

Щербакова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е., Панина О.Б.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ
В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

ФГБОУ ВПО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова", 119192, Москва, Россия

Для корреспонденции: Щербакова Лия Ниязовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины. E-mail: liya@post.com
Correspondence to: Liya Shcherbakova, MD, PhD, assistant professor. E-mail: liya@post.com

♦ Проведен сравнительный анализ процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с ранним (до переноса эмбриона) и поздним (после переноса эмбриона) синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ). Определены общие факторы риска для раннего и позднего СГЯ (возраст < 32 лет, индекс массы тела (ИМТ) < 24,5 кг/м², синдром поликистозных яичников (СПКЯ)) и специфические факторы риска для ранней формы (мужское бесплодие, использование агонистов ГнРГ) и поздней формы СГЯ (наступление многоплодной беременности). Приведены методы профилактики раннего и позднего СГЯ.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников; факторы риска; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; профилактика.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21(1): 28—31.

Scherbakova L.N., Ivanova N.V., Bugerenko A.E., Panina O.B.

**THE PREVENTION OF DEVELOPMENT OF SYNDROME OF HYPER-STIMULATION OF OVARY IN PROGRAM
OF EXTRA-CORPOREAL FERTILIZATION**

The M.V. Lomonosov Moscow state university, 119192 Moscow, Russia

♦ The article presents results of comparative analysis of procedure of extra-corporeal fertilization in female patients with early (before embryo transfer) and late (after embryo transfer) syndrome of hyper-stimulation of ovary. The common risk factors for early and late syndrome of extra-corporeal fertilization (age less than 32 years, body mass index less than 24.5 kg/m², syndrome of poly-cystic ovary) and specific risk factors for early form (male sterility, application of agonists of gonadotropin-releasing hormone) and late form (onset of multiple pregnancy) of syndrome of extra-corporeal fertilization are established. The techniques of prevention of early and late syndrome of extra-corporeal fertilization are presented.

Keywords: syndrome of extra-corporeal fertilization; risk factor; agonists of gonadotropin-releasing hormone; prevention.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21(1): 28—31. (In Russ.)

В последние три десятилетия активное внедрение в практику лечения бесплодия методов вспомогательных репродуктивных технологий позволило преодолеть практически все известные формы как женского, так и мужского бесплодия. Проведение в рамках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) стимуляции фолликулогенеза у ряда пациенток может создавать условия для развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Купирование симптомов СГЯ тяжелой степени занимает продолжительное время даже при условии грамотно проводимого лечения [1]. В связи с этим одной из наиболее актуальных проблем вспомогательных репродуктивных технологий является профилактика СГЯ.

Единого подхода к методам предупреждения данного осложнения в литературе нет. Проблема профилактики СГЯ связана со сложностью прогнозирования его развития в каждом отдельном цикле ЭКО. СГЯ может возникнуть после введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (экзогенный ХГ) еще до переноса эмбриона в полость матки (ранний СГЯ). Возможно отсроченное появление клинических симптомов данного осложнения (поздний СГЯ). Одним из ключевых звеньев патогенеза позднего СГЯ является выработка эндогенного ХГ при наступлении беременности. К сожалению, в литературе не приводится достаточное количество данных о методах предупреждения раннего и позднего СГЯ, пусковые механизмы возникновения которых безусловны и различны; имеющиеся сведения обобщают лишь незначительное число работ по этой проблеме. В то же время полное представление об этом способствовало бы разработке оптимальных подходов к прогнозированию СГЯ с учетом срока его возникновения и дифференци-

рованному подходу к профилактике раннего и позднего синдрома.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось снижение частоты СГЯ за счет оптимизации ведения пациенток в программе ЭКО.

Материал и методы

Нами был проведен сравнительный анализ процедуры ЭКО у 396 пациенток. Все пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия и сроков возникновения СГЯ.

