

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Екатеринбург—2017**

Работа выполнена на клинических базах федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации и акционерного общества «Центр семейной медицины» г. Екатеринбурга

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент **ЛИСОВСКАЯ Татьяна Валентиновна**  
доктор медицинских наук, профессор **БАШМАКОВА Надежда Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**СИНИЦЫН Сергей Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой

**НАЗАРЕНКО Татьяна Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение репродуктологии, главный научный сотрудник

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г. в \_\_\_ ч. на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета — [www.usma.ru](http://www.usma.ru), также на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.gov.ru](http://vak2.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 208.102.02,  
д-р мед. наук, проф.

ГРИШИНА  
Ирина Федоровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

В последние годы среди клинических проявлений метаболического синдрома в литературе достаточно часто стали упоминать нарушения репродуктивной функции (Beltrán-Sánchez H, 2013; Dağ Z. Ö, 2015; Fontana R. 2016, Unuane D. 2011). В публикациях на эту тему особого внимания заслуживают результаты исследований об овуляторных нарушениях у пациенток репродуктивного возраста с метаболическим синдромом и ожирением, которые представлены, как правило, данными акушеров-гинекологов о роли синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в развитии бесплодия (Diamanti-Kandarakis E, 2011; Fontana R., 2016). Определенная роль в развитии эндокринной формы бесплодия, по мнению многих авторов (Овсянникова Т. В., 2013; Романцова Т. И., 2014; Савельева Л. В., 2014; Vryonidou A., 2015; Unuane D., 2011), наряду с избыточной массой тела, принадлежит патологии щитовидной железы и гиперпролактинемии.

В то же время женщины молодого возраста с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, количество которых неуклонно увеличивается в последние годы (Mandrelle K. 2013; Michalakis K., 2013), 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.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у данной категории бесплодных женщин также не всегда является эффективным (Homburg R., 2014; Yadav A., 2014) из-за сложности подбора адекватного протокола стимуляции овуляции при высокой вероятности развития неконтролируемой гиперстимуляции овуляции или синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) (Ghumman S., 2015; Pinborg A., 2014; Pundir J., 2012; Shah D. K., 2014), частота которого достигает от 0,5% до 14% (Дружинина Е. Б., 2011; Корнеева И. Е., 2004; Budev M. M., 2005; Zivi E., 2010), а доля пациентов, требующих госпитализации по причине среднетяжелого и тяжелого течения СГЯ, составляет 2% (Banker M., 2015, Papanikolaou E. G., 2005).

Такие известные предикторы развития СГЯ, как молодой возраст, СПКЯ, повышенный уровень антимюллерового гормона (АМГ), стимуляция суперовуляции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (Дружинина Е. Б., 2011, Smith V., 2015), не могут считаться достаточно информативными в виду отсутствия факторов риска при развитии в ряде

случаев тяжелого течения СГЯ и, напротив, невыраженной клинической картине у пациенток, казалось бы, с высоким риском развития данной патологии. Указанные факты диктуют необходимость изучения дополнительных предикторов СГЯ, в том числе являющихся параметрами метаболического синдрома и гормонального статуса.

Точный прогноз развития СГЯ в программах ВРТ позволит выделить группу пациенток высокого риска, которым необходимо проведение дополнительных профилактических мероприятий, в том числе криоконсервацию эмбрионов и их перенос в следующем цикле.

Выделение группы пациенток с низким риском развития данного осложнения, напротив, дает возможность отказаться от процедуры криоконсервации эмбрионов, которая, несмотря на сопоставимость по эффективности ЭКО в текущем цикле (Veleva Z., 2014, Roque M., 2015, Краснопольская К. В., 2013), способствует значительному удорожанию программы в целом.

При этом сохраняется проблема своевременной диагностики и профилактики СГЯ легкой степени, который развивается, как правило, на четвертые—пятые сутки после введения триггера овуляции.

В настоящее время следует считать общепризнанным фактом влияние метаболического синдрома и инсулинорезистентности на нарушения овуляторной функции (Dağ Z. Ö., 2015; Fontana R., 2016; Michalakis K., 2013); 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 (Koning A. M. H., 2012).

Особого внимания в изучении причин развития СГЯ в программах ЭКО заслуживают ассоциированные с метаболическим синдромом гормональные нарушения. 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. При описании факторов риска развития СГЯ в программах ВРТ акушерами—гинекологами уделено достаточно много внимания лишь гиперпролактинемии на фоне СПКЯ (Shibli-Rahhal A., 2011; Weiss R.V., 2014). 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 (Monteleone P., 2011; Poppe K., 2008;

Priya D. M., 2015), вопрос о роли тиреоидной патологии в развитии как эндокринного бесплодия, так и СГЯ при стимуляции овуляции, также нельзя считать решенным, так как эти данные основывались на изучении бесплодия среди пациентов с клинически выраженным гипотиреозом без учета его субклинических проявлений (Kim N. Y., 2011; Krassas G. E., 2010; Poppe K., 2002).

Очевидно, для правильной оценки риска развития СГЯ при проведении процедур ЭКО следует учитывать совокупность многих параметров у конкретной пациентки. Уточнение и интегральный анализ факторов риска развития СГЯ у женщин с фоновой терапевтической и эндокринной патологией позволит определить группы пациенток, которым необходимо проведение дополнительных профилактических мероприятий по нормализации метаболического и гормонального статуса в период прегравидарной подготовки, применение криоконсервации эмбрионов и их перенос в «нестимулированном» цикле, что снизит риск развития СГЯ и повысит эффективность программ ВРТ.

