

БАКЛАКОВА АЛИСА АНТИНОВНА

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ
РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург - 2025

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Попандопуло Виктория Александровна.

Официальные оппоненты:

Корнеева Ирина Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Ф. Паулсена.

Гзгзян Александр Мкртичевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий и консультативно-диагностическим отделением.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 99.2.037.02 в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<https://www.1spbgmu.ru/>) федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения высшего образования «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

С каждым годом во всем мире все большее число пар с бесплодием получают лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в связи с чем поиск путей повышения их эффективности является актуальным и по настоящее время.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) как осложнение программ ВРТ широко изучается и описан также в клинических рекомендациях других стран: American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).

В настоящее время рутинной практикой считается успешная профилактика СГЯ, которая включает в себя низкую стартовую дозу стимулирующих препаратов, применение протоколов ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ), смену индуктора овуляции на агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), сегментацию цикла. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что протокол с ант-ГнРГ так же эффективен, как и протокол с а-ГнРГ, и значительно снижает риск СГЯ у женщин с предполагаемым высоким ответом на овариальную стимуляцию (ОС). Однако применение протоколов ЭКО с ант-ГнРГ и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ может вызвать неадекватное развитие эндометрия.

В свою очередь дефицит лютеиновой фазы может привести к значительному снижению частоты имплантации, частоты наступления беременности и повышению частоты самопроизвольных выкидышей.

Анализируя данную информацию, можно сделать логичный вывод, что в протоколах ВРТ ЭКО у женщин с высоким ответом и риском развития СГЯ при проведении всех возможных мер профилактики данного осложнения снижается и шанс на наступление беременности, что в первую очередь связано с дефектной лютеиновой фазой. А так как во всем мире еще не пришли к единому мнению относительно внедрения тактики «freeze all», поиск решения данной проблемы остается актуальным.

Современные стратегии поддержки лютеиновой фазы (ПЛФ) включают применение препаратов стероидных гормонов - эстрадиола и прогестерона как в режиме монотерапии, так и в комбинации, адъювантную терапию низкими дозами хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), введенными одновременно с а-ГнРГ («двойной триггер») или после трансвагинальной пункции яичников (ТВП), введение рекомбинантного лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также добавление а-ГнРГ к стандартной общепринятой ПЛФ препаратами прогестерона.

Необходимо отметить, что применение вышеуказанных способов ПЛФ не позволяет достичь достаточно высокой эффективности у пациенток группы риска СГЯ, чем и была обусловлена необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности программ ВРТ ЭКО у пациенток с высоким ответом на овариальную стимуляцию и риском развития СГЯ путем модификации поддержки лютеиновой фазы.

Задачи исследования

1. Определить клинико-anamnestические особенности пациенток с прогнозируемым гиперответом на стимуляцию яичников и риском развития СГЯ.
2. Оценить влияние стероидных гормонов крови на разных этапах протокола ЭКО у женщин группы риска СГЯ и сменой триггера овуляции на исход лечения.
3. Оптимизировать алгоритм ведения лютеиновой фазы цикла в протоколах ЭКО у пациенток, с риском развития СГЯ.
4. Провести анализ показателей эффективности в протоколах ЭКО с применением различных схем поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции на а-ГнРГ.
5. Разработать прогностическую модель успешности протокола ЭКО на основании полученных в ходе исследования данных.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые выявлена прогностическая значимость уровня прогестерона в день переноса эмбрионов и его взаимосвязь с наступлением клинической беременности и живорождением у пациентов с риском развития СГЯ после смены триггера овуляции на а-ГнРГ.

Предложен новый алгоритм ведения лютеиновой фазы у пациенток с риском развития СГЯ и сменой триггера овуляции, основанный на монотерапии а-ГнРГ и мониторинге уровня прогестерона.

Проведен сравнительный анализ исходов программ ЭКО у пациенток с риском развития СГЯ и сменой триггера овуляции, оценено влияние различных способов лютеиновой поддержки на частоту наступления беременности и живорождения.

При помощи нейросетей построена прогностическая модель наступления беременности у пациенток с риском СГЯ и сменой триггера овуляции в протоколах ЭКО с учетом уровня прогестерона крови в день переноса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Были внесены дополнительные данные в современные теоретические представления о факторах, влияющих на результативность программ ЭКО с переносом эмбрионов в «свежем» цикле у пациенток с риском СГЯ и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ.

Практическая значимость работы заключается в повышении эффективности программ ЭКО у пациенток с высоким ответом и сменой триггера на а-ГнРГ, увеличением частоты наступления клинической беременности и живорождения путем модификации лютеиновой фазы и применения прогностической модели.

