

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2007 Е.В. Сафронова, Л.И. Кудрявцева, Е.А. Пастухова¹

Представлен ретроспективный анализ 127 циклов ЭКО, ИКСИ, в которых для профилактики СГЯ использовался coasting. Проведена оценка влияния coasting на частоту наступления беременности, а так же длительности coasting на результативность циклов ЭКО, ИКСИ. Доказана эффективность coasting для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) тяжелой степени.

Синдром гиперстимуляции яичников — это ятрогенное состояние, в основе которого лежит нейрофизиологический ответ яичников на экзогенное введение стимуляторов овуляции.

СГЯ тяжелой степени по данным литературы встречается в 0,5–2% случаев на стимуляцию овуляции.

Определение факторов риска помогает снизить частоту возникновения синдрома гиперстимуляции средней и тяжелой степени. К факторам риска относятся:

- Молодой возраст;
- Низкая масса тела;
- СПКЯ;
- Высокие дозы гонадотропинов;
- Высокие абсолютные значения или нарастание показателей эстрадиола;
- Эпизоды СГЯ в анамнезе;
- Более 10 растущих фолликулов в одном яичнике.

На сегодняшний день существуют различные методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников:

- 1) Отмена цикла.
- 2) Отказ от введения ХГЧ с последующей контрацепцией в данном цикле.
- 3) Низкодозный протокол СО с ЧМГ протокол при ПКЯ, при других факторов группы риска.
- 4) Переход на ЭКО в случае возникновения факторов риска при стимуляции моноовуляции.
- 5) Применение лапароскопии перед СО.
- 6) Использование агонистов ГРГ в качестве триггера овуляции.
- 7) Ранняя аспирация фолликулов из одного яичника.

¹Сафронова Елена Валентиновна, Кудрявцева Людмила Ивановна, Пастухова Елена Александровна, клиника репродуктивного здоровья ЭКО, 443030, г. Самара, пр. К. Маркса, 6.

- 8) Внутривенное введение раствора альбумина в день пункции.
- 9) Внутривенное введение раствора гидроксиэтилкрахмала.
- 10) Криопрезервация всех эмбрионов.
- 11) Отказ от назначения препаратов ХГЧ в посттрансферном периоде в пользу препаратов прогестерона.
- 12) Coasting.

Одним из методов профилактики СГЯ является coasting, который на сегодняшний день, по данным литературы, является высокоэффективным способом предотвращения развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени.

Coasting — метод профилактики СГЯ, который заключается в отмене введения экзогенных гонадотропинов и ХГЧ до снижения уровня эстрадиола ниже критического [7, 13, 18, 19].

Преимущества coasting:

- 1) Цикл не отменяется.
- 2) Позволяет переносить свежие эмбрионы.
- 3) Не требует выполнения каких-либо процедур или дополнительного лечения.
- 4) Экономическая целесообразность.

По данным литературы частота клинических беременностей в циклах с применением коастинга составляет от 24 до 35%.

В литературе не существует строгих однозначных критериев начала и продолжительности coasting. Уровень эстрадиола и размеры лидирующего фолликула, при которых можно начинать coasting варьируют в разных источниках от 3000 до 6000 пг/мл и от 16 до 18 мм соответственно. Продолжительность coasting, встречающаяся в литературе, составляет от 1 до 11 дней. Принято считать, что coasting следует начинать при уровне эстрадиола не ниже 3000 пг/мл, т.е. общепринятом уровне, при котором имеется риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Уровень эстрадиола может повышаться в различные дни у разных пациентов, кроме того, известно, что фолликулы, которые достигли критического размера, продолжают свой рост в течение определенного времени. Следовательно, отмену гонадотропинов можно проводить ранее, до того, как лидирующий фолликул достигнет $d=18$ мм (критерий назначения триггера овуляции). В одном из исследований провели оценку эффективности ранней отмены гонадотропинов при диаметре лидирующего фолликула 15 мм и наличии более 10 фолликулов в одном яичнике, уровне эстрадиола от 1500 до 3000 пг/мл в течение 3 дней. Частота оплодотворения и дробления составила 73,9 и 87,5% соответственно — это нормальные показатели, наблюдаемые в обычных циклах. Частота клинической беременности составила 45,1%, что соответствует общим результатам ЭКО, ИКСИ [11].

Из литературного анализа следуют критерии проведения coasting:

- уровень эстрадиола от 2500–3000 пг/мл [1, 7, 8, 13, 18, 19];
- диаметр лидирующего фолликула 15–18 мм [11, 18];
- продолжительность coasting должна быть не более 4 дней (coasting \geq 4 дней снижает частоту наступления беременности, не снижая качества ооцитов [20]. Этот факт указывает на возможный повреждающий эффект на рецептивность эндометрия);
- введение ХГЧ должно проводиться при падении концентрации эстрадиола ниже 2500–3000 пг/мл [1, 7, 8, 18, 19].