Выделение раннего и позднего СГЯ проводили согласно критериям, разработанным R.S. Mathur и соавт.: синдром, возникший в первые 9 дней после пункции ооцитов, считали ранним, при более позднем появлении клинических симптомов определяли поздний СГЯ [2]. Степень тяжести СГЯ оценивали по классификации J.G. Schenker, основанной на клинических, лабораторных и ультразвуковых данных. В исследование были включены только пациентки со средней и тяжелой степенью СГЯ.

В 1-ю группу вошли 110 пациенток с ранним СГЯ, во 2-ю — 61 пациентка с поздним СГЯ. Для выявления факторов риска раннего и позднего СГЯ была сформирована контрольная группа из 225 пациенток, у которых процедура ЭКО не осложнилась развитием синдрома.

У обследованных пациенток оценивали возраст и индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), анализировали сроки инфертильности, генез бесплодия, схемы стимуляции овуляции, количество полученных ооцитов.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий в двух выборках был исполь-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток и программы ЭКО

Характеристика пациенток	Группы пациенток (n=396)			Достоверность различий		
	ранний СГЯ (n = 110)	поздний СГЯ (n=61)	без СГЯ (n = 225)	p_1	p_2	p_3
Возраст, годы	30,0±3,8	31,7±4,1	33,5±3,9	НД	< 0,001	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	22,8±3,6	23,1±4,2	25,5±2,4	НД	< 0,001	< 0,001
Мужской фактор	39 (35,5%)	12 (19,7%)	43 (19,1%)	< 0,05	< 0,01	НД
Эндокринный фактор	22 (20,0%)	16 (26,2%)	14 (6,2%)	НД	< 0,001	< 0,01
Схемы с агонистами ГнРГ	95 (86,4%)	42 (68,9%)	171 (76,0%)	< 0,05	< 0,05	НД
Количество ооцитов	30,1±12,0	21,6±9,6	11,2±6,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. p_1 — сравнение группы раннего СГЯ с группой позднего СГЯ; p_2 — сравнение группы раннего СГЯ с контрольной группой; p_3 — сравнение группы позднего СГЯ с контрольной группой; НД — различия недостоверны.

зван критерий Манна—Уитни, для категориальных параметров рассчитывали критерий χ^2 . Для определения оптимального порогового значения (cut-off), при котором наблюдается минимальное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, были построены ROC-кривые. С целью оценки влияния различных факторов на частоту возникновения раннего/позднего СГЯ вычисляли отношение шансов (ОШ). Все вычисления были выполнены с помощью программных пакетов Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0, модуль — "Нейронные сети".

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами были установлены статистически значимые различия в трех группах пациенток по следующим параметрам: возраст, ИМТ, фактор бесплодия, схема стимуляции овуляции, количество ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции (табл. 1).

Пациентки с СГЯ были моложе пациенток контрольной группы (33,5±3,9 года), однако достоверных различий в возрасте больных с ранним (30,0±3,8 года) и поздним (31,7±4,1 года) возникновением синдрома выявлено не было. Сниженная масса тела была характерна для пациенток как с ранним (22,8±3,6 кг/м²), так и с поздним СГЯ (23,1±4,2 кг/м²). ИМТ у обследованных в контрольной группе был в пределах нормативных значений — 25,5±2,4 кг/м².

Показанием к проведению ЭКО у пациенток с ранним СГЯ были трубно-перитонеальный фактор у 39,1%, эндокринный — у 20%, мужской фактор бесплодия — у 35,5% (см. табл. 1). В группе обследованных с поздним СГЯ распределение пациенток по генезу бесплодия было сходным: 47,5, 26,2 и 19,7%; при этом обращает на себя внимание более низкая частота мужского бесплодия по сравнению с группой раннего СГЯ. В контрольной группе ЭКО у подавляющего числа пациенток было проведено по поводу трубно-перитонеального бесплодия (74,7%).

Стимуляцию овуляции осуществляли по "длинному" протоколу с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у достоверно ($p < 0,05$) большего количества пациенток в группе раннего СГЯ (86,4 %) по сравнению с группами позднего СГЯ и без СГЯ (68,9 и 76% соответственно).

