

Н.Г. Грищенко, д.м.н., профессор, В.Ю. Парашук, к.м.н., Харьковський національний медичний університет

Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников

Начало XXI века характеризуется стремительным развитием различных технологий, в том числе медицинских. В настоящее время даже самые упорные скептики признают, что современный арсенал средств для преодоления бесплодия нельзя представить без вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно данным литературы в 2008 году количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) среди 32 европейских стран составляло более чем 450 тыс.

По данным Украинской ассоциации репродуктивной медицины, в нашей стране в 2007 г. было начато 7785 циклов, а в 2008 г. — 10 982 цикла.

В свою очередь появление новых методов, фармакологических средств и инвазивных вмешательств приводит к формированию специфических осложнений, которые ранее не встречались в клинике. Одним из таких проблемных состояний, непосредственно связанных с контролируемой стимуляцией яичников в рамках ВРТ, является синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ).

СГСЯ — ятрогенное, а следовательно, предотвратимое состояние, в основе которого лежит ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов фолликулогенеза, превышающий физиологические рамки.

Основные составляющие синдрома:

- увеличение яичников;
- абдоминальный дискомфорт, тошнота, рвота;
- асцит;
- выпот в плевральной полости, диспноэ;
- почечная недостаточность;
- гемоконцентрация;
- гиперкоагуляция.

Впервые данный синдром был описан в 1943 г. как syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaries, а первый летальный исход зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности.

Согласно данным литературы частота возникновения тяжелых форм СГСЯ колеблется в пределах 2-3% от циклов стимуляции яичников и зависит от использованного протокола.

Приблизительно 2% пациенток в циклах ВРТ нуждаются в госпитализации по поводу СГСЯ, а 3 из 100 тыс. пациенток умирают. Следует учитывать тот факт, что практически все эти пациентки — молодые и соматически здоровые женщины, которые обратились в клинику лечения бесплодия с единственной целью — иметь ребенка. Зачастую они не имеют гинекологических заболеваний, и бесплодие обусловлено мужским фактором. В результате врачебных действий эта категория пациенток при развитии тяжелых форм СГСЯ нуждается в лечении в условиях отделения интенсивной терапии, а их здоровье и жизнь подвергаются ощутимому риску.

Эти данные вызывают обеспокоенность по причине не только роста количества циклов в мире, но и отсутствия полного понимания патофизиологии СГСЯ, что значительно затрудняет проведение эффективных лечебных мероприятий.

Тем не менее несмотря на неопределенность в вопросах этиопатогенеза, исследователи имеют единое мнение относительно роли двух ключевых факторов, приводящих к развитию СГСЯ. Первый из них — хорионический гонадотропин (ХГ), который

является триггером развития этого осложнения. Второй — эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), секреция которого нарастает под влиянием экзогенного (первичный СГСЯ) либо эндогенного (вторичный СГСЯ) ХГ, что обуславливает катастрофическую сосудистую проницаемость и выход жидкости за пределы сосудистого русла.

Кроме того, предполагается, что факторами, участвующими в развитии СГСЯ, являются эстрадиол, ренин-ангиотензиновая система яичников, кинин-калликреиновая система яичников, простагландины, инсулин, фактор Виллебранда, цитокины, молекулы адгезии эндотелия, гистамины, эндотелин-1.

Перечисленные особенности этиопатогенеза и ожидаемые сложности в процессе лечения СГСЯ ориентируют практического врача на профилактически-прогностические подходы.

Предложено несколько классификаций данного осложнения. В зависимости от времени возникновения выделяют первичный СГСЯ, который коррелирует с ответом яичников на стимуляцию и возникает на протяжении 9 дней после введения ХГ и получения ооцитов, и вторичный СГСЯ, развивающийся спустя 10 дней после получения ооцитов и связанный с продукцией ХГ имплантировавшимися эмбрионом либо поддержкой лютеиновой фазы с использованием ХГ.

Клинические классификации базируются на оценке выраженности основных клинических симптомов и степени отклонения лабораторных показателей, характерных для СГСЯ.

Легкий СГСЯ достаточно часто встречается в стимулированных циклах. Для этой степени тяжести характерны боль внизу живота, незначительная прибавка веса, тошнота, рвота, иногда диарея. Традиционно считается, что размеры яичников коррелируют со степенью тяжести СГСЯ. Надо отметить, что размер яичников после аспирации содержимого фолликулов может быть относительно небольшим и не соответствовать степени тяжести.