### **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 данного осложнения 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.

### **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. Gynecological Endocrinology*, 2014 (30).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность клиник ВРТ: АО «Центр семейной медицины», г. Екатеринбург, ФГБУ «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации используются в учебном процессе ординаторов и аспирантов ФГБУ «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

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.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах текста компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения (обсуждения результатов), выводов и практических рекомендаций, двух приложений. Библиографический список включает 224 источника, из них 33 отечественных и 191 зарубежный. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, 16 рисунками и 2 клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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

Дизайн исследования. Исследование было выполнено в три этапа.

На первом этапе был проведен методом «случай-контроль» ретроспективный анализ структуры клинико-лабораторных и функциональных параметров метаболического синдрома и эндокринопатий у 133 женщин с различной тяжестью течения СГЯ. Верификация СГЯ и его тяжести проводилась в соответствии с классификацией Шенкера (1995 г.) 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. (применение стандартов профилактики СГЯ в программах ЭКО с учетом рутинных прогностических параметров прогноза развития данного осложнения).

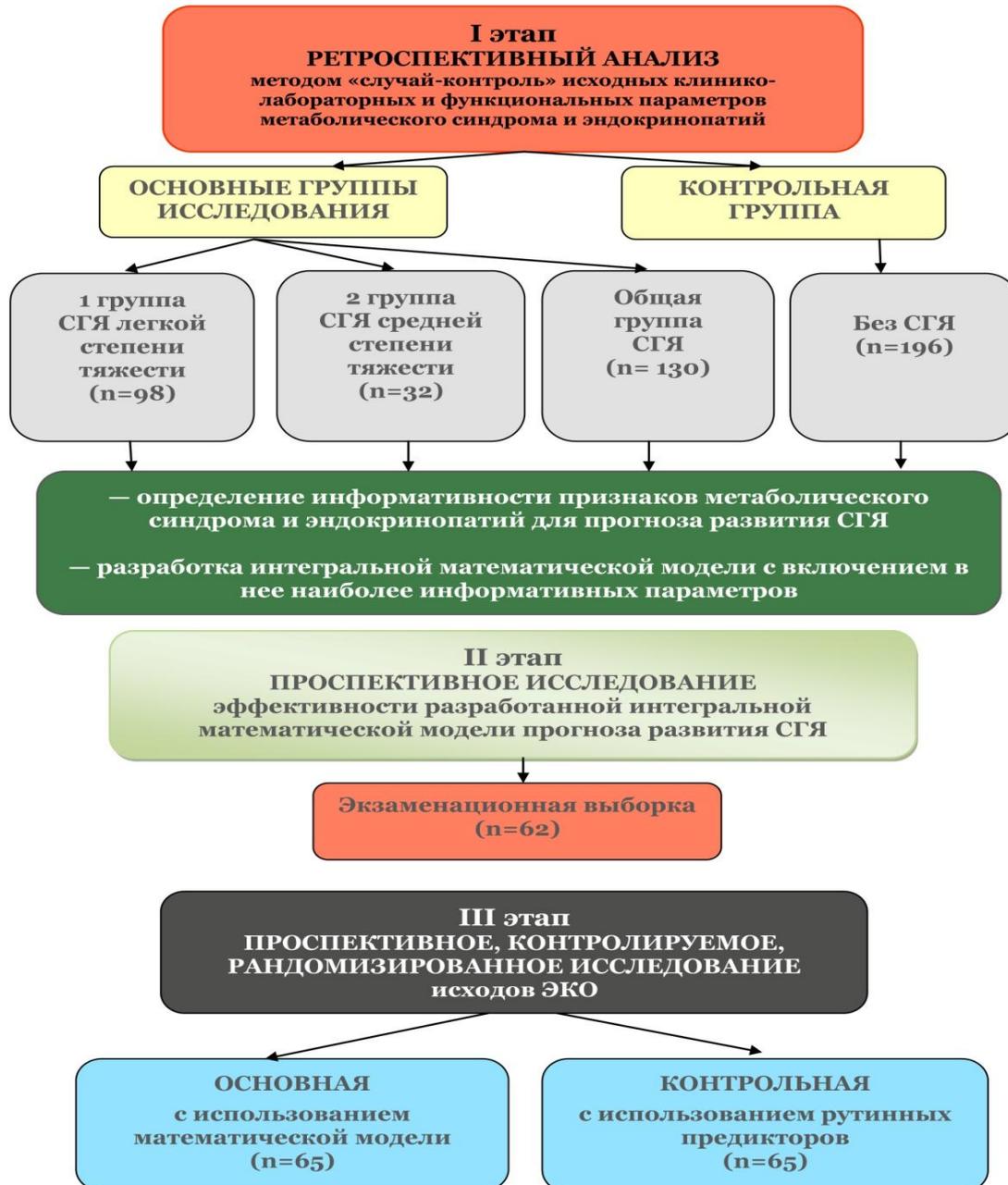


Рис. 1. Этапы исследования

Анализ клинических параметров включал изучение жалоб, результатов объективного осмотра, антропометрических показателей (ИМТ, ОТ), уровня АД по данным медицинских карт. Проведено лабораторное исследование биохимических и гормональных параметров: определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатаминотрансферазы (АСТ), фибриногена, глюкозы крови натощак, иммунореактивного инсулина, антимюллерова гормона (АМГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4), пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола. Иммунологический анализ включал определение АТ ТПО и С-реактивного протеина.