Результаты данной научной работы были успешно внедрены в повседневную клиническую практику врачей - акушеров-гинекологов клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в отделении ВРТ Краевого центра охраны здоровья семьи и репродукции МЗ КК.

Методология и методы исследования

Проведено открытое сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое исследование в группах с оценкой применяемых клинических и лабораторно-инструментальных методов. Полученные в результате проведенной научной работы данные были обработаны при помощи биомедицинской статистики. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России до его начала (протокол №83 от 07.11.2019г.).

В настоящее исследование были включены пациенты с прогнозируемым гиперответом на ОС, прошедшие лечение в отделении дневного стационара ВРТ Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в течение 2019-2021 гг. За данный период времени было отобрано 75 пациенток с предположительно высоким ответом на ОС, которым был проведен протокол ЭКО со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, а ПЛФ осуществлялась путем введения а-ГнРГ в режиме монотерапии со дня проведения ТВП. Во вторую группу были включены 75 пациенток с гиперответом и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, ПЛФ у которых осуществлялась с применением микронизированного прогестерона и эстрадиола.

Положения, выносимые на защиту

1. Такие показатели как молодой возраст, нормальный индекс массы тела, высокий уровень антимюллерового гормона крови и количества антральных фолликулов (КАФ) более 15 ассоциировались с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, в связи с чем требовалась смена триггера овуляции на агонист гонадотропин релизинг гормона в целях профилактики синдрома гиперстимуляции яичников, что влекло за собой снижение

эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у данной когорты пациенток, за счет выраженного дефицита лютеиновой фазы. Важным фактором, влияющим на вероятность наступления клинической беременности у пациенток с риском СГЯ и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, является уровень прогестерона в день переноса эмбрионов, так значения менее 30 нмоль/л ассоциировались с более низкой частотой имплантации.

2. Важным фактором, влияющим на вероятность наступления клинической беременности у пациенток с риском синдрома гиперстимуляции яичников и сменой триггера овуляции на агонист гонадотропин релизинг гормона, является уровень прогестерона в день переноса эмбрионов, так значения менее 30 нмоль/л ассоциировались с более низкой частотой имплантации.

3. Метод поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции, с применением агониста гонадотропин релизинг гормона в режиме монотерапии до сдачи крови на хорионический гонадотропин человека, характеризуется достаточно высокой эффективностью, удобством для пациента, отсутствием зарегистрированных нежелательных явлений за период применения.

4. Полученные статистические данные позволили при помощи нейросетей разработать прогностическую модель, отражающую сильную взаимосвязь между уровнем прогестерона в день переноса эмбриона и эффективностью лечения, а также на основании нее была написана компьютерная программа, которая рассчитывает вероятность наступления беременности в «свежем» цикле экстракорпорального оплодотворения.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор осуществлял отбор пациенток в обе группы исследования, принимал непосредственное участие в сборе данных: анамнестических, клинического и лабораторно-инструментального исследования. Автор самостоятельно вел все 150 протоколов ЭКО у пациенток обеих групп исследования. Наблюдение за всеми 150 пациентками после завершения протокола ЭКО, также, как и мониторинг на предмет осложнений во время беременности и после родов, осуществлялись непосредственно автором. Систематизация и последующий анализ полученных в ходе проведенного исследования данных были проведены лично автором, а также он непосредственно участвовал в их дальнейшей статистической обработке.

Степень достоверности результатов

Настоящий научный труд может считаться достоверным, что подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования, которые в полной мере отвечают его целям и задачам. Практические рекомендации и выводы, которые были сформулированы по завершении данного исследования, обоснованы

полученными точными статистическими данными, отображенными в представленных в тексте рисунках и таблицах. Статистический анализ и последующая интерпретация полученных результатов были выполнены с применением новейших методов статистического анализа, в том числе нейросетей. Чтобы оценить количественные показатели, рассчитывали среднее арифметическое, квантиль, межквартильный размах, моду, медиану, стандартное отклонение, коэффициент вариации, стандартную ошибку среднего. Применяли сравнение средних значений, которое графически было продемонстрировано в работе при помощи диаграмм размаха. За границу приемлемой величины уровня значимости p было принято значение 0,05. При помощи непараметрических критериев осуществлялось сравнение количественных показателей в обеих группах. Аналитическую оценку качественных показателей в группах выполняли при помощи кросстабуляции (сопряжения). Анализ взаимосвязи между качественными переменными осуществлялся с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, максимум правдоподобия (М-П) хи-квадрат и непараметрические корреляции. Силу взаимосвязи также оценивали при помощи статистик: Фи, Крамера V , коэффициента сопряженности и корреляции Спирмена. Для оценки эффективности предлагаемого метода повышения эффективности программ ВРТ на различных этапах исследования обследовано 150 пациенток, в отношении которых были соблюдены все нормы медицинского права.

