

Синдром гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения

Маясина Е.Н., ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург
 Обоскалова Т.А., д. м. н., профессор, ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург

The ovarian hyperstimulation syndrome for invitro fertilisation programs

Mayasina E.N., Oboskalova T.A.

Резюме

Цель исследования: оценить прогностическую значимость факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Авторами проведен ретроспективный анализ факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) у 156 женщин, прошедших процедуру ЭКО. Пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от степени тяжести СГЯ (контрольная группа – 50 человек, 2-я – 50 с легкой степенью тяжести, 3-я – 50 человек со средней степенью тяжести и 4-я группа – 6 человек с тяжелой формой СГЯ). Среди набранных групп выполнено сравнение по следующим факторам риска: возраст, индекс массы тела, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на второй день менструального цикла, количество антральных фолликулов в яичнике перед началом протокола стимуляции, количество полученных ооцитов при трансвагинальной пункции и суммарная доза стимулятора суперовуляции. Установлено, что наиболее вероятно развитие гиперстимуляции у количеством антральных фолликулов более 8, у которых при больших дозах стимулирующих препаратов получено более 19 ооцитов при трансвагинальной пункции.

Ключевые слова: ЭКО, синдром гиперстимуляции яичников, стимуляция суперовуляции

Resume

Research objective: to estimate the prognostic value of risk factors of development of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) for invitro fertilisation (IVF) programs. Authors carry out the retrospective analysis of risk factors of development of OHS in 156 women have undergone IVF. Patients have been divided into four groups depending on OHS severity (control group – 50 persons, 2nd – 50 with mild OHS, 3rd – 50 with medium severity and 4th group – 6 persons with severe OHS). Among the typed groups comparison on following risk factors is executed: age, an index of weight of a body, FSH level, quantity of antral follicles before the beginning of the ovarian stimulation, received number of oocytes by transvaginal aspiration and a total dose of a superovulation stimulator. It is established that development of hyperstimulation in patients of young age with normal FSH level, number of antral follicles more than 8, treated with reFSH high doses, in which received more than 19 oocytes by TVA is the most probable.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, invitro fertilization, stimulation

В настоящее время проблема бесплодия в браке остается актуальной, что влечет за собой внедрение новых, современных методов лечения. Одним из наиболее эффективных способов преодоления бесплодия являются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), среди которых ведущее место занимает экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [1].

Основной задачей ЭКО является получение большого количества зрелых, жизнеспособных преовуляторных ооцитов для дальнейшего их оплодотворения. Это достигается путем введения больших доз экзогенных гонадотропинов для стимуляции фолликулогенеза [1,2].

Одним из тяжелых осложнений стимуляции суперовуляции является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Патогенез СГЯ на сегодняшний день до конца не ясен. Организм женщины запрограммирован, как правило, на созревание одного фолликула в цикле. Проводя же стимуляцию суперовуляции, врачи сознательно выходят за рамки физиологического процесса, для получения большего количества яйцеклеток. В основе развития СГЯ лежит абсолютная гиперэстрогения, приводящая к избыточной проницаемости сосудистой стенки. Последнее обуславливает массивный выход жидкости во внесосудистое пространство и последующее ее скопление в форме асцита, гидроторакса. Снижение объема циркулирующей плазмы проявляется гиповолемией, гемоконцентрацией и гиперкоагуляцией [2]. Различают три степени тяжести СГЯ в зависимости от степени выраженности клинических симптомов и лабораторных показателей: легкую, среднетяжелую и тяжелую [3].

Кроме того, различают раннее и позднее развитие СГЯ, что определяется фактом отсутствия имплантации или прерыванием беременности. Позднее развитие СГЯ обусловлено высокой концентрацией ХГЧ, которая существен-

Ответственный за ведение переписки -
 Маясина Елена Николаевна,
 620141 г. Екатеринбург, Бебеля 146-148.
 Тел. моб. 89193812744.
 E-mail: elena.mayasina@gmail.com, l.mayasina@mail.ru

но усугубляет состояние гиперэстрогении и продлевает сроки гиперстимуляции до конца первого триместра [4].

При среднетяжелых и тяжелых формах СГЯ развивается гиперкоагуляция, что определяет высокий риск тромбозов, в том числе в сосудах, кровоснабжающих матку, что способствует нарушению имплантации, осложненному течению индуцированной беременности, а в тяжелых случаях может приводить к состояниям, угрожающим жизни женщины.

Наибольший риск развития СГЯ наблюдается при наличии следующих факторов [5]:

1. Возраст женщины менее 35 лет.
2. Астеническое телосложение, низкий ИМТ.
3. Количество антральных фолликулов, определяемых по УЗИ на 2-3 д. м.ц. более 8-10
4. Множество растущих фолликулов в процессе стимуляции суперовуляции (более 10).
5. Стимуляция овуляции и/или поддержка лютеиновой фазы препаратами ХГЧ (прегнил).

