

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Д-р мед. наук Н. Г. ГРИЩЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ) — ятрогенное осложнение, встречающееся исключительно при стимуляции яичников, в частности при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Представлена стратегия криоконсервирования всех ооцитов/эмбрионов — единственная из существующих в настоящее время методик, которая гарантирует надежную профилактику развития как первичного, так и вторичного СГСЯ.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, криоконсервирование ооцитов/эмбрионов, профилактика.

Лечение бесплодия в настоящее время является одной из наиболее высокотехнологичных и бурно развивающихся отраслей медицины. Сегодня арсенал средств борьбы с бесплодием нельзя представить без вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В свою очередь, появление новых методов, фармакологических средств и инвазивных вмешательств приводит к формированию специфических осложнений, которые ранее не встречались в клинической практике. Одним из таких проблемных состояний, непосредственно связанных с контролируемой стимуляцией яичников в рамках ВРТ, является синдром гиперстимуляции яичников (СГСЯ). По данным литературы, в 2008 г. количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 32 европейских странах составляло более 450 тыс. [1]. По данным ВОЗ, бесплодные супружеские пары составляют 10–15% всех браков и имеют тенденцию к увеличению [2].

В Украине, по данным Украинской ассоциации репродуктивной медицины, в 2007 г. было начато 7785 циклов ВРТ, а в 2008 г. — 10 982 циклов.

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

К патогенетическим составляющим синдрома относят: увеличение яичников; абдоминальный дискомфорт, тошноту, рвоту; асцит; выпот в плевральной полости, диспноэ; почечную недостаточность; гемоконцентрацию; гиперкоагуляцию [3].

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

Согласно данным литературы, частота возникновения тяжелых форм СГСЯ составляет 2–3% от циклов стимуляции яичников и зависит как от реакции пациентки на стимуляцию, так и от использованного протокола [4].

Приблизительно 2% пациенток в циклах ВРТ нуждаются в госпитализации по поводу СГСЯ [5, 6], а трое из 100 тыс. умирают [7]. Следует учитывать тот факт, что практически все пациентки — молодые и соматически здоровые женщины, которые обратились в клинику по поводу лечения бесплодия с единственной целью — иметь ребенка. Зачастую, когда бесплодие обусловлено мужским фактором, они не имеют гинекологических заболеваний. Категория пациенток с тяжелыми формами СГСЯ, развившимися в результате врачебных действий, нуждается в лечении в условиях отделения интенсивной терапии, а их здоровье и жизнь подвергаются ощутимому риску.

Эти данные вызывают обеспокоенность по причине не только увеличения количества циклов ЭКО в мире, но и отсутствия полного понимания патофизиологии СГСЯ, что значительно затрудняет проведение эффективных лечебных мероприятий. Тем не менее, исследователи сходятся во мнении о 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 (ЭСФР), 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 [8]. Кроме того, предполагается, что факторами, участвующими в развитии СГСЯ, являются эстрадиол, ренин-ангиотензиновая 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 использование профилактически-прогностических подходов.

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 дн после введения ХГ и получения ооцитов. Вторичный СГСЯ развивается спустя 10 дн после получения ооцитов и связан с продукцией ХГ имплантировавшимся эмбрионом либо поддержкой лютеиновой фазы с использованием ХГ [9].

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

Легкая степень СГСЯ достаточно часто встречается в стимулированных циклах. Для нее характерны боль внизу живота, незначительная прибавка в весе, тошнота, рвота, иногда диарея. Традиционно считается, что размеры яичников коррелируют со степенью тяжести СГСЯ. Надо отметить, что размер яичников после аспирации содержимого фолликулов могут быть небольшими и не соответствовать степени тяжести.

СГСЯ средней тяжести характеризуется нарастанием гидроперитонеума, явлениями гемокоцентрации, возникновением лейкоцитоза и более яркой выраженностью других симптомов, описанных при этом синдроме легкой степени.

Тяжелый синдром гиперстимуляции сопровождается нарастанием гидроперитонеума, с которым увеличивается и ощущение дискомфорта, больная занимает вынужденное положение сидя, возможно формирование гидроторакса, гидроперикарда. Пропорционально увеличению гемокоцентрации нарастают и явления гиперкоагуляции, лейкоцитоза, отмечаются признаки почечной недостаточности.

Угрозу для жизни пациентки с СГСЯ представляют почечно-печеночная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (РДС) взрослых, геморрагические осложнения (кровотечение из увеличенного яичника после трансвагинальной пункции, апоплексия яичника), перекрут яичника, тромбоэмболические осложнения [10].

