

С. В. Жуковская¹, Л. Ф. Можейко²

ОЦЕНКА ИНДЕКСА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ОТВЕТА НА КОНТРОЛИРУЕМУЮ ОВАРИАЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Проведено клинико-лабораторное обследование 718 женщин, которым выполнялась процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в «Центре репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2017 гг.; выделено две группы в зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции (КОС). Целью работы являлось исследование целесообразности практического применения такого расчётного показателя, как индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию (ИОРО), в качестве прогностического маркера риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий. В результате исследования выявлено значительное различие (превышение в 3–5 раз) между показателями индекса овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию у пациентов, включённых в программы ВРТ, в зависимости от развития СГЯ. Основным результатом исследования является выявление статистически достоверной корреляции между рассчитываемым показателем ИОРО и развитием синдрома гиперстимуляции яичников. В ходе работы подтверждено, что данный показатель обладает прогностической значимостью в выявлении риска развития СГЯ при превышении порогового уровня $> 1,52$ с высокими показателями чувствительности ($Se - 95,2\%$) и специфичности ($Sp - 90,4\%$). Таким образом, в результате анализа проведенных исследований, можно сделать вывод, что оценка индекса овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию представляет собой клинически значимый прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий, и может быть рекомендован для внедрения в медицинскую практику с целью прогнозирования высокой вероятности развития СГЯ для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на его предупреждение или коррекцию.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников, овариальный резерв, контролируемая овариальная стимуляция.

S. V. Zhukovskaya, L. F. Mozhejko

EVALUATION OF INDEX OF OVARIAN RESERVE AND RESPONSE TO CONTROLLED OVARIAN STIMULATION AND ITS ROLE IN PREDICTION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN WOMEN UNDERGOING IN VITRO FERTILIZATION

We carried out complex clinical and laboratory examination of 718 women that underwent in vitro fertilization program (IVF) in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus) in 2014–2017; we divided the cohort into two groups depending on controlled ovarian stimulation protocol. The research was aimed at evaluation of index of ovarian reserve and response to controlled ovarian stimulation and its role in prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization. We established statistically significant difference between the ovarian reserve and response index

(ORRI): 3 to 5 times higher in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. The main outcome of the research was the establishment of statistically significant correlation (correlation coefficient 0,572) between ORRI and OHSS in women undergoing IVF. We also established cut-off level of ORRI (1.52) associated with elevated risks of OHSS development with high sensitivity (Se – 95.2 %) and specificity (Sp – 90.4 %). Therefore, ORRI should be regarded as a valuable prognostic marker of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing IVF and should be recommended for implementation in clinical practice.

Key words: *in vitro* fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian response, controlled ovarian stimulation.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) представляет собой комплексный гиперэргический ответ организма женщины на проведение контролируемой овариальной стимуляции (КОС) с использованием гонадотропных препаратов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Важность раннего выявления факторов риска развития СГЯ обусловлена тем, что данное осложнение является потенциально предотвратимым при условии своевременного принятия адекватных лечебно-профилактических мер на всех этапах подготовки и проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. Оценка овариального резерва (концентрация антимюллерова гормона в сыворотке крови, количество антральных фолликулов) позволяет предположить выраженность ответа яичников на гормональную стимуляцию, что даёт возможность своевременно выделить группы высокого риска развития СГЯ, однако на данном этапе отсутствуют общепринятые рекомендации, касающиеся пороговых значений перечисленных показателей. Группой учёных J. Oliveira et al. (2012) был предложен расчётный показатель, представляющий собой «индекс предполагаемого овариального ответа» (концентрация АМГ (нг/мл), умноженная на количество антральных фолликулов и затем разделенная на возраст женщины), который показал высокую практическую значимость для прогнозирования ответа яичников на гормональную стимуляцию в программах ЭКО, однако выборка, на основании которой было проведено исследование, не являлась достаточной для того, чтобы полученные результаты можно было расценивать как рекомендуемый к рутинному использованию критерий оценки риска развития синдрома [2].