В настоящее время считается, что программа ЭКО эффективна при получении от 4 до 10 ооцитов (оптимальное количество) [6]. СГЯ, как правило, развивается при назначении высоких доз гонадотропных гормонов.

Вследствие того, что в настоящее время нет общепринятых критериев для назначения стартовой и суммарной доз рекомбинантного ФСГ для проведения суперовуляции, в каждом конкретном случае подбор и коррекция этих доз осуществляется индивидуально. Нижняя граница дозы определяется сохранностью овариального резерва, верхняя граница – качеством ответа яичников (число растущих фолликулов) и факторами риска развития СГЯ [7].

Цель работы – оценить прогностическую значимость факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО.

Материалы и методы

Изучена частота и степень тяжести СГЯ у 156 женщин, прошедших процедуру ЭКО в ЗАО «ЦСМ» в 2009 году. Стимуляции суперовуляции проводились согласно стандартным протоколам (длинный с агонистами ГнРГ, короткий с агонистами ГнРГ, короткий с антагонистами ГнРГ). Основным препаратом для стимуляции во всех протоколах являлся рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (Пурегон). Мониторинг роста фолликулов производился на ультразвуковом аппарате Hitachi EUP-420 каждые 1-2 дня в течение 10-12 дней. При достижении группы доминантных фолликулов размера 18-20 мм пациенткам назначался триггер овуляции - Прегнил в дозе 8000-10000 ЕД внутримышечно или Овигрель в дозе 6500 ЕД подкожно. Через 36 часов после введения триггера проводилась трансвагинальная пункция фолликулов под ультразвуковым контролем. Перенос эмбрионов осуществлялся на 3 или 5-е сутки. После переноса эмбрионов пациентки получали гестагены с целью поддержки лютеиновой фазы цикла. Препарат ХГЧ с этой целью не применялся.

Пациентки для исследования были отобраны методом случайной выборки по мере проведения программ ЭКО и разделены на четыре группы в зависимости от степени тяже-

сти гиперстимуляции: 1-я (n=50) – отсутствие гиперстимуляции, вторая – легкой степени – 50, третья – средней степени – 50 и четвертая – тяжелой степени – 6 пациенток.

В набранных группах сравнивали следующие показатели: возраст пациентки, индекс массы тела (ИМТ), уровень ФСГ и количество антральных фолликулов на 2-3-й день менструального цикла, суммарная доза рекомбинантного ФСГ, использованного в протоколе стимуляции, количество ооцитов при пункции.

Полученные данные исследования обработаны общепринятыми методами вариационной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами проведена с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0".

Результаты исследования

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил $33,84 \pm 4,67$ года, во второй – $29,63 \pm 3,18$, в третьей – $29,72 \pm 3,00$, в четвертой – $31,0 \pm 2,94$ года. Значимое отличие ($p < 0,05$) выявлено в первой группе больных, у которых синдром гиперстимуляции не развился, по сравнению с пациентками более молодого возраста, что соответствует данным литературы о снижении риска развития СГЯ с увеличением возраста женщины.

По индексу массы тела все четыре группы не имели достоверных различий: 1-я – $22,72 \pm 3,35$, вторая – $23,22 \pm 4,07$, третья – $22,77 \pm 2,56$, четвертая – $21,00 \pm 2,32$. Как известно, синдром гиперстимуляции реже развивается у пациенток с избыточной массой тела [8]. В проведенном нами исследовании ИМТ пациенток во всех группах находился в пределах средней нормы, что не позволяет выявить четкую зависимость риска развития СГЯ от данного показателя.

Уровень ФСГ, определяемый на 2-3-й день менструального цикла и являющийся одним из критериев оценки овариального резерва, в 1-й группе составил $8,39 \pm 3,87$ МЕ/л, во второй – $6,61 \pm 1,9$ МЕ/л, в третьей – $6,73 \pm 2,44$ МЕ/л, в четвертой – $6,59 \pm 1,52$ МЕ/л. Достоверных отличий между второй, третьей и четвертой группой не наблюдалось, но отмечено между первой группой в сравнении с остальными ($p_{1-2} = 0,000002$, $p_{1-3} = 0,000002$, $p_{1-4} = 0,0048$ соответственно). Полученные данные указывают на то, что у пациенток со сниженным овариальным резервом наименее вероятно развитие СГЯ.

В зависимости от количества антральных фолликулов, определяемых на 2-3-й день менструального цикла подбиралась индивидуальная доза стимулирующего препарата. Количество антральных фолликулов составило в первой группе $3,41 \pm 1,28$ ($p_{1-2} = 0,000002$, $p_{1-3} = 0,000002$, $p_{1-4} = 0,0002$), во второй – $6,57 \pm 1,58$ ($p_{2-3} = 0,002$, $p_{2-4} = 0,0009$), в третьей – $8,27 \pm 3,00$, в четвертой – $10,29 \pm 2,87$. По этому параметру наблюдались достоверные отличия по всем группам, кроме третьей и четвертой, что указывает на прямую зависимость тяжести СГЯ от количества фолликулов, способных ответить на стимуляцию.

