

## СИНДРОМ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ

М.Г. ГРИЩЕНКО

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ) – ятрогенное осложнение, встречающееся исключительно при стимуляции яичников. Растущее количество циклов вспомогательных репродуктивных технологий, высокая частота возникновения, степень дискомфорта для пациентки, риск развития осложнений, угрожающих жизни, делают проблему СГСЯ чрезвычайно актуальной. За последние годы существенно изменились взгляды на патогенез СГСЯ, что привело к пересмотру профилактических и лечебных подходов. В настоящее время эта тема активно обсуждается в литературе. Пристальное внимание уделяется профилактике развития СГСЯ. Наиболее эффективные стратегии предъявляют высокие требования к квалификации персонала, оснащению и освоению новых методик в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. Они не всегда легко принимаются пациентами и специалистами, так как ассоциируются с несколько более низкой частотой наступления беременности, необходимостью разделять лечение, использовать дополнительные технологии. Существует дефицит информации по этой проблеме у специалистов, сталкивающихся с СГСЯ на госпитальном этапе при возникновении необходимости в госпитализации и стационарном лечении у этой категории пациенток.

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, стимуляция яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

**Summary** Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication related exclusively to ovarian stimulation. Increasing number of cycles for assisted reproductive technologies, high occurrence frequency, degree of discomfort for the patient, and risk of life threatening complications make OHSS problem extremely important. The comprehension of OHSS pathogenesis has changed significantly through past several years that caused the review of therapeutic and preventive approaches. The topic currently is under active discussion through scientific publications. The thorough attention is aimed at OHSS development prevention. The most sophisticated strategies are highly demanding to the personnel qualifications, as well as equipment, and new methods implementation in assisted reproductive technologies clinics. Such methods are not easy to accept both for the patients and specialists since they associated with certain decrease in Pregnancy Rate, as well as necessity of treatment stages separation, and additional technologies utilization. There is also informational deficiency being detected among hospitalists curating the OHSS cases in inpatient facilities once the hospitalization indications arise.

**Keywords:** ovarian hyperstimulation syndrome, ovarian stimulation, assisted reproductive technologies.

**С**ИНДРОМ гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) – ятрогенне ускладнення оваріальної стимуляції [1, 2]. Причиною розвитку СГСЯ може бути як контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) в межах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), так і, навіть, оваріальна стимуляція для відновлення овуляції у жінок з ановуляцією.

В основі виникнення СГСЯ лежить збільшення розмірів та кістозна трансформація яєчників, вихід рідини з судинного русла до третього простору (черевна порожнина, перикард, плевральна порожнина) завдяки підвищенню проникнення рідини крізь судинну стінку та збільшення оваріального неоангіогенезу на тлі надмірної відповіді на індукцію овуляції або КСЯ. СГСЯ розвивається під час лютеїнової фази циклу. Залежно від часу настання виділяють ранню (до 9 днів після овуляції або пункції фолікулів) та пізню (10 та більше днів) форми [3, 4].

Тригером розвитку СГСЯ є хоріонічний гонадотропін людини (ХГ). При ранньому СГСЯ – це екзогенний ХГ, який використовують для фінального дозрівання ооцитів. При пізньому – ХГ, який продукує трофобласт. Під впливом ХГ зростає секреція ендотеліального судинного фактора росту, який зумовлює вихід рідини з судинного русла та неоангіогенез.

Частота легкого СГСЯ складає 8–23% від усіх стимульованих циклів, СГСЯ середнього ступеня – 1–7%, тяжкого ступеня ~ 0,5% [5–9]. При цьому близько 2% пацієнток потребують госпіталізації [4, 6, 10]. Смертність від СГСЯ за даними літератури складає до 3 на 100000 [7, 11]. Слід враховувати, що кількість випадків СГСЯ постійно зростає [12, 13].

Найбільш поширеними симптомами СГСЯ є абдоминальний дискомфорт, прогресивне збільшення

окружності живота (при вимірюванні на рівні пупка), збільшення яєчників, нудота та блювота, млявість, олігурія, тахікардія, диспное, асцит, швидке збільшення маси тіла, розлади ЖКТ (загострення гастриту, панкреатиту, холециститу), діарея.

До тяжких та критичних ознак СГСЯ відносять такі симптоми, як гіпотензія, гідроторакс, гідроперикард, респіраторний дистрес-синдром дорослих, анурія. При неадекватному та несвоєчасному лікуванні розвивається поліорганна недостатність.

Для СГСЯ характерні наступні зміни лабораторних показників: гемоконцентрація та гіповолемія (гематокрит > 45%), порушення балансу електролітів (гіпонатріємія, гіперкаліємія), лейкоцитоз >  $15 \times 10^9$ /л, зниження кліренсу креатиніну < 50 мл/хв, збільшення креатиніну сироватки > 1,2 мг/дл, підвищення активності печінкових ферментів, гіперкоагуляція, гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія (< 30 г/л).

Перебіг СГСЯ може ускладнюватися такими станами, як кровотеча з яєчника та його перекут, тромбоемболія різноманітної локалізації, що робить цей синдром вкрай небезпечним.

Перекут яєчника спостерігається в 1/5000 стимульованих циклах, частіше на тлі СГСЯ та вагітності [14–16].