СГСЯ средней тяжести характеризуется нарастанием гидроперитонеума, явлениями гемоконцентрации, появлением лейкоцитоза и более существенной выраженностью других симптомов, описанных для легкой степени.

Тяжелый синдром гиперстимуляции сопровождается нарастанием гидроперитонеума, наряду с которым усиливается и дискомфорт, больная занимает вынужденное положение сидя, возможно формирование гидроторакса, гидроторакса. Пропорционально увеличивающейся гемоконцентрации нарастают явления гиперкоагуляции, лейкоцитоз, появляются признаки почечной недостаточности.

Осложнениями СГСЯ, угрожающими жизни, являются почечно-печеночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, геморрагические (кровотечение из увеличенного яичника после трансвагинальной пункции, апоплексия яичника) и тромбозомболические осложнения.

СГСЯ легкой степени тяжести курбелен в амбулаторных условиях — при условии налаженного постоянного контакта между врачом и пациенткой. Нарастание симптомов, появление признаков средней степени тяжести в зависимости от выраженности изменений предполагают перевод пациентки в режим дневного стационара либо ежедневного посещения клиники с целью мониторинга основных клинико-лабораторных маркеров степени тяжести СГСЯ. Средняя степень тяжести с первоначальными признаками нарушения функции печени, почек, выраженной гиперкоагуляцией, отрицательной динамикой остальных симптомов является показанием к госпитализации.

При тяжелом СГСЯ показана госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Следует учитывать, что на сегодня, к сожалению, не существует терапевтического средства, использование которого смогло бы прервать каскад патологических реакций, возникающих при СГСЯ. Не следует забывать, что пациентка с СГСЯ стремится к беременности или беременна (при вторичном СГСЯ), что в определенной степени ограничивает выбор терапевтических средств. С другой стороны, проявления полиорганного нарушения, сопровождающих тяжелый СГСЯ на фоне ранних сроков беременности, имеют негативные последствия для дальнейшего ее течения.

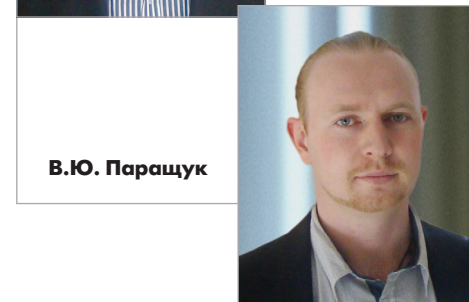
Совершенно очевидным является один из основных постулатов медицины, гласящий, что профилактика существенно лучше, чем лечение. В случае с СГСЯ это утверждение особенно актуально, так как ранее уже подчеркивался тот факт, что данное осложнение является абсолютно ятрогенным. Поэтому стратегия по предотвращению СГСЯ должна начинаться с прогнозирования.

Можно выделить первичные и вторичные факторы риска развития СГСЯ. К первичным относят высокий уровень антимюллерова гормона (АМГ) — более 3,36 нг/мл, который позволяет прогнозировать риск развития СГСЯ с 90,5% чувствительностью и 80% специфичностью. Отличительной чертой этого показателя в сравнении с другими гормональными предикторами является отсутствие зависимости от дня цикла.

Определение количества антральных фолликулов в яичниках на старте стимуляции является чрезвычайно важным, простым и не затратным методом, который широко используется репродуктологами. По мнению авторов,



Н.Г. Грищенко



В.Ю. Парашук

наличие более 14 антральных фолликулов является пограничным для прогнозирования СГСЯ.

Также к предикторам развития этого осложнения можно отнести тяжелый СГСЯ в анамнезе. Наличие классических симптомов, характерных для синдрома поликистозных яичников, также позволяет прогнозировать чрезмерный ответ яичников на стимуляцию.

Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), являясь одним из общепринятых маркеров овариального резерва, не имеет высокой прогностической ценности в плане развития СГСЯ.

К вторичным факторам риска СГСЯ относят чрезмерный ответ на стимуляцию (количество фолликулов размером 10-11 мм на момент назначения ХГ более 14-20, по данным разных авторов), высокую концентрацию эстрадиола (>5000 пг/мл) либо темпы ее увеличения.