Апробация диссертации и внедрение результатов в практику

Апробация диссертационной работы состоялась 19.07.2022г. в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Апробация данной диссертационной работы состоялась в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (в рамках Государственной итоговой аттестации). Основные материалы диссертации были представлены на следующих научных мероприятиях: межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция "Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья", онлайн, г. Краснодар, Седина 4, 11-12 марта 2021 г., VIII Общероссийский конгресс с международным участием. Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ. Онлайн, г. Москва, 20-22 мая 2023 г., I-й Конгресс акушеров-гинекологов ЮФО «Современные инновации в акушерстве и гинекологии», г. Геленджик, 2-3 октября 2020 г., научно-практическая конференция с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: взгляд в будущее», онлайн, на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, г. Краснодар, 4 декабря 2021 г., XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине в рамках которого на конкурсе молодых ученых настоящему научному исследованию было присуждено 1 место, г. Москва, ФГБОУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», 21 января 2022 г.,

межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, онлайн, 10 - 11 марта 2022 г., Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция онлайн, на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ «Современные аспекты лечения бесплодия: от амбулаторного звена до ВРТ», 03 июня 2022 г., IX Общероссийский конференц-марафон «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», г. Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», 18 февраля 2023 г. Полученные результаты научного исследования были внедрены в клиническую практику отделения дневного стационара ВРТ Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Также полученные данные были использованы на лекциях и практических занятиях по репродуктивной медицине в ходе обучения врачей - акушеров-гинекологов по программе повышения квалификации, проводимом на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 4 печатных работы по теме данного исследования, из которых 3 статьи были напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Из трех научных статей две были напечатаны в журналах, индексируемых реферативной базой данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Предоставленные материалы диссертационной работы были изложены на 113 страницах машинописного текста диссертация состоит из 5 глав и включает обзор литературы, методологию и методы, результаты проведенного исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. В список использованной литературы вошли 173 источника, из них 27 отечественных и 146 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и 16 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в период с 2019 по 2023 годы (главный врач - А.В. Лукина), является открытым сравнительным проспективным рандомизированным контролируемым исследованием, которое проводилось в двух группах.

1 группа (основная): пациентки с риском развития СГЯ, у которых была проведена смена триггера на а-ГнРГ, ПЛФ которых осуществлялась а-ГнРГ в дозе 0,2 мг подкожно, ежедневно с первых суток после ТВП.

2 группа (сравнения): пациентки с риском развития СГЯ, у которых была проведена смена триггера на а-ГнРГ, ПЛФ которых осуществлялась препаратами прогестерона в дозировке 600 мг вагинально в сутки и эстрадиолом гемигидрат в дозировке 3 г в сутки, трансдермально с первых суток после ТВП.

Методы исследования

- клинические: опрос (сбор жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни);
- лабораторные: определение содержания гормонов в периферической крови;
- инструментальные: ультразвуковое исследование органов малого таза (трансвагинальное) с определением количества фолликулов и мониторингом их роста; роста эндометрия в протоколе ЭКО;
- статистические: анализ историй болезни пациенток отделения ВРТ и амбулаторных карт клинико-диагностического отделения пациенток Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, соответствующих критериям включения; анализ материала с использованием пакета статистических программ Excel 2019 и прикладных программ Statistica 6.0.

Общеклинические методы исследования

Анамнез пациенток был собран с акцентом на детальной оценке репродуктивной функции (количество беременностей, фактор бесплодия, количество попыток ЭКО, СПКЯ в анамнезе, продолжительность бесплодия), гормонального статуса: антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, прогестерон.

Эмбриологические параметры (выбор гонадотропинов, стартовая доза гонадотропинов,

количество полученных ооцитов и их зрелось, количество эмбрионов высокого качества, перенесенных в полость матки) и клинические характеристики подлежали подробному анализу.

Специальные методы исследования

Гормональное обследование

Исследования гормонального профиля выполнялись в клинко-диагностической лаборатории Клиники ФГБОУ КубГМУ МЗ РФ, город Краснодар. Концентрации гормонов в сыворотке крови проанализированы с применением иммуноферментных тест-систем.