Кровотеча з яєчника виникає внаслідок розриву яєчника, або кровотечі з судин яєчника, які травмовані в процесі пункції. Частою причиною розриву є тиск на яєчники при агресивній пальпації або бімануальному дослідженні [2].

Частота тромбоемболічних ускладнень при СГСЯ складає 0,2–2,4% [17–19]. Найчастіше зустрічаються венозні (65,7%) тромбози, але можливі і артеріальні. 83% з них виникають в ділянках верхніх кінцівок,

венах голови та шиї. Тромбози також можливі в венах та артеріях нижніх кінцівок [18, 20]. В 4–12% виникає емболія легеневої артерії [14, 21].

Описано випадки емболії у *v. humeralis, subclavia, jugularis interna* та *v. cava*. Артеріальні тромбози зустрічалися в *a. subclavia, ulnaris, carotis interna, cerebrimedia* та коронарних артеріях.

Завдяки численним дослідженням останніх років, патогенез СГСЯ став більш зрозумілим. Нині достовірно встановлено, що ключовим його моментом є порушення рівноваги між про- та антиангіогенними факторами фолікулярної рідини. Одним з найважливіших медіаторів СГСЯ з проангіогенною активністю є ендотеліальний судинний фактор росту (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Його участь у розвитку СГСЯ на рівні інтрафолікулярної дії є дуже вірогідною [1, 3, 22]. Виявлено також зростання VEGF в асцитичній рідині, плазмі пацієнток при СГСЯ [22–24]. Показано, що експресія RNA VEGF в клітинах гранулози залежить від дози та часу введення ХГ, що ще більше підкреслює роль VEGF [25, 26].

Виявлено, що існує два типи рецепторів до VEGF (VEGFR-1 та VEGFR-2). Обидва вони є продуктами клітин ендотелію. Один з них існує в розчинній формі (s (serum) VEGFR-1) та діє як негативний модулятор біологічної активності VEGF. При цьому, надлишок біоактивного проангіогенного VEGF призводить до зростання ризику СГСЯ; надлишок антиангіогенного sVEGFR-1 (та інших антиангіогенних факторів) знижує відповідь яєчників на КСЯ та ризик СГСЯ, але це супроводжується зниженням частоти настання вагітності [1, 22]. Абсолютне значення концентрації VEGF в сироватці не є маркером ризику СГСЯ завдяки індивідуальній варіабельності зв'язування VEGF з його рецепторами [3, 27].

Було проведено в експерименті, що інгібітор VEGF-2 (SU5416) блокує ХГ-залежну продукцію VEGF та неоангіогенез [4, 5, 28]. Також було виявлено зниження продукції VEGF при використанні для індукції

дозрівання ооцитів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) при порівнянні з ХГ, що може стати підґрунтям для використання рекомбінантного ЛГ в якості тригера, альтернативного ХГ [4, 8, 28].

Таким чином, патофізіологічний каскад при формуванні СГСЯ складається з наступних моментів: інтенсивний неоангіогенез та підвищення проникності капілярів, збільшених яєчників та ендотеліальних поверхонь, вихід рідини з судин до екстрасудинних просторів (черевна порожнина, плевральна порожнина, перикард), гемоконцентрація, зниження клубочкової фільтрації, олігоанурія, підвищення в'язкості крові, гіперкоагуляція, ризик тромбоемболічних ускладнень. Гемоконцентрація призводить до збільшення гематокриту, концентрації тромбоцитів та лейкоцитів, креатиніну, сечовини, печінкових ферментів в плазмі, а також зумовлює гіперкаліємію та ацидоз. Зниження альбуміну сироватки зумовлено екстравазацією рідини та формуванням асциту. Цей процес є ХГ-залежним – при зниженні концентрації ХГ симптоматика зменшується до того моменту, коли плодове яйце починає продукцію ХГ.

Оцінка ступеня СГСЯ досить складна – можливе вимірювання розміру яєчників при ультразвуковому дослідженні, але точне встановлення об'єму асцитичної рідини неможливе. Таким чином, класифікація СГСЯ не є категоричною, а ключовим елементом клінічного спостереження залишається щоденне вимірювання маси тіла та рідинного балансу (співвідношення випитої/виділеної рідини). Найширшого розповсюдження набула класифікація Golan [6, 14].

Інші розповсюджені класифікації включали критичний СГСЯ [7, 29] та групи В й С тяжкого СГСЯ [12, 17, 30]. Обидві групи авторів описали однакові ознаки, які загрожують життю – виражене зниження ОЦК та гемоконцентрація, поліорганна недостатність (нирки, печінка, серце) та/або тромбоемболічні ускладнення. Ці ускладнення увійшли в якості 6 ступеня тяжкості до оновленої робочої класифікації Golan (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація СГСЯ за Golan (1989)

Ступінь тяжкості	СГСЯ		
	Помірний	Середній	Тяжкий
1	Відчуття абдомінального дискомфорту та здуття живота		
2	Критерії 1 ступеня + нудота, блювота, та/або діарея, збільшення яєчників 5-12 мм		
3		Критерії помірного ступеня + ехографічні ознаки асциту	
4			Критерії середнього ступеня + клінічні ознаки асциту та/або гідротораксу та респіраторного дистрес синдрому
5			Усі раніше перелічені ознаки + зміни ОЦК та гемоконцентрація, гіперкоагуляція, зниження функції нирок – олігурія
6			Форма, яка загрожує життю (життєво небезпечні ускладнення) – виражене зниження ОЦК та гемоконцентрація, поліорганна недостатність (нирки, печінка, серце) та/або тромбоемболічні ускладнення

Необхідно розуміти, що ці стадії клінічно не дуже відрізняються, а помірний ступінь СГСЯ може за декілька годин перейти в тяжкий. Це потрібно пам'ятати при дистанційному консультуванні.