Значительно меньшее практическое значение в настоящее время имеют уровень VEGF в плазме крови и фолликулярной жидкости, высокая концентрация ингибина В в плазме крови на пятый день стимуляции гонадотропинами и за три дня до получения ооцитов. Для прогнозирования развития СГСЯ на момент переноса эмбрионов могут быть использованы такие критерии, как уровень сыровоточного ХГ и уровень VEGF в сыворотке крови.

Отдельно следует упомянуть, что многоплодная беременность является фактором риска развития тяжелого СГСЯ, что следует учитывать при принятии решения о количестве эмбрионов для переноса в полость матки.

Профилактику СГСЯ условно можно разделить на первичную и вторичную. К первичной профилактике относят персонализацию протокола контролируемой стимуляции яичников и его индивидуальную адаптацию на основании результатов анализа первичных факторов риска с разделением пациенток на «плохих», «нормальных» и «хороших» ответчиц.

В рамках первичной профилактики используется индивидуализация стартовой дозы ФСГ и «мягкая» стимуляция. Следует отметить, что снижение дозы ФСГ до 150 МЕ/сут не оказывает негативного влияния на частоту

наступления беременности. При этом уменьшение дозы приводит к меньшему рекрутированию фолликулов и, следовательно, снижению риска СГСЯ.

С той же целью может быть использована стратегия «мягкой» стимуляции, которая заключается в назначении препаратов ФСГ в среднюю или позднюю фолликулярную фазу (с пятого дня цикла) в сочетании с антагонистами ГнРГ при достижении фолликулом 14 мм. Начало терапии препаратами ФСГ на пятый день позволяет уменьшить когортку фолликулов, вовлеченных в рост, тем самым снижая риск гиперстимуляции.

Отдельной строкой в профилактике СГСЯ значится использование антагонистов ГнРГ при контролируемой стимуляции яичников, о преимуществах которых убедительно свидетельствуют результаты последнего метаанализа. Так, они позволяют уменьшить длительность стимуляции и избежать нежелательных антиэстрогенных эффектов агонистов ГнРГ. При этом использование протоколов с антагонистами ГнРГ и «длинного» протокола с агонистами ГнРГ дает одинаковый показатель частоты рождения живого ребенка при существенно более низком риске развития СГСЯ.

В арсенале средств первичной профилактики СГСЯ перспективным также является использование методики *in vitro* maturation (IVM). При IVM не применяются препараты для стимуляции фолликулогенеза. Суть метода заключается в том, что в природном менструальном цикле из фолликулов извлекаются незрелые яйцеклетки. Процесс их созревания происходит в специальных культуральных условиях. После того как яйцеклетки достигнут зрелости, их оплодотворяют и культивируют (происходит развитие эмбриона), как при традиционном ЭКО-ICSI. Однако существенным недостатком данного метода является асинхронность созревания эндометрия и яйцеклетки, что приводит к критическому снижению частоты наступления беременности при его использовании. Возможно, стратегия криоконсервирования эмбрионов с переносом их в последующих естественных циклах либо с подготовкой эндометрия эстрогенами позволит решить эту проблему.

Описаны попытки применения инсουλিনсенситизирующих агентов (метформина) для профилактики СГСЯ. Результаты метаанализа, проведенного

в 2006 году, позволяют заключить, что эффект от назначения указанных препаратов недостаточен для надежной профилактики СГСЯ.

Меры вторичной профилактики используют уже при выявлении чрезмерного ответа в процессе контролируемой гиперстимуляции яичников. К ним относят:

- coasting (прекращение введения ФСГ и отложенное введение ХГ);
- снижение триггерной дозы ХГ;
- использование рекомбинантного ХГ;
- применение агонистов ГнРГ в качестве триггера;
- отмена цикла ВРТ;
- криоконсервирование и отмена переноса эмбрионов;
- перенос одного эмбриона.

Coasting — это самый распространенный метод вторичной профилактики СГСЯ, суть которого состоит в отложенном введении ХГ и экзогенных гонадотропинов до снижения уровня эстрадиола ниже критического (5000 пг/мл). Однако данный метод применим лишь при использовании протоколов с агонистами ГнРГ. В протоколах с антагонистами ГнРГ он приводит к значительному снижению эффективности вследствие асинхронного созревания яйцеклетки и эндометрия.

