

Современный подход к профилактике развития синдрома гиперстимуляции яичников

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², И.В. Гужевская³, Н.П. Веропотвелян¹, Н.В. Пивнева⁴

¹»Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Перинатальный центр, г. Киев

³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

⁴Центр планирования семьи, г. Кривой Рог

Нами рассмотрено и изучено множество публикаций, посвященных профилактике развития синдрома гиперстимуляции яичника (СГЯ). Представлены данные литературы, которые свидетельствуют, что СГЯ является одним из наиболее опасных осложнений контролируемой индукции суперовуляции. Помимо преодоления бесплодия, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) дало возможность получения зрелых ооцитов на одном из этапов программы ЭКО после стимуляции суперовуляции. Результаты систематических обзоров рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют, что α -ГнРГ как триггер овуляции снижает частоту возникновения СГЯ.

На сегодняшний день в литературе происходит бурная дискуссия о критериях назначения α -ГнРГ и его влиянии на частоту наступления беременности, по данной проблеме нет единого мнения.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, замена триггера овуляции, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) остается по-прежнему одной из важнейших проблем современной гинекологии. СГЯ является следствием гормональной стимуляции яичников. Р. Humaidon и соавторы (2010) [7] относят СГЯ к потенциально угрожающему жизни осложнению стимуляции суперовуляции, вызывающему увеличение объема яичников, повышение сосудистой проницаемости и гемоконцентрации.

Впервые о возможности увеличения яичников на фоне лечения гонадотропинами сообщил J. Ridberg (1942). До 1961 г. в научной литературе было известно о 60 случаях возникновения СГЯ при лечении гонадотропинами, в том числе 3 наблюдения со смертельным исходом (в 2 случаях смерть наступила от внутреннего кровотечения, возникшего в результате разрыва яичников, в одном – от анурии).

M. Mosec (1965) описал случай смерти от тромбозомболии. A. Southan, N. Lanonsky (1962) впервые описали тяжелую форму СГЯ на фоне лечения кломифеном. M. Roland (1970) сообщил о возникновении данного синдрома при комбинированной заместительной гормональной терапии кломифеном и гонадотропинами.

Е. Papanikolaou и соавторы [6] отмечают, что частота развития СГЯ в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) у женщин с нормоэргическим ответом яичников составляет 2–3%. А у пациенток группы риска по СГЯ, как указывают В. Acevedo и соавторы [5], регистрируется 17–31%.

Выделяют 3 степени тяжести синдрома:

1. Легкая – чувство тяжести, напряжения, вздутия живота, тянущая боль в животе. Общее состояние удовлетворительное. Диаметр яичников 5–10 см, уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 4000 пг/мл. УЗИ яичников – множество фолликулов и лютеиновых кист.

2. Средняя – общее состояние нарушено незначительно. Тошнота, рвота и/или диарея, дискомфорт и вздутие живота. Отмечается увеличение массы тела. Диаметр яичников 8–12 см, в брюшной полости выявляется асцитическая жидкость. Уровень эстрадиола более 4000 пг/мл.

3. Тяжелая – общее состояние средней тяжести или тяжелое. Появляется одышка, тахикардия, гипотензия. Живот напряжен, увеличен в объеме (асцит). Жидкость может появляться в плевральной, перикардальной полостях, может развиваться анасарка. Возможен отек наружных половых органов. Диаметр яичников больше 12 см, которые пальпируются через брюшную стенку.

S. Kol [3] отмечает, что согласно данным ВОЗ, смертность от осложнений, провоцируемых СГЯ, составляет 1 случай на 50 тыс. стимулированных циклов, в которых регистрируется развитие тяжелых проявлений этого синдрома (Khalidoun Sharif, Arri Coomarasamy, eds. Assisted reproduction techniques: challenges and management options). По данным Wiley-Blackwell (2012), частота развития тяжелой формы СГЯ в протоколах с ант-ГнРГ колеблется от 0,6–1,9%, а при использовании пролонгированной формы – 4,1%.