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;  $p > 0,05$ .

Среди женщин, составивших основные группы (с развившимся СГЯ в программах ЭКО), включенных в ретроспективный этап исследования, диагноз эндокринной формы бесплодия в сочетании с мужским фактором был у 39-ти (39,8%) женщин в 1 группе, у 15-ти (46,9%) — во 2 группе и у 73-х (37,2%) — в контрольной группе (без СГЯ);  $p > 0,05$ .

Основные группы ретроспективного этапа не отличались между собой и группой сравнения по количеству проведенных длинных и коротких протоколов стимуляции суперовуляции в программах ЭКО,  $p > 0,05$ . Так, 46 пациенткам (48,4%) 1 группы ретроспективного этапа исследования проводилась стимуляция овуляции по длинному протоколу с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ); 49 женщинам (51,6%) — по короткому протоколу с использованием антагонистов Гн-РГ. Во 2 группе 21 пациентке (65,6%) стимуляция проведена по длинному протоколу; 11-ти (34,4%) — по короткому протоколу.

В группе контроля ретроспективного этапа исследования 100 женщинам (51,0%) был применен короткий протокол стимуляции овуляции; 96 (49,0%) — длинный протокол стимуляции овуляции.

В результате проведенного ретроспективного исследования антропометрических и клиничко-лабораторных данных были выделены наиболее информативные клиничко-лабораторные и гормональные данные для прогноза развития СГЯ в циклах ЭКО. Данный этап исследования завершен разработкой интегральной математической модели, включающей, наряду с известными, вновь выявленные, информативные параметры для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО у женщин с исходными метаболическими и гормональными нарушениями.

Второй 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 (62 пациентки с верифицированной эндокринной формой бесплодия). Проспективное исследование проведено терапевтом-эндокринологом на базе АО «Центр семейной медицины» (г.

Екатеринбург) и отделения ЭКО ФБГУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России.

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 женщин (36%).

Длинный протокол стимуляции овуляции с агонистами ГнРГ был применен у 26 женщин (41,9%); количество примененных коротких протоколов стимуляции овуляции антагонистами ГнРГ составило 36 (58,1%).

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 (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. Рандомизация осуществлялась на приеме терапевта-эндокринолога «методом случайных чисел» в период с января по декабрь 2015 г.

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) год;  $p=0,149$ .

Диагноз эндокринного бесплодия в сочетании с мужским фактором был верифицирован у 33 человек (50,8%) основной группы и 38 чел. (58,5%) — контрольной группы;  $p=0,480$ . Также не зафиксировано достоверных различий между количеством длинных и коротких протоколов стимуляции овуляции в контрольной и основной группах (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);  $p=0,481$ .

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 (Федеральные клинические рекомендации: диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников, 2013).

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-ми клеточных эмбрионов на 3-и сутки или бластоцист на 5-е сутки);

— отсутствие СГЯ легкой степени;

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

Критерии включения в исследование (для всех этапов):

— 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 из исследования (для всех этапов):

— другие формы бесплодия;

— 3 и более попыток ЭКО в анамнезе;

— возраст < 23 и > 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).

Клиническое обследование женщин проспективного этапа исследования, наряду со сбором жалоб, предусматривало анализ таких антропометрических показателей, как рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ).

Лабораторные методы исследования включали определение биохимических параметров на аппарате «ARCHITECT ci 8200» фирмы Abbot (США). Состояние углеводного обмена уточнялось в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с определением глюкозы в плазме венозной крови натощак через час и два часа. Для подтверждения инсулинорезистентности (ИР) использовались совокупные данные: базальный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) более 13 МкЕд/мл и индекс

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) более 2,5. (International Diabetes Federation, IDF, 2005 г.).

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

Интерпретация результатов гормонального исследования осуществлялась с учетом референсных значений для пролактина, сТ4, ФСГ, АМГ и рекомендуемого целевого значения ТТГ для женщин, не вступивших в период гестации (0,2-4,0 мЕд/л., Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline, 2012).

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

Ожирение верифицировалось по ИМТ (ВОЗ, 1997):

- избыточная масса тела (25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) — повышенный уровень;
- ожирение 1 степени (30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) — высокий;
- ожирение 2 степени (35-39,9 кг/м<sup>2</sup>) — очень высокий;
- ожирение 3 степени (более 40 кг/м<sup>2</sup>) — 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  $\geq 1,7$  ммоль/л, концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности  $< 1,29$  ммоль/л, уровень артериального давления  $\geq 130/85$  мм рт. ст., глюкоза венозной плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л).

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

*Инструментальные методы исследования:*

Сонографические структурные изменения щитовидной железы (признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ)) выявлялись в ходе УЗИ щитовидной железы на аппарате Hitachi EUB-450.

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

### **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 ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки достоверности различий между группами использован критерий Стьюдента. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала  $Me$  (25%÷75%). Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий 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.