Основными мишенями гормонального мониторинга в циклах ВРТ являлись ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол в день начала ОС, прогестерон, эстрадиол в день введения триггера овуляции, а также прогестерон в день переноса эмбриона.

Диагностика беременности проводилась при помощи определения концентрации ХГЧ в венозной крови на 14-й день после эмбриотрансфера, с критической отсечкой концентрации β -субъединицы ХГЧ более 50 МЕ/л.

Ультразвуковое исследование органов малого таза

Трансвагинальные ультразвуковые исследования (УЗИ) выполняли с использованием сканера Voluson E10, кавитальный полостной датчик 6-10 МГц, в режимах серошкальной эхографии (2D,3D). Исследования проводили на гинекологическом кресле при опорожненном мочевом пузыре с соблюдением правил асептики. Изображения матки и яичников последовательно получали в сагиттальной и поперечной плоскостях. Ультразвуковое исследование с подсчетом количества антральных фолликулов выполняли на 2-5 день менструального цикла, перед началом ОС. При УЗ-мониторинге ОС оценивали динамику диаметров доминирующих фолликулов и толщины эндометрия. Клиническую маточную беременность регистрировали при визуализации плодного яйца в полости матки начиная с 20-го дня после переноса эмбриона.

Этапы программы ВРТ

Стимуляция функции яичников начиналась на вторые-третьи дни менструального цикла ежедневными подкожными инъекциями гонадотропинов в дозе 75-225 МЕ: фоллитропин альфа, менотропин. С учетом предполагаемого высокого ответа применялся стандартный протокол с ант-ГнРГ. Критерием начала десенситизации гипофиза было достижение двух и более фолликулов диаметра 14 мм. Суточная доза ант-ГнРГ составляла 0,25 мг. Назначение триггера овуляции - а-ГнРГ - 0,2 мг а-ГнРГ, проводилось по достижении тремя и более фолликулами

диаметра 18 мм. Забор ооцитов происходил через 36-38 часов после введения индуктора созревания яйцеклеток. Манипуляция ТВП выполнялась под внутривенным обезболиванием. Для пункции фолликулов использовали иглы диаметром 16-17G и длиной 330-350 мм.

Эмбриологический этап программы ЭКО (инкубация гамет и эмбрионов) осуществляли в инкубаторах, снабжаемых готовой стандартной газовой смесью (6,0% CO₂, 5,0% O₂, баланс N₂). Оценку степени зрелости ооцитов выполняли по традиционной системе на основании общепринятых критериев. Оплодотворение полученных ооцитов производили через 3-6 часов после пункции.

При проведении ЭКО сперматозоиды и яйцеклетки инкубировали вместе в соотношении 50000:1 в среде для оплодотворения в течение 16-18 часов.

При оплодотворении методом ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) использовали только живой сперматозоид. Факт оплодотворения устанавливали при регистрации двух пронуклеусов. Оплодотворение расценивали как нормальное в случае наличия двух пронуклеусов через 14-16 часов после инсеминации или инъекции.

При отсутствии двух пронуклеусов оплодотворение считали несостоявшимся, а при наличии одного или более двух пронуклеусов - аномальным. Эмбрионы культивировали 5-6 суток до стадии бластоцисты.

Отбор эмбрионов для дальнейшего переноса в полость матки осуществлен согласно системе морфологической классификации. При эмбриотрансфере применяли стандартную технику, с обязательным соблюдением правил: строгая стерильность всех расходных материалов и оборудования, контактирующих с биологическими тканями и эмбрионами; контроль эмбриотоксичности материалов, контактирующих с эмбрионами; контроль оптимальной температуры, осмолярности, pH и газового состава среды с эмбрионами; максимальное ускорение этапов работы с эмбрионами.

Для переноса эмбрионов использовали двухкомпонентные катетеры.

Контроль успешности манипуляции производился путем промывания катетеров под микроскопом, а также ультразвукового сканирования в процессе или после процедуры эмбриотрансфера.

Поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО.

Первая группа: а-ГнРГ 0,1 мг два раза в день, подкожно с дня ТВП до регистрации результата β-ХГЧ венозной крови, который проводился на 14 сутки после эмбриотрансфера, в случае наступления беременности дальнейшая поддержка лютеиновой фазы осуществлялась микронизированным прогестероном в дозировке 200 мг 2 раза в день, интравагинально до 12

недель беременности.

Вторая группа: микронизированный прогестерон в дозировке 200 мг 3 раза в сутки, интравагинально с дня ТВП до регистрации результата β -ХГЧ венозной крови, в случае наступления беременности микронизированный прогестерон продолжался в дозировке 200 мг 2 раза в день, интравагинально до 12 недель беременности; эстрадиола гемигидрат 1 г 3 раза в день, трансдермально с дня ТВП до 7 недель беременности.