Выделяют раннюю и позднюю формы СГЯ, которые по критерию ряда предрасполагающих факторов и связанных с ними особенностей патогенеза рассматриваются как различные состояния. Патогенез СГЯ до настоящего времени точно не установлен, но в то же время пусковым механизмом развития СГЯ является введение овуляторной дозы – хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [1].

L. Montanelli и соавторы [10] информируют, что в работе многочисленных исследований в этиологии СГЯ важную роль отводят специфической мутации генов рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что обуславливает у некоторых пациенток повышенную чувствительность к ХГЧ. В результате изменяется способность рецепторов ФСГ взаимодействовать с гормоном, происходит чрезмерная стимуляция ХГ-рецепторов гранулезных клеток, что и приводит к интенсивному росту и развитию фолликулов.

Результаты публикаций, касающиеся развития СГЯ в спонтанном цикле, немногочисленны. Описаны лишь единичные наблюдения. A. Delbacre и соавторы [11] представили данные выявления мутации гена рецептора ФСГ, ответственного за развитие спонтанного СГЯ. Результаты исследования впервые проиллюстрировали молекулярную основу патофизиологии спонтанного СГЯ. Авторы, основываясь на полученных результатах, подчеркнули различия в патогенезе спонтанного и ятрогенного СГЯ и представили хронологические модели развития двух форм синдрома.

При ятрогенном СГЯ процессы роста и развития фолликулов инициируются в программах стимуляции суперовуляции с помощью экзогенного ФСГ, в то время как при спонтанном развитии синдрома активация роста фолликулов в яичниках происходит позднее, под действием продуцируе-

мого на фоне беременности ХГ, стимулирующего рецепторы ФСГ. Массивная лютеинизация и интенсивный выброс вазоактивных медиаторов приводит к развитию клинической картины СГЯ в обоих его вариантах [11, 12].

В литературе обсуждается множество гипотез формирования этого патологического состояния, в основе которого лежит повышение активности эндотелиальных клеток и, как следствие, – увеличение сосудистой проницаемости. В то же время факторы, играющие роль триггеров в генерализованном повреждении эндотелия и увеличении сосудистой проницаемости при СГЯ, достаточно четко не определены, что затрудняет разработку патогенетических подходов к лечению [13, 14].

Ранняя форма СГЯ возникает в первые 9 дней после пункции фолликулов и ассоциирована с введением экзогенного ХГЧ. В клиническом аспекте развитие СГЯ позже 9 дней после пункции фолликулов свидетельствует о позднем проявлении данного синдрома, возникшем как следствие повышения уровня эндогенного ХГЧ в сыворотке крови [8].

Б. Мартазанова, Н. Мишиева, А. Абубакиров [9] отмечают, что выделенный ХГЧ оказывает устойчивый лютеотропный эффект, характеризующийся образованием множества желтых тел и суперфизиологической концентрацией эстрадиола и прогестерона, которое в свою очередь провоцирует развитие СГЯ. Авторы предполагают, что использование в качестве триггера овуляции агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (α -ГнРГ) взамен ХГЧ позволяет снизить риск развития этого грозного осложнения [9]. S. Kol [3] объясняет этот факт лютеолизом, обусловленным тем, что волна гонадотропинов, индуцированная введением α -ГнРГ, не способна поддержать функционирование желтых тел, так как ее продолжительность составляет 24–36 ч.

В. Franser и соавторы [15] сообщают, что в день трансвагинальной пункции яичников концентрация ЛГ возвращается к своей базальной линии, в то время как концентрация ХГЧ достигает своего пика. Кроме того, важную роль играет период полураспада, который у ЛГ равен около 60 мин, в то время как у ХГЧ – более 24 ч, и уровень ХГЧ возвращается к базальной линии только через неделю после введения.

