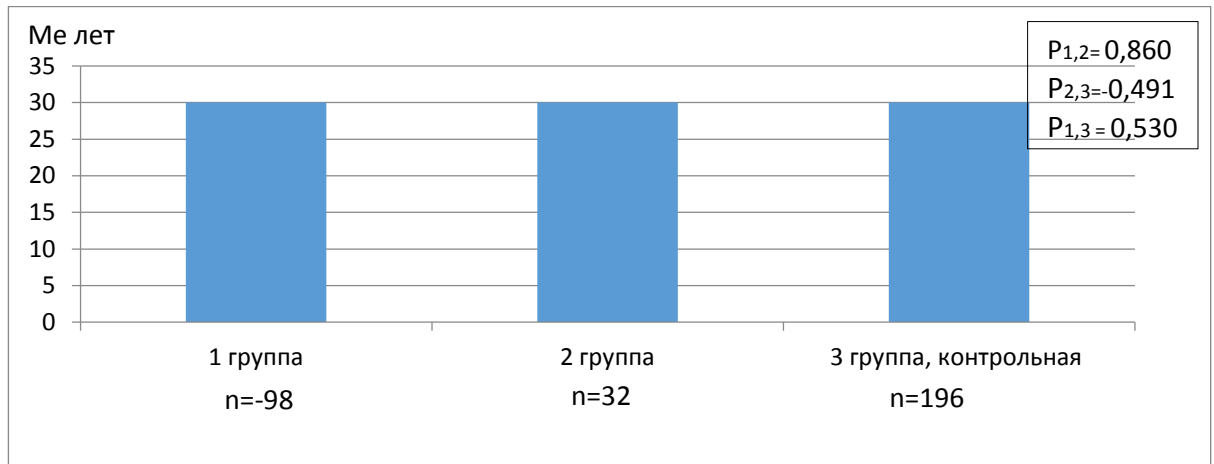


Рис. 2. Возрастной состав групп исследования

Среди женщин, составивших основные группы (с развившимся в программах ЭКО СГЯ), включенных в ретроспективный этап исследования, диагноз эндокринной формы бесплодия в сочетании с мужским фактором был у 39 (39,8%) женщин в 1 группе, у 15-ти (46,9%) — во 2 группе и у 73 (37,2%) — в контрольной группе; $p_{1,2} = 0,538$, $p_{2,3} = 0,330$, $p_{1,3} = 0,703$ соответственно (рис. 3).

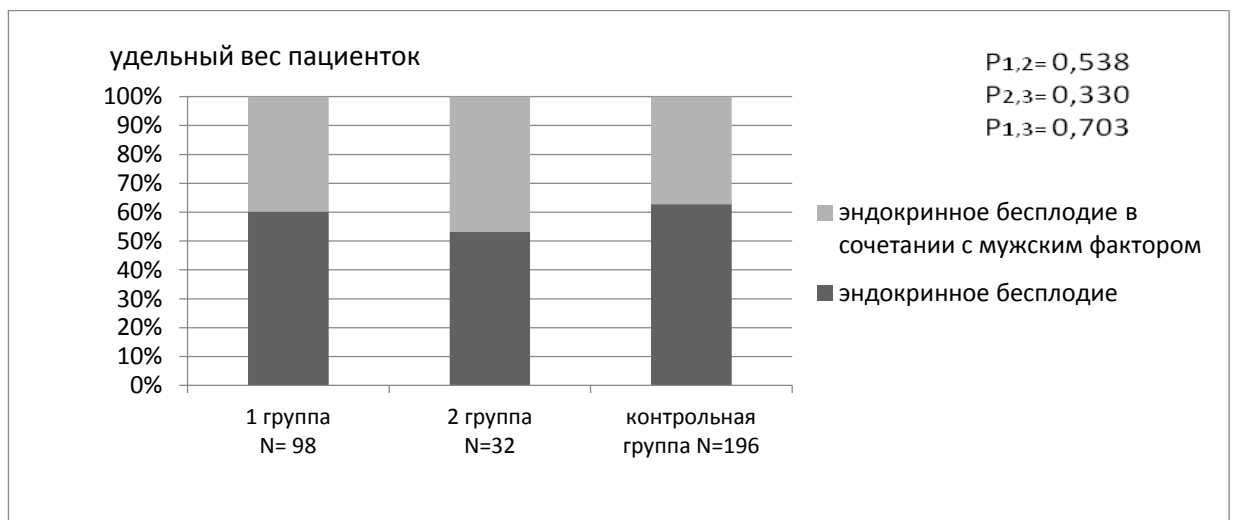


Рис. 3. Характеристика групп ретроспективного этапа исследования в зависимости от сочетания эндокринной формы бесплодия с мужским фактором

Основные группы ретроспективного этапа не отличались между собой и группой контроля по количеству проведенных длинных и коротких протоколов стимуляции суперовуляции в программах ВРТ, $p=0,569$. Так, у 46-ти пациенток (48,4%) 1 группы ретроспективного этапа исследования (с развившимся СГЯ легкой степени) проводилась стимуляция овуляции по длинному протоколу с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), у 49 женщин (51,6%) — по короткому протоколу с использованием антагонистов Гн-РГ. Во 2 группе 21-й пациентке (65,6%) стимуляция проведена по длинному протоколу, 11-ти (34,4%) — по короткому протоколу.

В группе контроля ретроспективного этапа исследования у 100 женщин (51,0%) был применен короткий протокол стимуляции овуляции; у 96-ти (49,0%) — длинный протокол стимуляции овуляции. Триггером овуляции во всех группах исследования использовались препараты человеческого хорионического гонадотропина (рис. 4).

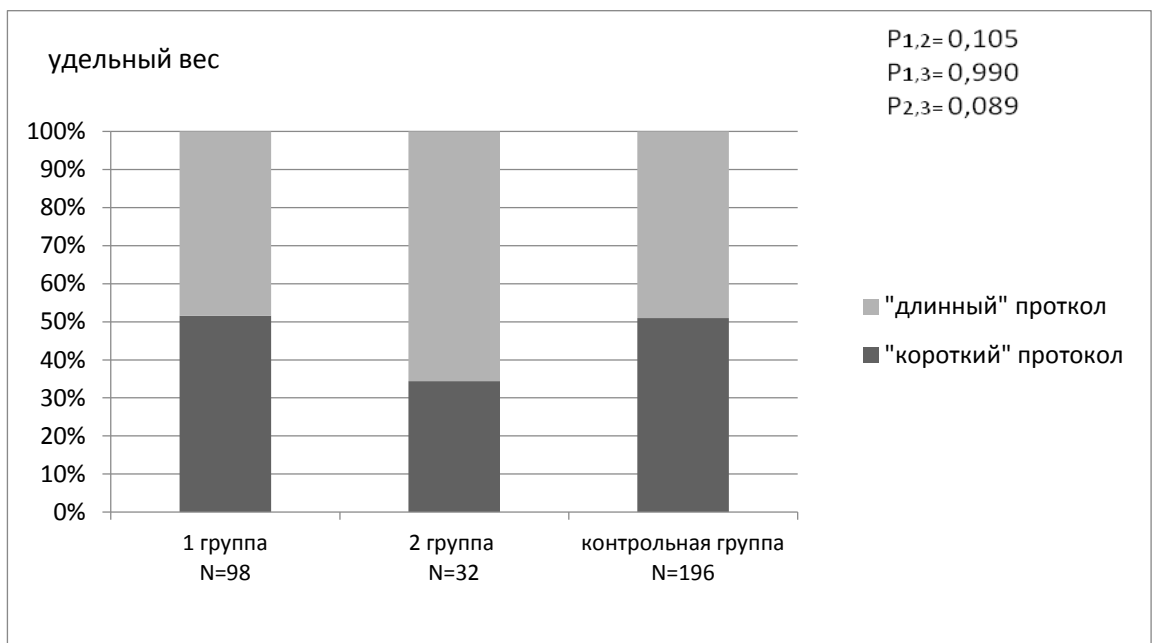


Рис. 4. Виды протоколов стимуляции овуляции у пациенток в группах с СГЯ и контрольной группе

В протоколах стимуляции овуляции использовались: агонист гонадотропин-рилизинг-гормона трипторелин в дозе 3,75 мг однократно и антагонист Гн-РГ цетрореликс в дозе 0,25 мг ежедневно (3-5 дней).

Удельный вес пациенток с синдромом поликистозных яичников, считающимся одним из известных факторов риска развития СГЯ при стимуляции овуляции [2; 3; 12; 28], в 1 и 2 основных группах исследования составил 9,2% и 15,6% соответственно; $p=0,3$. Данные параметры не имели достоверных отличий и от показателя в группе контроля — (6,1%); $p = 0,345$ и $p=0,071$ соответственно.

Медиана возраста женщин *проспективного этапа* исследования (*экзаменационной выборки*) составила 31 (28÷33) год.

Среди женщин с эндокринным бесплодием, составивших экзаменационную выборку проспективного этапа, диагноз эндокринной формы бесплодия в сочетании с мужским фактором был у 22-х женщин (36%).

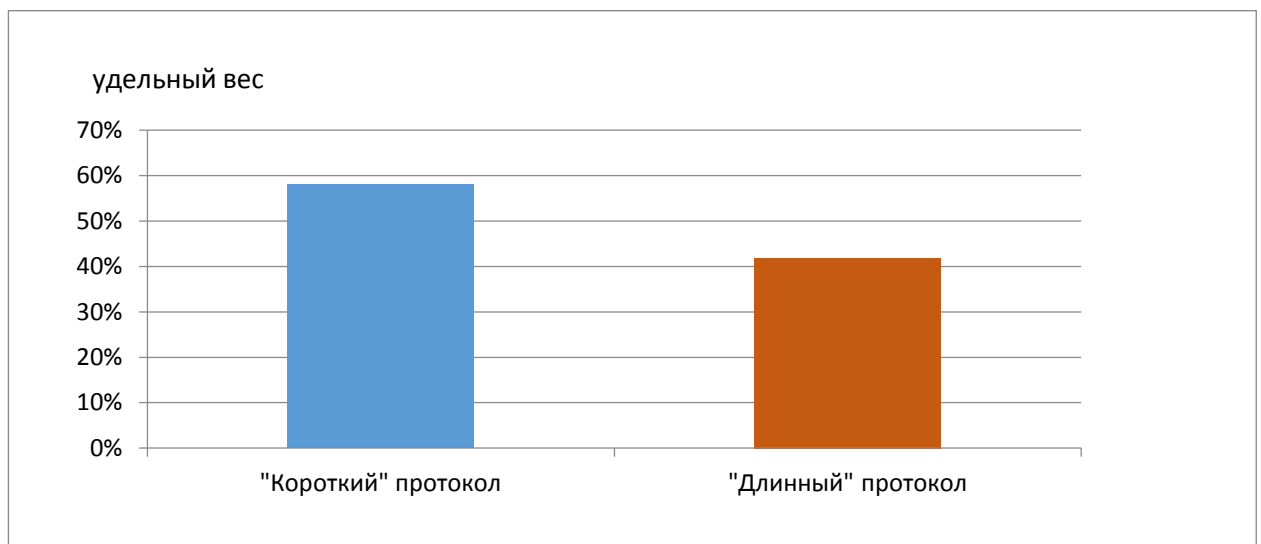


Рис. 5. Виды протоколов стимуляции овуляции у пациенток экзаменационной выборки; $n = 62$

Длинный протокол стимуляции овуляции с агонистами ГнРГ (трипторелин в дозе 3,75 мг однократно) был применен у 26 женщин (41,9%);

количество примененных коротких протоколов стимуляции овуляции антагонистами ГнРГ (цетрореликс в дозе 0,25 мг ежедневно от 3-х до 5 дней) составило 36 чел.(58,1%) (рис. 5).

В экзаменационную выборку вошло 5 женщин с СПКЯ (4,09%).

Основную группу (65 человек) проспективного этапа исследования по изучению *клинической эффективности* прогностической модели составили женщины, страдающие бесплодием, с исходными гормональными и метаболическими нарушениями, которым для прогноза СГЯ в программах ЭКО использована математическая модель. Медиана возраста пациенток этой группы составила 31 (29÷33) год и не имела достоверных отличий от данного показателя в группе контроля (65 чел.), у которых для прогноза СГЯ в программах ЭКО использованы рутинные предикторы — 31 (29÷34); $p = 0,149$ (рис. 6).

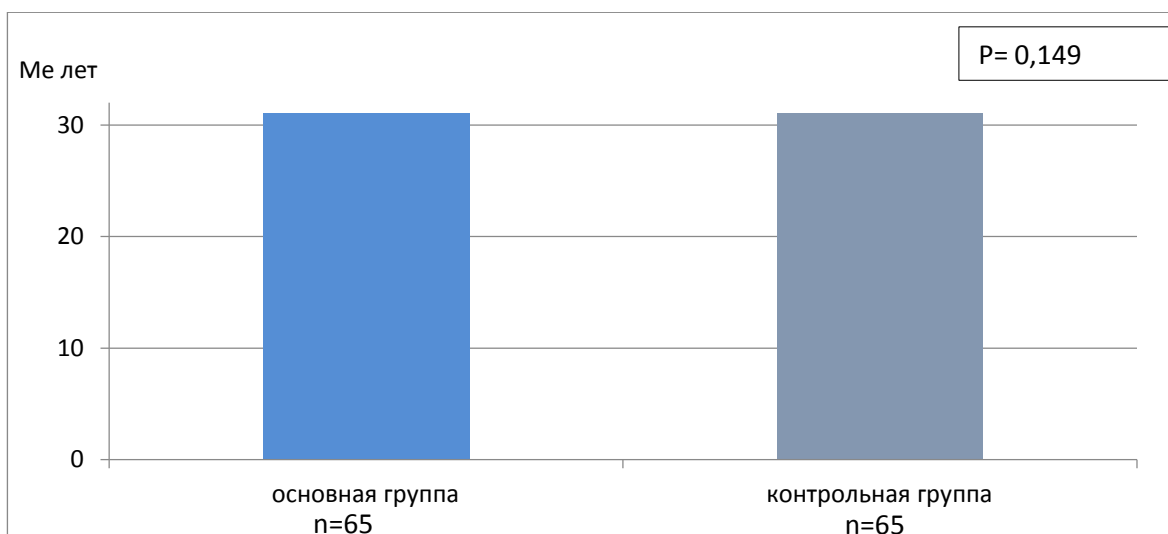


Рис.6. Возрастной состав групп проспективного клинического исследования

Диагноз эндокринного бесплодия в сочетании с мужским фактором был верифицирован у 33 человек (50,8%) основной группы и 38 чел. (58,5%) — в контрольной; $p=0,480$. Также не зафиксировано достоверных различий между количеством длинных и коротких протоколов стимуляции овуляции в основной

группе и группе контроля — 27 чел. (41,5%) и 38 чел. (58,5%) соответственно в основной группе; 32 чел. (49,2%) и 33 чел. (50,8%) — в контрольной группе; $p=0,481$ (рис. 7).

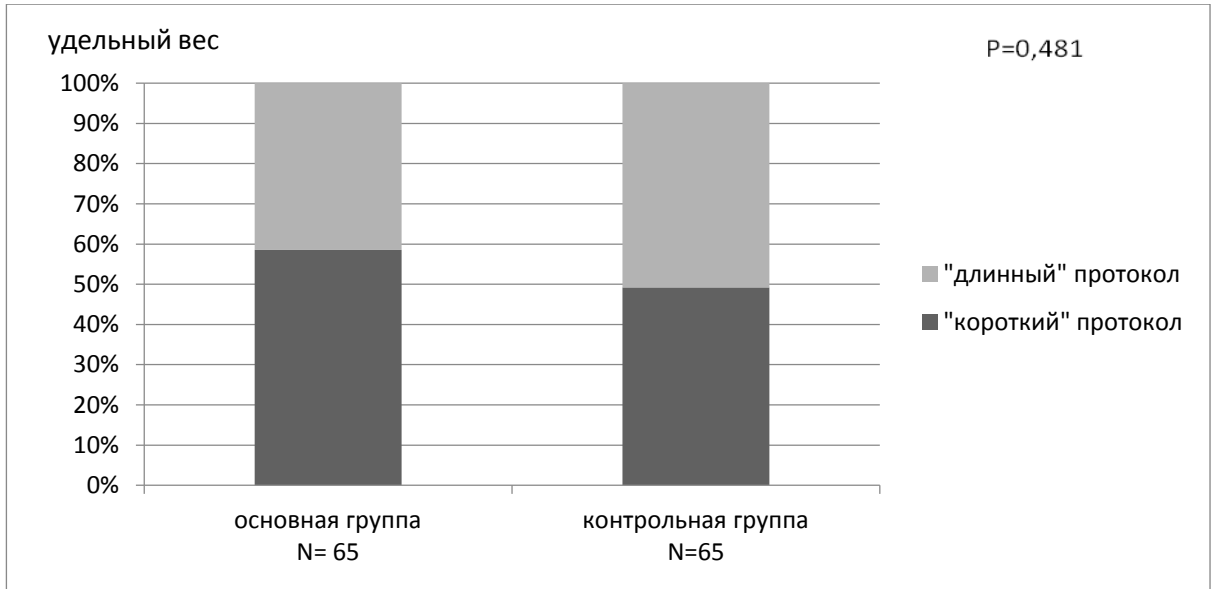


Рис.7. Виды протоколов стимуляции овуляции у пациенток проспективного этапа исследования

Количество женщин с СПКЯ в основной группе исследования — 2 чел. (3,1%) — достоверно не отличалось от количества женщин с СПКЯ в контрольной группе — 3 чел., (4,6%); $p=0,998$.

2.3. Методы исследования

Клиническое обследование женщин наряду со сбором жалоб, анамнестических данных для выявления ранее имеющих нарушений в метаболическом и гормональном статусе предусматривало определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), расчета индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления, пальпаторное и перкуторное исследование сердца и печени.

Лабораторные методы исследования включали определение биохимических параметров на аппарате «ARCHИТЕКТ сі 8200» фирмы Abbot (США). Проведено исследование лабораторных и гормональных параметров: общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением общего холестерина (ОХ), триглицеридов, общего белка, фибриногена, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы крови натощак.

Состояние углеводного обмена уточнялось в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с определением глюкозы в плазме венозной крови натощак через 1 и 2 часа. Для подтверждения инсулинорезистентности (ИР) использовались совокупные данные: базальный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) более 13 мЕД/л и индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) более 2,5 (International Diabetes Federation, IDF, 2005 г.).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «ARCHИТЕКТ сі 8200» фирмы Abbot (США) определялся уровень пролактина, ТТГ, свободного тироксина (сТ4), АТ-ТПО, ИРИ, АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, С-реактивного белка (СРП).

Интерпретация результатов гормонального исследования осуществлялась с учетом референсных значений для пролактина, сТ4, ФСГ, АМГ и рекомендуемого целевого значения уровня ТТГ для женщин, планирующих беременность (Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline, 2012): уровень ТТГ считался целевым при значениях 0,2- 4,0 мЕд/л.

Показатели АТ-ТПО оценивались с учетом референсных значений — норма менее 30 мЕд/мл.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев консенсуса Симпозиума рабочей группы ESHRE/FSRM, 2003,2012,2013 при наличии любых двух критериев [61]:

- менструальная дисфункция с ановуляцией;
- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- наличие поликистозных яичников по данным УЗ-исследования.

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997):

- избыточная масса тела ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$) — повышенный;
- ожирение 1 степени ($30-34,9 \text{ кг/м}^2$) — высокий;
- ожирение 2 степени ($35-39,9 \text{ кг/м}^2$) — очень высокий;
- ожирение 3 степени (более 40 кг/м^2) — крайне высокий.

Диагностика метаболического синдрома проводилась по критериям международной федерации диабета (IDF, 2005 г.): при наличии АО (ОТ у женщин более 80 см) в сочетании с любыми двумя факторами риска (гипертриглицеридемия ($\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$), концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности ($< 1,29 \text{ ммоль/л}$), уровень артериального давления $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$, глюкоза венозной плазмы натощак ($\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$).

Диагностика СГЯ устанавливалась врачом-гинекологом согласно классификации Шенкера (1995 г.):

Степень тяжести СГЯ	Диаметр яичников	Стадии	Уровень E ₂ , пмоль/л	Симптомы
Легкая	< 6 см	А	1500-2000	-
		Б	1500-4000	Абдоминальное напряжение и дискомфорт
Средняя	6-12 см	А	>4000	Легкая степень + УЗ - признаки асцита
		Б	4000-6000	Легкая степень+ рвота, тошнота, диарея
Тяжелая	>12 см	А	>6000	Средняя степень+ клинические признаки асцита и/или выпот в плевральной полости, дисфункция печени
		Б	>6000	Средняя степень + напряженный асцит, гемоконцентрация (гематокрит $\geq 45\%$), увеличение вязкости крови, снижение почечной перфузии, олигурия, тромбоземболия, РСДВ, гиповолемический шок

Инструментальные методы исследования.

Сонографические структурные изменения органов брюшной полости, почек и щитовидной железы (признаки АИТ) выявлялись в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате Hitachi EUB-450.

Для визуализации гипоталамо-гипофизарной области при синдроме гиперпролактинемии проводилась магниторезонансная томография (МРТ) на аппарате Magnetom Symphony System Syngo 1.5T.

На этапе проспективного исследования для анализа эффективности интегральной математической модели у всех женщин проводился мониторинг

клинико-лабораторных параметров до вступления в программу ВРТ: ИМТ, ОТ, ТТГ, АТ-ТПО, пролактин, АМГ.

2.4. Математические методы обработки материала

Для статистического анализа данных использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office 2012 и SPSS for Windows v.12.0.

Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для величин, распределение которых в группах исследования имело параметрический характер, данные приводились в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Достоверности различий между группами оценивались при помощи критерия Стьюдента.

Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (25% ÷ 75%). Сравнительный анализ количественных признаков проводился с использованием критерия Манна-Уитни. Для анализа зависимостей между выборками были найдены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента $r < 0,3$ связь считалась слабой и незначительной, при значениях $r = 0,3-0,7$ — средней или умеренной, при значениях $r > 0,7$ — значительной и сильной.