СГСЯ легкой степени тяжести курабелен в амбулаторных условиях в случае постоянного контакта между врачом и пациенткой. Нарастание симптомов, появление признаков средней степени тяжести, в зависимости от выраженности изменений, обуславливают перевод пациентки в режим дневного стационара либо ежедневное посещение клиники с целью мониторинга основных клинико-лабораторных маркеров степени тяжести СГСЯ.

Показания к госпитализации:

гематокрит $> 55\%$, лейкоцитоз $> 25 \times 10^6$,

любой из признаков тяжелого СГСЯ либо возникновение осложнений (острая боль в области живота, появление симптомов раздражения брюшины; невозможность энтерального питания в случае неукротимой рвоты; напряженный асцит; гипотензия; гидроторакс; гидроперикард; РДС взрослых; олигоанурия; полиорганная недостаточность).

При развитии осложнений СГСЯ показана госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Следует учитывать, что на сегодня, к сожалению, не существует такого терапевтического средства, использование которого смогло бы прервать каскад патологических реакций, возникающий при СГСЯ. Не следует забывать, что пациентка с СГСЯ стремится к беременности или уже беременна (при вторичном СГСЯ), что в определенной степени ограничивает набор терапевтических средств. С другой стороны, полиорганное нарушение, сопровождающее тяжелый СГСЯ на фоне ранних сроков беременности, имеют негативные последствия для беременности впоследствии [11].

Совершенно очевидным является один из основных постулатов медицины, гласящий, что профилактика существенно лучше, чем лечение. В случае с СГСЯ это утверждение особенно актуально, учитывая тот факт, что данное осложнение абсолютно ятрогенное.

Стратегия предотвращения СГСЯ должна начинаться с прогнозирования.

Можно выделить *первичные* и *вторичные* факторы риска развития СГСЯ. К первичным относят высокий уровень антимюллера гормона (АМГ) более 3,36 нг/мл [12, 13]. Данный показатель позволяет прогнозировать риск развития СГСЯ с 90,5%-ой чувствительностью и 80%-ой специфичностью [12]. Отличительной особенностью этого показателя, по сравнению с другими гормональными предикторами, является отсутствие зависимости от дня цикла [14].

Количество антральных фолликулов в яичниках на старте стимуляции — чрезвычайно важный, простой и незатратный метод, который широко используется репродуктологами [15, 16]. По мнению авторов, наличие более 14 антральных фолликулов является пограничным для прогнозирования СГСЯ [17].

К предикторам развития этого осложнения можно отнести наличие тяжелого СГСЯ в анамнезе [18]. Классические симптомы, характерные для синдрома поликистозных яичников, также позволяют прогнозировать чрезмерный ответ яичников на стимуляцию [18, 19].

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 превышает 14–20, по данным разных авторов) [18], высокую концентрацию эстрадиола (более 5000 пг/мл) либо темпы ее увеличения [5, 20].

Значительно меньшее практическое значение пока имеют концентрация VEGF в плазме крови и фолликулярной жидкости [21], высокая концентрация ингибина В в плазме крови на пятый день стимуляции гонадотропинами и за три дня до получения ооцитов [8]. Для прогнозирования развития СГСЯ на момент переноса эмбрионов

могут быть использованы такие критерии, как уровень сывороточного ХГ [22] и уровень ЭСФР в сыворотке крови [21].

Необходимо упомянуть, что многоплодная беременность является фактором риска развития тяжелого СГСЯ, что следует учитывать при принятии решения о количестве эмбрионов для переноса в полость матки [8].

Профилактику СГСЯ также можно условно 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 на стимуляцию ФСГ.

В рамках первичной профилактики используются индивидуализация стартовой дозы ФСГ и «мягкая» стимуляция. Следует отметить, что уменьшение дозы ФСГ до 150 МЕ/сут не сказывается негативно на частоте наступления беременности [15, 23, 24]. При этом сокращение дозы приводит к меньшему рекрутированию фолликулов, а значит — снижению риска СГСЯ.

С той же целью может быть использована стратегия «мягкой» стимуляция, которая заключается в назначении препаратов ФСГ в среднюю или позднюю фолликулярную фазу (с пятого дня цикла) в сочетании с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) при достижении фолликулом 14 мм [25, 26]. Старт препаратов ФСГ на пятый день позволяет уменьшить количество растущих фолликулов, тем самым снижается риск гиперстимуляции.

Отдельной строкой в профилактике СГСЯ значится использование антагонистов ГнРГ при контролируемой стимуляции яичников, о преимуществах которых убедительно свидетельствуют результаты последнего мета-анализа [27]. Так, они дают возможность сократить период стимуляции и избежать нежелательных антиэстрогенных эффектов агонистов ГнРГ [28, 29]. При этом использование протоколов с антагонистами ГнРГ и «длинного» протокола с агонистами ГнРГ дает одинаковый показатель «частоты рождения живого ребенка» («live-birth rate») при существенно более низком риске развития СГСЯ [27].