Снижение дозы ХГ. По данным разных авторов, эффективная сниженная доза ХГ может колебаться от 5000 до 2500 МЕ. На сегодняшний день существуют достоверные данные о том, что снижение дозы ХГ до 5000 МЕ не уменьшает эффективности экстракорпорального оплодотворения в циклах как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ. В то же время существует мнение, что данная стратегия не может обеспечить надежную профилактику, несмотря на снижение частоты развития тяжелого СГСЯ, и может быть причиной увеличения частоты отмены циклов.

Есть сообщения о том, что рекомбинантный ХГ обладает лучшей биологической стабильностью и более высокой биоактивностью. Следовательно, его дозировка может быть меньше и точнее, что уменьшает риск СГСЯ и дискомфорт от стимуляции. Рекомбинантный ХГ назначают в дозе 250 мкг, что по активности соответствует стандартной дозировке в 6,5 тыс. МЕ.

Вышеперечисленные преимущества рекомбинантного ХГ присущи и рекомбинантному лютеинизирующему

гормону (ЛГ). Однако последний имеет сравнительно короткий период полужизни, что требует введения очень высоких и/или многократных доз для достижения 48-часового или хотя бы 24-часового периода активности ЛГ, что усугубляется высокой стоимостью препарата.

Принципиальная возможность применения агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции известна давно. Идеология использования этого вида индукции финального дозревания ооцитов базируется на том, что введение агонистов ГнРГ (исключительно в циклах с антагонистами ГнРГ либо в естественном цикле) приводит к кратковременному увеличению секреции эндогенного ЛГ и ФСГ за счет хорошо известного эффекта «вспышки», абсолютно достаточного для созревания ооцитов, но не превышающего порог развития СГСЯ. Однако отмечены низкие уровни стероидов в лютеиновую фазу по сравнению с таковыми при назначении ХГ, что приводит к критическому уменьшению частоты наступления беременности. Таким образом, основной проблемой при применении агонистов ГнРГ является недостаточность лютеиновой фазы, что подтверждается данными разных исследователей (16-42% циклов характеризуются недостаточностью и укорочением лютеиновой фазы). По этой причине данный вид триггера не может быть рекомендован для широкого использования в «свежих» циклах ЭКО. Но этот способ может быть с успехом применен при стимуляции доноров, а также в комбинации с криоконсервированием ооцитов/эмбрионов. Методы «спасения» лютеиновой фазы находятся в стадии разработки и являются весьма перспективными, так как при использовании агонистов ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов риск развития первичного СГСЯ сводится к нулю. Следует подчеркнуть, что при наступлении беременности в данном случае риск развития вторичного СГСЯ остается высоким.

К методам вторичной профилактики СГСЯ следует также отнести отказ от использования ХГ для поддержки лютеиновой фазы, так как его применение ассоциируется с более высоким риском развития данного осложнения и не дает никаких преимуществ по сравнению с поддержкой препаратами прогестерона.

Что касается отмены переноса эмбрионов, то такая тактика, несомненно, является наиболее эффективной в группе риска развития СГСЯ. Внедрение тактики отложенного переноса (замораживание эмбрионов с переносом в одном из последующих циклов) позволяет полностью решить проблему СГСЯ. Это касается как первичного, так и вторичного СГСЯ, поскольку в цикле контролируемой стимуляции яичников беременность не наступает. Препятствием для широкого внедрения подобного подхода является психологический дискомфорт пациентки от отложенного переноса и недостаточная эффективность криоциклов при небольшом опыте их применения.

Целесообразность переноса одного эмбриона для вторичной профилактики очевидна, поскольку доказано, что

многоплодная беременность является фактором риска развития позднего СГСЯ.

Говоря о методах вторичной профилактики, не следует также забывать о менее эффективных, но все же доказавших свое право на существование подходах. К ним следует отнести применение агонистов дофамина, в частности каберголина, который назначают с момента применения ХГ на протяжении 8 дней, глюкокортикоидов и препаратов гидроксипрохлорида.