Статистические методы

Статистический анализ был проведен программой STATISTICA 13.3.

Для всех количественных данных (анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных) применен метод вариационной статистики. При анализе каждого количественного параметра оценено среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me). При анализе качественных данных определена частота (%).

Применили непараметрический метод Манна-Уитни сравнения средних в двух независимых выборках и при повторных измерениях. Также применялся метод двумерного частотного анализа таблицы сопряженности (кросстабуляции).

Корреляционные связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, сопряженности, Фи, Крамера. Использован общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациенток

При сборе анамнеза обращал на себя внимание молодой возраст женщин, что является предиктором СГЯ в программах ЭКО. Так, средний возраст в группах был сопоставим и составил $30,71 \pm 4,59$ (от 18 до 35 лет) в первой группе и $32,19 \pm 3,67$ (от 18 до 35 лет) во второй группе.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) было несколько ниже в 1 группе $23,67 \pm 3,69$ (от 18 до 29), чем в группе 2 - $23,8 \pm 3,83$ (от 18 до 29), но так как уровень $p = 0,823$, то отличие средних значений показателя статистически незначимо.

В качестве показателей репродуктивного анамнеза были взяты продолжительность бесплодия, наличие беременностей, количество неудачных попыток ЭКО. Так как уровень значимости $p = 0,48$ критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие средних значений продолжительности бесплодия в группах 1 и 2 статистически незначимо.

В качестве показателей гормонального профиля до начала ОС были взяты базовый эстрадиол, базовый прогестерон, базовый ФСГ, базовый ЛГ, АМГ, КАФ, стартовая дозы гонадотропинов.

Так как уровень значимости p критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие в группах 1 и 2 статистически незначимо. В частности, средние значения показателя АМГ в группе исследования $6,157$ нг/мл, а в группе сравнения - $5,443$ нг/мл, что говорит о высоком резерве у пациенток обеих групп.

На диаграмме рассеяния канонических значений, построенной дискриминантным анализом, пациенты изображены точками на плоскости: группа 1 обозначена синим цветом, группа 2 обозначена красным цветом.

Из графика видно, что показатели групп 1 и 2 не локализованы в различных частях плоскости, образуя кластеры однородных объектов - сходных по совокупности показателей внутри каждой группы, а перемешаны в единый кластер (Рисунок 1).