Цель и задачи

Целью нашего научного исследования являлось исследование целесообразности практического применения такого расчётного показателя, как индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию (ИОРО),

в качестве прогностического маркера риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы

В ходе работы выполнено клинично-лабораторное обследование 718 женщин, проходивших программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в «Центре репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) с 2014 по 2017 гг. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–49 лет, согласно Закону Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях»; отсутствие эффекта от лечения бесплодия с применением других методов в течение 1-го года и более; наличие письменного информированного согласия на принятие участия в исследовании. Критериями исключения служили: наличие противопоказаний к ВРТ согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54; выраженный мужской фактор бесплодия; маточная форма бесплодия; иммунологический фактор бесплодия; эндометриоз (3–4 стадии); аномалии кариотипа и иные варианты генетически детерминированного бесплодия; идиопатическое бесплодие; ранее проведенные процедуры ЭКО; наличие родов в анамнезе.

Всем включённым в исследование пациентам проведено клинично-лабораторное обследование согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 54 от 01.06.2012 г.

С целью оценки овариального резерва и прогнозирования овариального ответа на контролируемую гормональную стимуляцию нами дополнительно проводились следующие лабораторные и инструментальные исследования: определение концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови женщин до начала проведения КОС, подсчёт суммарного количества антральных фолликулов (КАФ) в обоих яичниках до начала КОС с применением ультразвукового трансвагинального дат-

чика с частотой 7 МГц. Затем нами проводился расчёт показателя индекса овариального резерва и ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию по следующей формуле:

$$\text{ИОРО} = \text{АМГ} \times \text{КАФ} : \text{возраст},$$

где ИОРО – индекс овариального резерва и ответа на КОС; АМГ – антимюллеров гормон; КАФ – количество антральных фолликулов.

Программа ВРТ включала стандартные этапы, такие как проведение КОС с назначением триггера финального дозревания ооцитов (хориогонадотропин альфа 6500 МЕ однократно подкожно) при достижении фолликулами диаметра 17 мм и более; аспирация фолликулярной жидкости путем трансвагинальной пункции фолликулов в условиях внутривенной анестезии через 34–36 часов после введения триггера; осуществление искусственного оплодотворения и культивация эмбрионов до стадии бластоцисты; перенос эмбрионов в полость матки под контролем УЗИ либо его отмена при наличии высокого риска развития СГЯ; проведение посттрансферной гестагенной поддержки препаратами микронизированного прогестерона 600 мг/сутки вагинально. Диагностика беременности была основана на определении уровня β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови на 12–14 день после переноса эмбрионов, а также на 21 день после переноса эмбрионов на основании данных ультразвукового исследования органов малого таза.

В зависимости от схемы применяемой контролируемой овариальной стимуляции нами выделены 2 группы пациенток. В первую группу вошли 359 женщин, которым для КОС применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – трипторелина ацетат (0,1 мг/сут подкожно) с 21 дня менструального цикла до дня введения триггера финального дозревания ооцитов с добавлением фоллитропина альфа в индивидуально модифицируемой дозировке подкожно ежедневно с 3-го дня следующего менструального цикла. Во вторую группу были включены 359 женщин, которым проводилась КОС с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ): с 3-го дня менструального цикла ежедневно подкожно вводился фоллитропин альфа, доза которого определялась индивидуально; при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно назначались антГнРГ (цетрореликс) 0,25 мг/сут подкожно до дня введения триггера финального дозревания ооцитов.

В качестве критериев диагностики и определения степени тяжести СГЯ нами использовались методические рекомендации практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [1], представленные в таблице 1.

Таблица 1. Критерии диагностики и классификация степени тяжести СГЯ

Степень тяжести	Клинические и лабораторные критерии
Легкая	боли в животе незначительной интенсивности размер яичников менее 8 см
Средняя	боли в животе средней интенсивности; тошнота и/или рвота УЗ-признаки асцита; размер яичников 8–12 см
Тяжелая	клинические признаки асцита (иногда – гидроторакс); олигурия; гемоконцентрация (гематокрит > 45%); гипопропротеинемия размер яичников > 12 см
Критическая	напряженный асцит или массивный гидроторакс; олиго-/анурия гематокрит > 55%; лейкоцитоз > 25 000/мл тромбоэмболические осложнения РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых)