Для выбора из всех имеющихся переменных наиболее информативных дискриминирующих предикторов были проведены корреляционный анализ и однофакторный дисперсионный анализ. 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При ретроспективном анализе (*первый этап исследования*) 130 историй болезней женщин с верифицированным СГЯ легкой и средней степени тяжести у 84,6% (110 чел. из 130) различные нарушения гормонального и

метаболического статуса, при этом были выявлены признаки метаболического синдрома (70 чел., 53,8%), эндокринопатии в виде гипотиреоза (94 чел., 72,3%) и гиперпролактинемии (16 чел., 12,3%). Причем у женщин со среднетяжелой клинической картиной СГЯ (32 чел., 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.

При исследовании *антропометрических показателей* обращал внимание тот 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 группы риска по развитию СГЯ, составил 46,9%.

Данное наблюдение потребовало детализации характера исходных метаболических нарушений у женщин с развившимся СГЯ, в результате которой было выявлено, что среди женщин со среднетяжелым течением СГЯ (n=32), наряду с пациентками с невысоким ИМТ 24,9-18,5 кг/м<sup>2</sup> (12 чел., 37,5%), были выявлены женщины с ожирением или ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (7 чел., 21,8%). В связи с чем особое внимание было уделено патогномичному признаку метаболического синдрома, висцеральному ожирению, которое было 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/м<sup>2</sup> (рис. 2).

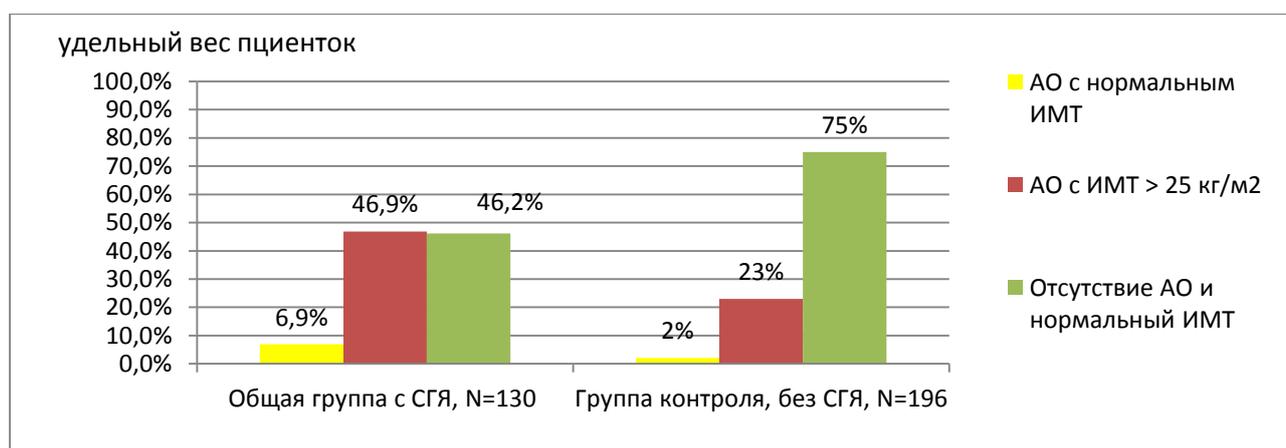


Рис. 2. Удельный вес пациенток с абдоминальным ожирением (АО, см) и различным ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

При анализе показателя висцерального ожирения, окружности талии (ОТ), у пациенток с СГЯ медиана данного параметра составила 87 (76÷94) см, что достоверно отличалось от контрольной группы женщин, у которых при

выполнении программ ВРТ СГЯ не был верифицирован: 76 (69,0÷85,75) см;  $p=0,0001$  (табл. 1).

Таблица 1

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 <sup>2</sup> )	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)	$P_{1,2}=0,237, P_{1,4}<0,005$ $P_{2,4}<0,001, P_{3,4}<0,001$

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

При изучении *размеров сердца* обращало внимание, что незначительное смещение границ влево было отмечено лишь у 2-х пациенток с СГЯ средней тяжести, у которых была АГ в течение более 3-х лет. При этом систолический шум функционального характера выслушивался у 3-х пациенток (9,4%) в группе с СГЯ средней степени тяжести, что было достоверно чаще по сравнению с данным показателем в первой группе исследования (1 чел., 0,01%) и контрольной группе (2 чел., 1,02%);  $p=0,04$ ,  $p=0,02$  соответственно.

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

Медиана уровня глюкозы сыворотки соответствовала нормальным значениям и составила в группе пациенток с СГЯ 5,1 (4,8÷5,6) ммоль/л и в группе контроля — 4,9 (4,4÷5,3) ммоль/л, но в группе женщин с СГЯ была достоверно выше;  $p<0,005$ . Медиана значений 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. 2).

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 <sub>1,2</sub> =0,826, P <sub>1,4</sub> =0,012 P <sub>2,4</sub> =0,059, P <sub>3,4</sub> <0,005
Инсулин (ИРИ) МкЕд/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 <sub>1,2</sub> =0,995, P <sub>1,4</sub> =0,005 P <sub>2,4</sub> =0,019, P <sub>3,4</sub> =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 <sub>1,2</sub> =0,249, P <sub>1,4</sub> =0,001 P <sub>2,4</sub> <0,005, P <sub>3,4</sub> <0,001

При помощи математической модели (индекса НОМА-IR), включающей показатели глюкозы крови натощак и ИРИ, у 42,3% женщин с 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. 2).