Учитывая бинарный характер распределения зависимой переменной (возникновение или отсутствие эпизодов СГЯ), а также возможное использование нескольких качественных и количественных дискриминирующих предикторов, в качестве математического аппарата для создания диагностической математической модели был выбран дискриминантный анализ.

При выявлении наиболее значимых предикторов возникновения эпизодов СГЯ у женщин руководствовались следующими правилами:

1. Все предикторы должны обладать клинической или патофизиологической содержательностью.
2. Ассоциативные связи предикторов с СГЯ должны быть статистически достоверны и значимы.
3. Для уменьшения мультиколлинеарности из модели были исключены предикторы непосредственно связанные друг с другом (имеющие сильные коррелятивные связи).

Выбор из всех имеющихся переменных, наиболее подходящих дискриминирующих предикторов, был проведен с применением корреляционного анализа и однофакторного дисперсионного анализа. В результате были определены в качестве кандидатов для включения в математическую модель статистически подходящие независимые переменные, наиболее клинически содержательные.

Для определения выраженности независимого влияния различных параметров на вероятность развития СГЯ у пациенток и разработки диагностической и прогностической математической модели был проведен пошаговый регрессионный анализ.

Протокол проспективного этапа исследования был одобрен на заседаниях локальных этических комитетов ФБГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России и АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург) (протокол № 10 от 05. 05. 2014 г. и протокол № 5 от 15 мая 2014 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ, РАЗВИВШИМСЯ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Анализ 130 историй болезней женщин с верифицированным СГЯ легкой и средней тяжести показал, что у 84,6% (110 чел. из 130) наблюдались признаки метаболического синдрома (70 чел., 53,8%) и эндокринопатий в виде гипотиреоза (94 чел., 72,3 %) и гиперпролактинемии (16 чел., 12,3%). Причем у женщин со среднетяжелой клинической картиной СГЯ (32 чел. или 24,6%), лечение которых проводилось в условиях ПИТ, удельный вес исходных метаболических и гормональных нарушений составил 90,6% (29 чел. из 32). Лишь у 20 пациенток с СГЯ (15,3%) исходных метаболических нарушений, патологии тиреоидного статуса и гиперпролактинемии обнаружено не было.

3.1. Клинико-лабораторная характеристика исходных параметров метаболического синдрома у женщин с развившимся синдромом гиперстимуляции яичников

Анализ клинических и лабораторных параметров метаболического синдрома, по данным медицинских карт пациенток основных групп исследования и женщин группы контроля, включал изучение жалоб, антропометрических показателей (ИМТ, ОТ), данных объективного осмотра, уровня артериального давления, показателей общеклинического, биохимического и гормонального лабораторного исследований.

3.1.1. Анализ субъективных проявлений метаболического синдрома у исследуемых пациенток

Среди жалоб, которые предъявляли женщины перед вступлением в программу ЭКО, наряду с отсутствием беременности в течение года и более, нарушением менструального цикла по типу олиго-аменореи, преобладали такие, как избыточная масса тела (46,9%), эмоциональная лабильность (40%), признаки желудочной и кишечной диспепсии (6,9%) (табл. 1).

Таблица 1

Жалобы пациенток перед вступлением в программу ЭКО (ретроспективный анализ медицинских карт)

Жалобы	1 группа		2 группа		Общая группа (с СГЯ)		Группа контроля (без СГЯ)		Достоверность различий; p
	n =98		n =32		n =130		n= 196		
	1		2		3		4		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Избыточная масса тела	43	43,8	18	56,2	61	46,9	75	38,2	p _{1,4} =0,38 p _{2,4} =0,08 p _{3,4} =0,14
Сердцебиение	18	18,3	13	40,6	31	23,8	35	14,3	p _{1,4} =1,0 p _{2,4} =0,008 p _{3,4} =0,206
Одышка	9	9,2	6	18,8	15	11,5	13	6,6	p _{1,4} =0,482 p _{2,4} =0,03 p _{3,4} =0,157
Эмоциональная лабильность	31	31,6	16	50	47	36,2	67	34,2	p _{1,4} =0,695 p _{2,4} =0,112 p _{3,4} =0,723
Головные боли	34	35,4	12	37,5	46	35,3	53	27	p _{1,4} =0,18 p _{2,4} =0,29 p _{3,4} =0,11
Диспептические расстройства	6	6,1	3	9,3	9	6,9	8	4,1	p _{1,4} =0,399 p _{2,4} =0,189 p _{3,4} =0,315
Боль в правом подреберье и (или) эпигастрии	5	5,2	1	3,1	6	4,6	5	2,5	p _{1,4} =0,305 p _{2,4} =1,0 p _{3,4} =0,356
Кардиалгии	4	4,1	1	3,1	6	4,6	6	3,1	p _{1,4} =0,734 p _{2,4} =1,0 p _{3,4} =0,552

Болевой синдром в виде тупой периодической боли или тяжести (дискомфорта) в правом подреберье отмечали 4,6% в общей группе с СГЯ и 2,5% — в группе сравнения. Желудочная диспепсия проявлялась в виде тошноты и воздушной отрыжки (3%), кишечная диспепсия — в виде неустойчивого стула и метеоризма (3,9%), что сами пациентки связывали с нерациональным питанием и употреблением большого количества углеводсодержащей пищи.

Проявления эмоциональной лабильности у пациенток в основных группах исследования и группе контроля наблюдались в 31,6%, 65,6% и 34,2% соответственно; $p > 0,05$.

Жалобы на сердцебиение и одышку до вступления в программу ЭКО наблюдались у незначительного количества пациенток (18,3% и 9,2% — в 1 группе; в 40,6% и 18,8% — во 2 группе) и не были связаны с какими-либо верифицированными кардиологическими заболеваниями.

3.1.2. Данные объективного осмотра исследуемых пациентов до вступления в программу экстракорпорального оплодотворения

В ходе анализа полученных *антропометрических показателей* обращал на себя внимание факт, что в общей группе женщин с развившимся СГЯ ($n=130$ чел.), удельный вес пациенток с ожирением и избыточной массой тела, которые не соответствовали известным критериям риска по развитию СГЯ, составил 46,9%.

Данное наблюдение потребовало детализации характера исходных метаболических нарушений у женщин с развившимся СГЯ, в результате которого установлено, что среди женщин со среднетяжелым течением СГЯ ($n=32$), наряду с пациентками с невысоким ИМТ 24,9 — 18,5 кг/м² (12 чел. или 37,5%), были выявлены женщины с ожирением или ИМТ ≥ 30 кг/м² (7 чел. или 21,8%). В связи с чем особое внимание нами было уделено патогномичному признаку метаболического синдрома, висцеральному ожирению, которое

зафиксировано у 70 пациенток (53,8 %) в общей группе СГЯ (130 чел.), из них у 6,9 % (9 чел.) с исходным нормальным ИМТ 24,9-18,5 кг/м² (рис.8).

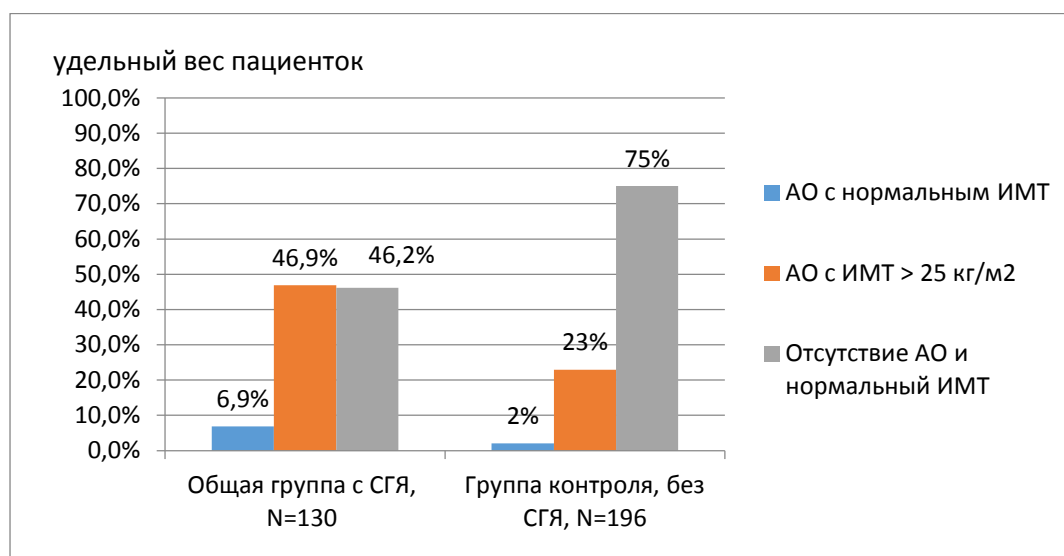


Рис. 8. Удельный вес пациенток с абдоминальным ожирением (АО,см) и различным ИМТ (кг/м²)

Анализ показателя висцерального ожирения, окружности талии (ОТ) у пациенток с развившимся СГЯ продемонстрировал, что медиана данного параметра составила 87 (76÷94) см и достоверно отличалась от контрольной группы женщин без СГЯ — 76 (69,0÷85,75) см; $p=0,0001$ (табл. 2).

Таблица 2

Исходные антропометрические параметры у пациенток в группах с СГЯ и контрольной группе Ме (25 ÷ 75)

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа	Группа контроля	Достоверность различий, p
	1	2	3	4	
	n=96	n=32	n=130	n=196	
ИМТ (кг/м ²)	24 (20,65÷28,5)	25,2 (23÷28,3)	24,6(21,0÷28,42)	23,0 (21,0÷25,0)	$P_{1,2}=0,075$ $P_{1,4}=0,255$ $P_{2,4}=0,001$ $P_{3,4}=0,02$
ОТ (см)	86,0 (75,0÷94,0)	89,0 (79,0÷94,0)	87,0 (76,0÷94,0)	76,0 (69,07÷85,75)	$P_{1,2}=0,237$ $P_{1,4}<0,005$ $P_{2,4}<0,001$ $P_{3,4}<0,001$

Уровень (Ме) систолического АД (САД) до процедуры ЭКО в группе женщин с СГЯ составил 110 (100÷120) мм рт. ст., диастолического (ДАД) — 75 (70÷80) мм рт.ст. и достоверно не отличался от группы контроля — Ме (САД) — 110 (100÷120) мм рт.ст. и Ме (ДАД) — 75 (70÷80) соответственно; $p > 0,05$ (табл.3).

При изучении **размеров сердца** обращало внимание незначительное смещение границ влево, отмеченное лишь у двух пациенток с СГЯ средней тяжести, у которых была АГ в течение более трех лет. При этом систолический шум функционального характера выслушивался у трех пациенток (9,4%) в группе с СГЯ средней степени тяжести, что было достоверно чаще по сравнению с этим показателем в первой группе исследования (1 чел.; 0,01%); $p=0,04$ и контрольной группе (2 чел.; 1,02%); $p=0,02$.

По данным медицинских карт, у 28 из 130 пациенток (21,5%), до вступления их в программу ЭКО, при пальпации, перкуссии и (или) при ультразвуковом исследовании было зафиксировано **увеличение размеров печени**, что могло свидетельствовать о наличии у них гепатита. Среди пациенток с гепатомегалией у 13 женщин (10%) был верифицированный вирусный гепатит С, у остальных 15 (11,5%) пациенток — гепатомегалия, очевидно обусловленная сопутствующим стеатогепатитом, что подтверждалось наличием у них и других проявлений МС.

Таблица 3

Исходные уровни АД у пациенток с СГЯ Ме (25 ÷ 75)

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа	Группа контроля	Достоверность различий, p
	1	2	3	4	
	n= 98	n=32	n=130	n=196	
Систолическое АД (мм рт.ст.)	110 (100÷120)	105 (100÷122,5)	110 (100÷120)	110 (100÷120)	$P_{1,2}=0,983$ $P_{1,4}=0,785$ $P_{2,4}=0,801$ $P^{3,4}=0,738$
Диастолическое АД (мм. рт.ст.)	75 (70÷80)	75 (70÷80)	75 (70÷80)	75 (70÷80)	$P_{1,2}=0,983$ $P_{1,4}=0,418$ $P_{2,4}=0,984$ $P_{3,4}=0,509$

3.1.3. Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности

Медиана уровня глюкозы сыворотки соответствовала нормальным значениям и составила в группе пациенток с СГЯ 5,1 (4,8÷5,6) ммоль/л, в группе контроля — 4,9 (4,4÷5,3) ммоль/л, но в группе женщин с СГЯ она была достоверно выше, $p < 0,005$. Медиана значений иммунореактивного инсулина (ИРИ) в группе женщин с СГЯ составила 13,5 (11,0÷15,8) МкЕд/мл, что достоверно превышало аналогичные параметры в контрольной группе — 11,0 (9,0÷13,0) МкЕд/мл; $p < 0,005$ (табл.4). С помощью математической модели (индекса НОМА-IR), включающей показатели глюкозы крови натощак и ИРИ, у 42,3% женщин с развившимся СГЯ была подтверждена ИР (индекс НОМА-IR > 2,5) — один из важнейших показателей метаболического синдрома.

Показатели ИР (индекс НОМА) достоверно отличались в общей группе СГЯ и в группе контроля — 3,1 (2,7÷3,8) и 2,15 (1,6÷3,0) соответственно; $p = 0,0001$ (табл.4).

Таблица 4

Исходные лабораторные параметры углеводного обмена у пациенток в группах с СГЯ и контрольной группе Me (25 ÷ 75)

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа	Группа контроля	Достоверность различий, p
	1	2	3	4	
	n=96	n=32	n=130	n=196	
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	5,1(4,8÷5,6)	5,19 (4,57÷5,61)	5,1(4,8÷5,6)	4,9 (4,4÷5,3)	$P_{1,2}=0,826$ $P_{1,4}=0,012$ $P_{2,4}=0,059$ $P_{3,4}<0,005$
Инсулин (ИРИ) МкЕ/мл	13,2 (11,17÷15,9)	13,6(10,75÷15,4)	13,5 (11,0÷15,8)	11,0 (9,0÷13,0)	$P_{1,2}=0,995$ $P_{1,4}=0,005$ $P_{2,4}=0,019$ $P_{3,4}=0,002$
Индекс НОМА (ед)	3,15(2,74÷3,98)	3,0 (2,69÷3,35)	3,1 (2,71÷3,8)	2,15 (1,6÷3,02)	$P_{1,2}=0,249$ $P_{1,4}=0,001$ $P_{2,4}<0,005$ $P_{3,4}<0,001$

3.1.4. Биохимические показатели белкового и жирового обменов

Показатели (Me) общего белка составили 69,75 (68,13÷71,38) г/л в основной группе исследования и практически не отличались от соответствующих параметров в группе контроля — 69,4 (68,28÷72,35) г/л ($p=0,802$) и не выходили за рамки референсных значений. Оценка белкового обмена у пациенток перед программой ЭКО включала также анализ уровня фибриногена и СРП, показатели которых не имели достоверных отличий как в группах с легким и среднетяжелым течением СГЯ, так и в контрольной группе ($p>0,05$), и поэтому не могли рассматриваться в дальнейшем как предикторы развития данного осложнения. Исходный показатель общего холестерина и триглицеридов крови в общей группе женщин с СГЯ составил 5,2 (4,5÷5,8) ммоль/ли 1,6 (0,9÷1,77) ммоль/л соответственно и достоверно не отличался от группы контроля — 5,4 (4,9÷5,6) ммоль/л и 0,9 (0,72÷1,41) ммоль/л ($p=0,264$, $p=0,058$), что свидетельствовало о нецелесообразности использования данного параметра в оценке риска развития СГЯ в программах ВРТ у данной категории пациенток (табл. 5).

Уровень альбуминов, триглицеридов, а также липопротеинов низкой и высокой плотности при ретроспективном исследовании не проводился в связи с отсутствием результатов анализов в большинстве медицинских карт.

Проведена оценка уровня АЛТ и АСТ у женщин с СГЯ по результатам медицинских карт перед программой ЭКО. Медиана значений данных показателей не продемонстрировала достоверных различий в основных группах и группе контроля, что, по всей вероятности, связано с отсутствием лабораторной активности у пациентов с гепатитом.

В ходе ретроспективного анализа клинико-лабораторных параметров метаболического синдрома обращал на себя внимание достоверно больший удельный вес женщин, имеющих метаболические нарушения в группе с развившимся СГЯ (70 чел.; 53,8%) по сравнению с контрольной группой (49 чел. 25%); $p=0,004$.

Исходные лабораторные параметры у пациенток в группах с СГЯ и контрольной группе Me (25 ÷ 75)

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа	Группа контроля	Достоверность различий, р
	1	2	3	4	
	n=96	n=32	n=130	n=196	
Общий белок г\л	69,6 (67,82÷71,2)	69,95 (69,2÷72,9)	69,75 (68,13÷71,38)	69,4 (68,28÷72,35)	P _{1,2} =0,320 P _{1,4} =0,508 P _{2,4} =0,386 P _{3,4} =0,802
Холестерин ммоль\л	4,9 (4,3÷5,5)	5,65 (5,2÷6,1)	5,2 (4,5÷5,8)	5,4 (4,9÷5,67)	P _{1,2} <0,005 P _{1,4} =0,013 P _{2,4} =0,061 P _{3,4} =0,264
Триглицериды, моль\л	1,3(0,87÷1,71)	1,7 (0,97÷1,8)	1,6 (0,9÷1,77)	0,9 (0,72÷1,41)	P _{1,2} = 0,182 P _{1,4} = 0,412 P _{2,4} = 0,040 P _{3,4} = 0,058
Фибриноген г\л	1,9 (1,85÷2,1)	2,0 (1,9÷2,2)	1,95(1,8÷2,19)	1,85 (1,8÷2,0)	P _{1,2} =0,243 P _{1,4} =0,408 P _{2,4} =0,381 P _{3,4} =0,712
СРП мг\л	1,5 (1,4÷1,7)	1,9 (1,7÷ 2,2)	1,5 (1,5÷2.2)	1,5 (1,2÷1,7)	P _{1,2} =0,108 P _{1,4} =0,532 P _{2,4} =0,229 P _{3,4} =0,657
АЛАТ МЕ\л	31(19÷39)	32 (18÷40)	31 (18÷40)	28(18÷38)	P _{1,2} =0,389 P _{1,4} =0,543 P _{2,4} =0,389 P _{3,4} =0,788
АСАТ МЕ\л	23 (15÷34)	22 (14÷33)	22 (15÷34)	24(16÷32)	P _{1,2} =0,198 P _{1,4} =0,543 P _{2,4} =0,435 P _{3,4} =0,657

Анализ клинических фенотипов метаболического синдрома выявил, что симптомокомплексу метаболического синдрома соответствуют 12 случаев из 70 (17,4%) в общей группе с СГЯ, при которых отмечено сочетание абдоминального ожирения (патогномоничного признака) с другими двумя и

более признаками: 1) с дислипидемией и нарушением углеводного обмена (в 50%); 2) с гипергликемией и артериальной гипертензией (в 16,6%); 3) с дислипидемией, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией (в 16,7%), что, однако, не имело достоверных различий от группы контроля; $p > 0,05$. Сочетание же АО с нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией в группе с СГЯ наблюдалось также в 16,6% случаев и отсутствовало в группе сравнения; $p=0,04$ (рис. 9).

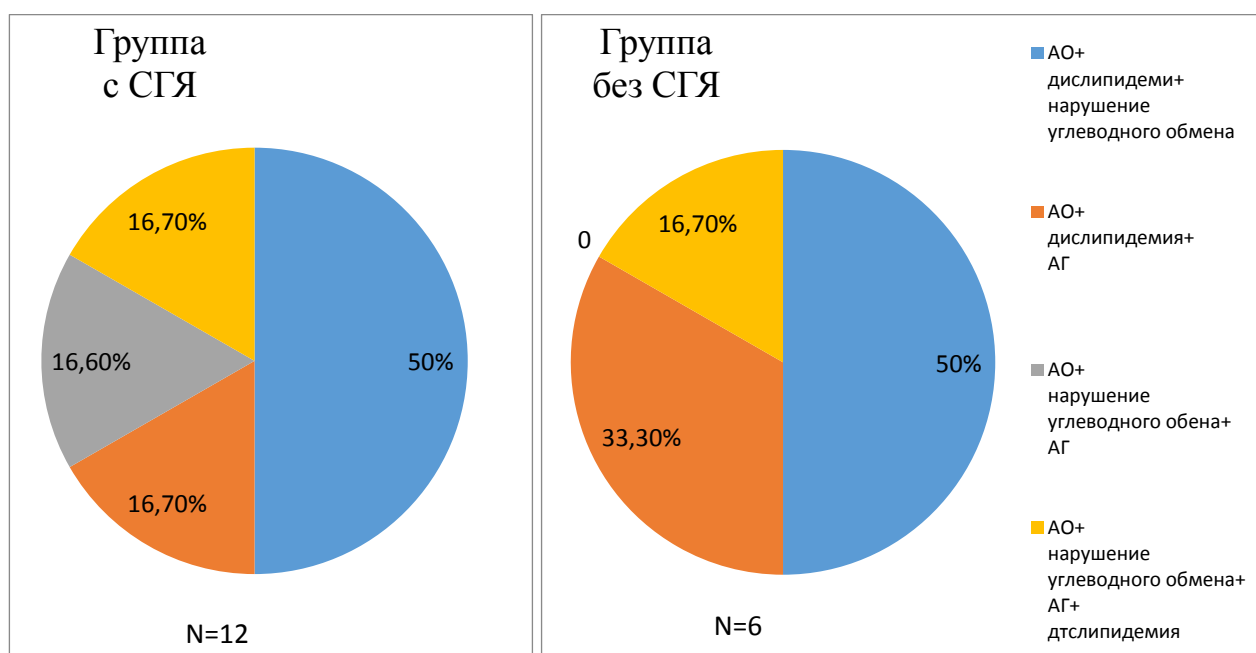


Рис. 9. Структура метаболического синдрома у пациенток исследуемых групп

У большинства пациенток с развившимся СГЯ (58 чел.; 82,6%) клинические проявления метаболических нарушений были представлены сочетанием АО с дислипидемией или АО с нарушением углеводного обмена в 24,3% и 14,2% случаев соответственно, что отличалось от данных показателей в группе контроля — 10,2% и 4,1%; $p=0,049$ и $p=0,048$. Сочетание АО с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) было характерно только для женщин в группе с СГЯ, что имело достоверное различие с группой контроля; $p=0,021$ (рис.10). Количество пациенток с АО и артериальной гипертензией (АГ) было незначительным в группе с СГЯ (2 чел.; 2,8%) и отсутствовало в группе контроля; $p=0,5$.