Роботи останніх років, які присвячені проблемі СГСЯ, найчастіше мають профілактичну спрямованість. Цілком очевидним є один з основних постулатів медицини, які свідчать, що профілактика – істотно краще, ніж лікування. У випадку з СГСЯ це твердження особливо актуальне, оскільки раніше вже підкреслювався той факт, що дане ускладнення є ятрогенним і виникає у молодих жінок, які нерідко є абсолютно здоровими (наприклад, коли показанням до ДРТ є чоловіча безплідність). Тому стратегія щодо запобігання СГСЯ повинна починатися з прогнозування. Можна виділити первинні та вторинні фактори ризику розвитку СГСЯ.

До первинних факторів ризику відносять наявність синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [14, 16, 31]. Але велика базова (без стимуляції) кількість антральних фолікулів у яєчниках є самостійним фактором ризику, коли вона є єдиним симптомом і не супроводжується хронічною ановуляцією, гіперандрогенією або іншими складовими СПКЯ. Немає єдності у визначенні критичної кількості фолікулів в яєчниках для чіткого прогнозування СГСЯ. Запропоновано межі від 14 фолікулів усього [20, 34] до 12 фолікулів та більше на кожен яєчник [17, 19, 32, 33]. СГСЯ в анамнезі [14, 35], молодий вік [22, 36] також є прогностичними факторами.

До перспективних предикторів відносять вивчення антимюлерова гормону (АМГ) в плазмі. Критичним є підвищення рівня АМГ  $>3,36$  нг/мл [22, 25, 37, 38]. Прогностична чутливість цього показника дорівнює 90,5%, специфічність – 80% [22, 39]. Позитивним моментом є те, що концентрація АМГ не залежить від фази циклу і визначення є інформативним у будь-який день циклу [27, 40].

Базальний рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), будучи одним із загальноприйнятих маркерів оваріального резерву, не виявив високої прогностичної цінності щодо розвитку СГСЯ.

При виявленні первинних факторів ризику повинні бути використані засоби первинної профілактики.

Перш за все, пацієнтки, які мають високий первинний ризик СГСЯ, повинні отримувати мінімальні дози гонадотропінів. У разі індукції овуляції (ІО) в межах підготовки до внутрішньоматкової інсемінації стартова доза ФСГ в групі ризику розвитку СГСЯ не повинна перевищувати 50–75 МО на добу перші 7 діб з наступним повільним збільшенням дози ФСГ до досягнення (моно)фолікулярного росту. Така стратегія зменшує ризик СГСЯ при невисокій частоті відміни циклу [29, 45]. В разі КСЯ в межах ЗІВ стартова доза ФСГ також повинна бути зменшена. Показано, що зниження стартової дози ФСГ до 150 МО та менше на добу не знижує частоти настання вагітності, але призводить до зменшення кількості фолікулів, що розвиваються, та зниження ризику СГСЯ [17, 30, 31, 46, 47].

Результати останнього мета-аналізу (2011) показують, що в протоколах з антагоністами ГнРГ (ант-ГнРГ) спостерігається достовірне зниження частоти СГСЯ. Протоколи КСЯ з блокуванням секреторних гормонів гіпофізу препаратами ант-ГнРГ та а-ГнРГ мають

однакову ефективність з точки зору частоти народження живої дитини [34]. Ці факти роблять КСЯ з ант-ГнРГ протоколом вибору у пацієнток з високим ризиком розвитку СГСЯ.

Застосування препаратів ФСГ слід починати в середню або пізню фолікулярні фази (з п'ятого дня циклу). Коли хоча б один з фолікулів досягне 13–14 мм діаметром, починають щоденне введення ант-ГнРГ аналогічно стандартному протоколу з ант-ГнРГ. Такий підхід отримав назву “м'яка” стимуляція. Він дозволяє знизити ризик СГСЯ за рахунок зменшення когорти рекрутованих фолікулів [32, 33].

Доведено, що використання препаратів, які збільшують чутливість до інсуліну (метформін) при плануванні та в протоколі ДРТ, знижує частоту розвитку тяжкого СГСЯ у пацієнток з ознаками СПКЯ [35].

Глюкокортикоїди та їх синтетичні аналоги пригнічують експресію генів VEGF [36]. Але дані літератури щодо використання їх для профілактики СГСЯ досить суперечливі. Використання глюкокортикоїдів не може гарантувати елімінацію ризику СГСЯ, при цьому можливі побічні ефекти. Потрібні подальші дослідження для розробки оптимального протоколу їх використання. У хворих з СПКЯ і у нормо-овуляторних пацієнток з високим ризиком розвитку СГСЯ в межах первинної профілактики може бути використана методика дозрівання ооцитів *in vitro* (In Vitro Maturation, IVM), але широкого використання вона не отримала через низькі результати порівняно зі стандартним ЗІВ. Однак клінічні результати покращилися в останні роки [37]. Кріоконсервування ооцитів/ембріонів в комбінації з IVM може підвищити ймовірність вагітності на цикл лікування [38].