1. Цель работы

Снизить частоту развития синдрома гиперстимуляции яичников и повысить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения за счет включения в комплекс профилактических мероприятий *coasting*.

2. Методика исследования

Была проведена ретроспективная оценка 127 циклов ЭКО, ИКСИ, проведенных с января 2001 по август 2005 г, в которых для профилактики СГЯ использовался *coasting*.

Были сформированы 3 группы:

- 1) Метод выбора для профилактики СГЯ *coasting*.
- 2) Метод выбора для профилактики СГЯ в/в введение 500 мл 6% р-ра гидроксисэтилкрахмала (Стабизол. Berlin-Chemie).
- 3) Комплекс мер: *coasting* + в/в введение 500 мл 6% р-ра гидроксисэтилкрахмала (Стабизол. Berlin-Chemie).

Группы были сопоставимы по возрасту, причинам и длительности бесплодия, лекарственной нагрузке, продолжительности стимуляции.

Контролируемая овариальная гиперстимуляция проводилась по длинному протоколу с использованием агонистов ГРГ (Декапентил "Ferring", Германия, Диферелин "Beaufour-Ipsen") 0.1 мг ежедневно. Для стимуляции овуляции использовались препараты ЧМГ (Меногон, Менопур "Ferring", Германия) и рекомбинантного ФСГ (Пурегон "Organon", Голландия). Доза препарата подбиралась индивидуально исходя из возраста пациентки, массы тела, гормонального фона, строения фолликулярного аппарата яичников по УЗИ. При достижении как минимум тремя фолликулами диаметра 18 мм назначался ХГЧ 10000 ЕД (Прегнил "Organon", Голландия). При проведении *coasting* ХГЧ назначался при снижении концентрации эстрадиола ниже критического уровня. Пункция фолликулов проводилась через 36 часов после инъекции. Перенос эмбрионов производился на 3–5 сутки.

В день начала *coasting* всем пациентам определяли концентрацию эстрадиола и проводили контроль концентрации эстрадиола в течение всего периода *coasting*.

3. Результаты исследования и их обсуждение

Самая высокая частота наступления беременности (ЧНБ) в группе с сочетанными мерами профилактики, составила 44% (табл. 1), в данной группе у 2 пациенток развился СГЯ средней степени (8%) (табл. 1). В группе со стабизолом ЧНБ составила 21,4%, частота СГЯ 12,5% (у 5 пациенток — СГЯ средней степени, у 2 — СГЯ тяжелой степени) (табл. 1). В группе с изолированным *coasting* ЧНБ составила 19,5%, у одной пациентки развился СГЯ средней степени (2,2%) (табл. 1).

Пациенты группы с изолированным *coasting* были сформированы в подгруппы.

- 1) Длительность *coasting* 1 день.
- 2) Длительность *coasting* 2 дня.
- 3) Длительность *coasting* 3 дня.

Таблица

ЧНБ и % СГЯ в различных группах сравнения.

Параметры	Coasting	Стабизол	Coasting+ Стабизол
Кол-во	46	56	25
Ср. возраст	29.7	29.5	29.5
Кол-во фолликулов	20.9	19.8	26.4
Е2 (пмоль/л)	15617	14180	18293
Диаметр фолликула (мм)	18.1	*	17.9
% беременностей	19.5	21.4	44
% СГЯ	2.2 (1 средней степени)	12.5 (5 средней степени + 2 тяжелой степени)	8 (2 средней степени)

Учитывая данные литературы, которые говорят о снижении частоты наступления беременности при длительности coasting более 4 дней, было принято решение о проведении coasting не более 3 дней, при условии использования дополнительных методов профилактики.

Были получены следующие результаты.

С увеличением продолжительности coasting до 3 дней, показатель ЧНБ не уменьшается. Напротив, наибольшая частота наступления беременности в группе с продолжительностью coasting в течение 3 дней. В данной группе не было ни одного случая СГЯ (табл. 2).

Таблица

ЧНБ и % СГЯ в различных группах сравнения.

Параметры	1 день	2 дня	3 дня
Кол-во	20	19	7
Ср. возраст	30.1	29.5	29.5
Кол-во фолликулов	17.6	19.8	26.4
Е2 (пмоль/л)	14617	17180	18293
Диаметр фолликула (мм)	19.1	18.2	17.9
% беременностей	10	26.3	28.57
% СГЯ	5 (1 средней степени)	5.3 (1 средней степени)	0

Из данного исследования следует, что coasting может эффективно использо-

ваться для профилактики СГЯ. Данный метод профилактики позволяет закончить программу переносом эмбрионов и одновременно снизить риск развития СГЯ. Coasting является экономически выгодным, т.к. пациентка может себе позволить не прекращать лечебный цикл, вследствие риска развития тяжелых осложнений, а закончить его переносом эмбрионов, с определенной долей вероятности наступления беременности, при этом, не расходуя материальные средства на дополнительные меры профилактики и лечение СГЯ.