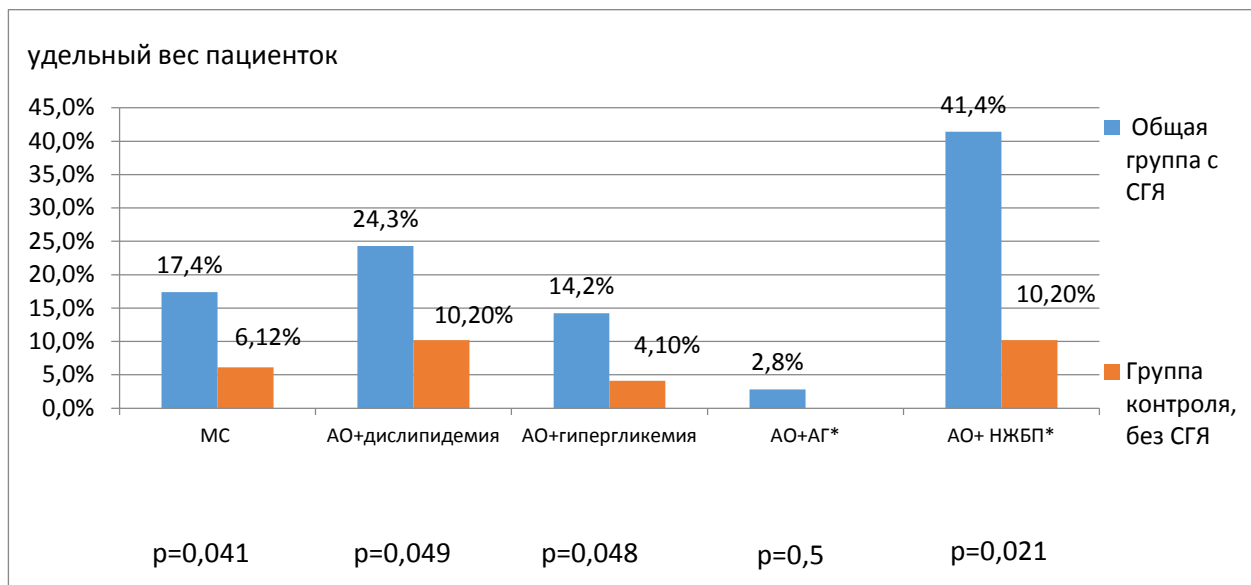


Рис. 10. Клинические фенотипы метаболического статуса у исследуемых пациенток

3.2. Клинико-лабораторная характеристика исходного гормонального статуса женщин с синдромом гиперстимуляции яичников

Из анализа жалоб пациенток было установлено, что нарушения гормонального статуса проявлялись чаще всего изменениями менструального цикла, достоверно не отличаясь от таковых в исследуемых группах и группе сравнения (табл. 6). Но жалобы на сухость кожи и выпадение волос преобладали в группах исследования у женщин с развившимся СГЯ (33% и 43,8% в общей группе с СГЯ) и достоверно отличались от группы контроля 19,6%, 21,3%; $p_{3,4} < 0,001$, $p_{2,4} = 0,01$.

Субъективные проявления (жалобы) эндокринопатий у пациенток перед вступлением в программу экстракорпорального оплодотворения (ретроспективный анализ медицинских карт)

Жалобы	1 группа		2 группа		Общая группа (с СГЯ)		Группа контроля (без СГЯ)		Достоверность различий, p
	n =98		n =32		n =130		n= 196		
	1		2		3		4		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нарушение менструального цикла по типу олигоаменореи	57	58	16	50	73	56	98	50	$p_{1,4}=0,22$ $p_{2,4}=1,0$ $p_{3,4}=0,31$
Выпадение волос	23	23,5	14	43,8	37	28,5	43	21,3	$p_{1,4}=0,77$ $p_{2,4}=0,01$ $p_{3,4}=0,19$
Сухость кожи	34	34,7	9	28,1	43	33	27	19,6	$p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}=0,06$ $p_{3,4}<0,001$
Угревая сыпь	19	19,3	8	25	27	20,7	31	15,8	$p_{1,4}=0,51$ $p_{2,4}=0,21$ $p_{3,4}=0,3$
Рост волос в андрогензависимых зонах	28	29,1	14	43,8	42	32,3	48	24,4	$p_{1,4}=0,48$ $p_{2,4}=0,03$ $p_{3,4}=0,13$
Выделение из молочных желез	9	9,4	5	15,6	14	10,7	17	8,7	$p_{1,4}=1,0$ $p_{2,4}=0,21$ $p_{3,4}=0,57$

Среди женщин с развившимся СГЯ (130 чел.) у 35-ти (26,9%) определялись изолированные нарушения тиреоидного статуса. Однако их сочетание с другими гормональными и метаболическими нарушениями выявлены еще у 45,4%, что в совокупности составило 72,3% (94 из 130 пациенток с СГЯ) (рис. 11). Среди обследованных женщин заместительную терапию получали 8 женщин до программы ВРТ с исходным гипотиреозом, лишь у одной из них развился СГЯ средней тяжести.

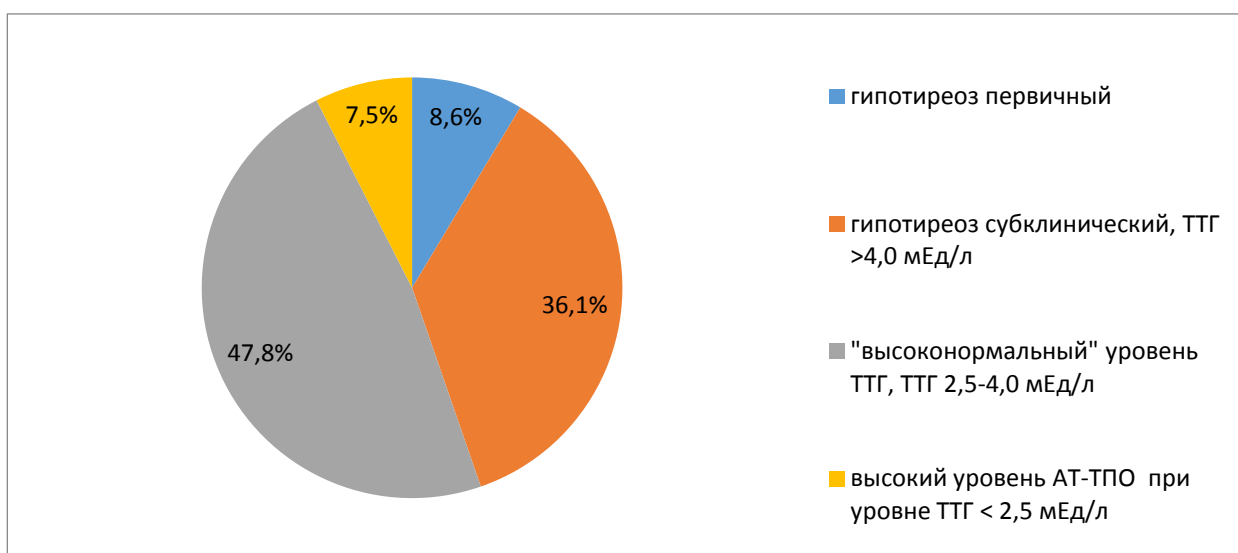


Рис. 11. Структура изменений исходного тиреоидного статуса у женщин с развившимся СГЯ (n=94)

При анализе субъективных данных обращало внимание отсутствие каких-либо жалоб, характерных для дисфункции щитовидной железы у пациенток с развившимся впоследствии СГЯ, что, возможно, объясняется тем фактом, что медиана значений тиреотропного гормона (ТТГ) в основной группе была в пределах референсных значений — 2,9 (1,8÷4,17) мЕд/л; однако жалобы на нарушения менструального цикла, причинами которых может быть в том числе, и дисфункция щитовидной железы, были зафиксированы у 56,1% женщин (табл. 6). При осмотре области щитовидной железы изменений ни у одной женщины, по данным медицинских карт, зафиксировано не было. Однако, несмотря на то, что показатели ТТГ в основной группе не превышали верхнюю границу референсных значений, параметр достоверно отличался от такового в группе контроля (с отсутствием СГЯ) — 1,9 (1,2÷2,62) мЕд/л; $p=0,001$ (табл. 7). Данный факт требовал дополнительного обсуждения в плане изменения целевых значений ТТГ при вступлении в программы ВРТ.

Исходные параметры гормонального статуса в исследуемых группах пациенток

Me (25 ÷ 75)

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа (с СГЯ)	Группа контроля (без СГЯ)	Достоверность различий, p
	1	2	3	4	
	n=98	n=32	n=130	n=196	
ТТГ мЕд/л	3,2 (1,75÷4,26)	2,6 (2,0÷3,2)	2,9 (1,85÷4,17)	1,9 (1,2÷2,62)	P _{1,2} =0,203 P _{1,4} =0,001 P _{2,4} =0,001 P _{3,4} =0,001
сТ4	11,7 (10,15÷13,35)	10,7 (10,2÷12,0)	11,4(10,2÷13,2)	12,9 (11,3÷14,3)	P _{1,2} =,327 P _{1,4} =0,002 P _{2,4} =0,001 P _{3,4} =0,001
Пролактин мЕд/л	379,0(268,7÷819,0)	425,0(239,0÷600,0)	394,0(264,0÷735,0)	294,5 (199,0÷426,7)	P _{1,2} =0,666 P _{1,4} =0,001 P _{2,4} =0,012 P _{3,4} =0,001
АМГ нг\мл	3,05 (2,4÷3,7)	3,0 (2,5÷4,1)	3,0 (2,4÷3,9)	1,75 (1,0÷2,4)	P _{1,2} = 0,954 P _{1,4} =0,001 P _{2,4} =0,001 P _{3,4} =0,001
ФСГ МЕ/л	5,35 (4,47÷6,3)	5,2 (4,2÷6,25)	5,3 (4,37÷6,3)	6,0 (5,0÷7,3)	P _{1,2} =0,552 P _{1,4} =0,0001 P _{2,4} =0,003 P _{3,4} =0,0001
Эстрадиол, пмоль/л	122 (104÷152,5)	129 (103÷159)	123 (104÷154)	138 (116÷159)	P _{1,2} =0,635 P _{1,4} = 0,005 P _{2,4} =0,181 P _{3,4} = 0,004

Нарушения тиреоидного статуса у пациенток с развившимся СГЯ (94 чел.) проявлялись субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 4,0 мЕд/л), который имел место в 36,1% случаев; у 8 чел. (8,05%) отмечен гипотиреоз с медикаментозной компенсацией или субкомпенсацией (рис. 11). При этом надо отметить, что анализ крови на АТ-ТПО был проведен лишь у 86 женщин с

развившимся СГЯ в программах ВРТ и у 162 человек в группе контроля. В общей группе женщин с СГЯ у 45-ти (52,3%) было отмечено повышение уровня АТ-ТПО, что достоверно отличалось от показателя в группе контроля, в которой повышенный уровень данного параметра наблюдался у 27 чел. (16,7%); $p=0,001$ (табл. 8).

Таблица 8

Удельный вес женщин с высоким уровнем АТ-ТПО в группах пациенток с СГЯ и в группе контроля

Параметры	1 группа	2 группа	Общая группа (с СГЯ)	Группа контроля (без СГЯ)	Достовер- ность различий, р
	1	2	3	4	
	n=98	n=32	n=130	n=196	
АТ-ТПО	54,8%	38,5%	52,3%	16,7%	$P_{1,2}=0,370$ $P_{1,4}=0,000$ $P_{2,4}=0,06$ $P_{3,4}=0,0001$

Следует отметить тот факт, что среди пациенток с повышенным титром АТ-ТПО у 7,5% были зафиксированы значения ТТГ менее 2,5 мЕд/л, что и рекомендовано считать целевыми, но в период 1 триместра гестации. В программе же ЭКО женщины с наличием АТ-ТПО требует контроля ТТГ для своевременного назначения левотироксина [93; 105; 131] (рис. 11). Особого внимания заслуживал и тот факт, что среди пациенток с развившимся СГЯ общей группы в 47,8% случаев уровень ТТГ был «высоконормальным», то есть в пределах 2,5-4,0 мЕд/л. (рис. 11). Все основные группы сравнения (с развившимся СГЯ легкой степени, СГЯ среднетяжелой степени, общей группы с СГЯ) достоверно отличались по показателю ТТГ от контрольной группы; $p=0,001$ (табл. 7). Следует отметить, что по результатам медицинских карт, женщины с субклиническим гипотиреозом и «высоконормальным» уровнем ТТГ левотироксин не получали.

Женщины с СГЯ чаще, чем в группе контроля, имели исходный (до протокола ЭКО) синдром гиперпролактинемии (ГПРЛ), удельный вес которого составил 12,3%, по сравнению с 9,1%; $p=0,001$.

Среди женщин с синдромом ГПРЛ (16 чел.) у трех отмечались жалобы на периодическую головную боль, причем у двух боль носила интенсивный характер. Нарушения менструального цикла зафиксированы у 5 женщин (31,2%). ГПРЛ у 2 женщин (1,5%) основной группы ($n=130$) с СГЯ сочеталась с СПКЯ.

В структуре причин гиперпролактинемии 37,5% (6 чел. из 16) составила микроаденома гипофиза. При этом лечение этих женщин агонистами дофамина (каберголин в дозе 0,5 мг в неделю) продолжалось и в программе ВРТ до переноса эмбрионов. Симптоматическая гиперпролактинемия, обнаруженная всего у трех женщин, была обусловлена гипотиреозом в сочетании с СПКЯ (рис. 12). Особого внимания заслуживает тот факт, что в общей группе с СГЯ в 7,6% случаев гиперпролактинемия сочеталась с абдоминальным ожирением, в то время, как в контрольной группе сочетание данных видов патологии отмечено лишь в 4,01%; $p=0,001$. В 43,7% случаев, гиперпролактинемия была расценена как идиопатическая (рис. 11).

Средние значения пролактина в группе с СГЯ составили 394,0 (264,75÷654,0) мЕД/л, что достоверно отличалось от параметров в контрольной группе — 294,0 (201,0÷411,5) мЕД/л; $p=0,001$ (см. табл. 7).

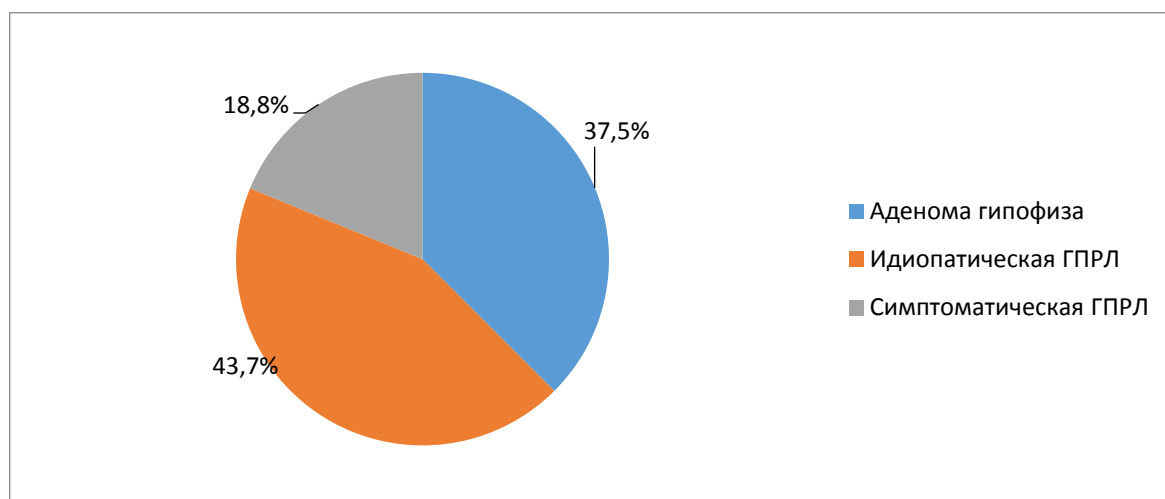


Рис. 12. Причины гиперпролактинемии у пациенток с СГЯ (n=16)

Ме значений АМГ в 1 группе (легкая степень СГЯ) составила 3,05 (2,4÷3,7) нг/мл, в группе среднетяжелого СГЯ — 3,0 (2,5÷4,1) нг/мл; $p=0,954$, что свидетельствовало об отсутствии отличий в основных групп по данному параметру (см. табл.7). В то же время в контрольной группе Ме уровня АМГ была достоверно меньше, чем в основных группах, и составила 1,75 (1,0÷2,4) нг/мл ($p<0,0005$), что подтверждают литературные данные о роли АМГ как предиктора СГЯ [39; 65].

Ме значений ФСГ составила в 1 группе (легкая степень СГЯ) 5,35 (4,47÷6,3), в группе среднетяжелого СГЯ — 5,2 (4,2÷6,25) мЕд; Ме значений эстрадиола составила в 1 группе 122 (104÷152,5) пмоль/л, во 2 группе — 129 (103÷159) пмоль/л, что свидетельствует об отсутствии отличий в основных группах; $p = 0,552, p = 0,635$ (см. табл. 7). Но при этом значения ФСГ и эстрадиола общей группы с развившимся СГЯ достоверно отличались ($p=0,0001, p=0,004$) от значений данных параметров в группе контроля. Отсутствие высоких показателей ФСГ и эстрадиола подтверждало овуляторную дисфункцию и эндокринный характер бесплодия и являлось основанием для стимуляции овуляции [15; 19; 109].

3.3. Корреляционные взаимосвязи метаболических и гормональных параметров с развитием синдрома гиперстимуляции яичников

Тесная достоверная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателем ИР (индекса НОМА) и наличием СГЯ: $r = 0,377$, $p = 0,0001$ (табл. 9). Корреляционная связь показателя ТТГ с наличием СГЯ составила $r = 0,420$, $p = 0,0001$. Следует подчеркнуть, что такой параметр тиреоидного комплекса, как сТ4 продемонстрировал хоть и достоверную, но значительно меньшую корреляцию с развитием СГЯ ($r = -0,270$, $p = 0,0001$), что, очевидно, связано с большей устойчивостью данного параметра (по сравнению с ТТГ) при различных колебаниях гомеостаза. Показатель АТ-ТПО продемонстрировал, наряду с ТТГ, умеренную корреляционную связь с фактом развития СГЯ в программах ВРТ, $r = 0,500$, $p = 0,0001$. Уровень пролактина имел достоверную, но незначительную корреляционную связь с развитием СГЯ; $r = 0,275$, $p = 0,0001$ (табл. 9).

Показатели ФСГ и эстрадиола продемонстрировали обратно пропорциональную корреляционную связь с фактом развития СГЯ: $r = -0,262$, $r = -0,189$ соответственно; $p = 0,0001$, $p = 0,004$ (табл. 9). Это свидетельствует о том, что развитие СГЯ при эндокринной форме бесплодия связано, прежде всего, не с параметрами овариального резерва, а со стимуляцией овуляции и неадекватным ответом яичника на нее.

Наиболее тесная корреляционная связь с развитием СГЯ в программах ВРТ отмечена с АМГ, которая составила $0,565$; $p = 0,0001$, что подтверждало определение данного гормона как важного для характеристики высокого овариального резерва [5], при стимуляции которого возрастает риск развития СГЯ. Однако у 11 пациенток (8,4%), несмотря на низкие показатели АМГ (менее $1,1$ нг\мл), в программах ЭКО зафиксировано развитие СГЯ, в том числе и среднетяжелого (у одной пациентки). Данное наблюдение обосновывало необходимость дополнительного изучения предикторов развития СГЯ, в том числе с интегральной оценкой параметров риска развития данного осложнения.

Корреляционные связи параметров гормонального и метаболического статуса с фактом развития СГЯ

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r	Достоверность значений, p
Возраст и СГЯ	r= -0,081	p=0,143
СПКЯи СГЯ	r=0,084	p=0,130
ИМТи СГЯ	r=0,126	p=0,023
ОТ и СГЯ	r=0,420	p=0,0001
Глюкоза и СГЯ	r=0,193	p=0,004
Инсулин и СГЯ	r=0,292	p=0,002
НОМА-IR и СГЯ	r=0,377	p=0,0001
ТТГ и СГЯ	r=0,420	p=0,0001
сТ4 и СГЯ	r=-0,262	p=0,0001
АТ-ТПО и СГЯ	r=0,500	p=0,0001
Пролактин и СГЯ	r=0,275	p=0,0001
АМГ и СГЯ	r=0,565	p=0,0001
ФСГ	r= -0,262	p= 0,0001
Эстрадиол	r= -0,189	p= 0,004
Вид протокола и СГЯ	r=0,037	p=0,509
Холестерин и СГЯ	r=-0,085	p=0,265
Триглицериды	r=-0,069	p=0,302
Общий белок и СГЯ	r=-0,023	p=0,804
САД и СГЯ	r=-0,024	p=0,739
ДАД и СГЯ	r=-0,047	p=0,510

3.4. Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения у женщин с исходными метаболическими и гормональными нарушениями

Учитывая бинарный характер распределения зависимой переменной, возникновение эпизодов СГЯ, а также возможное использование нескольких качественных и количественных дискриминирующих предикторов, в качестве математического аппарата для создания диагностической математической модели был выбран дискриминантный анализ.

Мы руководствовались при выявлении наиболее значимых предикторов возникновения эпизодов СГЯ следующими правилами:

1. Все предикторы должны обладать клинической или патофизиологической содержательностью.

2. Ассоциативные связи предикторов с СГЯ должны быть статистически достоверны и значимы.

3. Для уменьшения мультиколлинеарности из модели следует исключить предикторы непосредственно связанные друг с другом (имеющие сильные коррелятивные связи).