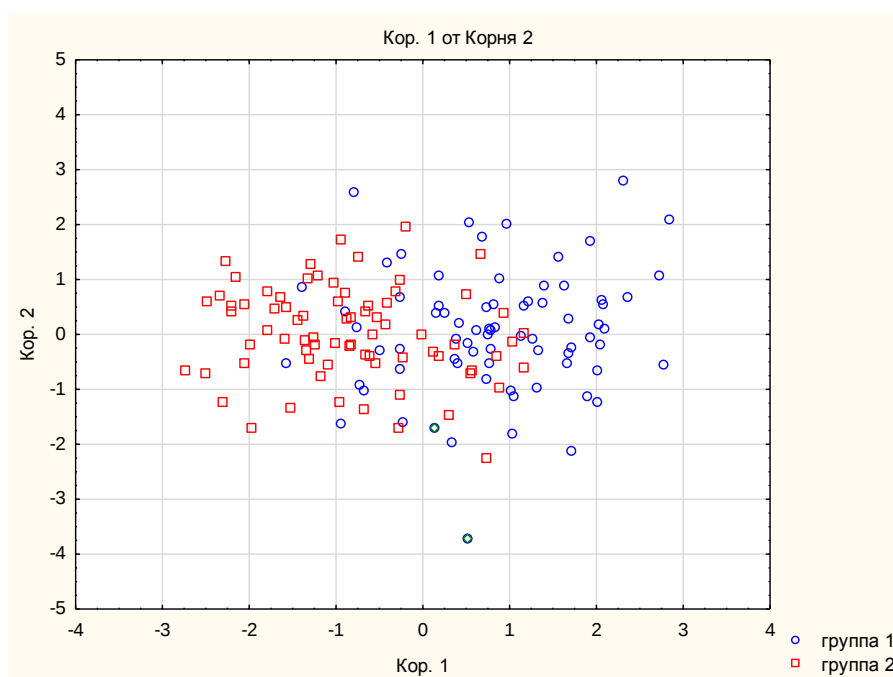


Рисунок 1 - Диаграмма рассеяния канонических значений

Сравнительный анализ исходов лечения бесплодия

При оценке протоколов ОС было выявлено, что стартовая доза гонадотропина колебалась в пределах от 75 до 300 МЕ в обеих группах и составила в среднем $154 \pm 36,07$ в исследуемой группе и $148,67 \pm 31,81$ МЕ в группе контроля ($p=0,377$). Суммарная доза стимулирующих препаратов в циклах ОС была сопоставима в обеих группах ($1708,33 \pm 518,04$ МЕ и $1663,07 \pm 487,18$ МЕ; $p=0,621$), также, как и продолжительность ОС ($10,84 \pm 1,79$ и $11,00 \pm 1,86$ дня; $p=0,795$). Сводная информация представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики овариальной стимуляции

Параметры	Группы		Р
	1 группа	2 группа	
Стартовая доза гонадотропина, МЕ	$154 \pm 36,07$	$148,67 \pm 31,81$	0,377
Суммарная доза гонадотропина, МЕ	$1708,33 \pm 518,04$	$1663,07 \pm 487,18$	0,621
Продолжительность стимуляции, дни	$10,84 \pm 1,79$	$11,00 \pm 1,86$	0,795

В день введения триггера овуляции проводился мониторинг гормональных показателей (эстрадиол, прогестерон), а также фолликулометрия и УЗ- исследование эндометрия. Уровень прогестерона в день введения индуктора созревания ооцитов составил $3,10 \pm 2,25$ нмоль/мл в группе исследования и $2,96 \pm 2,21$ нмоль/мл в группе сравнения ($p=0,795$). Концентрация эстрадиола составляла $3270,63$ пг/мл $\pm 1465,38$ и $3371,73 \pm 1536,43$ пг/мл ($p=0,664$) в первой и

второй группе соответственно. Как по толщине эндометрия (группа 1 $10,28 \pm 0,86$ мм, группа 2- $10,37 \pm 1,00$, $p=0,402$), так и по количеству фолликулов (группа 1 $19,36 \pm 5,65$ мм, группа 2- $20,71 \pm 5,86$, $p=0,177$) в день введения триггера группы были сопоставимы, что отражено в Таблице 2.

Таблица 2 - Значения гормонального профиля и параметры эндометрия в день введения триггера овуляции

Параметры	Группы		Р
	1 группа	2 группа	
Прогестерон в день триггера, нмоль/мл	$3,10 \pm 2,25$	$2,96 \pm 2,21$	0,795
Эстрадиол в день триггера, пг/мл	$3270,63 \pm 1465,38$	$3371,73 \pm 1536,43$	0,664
Толщина эндометрия в день триггера, мм	$10,28 \pm 0,86$	$10,37 \pm 1,00$	0,402
Количество фолликулов в день триггера	$19,36 \pm 5,65$	$20,71 \pm 5,86$	0,177

В процессе статистической обработки данных была выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между показателями прогестерона в день назначения триггера овуляции и наступлением клинической беременности, что, по-видимому, связано со смещением окна имплантации, вызванным преждевременным пиком ЛГ.

Эмбриологические показатели в обеих группах были сопоставимы по количеству полученных ($11,65 \pm 7,49$ и $13,37 \pm 7,24$; $p=0,115$), зрелых (M11) ($9,80 \pm 6,52$ и $11,12 \pm 5,87$; $p=0,113$) и оплодотворенных ооцитов (2 PN) ($7,08 \pm 4,77$ и $8,51 \pm 4,92$; $p=0,069$), что отражено в Таблице 3. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось и по количеству перенесенных эмбрионов отличного качества ($1,11 \pm 0,31$ и $1,04 \pm 0,20$; $p=0,482$).

Таблица 3 - Эмбриологические характеристики

Параметры	1 группа	2 группа	p
Получено ооцитов всего	$11,65 \pm 7,49$	$13,37 \pm 7,24$	0,115
Стадии метафазы II	$9,80 \pm 6,52$	$11,12 \pm 5,87$	0,113
Количество зигот (2PN)	$7,08 \pm 4,77$	$8,51 \pm 4,92$	0,069
Перенесено эмбрионов	$1,11 \pm 0,31$	$1,04 \pm 0,20$	0,482

Оплодотворение полученных ооцитов методом ЭКО у пациенток в группе исследования произведено в 45,33% случаев, в группе сравнения - в 45,33%, а методом ИКСИ - в 54,67% и 54,67% случаев соответственно.