Слід також зазначити, що усі інші способи та підходи до лікування, в тому числі і менш ефективні, ніж ЗІВ, можуть та повинні бути використані у пацієнток з високим ризиком СГСЯ. Мається на увазі зміна стилю життя (дієта та фізичні вправи), оральні індуктори овуляції, пульсуюче введення ГнРГ, ендоскопічна хірургія. Такий підхід особливо актуальний у молодих жінок, які раніше не отримували лікування безплідності, жінок з СПКЯ та СГСЯ в анамнезі.

Може бути корисною ідентифікація жінок з тромбофіліями, обтяженим тромботичним анамнезом, наявністю перед початком КСЯ. В таких випадках є доцільним використовувати мінімальні адекватні дози ФСГ та більш пильний моніторинг (збільшення частоти ультразвукового моніторингу, визначення рівня естрадіолу в динаміці). У разі підтвердження тромбофілій доцільне профілактичне призначення антикоагулянтів.

Усі пацієнтки мають бути інформовані про можливі ознаки СГСЯ, за наявності яких вони повинні інформувати лікаря, який веде КСЯ, та мати можливість екстреного зв'язку з лікарем.

Але не завжди можна заздалегідь прогнозувати СГСЯ. В деяких випадках СГСЯ може розвинути у пацієнток, які не мали значного ризику, та не зважаючи на застосовані методи первинної профілактики. До основних вторинних факторів ризику, які виявляють вже в процесі КСЯ, відносять такі ознаки, як велика кількість фолікулів, що зростають в яєчниках, та висока концентрація і швидкий темп приросту рівня естрадіолу сироватки.

Більшість авторів вважає, що критична межа концентрації естрадіолу  $> 3000$  пг/мл напередодні введення тригера фінального дозрівання ооцитів [4, 28, 41]. Але, на жаль, цей показник має відносно невелику прогностичну цінність (max – 73%) у зв'язку з тим, що естрадіол, як ізольований фактор, не є медіатором СГСЯ. Тобто, можливий розвиток СГСЯ і при низькому його рівні. Деякі автори вважають, що швидкість зростання концентрації естрадіолу (більш ніж удвічі протягом 2–3-х днів) може бути більш важливою, ніж його абсолютне значення [4, 28, 42, 43].

Щодо кількості фолікулів в яєчниках, які зростають у відповідь на КСЯ, існує проблема визначення чіткої прогностичної межі, а результати залежать від оператора та обладнання. У різних авторів мінімальна прогностична кількість фолікулів відрізняється в межах від 10 до 35. Але більшість визначає критичну кількість –  $> 14$ –20 фолікулів [14, 44].

Таким чином, якщо у пацієнтки з високим ризиком розвитку СГСЯ швидко підвищується рівень естрадіолу сироватки  $> 3000$  пг/мл з великою кількістю  $> 14$ –20 фолікулів в процесі КСЯ, мають бути використані методи вторинної профілактики.

Припинення лікувального циклу (відміна циклу) практично гарантує відсутність ризику СГСЯ, за винятком ситуації, коли відбувається самостійна овуляція, настає вагітність і розвивається пізня форма СГСЯ. Це рішення може бути складним з психологічної точки зору, особливо в програмах ЗІВ, адже може призвести до значних фінансових втрат, особливо у країнах, де відсутня фінансова компенсація ДРТ з боку держави. Але, в деяких випадках, цей спосіб може бути єдиним методом запобігання катастрофічним наслідкам СГСЯ.

У пацієнтки з високим ризиком розвитку СГСЯ введення гонадотропінів може бути припинене, або зменшене на тлі продовження введення аГнРГ. Це дозволяє зберегти розвиток великих фолікулів в той час, коли малі та середні вступають в атрезію [39]. Така стратегія відкладення введення тригера фінального дозрівання ооцитів отримала назву “Coasting”. Затримка введення ХГ на тлі припинення введення ФСГ призводить до зниження експресії генів VEGF та зменшення продукції регулюючих протеїнів завдяки підвищенню процесів апоптозу в усіх, але насамперед, незрілих фолікулах. Цей процес не впливає на якість ооцитів та рецептивність ендометрія [40]. “Coasting” слід починати, коли приблизно 50% фолікулів досягли розміру 15 мм діаметром та стали гонадотропін-незалежними.

Дані літератури свідчать, що тривалість “Coasting” 4 доби та більше (з дня, коли введення ФСГ було припинено, або знижено) в циклах з аГнРГ призводить до зниження частоти настання вагітності [41], але залишаються протиріччя [42, 43].

При використанні протоколів з ант-ГнРГ також можна використовувати “Coasting” [44]. Бажано, щоб тривалість не перевищувала 2 днів [45].

Незважаючи на відсутність достатньої доказової бази, цей метод є популярним в зв'язку з прийнятною частотою настання вагітності, завершенням лікувального циклу переносом ембріонів та відсутністю необхідності у додаткових процедурах.