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, что соответствовало референсным значениям. Оценка белкового обмена у пациенток перед программой ЭКО включала также анализ уровня фибриногена и С-реактивного протеина (СРП), показатели которых не имели достоверных отличий как в группах с легким и среднетяжелым течением СГЯ, так и в группе контроля (p>0,05), поэтому не могли рассматриваться в дальнейшем как предикторы развития данного осложнения. Исходные показатели общего холестерина и триглицеридов крови в общей группе женщин с СГЯ составили 5,2 (4,5÷5,8) ммоль/л и 1,6 (0,9÷1,77) ммоль/л соответственно и достоверно не отличались 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 данных параметров в оценке риска развития СГЯ в программах ЭКО у данной категории пациенток (табл. 3).

Медиана значений АЛТ и АСТ не продемонстрировала достоверных различий в основных группах и группе контроля (p>0,05), и не использовалась в дальнейшем для прогноза развития СГЯ.

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; p
	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 <sub>1,2</sub> =0,320, P <sub>1,4</sub> =0,508 P <sub>2,4</sub> =0,386, P <sub>3,4</sub> =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 <sub>1,2</sub> <0,005, P <sub>1,4</sub> =0,013 P <sub>2,4</sub> =0,061, P <sub>3,4</sub> =0,264
Триглицериды, ммоль/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 <sub>1,2</sub> =0,182, P <sub>1,4</sub> =0,412 P <sub>2,4</sub> =0,040, P <sub>3,4</sub> =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 <sub>1,2</sub> =0,243, P <sub>1,4</sub> =0,408 P <sub>2,4</sub> =0,381, P <sub>3,4</sub> =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 <sub>1,2</sub> =0,108, P <sub>1,4</sub> =0,532 P <sub>2,4</sub> =0,229, P <sub>3,4</sub> =0,657
АЛАТ МЕ\л	31 (19÷39)	32 (18÷40)	31 (18÷40)	28 (18÷38)	P <sub>1,2</sub> =0,389, P <sub>1,4</sub> =0,543 P <sub>2,4</sub> =0,389, P <sub>3,4</sub> =0,788
АСАТ МЕ\л	23 (15÷34)	22 (14÷33)	22 (15÷34)	24 (16÷32)	P <sub>1,2</sub> =0,198, P <sub>1,4</sub> =0,543 P <sub>2,4</sub> =0,435, P <sub>3,4</sub> =0,657

В ходе ретроспективного анализа клинико-лабораторных параметров метаболического статуса 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%);  $p=0,004$ .

Анализ клинических фенотипов метаболического статуса выявил, что симптомокомплексу метаболического синдрома соответствуют всего 12 случаев из 70 (17,4%) в общей группе с СГЯ, при которых отмечено сочетание абдоминального ожирения (патогномичного признака) с другими двумя и более признаками: с дислипидемией и нарушением углеводного обмена — в 50%; 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 группы контроля;  $p>0,05$ . Сочетание же АО с нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией в группе с СГЯ наблюдалось также в 16,6% и отсутствовало в группе контроля;  $p=0,04$  (рис. 3).

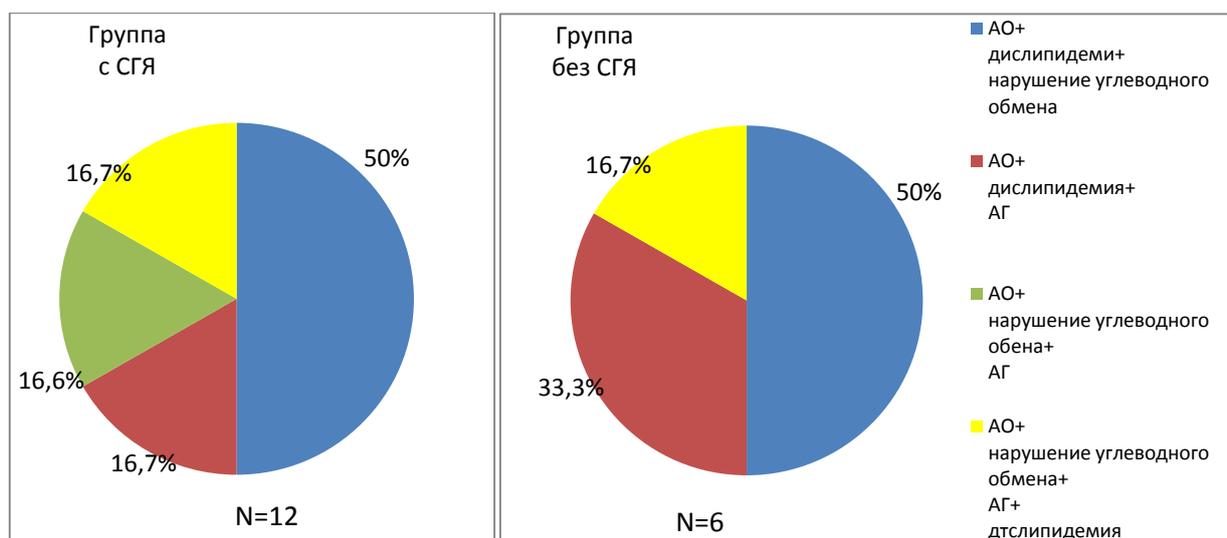


Рис. 3. Структура метаболического синдрома у пациенток исследуемых групп

Кроме МС у 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% 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 преимущественно только для женщин в группе с СГЯ, что имело достоверное различие с группой контроля;  $p=0,021$ . 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. 4).