Существуют также методы профилактики, о которых следует упомянуть исключительно с ознакомительной целью и которые не могут быть рекомендованы для широкого применения. К ним относятся аспирация содержимого фолликулов через 12 ч, а затем + 24 ч (через 36 ч) после введения ХГ, аспирация клеток гранулезы из фолликулов одного из двух яичников до введения ХГ. Имеются единичные сообщения об использовании ингибиторов ароматазы для профилактики СГСЯ.

Суммируя вышеизложенные подходы к профилактике СГСЯ в клинике ВРТ, возможный алгоритм предотвращения данного осложнения может быть схематически представлен следующим образом (рис.; разработан на основании алгоритма, представленного Papnikolaou et al., 2011).

Заключение

СГСЯ — ятрогенное осложнение, встречающееся исключительно при контролируемой стимуляции яичников. Растущее количество циклов ВРТ, высокая частота возникновения СГСЯ, степень дискомфорта для пациентки, риск развития осложнений, угрожающих жизни, делают проблему СГСЯ чрезвычайно актуальной. В настоящее время существует целый ряд мер, позволяющих выявлять пациенток высокого риска и проводить в этой группе профилактику развития СГСЯ. Наиболее эффективные стратегии предъявляют высокие требования к оснащению и квалификации персонала клиники ВРТ. Они не всегда легко принимаются пациентами, так как предполагают отсроченный перенос криоконсервированных эмбрионов, что ассоциируется с несколько более низкой частотой наступления беременности, чем в «свежих» циклах. Следует особо подчеркнуть, что стратегия «криоконсервировать все» — единственная из существующих в настоящий момент, которая гарантирует надежную профилактику развития как первичного, так и вторичного СГСЯ. Любая другая стратегия, предполагающая перенос эмбриона/эмбрионов в «свежем» цикле, может снизить риск развития раннего СГСЯ и существенно меньше влияет на вероятность развития вторичного СГСЯ в случае наступления беременности.

Тем не менее можно с уверенностью утверждать, что имеющиеся инструменты прогнозирования и профилактики позволяют значительно снизить риск развития СГСЯ при контролируемой стимуляции яичников в циклах ВРТ.

Список литературы находится в редакции.

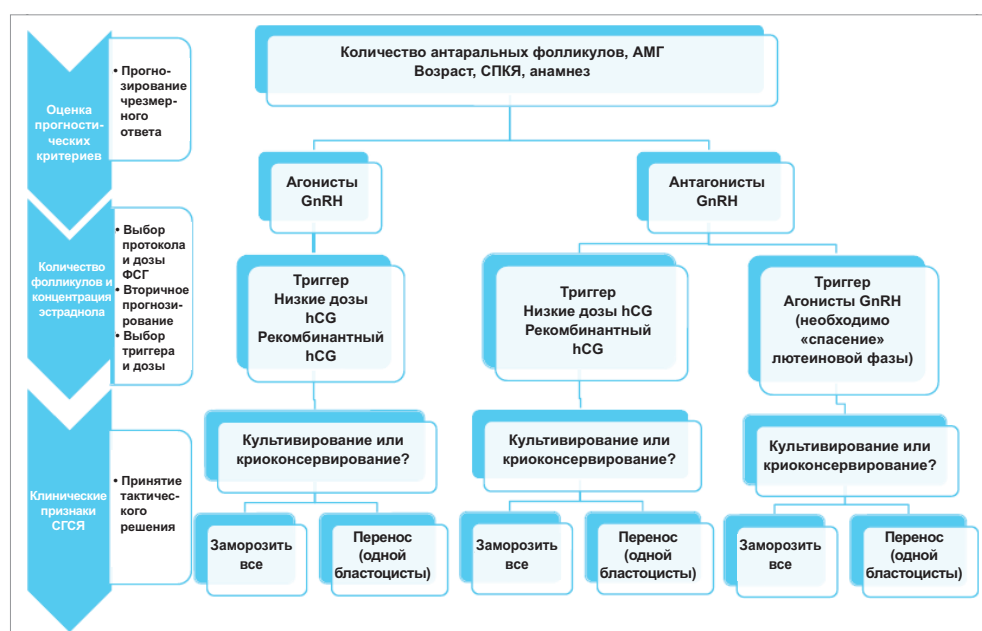


Рис. Возможный алгоритм предотвращения СГСЯ