Заміна ХГ на ендогенний або екзогенний ЛГ в якос-

ті тригера овуляції може бути використана як надзвичайно ефективний спосіб профілактики СГСЯ (ранньої форми). Екзогенний пік ЛГ може бути спровокований призначенням аГнРГ [46], але це можливо виключно в циклах без десенситизації гіпофізу аГнРГ. Потрібно інформувати пацієнтів про можливе зниження частоти настання вагітності при використанні цього методу, що викликано дефектом лютеїнової фази [47]. На цей момент існують способи “рятування” лютеїнової фази, які дозволяють отримати результати лікування, що не відрізняються від результатів при використанні тригера ХГ [2, 48]. Гіпотетично можливе використання рекомбінантного ЛГ.

Незважаючи на те, що достовірні дані відсутні, не виключено, що більш низькі дози ХГ (5000 МО та менше), ніж ті, які зазвичай використовувалися, можуть викликати достатнє дозрівання ооцитів та зниження ризику СГСЯ [4, 49].

Використання рекомбінантного ХГ деякі автори також розглядають як можливий метод профілактики СГСЯ, але результати останнього мета-аналізу вказують на відсутність переваг [50].

Профілактичне призначення альбуміну здійснюється з метою переривання розвитку СГСЯ шляхом підвищення осмотичного тиску плазми та зв'язування оваріальних медіаторів. Але ці ефекти знижуються на тлі підвищення судинної проникності. Останній мета-аналіз вказує на відсутність переконливих даних про користь в/в введення альбуміну в якості профілактики СГСЯ [9, 51]. Введення альбуміну має побічні ефекти – вірусна трансмісія, нудота, гіпертермічні та алергічні реакції, великі витрати на лікування.

Через ризик передачі вірусу з людським альбуміном, деякі автори пропонують безпечнішу небіологічну заміну з подібними фізіологічними властивостями: препарати гідроксиетилкрохмалю (ГЕК). Дані останнього Cochrane Collaboration review вказують, що введення препаратів ГЕК суттєво зменшує частоту тяжкого СГСЯ [4, 10, 51]. В той же час, вони добре зарекомендували себе в якості лікувального засобу при СГСЯ, що розвинувся.

Стратегія криоконсервування усіх ооцитів/ембріонів дає можливість призначити ХГ або інший тригер фінального дозрівання, отримати ооцити та криоконсервувати усі ооцити/ембріони. У разі використання ХГ в якості тригера ця стратегія не зменшує ризику розвитку раннього СГСЯ. Є дані літератури, які свідчать про зниження як раннього, так і пізнього СГСЯ при комбінації стратегії тотального криоконсервування та використання аГнРГ в якості тригера в протоколах з ант-ГнРГ [11, 48]. Ця стратегія особливо обґрунтована в разі високого ризику розвитку пізнього СГСЯ [13, 52], але можливе зниження ефективності. Потрібно інформувати пацієнтів про можливе зниження частоти настання вагітності при використанні цього методу.

Стратегія криоконсервування усіх ооцитів/ембріонів – єдиний метод профілактики, який гарантує відсутність пізньої форми СГСЯ [15, 52].

Результати мета-аналізу (2012) вказують на те, що *агоністи допаміну* (каберголін) зменшують частоту СГСЯ в групі жінок високого ризику, особливо для середнього ступеня СГСЯ. Використання каберголіну не впливає на результативність лікування (клінічні вагітності, частота викидня) і не має підвищеного

ризик розвитку побічних ефектів [18, 53]. Призначення каберголіну дозою 0,5 мг/добу щоденно можливе з дня призначення ХГ, або пізніше. Тривалість призначення індивідуальна (2–21 день). Можна розцінювати його не лише як метод профілактики СГСЯ, але і як метод лікування.

У пацієнок з високим ризиком СГСЯ не слід використовувати ХГ для підтримки лютеїнової фази в зв'язку з підвищенням ризику розвитку СГСЯ [54].

Пункція фолікулів одного яєчника до призначення ХГ описана в якості можливого методу профілактики СГСЯ, але більшість спеціалістів вважає цей метод недоцільним. Принципи амбулаторного спостереження за високого ризику розвитку СГСЯ включають оцінку щоденного балансу рідини, щоденне зважування, вимірювання окружності живота в ділянці пупка, кожні 48 годин – клінічний аналіз крові та УЗД.

Слід надати пацієнтці чіткі інструкції, в яких випадках, як і з ким зв'язатися в разі погіршення стану.

Показанням для госпіталізації при СГСЯ є гематокрит >55%, лейкоцитоз > 25 × 10<sup>6</sup>, наявність будь-якої ознаки тяжкого СГСЯ або виникнення таких ускладнень, як гострий біль в ділянці живота та ознаки подразнення очеревини, неможливість ентерального харчування в разі тяжкої нудоти та блювоти, напружений асцит, гіпотензія, гідроторакс, гідроперикард, респіраторний дистрес-синдром дорослих, олігоанурія, поліорганна недостатність.

Спостереження в умовах стаціонару повинне включати контроль пульсу та АД, щоденний баланс рідини, УЗ оцінку: ступінь асциту, розміри яєчників, рентгенодослідження грудної клітки (якщо є задишка) для діагностики плеврального випоту, ЕхоКГ (для виключення накопичення рідини в перикарді), гематологічні обстеження: гематокрит, еритроцити, лейкоцити, електроліти, креатинін, оцінка функції нирок, ферменти печінки, загальний білок сироватки і альбумін, коагулограма.