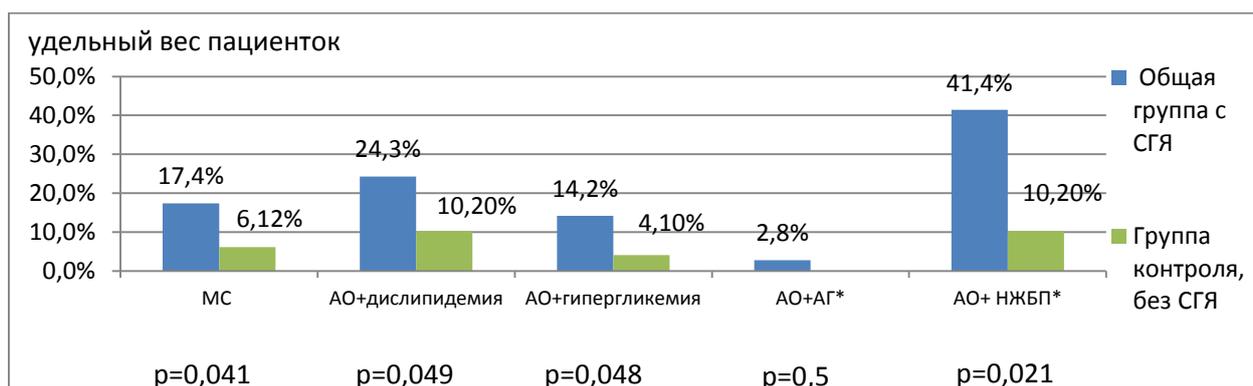


Рис. 4. Клинические фенотипы метаболического статуса у исследуемых пациенток

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

Несмотря на то, что значения медианы ТТГ в основных группах не превышали верхнюю границу референсных значений, данный параметр достоверно отличался от такового в группе контроля (с отсутствием СГЯ): 1,9 (1,2÷2,62) мЕд/л;  $p=0,001$  (табл. 4). 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 (рис. 5).

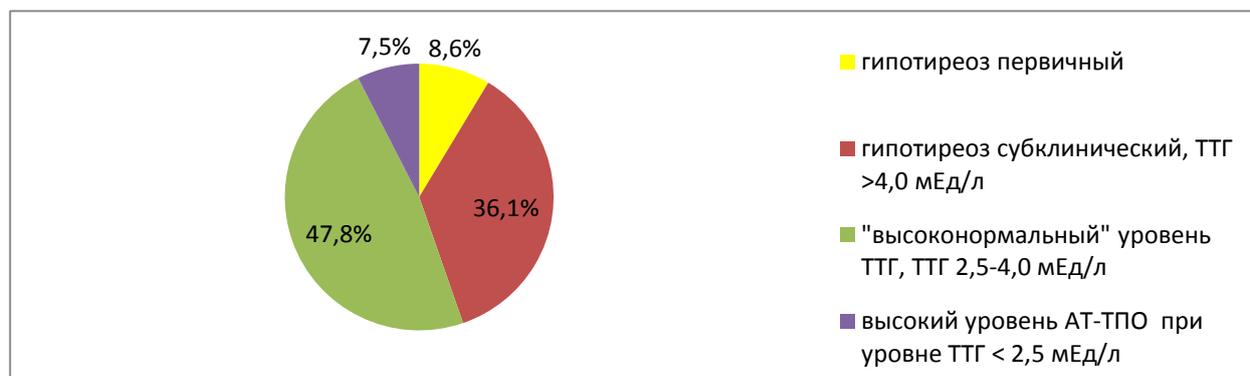


Рис. 5. Структура изменений исходного тиреоидного статуса у женщин с развившимся СГЯ (n=94)

Таблица 4

Исходные параметры гормонального статуса в группах пациенток 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=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)	$P_{1,2}=0,203, P_{1,4}=0,000$ $P_{2,4}=0,001, P_{3,4}=0,0001$
cT4	11,7 (10,15÷13,35)	10,7 (10,2÷12,0)	11,4 (10,2÷13,2)	12,9 (11,3÷14,3)	$P_{1,2}=,327, P_{1,4}=0,002$ $P_{2,4}=0,0001, P_{3,4}=0,001$
Про-лактин мЕд/л	379,0 (268,75÷819,0)	425,0 (239,0÷600,0)	394,0 (264,0÷735,0)	294,5 (199,0÷426,7)	$P_{1,2}=0,666, P_{1,4}=0,0001$ $P_{2,4}=0,012, P_{3,4}=0,0001$
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)	$P_{1,2}=0,552, P_{1,4}= 0,001$ $P_{2,4}=0,003, P_{3,4}= 0,001$
Эстрадиол, пмоль/л	122 (104÷152,5)	129 (103÷159)	123 (104÷154)	138 (116÷159)	$P_{1,2}=0,635, P_{1,4}= 0,005$ $P_{2,4}=0,181, P_{3,4}= 0,004$

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 (без СГЯ), в которой повышенный уровень данного параметра наблюдался у 27 чел. (16,7%);  $p=0,001$ . Следует подчеркнуть тот факт, что среди пациенток с повышенным титром АТ-ТПО у 7,5% были зафиксированы целевые значения ТТГ (менее 2,5 мЕд/л), что подтверждает необходимость,

наряду с исследованием ТТГ, назначать анализ на АТ-ТПО перед программой ЭКО (Kuroda K., 2015, Poppe K., 2011).