В частоте развития легкой степени СГЯ не было статистически значимых различий между группами ($p=0,559$), хотя во второй группе значения были несколько выше: в первой группе - 1,33%, во второй группе - 2,67 %. Случаев развития СГЯ средней и тяжелой степени тяжести не наблюдалось.

В день переноса проводилась оценка толщины эндометрия и концентрации прогестерона в сыворотке крови. Концентрация прогестерона в крови была выше в группе исследования, чем в группе сравнения (49,79 пг/мл и 37,68 пг/мл), что было статистически значимо ($p=0,0002$); это отражено в Таблице 4.

Таблица 4 - Толщина эндометрия и концентрация прогестерона в день переноса

Параметры	1 группа	2 группа	p
Толщина эндометрия в день переноса, мм	10,38±0,83	10,53±0,95	0,244
Концентрация прогестерона в день переноса, нмоль/мл	49,79±9,47	37,69±9,29	0,002

Критериями эффективности лечения бесплодия являлись частота наступления клинической беременности и живорождение. В группе 1 частота наступления беременности составила 36,00%, тогда как во второй группе 26,67% ($p=0,217$), что не является статистически значимым, но при этом имеет большое практическое значение. Частота живорождения была значительно выше в группе исследования 28%, тогда как в группе контроля 20%, что наглядно видно в Таблице 5.

Таблица 5 - Показатели эффективности программ ЭКО

Параметры	1 группа	2 группа	P
Частота наступления клинической беременности	36,00%	26,67%	$p=0,217$
Частота живорождения	28,00%	20,00%	$p=0,251$

Построение прогностической модели исхода программ ЭКО у пациенток с риском развития СГЯ.

Для составления прогностических нейросетевых моделей исходов программ ЭКО у пациенток с риском СГЯ и разными вариантами ПЛФ предварительно было проведено исследование наличия взаимосвязи целевой и предикторной переменной. Так как среди предикторов присутствовали количественные и категориальные переменные, а целевая переменная категориальная, для анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Считалось, что если $|r| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |r| \leq 0,75$ - корреляция умеренная, $|r| \leq 0,75$ - корреляция сильная. Если $r \neq 0$, то переменные коррелированы.

Выборка включала в себя 150 пациенток с риском СГЯ в протоколе ЭКО, которым была проведена процедура ЭКО с переносом «свежего» эмбриона. Группа исследования в качестве ПЛФ получала а-ГнРГ в режиме монотерапии, и в этой группе в 36% (27/75) случаев беременность наступила, в 64% (46/75) случаев программа ВРТ закончилась неудачей (беременность не наступила). Группа контроля в качестве ПЛФ получала прогестерон и эстрогены, и в этой группе в 26,6% (20/75) случаев беременность наступила, в 73,3% (55/75) случаев программа ЭКО закончилась неудачей.

Важным являлось то, что в обучающей и тестовой выборке все пациентки с клинической беременностью классифицированы правильно, т.е. чувствительность модели равна 100%.

Таким образом, по значениям производительностей и результатам Рос-анализа можно говорить о том, что для обеих групп пациенток построены адекватные нейросетевые модели для предсказания возможности наступления клинической беременности по значениям клинических показателей.

По кодам нейросетевых модели была написана программа на языке С# (C Sharp) с общим интерфейсом для обеих групп пациенток, свидетельство о государственной регистрации №2022662762. В поля интерфейсного окна достаточно ввести непрерывные и категориальные показатели пациентки и нажать на кнопку «Расчет». Программа в соответствии с моделью произведет расчеты и приведет результат в поле «Результат расчета». В качестве примера на Рисунке 2 показан прогноз для пациентки 1 из таблицы исходных данных.

Прогнозирование клинической беременности у женщин с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников

Группа пациентов	Группа 2	Прогестерон в день триггера	3,8
Возраст	27	Уровень эстрадиола в день введения триггера	3000
Количество неудачных попыток	0	Толщина эндометрия в день (триггера, переноса эмбрионов)	10,5
АМГ	4,11	КАФ в день введения триггера овуляции	15
Базовый прогестерон	4,1	Получено ооцитов	9
Базовый эстрадиол	74,5	Зрелых	8
Базовый ЛГ	4,3	Получено эмбрионов	7
Базовый ФСГ	5,9	Количество пренесенных эмбрионов	1
КАФ	15	Уровень прогестерона в день переноса	34
Продолжительность стимуляции	11	Причина бесплодия	Трубное
Общая доза гонадотропинов	1650	Синдром полукистозных яичников	нет

Результат расчета вероятности клинической беременности для группы 2: низкая вероятность

Расчет Сброс Выход

Рисунок 2 - Программа прогнозирования наступления клинической беременности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования определено, что в связи со сменой триггера овуляции у пациенток с избыточным ответом на ОС наблюдается дефицит лютеиновой фазы, вероятно, за счет короткого действия а-ГнРГ, супрафизиологических уровней стероидных гормонов и выраженного лютеолиза, что ассоциировано со снижением частоты наступления беременности в стимулированных циклах ЭКО.