В арсенале средств первичной профилактики СГСЯ перспективной также является методика *in vitro maturation* (IVM). При IVM не используются 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. 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 и переноса их в последующих естественных циклах либо с подготовкой эндометрия эстрогенами позволит решить эту проблему [30].

Описаны попытки применения инсулинсенсибилизирующих агентов (метформин) для профилактики синдрома гиперстимуляции. Результаты мета-анализа, проведенного в 2006 г., позволяют сделать заключение, что эффект от назначения данных препаратов недостаточен для надежной профилактики СГСЯ, но позволяет предотвратить развитие его тяжелых форм [31].

Меры вторичной профилактики используется 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 лютеинизирующего гормона (ЛГ); применение агонистов ГнРГ в качестве триггера; отмена цикла ВРТ; криоконсервирование и отмена переноса эмбрионов; перенос одного эмбриона.

Coasting — самый распространенный метод вторичной профилактики СГСЯ, суть которого состоит в отложенном введении ХГ и экзогенных гонадотропинов до снижения уровня эстрадиола менее критического (5000 пг/мл) [32]. Данный метод, однако, применим как при использовании протоколов с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ. Следует учитывать, что в протоколах с антагонистами ГнРГ он приводит к значительному снижению эффективности вследствие асинхронного созревания яйцеклетки и эндометрия при откладывании введения ХГ более чем на 2 дн. Несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы, этот метод популярен в связи с приемлемой частотой наступления беременности, завершением лечебного цикла переносом эмбрионов и отсутствием необходимости в дополнительных процедурах.

Еще один метод вторичной профилактики СГСЯ — снижение дозы ХГ. По данным разных авторов, эффективная уменьшенная доза ХГ может варьировать от 5000 до 2500 МЕ. На сегодняшний день существуют достоверные данные, что снижение дозы ХГ до 5000 МЕ не уменьшает эффективность экстракорпорального оплодотворения в циклах как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ [33, 34]. В то же время существует мнение, что данная стратегия не обеспечивает надежную профилактику, несмотря на снижение частоты развития тяжелого СГСЯ, и может стать причиной увеличения частоты отмены циклов [33].

Есть сообщения, что рекомбинантный ХГ обладает лучшей биологической стабильностью и более высокой биоактивностью. Следовательно, его дозировка может быть меньше и точнее, что снижает риск СГСЯ и дискомфорт от стимуляции. Рекомбинантный ХГ назначают в дозе 250 мкг,

что по активности соответствует стандартной дозировке в 6500 МЕ [35, 36].

Вышеперечисленные преимущества рекомбинантного ХГ присущи и рекомбинантному ЛГ, однако он имеет сравнительно короткий период полувыведения, что требует введения очень высоких и/или многократных доз для достижения 48-часового или хотя бы 24-часового периода его активности, что усугубляется высокой стоимостью препарата.

Принципиальная возможность применения агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции известна давно [37]. Идеология использования этого вида индукции финального созревания 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 половых 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) [29]. По этой причине данный вид триггера не может быть рекомендован для широкого использования в «свежих» циклах ЭКО. Но этот способ может с успехом применяться при стимуляции донов ооцитов, а также в комбинации с криоконсервированием ооцитов/эмбрионов [38]. 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 [39]. Следует подчеркнуть, что в данном случае при наступлении беременности 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 [40].

Что касается отмены переноса эмбрионов, то такая тактика, несомненно, эффективна в группе риска по СГСЯ. Внедрение тактики отложенного переноса (замораживание эмбрионов с переносом в одном из последующих циклов) позволяет полностью решить проблему СГСЯ [38, 41]. Это касается как первичного, так и вторичного СГСЯ, поскольку в цикле контролируемой стимуляции яичников беременность не наступает.

Препятствием для широкого внедрения подобного подхода являются психологический дискомфорт пациентки от отложенного переноса и невысокая эффективность криоциклов при недостаточном опыте их применения.

Целесообразность переноса одного эмбриона для вторичной профилактики очевидна, поскольку доказано, что многоплодная беременность выступает фактором риска развития позднего СГСЯ [9].

Говоря о методах вторичной профилактики, не следует забывать о менее эффективных, но доказавших свое право на существование подходах: использование агонистов дофамина, в частности каберголина, который назначается с момента применения ХГ на протяжении 8 дн [42]; глюкокортикоидов [43] и препаратов гидроксиэтилкрахмала [8].