Таблица 1.

	возраст	ПМТ	ФСГ	Количество антральных фолликулов	Суммарная доза пурегона	Количество ооцитов на пункции
1-я группа	33,81 ±4,7	22,72 ±3,35	8,39 ±3,87	3,41 ±1,28	1279,41 ±100,2	6,9 ±3,5
2-я группа	29,63 ±3,1	23,22 ±4,07	6,61 ±1,9	6,57 ±1,58	1463,23 ±397,06	13,8 ±3,9
3-я группа	29,72 ±3,0	22,77 ±2,56	6,73± 2,44	8,27 ±3,00	1728,0 ±461,6	19,5 ±2
4-я группа	31,0 ±2,94	21,0 ±2,32	6,59± 1,52	10,29 ±2,87	2085,71 ±491,3	23,0 ±5,3
p 1-2	0,0002	Н.д.	0,000002	0,000002	0,008	0,000002
p 1-3	0,00002	Н.д.	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002
p 1-4	0,004	Н.д.	0,0048	0,0002	0,00002	0,000002
p 2-3	Н.д.	Н.д.	Н.д.	0,002	0,0005	0,00002
p 2-4	Н.д.	Н.д.	Н.д.	0,0009	0,002	0,0002
p 3-4	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.

Суммарная доза Пурегона, которую пациентки получили в течение всего протокола, в 1-й группе составила 1279,41±100,21 МЕ, во второй группе – 1463,23±397,06 МЕ, в третьей – 1728,0±461,6 МЕ, в четвертой – 2085,71±491,35 МЕ. По данному параметру также наблюдались достоверные отличия по всем группам, кроме третьей и четвертой (p1-2=0,008, p1-3 =0,000002, p1-4 =0,00002, p2-3 = 0,0005, p2-4 =0,002). Таким образом, риск развития СГЯ в программе ЭКО напрямую зависит от суммарной дозы стимулирующих препаратов, получаемых пациенткой в протоколе.

Одним из критериев, определяющих степень тяжести СГЯ, является размер яичников после проведенного забора ооцитов, который прямо пропорционален количеству ооцитов, полученных в программе ЭКО [9]. Среднее количество ооцитов, полученных при пункции, в первой группе – 6,9±3,5, во второй – 13,8±3,9, в третьей – 19,5±5,2, в четвертой – 23,0±5,3. Достоверных отличий не отмечено между третьей и четвертой группой, а в остальных имелись достовер-

ные отличия (табл. 1).

Таким образом, проведенное исследование показало, что СГЯ остается достаточно частым и тревожным осложнением в программах ВРТ, при этом установлены следующие факты:

1. Риск СГЯ не имеет существенной зависимости от индекса массы тела.
2. Прогноз СГЯ наименее вероятен у пациенток более старшей возрастной группы, с минимальным числом антральных фолликулов в начале цикла стимуляции, исходя относительно более высоким уровнем ФСГ, на 2-3 день менструального цикла.
3. Вероятность СГЯ возрастает по мере увеличения суммарной дозы рекомбинантного ФСГ, применяемого для стимуляции суперовуляции.
4. Прогнозирование степени тяжести СГЯ предполагает поиск и научное изучение новых критериев оценки риска данного осложнения ВРТ для профилактики и своевременного начала лечения этого состояния. ■

Литература:

1. Серов В.Н., Кира Е.Ф., Аполызова И.А. Гинекология: Руководство для врачей. М.: Литтера, 2008.
2. Корнева И.Е., Иванова А.В., Баркалва Н.В. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). Проблемы репродукции, 2004; 1 (1):43-51.
3. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Щербатова Л.Н. Ранний и поздний синдромы гиперстимуляции яичников: клиническое течение и репродуктивные потери. Вестник Российского государственного медицинского университета, 2008;53(1):74-78
5. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг. Проблемы репродукции, 2004; 1(1): 36-43
6. Булдына О.Н., Козылева Т.А. Оптимальное число ооцитов на пункцию для получения беременности без риска СГЯ. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XVIII ежегодной международной конференции РАРЧ, 2008; 20-21
7. Сафронова Е.В., Кудрявцева Л.И., Пастухова Е.А. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник Самарского государственного университета. 2007; 9 (1): 384-390.
8. Подзолкова Н.М., Аншина М.Б., Колода Ю.А., Шамутия А.А., Смирнова А.А., Абляева Э.Ш. Оценка влияния массы тела на эффективность программ ЭКО, ИКСИ при использовании фоллитропина бета и гонadoreликса. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XVIII ежегодной международной конференции РАРЧ, 2008; 24-25.
9. Локшин В.Н., Тумарбеков М.К., Джакупов Д.В., Полумисков В.Е. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток с поликистозными яичниками. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XIX международной конференции РАРЧ, 2009; 37-39