При обстеженні слід утриматися від тиску на ділянку яєчників (відмова від бімануального дослідження та глибокої пальпації – ризик розриву яєчника).

Основою стратегії лікування СГСЯ є підтримання діурезу! Пріоритетним напрямком є *інфузійна терапія, спрямована на підтримання ОЦК та діурезу, незважаючи на те, що за рахунок підвищеної проникності судин велика частка рідини акумулюватиметься в черевній порожнині. Перші 24 години після госпіталізації обсяг інфузії зазвичай дорівнює 1500–3000 мл з переважним введенням кристалоїдів (переважно, розчин Рінгера). Пероральне споживання рідини слід підтримувати на рівні мінімально необхідного для комфортного стану пацієнтки. Наступні дні об'єм інфузії визначається залежно від балансу рідини. Можливе використання розчину Рінгера, глюкози 5%; 0,9% розчину NaCl та плазмозамінників. Слід підтримувати співвідношення колоїди:кристалоїди – 1:2. Серед плазмозамінників перевагу слід надавати препаратам ГЕК. Максимальна добова доза ГСК складає 33 мл/кг/добу, введення в/в крапельно, повільно.*

Альбумін, свіжозаморожена плазма застосовуються тільки в разі гіпопротеїнемії (загальний білок < 47 г/л) через ризик трансмісії вірусних інфекцій, алергічних реакцій, розладів ниркової функції і високої вартості. Обов'язково застосовується в разі парацентезу, тому

що в цьому випадку виникають величезні втрати білка (в кожному літрі рідини знаходиться 3,0–3,5 г білка).

Призначення діуретиків можливе лише після відновлення ОЦК та ліквідації гемоконцентрації (гематокрит менше 38%). Передчасне призначення підвищує ризик тромботичних ускладнень!

Препарати низькомолекулярного гепарину призначаються в усіх випадках тяжкого СГСЯ, де запропоновано госпіталізацію, а особливо якщо пацієнтка має клінічні ознаки тромбоемболічних ускладнень, документально підтверджену тромбофілію, епізоди гіперкоагуляції або тромбоемболії в анамнезі, ознаки гемоконцентрації після 48 годин рекомендованої інфузійної терапії, яка описана вище.

В якості профілактики тромбоемболічних ускладнень можуть бути використані низькі дози аспірину.

Відносно новий підхід до профілактики та лікування СГСЯ – призначення ант-ГнРГ в лютеїнову фазу циклу КСЯ як в протоколах за аГнРГ, так і з ант-ГнРГ [21, 55]. Дослідження показують, що щоденне введення стандартної денної дози ант-ГнРГ в лютеїновій фазі (3–4 доби) дозволяє швидше досягти регресу СГСЯ та уникнути госпіталізації [1, 3, 56].

Агоністи допаміну можуть бути використані для лікування СГСЯ в тому ж режимі призначення, як і для профілактики.

Парацентез та евакуація асцитичної рідини можуть бути виконані як абдомінально, так і вагінально [23, 24, 57, 58], але завжди під ультразвуковим контролем. Показання – значний абдомінальний дискомфорт і задишка. Процедура сприяє швидкому суб'єктивному поліпшенню самопочуття пацієнтки, збільшенню венозного повернення, збільшенню серцевого викиду, діурезу, кліренсу креатиніну та вентиляції легень. Вона повинна бути виконана поступово: не більше 4 літрів протягом 12 годин. Видалення великих об'ємів означає втрату величезної кількості білка, який повинен бути замінений. Один літр рідини асциту містить 3,0–3,5 г альбуміну; в разі евакуації асцитичної рідини рекомендується щоденне в/в введення 30–50 г альбуміну.

Амбулаторне лікування СГСЯ можливе в умовах щоденного контролю за станом пацієнтки.

При появі ознак погіршення, пацієнтка має бути госпіталізована до гінекологічного відділення клініки репродуктивної медицини або іншого лікувального закладу. Госпіталізовані пацієнтки повинні бути під спостереженням одного й того ж лікаря, адже клінічна картина може змінитися дуже швидко (за один день).

При критичному СГСЯ пацієнтка повинна бути переведена до відділення інтенсивної терапії.

У дуже тяжких випадках може бути розглянута можливість переривання вагітності.

Частота настання вагітності у хворих з СГСЯ вища, ніж в популяції. Це зумовлено тим, що зазвичай ці пацієнтки мають молодий вік, у них отримано велику кількість ооцитів та ембріонів хорошої якості. Деякі автори повідомляють про збільшення ранньої втрати вагітності у жінок з СГСЯ [26, 59, 60].

Таким чином, незважаючи на поширеність СГСЯ в клініках ДРТ, досі залишаються недооціненими дискомфорт і загроза для здоров'я та життя пацієнок. Хоча довгострокові наслідки рідкісні, вони можуть бути дуже серйозними (тромбоемболії).

Основні рекомендації щодо ведення пацієнток з високим ризиком СГСЯ:

- Пропонувати застосування гонадотропінів для індукції овуляції тільки тоді, коли всі інші варіанти лікування у встановлені терміни не дали результату.