J. Itskovitz и соавторы [16] в 1988 г. за 10 лет до эры ант-ГнРГ впервые использовали α -ГнРГ для финального созревания ооцитов в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). D. Imeedombe и соавторы [17] в своем исследовании в 1991 г. продемонстрировали, что у 38 пациенток с уровнем эстрадиола более 4000 пг/мл после введения α -ГнРГ не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ. Проведенные N. Lewit и соавторами в 1996 г. исследования [18], в которых участвовали 16 пациенток, имеющих в анам-

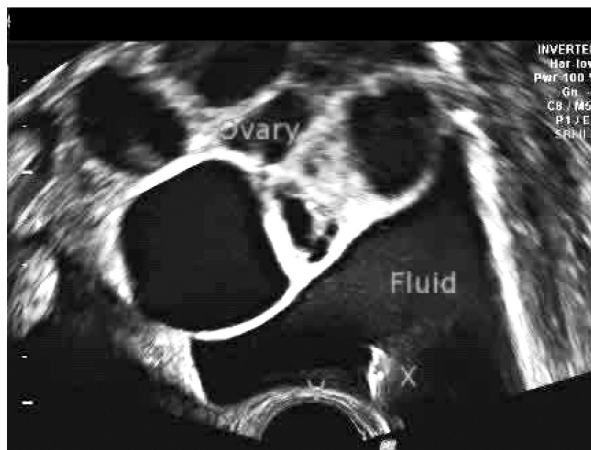


Рис. 4. Синдром гиперстимуляции яичников ТВ-УЗИ

незе случаи тяжелого СГЯ, при введении им α -ГнРГ взамен ХГЧ не отмечалось ни одного случая СГЯ.

Как отмечает руководитель исследования Н. Мишиева с коллегами (2014) [9], ни для кого не секрет, что протоколы с α -ГнРГ исключали всякую возможность использования α -ГнРГ в качестве триггера овуляции. К тому же ожидания, что с введением в повседневную клиническую протоколов с ант-ГнРГ проблема развития СГЯ исчезает, не оправдались. Интерес к изучению α -ГнРГ как триггера овуляции возобновился.

J. Itskovitz-Eldor и соавторы в 2000 г. [19] произвели замену триггера овуляции у 8 пациенток, проходящих программу ЭКО в рамках протокола с ант-ГнРГ, со средним уровнем эстрадиола более 3675 пг/мл и числом фолликулов в день введения триггера овуляции $25,1 \pm 4,5$. Среднее количество полученных ооцитов составило $23,4 \pm 15,4$, случаев развития СГЯ не было зарегистрировано. В дальнейшем триггер овуляции как метод профилактики развития СГЯ получил свое развитие. Так, в 2006 г. R. Babayof и соавторы [20] проводили сравнение 2 групп пациенток с высоким риском развития СГЯ, в данном исследовании установлено, что частота развития СГЯ в группе с ХГЧ составила 30%, в то время как в группе с α -ГнРГ – 0%.

Не зарегистрирована статистически достоверная разница в количестве полученных ооцитов, ооцитов МП, частоте оплодотворения и числе перенесенных эмбрионов. Частота наступления беременности достигала 36% на перенос эмбриона в группе с ХГЧ, а в группе с α -ГнРГ – 33%. Но в то же