Статистически значимые различия были получены в «овариальном ответе» (количество растущих фолликулов в ходе стимуляции овуляции, число полученных ооцитов при трансвагинальной пункции яичников) у пациенток трех изучаемых групп. Достоверно большее количество ооцитов ($p < 0,001$) было получено у

обследованных с ранним СГЯ по сравнению с пациентками с поздним (30,1±12,0 против 21,6±9,6). Кроме того, в обеих группах СГЯ были отмечены значимые различия ($p < 0,001$) в количестве ооцитов по сравнению с контрольной группой (11,2±6,3).

Тот факт, что по ряду параметров (генез бесплодия, схема стимуляции овуляции, яичниковый ответ) были получены достоверные различия между группами раннего и позднего СГЯ, позволил нам предположить, что факторы риска развития СГЯ, возникшего до или

после переноса эмбрионов, различны. В связи с этим было рассчитано ОШ для разных предикторов раннего и позднего СГЯ. Установлено, что у пациенток моложе 32 лет возрастает риск развития как раннего, так и позднего СГЯ (ОШ = 4,11 и 2,12 соответственно). Высокая частота СГЯ в этой возрастной группе с позиций патогенеза объясняется большим фолликулярным резервом у молодых пациенток и, следовательно, значительным ростом количества фолликулов в ответ на введение гонадотропинов. При изучении ИМТ было установлено, что риск развития раннего/позднего СГЯ значительно повышен у пациенток с ИМТ < 24,5 кг/м² (ОШ составляет 7,15 для раннего СГЯ и 5,73 — для позднего синдрома) (табл. 2).

Сопоставить полученные нами результаты с данными литературы достаточно сложно, так как лишь в незначительном количестве работ оценивали отдельно факторы риска развития раннего и позднего СГЯ. Так, E.G. Papanikolaou и соавт. [3] указывают, что возраст больных с ранним и поздним синдромом достоверно меньше, чем у пациенток без СГЯ, однако ИМТ во всех трех группах сравнения одинаков. По данным K.H. Lee и соавт. [4], статистически значимые различия в возрасте и ИМТ между пациентками с ранним и поздним СГЯ отсутствуют, но дизайн исследования не включал контрольную группу.

В качестве потенциального фактора риска нами рассматривалось число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции яичников. Для определения порогового значения числа полученных ооцитов, при котором возрастает риск развития СГЯ, был использован ROC-анализ (рис. 1). Установлено, что при пункции более 18 ооцитов возрастает риск как раннего, так и позднего СГЯ (ОШ составляет 27,71 и 5,99 соответственно). Большинство современных исследователей сходятся во

Таблица 2

Предикторы раннего и позднего СГЯ

Фактор риска	Ранний СГЯ		Поздний СГЯ	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Возраст < 32 лет	4,11	2,42—7,02	2,12	1,14—3,92
ИМТ < 24,5 кг/м ²	7,15	4,11—12,51	5,73	2,94—11,29
Мужское бесплодие	2,33	1,35—4,01	1,04	0,48—2,22
СПКЯ	3,70	1,75—8,19	5,36	2,28—12,62
Схемы с агонистами ГнРГ	2,01	1,13—3,91	0,69	0,35—1,39
Количество ооцитов > 18	27,71	14,3—54,44	5,99	2,08—1,70
Многоплодие	—	—	3,91	1,76—8,73

Примечание. ДИ — доверительный интервал, достоверными ($p < 0,05$) признаются значения, когда нижняя граница ДИ > 1; СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