- Якщо застосовується індукція овуляції гонадотропінами, слід використовувати «дружні» схеми стимуляції, спрямовані на отримання одного фолікула – низькі дози підвищувального режиму, понижуючий режим призначення ФСГ.

- Для КСЯ в рамках ЗІВ у пацієнтів з високим ризиком СГСЯ протоколом вибору є протокол з ант-ГнРГ. Принцип отримання "так багато ооцитів, наскільки це можливо" потрібно замінити більш м'якими схемами стимуляції, спрямованими на отримання меншої кількості ооцитів хорошої якості.

- Слід завжди проводити ультразвуковий та гормональний моніторинг відповіді яєчників у пацієнтів високого ризику.

- Коли це можливо (протоколи з ант-ГнРГ), ХГ в якості тригера овуляції потрібно замінити на аГнРГ.

Потрібно інформувати пацієнтів про можливе зниження частоти настання вагітності при використанні цього методу.

- У небезпечних ситуаціях пацієнти повинні бути поінформовані про можливість таких методів запобігання СГСЯ, як переривання лікування, відкладення введення тригера фінального дозрівання ооцитів ("Coasting"), або заморожування ооцитів/ембріонів для подальшого перенесення в наступних циклах, незважаючи на можливе зниження частоти настання вагітності.

- Пацієнтка повинна бути повністю інформована про ознаки тяжкого СГСЯ. В разі їх виникнення має бути запропонована госпіталізація.

- Пацієнтки з СГСЯ мають бути під спостереженням персоналу клініки ДРТ, або гінекологічного відділення з досвідом роботи та знанням клінічної картини СГСЯ. Переведення до відділення інтенсивної терапії необхідне при критичному СГСЯ.

- Реєстрація всіх випадків тяжкого СГСЯ та їх наслідків повинна стати обов'язковою як в разі використання ДРТ, так і після індукції овуляції.

#### Список літератури

1. Pellicer A.A., Albert C.C., Mercader A.A. et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: *in vivo* studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor // *Fertility and Sterility*. – 1999. – Vol. 71, 3. – P. 482–489.
2. Delvigne A., De Sutter P., Dhont M. et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Guidelines. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/Guidelines/Archive/page.aspx/1520>.
3. Garcia-Velasco J.A., Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 5, 3. – P. 251–256.
4. Papanikolaou E.G., Pozzobon C., Kolibianakis E.M. et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist *in vitro* fertilization cycles // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 85, 1. – P. 112–120.
5. Gomez R. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Activation Induces Vascular Permeability in Hyperstimulated Rats, and this Effect Is Prevented by Receptor Blockade // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, 11. – P. 4339–4348.
6. Golan A., Ron-el R., Herman A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1989. – Vol. 44, 6. – P. 430–440.
7. Navot D., Bergh P.A., Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment // *Fertility and Sterility*. – 1992. – Vol. 58, 2. – P. 249–261.
8. Gomez R. Administration of low-dose LH induces ovulation and prevents vascular hyperpermeability and vascular endothelial growth factor expression in superovulated rats // *Reproduction*. – 2004. – Vol. 127, 4. – P. 483–489.
9. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS // Reprod. Biomed. Online*. – 2009. – Vol. 19, 1. – P. 8–13.
10. Mocanu E., Redmond M.L., Hennelly B. et al. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) - time for reassessment // *Hum. Fertil. (Camb)*. – 2007. – Vol. 10, 3. – P. 175–181.
11. Braat D.D.M., Schutte J.M., Bernardus R.E. et al. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008 // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, 7. – P. 1782–1786.
12. Rizk B., Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol. 6, 8. – P. 1082–1087.
13. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Severe OHSS: An "epidemic" of severe OHSS: a price we have to pay? // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14, 9. – P. 2181–2183.
14. Esinler I., Bayar U., Bozdag G., Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries // *Fertility and Sterility*. – 2005. – Vol. 84, 4. – P. 932–937.
15. Mashiach S., Bider D., Moran O. et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy // *Fertility and Sterility*. – 1990. – Vol. 53, 1. – P. 76–80.
16. Heijnen E.M.E.W., Eijkemans M.J.C., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – Vol. 12, 1. – P. 13–21.
17. Popovic-Todorovic B. A prospective study of predictive factors of ovarian response in "standard" IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, 4. – P. 781–787.
18. Delvigne A.A., Rozenberg S.S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // *Hum. Reprod. Update*. – 2002. – Vol. 9, 1. – P. 77–96.
19. Knauff E.A.H., Eijkemans M.J.C., Lambalk C.B. et al. Anti-Mullerian Hormone, Inhibin B, and Antral Follicle Count in Young Women with Ovarian Failure // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 94, 3. – P. 786–792.
20. Fluker M., Grifo J., Leader A. et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation // *Fertility and Sterility*. – 2001. – Vol. 75, 1. – P. 38–45.
21. Stewart J.A., Hamilton P.J., Murdoch A.P. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12, 10. – P. 2167–2173.
22. Lee T.H., Liu C.H., Huang C.C. et al. Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 23, 1. – P. 160–167.
23. McClure N., Healy D.L., Rogers P. et al. Vascular endothelial growth factor as a primary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344, 8917. – P. 235–236.
24. Abramov Y.Y., Barak V.V., Nisman B.B., Schenker J.G.J. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertility and Sterility*. – 1997. – Vol. 67, 2. – P. 261–265.