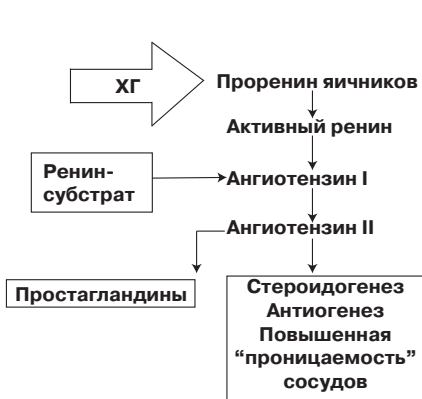


Рис. 1. Система ренин–ангиотензин и патогенез СГЯ

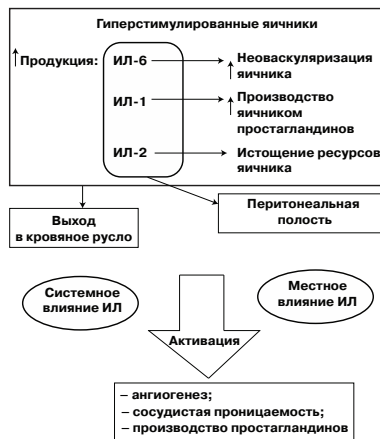


Рис. 2. Интерлейкины и патогенез СГЯ

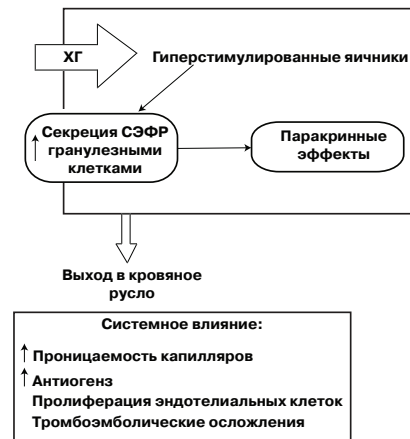


Рис. 3. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и патогенез СГЯ

время в последней группе из 5 случаев наступления беременности 2 завершились самопроизвольным выкидышем, 2 оказались биохимическими и только 1 завершилась родами.

L. Engmann и соавторы в 2008 г. [21] представили аналогичную частоту развития СГЯ, она составила 31% в группе с ХГЧ при частоте наступления беременности 31% и 0% в группе с α -ГнРГ при частоте наступления беременности 36%.

В 2005 г. P. Humaidan и соавторы [22] обнаружили в группе с α -ГнРГ большее количество ооцитов МП ($p < 0,02$) и оплодотворенных ооцитов, кроме того, большее количество эмбрионов по сравнению с группой ХГЧ. Но тем не менее, частота имплантации составила 33/97 против 3/89 ($p < 0,001$), частота наступления клинической беременности – 36 против 6% ($p < 0,002$), частота ранней потери беременности – 4 против 79% ($p < 0,005$) в пользу группы с ХГЧ, несмотря на стандартную поддержку лютеиновой фазы препаратами эстрогена и прогестерона.

M. Melo и соавторы [23] считают, что такая низкая частота наступления беременности, возможно, связана с недостаточностью лютеиновой фазы после введения α -ГнРГ. Это подтверждается тем, что частота наступления беременности в циклах донор–реципиент сопоставима с таковой в свежих циклах при введении ХГЧ. Необходимо отметить, что, кроме того, при изучении влияния α -ГнРГ как триггера овуляции в протоколах донор–реципиент не обнаружена разница в количестве полученных ооцитов, ооцитов МП и частоте оплодотворения.

Следующей распространенной тактикой является сочетание замены триггера овуляции и тотальной заморозкой всех полученных эмбрионов. Перенос эмбриона проводят в следующем цикле. При этом удается избежать таких проблем, как недостаточность лютеиновой фазы и раннее закрытие окна имплантации у пациенток с риском развития СГЯ [9]. Частота наступления беременности достигает 33–36,8% [24].

A. Delmigi и соавторы [25] в своих исследованиях установили, что при сравнении эффективности профилактики СГЯ во время замены триггера овуляции и при отсроченном введении триггера (coasting) у пациенток с уровнем преовуляторного эстрадиола более 4000 пг/мл свидетельствовало, что данные методы предотвращают развитие СГЯ (ни одного случая в обеих группах), но количество полученных ооцитов и ооцитов МП было больше в группе с α -ГнРГ ($26,9 \pm 9$ против $17,7 \pm 9,3$, $p < 0,001$; $15,0 \pm 7,8$ против $10,3 \pm 6,3$, $p < 0,01$). Авторы [25] отмечают, что частота наступления беременности составила 52,5% в группе с α -ГнРГ и 27,2% в группе «coasting».