В случаях высокого риска развития СГЯ после трансвагинальной пункции фолликулов с учетом клиничко-лабораторных показателей развития СГЯ средней степени тяжести перенос эмбрионов в полость матки отменялся; проводилась криоконсервация всех эмбрионов хорошего качества, находившихся на стадии бластоцисты. Криоконсервированные эмбрионы были перенесены в полость матки в последующих менструальных циклах без применения контролируемой овариальной стимуляции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием персональной ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Office Excel 2013, надстройка AtteStat для MS Excel, официальные пакеты программ MedCalc, Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Результаты расчётов показателей ИОРО у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 2, из которой следует, что статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было, медиана индекса овариального резерва и ответа на КОС составила 1,10 у пациенток 1-ой группы, у женщин 2-ой группы – 1,03.

Таблица 2. Значения индекса овариального резерва и ответа на КОС у пациентов исследуемых групп

Исследуемые группы	Группа 1 (n = 359)	Группа 2 (n = 359)	Статистическая значимость различий	
			р	U
Показатель	ME[LQ;UQ]	ME[LQ;UQ]		
ИОРО	1,11[0,85;1,53]	1,03[0,81;1,30]	р = 0,14	60374,00

Таблица 3. Сравнительная оценка индекса овариального резерва и ответа на контролирующую овариальную стимуляцию у пациентов с СПКЯ

Исследуемые группы	Группа 1, пациентки с СПКЯ (n = 58)	Группа 1, пациентки без СПКЯ (n = 301)	Статистическая значимость различий	
			р	U
Показатель	ME[LQ;UQ]	ME[LQ;UQ]		
ИОРО	4,1[2,78;6,00]	1,03[0,77;1,26]	р = 0,00	494,00
Исследуемые группы	Группа 2, пациентки с СПКЯ (n = 64)	Группа 2, пациентки без СПКЯ (n = 295)	Статистическая значимость различий	
			р	U
Показатель	ME[LQ;UQ]	ME[LQ;UQ]		
ИОРО	4,17[2,14;6,07]	0,99[0,76;1,12]	р = 0,00	548,00

Кроме того, нами был проведен расчет ИОРО у пациентов с синдромом поликистозных яичников и сравнительный анализ полученных показателей (таблица 3).

Очевидно, что у женщин с синдромом поликистозных яичников отмечаются значительно более высокие значения ИОРО (превышение в 4 раза и более), в сравнении с пациентами без СПКЯ. В 1-ой исследуемой группе при наличии СПКЯ ИОРО составил 4,1; без СПКЯ – 1,03. Во 2-ой исследуемой группе указанный показатель равен 4,17 и 0,99 у женщин с СПКЯ и без СПКЯ, соответственно.

Также нами проводился сравнительный анализ значений ИОРО у женщин исследуемых групп в зависимости от развития у них синдрома гиперстимуляции яичников (рисунок 1).

Согласно данным, представленным на рисунке 1, отмечено выраженное различие (превышение в 3–5 раз) в значениях индекса овариального резерва и ответа на контролирующую овариальную стимуляцию у пациентов исследуемых групп в зависимости от развития СГЯ. Так, в 1-ой группе

медиана показателя ИОРО составила 3,54 у пациенток с СГЯ против 1,03 – у женщин без СГЯ. Во 2-й группе у пациенток с СГЯ медиана значения ИОРО была равна 5,24, в то же время у женщин без СГЯ этот показатель составил 1,01.

С целью уточнения наличия связи между значением индекса овариального резерва и ответа на КОС и развитием СГЯ нами был проведен корреляционный анализ, в результате которого определен коэффициент корреляции 0,572 со статистическим уровнем значимости $p < 0,0001$. Таким образом, выявлена корреляция средней силы между расчетным показателем ИОРО и развитием синдрома гиперстимуляции яичников, что подтверждает возможность его использования в качестве предиктора СГЯ. Для более детального анализа прогностической значимости ИОРО и для определения его порогового уровня нами проведено построение и анализ ROC-кривой (таблица 4).