Важно отметить, что полученные показатели эффективности в группе исследования превысили средние значения таковых в программах ЭКО по данным регистра российской ассоциации репродукции человека за 2021г.: так частота наступления беременности в «свежих» циклах ЭКО - 34,8%, а живорождение - 20,6%

Данные, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют сделать вывод о высокой эффективности предложенного алгоритма ведения лютеиновой фазы у пациенток с гиперответом в протоколах ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа клинико-анамнестических характеристик пациенток были выявлены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в протоколе ЭКО: молодой возраст ($30,71 \pm 4,59$ и $32,19 \pm 3,67$), нормальный индекс массы тела ($23,67$ и $23,80 \text{ кг/м}^2$), высокий антимюллеров гормон ($5,44$ и $6,16 \text{ нг/мл}$), количество антральных фолликулов ($17,76$ и $18,08$).

2. Из всех исследуемых стероидных гормонов крови в протоколе ЭКО наиболее важное прогностическое значение имела концентрация прогестерона в день переноса эмбриона в полость матки. Она была выше в группе исследования ($49,79 \text{ нмоль/мл}$), чем в группе сравнения ($37,68 \text{ нмоль/мл}$), что являлось статистически значимым ($p=0,002$) и коррелировало с более высокой частотой наступления беременности и живорождения.

3. Оптимизация алгоритма ведения лютеиновой фазы в протоколах ЭКО со сменой триггера овуляции путем применения а-ГнРГ в монотерапии и контроле уровня прогестерона в день переноса эмбриона позволила успешно ликвидировать дефицит лютеиновой фазы и повысить эффективности программ ЭКО.

4. Анализ данных, полученных в результате исследования, показал, что частота наступления клинической беременности в группе исследования была значительно выше ($36,00\%$), чем в группе сравнения ($26,67\%$), и соответствовала таковой в протоколах ЭКО без смены триггера овуляции, как и частота живорождения - $28,00\%$ и $20,00\%$ соответственно. Частота прерывания беременности в группах не отличалась, при этом частота развития синдрома гиперстимуляции яичников оставалась достаточно низкой и не было статистически значимых различий между группами ($1,33\%$ и $2,67\%$, $p=0,559$).

5. На основании собранных данных с применением нейросетей была построена прогностическая модель успешности протокола ЭКО у пациенток с высоким ответом после смены триггера овуляции, а также создана компьютерная программа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе способа поддержки лютеиновой фазы в стимулированных циклах ЭКО у пациенток с высоким ответом на овариальную стимуляцию и риском синдрома гиперстимуляции яичников целесообразно отдавать предпочтение стратегии применения монотерапии а-ГнРГ в режиме двухкратного ежедневного введения 0,1 мг со дня проведения трансвагинальной пункции яичников и минимально до получения результата крови на ХГЧ.

2. Необходимо измерять уровень прогестерона в день переноса эмбрионов с целью дальнейшего прогнозирования успешности программы ЭКО при помощи компьютерной программы;

3. В случае прогнозирования низкой вероятности наступления беременности в «свежем» цикле ЭКО, рекомендована криоконсервация всех эмбрионов с последующим переносом в криоцикле.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баклакова А.А. Эффективность применения различных форм гестагенов для поддержки лютеиновой фазы в протоколах ЭКО. Ретроспективное исследование / Баклакова А.А., Крутова В.А., Халафян А.А., Базарова А.Ю. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2023. - Т. 21, №4. - С. 24-30.
2. Крутова В.А. Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников / А.А.Баклакова, В.А. Крутова // Тезисы III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Отговские чтения». - 2021. - С. 40-41.
3. Крутова В.А. Поддержка лютеиновой фазы с применением агониста ГнРГ ежедневно по сравнению с прогестероном/эстрадиолом в циклах экстракорпорального оплодотворения со сменой триггера овуляции. Рандомизированное контролируемое исследование / В.А. Крутова, А.А. Баклакова, А.А. Халафян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - Т. 21, №5. -С. 14-20.
4. Крутова В.А. Поддержка лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор) / В.А. Крутова, А.А. Баклакова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2020. - Т. 27, №6. -С. 136-148.