Из всех имеющихся переменных для выбора самых информативных и определения наиболее подходящих дискриминирующих предикторов были проведены корреляционный анализ и однофакторный дисперсионный анализ. В результате в качестве кандидатов для включения в математическую модель были выбраны статистически подходящие независимые переменные, которые входят в стандарт обследования пациенток в период их подготовки к программам ВРТ и могут быть легко воспроизведены в клинической практике:

— ОТ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,42$ $p < 0,001$);

— уровень ТТГ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,42$ $p < 0,001$);

— наличие АТ-ТПО (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,50$ $p < 0,001$);

— повышенный (более 2,5 нг/мл) уровень АМГ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,57$ $p < 0,001$);

— уровень пролактина (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,33$ $p < 0,001$).

Для определения выраженности независимого влияния различных параметров на вероятность развития СГЯ у пациенток и разработки диагностической и прогностической математической модели провели пошаговый регрессионный анализ.

Наличие СГЯ — это зависимая дихотомическая переменная, имеющая бинарное распределение. Поэтому в построении решающего правила необходимо использовать бинарный логистический регрессионный анализ, позволяющий строить статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся факторам риска. При построении модели использованы как качественные, так и количественные факторы риска.

Решающее правило представлено в виде $Z = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$. Рассчитываемая величина Z является предсказанным значением $\text{logit}(p)$, где p — вероятность наступления события, т.е. вероятность развития СГЯ у пациентки. Следовательно, при $Z > 0$ вероятность p будет принимать значения более 0,5, т.е. вероятнее всего у пациентки разовьется СГЯ, а при $Z < 0$, p будет менее 0,5, т.е. вероятнее всего у пациентки будет отсутствовать СГЯ. Точное значение вероятности p можно рассчитать по формуле: $p = 1 / (1 + e^{-Z})$.

В практике можно использовать заранее рассчитанные значения p в зависимости от Z . Например, при $Z \geq 3$ вероятность p будет более 0,95, т.е. с вероятностью более 95% у пациентки разовьется СГЯ, а при $Z \leq -3$ вероятность p составляет менее 5%, т.е. с вероятностью более 95% у пациентки СГЯ не будет.

В целях выявления статистически значимых независимых предикторов и степени их влияния на вероятность развития СГЯ нами был проведен бинарный логистический регрессионный анализ с пошаговым добавлением в модель различных переменных, выбранных в качестве кандидатов на этапе корреляционного анализа.

Уравнение логистической регрессии, полученной в результате проведенного анализа, имеет вид:

$$Z = -14,19 + 0,60 \cdot \text{ТТГ} + 0,10 \cdot \text{ОТ} + 2,41 \cdot \text{АТ-ТПО} + 3,18 \cdot \text{АМГ} + 0,003 \cdot \text{ПРОЛ}.$$

Критерий χ^2 для данной модели равен 115,1 при $p < 0,001$, т.е. модель статистически достоверна. Критериями адекватности модели — отношение

правдоподобия $(-2\log) = 64,1$; процент наблюдений, правильно предсказанных моделью = 91,4%; мера определенности Найджелкерка (т.е. доля дисперсии объясняемая регрессионной моделью) = 76,7%.

Таким образом, модель можно считать эффективной.

Резюме.

Результаты ретроспективного анализа исходных клинико-лабораторных параметров у женщин с СГЯ, развившимся в программах ЭКО, свидетельствуют о значительном превалировании у данной категории пациенток симптомов метаболического синдрома и гормональных нарушений, по сравнению с лицами, у которых при стимуляции овуляции данное осложнение не развивается. Среди клинических фенотипов у данной категории женщин присутствует симптомокомплекс метаболического синдрома (17,4%), а также изменения метаболического статуса в виде сочетания АО с нарушениями углеводного или жирового обмена (36,4%).

Гормональные нарушения перед программой ЭКО у женщин с последующим развитием СГЯ характеризуются дисфункцией щитовидной железы в виде гипотиреоза и гиперпролактинемией.

Ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных у женщин перед программой ЭКО продемонстрировал наличие корреляции с развитием СГЯ не только известных параметров (АМГ), но и ОТ, ТТГ, АТ ТПО и гиперпролактинемии.

Разработанная математическая модель, включающая параметры для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО, продемонстрировала высокую эффективность (91,4%), обусловленную тем, что данная модель предусматривает интегральную оценку наиболее информативных рутинных и дополнительных параметров.

Глава 4.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА

Перспективный этап изучения эффективности разработанной нами математической модели включал как сравнительный анализ прогностической эффективности рутинных параметров с предложенным решающим правилом для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО у пациентов экзаменационной выборки, так и анализ клинической эффективности использования интегральной математической модели по результатам исходов ЭКО.

4.1. Анализ эффективности интегральной математической модели прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения на экзаменационной выборке

4.1.1. Клинико-лабораторная характеристика исходного метаболического и гормонального статуса пациентов экзаменационной выборки

Результаты анализа клинико-лабораторных показателей гормонального и метаболического статуса пациенток экзаменационной выборки (62 женщины) продемонстрировали, что у подавляющего числа этих женщин (45 чел.; 72,5%) имелись различные проявления гормональных и метаболических нарушений. Лишь у 17 женщин исходный метаболический и гормональный статус был без каких-либо изменений (рис.13).

Основной жалобой пациенток экзаменационной выборки являлось отсутствие беременности (бесплодие в течение года и более). При этом у 26

пациенток (41,9%) экзаменационной выборки бесплодие носило первичный характер, а у 36 (58,1%) имелись указания на наличие беременностей в анамнезе с различными исходами. В ходе анализа жалоб у женщин экзаменационной выборки (62 чел.) на фоне бесплодия обнаружено превалирование таких жалоб, как нарушение менструального цикла (5%), избыточная масса тела (6%), рост волос в андрогензависимых зонах (3%), раздражительность и нарушения сна (5%). Обращало внимание наличие у подавляющего числа женщин экзаменационной выборки (81%) сочетание различных жалоб.

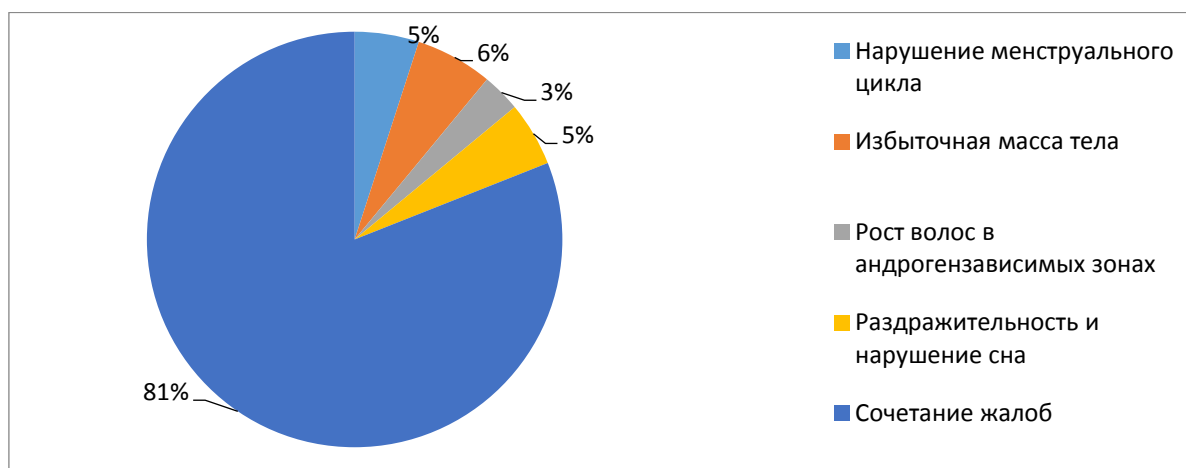


Рис. 13. Структура жалоб пациенток экзаменационной выборки (n=62)

Среди пациенток экзаменационной выборки медиана ИМТ составила 25,75 (22,25÷29,15) кг/м². при этом ИМТ, превышающий 25 кг/м², отмечен у 49,97% (31чел.) (табл. 10) из них у 4-х женщин (6,4%) с нормальным ИМТ выявлено АО.

На рисунке 14 представлен удельный вес пациенток экзаменационной выборки с различным ИМТ и наличием АО.

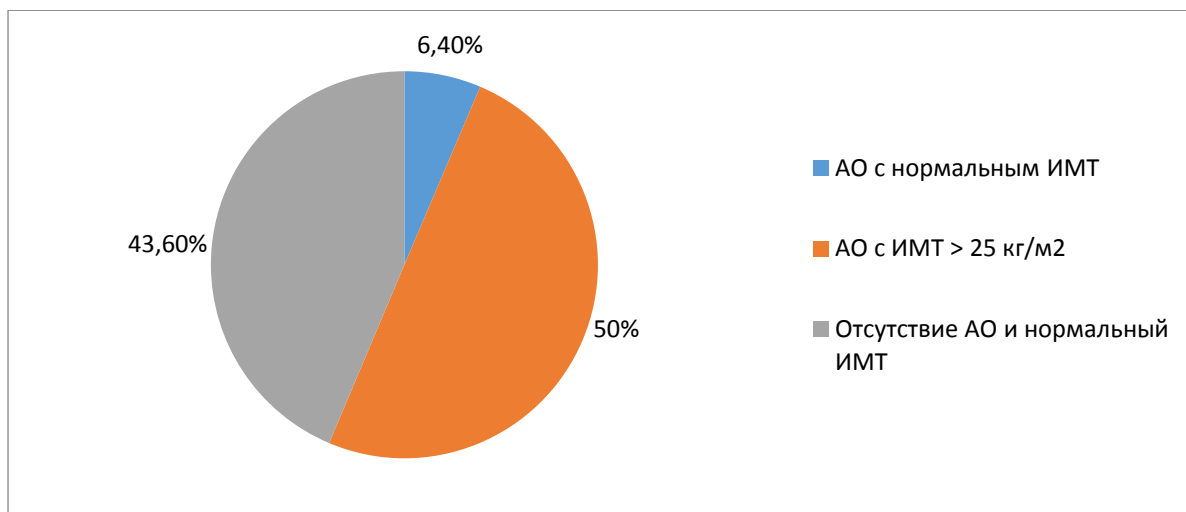


Рис. 14. Удельный вес пациенток с различным ИМТ (кг/м²) на фоне абдоминального ожирения (n=62)

Среди женщин экзаменационной выборки Ме значений ТТГ составила 2,5 (1,66÷3,45) мЕд/л (табл. 10). Заместительную гормональную терапию левотироксином получали 20 чел. (32,2%) по поводу ранее установленного диагноза гипотиреоза. При этом лишь у 12 из 20 женщин (60,0%) определялся повышенный уровень АТ ТПО.

Впервые выявленный повышенный уровень АТ ТПО был отмечен у 14 пациенток, при этом субклинический уровень ТТГ (>4,0 мЕд/л) наблюдался лишь у 3 из них, которым было рекомендовано лечение левотироксином в дозе 50 мкг/сут. для достижения целевого уровня ТТГ (менее 2,5 мЕд/л) с учетом планирования программы ЭКО. В то же время у 7-ми из 14-ти (50%) показатели ТТГ были менее 2,5 мЕд/л; а у 4-х (28,6%) — «высоконормальные» (2,5–4,0 мЕд/л) (Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline, 2012) [135] (рис. 15).

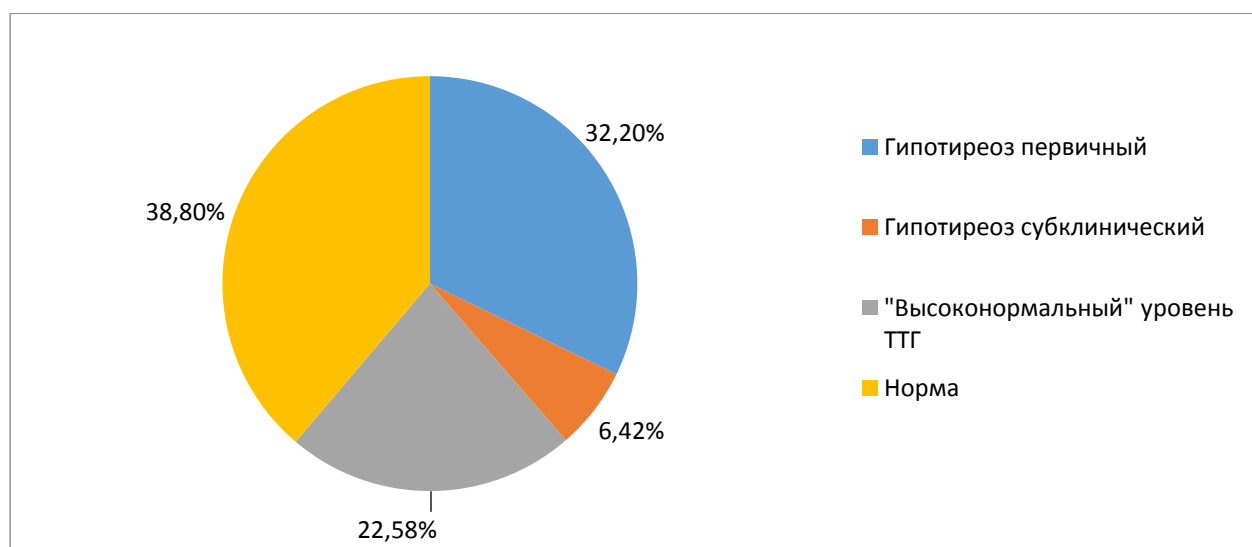


Рис. 15. Структура тиреоидного статуса у женщин экзаменационной выборки (n=62)

Среди женщин экзаменационной выборки Ме пролактина составила 452,5 (324,7÷599,2) мЕд/л (табл. 10). В структуре причин гиперпролактинемии преобладали медикаментозные и психоэмоциональные причины повышения уровня пролактина (у 14 женщин; 22,5%); на фоне СПКЯ и субклинического гипотиреоза гиперпролактинемия наблюдалась у 5 пациенток (8,06%); гиперпролактинемия на фоне микроаденомы гипофиза — у 2-х (3,2%), у 4-х причина гиперпролактинемии не была верифицирована (идиопатическая гиперпролактинемия). Женщины с гиперпролактинемией идиопатической и на фоне микроаденомы гипофиза до включения в программу ЭКО получали ранее назначенную базисную терапию агонистами дофамина (каберголин в средней дозе 5 мг в неделю). У одной пациентки при подготовке к программе ЭКО было выявлено значительное повышение уровня пролактина (1350 мЕд/л), однако при МРТ гипофиза аденома не обнаружена, при обследовании пролактина по фракциям значимого количества макропролактина не выявлено. Поэтому ГПРЛ у данной пациентки была расценена как идиопатическая, в связи с чем ей рекомендован прием агонистов дофамина перед программой ЭКО. Медиана значений АМГ у женщин экзаменационной выборки составила 3,0 (1,97÷4,9) нг/мл.

Показатели метаболического и гормонального статуса у женщин
экзаменационной выборки (n=62)

Параметры	Me (25 ÷ 75)
ИМТ (кг/м ²)	25,9 (22,37÷29,9)
ОТ (см)	87,5 (73,0÷94,25)
АМГ (нг\мл)	3,05 (2,05÷5,0)
ТТГ (мЕд/л)	2,5 (1,66÷3,6)
Пролактин (мЕд/л)	452,5 (324,7÷613,75)

В результате проведенного проспективного анализа эффективности отдельных рутинных предикторов для прогноза развития СГЯ в программах ВРТ у пациенток экзаменационной выборки выяснено, что их специфичность колеблется от 52,1% до 96,6%, чувствительность—от 6,1% до 78,8%, а эффективность не превышает 70,9 % (табл. 11).

Таблица 11

Эффективность отдельных рутинных предикторов для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО (анализ на экзаменационной выборке)

Предикторы	Специфичность	Чувствительность	Эффективность
Возраст	52,1	39,4	50
Наличие СПКЯ	93,1	6,1	46,7
Повышенный уровень АМГ	62,1	78,8	70,9
ИМТ <25 кг/м ²	96,6	6,1	48,3
Сочетание предикторов	65,5	66,7	66,1

В то же время в случае использования для прогноза развития СГЯ при выполнении программ ВРТ в данных клинических ситуациях интегральной

математической модели эффективность прогноза составила бы 81%, что выше на 11,9 % (табл. 12).

Таблица 12

Эффективность интегральной математической модели для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО(анализ на экзаменационной выборке)

Специфичность	Чувствительность	Эффективность
79,3%	81,8%	81,0%

Полученные данные исследования эффективности разработанной нами математической модели у пациенток с метаболическими и гормональными нарушениями явились основанием для возможности ее использования в клинической практике.

4.1.2. Клинический пример использования рутинных предикторов и интегральной математической модели для прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения у пациента экзаменационной выборки

Пациентка К. (медицинская карта № 21172), 32 года. Обратилась в АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург) в 2012 г. по поводу бесплодия.

Из анамнеза: 2 беременности, первая из которых закончилась медицинским аборт, вторая — регрессом беременности в малом сроке. В течение 3-х лет беременность не наступает.

Наряду с клиническим осмотром и определением ИМТ и обязательным исследованием уровня пролактина, и ТТГ, что регламентировано медицинским стандартом (Приказ МЗ РФ № 107 от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»), для прогноза развития СГЯ женщине было проведено дополнительное обследование: определение окружности талии (ОТ), анализ уровня АТ-ТПО, АМГ.

В результате клинического исследования выявлено: ИМТ — 31,4 кг/м², ОТ — 100 см.; гиперстеническое телосложение, распределение подкожно-жировой клетчатки имеет равномерный характер с незначительным превалированием в верхней половине туловища (лицо, шея, плечевой пояс, область талии), клинические признаки гиперандрогении отсутствуют; щитовидная железа при пальпации неоднородная, плотная; органы дыхания и желудочно-кишечного тракта без патологии; артериальное давление (АД) составило 130/85 мм рт.ст.

При лабораторном обследовании: ОГТТ — глюкоза до нагрузки составила 3,5 ммоль/л, после нагрузки — 5,5; индекс НОМА-IR равнялся 2,8, что свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности у женщины; ТТГ — 2,1 мЕд/л, пролактин — 421,8 мЕд/л, АМГ — 2,4 нг/мл, АТ-ТПО — 230 мЕд/мл. Ультразвуковое исследование щитовидной железы подтвердило наличие аутоиммунного тиреоидита (АИТ), объем железы составил 10 см³.

В ходе УЗИ органов малого таза выявлены мультифолликулярные яичники.

При лабораторном анализе спермы мужа патологии не выявлено.

На основании результатов обследования у пациентки диагностировано вторичное бесплодие, связанное с отсутствием овуляции; рекомендовано лечение с применением ВРТ со стимуляцией суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ и проведением ЭКО.

Прогноз развития СГЯ был осуществлен с использованием рутинных предикторов (табл. 11). Вероятность развития данного осложнения у пациентки колебалась от 29,1% (по параметру АМГ) до 48,3% (по параметру ИМТ). В связи с низкой вероятностью развития СГЯ по прогнозу с применением рутинных предикторов и учитывая отсутствие абсолютных противопоказаний для проведения ЭКО в соответствии с Приказом МЗ РФ № 107 от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», женщине проведена стимуляция суперовуляции по короткому протоколу с

антагонистами ГнРГ (цетрореликс в дозе 0,25 мг ежедневно в течение 5 дней), триггер овуляции — Прегнил 10000 Ед однократно. Получено 15 фолликулов.

На 2-е сутки после введения Прегнила у пациентки отмечались незначительные тянущие боли внизу живота, которые купировались приемом 1 таблетки кеторола. На 5-е сутки после пункции яичников и забора яйцеклеток женщине проведен перенос эмбриона на стадии бластоцисты в полость матки.

На 3-и сутки после переноса эмбриона пациентка обратилась на прием к врачу с жалобами на усиление болей внизу живота, увеличение размеров живота, одышку при ходьбе. При УЗИ выявлено наличие свободной жидкости в полости малого таза, размеры яичников при УЗИ составляли 10,5 см³ правого и 9,5 см³ левого.

В общем анализе крови: лейкоциты — $9,1 \times 10^9$, тромбоциты — 199×10^9 , Нв — 135 г/л, Нт — 39 %, фибриноген — 4,5г/л. Был поставлен диагноз СГЯ средней тяжести, что потребовало госпитализации пациентки в круглосуточный стационар.

В случае использования для прогноза интегральной математической модели, вероятность развития СГЯ в данной клинической ситуации составила бы 67,8% (рис. 16), что предполагало проведение криоконсервации эмбрионов и их перенос в следующем цикле для профилактики развития СГЯ.

$$Z = -14,19 + 0,60 \cdot 2,1 + 0,10 \cdot 100 + 2,41 \cdot 1 + 3,18 \cdot 0 + 0,003 \cdot 421,8.$$

$$Z = 0,743$$

То есть, при стимуляции суперовуляции существует вероятность развития СГЯ. Точная вероятность развития данного осложнения составляет $p = 1 / (1 + 2,71^{-0,743}) = 0,678$. Следовательно, p составляет 0,678 т.е. с вероятностью 67,8 % у пациентки разовьется СГЯ.

Рис. 16. Прогноз развития СГЯ у пациентки К., 32 года при использовании интегральной математической модели

4.2. Проспективный анализ клинической эффективности программ экстракорпорального оплодотворения при применении интегральной математической модели для прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников

4.2.1. Клинико-лабораторная характеристика исходного метаболического и гормонального статусов пациенток на проспективном этапе исследования

Из 130 женщин с эндокринным бесплодием, которым планировалась программа ЭКО, информированное согласие на проведение сравнительного анализа прогностических моделей эффективности прогноза развития СГЯ было получено у всех женщин, которые приняли участие в рандомизированном, проспективном, контролируемом исследовании. Рандомизация осуществлялась на приеме эндокринолога «методом случайных чисел».

Первую основную группу составили женщины с эндокринным бесплодием (65 чел.), которым для прогноза развития СГЯ в протоколах ЭКО использована разработанная прогностическая модель. Группу контроля составили 65 женщин, у которых в программе ЭКО для прогноза развития СГЯ использованы рутинные предикторы. Женщинам с высоким риском развития СГЯ перенос эмбрионов осуществлялся в следующем (нестимулированном) цикле и назначалось превентивное лечение СГЯ по схеме: каберголин по 0,5 мг однократно в день в течение 5-ти дней [9].