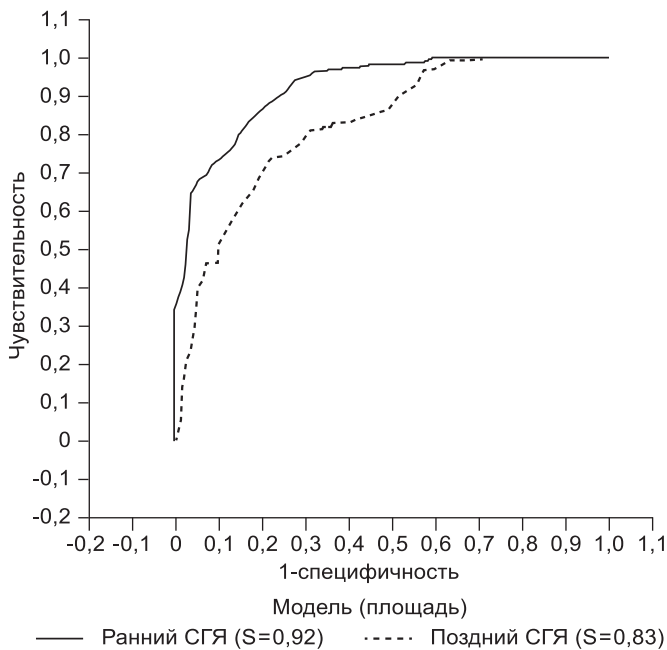


Рис. 1. ROC-кривые определения количества ооцитов для оценки раннего и позднего СГЯ.

мнении о значительном количестве ооцитов у пациенток с СГЯ [5, 6], причем в ряде сообщений указывается на большее число ооцитов при раннем СГЯ по сравнению с поздним синдромом [3, 4].

Полученные данные о высокой вероятности развития СГЯ при пункции более 18 ооцитов свидетельствуют о ведущей роли в генезе данного осложнения гиперреакции яичников на введение стимуляторов овуляции. Наибольшая гиперреактивность яичников наблюдается у пациенток с СПКЯ [7, 8], т.е. СПКЯ является важным фактором риска развития СГЯ (ОШ составляет 3,7 для раннего СГЯ и 5,36 — для позднего). Возникновение раннего СГЯ у данного контингента пациенток, по-видимому, связано с несинхронным созреванием множества фолликулов на фоне повышения уровня эстрадиола [9]. Кроме этого, в ряде работ при СПКЯ показано повышение экспрессии мРНК васкулярного эндотелиального фактора роста в гиперплазированной строме яичника под действием ХГ, что объясняет высокую частоту позднего СГЯ при данной форме бесплодия [10]. Риск раннего СГЯ повышает проведение ЭКО по поводу мужского бесплодия в паре, что объясняется стимуляцией здоровых нормореактивных яичников (ОШ для раннего СГЯ

составляет 2,33). К сожалению, в литературе отсутствуют указания на различия в частоте мужского бесплодия между пациентками с ранним и поздним СГЯ, но, по мнению некоторых авторов, риск СГЯ в целом повышается при проведении процедуры ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) по поводу мужского бесплодия [1].

Ряд авторов считают, что одним из возможных путей снижения частоты СГЯ является применение схем с антагонистами ГнРГ, кратковременное назначение которых способствует сокращению продолжительности стимуляции овуляции и доз вводимых гонадотропинов [11]. С другой стороны, чрезмерная ответная реакция со стороны яичников в процессе введения стимуляторов овуляции более характерна для раннего СГЯ, а, следовательно, уменьшение суммарной дозы введенных гонадотропинов в "коротких" протоколах является предпосылкой для снижения риска только раннего СГЯ. Нами было установлено, что схемы с агонистами ГнРГ повышают риск развития раннего СГЯ (ОШ = 2,01), а использование антагонистов ГнРГ позволяет снизить частоту этого осложнения. Применение агонистов ГнРГ или антагонистов ГнРГ не изменяет риск позднего СГЯ. Мы объясняем отсутствие снижения частоты позднего СГЯ при назначении антагонистов ГнРГ патогенезом данного осложнения, который связан с повышенной концентрацией эндогенного ХГ при наступлении беременности: беременность наступила у всех пациенток с поздним СГЯ. При этом риск позднего СГЯ возрастает при увеличении числа имплантированных эмбрионов (ОШ = 3,91).