A. D'Angelo и соавторы (2011) [26] указывают, что в то же время по результатам Кохрановского обзора не зарегистрировано статистически достоверной разницы в частоте наступления беременности при отсроченном введении и замене триггера овуляции (ОШ – 0,74, 95% ДИ 0,42–1,31; $p = 0,31$). Однако при этом, как было отмечено выше, в группе с α -ГнРГ получено статистически значимо большее количество ооцитов (ОШ – 2,44, 95% ДИ 4,30–0,58; $p = 0,01$), в обеих группах не было случаев СГЯ.

Проведенные выше результаты мета-анализа совпадают с исследованиями G. Giesinger и соавторов [27], проведенными еще в 2006 г. Так, не было выявлено значительной разницы по количеству полученных ооцитов (ОШ – 0,94, 95% ДИ 0,33–0,14), доле ооцитов МП (ОШ – 0,03, 95% ДИ 0,58–0,52), частоте оплодотворения (ОШ – 0,15, 95% ДИ 0,09–0,38) и качеству полученных эмбрионов (ОШ – 0,05, 95% ДИ 0,18–0,29).

В двух исследованиях не выявлено случаев СГЯ, в одном исследовании о частоте СГЯ авторы не сообщают. Целесообразно отметить, что частота наступления беременности в группе, где в качестве триггера овуляции использовали α -ГнРГ,

статистически намного ниже, чем при введении ХГЧ (ОШ – 0,21, 95% ДИ 0,05–0,84; $p = 0,03$), а частота ранних потерь беременности выше (ОШ – 11,51, 95% ДИ 0,95–138,98; $p = 0,05$).

M. Voussef и соавторы в Кохрановском обзоре (2001) [28] проанализирована частота наступления беременности и развития СГЯ в 11 контролируемых рандомизируемых исследованиях ($n = 1055$). Частота наступления беременности при использовании ХГЧ составила 30%, при частоте развития СГЯ – 3%, а при введении α -ГнРГ – 12–20%, при частоте СГЯ от 0% до 2,6%.

Результаты исследования демонстрируют, что частота наступления беременности и частота развития СГЯ при использовании ХГЧ статистически достоверно выше (ОШ – 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65; ОШ – 0,10, 95% ДИ 0,01–0,82). Немаловажно, что частота наступления беременности и частота потери беременности в циклах донор–реципиент не отличалась от таковой в группе ХГЧ и группе α -ГнРГ (ОШ – 0,92, 95% ДИ 0,53–1,61).

G. Griesinger и соавторы [29] в проведенном обзоре проиллюстрировали аналогичную частоту наступления беременности, которая наблюдалась в циклах с заменой тиггера овуляции и последующей заморозкой всех эмбрионов для переноса в криоцикле и составляла 37,3% (19/51 ОШ, 95% ДИ 25,3–51,0). Авторы обзора [28, 29] не рекомендуют вводить замену триггера овуляции в рутинную клиническую практику и использовать только при высоком риске СГЯ.

Среди специалистов, которые занимаются данной проблемой, вызвало бурную дискуссию. Одни исследователи – защитники метода замены триггера овуляции ссылаются на недостаточное количество работ с модифицированной лютеиновой фазой, включенных в обзор. α -ГнРГ вводится, как и ХГЧ, при достижении трех и более фолликулов 17 мм в диаметре за 35 ч до трансвагинальной пункции яичников. Предполагаемые дозы и название действующих веществ: бусерелин 0,5 мг подкожно, бусерелин 0,2 мг интраназально, трипторелин 0,2 мг подкожно, лейпрорелин (лейпролид ацетат) 1 мг подкожно [30].

В настоящее время остается открытым нерешенный вопрос о критериях назначения α -ГнРГ в качестве триггера овуляции. Как свидетельствуют исследователи [9], можно выделить факторы риска развития СГЯ до начала стимуляции суперовуляции и непосредственно в самой программе ЭКО. Эти последние факторы риска развития СГЯ могут являться рекомендациями к замене триггера овуляции.