Первая и вторая группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,149$), по удельному весу пациенток с наличием мужского фактора бесплодия ($p=0,480$), СПКЯ ($p=0,998$); также не зафиксировано достоверных различий между количеством длинных и коротких протоколов стимуляции овуляции, которые были применены в программах ЭКО; $p=0,481$.

При клиническом обследовании женщин данного этапа исследования (130 человек) в общей группе преобладали жалобы, характерные для пациенток с эндокринной формой бесплодия: нарушение менструального цикла (5%); избыточная масса тела (7,5%); рост волос в андрогензависимых зонах (2,5%);

раздражительность, нарушение сна и общая слабость (5%). У 80 пациенток (61,6%) было отмечено сочетание жалоб.

При анализе жалоб в основной группе (65 женщин, которым при планировании протокола ЭКО для прогноза риска развития СГЯ применялась интегральная математическая модель), и контрольной группе (65 пациенток, которым при планировании протокола ЭКО для прогноза риска развития СГЯ применялись рутинные предикторы) достоверных различий не отмечено (табл. 13).

Таблица 13

Сравнительный анализ жалоб у пациенток перед протоколами ЭКО

Жалобы	1 группа (прогноз СГЯ по ИММ) n=65		2 группа контрольная (прогноз СГЯ по РП) n=65		P (достоверность различий)
	Абс.	%	Абс.	%	
Нарушение менструального цикла	3	4,6	4	6,2	P= 0,98
Избыточная масса тела	4	6,2	5	7,7	P=0,998
Рост волос в андрогензависимых зонах	1	1,5	2	3,1	P=0,999
Раздражительность, нарушение сна и общая слабость	3	4,6	3	4,6	P=0,998
Сочетание жалоб	54	83,1	51	78,4	P=0,656

С учетом результатов ретроспективного исследования и анализа эффективности разработанной интегральной математической модели прогноза развития СГЯ на экзаменационной выборке на третьем этапе исследования,

наряду с ИМТ, подробно изучались наиболее информативные предикторы развития СГЯ — ОТ, ТТГ, АМГ, АТ-ТПО, пролактин сыворотки крови.

При объективном обследовании у 35-ти женщин 1 группы и у 27 женщин 2 группы был выявлен ИМТ более $24,9 \text{ кг/ м}^2$; $p=0,218$. Также имело место отсутствие достоверных отличий в группах по наличию пациенток с абдоминальным ожирением — 36 чел. (55,4%) и 30 чел. (46,2%) соответственно; $p=0,3$. При этом в общей группе АО было зафиксировано у 66 женщин из 130 (50,8%), которым после подтверждения ИР (индекс НОМА- $\text{IR}>2,5$) или нарушенной толерантности к глюкозе рекомендовалось до программы ЭКО снижение веса медикаментозными (метформин в дозе 1500 мг в сутки) и немедикаментозными методами (применение функциональной диеты, физической нагрузки) до достижения снижения веса на 5% от исходного. По разным причинам программа по снижению веса до протокола ЭКО не была проведена у 18-ти женщин (27,7 %) в 1 группе и 20 у женщин (30,8 %) — во 2-й группе; $p = 0,125$. Учитывая, что в соответствии с Приказом Минздрава России № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» наличие каких-либо метаболических нарушений, в том числе ожирения, не является противопоказанием в проведении программы ЭКО, данным женщинам лечение с применением ВРТ было осуществлено.

Медиана показателей ТТГ в обеих группах исследования перед вступлением в протокол ЭКО не имела достоверных отличий: в 1 группе она составила $2,2 (1,5 \div 2,8)$ мЕд/л; во 2 — $2,1 (1,6 \div 2,7)$ мЕд/л; $p=0,374$. Следует подчеркнуть, что в обеих группах были пациентки с исходными «высококонормальными» показателями ТТГ (от 2,5 до 4,0 мЕд/л): 14 чел. (21,53%) — в 1 группе и 8 чел. (12,3%) — во 2; $p=0,170$. Повышенный уровень АТ-ТПО имели 11 чел. (6,9%) в 1 группе и 15 чел. (23,07%) во 2 группе; $p=0,511$. Также не получено достоверных различий между группами в количестве пациенток, вступивших в протокол ЭКО на фоне заместительной

терапии левотироксином — 35 чел. (53,8%) и 29 чел. (44,6 %) соответственно; $p=0,380$.

Медиана уровня пролактина в сыворотке крови составила 345 (237÷491) мЕд/л в 1-й и 328 (238÷463) мЕд/л — во 2 группе; $p=0,315$. При этом количество женщин с повышенным уровнем данного показателя составило 20 чел. (30,8%) и 15 чел.(23,07%) соответственно, $p=0,332$. Также было сопоставимо количество женщин с медикаментозной коррекцией гиперпролактинемии, вступивших в программу ЭКО на фоне приема каберголина: 13чел. (20%) и 7 чел. (10,8 %) соответственно; $p=0,223$.

Медиана значения АМГ составила у женщин 1 группы 2,6 (1,90÷3,95) нг/мл, 2 группы — 2,9 (2,1÷4.0) нг/мл; $p=0,301$.

Таким образом, при клинико-лабораторном анализе показателей, потенциально влияющих на результаты прогноза развития СГЯ в программах ЭКО, в обеих группах достоверных различий не выявлено.

4.2.2. Сравнительный анализ исходов программ экстракорпорального оплодотворения при использовании различных прогностических моделей

Ко всем пациенткам 1 группы (65 чел.) применялась разработанная прогностическая модель развития СГЯ, которая позволяла дать оценку вероятности возникновения данного осложнения в зависимости от значения интегрального показателя Z .

Высокий риск развития СГЯ ($Z>0$) имелся у 12 пациенток (18,7%), у которых среднее значение интегрального показателя составило $1,72 \pm 1,21$ (от 0,118 до 4,471). У 53 пациенток (81,3%) был зафиксирован низкий риск развития данного осложнения ($Z<0$); среднее значение Z составило $-2,462 \pm 1,83$ (от -6,576 до -0,001). У пациенток с высоким риском развития СГЯ ($Z>0$) вероятность возникновения осложнения (P) была от 0,529 % до 0,989%. У пациенток с низким риском развития осложнения ($Z<0$) вероятность его возникновения колебалась от 0,001% до 0,499% (табл. 14).

Прогноз развития СГЯ у пациенток 1 группы (с использованием интегральной прогностической модели)

Характеристика риска развития СГЯ			
Высокий риск ($Z > 0$); n=12		Низкий риск ($Z < 0$); n=53	
Риск развития СГЯ (предсказанное значение) Z	Вероятность развития СГЯ (P)	Риск развития СГЯ (предсказанное значение) Z	Вероятность развития СГЯ (P)
1,996	0,881	-2,161	0,103
2,136	0,849	-3,134	0,042
3,021	0,951	-1,142	0,242
0,118	0,529	-3,83	0,021
0,392	0,596	-3,478	0,029
1,983	0,879	-2,531	0,073
2,017	0,882	-1,456	0,189
0,509	0,625	-0,213	0,446
1,171	0,763	-1,678	0,157
1,393	0,801	-0,686	0,334
1,536	0,823	-2,775	0,058
4,471	0,989	-1,504	0,182
		-0,039	0,490
		-5,868	0,003
		-0,714	0,329
		-0,001	0,499
		-0,793	0,312
		-1,86	0,135
		-2,857	0,054
		-2,865	0,054
		-4,437	0,012
		-2,769	0,059
		-3,261	0,037
		-0,7	0,332
		-2,237	0,096
		-4,989	0,007
		-0,984	0,272
		-1,292	0,216
		-0,547	0,367
		-5,69	0,003
		-2,355	0,087
		-0,522	0,372
		-5,618	0,004
		-3,918	0,019
		-4,641	0,010
		-5,441	0,004

		-2,289	0,092
		-6,576	0,001
		-1,03	0,263
		-4,437	0,012
		-3,887	0,020
		-2,59	0,070
		-2,07	0,112
		-4,58	0,010
		-3,858	0,021
		-5,445	0,004
		-1,749	0,148
		-1,078	0,254
		-0,843	0,301
		-0,292	0,428
		-3,11	0,043
		-0,06	0,485
		-1,483	0,185

Из 65 пациенток 2 группы, развитие СГЯ у которых прогнозировалось с использованием различных рутинных предикторов, в 7,69% случаев (у 5-ти женщин) была отмечена вероятность его развития по такому рутинному предиктору, как «возраст менее 30 лет»; у 12,39 % (8 чел.) — по ИМТ менее 24,9 кг/м² (табл. 15). Следует подчеркнуть, что АМГ, признанный авторами [130; 203] как наиболее вероятный предиктор развития СГЯ, встречался в 10,77% случаев (у 7 женщин) и в 15,38% случаев (у 10 чел.) в сочетании с другими параметрами. Всего количество пациенток с сочетанием различных прогностических предикторов составило 36 (40%). Риска развития СГЯ не было отмечено у 13,85% (9 чел.).

Таблица 15

Удельный вес пациенток с рутинными предикторами развития СГЯ во 2 группе (n=65)

Рутинные предикторы развития СГЯ	Количество пациентов	
	Абс.	%
Возраст	5	7,69
ИМТ	8	12,31
АМГ	7	10,77
СПКЯ	-	-
Сочетание предикторов	36	55,38
Предикторы СГЯ отсутствуют	9	13,85

С целью профилактики синдрома гиперстимуляции яичников женщин 1 группы с высоким риском развития данного осложнения получили в процессе стимуляции суперовуляции профилактическое лечение по вышеизложенной схеме. Данным пациенткам проведена криоконсервация эмбрионов и их перенос в полость матки в нестимулированном цикле.

Группу высокого риска развития СГЯ с учетом наличия сочетанных рутинных предикторов (2 и более) во 2 группе составили 36 женщин (55,4%), из которых у 17-ти с высокими показателями АМГ (26,2%) наряду с превентивным лечением была проведена криоконсервация эмбрионов и перенос их в полость матки в нестимулированном цикле.

Развитие СГЯ в 1 группе было зафиксировано у двух пациенток (3%), при этом клиническая картина осложнения соответствовала легкой степени. Во 2 группе, где профилактические мероприятия СГЯ проводились с учетом прогноза на основе использования рутинных предикторов, частота развития СГЯ составила 12,3% (8 чел.) и отличалась от таковой в 1 группе; $p=0,039$. При этом у 6 из 8 женщин с СГЯ (75%) было отмечено легкое его течение, в 2-х случаях (25%) — среднетяжелое течение, потребовавшее госпитализации в круглосуточный стационар.

В результате сравнительного анализа для клинической оценки эффективности различных подходов к прогнозированию риска развития СГЯ были включены показатели частоты наступления беременности, зафиксированной от числа проведенных циклов ЭКО с пункцией яичников («на пункцию яичников»), а также от числа проведенных циклов ЭКО, завершенных переносом эмбрионов в полость матки («на перенос эмбрионов»). Данные показатели составили в 1 группе 35,4% и 43,4% и во 2 группе — 16,9% и 22,9% соответственно; $p=0,02$ и $p=0,03$ (табл. 16).

Количество пациенток с наступившей беременностью

Количество пациенток с наступившей беременностью	1 группа (прогноз СГЯ по ИММ*) n=65 чел.	2 группа контрольная (прогноз СГЯ по РП**) n=65 чел.	P, достоверность различий
Наступление беременности «на пункцию»	35,4%	16,9%	P=0,02
Наступление беременности «на перенос»	43,4%	22,9%	P=0,03

Прим.: ИМ — интегральная математическая модель, **РП — рутинные предикторы

Клинический пример 2

Пациентка Д. (медицинская карта № 19211 от 2015 г.), 33 года. Обратилась в АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург) в январе 2015 г. по поводу бесплодия.

Из анамнеза: беременностей не было; без контрацепции в течение 10-ти лет. Женщина наблюдается у эндокринолога с 2013 года с диагнозом «Гипотиреоз» и принимает Левотироксин в дозе 50 мкг /сут.

Наряду с клиническим осмотром, определением ИМТ, исследованием уровня пролактина и ТТГ, что регламентировано медицинским стандартом (Приказ МЗ РФ № 107 от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»), для прогноза развития СГЯ женщине было проведено дополнительное обследование — определение объема талии (ОТ), анализ уровня АТ-ТПО, АМГ.

При клиническом обследовании выявлено: ИМТ — 20 кг\м², ОТ — 64 см. При пальпации щитовидная железа не увеличена (0 степень), обычной

плотности. Органы дыхания, кровообращения, желудочно-кишечного тракта без патологии.

При лабораторном обследовании выявлено: ТТГ — 3,4 мЕд/л, АМГ — 1,6 нг\мл, пролактин — 16 нг/мл (336 мЕд/л), АТ-ТПО — 47,9 мЕд\мл.

По данным УЗИ органов малого таза: размеры тела матки — 49,4*49,6*41,7 см., форма обычная, границы четкие, структура миометрия — множественные гиперэхогенные включения; эндометрий — 12,2 мм. — соответствует фазе отторжения. Размеры яичников: правый — 37,0*21,7*29,7 см, левый — 20,0* 10,4*14,8 см.; структура правого яичника — фолликулов № 3 размером до 9 мм, структура левого яичника — фолликулы отсутствуют.

Заключение: Аденомиоз. Неполное отторжение эндометрия.

Показатели спермограммы супруга в пределах нормы.

С учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентки диагностировано бесплодие первичное, связанное с аденомиозом и отсутствием овуляции и рекомендовано лечение бесплодия с применением стимуляции суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ и проведением ЭКО.

Риск развития СГЯ при стимуляции суперовуляции был рассчитан при помощи интегральной математической модели.

При определении полученных результатов вычисляем по формуле прогностический индекс:

$$Z = -14,19 + 0,60 * \text{ТТГ} + 0,10 * \text{ОТ} + 2,41 * \text{АТ-ТПО} + 3,18 * \text{АМГ} + 0,003 * \text{ПРОЛ},$$

где 14,19 — константа;

0,60; 0,10; 2,41; 3,18; 0,003 — коэффициенты регрессии;

ОТ — окружность талии в сантиметрах (см);

ТТГ — тиреотропный гормон, мЕд/л;

АТ-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе, мЕд/мл. В формулу вводится значение 1, так как уровень АТ-ТПО > 30 мЕд\мл.;

АМГ — антимюллеровый гормон, нг/мл. В формулу вводится значение 0, так как уровень АМГ < 2,5 нг/мл;

ПРОЛ — пролактин, мЕд/л.

$$Z = -14,19 + 0,60 * 3,4 + 0,10 * 64 + 2,41 * 1 + 3,18 * 0 + 0,003 * 336.$$

Для пациентки *показатель вероятности* $Z = -2,332$. То есть, при стимуляции суперовуляции вероятность развития СГЯ низкая.

Точная вероятность развития данного осложнения составляет $p = 1 / (1 + 2,71^{-3,9}) = 0,089$. Следовательно, p составляет 8,9%, это значит, что у данной пациентки вероятность развития СГЯ составляет лишь 8,9%.

Женщине проведена стимуляция суперовуляции по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ (цетрореликсв дозе 0,25 мкг в течение 5 дней), триггер овуляции — Прегнил в дозе 10000 мг. Получено 10 фолликулов. На 5 сутки был осуществлен перенос 2-х эмбрионов на стадии бластоцисты.

Наступление беременности клинически подтвердилось после положительного теста на ХГЧ и результата УЗИ через 14 дней после теста.

Таким образом, результаты проспективного клинического исследования различных прогностических моделей, а также приведенные примеры подтверждают эффективность использования интегральной математической модели для прогнозирования СГЯ в программах ЭКО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины молодого возраста с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, количество которых неуклонно увеличивается в последние годы [171; 198], являются, прежде всего, пациентками терапевтов, кардиологов и эндокринологов. В компетенцию данных специалистов не входит детальное обследование репродуктивной функции, нарушение которой в современной литературе часто трактуется как клиническое проявление метаболического синдрома [66; 80; 92; 169]. Среди публикаций особого внимания заслуживают результаты исследований об овуляторных нарушениях у пациенток репродуктивного возраста с метаболическими нарушениями и ожирением, которые представлены, как правило, данными акушеров-гинекологов о роли СПКЯ в развитии бесплодия [70; 92]. Длительное наблюдение за пациентками данной категории терапевтами и кардиологами без участия гинекологов приводит к потере времени для коррекции гормональных нарушений, ассоциированных с метаболическим синдромом, и восстановления фертильности.

Среди женщин с метаболическим синдромом и различными эндокринопатиями (дисфункцией щитовидной железы, гиперпролактинемией), овуляторная дисфункция и бесплодие наблюдаются частотой от 6,4% до 64% [80; 136]. Бесплодие, патогенетической основой которого является ановуляция, в соответствии с международной классификацией болезней, относится к эндокринной форме.

В ряде случаев, даже при клинической коррекции метаболического синдрома и лабораторной коррекции выявленных гормональных нарушений, ановуляция сохраняется, и достаточно часто (до 30-40 %) лечение бесплодия требует применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [18]. При этом категория женщин с метаболическим синдромом и различными эндокринопатиями представляет собой группу риска по возникновению

синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [18].

Именно данный факт послужил поводом для проведения углубленного терапевтического и эндокринологического обследования пациенток в период их подготовки к процедуре ЭКО, одним из этапов которого является стимуляция суперовуляции.

Одним из серьезных осложнений ЭКО является СГЯ, частота которого, по данным разных публикаций, колеблется от 0,005% до 14-20% [25; 156].

Относительно большая частота развития СГЯ в ряде стран обусловлена возрастающим количеством клиник, занимающихся ЭКО, и отсутствием практического опыта у начинающих репродуктологов, с одной стороны, а с другой стороны — отсутствием интегрального подхода к прогнозу развития данного осложнения, а также совместного с терапевтами и эндокринологами ведения пациенток группы высокого риска в период подготовки и проведения программ ЭКО.

Следует отметить тот факт, что в ряде клиник развитых стран Европы и Америки проблема клинически тяжелого СГЯ практически решена путем криоконсервации эмбрионов, полученных при повторных стимуляциях овуляции, перенос которых осуществляется исключительно в нестимулированных циклах [69; 78]. Однако процесс «коллекционирования» качественных эмбрионов способствует значительному увеличению стоимости самой процедуры ЭКО: средняя стоимость ЭКО в Канаде составляет 12000 \$ США в сравнении с 1500-3500 \$ в России. Тем не менее даже в клиниках, где широко применяют практику криоконсервации эмбрионов, сохраняется проблема своевременной диагностики и профилактики СГЯ легкой степени, который развивается, как правило, на четвертые-пятые сутки после введения триггера овуляции. По данным некоторых авторов, доля пациенток, требующих госпитализации по причине среднетяжелого и тяжелого течения СГЯ, составляет примерно 2% [77]. Поскольку СГЯ является серьезной

угрозой для жизни, это диктует необходимость уточнения предикторов его развития, прежде всего у женщин с эндокринной формой бесплодия.

Известные предикторы развития СГЯ (молодой возраст, СПКЯ, повышенный уровень АМГ, стимуляция суперовуляции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) [28; 121] в клинической практике не всегда демонстрируют высокую информативность, что подтверждается отсутствием развития осложнения у данной категории пациенток. Тем более, поводом для дальнейшего изучения патогенетических механизмов, учета исходного функционального состояния репродуктивной системы женщин и дополнительных предикторов СГЯ являются клинические случаи тяжелого СГЯ у пациенток с отсутствием известных факторов риска. При этом в литературе не представлена информация о том, как могут влиять на развитие осложнений в программах ВРТ различные проявления метаболического синдрома (гипергликемия, гиперинсулинемия), скрытые формы тиреопатий (носительство АТ-ТПО, «высоконормальные» значения ТТГ от 2,5 мЕд/л до 4,0 мЕд/л., входящие в зону референсных значений), субклинические варианты (не обусловленные аденомой гипофиза) гиперпролактинемий.

Научно-практический интерес представляло и определение совокупности многих факторов у конкретной пациентки с метаболическими и гормональными нарушениями перед предстоящей программой ЭКО с последующей разработкой интегральной прогностической модели развития СГЯ, включающей наиболее информативные клиничко-лабораторные параметры, что и определило *актуальность* настоящего исследования.

Участие терапевтов и эндокринологов в уточнении предикторов развития СГЯ позволило выделить группу пациенток высокого риска развития СГЯ, для которых необходимо проведение дополнительных профилактических мероприятий, в том числе криоконсервацию эмбрионов и перенос эмбрионов в следующем цикле. В то же время выделение группы пациенток с низким риском развития данного осложнения позволило отказаться от процедуры криоконсервации эмбрионов, при которой, по данным литературы [13; 162;

179], эффективность ЭКО составляет не более 25-30% по сравнению со стандартной процедурой ЭКО (30-40%).

Настоящее исследование было выполнено в три этапа.

На первом из них проведен ретроспективный анализ клинических, лабораторных и функциональных параметров метаболического синдрома и гормональных нарушений у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников, развившимся в программах экстракорпорального оплодотворения.

При анализе 130 историй болезни женщин с СГЯ легкой (98 чел.) и средней степени тяжести (32 чел.) у 84,6% были выявлены признаки метаболического синдрома (70 чел.; 53,8%) и эндокринопатии в виде гипотиреоза (94 чел.; 72,3%) и гиперпролактинемии (16 чел.; 12,3%). Причем, у женщин со среднетяжелым течением СГЯ, лечение которых проводилось в условиях палаты интенсивной терапии, удельный вес исходных гормональных и метаболических нарушений составил 90,6%.

Вопреки существующему мнению о том, что женщины с низким и нормальным ИМТ представляют собой группу высокого риска по развитию СГЯ в программах ЭКО [28; 91; 121], в процессе настоящего исследования выявлено, что в группе женщин с СГЯ (n= 130 чел.) удельный вес данной категории пациенток не превышал 45%, в отличие от группы женщин с ожирением и избыточной массой тела (не соответствующих известным критериям группы риска по развитию СГЯ), удельный вес которых составил 53,8%.

Детализация данного факта выявила, что среди женщин со среднетяжелым течением СГЯ (n=32), наряду с пациентками (11чел. (34,3%)) с высоким риском развития осложнения (при ИМТ не более 24,9-18,5 кг/м²), 7 человек (21,8%) имели ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В общей группе с СГЯ (n=130) висцеральное ожирение, являющееся патогномичным признаком метаболического синдрома, было зафиксировано у 70 пациенток (53,8%), из них у 6,9% с исходным нормальным ИМТ (менее 24,9 кг/м²).