Таким образом, проведенный анализ выявил достоверные различия между двумя формами СГЯ в клинической характеристике пациенток, схемах стимуляции овуляции, яичниковом ответе, что в свою очередь доказывает, что ранний и поздний СГЯ — это два разных состояния со схожей клинической картиной.

В генезе раннего СГЯ ведущую роль играет гиперреакция яичников на введение стимуляторов овуляции у молодых пациенток, женщин со сниженной массой тела, с СПКЯ, а также нормореактивность яичников при мужском факторе бесплодия (рис. 2). Профилактика раннего СГЯ должна быть направлена на предупреждение чрезмерного "овариального ответа" (снижение дозы вводимых гонадотропинов, стимуляция овуляции с антагонистами ГнРГ, замена триггера овуляции на агонисты ГнРГ, применение программ — *in vitro* maturation (IVM) of oocyte. Возникновение тяжелых форм позднего СГЯ тесно ассоциировано с продукцией эндогенного

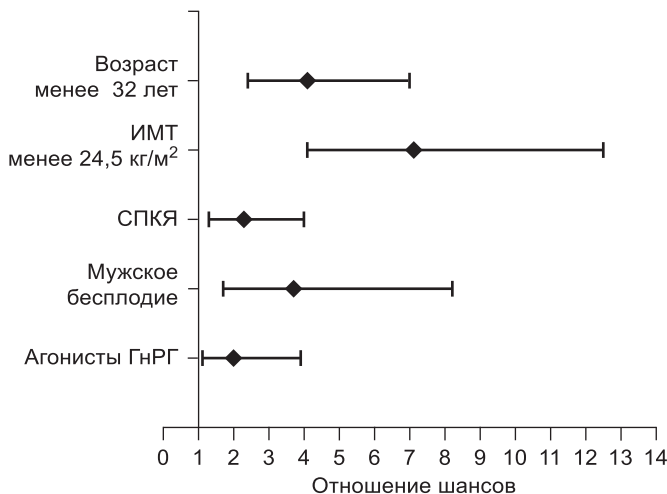


Рис. 2. Отношение шансов развития раннего СГЯ при наличии различных факторов риска.

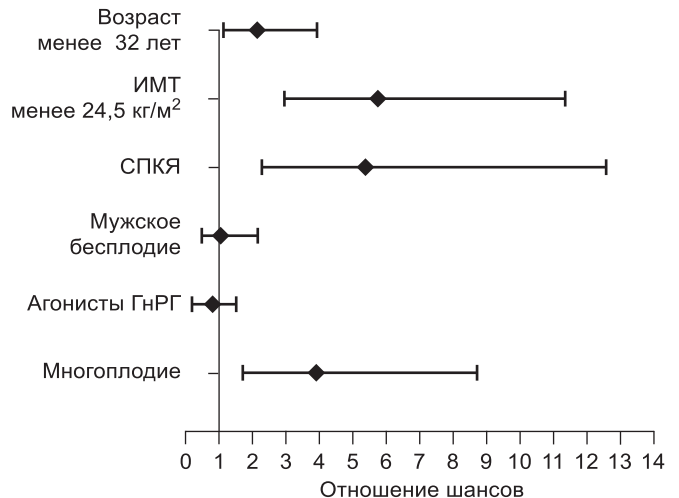


Рис. 3. Отношение шансов развития позднего СГЯ при наличии различных факторов риска.

ХГ на фоне наступившей беременности, причем максимальные концентрации этого гормона наблюдаются при многоплодной беременности (рис. 3). В связи с этим с целью предупреждения позднего синдрома молодым пациенткам со сниженной массой тела при первой попытке ЭКО рекомендуется производить перенос единственного эмбриона. Кроме того, ключевым методом профилактики позднего СГЯ является отказ от переноса нативных эмбрионов у пациенток с чрезмерным "оварийным ответом", особенно на фоне развившегося раннего СГЯ, который связан с низкой частотой наступления беременности и высокими репродуктивными потерями в I триместре беременности [12].