У женщин с СГЯ (n=130) ретроспективного этапа удельный вес синдрома гиперпролактинемии составил 12,3%. В структуре причин гиперпролактинемии (ГПРЛ) 37,5% (6 чел. из 16) составила микроаденома гипофиза, по поводу чего женщинам при вступлении в программу ЭКО и на протяжении всего протокола продолжалось назначение агониста дофамина (каберголина в дозе 0,5 мг в неделю). В 43,7% случаев ГПРЛ была расценена как идиопатическая, симптоматическая гиперпролактинемия, обнаруженная у трех женщин (18,3%), была обусловлена гипотиреозом в сочетании с СПКЯ.

При определении информативности клинико-лабораторных параметров выяснено, что, считавшийся до настоящего времени важным рутинным предиктором развития СГЯ, ИМТ продемонстрировал слабую корреляционную связь ( $r=0,126$ ;  $p=0,023$ ) по сравнению с индексом НОМА-IR ( $r=0,377$ ;  $p=0,0001$ ) и ОТ ( $r=0,420$ ;  $p=0,0001$ ) (табл. 5). Данный факт, очевидно, подтверждает значение в развитии репродуктивных нарушений и осложнений при применении ЭКО именно висцерального ожирения и инсулинорезистентности независимо от уровня массы тела.

Вопреки утвердившемуся мнению о СПКЯ как важном факторе, способствующим развитию СГЯ, по результатам ретроспективного исследования наличие СПКЯ также не продемонстрировало сильной корреляционной связи с риском развития осложнения ( $r=0,084$ ;  $p=0,130$ ). Данный факт, возможно, связан с гиподиагностикой СПКЯ при первичном обследовании пациенток с бесплодием врачами женских консультаций: по данным медицинских карт заболевание было отмечено лишь у 7,9 % пациенток с развившимся СГЯ.

Наряду с индексом НОМА-IR и ОТ, достоверная корреляционная взаимосвязь с риском развития СГЯ была также выявлена с ТТГ и АТ-ТПО ( $r=0,420$  и  $r=0,500$  соответственно;  $p<0,05$ ); АМГ ( $r=0,565$ ;  $p=0,0001$ ); уровнем пролактина ( $r=0,275$ ,  $p=0,0001$ ) (табл. 5).

Настоящим исследованием были подтверждены корреляционные связи АМГ, характеризующего овариальный резерв, с развитием СГЯ в программах ЭКО:  $r=0,275$ ,  $p=0,0001$ .

В то время, как показатели ТТГ и АТ-ТПО до настоящего времени рассматривались лишь с точки зрения развития бесплодия и перинатальных осложнений, настоящим исследованием впервые продемонстрирована роль ТТГ и АТ-ТПО в развитии СГЯ, причем даже при референсных их значениях: 47,8% случаев развития СГЯ при «высоконормальных» показателях ТТГ (табл. 5).

Корреляционные связи параметров метаболического и гормонального статуса с фактом развития СГЯ

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r	Достоверность значений, p
Возраст и СГЯ	r= -0,081	p=0,143
ИМТ и СГЯ	r=0,126	p=0,023
ОГ и СГЯ	r=0,420	p=0,0001
САД и СГЯ	r=-0,024	p=0,739
ДАД и СГЯ	r=-0,047	p=0,510
СПКЯ и СГЯ	r=0,084	p=0,130
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
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
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

В результате в качестве кандидатов для включения в математическую модель были выбраны статистически подходящие независимые переменные:

— ОГ (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 вид:

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

Рассчитываемая величина  $Z$  является 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:  $p=1/(1+e^{-z})$ .

Критерий  $\chi^2$  для данной модели равен 115,1 при  $p<0,001$ , т.е. модель статистически достоверна. Процент наблюдений, правильно предсказанных моделью, составил 91,4%.

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.).

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.6).

Таблица 6

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 <sup>2</sup>	96,6	6,1	48,3
Сочетание предикторов	65,5	66,7	66,1

В то время, как при использовании интегральной математической модели для прогноза развития СГЯ в данных клинических ситуациях эффективность прогноза составила бы 81% (при специфичности 79,35 и чувствительности 81,8%), что выше на 11,9%.

Полученные данные исследования эффективности разработанной математической модели явились основанием для ее применения в клинической практике для прогноза развития СГЯ в программах ЭКО (*третий проспективный этап исследования*). Для проверки эффективности математической модели были взяты женщины с эндокринным бесплодием: основную группу сравнения составили женщины (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.

При клинико-лабораторном анализе показателей, потенциально влияющих на результаты прогноза развития СГЯ в программах ЭКО, в 2-х группах проспективного этапа исследования клинической эффективности

интегральной математической модели достоверных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

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

Высокий риск развития СГЯ ( $Z > 0$ ) имелся у 12 пациенток или 18,7%, у которых среднее значение интегрального показателя составило  $1,72 \pm 1,21$  (от 0,118 до 4,471). У 53 пациенток или 81,3% был зафиксирован низкий риск развития данного осложнения ( $Z < 0$ ); среднее значение  $Z$ :  $-2,462 \pm 1,83$  (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%.