T. Lec и соавторы [31] относят к первой группе факторов риска уровень антимюллерового гормона (АМГ) и число антральных фолликулов. Результаты исследования свидетельствуют, что АМГ более 3,36 нг/мл предполагает развитие СГЯ с чувствительностью 90,5% и специфичностью 80%, а число антральных фолликулов более 14 – с чувствительностью 82% и со специфичностью – 89% [32].

A. Diluigi и соавторы [25] ко второй группе факторов риска относят уровень эстрадиола в день введения триггера овуляции в дозе более 4000 пг/мл, или 14 684 пмоль/л, наличие 18 и более фолликулов диаметром ≥ 11 мм в день введения триггера овуляции, что, как сообщает J. Kwee и соавторы [33], свидетельствует о возможности развития тяжелого СГЯ с показателями чувствительности и специфичности 83% и 84% соответственно.

Как указывает Б. Мартазанова, Н. Мишиева, А. Абубакиров [9], на сегодняшний день, несмотря на серьезные дискуссии и нерешенные вопросы, замена триггера овуляции является эффективным методом профилактики развития СГЯ. Результаты множества публикаций, посвященных замене триггера овуляции как методу профилактики развития СГЯ, демонстрируют, что частота наступления беременности при замене триггера овуляции и модификации лютеино-

вой фазы сопоставима с таковой при использовании ХГЧ, в то время как частота развития СГЯ существенно ниже.

Таким образом, следует подчеркнуть, что прослеживается тенденция к использованию α -ГнРГ как триггера овуляции не только у пациенток с высоким риском развития СГЯ, но и у пациенток с нормальным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции и, как свидетельствует Р. Humaidan и соавторы (2011) [34], это обусловлено большей физиологичностью (наличием волны ЛГ и ФСГ), отсутствием СГЯ, вы-

сокой частотой наступления беременности при соответствующей поддержке лютеиновой фазы.

Однако несмотря на достигнутые результаты, необходимо продолжить фундаментальные исследования и клинические испытания, направленные на замену триггера овуляции как на метод профилактики развития СГЯ. Безусловно, нет сомнений, что в ближайшие годы исследователи получат новые современные сведения, посвященные профилактике развития СГЯ.

Сучасний підхід до профілактики розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників

П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмистренко, І.В. Гужевська, М.П. Веропотвелян, Н.В. Півнева

Нами розглянуто та вивчено багато публікацій, присвячених профілактиці розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Представлені дані літератури свідчать, що СГЯ є одним з найбільш небезпечних ускладнень контрольованої індукції суперовуляції.

Окрім подолання безпліддя, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) дало можливість отримання зрілих ооцитів на одному з етапів програми ЕКЗ після стимуляції суперовуляції. Результати систематичних оглядів рандомізованих клінічних досліджень переконливо свідчать, що α -ГнРГ як триггер овуляції знижує частоту виникнення СГЯ.

На сьогодні в літературі відбувається бурхлива дискусія про критерії призначення α -ГнРГ та його вплив на частоту настання вагітності, але з даної проблеми нема єдині думки.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників, екстракорпоральне запліднення, заміна триггера овуляції, агоніст гонадотропін-релізінг-гормону.

The modern approach to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome

P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, I.V. Guzhevskaya, N.P. Veropotvelyan, N.V. Pivneva

We have considered and explored many publications devoted to the prevention of OHSS. Presented literature indicates that OHSS is one of the most dangerous complications of induction of controlled superovulation.

In addition to overcoming infertility, in vitro fertilization (IVF) has enabled to take mature oocytes at one stage after IVF superovulation stimulation. The results of systematic reviews of randomized clinical trials have convincingly shown that α -GnRH as a trigger ovulation reduces the incidence of OHSS.

To date, the literature looked fierce debate about the criteria for the appointment of α -GnRH and its impact on the incidence pregnancy, but on this issue are divided.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, in vitro fertilization, replacement trigger ovulation, an agonist of gonadotropin-releasing hormone.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Пивнева Наталья Викторовна – КУ «Горской родильный дом № 1», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3

Статья поступила в редакцию 01.07.2014