После проведенного исследования был сделан вывод о том, coasting снижает риск развития СГЯ тяжелой степени тяжести. В нашей практике у пациентов, которым проводился coasting, не было ни одного случая СГЯ тяжелой степени. При этом coasting продолжительностью не более 3 дней не влияет на ЧНБ.

Несмотря на преимущества coasting, сочетанная профилактика по нашим данным является наиболее эффективной.

Результаты данного исследования позволяют думать о том, что coasting, как эффективный метод профилактики СГЯ тяжелой степени, может широко использоваться в репродуктивной практике.

Литература

- [1] Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified "coasting" strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients / T. Al-Shawaf [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – V. 16. – P. 24–30.
- [2] The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotrophin-releasing hormone analogue with elective cryopreservation of all pre-embryos / N.N. Amso [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – V. 53. – P. 1087–1090.
- [3] Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified "coasting" strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients / T. Al-Shawaf [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – V. 16. – P. 24–30.
- [4] The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotrophin-releasing hormone analogue with elective cryopreservation of all pre-embryos / N.N. Amso [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – V. 53. – P. 1087–1090.
- [5] Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups / R.H. Asch [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – V. 10. – P. 1395–1399.
- [6] The use of intravenous albumin in patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome / R. Asch [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – V. 8. – P. 1015–1020.
- [7] Withholding gonadotrophin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / C.A. Benavida [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – V. 67. – P. 724–727.
- [8] Dhont, M. Prevention of severe ovarian hyperstimulation by coasting / M. Dhont, F. Van der Straeten, P. De Sutter // Fertil. Steril. – 2005. – V. 70. – P. 847–850.
- [9] Egbase, P.E. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study / P.E. Egbase, M. Al Sharhan, J.G. Grudzinskas // Hum. Reprod. – V. 14. – P. 1421–1425.

- [10] Serum estradiol and progesterone concentrations during prolonged coasting in 15 women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation for assisted reproductive treatment / P.E.Egbase [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – IS. – P. 2082–2086.
- [11] Egbase, P.E. "Early coasting" in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome / P.E.Egbase, M.Al Sharhan, J.G.Grudzinskas // Hum. Reprod. – 2002. – V. 17. – P. 1212–1216.
- [12] Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization / A.Enskog [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – V. 71. – P. 808–814.
- [13] Fluker, M.R. Withholding gonadotrophin ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles / M.R.Fluker, W.M.Hooper, A.A.Yuzpe // Fertil. Steril. – 2003. – V. 71. – P. 294–301.
- [14] Oocyte and embryo quality after coasting: the experience from oocyte donation / V.Isaza [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – V. 17. – P. 1777–1782.
- [15] Does withholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? / C.Lee [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – V. 13. – P. 1157–1158.
- [16] Rescue of menotrophin cycles prone to develop ovarian hyperstimulation / J.Rabinovici [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – V. 94. – P. 1098–1102.
- [17] Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotrophin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / G.Sher [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 81. – P. 1009–1011.
- [18] "Prolonged coasting": an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization / G.Sher [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – V. 10. – P. 3107–3109.
- [19] "Coasting" does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients / D.V.Tortoriello [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – V. 69. – P. 454–460.
- [20] The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles / U.Ulug [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – V. 17. – P. 310–313.
- [21] Urman, B. Management of overstimulated gonadotrphin cycles with a controlled drift period / B.Urman, S.M.Pride, B.Ho Yuen // Hum. Reprod. – 2002. – V. 7. – P. 213–217.
- [22] High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by "prolonged coasting" of very hyperstimulated patients: a multicentre study / U.Waldenstrom [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – V. 14. – P. 294–297.

Поступила в редакцию 26/XII/2006;
в окончательном варианте — 26/XII/2006.

**PREVENTION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION
SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE
TECHNOLOGY**

© 2007 E.V. Safronova, L.I. Kudrjavceva, E.A. Pastuhova²

This paper is a retrospective study of 127 patients with ovarian stimulation and were coasted due to their high risk of developing OHSS, and evaluated the impact of the duration of coasting on In Vitro Fertilization, ICSI cycle outcome. Coasting may be effective in decreasing the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

Paper received 26/*XII*/2006.

Paper accepted 26/*XII*/2006.

²Safronova Elena Valentinovna, Kudrjavceva Ludmila Ivanovna, Pastuhova Elena Alexandrovna, Clinic of Reproduction Medicine, Samara, 443030, Russia.