Таким образом, дифференцированный подход к формированию групп риска в отношении развития раннего и позднего СГЯ является основой для профилактических мероприятий. При адекватном индивидуальном подходе к выбору схем стимуляции овуляции, количества переносимых эмбрионов и своевременном принятии решения об отказе от переноса нативных эмбрионов возможно предупреждение развития тяжелых форм как раннего, так и позднего СГЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линде В.А., Добровольский М.С., Иванов А.В. *Синдром гиперстимуляции яичников*. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2007.
2. Mathur R.S., Akande A.V., Keay S.D., Hunt L.P., Jenkins J.M. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 901-7.
3. Papanikolaou E., Tournaye H., Verpoest W., Camus M., Vernaev V., Van Steirteghem A. et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 636-41.
4. Lee K.H., Kim S.H., Jee B.C., Kim Y.J., Suh C.S., Kim K.C. et al. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 2274-80.
5. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Up.* 2002; 8: 559-77.
6. Papanikolaou E.G., Pozzobon C., Kolibianakis E.M., Camus M., Tournaye H., Fatemi H.M. et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist *in vitro* fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 112-20.
7. Новицкая Н.А., Курбатская О.Н., Краснополянская К.В., Панина О.Б. Синдром гиперстимуляции яичников: течение и исходы беременности. *Вестник РГМУ*. 2006; 5: 21-7.
8. Esinler I., Bayar U., Bozdag G., Yerali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 932-7.
9. Корнеева И.Е., Иванова А.Е., Баркалина Н.В. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2004; 1: 43-50.

10. Artini P.G., Ruggiero M., Parisen Toldin M.R., Monteleone P., Monti M., Cela V. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum. Fertil.* 2009; 12: 40-4.
11. Ragni G., Vegetti W., Riccaboni A., Engl B., Brigante C., Crosignani P.G. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2421-5.
12. Щербаклова Л.Н., Панина О.Б., Лебедева Е.Г. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 1: 29-34.

REFERENCES

1. Linde V.A., Dobrovolskiy M.S., Ivanov A.V. *Ovarian hyperstimulation syndrome* [Синдром гиперстимуляции яичников]. SPb.: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2007. (in Russian)
2. Mathur R.S., Akande A.V., Keay S.D., Hunt L.P., Jenkins J.M. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 901-7.
3. Papanikolaou E., Tournaye H., Verpoest W., Camus M., Vernaev V., Van Steirteghem A. et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 636-41.
4. Lee K.H., Kim S.H., Jee B.C., Kim Y.J., Suh C.S., Kim K.C. et al. Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 2274-80.
5. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Up.* 2002; 8: 559-77.
6. Papanikolaou E.G., Pozzobon C., Kolibianakis E.M., Camus M., Tournaye H., Fatemi H.M. et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist *in vitro* fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 112-20.
7. Novitskaya N.A., Kurbat'skaya O.N., Krasnopol'skaya K.V., Panina O.B. Ovarian hyperstimulation syndrome: pregnancy outcome. *Vestnik RGMU*. 2006; 5: 21-7. (in Russian)
8. Esinler I., Bayar U., Bozdag G., Yerali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 932-7.
9. Korneeva I.E., Ivanova A.E., Barkalina N.V. Ovarian hyperstimulation syndrome: prevention, diagnosis and treatment (review). *Problemy reproduktivnoy*. 2004; 1: 43-50. (in Russian)
10. Artini P.G., Ruggiero M., Parisen Toldin M.R., Monteleone P., Monti M., Cela V. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum. Fertil.* 2009; 12: 40-4.
11. Ragni G., Vegetti W., Riccaboni A., Engl B., Brigante C., Crosignani P.G. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2421-5.
12. Shcherbakova L.N., Panina O.B., Lebedeva E.G. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010; 1: 29-34. (in Russian)

Поступила 20.02.14
Received 20.02.14