Анализ клинических фенотипов метаболического статуса выявил, что симптомокомплексу метаболического синдрома соответствуют лишь 12 случаев из 70-ти (17,4%) в общей группе с СГЯ, у которых отмечено сочетание абдоминального ожирения (патогномоничного признака) с другими двумя и более признаками: с дислипидемией и нарушением углеводного обмена в 50% случаев; с гипергликемией и артериальной гипертензией — в 16,6%; с дислипидемией, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией — в 16,7 %, что, однако, не имело достоверных различий от таковых в группе сравнения; $p > 0,05$. Сочетание же АО с нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией в группе с СГЯ наблюдалось также в 16,6% и отсутствовало в группе сравнения; $p=0,04$. У большинства пациенток с развившимся СГЯ (58 чел.; 82,6%) клинические проявления метаболических нарушений были представлены сочетанием АО с дислипидемией или АО с нарушением углеводного обмена в 24,3% и 14,2% случаев соответственно, что отличалось от данных показателей в группе контроля — 10,2% и 4,1%; $p=0,049$ и $p=0,048$. Сочетание АО с НЖБП было характерно преимущественно только для женщин в группе с СГЯ, что имело достоверное различие с группой контроля; $p=0,021$ (см. рис. 2). Количество пациенток с АО и АГ было незначительным в группе с СГЯ (2 человека; 2,8%) и отсутствовали в группе контроля; $p=0,5$.

Наряду с антропометрическими и гемодинамическими показателями МС (ОТ, ИМТ, уровень АД), дополнительно нами изучались параметры углеводного (глюкоза натощак, инсулин с расчетом индекса НОМА-IR), жирового (холестерин сыворотки крови) и белкового (общий белок, фибриноген, СРП) обменов.

Медиана уровня глюкозы сыворотки соответствовала нормальным значениям и составила в группе пациенток с СГЯ 5,1 (4,8÷5,6) ммоль/л, в группе контроля — 4,9 (4,4÷5,3) ммоль/л, однако в группе женщин с СГЯ была достоверно выше; $p < 0,005$. Медиана значений иммунореактивного инсулина (ИРИ) в группе женщин с СГЯ составила 13,5 (11,0÷15,8) МкЕд/мл, что

достоверно превышало параметры в контрольной группе — 11,0 (9,0÷13,0) МкЕд/мл соответственно; $p < 0,005$.

При помощи математической модели (индекса НОМА-IR), включающей показатели глюкозы крови натощак и ИРИ, у 42,3% женщин с развившимся СГЯ была подтверждена ИР (индекс НОМА-IR > 2,5) — один из важнейших показателей метаболических нарушений. Показатели ИР (индекс НОМА) достоверно отличались в общей группе СГЯ и в группе контроля — 3,1 (2,7÷3,8) и 2,15 (1,6÷3,0) соответственно; $p = 0,0001$.

Среди женщин с СГЯ ($n=130$) ретроспективного этапа исследования у 94 имелись изменения в тиреоидном статусе как изолированные, так и в сочетании с другими гормональными и метаболическими нарушениями.

Нарушения тиреоидного статуса у пациенток с СГЯ (94 чел.) проявлялись субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 4,0 мЕд/л), который был отмечен в 36,1% случаях. При этом повышение АТ-ТПО было отмечено у 45 обследованных (52,3%) в группе с СГЯ, что достоверно отличалось от показателя группы контроля (16,7%); $p = 0,001$.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе женщин с развившимся СГЯ в 47,8% случаев уровень ТТГ был «высоконормальным», т.е. в пределах 2,5-4,0 мЕд/л. Именно данный факт подтверждает мнение эндокринологов-экспертов в области репродуктивной медицины о необходимости коррекции тиреоидного статуса перед программой ЭКО и поддержания значений ТТГ на уровне «низконормальных» значений [135].

Среди женщин с СГЯ ($n=130$) ретроспективного этапа исследования удельный вес синдрома гиперпролактинемии составил 12,5%. В то же время следует отметить, что в научной литературе до настоящего времени отсутствовало определенное мнение о роли гиперпролактинемии в развитии СГЯ [25; 48; 60]. По нашим материалам, в структуре причин ГПРЛ 37,5% (6 чел. из 16-ти) составила микроаденома гипофиза, по поводу чего женщины принимали агонисты дофамина и в программе ЭКО. В 43,7% случаев ГПРЛ была расценена как симптоматическая.

При анализе гормонального статуса, наряду с обязательным исследованием пролактина, ФСГ и эстрадиола, проанализирован уровень АМГ, являющегося показателем овариального резерва [150]. Уровень АМГ в группе с СГЯ составил Me 3,0 (2,4÷3,9) нг/мл, что достоверно отличалось от данного параметра в группе контроля — Me 1,75 (1,0÷2,4) нг/мл; $p=0,001$.

Для определения наиболее информативных из всех имеющихся клинико-лабораторных параметров (переменных) и подходящих дискриминирующих предикторов были проведены корреляционный анализ и однофакторный дисперсионный анализ. Считавшийся до настоящего времени важным рутинным предиктором развития СГЯ индекс массы тела показал слабую корреляционную связь ($r=0,126$; $p=0,023$) по сравнению с индексом НОМА-IR ($r=0,377$; $p=0,0001$) и ОТ ($r=0,420$; $p=0,0001$). Данный факт, очевидно, подтверждает значение именно висцерального ожирения и инсулинорезистентности независимо от уровня массы тела в развитии репродуктивных нарушений и осложнений при применении ЭКО.

Вопреки мнению некоторых авторов [12; 28; 203], по результатам ретроспективного исследования не получено тесной корреляционной связи между наличием СПКЯ и риском развития СГЯ ($r=0,084$; $p=0,130$). Данный факт, возможно, связан с гиподиагностикой СПКЯ при первичном обследовании пациенток с бесплодием врачами женских консультаций — 7,9% пациенток СПКЯ, по данным медицинских карт.

Наряду с выявленной корреляцией между индексом НОМА-IR и СГЯ, ОТ и СГЯ, достоверная корреляционная взаимосвязь развития СГЯ определена и с ТТГ, и с АТ-ТПО ($r=0,420$ и $r=0,500$ соответственно; $p<0,05$), АМГ ($r=0,565$, $p=0,000$), и с уровнем пролактина ($r=0,275$; $p=0,0001$).

Следует подчеркнуть, что корреляционные связи АМГ с развитием СГЯ в программах ЭКО ранее неоднократно обсуждались и результатами настоящего исследования были вновь подтверждены, в то время как показатели ТТГ и АТ-ТПО до настоящего момента рассматривались лишь с точки зрения развития бесплодия и перинатальных осложнений [40; 93; 165; 176; 195]. В нашем

исследовании впервые в 47,8% случаев продемонстрирована роль ТТГ и АТ-ТПО в развитии СГЯ, причем даже при референсных «высоконормальных» значениях ТТГ.

При определении наиболее значимых предикторов возникновения эпизодов СГЯ руководствовались следующими правилами:

1. Все предикторы должны обладать клинической или патофизиологической содержательностью.

2. Ассоциативные связи предикторов с СГЯ должны быть статистически достоверными и значимыми.

3. Для уменьшения мультиколлинеарности из модели следует исключить предикторы, непосредственно связанные друг с другом (имеющие сильные коррелятивные связи).

В результате, в качестве кандидатов для включения в математическую модель нами были выбраны статистически подходящие независимые переменные, которые входят в стандарт обследования пациенток в период подготовки к программам ВРТ и могут быть легко воспроизведены в клинической практике:

— ОТ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,42$ $p < 0,001$);

— уровень ТТГ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,42$ $p < 0,001$);

— наличие АТ-ТПО (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,50$ $p < 0,001$);

— повышенный (более 2,5 нг/мл) уровень АМГ (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,57$ $p < 0,001$);

— уровень пролактина (достоверная, положительная связь с СГЯ средней силы $r = 0,33$ $p < 0,001$).

Уравнение логистической регрессии, полученной в результате проведенного анализа, имеет следующий вид:

$$Z = -14,19 + 0,60 * \text{ТТГ} + 0,10 * \text{ОТ} + 2,41 * \text{АТ-ТПО} + 3,18 * \text{АМГ} + 0,003 * \text{ПРОЛ.}$$

Рассчитываемая величина Z является предсказанным (вероятным) значением логистической регрессии $\text{logit}(p)$, где p — вероятность развития СГЯ у пациентки. Следовательно, при $Z > 0$ вероятность p будет принимать значения более 0,5, т.е. вероятнее всего у пациентки разовьется СГЯ, а при $Z < 0$, p будет менее 0,5, т.е. вероятнее всего у пациентки будет отсутствовать СГЯ. Точное значение вероятности p можно рассчитать по формуле: $p = 1 / (1 + e^{-Z})$.

Для практического применения целесообразно использовать заранее рассчитанные значения p в зависимости от Z . Например, при $Z \geq 3$ вероятность p будет более 0,95, т.е. с вероятностью более 95% у пациентки разовьется СГЯ, а при $Z \leq -3$ вероятность p составляет менее 5%, т.е. с вероятностью более 95% у пациентки СГЯ не будет.

На втором этапе исследования была проанализирована эффективность разработанной интегральной математической модели прогноза развития СГЯ в программах ЭКО в зависимости от исходного метаболического и гормонального статуса на экзаменационной выборке (62 чел.).

Результаты анализа клинико-лабораторных показателей пациенток экзаменационной выборки продемонстрировали, что у подавляющего числа этих женщин (45 чел.; 72,5%) имелись различные проявления метаболических и гормональных нарушений. Лишь у 17 женщин (27,4%) исходных проявлений метаболического синдрома, нарушений тиреоидного комплекса и гиперпролактинемии обнаружено не было.

В результате проведенного проспективного анализа эффективности отдельных рутинных предикторов для прогноза развития СГЯ в программах ВРТ у пациенток экзаменационной выборки выяснено, что их специфичность колеблется от 52,1% до 96,6%, чувствительность — от 6,1% до 78,8%, а эффективность не превышает 70,9%. В то же время в случае использования для прогноза развития СГЯ при выполнении программ ВРТ в данных клинических

ситуациях интегральной математической модели, эффективность прогноза составила бы 81%, что выше на 11,9 %.

Полученные результаты исследования эффективности разработанной нами математической модели явились основанием для ее применения в клинической практике для прогноза развития СГЯ в программах ВРТ (третий проспективный этап исследования). Для клинической проверки эффективности разработанной математической модели проведено проспективное контролируемое рандомизированное исследование (3-й этап).

В исследование третьего этапа были включены женщины с эндокринным бесплодием. Основную группу составили женщины (65 чел.), которым для прогноза развития СГЯ в протоколах ЭКО использована разработанная прогностическая модель; вторую группу (контрольную) составили 65 женщин, у которых в программе ЭКО для прогноза развития СГЯ использованы рутинные предикторы.

При клинико-лабораторном анализе показателей, потенциально влияющих на результаты прогноза развития СГЯ в программах ЭКО, в 2-х группах сравнения проспективного этапа исследования клинической эффективности интегральной математической модели достоверных отличий не выявлено. А именно, не отмечено достоверных отличий в группах сравнения по частоте встречаемости пациенток с АО — 36 чел. (55,4 %) и 30 чел. (46,2%) соответственно; $p=0,3$.

Также следует подчеркнуть, что в обеих группах сравнения были пациентки с исходными «высококонормальными» показателями ТТГ (от 2,5 до 4,0 мЕд/л): 14 чел. (21,53%) — в 1 группе и 8 чел. (12,3%) — во 2-й; $p=0,170$. Повышенный уровень АТ-ТПО имели 11 чел. (6,9%) в 1 группе и 15 чел. (23,07%) — во 2-ой; $p=0,511$. Не получено достоверных различий между группами в количестве пациенток, вступивших в протокол ЭКО на фоне заместительной терапии левотироксином: 35 чел. (53,8%) и 29 чел. (44,6%) соответственно; $p=0,380$. Количество женщин с повышенным уровнем данного показателя составило 20 чел. (30,8%) и 15 чел. (23,07%) соответственно;

$p=0,332$. Также сопоставимым оказалось количество женщин, получавших медикаментозную коррекцию гиперпролактинемии, вступивших в программу ЭКО на фоне приема каберголина — 13 чел. (20%) и 7 чел. (10,8%) соответственно; $p=0,223$.

Ко всем пациенткам 1-й группы (65 чел.) применялась разработанная нами прогностическая модель развития СГЯ, в которой показатель Z являлся предсказанным значением вероятности развития СГЯ.

Высокий риск развития СГЯ ($Z>0$) имели 12 пациенток или 18,7%, у которых среднее значение интегрального показателя составило $1,72 \pm 1,21$ (от 0,118 до 4,471). 53 пациентки (81,3%) имели низкий риск развития данного осложнения ($Z<0$); среднее значение Z составил $2,462 \pm 1,83$ (от -6,576 до -0,001). У пациенток с высоким риском развития СГЯ ($Z>0$) вероятность возникновения осложнения (p) колебалась от 0,529% до 0,989%. Пациентки с низким риском развития осложнения ($Z<0$) имели вероятность его возникновения в пределах от 0,001% до 0,499%.

С целью профилактики СГЯ женщинам 1-й группы (12 чел.) с высоким риском развития данного осложнения проведена криоконсервация эмбрионов и их перенос в полость матки в нестимулированном цикле.

Отмена цикла позволила приостановить развитие СГЯ, вызванное введением овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина: предотвратить неоангиогенез в фолликулах яичников, гиперпродукцию гормонов и вазоактивных веществ, что привело бы к увеличению проницаемости капилляров и массивному выходу экссудата во внесосудистое пространство в форме асцита, гидроторакса и гидроперикарда [12; 78].

Из 65 пациенток 2-й группы (контрольной), развитие СГЯ у которых, прогнозировалось с использованием различных рутинных предикторов, лишь в 7,69% случаев (у 5 женщин) была отмечена вероятность его развития по такому рутинному предиктору, как «возраст менее 30 лет»; и у 12,39 % (8 чел.) — по ИМТ менее 24,9 кг/м². Вопреки мнению некоторых авторов [12; 45; 121], данные факты явились клиническим подтверждением неэффективности

использования данных параметров для прогноза развития СГЯ и необходимости оценки инсулинорезистентности, независимо от ИМТ, информативность показателя которой была продемонстрирована на предыдущих этапах настоящего исследования.

Следует подчеркнуть, что АМГ, признанный многими авторами как наиболее вероятный предиктор развития СГЯ[3; 12; 65], в нашем исследовании встречался лишь в 10,77% (у 7 женщин) и в 15,38% (у 10 чел.) в сочетании с другими параметрами. Всего количество пациенток с сочетанием различных прогностических предикторов не превышало 36 чел. (40,0%).

Группу высокого риска развития СГЯ с учетом наличия сочетанных рутинных предикторов (2 и более) во 2 группе составили 36 женщин (55,4%), из которых у 17-ти с высокими показателями АМГ (26,2%) была проведена криоконсервация эмбрионов и перенос их в полость матки в нестимулированном цикле.

Женщинам высокого риска 1 и 2 групп с целью профилактики развития СГЯ также проводилось превентивное лечение: каберголином в дозе 0,5 мг однократно в день в течение 5-ти дней. Данной категории женщин каберголин назначался даже при нормальных показателях пролактина. Обоснованием для его назначения являлось то, что данный лекарственный препарат противодействует увеличению продукции СЭФР путем частичного ингибирования овариальных рецепторов (СЭФР-р), предотвращая СЭФР—опосредованную проницаемость сосудов [50; 51].

Развитие СГЯ в первой группе сравнения было зафиксировано у двух пациенток (3%), при этом клиническая картина осложнения соответствовала легкой степени. Во 2-й группе, где профилактические мероприятия СГЯ проводились с учетом прогноза на основе использования рутинных предикторов, частота развития СГЯ составила 12,3% (8 чел.) и отличалась от таковой в первой группе ($p=0,039$). При этом у шести из восьми женщин с СГЯ (75%) было отмечено легкое его течение, а в двух случаях (25%) — среднетяжелое.

В ходе сравнительного анализа клинической эффективности различных подходов к прогнозированию риска развития СГЯ, в который были включены показатели частоты наступления беременности, зафиксированной от числа проведенных циклов ЭКО с пункцией яичников («на пункцию яичников»), а также от числа проведенных циклов ЭКО, завершенных переносом эмбрионов в полость матки («на перенос эмбрионов»). Данные показатели составили в 1 группе 35,4% и 43,4%, во 2-й группе — 16,9% и 22,9% соответственно; $p = 0,05$ и $p = 0,03$.

Таким образом, результаты проведенного научного исследования свидетельствуют о наличии клиничко-лабораторных проявлений метаболического синдрома, нарушений тиреоидного комплекса и гиперпролактинемии у пациенток с эндокринной формой бесплодия и высоким риском развития СГЯ в программах ЭКО. Для своевременного выявления и адекватной оценки метаболического синдрома и гормональных нарушений необходимо совместное ведение данной категории женщин терапевтами, эндокринологами и акушерами-гинекологами как на этапе прегравидарной подготовки, так и при выполнении программ ЭКО со стимуляцией овуляции. При этом предлагаемые ранее отдельные рутинные предикторы развития СГЯ не являются в большинстве случаев достаточно информативными для их использования в клинической практике.

Профилактика развития СГЯ в программах ЭКО у женщин с эндокринной формой бесплодия должна проводиться с учетом показателей интегральной математической модели, включающей наиболее информативные параметры метаболического синдрома и гормональных нарушений, что позволит выделить группу пациенток высокого риска, для которых необходимо проведение дополнительных профилактических мероприятий, в том числе криоконсервацию эмбрионов и перенос эмбрионов в следующем цикле.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в программах ЭКО в 53,8% случаев наблюдаются метаболические нарушения: симптомокомплекс метаболического синдрома — в 17,4%, еще в 36,4% случаев — изменения метаболического статуса в виде сочетания АО с нарушениями углеводного или жирового обмена.

2. Абдоминальное ожирение наблюдается в 53,8% у женщин с развившимся синдромом гиперстимуляции яичников, в том числе у 6,9% при нормальных показателях ИМТ, что свидетельствует о нецелесообразности использования ИМТ без учета окружности талии для прогноза развития СГЯ.

3. В 45,3 % случаев метаболический синдром у женщин с СГЯ сочетается с гормональными нарушениями. Среди нарушений тиреоидного статуса в 47,8% случаев у женщин с СГЯ наблюдаются «высоконормальные» параметры ТТГ (2,5 -4,0 Мед/л). В 52,3% случаях обнаруживаются АТ ТПО, что достоверно чаще, чем у женщин без СГЯ в программах ЭКО (16,7%).

4. Клинико-лабораторные показатели метаболического и гормонального статусов коррелируют с развитием СГЯ в программах ЭКО. Наиболее тесные корреляционные связи имеют такие параметры, как ОТ ($r=0,420$), ТТГ ($r=0,420$), АТ ТПО ($r=0,5$), уровень пролактина ($r=0,330$); АМГ (0,57); $p<0,001$.

5. Использование интегральной математической модели в клинической практике позволяет в 91,4% случаев прогнозировать развитие СГЯ в программах ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия. Чувствительность модели составляет 83,3%, специфичность — 94,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ходе проведения ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия на фоне метаболического синдрома и исходных гормональных нарушений для прогноза развития СГЯ рекомендуется использовать интегральную математическую модель.

2. Расчет прогностического коэффициента риска развития СГЯ в программах ЭКО предполагает обязательное использование параметра АО независимо от ИМТ.

3. В процессе осуществления ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия и исходными высокими, в том числе «высоконормальными», показателями ТТГ и (или) при наличии АТ-ТПО рекомендуется для прогноза развития СГЯ учитывать рассчитываемый при помощи интегральной математической модели показатель Z . При значениях $Z > 0$ и высоком риске СГЯ целесообразно проведение криоконсервации эмбрионов и их перенос в нестимулированном цикле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е. Н. Синдром поликистозных яичников: научно-практическое руководство/ Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, И.И. Дедов. – Москва: Видар-М, 2014. – 56с.
2. Витязева, И. И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями / И. И. Витязева // Международный эндокринологический журнал. – 2010. –Т.1, № 7.–С.95–99.
3. Галактионова, А.М. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени в стимулируемых циклах с гонадотропинами у кломифенрезистентных пациенток / А. М. Галактионова, К.В. Краснопольская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 6. – С.66–70.
4. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, Д. П. Камилова, А. М. Хачатрян // Гинекология. – 2011. – Т.13,№6. – С.4–7.
5. Гюльмамедова, Е. А. Антимюллеров гормон как прогностический маркер контролируемой овариальной стимуляции у женщин с низким овариальным резервом / Е. А. Гюльмамедова, Е.А. Трофимова, И.Д. Гюльмамедова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. –Т.18,№ 1. – С. 31.
6. Гюльмамедова, И. Д. Кто должен преподавать репродуктивную медицину?/ И. Д. Гюльмамедова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – № 19,№ 1. – С. 133–136.
7. Дедов, И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова.– Москва: МИА,2011. – 808с.

8. Дедов, И. И. Синдром гиперпролактинемии / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова. – Москва ; Тверь: Триада, 2004. – 304с.

9. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников: федеральные клинические рекомендации // Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2013. – 27 с.

10. Клинические и лабораторные аспекты феномен макропролактинемии / Г. А. Мельниченко, Н. П. Гончаров, Л. К. Дзеранова, И. И. Бармина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 3. – С. 52–54.

11. Клинические рекомендации (проект) по анестезии и интенсивной терапии в акушерстве у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений [Электронные ресурсы] / А. В. Куликов Е. М. Шифман, И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, Е. М. Шулуто, С. Р. Беломестнов // ООО Федерация анестезиологов и реаниматологов.– 2014. – Режим доступа: <http://www.arfpoint.ru/>(10.09.2016).

12. Корнеева, И. Е. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы) / И. Е. Корнеева, А. В. Иванова, Н.

В. Баркалина // Проблемы репродукции. – 2004. – №1. – С. 43–51.