Из 65 пациенток 2 группы, развитие СГЯ у которых прогнозировалось с использованием различных рутинных предикторов, лишь в 7,69% (5 женщин) была отмечена вероятность его развития по такому рутинному предиктору, как «возраст менее 30 лет»; у 12,39% (8 чел.) по ИМТ — менее  $24,9 \text{ кг/м}^2$ . Следует подчеркнуть, что АМГ, признанный как наиболее вероятный предиктор развития СГЯ, в настоящем 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%).

С целью профилактики СГЯ женщинам 1 и 2 групп с высоким риском развития данного осложнения проведена криоконсервация эмбрионов и их перенос 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 дней. СГЯ в 1 группе зафиксирован у 2-х пациенток (3,0%), что достоверно меньше, чем во второй группе — у 8 чел.;  $p = 0,039$  (табл. 7). Развитие СГЯ в обеих группах, очевидно, связано с «ложноотрицательными» прогнозами, в то время, как всем пациенткам с «ложноположительным» прогнозом проведены превентивные мероприятия.

Таблица 7

Частота наступления СГЯ в программах ЭКО (проспективный этап исследования)

Количество пациенток с развившимся СГЯ	1 группа (прогноз СГЯ по ИММ*) n=65 чел.	2 группа (прогноз СГЯ по РП**) n=65 чел.	P достоверность различий
	2 ( 3%)	8 ( 12.3 %)	p =0,039

\*ИМ - интегральная математическая модель, \*\* - РП - рутинные предикторы

При сравнительном анализе клинической 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%, во 2 группе — 16,9% и 22,9% соответственно;  $p=0,02$  и  $p=0,03$  (табл. 8).

Таблица 8

## Количество пациенток с наступившей беременностью

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

**ВЫВОДЫ**

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

2. АО наблюдается в 53,8% у женщин с развившимся СГЯ, в том числе у 6,9 % при нормальных показателях ИМТ, что свидетельствует о нецелесообразности использования ИМТ без учета ОТ 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 статуса 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 использование параметра АО независимо от ИМТ.

3. При проведении 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дубровина О. С. Роль метаболических и гормональных нарушений в развитии синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / О. С. Дубровина, М. В. Чикунова, Т. В. Лисовская // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2013.-№3 (45).- С. 15-20.

2. Сентюрин Л. Б. Особенности лечебной тактики в программе ВРТ у женщин со сложной эндокринопатией / Л. Б. Сентюрин, О. С. Дубровина, Е. Н. Квашнина, Т. В. Лисовская // Вестник Новосибирского Государственного Университета, Серия: Биология, клиническая медицина. -2013.- Т. 11(4).- С. 158-163.

3. Bachmakova N. V. 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 (No. S1). P.25–29.

4. Башмакова Н. В. Подготовка к циклам экстракорпорального оплодотворения женщин с фоновой эндокринной патологией / Н. В. Башмакова, О. С. Дубровина, Т. В. Лисовская Е. Н. Маясина, Л. Б. Сентюрин // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2014. - № 4 (50).-С. 29-32.

5. Дубровина О. С. Роль метаболического синдрома в развитии неконтролируемой гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / О. С. Дубровина, Т. В. Лисовская, Н. В. Башмакова, Е. Н. Маясина // The scientific heritage.- 2016. – № 6 - С.28-30

6. Свид. № 2015144464 Российская Федерация. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Интегральная

математическая модель прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения (СГЯ прогноз)» / Н. В. Башмакова, **О. С. Дубровина**, Т. В. Лисовская, А. В. Резайкин; заявители и правообладатели Н. В. Башмакова, **О. С. Дубровина**, Т. В. Лисовская, А. В. Резайкин.- Гос.регистрация № 2016614003; заявл. 24.02.2016, опубл. 12.04.2016.- Реестр программ для ЭВМ. – 1 с.

7. Заявка № 2015144464 Российская Федерация. Способ прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников при применении вспомогательных репродуктивных технологий / Башмакова Н. В., **Дубровина О. С.**, Лисовская Т. В., Резайкин А. В; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России г. Екатеринбурга. - **пол. приоритетная справка на изобретение 15.10.2015.**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А-Гн-РГ	агонист гонадотропин-рилизинг гормона
АД	артериальное давление
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АМГ	антимюллеров гомрон
Ант-Гн-РГ	антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
АТ-ТПО	антитела к тиреодной пероксидазе
АО	абдоминальное ожирение
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГПРЛ	гиперпролактинемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИММ	интегральная математическая модель
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
ИРИ	иммунореактивный инсулин
МРТ	магниторезонансная томография
НЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
ОТ	окружность талии
РП	рутинные предикторы
САД	систолическое артериальное давление
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СЭФР	сосудистый эндотелиальный фактор роста
сТ4	свободный тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
чХГ	человеческий хорионический гонадотропин
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

---

Автореферат напечатан по решению Диссертационного совета Д 208.102.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 11.01.2016 г.

---

Подписано в печать 11.01.2017. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100  
экз. Заказ № . Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,  
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3