Согласно представленным выше данным, ROC-кривая для индекса овариального резерва и ответа на КОС продемонстрировала отличное

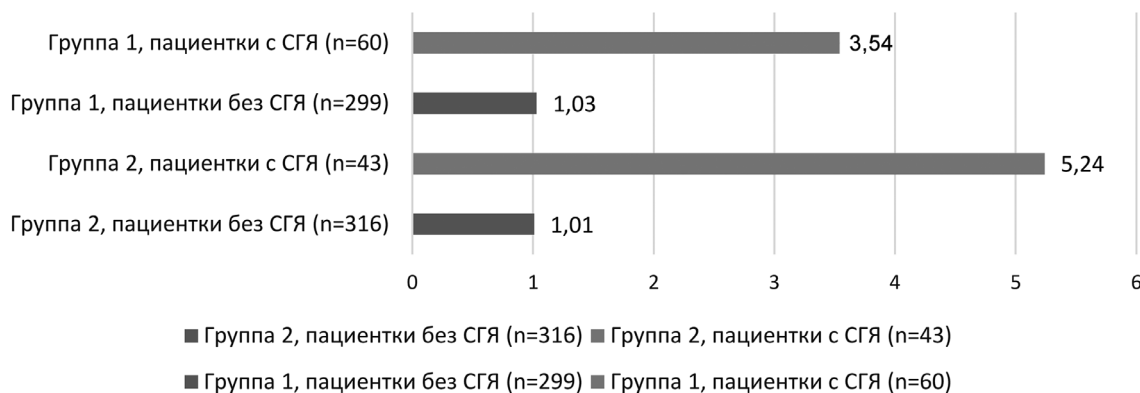


Рисунок 1. Индекс овариального резерва и ответа на КОС у пациенток исследуемых групп в зависимости от развития синдрома гиперстимуляции яичников

Таблица 4. Характеристика ROC-кривой и пороговое значение ИОРО, ассоциированное с развитием синдрома гиперстимуляции яичников

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Значение P (площадь = 0.5)
ИОРО	0,970 (0,962–0,988)	> 1,52	95,2 (89,0–98,4)	90,4 (87,8–92,6)	< 0,001

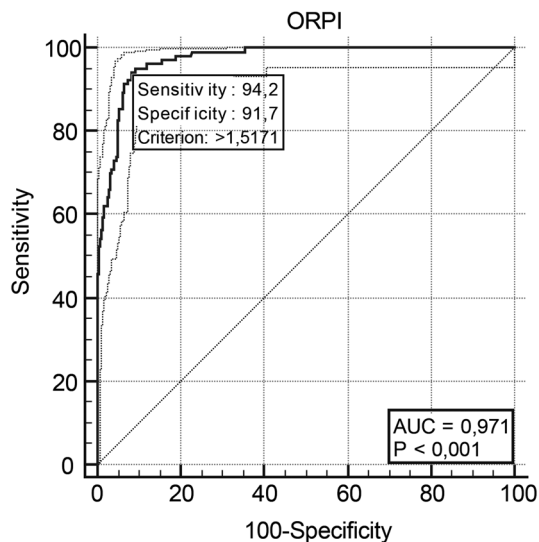


Рисунок 2. ROC-кривая зависимости развития синдрома гиперстимуляции яичников от показателя ИОРО

качество характеристической кривой (AUC 0,970) с высокими показателями чувствительности (Se – 95,2 %) и специфичности (Sp – 90,4 %) для порогового уровня ИОРО > 1,52. Графическое отображение ROC-кривой представлено на рисунке 2.

Таким образом, нами проведен расчёт индекса овариального резерва и ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию у 718 женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий. На основании результатов анализа проведенных исследо-

ваний можно сделать вывод, что оценка индекса овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию представляет собой клинически значимый прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин и может быть рекомендован для внедрения в медицинскую практику с целью прогнозирования высокой вероятности развития СГЯ для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на его предупреждение или коррекцию. Данный показатель обладает высокой прогностической значимостью в выявлении риска развития СГЯ при превышении порогового уровня > 1,52 с высокими показателями чувствительности (Se – 95,2 %) и специфичности (Sp – 90,4 %).

Литература

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 106. – P. 1634–1647.
2. Oliveira, J. A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualized controlled ovarian stimulation / J. Oliveira [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2012. – Vol. 10. – Mode of access: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-94>. – Date of access: 15.02.2019.

Поступила 16.09.2019 г.