13. Краснопольская, К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К.В. Краснопольская, Т. А. Назаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.

14. Куликов, А. В. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников [Электронный ресурс] / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, И. Г. Портнов // ООО Федерация анестезиологов и реаниматологов.– 2011. – Режим доступа :<http://www.arfpoint.ru/> (10.09.2016).

15. Леонова, З. А. Синтез и функции женских половых гормонов/ З. А. Леонова, В. В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 117, № 2. – С.10–13.
16. Маясина, Е. Н. Синдром гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / Е. Н. Маясина, Т. А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т.10, № 3. – С. 74–74.
17. Назаренко, Т. А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, С. Г. Перминова // Гинекология. – 2004.–Т. 6, № 6.– С.27–31.
18. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников/ Т.А. Назаренко – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 272 с.
19. Романцова, Т. И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 5–18.
- 20.Савельева Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С.51–56.
21. Сафронова, Е. В. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е. В. Сафронова, Л. И. Кудрявцева, Е. А. Пастухова // Вестник Самарского государственного университета. – 2007. – № 9.– С.384–389.
22. Свириденко, Н. Ю. Вопросы терапии гипотиреоза/ Н. Ю. Свириденко // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 13. – С.633–637.
23. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) / В. В. Ветров, В. Е. Васильев, Д. О. Иванов, Г. Г. Бараташвили, Ю. А. Петров // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 61–62.
24. Сохадзе, Х. С. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией

щитовидной железы / Х.С. Сохадзе, А. В. Сабуров, Н. П. Гаврилова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С.734–743.

25. Таскина, О. А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / О. А. Таскина // *Проблемы репродукции*. – 2007.– № 5.– С.42–48.

26. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина, М. Д.Андреева // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7 (76). – С.20–31.

27. Фадеева, М. И. Вторичное ожирение/ М. И. Фадеева, Л. В. Савельева // *Ожирение и метаболизм*. – 2014. – № 1. –С.42–47.

28. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / Е. Б. Дружинина, Ю. В. Мыльникова, Н. А. Болдонова, С. Б. Лаврова, А. Ф. Маголин, Н. Н. Семерников // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2011. – № 5 (81). –С. 31–36.

29. Чеботникова, Т. В. Терапевтические возможности метформина при восстановлении фертильности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Т. В. Чеботникова, Т. В. Семичева // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2008. – № 12. – С. 13–23.

30. Чермянинова, О. В. Оценка роли полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и метаболизма оксида азота в развитии синдрома гиперстимуляции яичников / О. В. Чермянинова, В. В. Ковалев, Т. В. Третьякова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – Т. 2, № 2. – С.19–22.

31. Шардин, С. А. Кардио-овариальные связи у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающими на фоне гинекологической

патологии: автореферат дис.....доктора медицинских наук.14.00.06. / Шардин Станислав Андреевич - Екатеринбург, 1997 - 43с

32. Шилин, Д.Е. Синдром поликистозных яичников. Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии / Д. Е. Шилин // *Consiliummedicum*. – 2004. – Т. 6, №9. – С. 683–688.

33. Яманова, М. В. Молекулярно-клеточные механизмы патологии имплантации при эндокринном бесплодии: авторефератдиссертации ... доктора медицинских наук: 14.00.16 / Яманова Марина Викторовна. – Томск, 2004. – 45 с.

34. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome / C. Vasseur, P. Rodien, I. Beau, A. Desroches, C. Gerard, L. de Poncheville, S. Chaplot, F. Savagner, A. Croue, E. Mathieu [et al] // *New England Journal of Medicine*.- 2003. - Vol. 349, №8.- P.753-759.

35. Adipokines: implications for female fertility and obesity / M. Mitchell, D. T. Armstrong, R. L. Robker, R. J. Norman // *Reproduction*. – 2005. – Vol. 130, №. 5. – P. 583-597.

36. Albu, A. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? / A. Albu, S. Florea, S. Fica // *Endocrine*. – 2015. –Vol.51,№ 1. - P. 1-11.

37. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder/ J. W. Rich-Edwards, M. B. Goldman, W. C. Willett, D. J. Hunter, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, J. E. Manson // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1994. – Vol. 171, №. 1. – P. 171-177

38. An internet-basedprospective study of body size and time-to-pregnancy/ L. A. Wise, K. J. Rothman, E. M. Mikkelsen, H. T. Sørensen, A. Riis, E. E. Hatch // *Human Reproduction*. - 2010. - Vol. 25, №1.- P.253–264.

39. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity / F. Magri, L. Schena, V. Capelli, M. Gaiti, F. Zerbini, E. Brambilla, M. Rotondi, M. De Amici, A. Spinillo, R. E. Nappi, L. Chiovato // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-8.

40. Associations between thyroid hormones and serum metabolite profiles in an euthyroid population / C. Jourdan, J. Linseisen, C. Meisinger, A.K. Petersen [et al // *Metabolomics*. – 2014. – Vol. 10, №1.-P. 1-13

41. Baird, D. T. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women / D. T. Baird, A. Balen, H.F. Escobar-Morreale // *Human Reproduction Update*. – 2012. – Vol. 18, № 5.-P. 586–589.

42. Banker, M. Revisiting ovarian hyper stimulation syndrome: Towards OHSS free clinic/ M. Banker, J. A. Garcia-Velasco // *Journal of human reproductive sciences*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 13-17.

43. Ben-Jonathan, N. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions/ N. Ben-Jonathan, E. Hugo // *Recent Advances in Prolactin Research*. – Springer International Publishing, 2015. – Vol. 846. - P. 1-35.

44. Ben-Jonathan, N. What can we learn from rodents about prolactin in humans? / N. Ben-Jonathan, C. R. La Pensee, E. W. La Pensee // *Endocrine reviews*. – 2008. - Vol. 29. – P. 1-41.

45. Berglund, C. The impact of BMI on response to controlled ovarian hyperstimulation in in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection cycles, a retrospective cohort study [electronic resource] / C. Berglund // Örebro University School of Medicine Degree project. – 2015. - access mode: <http://www.diva-portal.org/> (10.09.2016).

46. Bernichtein, S. New concepts in prolactin biology / S. Bernichtein, P. Touraine, V. Goffin // *Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 206, № 1. – P. 1-11.

47. Body mass index (BMI), obesity, infertility. Role of weight reduction and its significance in restoring fertility-in obese and overweight women / S. Mukherjee, S. Mukherjee, L. Agarwa, M. K. Biswas, D. Roy // *Of evolution of medical and dental sciences* – 2014. –Vol.13, №.5. – P.1245–1249.

48.Boyle, J. Infertility in women with polycystic ovary syndrome and the role of metformin in management/ J. Boyle, H. J.Teede, M.L. Misso // *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* – 2013.- Vol. 8,№ 6.- P.581-586.

49. Budev, M. M. Ovarian Hyperstimulation Syndrome / M. M. Budev, A. C. Arroliga, N. Falcone // *Critical Care Medicin.* - 2005. - Vol. 33,№ 10. - P. 301–305.

50. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome Editorial Group: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility / H. Tang, T. Hunter, Y. Hu, Suo-Di Zhai, X. Sheng, R. J. Hart // *The Cochrane Library.* – 2012.-P. 008605-008605.

51. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. M. S. Leitao, R. M. Moroni, L. M. D. Seko, C. O. Nastro [et al.] // *Fertility and sterility.* – 2014. – Vol. 101, №. 3. – P. 664-675.

52. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study / C. Carizza, V. Abdelmassih, S. Abdelmassih, P. Ravizzini, L. Salgueiro, P. T. Salgueiro [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2008. - Vol. 17, № 6.–P.751–755.

53. Carp, H. J. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss / H. J. Carp, C. Selmi, Y. Schoenfeld // *Journal of autoimmunity.*- 2012.- Vol.38,№ 2.- P.266–274.

54. Cholesterol, endocrine and metabolic disturbances in sporadic anovulatory women with regular menstruation / S. L. Mumford, E. F. Schisterman, A. M. Siega-

Riz, A. J. Gaskins, A. Z. Steiner, J. L. Daniels [et al] // *Human Reproduction*. - 2011.- Vol.26.- P.423-430.

55. Chou, S. H. 20 Years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders / S. H. Chou, C. Mantzoros // *Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 223, №. 1. – P. 49-62.

56. Clapp, C. Role of prolactin and vasoinhibins in the regulation of vascular function in mammary gland / C. Clapp, S. Thebault, G. Martinez de la Escalera // *Journal mammary gland biology neoplasia*. -2008. - Vol. 13, №1.–P.55–67.

57. Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age / C. R.Tzeng, Y. I. Chang, Y. C. Chang, C. W. Wang, C. H. Chen, M. Hsu // *Fertility and sterility*. – 2014. – Vol. 101, №. 5. – P. 1404-1410.

58. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome / K. H. Lee, S. H. Kim, B. C. Jee, Y. J. Kim, C. S. Suh, K. C. Kim // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 93, №. 7. – P. 2274-2280.

59. Comparison of markers of insulin resistance and circulating androgens between women with polycystic ovary syndrome and women with metabolic syndrome / K. Tziomalos, I. Katsikis, E. Papadakis, E. A. Kandaraki, D. Macut, D. Panidis // *Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 28, №. 3. – P. 785-793.

60. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women / A. M. H. Koning, M. A. Q. Mutsaerts, W. K. H. Kuchenbecher, F. J. Broekmans, J. A. Land, B. W. Mol, A. Hoek // *Human reproduction*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 457–467

61. Consensus on women's health aspect of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM- Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B. C. Fauser, B. C. Tarlatzis, R. W. Rebar, R. S. Legro, A. H. Balen, R. Lobo, J. Boivin // *Fertility and Sterility*.– 2012 - Vol. 97, № 1.- P. 28-38.

62. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome / C. Boothroyd, S. Karia, N. Andreadis, L. Rombauts, N. Johnson, M. Chapman // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 55, №. 6. – P. 523-534.

63. Cost-effectiveness of treatment strategies in women with PCOS who do not conceive after six cycles of clomiphene citrate / L. M. Moolenaar, M. J. Nahuis, P. G. Hompes, F. Van der Veen, B. Willem, J. Mol // Reproductive biomedicine online. – 2014. – Vol. 28, №. 5. – P. 606-613.

64. Costello, M. F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome / M. F. Costello, M. Chapman, U. Conway // Human Reproduction.-2006.- Vol. 21, № 6. - P. 1387–1399.

65. Cut-off levels of anti-mullerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome / A. Salmassi, L. Mettler, J. Hedderich, W. Jonat, A. Deenadayal [et al.] // International journal of fertility & sterility. – 2015. – Vol.9, №. 2. – P. 157-167.

66. Dağ, Z. Ö. Impact of obesity on infertility in women / Z. Ö. Dağ, B. Dilbaz // Journal of the Turkish German Gynecological Association. – 2015. – Vol. 16, №. 2. – P. 111-117.

67. Delvigne, A. Epidemiology and prevention of ovarian hyper-stimulation syndrome (OHSS): a review / A. Delvigne, S. Rosenberg // Human Reproduction Update. - 2002. - Vol. 8, №6. – P.559—577.

68. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS / A. Delvigne // Reproductive biomedicine online. – 2009. – Vol. 19, №. 1. – P. 8-13.

69. Devroey, P. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment / P. Devroey, N. P. Polyzos, C. Blockeel // *Human reproduction*. – 2011. – Vol.26, №. 10. – P. 2593-2597.

70. Diamanti-Kandarakis, E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *Endocrine reviews*. – 2012. – Vol. 33, №. 6. – P. 981-1030.

71. Diamanti-Kandarakis, E. Insulin sensitizers targeting metabolic and reproductive consequences in polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis // *Polycystic Ovary Syndrome*. – Humana Press, 2008. – P. 197-215.

72. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis / M. Baumgarten, L. Polanski, B. Campbell, N. Raine-Fennin // *Human Fertility*. – 2013. – Vol. 16, №. 3. – P. 168-174.

73. Does metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome alter biomarkers associated with metabolic syndrome? [electronic resource] / E. Moll, M. Van Wely, J. C. M. Meijers, P. M. M. Bossuyt, C. B. Lambalk, F. van der Veen // *UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam*. – 2013. -access mode :<http://dare.uva.nl> (11.09.2016).

74. Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective / N. Malhotra, A. Bahadur, N. Singh, M. Kalaivan [et al] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2013. – Vol. 287, №. 1. – P. 161-166.

75. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists / H. Ferrero, C. M. García-Pascual, R. Gómez, F. Delgado-Rosas, O. Cauli [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2014. – Vol. 101, №. 5. – P. 1411-1418.

76. Dopamine receptor 2 (drd2) activation inhibits VEGF secretion in granulosa luteinized cells: implications for OHSS treatment in low drd2 milieus / H. Ferrero, F. Gaytan, F. Delgado-Rosas, M. Gaytan, R. Gomez, C. Simon, A. Pellicer // Human Reproduction. - 2010. - Vol. 25, № 1. – P.56–58.

77. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: Early pregnancy outcome and profile / E.G. Papanikolaou, H. Tournaye, W. Verpoest, M. Camus, V. Vernaeve, A. Van Steirteghem [et al] // Human Reproduction.-2005.-Vol.20.-P.636–641.

78. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study / A. N. Imudia A. O. Awonuga, A. J. Kaimal, D. L. Wright, A. K. Styer, T. L. Toth // Fertility and sterility. – 2013. – Vol. 99, № 1. – P. 168–173.

79. El-Mazny, A. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count for prediction of ovarian stimulation response in polycystic ovary syndrome / A. El-Mazny, N. Abou-Salem // Gynecological Endocrinology. – 2013. – Vol. 29, №. 9. – P. 826-829.

80. Endocrine disorders & female infertility / D. Unuane, H. Tournaye, B. Velkeniers, K. Poppe // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 25, №. 6. – P. 861-873.

81. Endocrine gland–derived vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid and serum may predict ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation/ M. Z. Gao, X. M. Zhao, Z. G. Sun, Y. Hong, L. W. Zhao, H. Q. Zhang // Fertility and sterility. – 2011. – Vol. 95, №. 2. – P. 673-678.

82. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / H. F.

Escobar-Morreale, E. Carmina, D. Dewailly, A. Gambineri, F. Kelestimur, P. Moghetti [et al] // Human Reproduction Update.- 2012.- Vol.18, № 2. - P. 146-170.

83. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Obesity facts. – 2016. – Vol. 9, №. 2. – P. 65-90.

84. Evaluation of infertility / A. Campana, A. de Agostini, P. Bischof, E. Tawfik, A. Mastrorilli // Human reproduction update. – 1995. – Vol. 1, №. 6. – P. 586-606.

85. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups / F. Balkan, N. Cetin, C. A. Usluogullari, O. K. Unal, B. Usluogullari // Journal of ovarian research. – 2014. – Vol.4, №1. – P. 1-6.

86. Evidences for the Existence of a Low Dopaminergic Tone in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for OHSS Development and Treatment / R. Gómez, H. Ferrero, F. Delgado-Rosas, M. Gaytan, C. Morales, R. C. Zimmermann, C. Simón // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. - Vol. 9, № 8. – P. 2484–2492.

87. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease / M. J. Armstrong, L. A. Adams, A. Canbay, W. K. Syn // Hepatology. – 2014. – Vol. 59, №. 3. – P. 1174-1197.

88. Factors affecting the outcome of frozen–thawed embryo transfer/ Z. Veleva, M. Orava, S. Nuojua-Huttunen [et al] // Human reproduction. – 2013. – Vol. 28, №. 9. – P. 2425-2431.

89. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis / P. Monteleone, D. Parrini, P. Faviana, E. Carletti, E. Casarosa, A.

Uccelli [et al] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 66, №. 2. – P. 108-114.

90. Ferrero, H. Dopamine agonist inhibits vascular endothelial growth factor protein production and secretion in granulosa cells / H. Ferrero, C. M. García-Pascual, N. Pellicer // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – Vol. 13, №. 1. – P. 1-5.

91. Fiedler, K. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment / K. Fiedler, D. Ezcurra // Reproductive Biology and Endocrinology.– 2012. – Vol. 10, №. 1. – P. 32-41.

92. Fontana, R. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A view on the Effects of Nutrition for Women Fertility / R. Fontana, S. D. Torre // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, №. 2. – P. 87.-95.

93. Further evidence on the role of thyroid autoimmunity in women with recurrent miscarriage / N. Lazzarin, C. Moretti, G. De Felice, E. Vaquero, D. Manfellotto // International journal of endocrinology. – 2012. – Vol. 2012.– P.717185-717185.

94. García-Benítez, C. Q. Trombosis arterial en el síndrome de hiperestimulación ovárica / C. Q. García-Benítez, R. N. Avilés-Cabrera // Ginecol Obstet Mex. – 2011. – Vol. 79, №. 3. – C. 152-155.

95. Ghumman, S. Obesity and Its Impact on Ovarian Stimulation / S.Ghumman, P. Saxena // Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. – Springer India, 2015. – P. 35-42.

96. GnRH agonist vs hCG for triggering of ovulation—differential effects on gene expression in human granulosa cells / J. Haas, L. Ophir, E. Barzilay, G. M. Yerushalmi, Y. Yung, A. Kedem, E. Maman, A. Hourvitz // Fertility and Sterility. – 2013. – Vol. 100, №. 3. – P. 317-318.

97. Guerrero-Romero, F. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions / F. Guerrero-Romero // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, №. 10. – P. 2588-2589.

98. Haller-Kikkatalo, K. Review on autoimmune reactions in female infertility: antibodies to follicle stimulating hormone / K. Haller-Kikkatalo, A. Salumets, R. Uibo // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2011. – Vol. 2012.– P.762541-762553.

99. Herr, D. Local renin-angiotensin system in the reproductive system/ D. Herr, I. Bekes, C. Wulff // *Frontiers in endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P.15-21.

100. Homburg, R. Understanding the Problems of Treating PCOS / R. Homburg // *Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation*. – Springer International Publishing, 2014. – P. 65–72.

101. Impact of Controlled Ovarian Hyperstimulation on Thyroid Function / K. Fleischer, A. F. Muller, F. P. Hohmann, F. H. Jong. M. J. C. Eijkemans [et al.] // *Reproductive Biology Insights*. – 2014. – Vol. 7. – P. 9-16.

102. Impact of Transitory Hyperprolactinemia on Clinical Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / Yi-ping Zhong, Xiao-ting Shen, Ying Ying, Haitao Wu, Jin Li, Quan Qi, Can-quan Zhou, Guang-lun Zhuang // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 31, №. 1. – P. 27-33.

103. Implications of Insulin Resistance/Hyperinsulinemia on Reproductive Function in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome / T. Sakumoto, Y. Tokunaga, Y. Terada, H. Tanaka, M. Nohara, A. Nakaza, M. Higashi // *Polycystic Ovary Syndrome*. – 2012. – P. 155-168.

104. In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism / A. Busnelli, E. Somigliana, L. Benaglia, M. Leonardi, G. Ragni // *Thyroid*.-2013.-Vol.23,№ 10.- P.1319–1325.

105. In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders / B. Scoccia, H. Demir, Y. Kang, M. A. Fierro, N. J. Winston // *Thyroid*.-2012. - Vol.22. – P. 631–636.

106. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation / W.K.H. Kuchenbecker, H. Groen, S. J. van Asselt, J. H. T. Bolster, J. Zwerver, R. H. J. Slart [et al] // *Human Reproduction*.- 2011. - Vol. 26. - P. 2505-2512.

107. Infertility and pregnancy in euthyroid women with thyroid autoimmunity / P. G. Artini, A. Uccelli, F. Papini, G. Simi, O. M. Di Bernardino // *Gynecological Endocrinology*. -2013.- Vol. 29,№ 1.-P.36-41.

108. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome /S. Vannuccini, V. L. Clifton, I. S. Fraser, H. S. Taylor, H. Critchley, L. C. Giudice, F. Petraglia // *Human reproduction update*. – 2016. – Vol. 22. – №. 1. – P. 104-115.

109. Insler, V. Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction / V. Insler, B. Lunenfeld // *Clinical Endocrinology*. – 1974. – Vol. 3, №. 2. – P. 223-237.

110. Insler, V. Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome / V. Insler, B. Lunenfeld // *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Monduzzi Editore, Bologna,1997. - P. 433-439.

111. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women / M. B. Stanek, S. M.

Borman, T.A. Molskness [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, №. 7. – P. 2726-2733.

112. Insulin resistance and free androgen index correlate with the outcome of controlled ovarian hyperstimulation in non-PCOS women undergoing IVF / E. H. Dickerson, L. W. Cho, S. D. Maguiness, S. L. Killick, J. Robinson, S. L. Atkin // Oxford Journals Medicine Human Reproduction. – 2009.-Vol. 25,№ 2. - P. 504-509.

113. Insulin resistance and metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome / T.Matsuzaki, T. Iwasa, S. Matsui, T. Kawami // Journal of Mammalian Ova Research. – 2014. – Vol. 31, №. 1. – P. 17-22.

114. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study / P. Gayoso-Diz, A. Otero-González, M. X. Rodriguez-Alvarez, F. Gude, F. García, A. De Francisco, A. G. Quintela // BMC endocrine disorders. – 2013. –Vol. 13, №. 1. – P. 13-47.

115. Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro - inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo/ amenorrhoea and subfertility / T. Tang,J. M. Lord, R. J. Norman, E. Yasmin, A. H. Balen // The Cochrane Library. – 2012.- P. 003053-003053.

116. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) / P.Sansone, C. Aurilio, M. C. Pace, R. Esposito [et al] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 1221, №.1.–P.109-118.

117. Is severe OHSS associated with adverse pregnancy outcomes? Evidence from a case–control study/ J. Haas, M. Baum, K. Meridor, A. Hershko-Klement, S. Elizur, A. Hourvitz, R. Orvieto, Y. Yinon // Reproductive biomedicine online. – 2014. – Vol. 29, №. 2. – P. 216-221.

118. Is there a role of the local tissue RAS in the regulation of physiologic and pathophysiologic conditions in the reproductive tract? / L. Schwentner, A. Wöckel,

D. Herr, C. Wulff, // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.-2011.- Vol. 12, № 4.- P. 385–393.

119. Jefferys, A. Thyroid dysfunction and reproductive health/ A. Jefferys, M.Vanderpump, E. Yasmin // The Obstetrician &Gynaecologist. – 2015. – Vol. 17, №. 1. – P. 39–45.