25. Yates A.P., Rustamov O., Roberts S.A. et al. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, 9. – P. 2353–2362.
26. Neulen J.J., Raczek S.S., Pogorzelski M.M. et al. Secretion of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor from human luteinized granulosa cells is human chorionic gonadotrophin dependent // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 4, 3. – P. 203–206.
27. Ferraretti A.P., Giancarli L., Magli C. et al. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14, 6. – P. 1457–1460.
28. Aboulghar M.A. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9, 3. – P. 275–289.
29. Homburg R., Howles C.M. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – Vol. 5, 5. – P. 493–499.
30. Wikland M., Bergh C., Borg K. et al. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, 8. – P. 1676–1681.
31. Verberg M.F.G., Macklon N.S., Nargund G. et al. Mild ovarian stimulation for IVF // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 15, 1. – P. 13–29.
32. Hohmann F.P. A Randomized Comparison of Two Ovarian Stimulation Protocols with Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist Cotreatment for in Vitro Fertilization Commencing Recombinant Follicle-Stimulating Hormone on Cycle Day 2 or 5 with the Standard Long GnRH Agonist Protocol // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2003. – Vol. 88, 1. – P. 166–173.
33. Peinck M.J. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, 3. – P. 642–648.
34. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Aboulghar M. et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 5. – P. CD001750.
35. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E. et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 2. – P. CD006105–5.
36. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A.P. et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 341, 2–3. – P. 309–315.
37. Suikkari A.M. In-vitro maturation: its role in fertility treatment // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 20, 3. – P. 242–248.
38. Borini A., Lagalla C., Bonu M.A. et al. Cumulative pregnancy rates resulting from the use of fresh and frozen oocytes: 7 years' experience // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 12, 4. – P. 481–486.
39. Fluker M.R., Hooper W.M., Yuzpe A.A. Withholding gonadotropins ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles // *Fertility and Sterility.* – 1999. – Vol. 71, 2. – P. 294–301.
40. Garcia-Velasco J.A. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, 7. – P. 1530–1536.
41. Ulug U.U., Bahceci M.M., Erden H.F.H. et al. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, 2. – P. 310–313.
42. Sher G., Zouves C., Feinman M., Maassarani G. "Prolonged coasting": an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, 12. – P. 3107–3109.
43. Delvigne A., Kostyla K., Murillo D. et al. Oocyte quality and IVF outcome after coasting to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2003. – Vol. 48, 1. – P. 25–31.
44. Farhi J., Ben-Haroush A., Lande Y. et al. In vitro fertilization cycle outcome after coasting in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus GnRH antagonist protocols // *Fertility and Sterility.* – 2009. – Vol. 91, 2. – P. 377–382.
45. Moon H.S., Joo B.S., Moon S.E. et al. Short coasting of 1 or 2 days by withholding both gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone agonist prevents ovarian hyperstimulation syndrome without compromising the outcome // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol. 90, 6. – P. 2172–2178.
46. Empeire J.C., Edwards R.G. Time to revolutionize the triggering of ovulation // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol. 9, 5. – P. 480–483.
47. Youssef M.A., Van der Veen F., Al-Inany H.G. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 11. – P. CD008046.
48. Humaidan P., Kol S., Papanikolaou E. On behalf of the 'The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group'. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, 4. – P. 510–524.
49. Kolibianakis E.M., Papanikolaou E.G., Tournaye H. et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone // *Fertility and Sterility.* – 2007. – Vol. 88, 5. – P. 1382–1388.
50. Youssef M.A., Al-Inany H.G., Aboulghar M. et al. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 4. – P. CD003719.
51. Youssef M.A.M., Al-Inany H.G.H., Evers J.L.J., Aboulghar M.M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 2. – P. CD001302–2.
52. Devroey P., Polyzos N.P., Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, 10. – P. 2593–2597.
53. Tang H., Hunter T., Hu Y. et al. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 2. – P. CD008605–5.
54. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 10. – P. CD009154.
55. Lainas T.G., Sfontouris I.A., Zorzovilis I.Z. et al. Management of severe OHSS using GnRH antagonist and blastocyst cryopreservation in PCOS patients treated with long protocol // *Reprod. Biomed. Online.* – 2009. – Vol. 18, 1. – P. 15–20.
56. Lainas G.T., Kolibianakis E.M., Sfontouris I.A. et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // *Reprod. Biol. and Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10, 1. – P. 1.
57. Padilla S.L., Zamaria S., Baramki T.A., Garcia J.E. Abdominal paracentesis for the ovarian hyperstimulation syndrome with severe pulmonary compromise // *Fertility and Sterility.* – 1990. – Vol. 53, 2. – P. 365–367.
58. Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I., Amin Y. Ultrasonically guided vaginal aspiration of ascites in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertility and Sterility.* – 1990. – Vol. 53, 5. – P. 933–935.
59. Raziell A., Friedler S., Schachter M. et al. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, 1. – P. 107–110.
60. Papanikolaou E.G. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, 3. – P. 636–641.