120. Kaushal, S. Ovarian hyperstimulation syndrome / S. Kaushal // Australian Medical Student Journal. – 2011. – Vol. 2. – P. 58-60.

121. Klaus, F. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment / F. Klaus, D. Ezcurra // Predicting Reproductive Biology and Endocrinology. - 2012. - Vol. 10. – P. 1-10.

122. Kopelman, P.G. Physiopathology of prolactin secretion in obesity/ P.G. Kopelman // International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders-2000. - Vol. 24, № 2. – P. 104-108.

123. Krassas, G. E. Thyroid function and human reproductive health/ G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoeer // Endocrine reviews. – 2010. – Vol. 31, №. 5. – P. 702-755.

124. Kudsy, M. Follicular fluid Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) could be a predictor for pregnancy outcome in normo-responders and polycystic ovary syndrome women undergoing IVF/ICSI treatment cycles / M. Kudsy, M. Alhalabi, F. Al-Quobaili // Middle East Fertility Society Journal. – 2016.- Vol. 21, № 1.-P.52-56.

125. Kuohung, W. Causes of female infertility. WHO Technical Report Series / W. Kuohung // Recent Advances in Medically Assisted Conception Number UpToDate. – 2011. – Vol. 16.- P.1-111.

126. Kuroda, K. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age/ K.

Kuroda, T. Uchida, S. Nagai, R. Ozaki // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2015. – Vol. 32, №. 2. – P. 243-247.

127. La Marca, A. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice / A. La Marca, S. K. Sunkara // Human reproduction update. – 2013. - Vol. 20, №1. – P. 124-140.

128. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? / A. Pinborg, A. A. Henningsen, A. Loft, S. S. Malchau // Human Reproduction. – 2014. – Vol.29, №. 3. – P. 618-627.

129. Leary, C. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities / C. Leary, H. J. Leese, R. G. Sturmeay // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, №. 1. – P. 122-132.

130. Legro, R. S. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment/ R. S. Legro // Seminars in reproductive medicine. – Thieme Medical Publishers. - 2012. – Vol. 30, №. 6. – P. 496-506.

131. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF / A. Busnelli, G. Vannucchi, A. Paffoni, S. Faulisi // European Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 173, №. 4. – P. 417-424.

132. Lipid concentrations and couple fecundity: The LIFE study/ E. F. Schisterman, S. L. Mumford, R. W. Browne, D. B. Barr, Z. Chen, G. M. B. Louis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99, №. 8. – P. 2786-2794.

133. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model / R. Gomez, M. Gonzalez-Izquierdo, R. C. Zimmermann, E. Novella-Maestre, I. Alonso-

Muriel, J. Sanchez-Criado[et al.] // Endocrinology. – 2006. -Vol. 147, № 11.-P.5400-5411.

134. Maheshwari, A. Elective frozen replacement cycles for all: ready for prime time? / A. Maheshwari, S. Bhattacharya // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28, №. 1. – P. 6-9.

135. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot, M. Abalovich, E. K. Alexander, N. Amino, L. Barbour, R. H. Cobin, J. Mestman // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, №. 8. – P. 2543-2565

136. Mason, H. D. Ovarian Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome /H. D. Mason, N. Dilaver, S. Rice // Polycystic Ovary Syndrome. – Springer New York. - 2014. – P. 53-70.

137. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008 / D. D. M. Braat, J. M. Schutte, R. E. Bernardus, T. M. Mooij, F. E. van Leeuwen // Human reproduction. – 2010. – Vol. 25, №. 7. – P. 1782-1786.

138. Mathur, R. S. British fertility society policy and practice committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / R. S. Mathur, B. K. Tan // Human Fertility.-2014. - Vol. 17, №4. –P. 257–268.

139. Mathur, R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome / R. Mathur // Reducing Risk in Fertility Treatment. – Springer London.- 2015. –P. 35-57

140. Mechanisms in endocrinology: metabolic syndrome through the female life cycle /A. Vryonidou, S. Paschou, G. Muscogiuri, F. Orio, D. Goulis

// European Journal Of Endocrinology. – 2015. – Vol. 173, №. 5. – P. 153-163.

141. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome / S. Gaberšček, K. Zaletel, V. Schwetz, T. Pieber [et al] // European Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 172, №. 1. – P. 9-21.

142. Metformin decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study / E. M. Elia, R. Quintana, C. Carrere, M.V. Bazzano, G. Rey-Valzacchi, D. A. Paz, M. C. Pustovrh // *Journal Ovarian Research*. – 2013. – Vol. 6, №. 1. – P. 1-9.

143. Metformin inhibits aromatase via an extracellular signal-regulated kinase-mediated pathway / S. Rice, L. Pellatt, K. Ramanathan, S. A. Whitehead, H. D. Mason // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, №. 10. – P. 4794-4801.

144. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome / L. O. Tso, M. F. Costello, L. E. Albuquerque, R. B. Andriolo, and C. R. Macedo // *Cochrane Database of Systematic Reviews*.- 2014.- Vol. 11.- P. 006105-006105.

145. Moll, E. The role of metformin in PCOS: a systematic review / E. Moll, F. Van der Veen, M. Van Wely // *Human Reproduction Update*. – 2007. - Vol.13. – P. 527-547

146. Mor, Y. S. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events / Y. S. Mor, J. G. Schenker // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2014. – Vol. 72, №. 6. – P. 541-548.

147. Mourad, S. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews / S. Mourad, J. Brown, C. Farquhar // *The Cochrane Library*.– 2016. – №. 2. P. 1-10.

148. Naredi, N. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: Current status / N. Naredi, P. Talwar, K. Sandeep // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2014. – Vol. 70, №. 1. – P. 58-63.

149. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M. N. Mascarenhas, S. R. Flaxman, T. Boerma, S. Vanderpoel [et al.] // *PLoSmed*. – 2012. – Vol.9,№12. – P. 1001356-1001356.

150. Nelson, S. M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications/ S. M. Nelson // *Fertility and sterility*. – 2013. – Vol. 99, №. 4. – P. 963-969.

151. Okohue, J. E. Comparison of IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovarian syndrome or tubal factor infertility / J. E. Okohue, S. O. Onuh, J. I. Ikimalo // *Nigerian journal of clinical practice*. – 2013. – Vol. 16, №. 2. – P. 207-210.

152. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles / R. G. Steward, L. Lan, A. A. Shah, J. S. Yeh, T. M. Price [et al] // *Fertility and sterility*. – 2014. – Vol. 101, №. 4. – P. 967-973.

153. Orio, F. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS/ F. Orio, S. Palomba // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10, №. 3. –P. 130-132.

154. Ovarian hyperstimulation syndrome / P. Kumar, S. F. Sait, A. Sharma, M. Kumar // *Human Reproduction*. - 2011. - Vol. 4, № 2. – P. 70–75.

155. Ovarian hyperstimulation syndrome and autoimmune primary hypothyroidism in two members of a family [electronic resource] / M.Hedayati Omami, R. Molaei Langroudi, F. Ghazanfari Amlashi, S. Sadri // *Journal Clinic Case Reports*. – 2012. -access mode:<http://www.omicsgroup.org/>(12.09.2016).

156. Ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology and prevention / O. C. Natri, R. A. Ferriani, I. A. Rocha, W.P. Martins // *JournalAssistant Reproduction Genetic*. – 2010. - Vol. 27, №2. – P.121–128.

157. Palomba, S. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / S.Palomba, A. Falbo, G. B. La Sala // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2014. – Vol. 12, №. 3. – P. 1-3.

158. Pandurangi, M. Pregnancy outcome of assisted reproductive technology cycle in patients with hypogonadotropic hypogonadism / M. Pandurangi, M. Tamizharasi, N. S. Reddy // *Journal of human reproductive sciences* – 2015. – Vol. 8, №. 3. – P. 146-150.

159. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction / R. Vissenberg, V. D. Manders, S. Mastenbroek, E. Fliers, G. B. Afink [et al] // *Human reproduction update*. – 2015. – Vol. 21, №. 3. – P. 378-387.

160. PCOS from Lifestyle to the Use of Inositol and Insulin Sensitizers / A. D. Genazzani, A. Prati, G. Despini, G. Marini, F. Ricchieri // *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. – Springer International Publishing. –2014. –P. 59–67.

161. Peitsidis, P. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: a systematic review / P. Peitsidis, R. Agrawal // *Reproductive biomedicine online*. – 2010. – Vol. 20, №. 4. – P. 444-452.

162. Pelkonen, S. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995–2006 / S. Pelkonen, A. L. Hartikainen, A. Ritvanen // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29, №. 7. – P. 1552-1557.

163. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort / J. L. Marino, V. M. Moore, K. J. Willson, A. Rumbold // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, №. 1. – P. 80398-80398.

164. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome / R. Gómez, S. R. Soares, C. Busso, J. A. Garcia-Velasco, C. Simón, A. Pellicer // *Seminars in reproductive medicine*. – Thieme Medical Publishers, 2010– Vol. 28. – P. 448–457.

165. Poppe K. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy/ K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinde // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*.-2008. – Vol. 4, № 4 - P.394–405

166. Poppe K. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women / K. Poppe, D. Glinooer, A. Van Steirteghem, H. Tournaye, [et al.] // *Thyroid*.- 2002.- Vol.12.- P.997–1001

167. Prakash A. Ovarian hyperstimulation syndrome / A. Prakash, R. Mathur // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2013. – Vol. 15, №. 1. – P. 31-35.

168. Prediction of an excessive response in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis / S. L. Broer, M. Dólleman, J. van Disseldorp, Kimiko A. Broeze, B. C. Opmeer, P. M. M. Bossuyt [et al] // *Fertility and sterility*. – 2013. – Vol. 100,№. 2. – P. 420-429.

169. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999–2010 / H. Beltrán-Sánchez, M. O. Harhay, M. M. Harhay, S. McElligott // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62, №. 8. – P. 697-703.

170. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility / I.Verma , R. Sood, S. Juneja, S. Kaur // *International Journal of Applied and Basic Medical Research*.- 2012.- Vol.2.- P.17–19.

171. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome attending an infertility clinic in a tertiary care hospital in south India / K. Mandrelle, M. S. Kamath, D. J. Bondu, A. Chandy, T. K. Aleyamma, K. George // *Journal of human reproductive sciences*. – 2012. – Vol. 5, №. 1. – P.26-31.

172. Priya D. M. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility / D. M. Priya, N. Akhtar, J. Ahmad // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2015. – T. 19. – №. 4. – P. 504.

173. Proangiogenic effect of TSH in human microvascular endothelial cells through its membrane receptor / S. Balzan, R. Del Carratore, G. Nicolini, P. Befly, V. Lubrano, F. Forini, G. Iervasi // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, №. 5. – P. 1763-1770.

174. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women / P. Kok, F. Roelfsema, M. Frolich, A. E. Meinders, H. Pijl // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.- 2004.-Vol.89, №9.-P.4445-4449.

175. Pundir J. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? / J. Pundir, S.K. Sunkara, T. El-Toukhy, Y. Khalaf [et al] // *Reproductive biomedicine online*. – 2012. –Vol. 24, №.1.–P.6-22

176. Pushpagiri N. Prevalence of subclinical and overt hypothyroidism in infertile women / N. Pushpagiri, L. J. Gracelyn, S. Nagalingam // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 4, №. 6. – P. 1733-1738.

177. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer / Y.P. Zhong, Y. Ying, H. T. Wu, C. Q. Zhou, Y. W. Xu, Q. Wang [et al] // *International Journal of Medical Sciences*.- 2012.- Vol.9.- P.121–125.

178.Regulation of Blood Vessels by Prolactin and Vasoinhibins / C. Clapp, S. Thebault, Y. Macotela, B. Moreno-Carranza, J. Triebel, G. Martínez de la Escalera // *Recent Advances in Prolactin Research*. – Springer International Publishing. - 2015. –Vol.846. - P. 83-95.

179. Roque, M. Freeze-all policy: is it time for that? / M. Roque // *Journal Assist Reprod .Genet*. -2015. - Vol. 32, № 2.-P.171-176.

180. Rosenfield, R. L. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents/ R. L. Rosenfield // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136, № 6. - P. 1154-1165.

181. Santoro, N. Update in Hyper- and Hypogonadotropic Amenorrhea/ N. Santoro // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. -2011.-Vol. 96, № 11.-P. 3281-3288.

182. SART Writing Group. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates / B. Luke, M. B. Brown, J. E. Stern, S. A. Missmer, V. Y. Fujimoto, R. Leach // Human Reproduction.- 2011. - Vol.26.- P.245-252.

183. Schenker, J. G. Ovulation Induction: Adverse Effects / J. G. Schenker // Frontiers in Gynecological Endocrinology. – Springer International Publishing.- 2014. – P. 103-118.

184. Selective disruption of dopamine D2 receptors in pituitary lactotropes 2 increases body weight and adiposity in female mice / M. Perez, G. Luque, M.C. Ramirez, D. Noain, A.M. Ornstein, M. Rubinstein, D. Becu-Villalobos // Endocrinology. -2014. – Vol.155.- P.829 – 839.

185. Serum gonadotropin and prolactin levels in females with primary infertility and thyroid dysfunction in North Indian population / A. Yadav, A. Yadav, M. Arora, V. Saini, J. Bhattacharjee, A. Jain // Journal of Infertility and Reproductive Biology. – 2014. – Vol. 2, №. 3. – P. 88-91.

186. Shah, D. K. Pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin injection in obese and normal-weight women / D. K. Shah, S. A. Missmer, K. F. Correia, E. S. Ginsburg // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99, №. 4. – P. 1314-1321.

187. Shaltout, A. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study / A. Shaltout., A. Shohyab., M. A. Youssef // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2012. –Vol. 165, № 2. – P. 254-258.

188. Sharma, N. Biochemical association of hyperprolactinemia with hypothyroidism in infertile women/ N. Sharma, S. Baliarsingh, G. G. Kaushik // *Clinical Laboratory*.-2012.-Vol.58.-P.805–810.

189. Shibli-Rahhal, A.Hyperprolactinemia and infertility / A.Shibli-Rahhal,J.Schlechte // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2011. – Vol. 40, №. 4. – P. 837-846.

190. Shu, J. Ignored adult primary hypothyroidism presenting chiefly with persistent ovarian cysts: a need for increased awareness / J. Shu // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2011. – Vol. 9, №. 119. – P. 1-7.

191. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E .Van den Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land, M. Van Wely, J. A. Van der Post, M. Goddijn, P. H. Bisschop. // *Human Reproduction Update*. - 2011, №1.-P.605 –619.

192. Sirmans, S. M., Pate K. A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome / S. M. Sirmans, K. A. Pate // *Clinical epidemiology*. – 2014. – Vol. 6. – P. 1-13.

193. Smith, V. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven // *Obstetrics and Gynecology International*. – 2015. – Vol. 2015.-P. 514159-514159

194. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes / G. K. Michalakis, T. B. Mesen, L. M. Brayboy, Bo Yu, Kevin S. Richter, M. Levy [at al] // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95, № 8. – P. 2634–2637.

195. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters/ C. L. Benetti-Pinto, V. R. S. B. Piccolo, H. M.Garmes,C. R. T. Juliato // *Fertility and Sterility*.- 2013.- Vol.99, №2.- P.588–592.

196. Talmor, A. Female Obesity and Infertility / A. Talmor, B. Dunphy // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 29, №. 4. – P. 498-506.

197. Targher, G. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? / G. Targher, M. Rossini, A. Lonardo // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 51, №. 2. – P. 211-221.

198. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara, B. C. Tarlatzis, D. G. Goulis // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62, №. 4. – P. 457-478.

199. The development of ovarian hyperstimulation syndrome in the implementation of assisted reproductive technology in women with a background of endocrine pathology / N. V. Bachmakova, O. S. Dubrovina, T. V. Lisovskaya, O. A. Melkozerova, E. N. Maysina, L. B. Sentiurina // *Gynecological Endocrinology*. – 2014. – Vol. 30, №1. – P. 25-29.

200. The impact of GnRH agonists in patients with endometriosis on prolactin and sex hormone levels: a pilot study / J. Marschalek, J. Ott, H. Husslein, L. Kuessel, M. Elhenicky, K. Mayerhofer, M. B. Franz // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 195. – P. 156-159.

201. The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcome / A. Legge, R. Bouzayen, L. Hamilton, D. Young // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2014. – Vol. 36, №. 7. – P. 613-619.

202. The Importance of Prolactin Levels in Patients Treated with Cabergoline for the Prevention of OHSS: Is Cabergoline Really Effective in Patients with High Risk of OHSS? / S. Oral, Y.K. Akpak, N. Karaca, K. Savan // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 5, №. 06. – P. 344-349.

203. The higher response of vascular endothelial growth factor and angiotensin-II to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome / J. Qu, Y. Che, P. Xu, Yanjie Xia, X. Wu, ,Y. Wang, // International journal of fertility & sterility. – 2015. – Vol. 8, №. 4. – P. 373-378.

204. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China/ J. Ji ,Y. Liu, X. H. Tong, L. Luo, J. Ma, Z. Chen // Human Reproduction. – 2013. –Vol. 28,№ 10.- P. 2728-2734.

205. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization / S. Yilmaz, S. Yilmaz, A. S. Ozgu-Erdinc, O. Yumusak, S. Kahyaoglu, B. Seckin, N. Yilmaz // Systems biology in reproductive medicine. – 2015. – Vol. 61, №. 4. – P. 228-232.

206. The study of thyroid profile in primary infertile women / S. S. Shende, V. V. Mahajan C. M. Iyer, S. V. Ghule, M. L. Tekade // Current Research in Medicine and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 5, №. 2. – P. 19-21.

207. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures / N. Y. Kim, H. J. Cho, H. Y. Kim, K. M. Yang, H. K. Ahn, S. Thornton [et al] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 65, №. 1. –P. 78-87.

208. Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome / K. Poppe, D. Unuane, M. D'Haeseleer, H. Tournaye, J. Schiettecatte [et al.] // Fertility and sterility. – 2011. – Vol. 96, №. 1. – P. 241-245.

209. Thyroidfunctionduring controlledovarianhyperstimulation as part of in vitro fertilization /C.R. Gracia, C. B. Morse, G. Chan, S. Schilling, M. Prewitt, M. D. Sammel, S. J. Mandel // Fertility and Sterility.-2012.- Vol.97, №3.- P.585-91.

210. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction / A. Fumarola, G. Grani, M. Romanzi Del Sordo, M. Bianchini, A. Aragona [et al] // *Am Journal Reproduction Immunology*.-2013.- Vol.70, № 4 - P.336–431.

211. Toplak, H. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects / H. Toplak, R. Stauber, H. Sourij // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, №. 6. – P. 1148-1149.

212. Tough, S. C. Reproductive assistance, emotional health, obesity, and time to pregnancy among women under 35 years of age / S. C. Tough, J. E. Siever, M. Jack // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2010. – Vol. 32, №. 12. – P. 1153-1162.

213. Tovar, S. Prolactin and energy homeostasis: pathophysiological mechanisms and therapeutic considerations/ S. Tovar, C. Diéguez // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, №. 3. – P. 659-662.

214. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review / R. R. Vissenberg, E. van den Boogaard, M. van Wely, J. A. van der Post, E. Fliers, P. H. Bisschop, M. Goddijn // *Human reproduction update*. – Vol.18, № 4.-2012. – P. 360-373.

215. Turner, N. Developmental programming of obesity and insulin resistance: does mitochondrial dysfunction in oocytes play a role? / N. Turner, R. L. Robker // *Molecular human reproduction*. – 2015. – Vol.21, №. 1. – P. 23-30.

216. Twig, G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld // *Journal of autoimmunity*. – 2012. –Vol. 38, №. 2. – P. 275-281.

217. Unusual cause of pleural effusion: ovarian hyperstimulation syndrome/N.Srivali,C.Thongprayoon,W.Cheungpasitporn,P.Ungprasert,S.M.Caples //

QJM:monthly journal of the Association of Physicians. – 2016. – Vol. 109, №. 3. – P. 197-198.

218. Vázquez, M. J. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments / M. J. Vázquez A. Romero-Ruiz, M. Tena-Sempere // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64, №. 1. – P. 79-91.

219. Vural, F. The role of overweight and obesity in in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders / F. Vural, B. Vural, Y. Çakıroğlu // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015.-P.781543-781543.

220. Wang, C. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening / C. Wang, L. M. Crapo // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 1997. – Vol. 26, №. 1. – P. 189-218.

221. Wang, J. G. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome / J. G. Wang, R. A. Lobo // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, №. 4. – P. 1394-1397.

222. Weiss, R. V. Female infertility of endocrine origin / R. V. Weiss, R. Clapauch // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2014. – Vol. 58, №. 2. – P. 144-152

223. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis / A. Pinborg, U.B. Wennerholm, L. B. Romundstad [et al.] // *Human reproduction update*. – 2013. – Vol. 19, №. 2. -P. 87-104.

224. Zivi, E. Hyperstimulation Syndrome: Definition, Incidence, and Classification / E. Zivi, A. Simon, N. Laufer // *Seminars in reproductive medicine*. – Thieme Medical Publishers. - 2010. – Vol. 28, №. 6. – P. 441-447.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Интерфейс программы для ЭВМ «Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения (СГЯ-прогноз)»

Интегральная математическая модель прогноза развития СГЯ

Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения

Интегральная математическая модель:

$$Z = -14,19 + 0,6 \cdot \text{ТТГ} + 0,1 \cdot \text{ОТ} + 2,41 \cdot \text{АТ-ТПО} + 3,18 \cdot \text{АМГ} + 0,003 \cdot \text{ПРОЛ}$$

Введите значения переменных:

ТТГ -

ОТ -

Наличие АТ-ТПО - 0 или 1

Повышенный уровень АМГ - 0 или 1 (1 при уровне более 2,5)

Пролактин -

Приложение 2

Копия свидетельства о государственной регистрации ЭВМ программы
«Интегральная математическая модель прогноза развития синдрома
гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения
(СГЯ-прогноз)»