Существуют также методы профилактики, о которых следует упомянуть исключительно для ознакомления, поскольку они не могут быть рекомендованы для широкого применения. Это аспирация содержимого фолликулов через 12 ч, а затем еще через 24 ч (суммарно через 36 ч) после введения ХГ [32], аспирация клеток гранулезы из фолликулов одного из двух яичников до введения ХГ [44]. Встречаются лишь единичные сообщения об использовании ингибиторов ароматазы для профилактики СГСЯ [45].

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что СГСЯ — ятрогенное осложнение, которое встречается исключительно при контролируемой стимуляции яичников. Увеличение количества циклов ВРТ, высокая частота возникновения, степень дискомфорта для пациентки, риск развития осложнений, угрожающих жизни, — все это делает проблему СГСЯ чрезвычайно актуальной. В настоящее время существует целый ряд методик, позволяющих выявлять пациенток с высоким риском развития СГСЯ и проводить в этой группе профилактику данного осложнения. Наиболее эффективные стратегии предъявляют большие 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, но 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 существенно снизить риск развития СГСЯ при контролируемой стимуляции яичников в циклах ВРТ.

Литература

1. CDC-DRH-ART // Assisted Reproductive Technology Success Rates National Summary and Fertility Clinic Reports.— 2010.— 595 p.
2. Кулаков В. И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев.— М.: Медицинское информационное агентство, 2005.— 229 с.
3. Ovarian hyperstimulation syndrome / P. Kumar, S. F. Sait, A. Sharma, M. Kumar // J. of Human Reproductive Sci.— 2011.— № 4.— P. 70–75.
4. *Delvigne A.* Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS / A. Delvigne // *Reprod. Biomed. Online.*— 2009.— № 19.— P. 8–13.
5. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles / E. G. Papanikolaou, C. Pozzobon, E. M. Kolibianakis [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2006.— № 85.— P. 112–120.
6. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) — time for reassessment / E. Mocanu, M. L. Redmond, B. Hennelly [et al.] // *Human Fertility (Cambridge).*— 2007.— № 10.— P. 175–181.
7. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008 / D. D. M. Braat, J. M. Schutte, R. E. Bernardus [et al.] // *Human Reproduction.*— 2010.— № 25.— 1782–1786.
8. *Humaidan P.* Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician / P. Humaidan, J. Quartarolo, E. G. Papanikolaou // *Fertility and Sterility.*— 2010.— Vol. 94 (issue 2).— P. 1–12.
9. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors / C. A. Lyons, C. A. Wheeler, G. N. Frishman [et al.] // *Human Reproduction.*— 1994.— № 9.— P. 792–799.
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertility and Sterility.*— 2008.— № 90.— P. 188–193.
11. *Papanikolaou E. G.* Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile / E. G. Papanikolaou // *Human Reproduction.*— 2005.— № 20.— P. 636–641.
12. Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles / T. H. Lee, C. H. Liu, C. C. Huang [et al.] // *Human Reproduction.*— 2007.— № 23.— P. 160–167.
13. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF / A. P. Yates, O. Rustamov, S. A. Roberts [et al.] // *Human Reproduction.*— 2008.— № 26.— P. 2353–2362.
14. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety / A. P. Ferraretti, L. Gianaroli, C. Magli [et al.] // *Human Reproduction.*— 1999.— № 14.— P. 1457–1460.
15. 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 / B. Popovic-Todorovic, A. Loft, A. Lindhard [et al.] // *Human Reproduction.*— 2003.— № 18.— P. 781–787.
16. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure / E. A. Knauff, M. J. Eijkemans, C. B. Lambalk [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.*— 2008.— № 94.— P. 786–792.
17. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation / M. Fluker, J. Grifo, A. Leader [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2001.— № 75.— P. 38–45.
18. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries / I. Esinler, U. Bayar, G. Bozdog, H. Yarali // *Fertility and Sterility.*— 2005.— № 84.— P. 932–937.
19. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome / E. M. Heijnen, M. J. Eijkemans, E. G. Hughes [et al.] // *Human Reproduction Update.*— 2006.— № 12.— P. 13–21.
20. *Aboulghar M. A.* Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures / M. A. Aboulghar, R. T. Mansour // *Human Reproduction Update.*— 2003.— № 9.— P. 275–289.
21. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome / E. Pau, I. Alonso-Muriel, R. Gómez [et al.] // *Human Reproduction.*— 2006.— № 21.— P. 1453–1460.
22. Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization / B. S. Shapiro, S. T. Daneshmand, F. C. Garner [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2005.— № 84.— P. 93–98.
23. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI / M. Wikland, C. Bergh, K. Borg [et al.] // *Human Reproduction.*— 2001.— № 16.— P. 1676–1681.
24. Mild ovarian stimulation for IVF / M. F. Verberg, N. S. Macklon, G. Nargund [et al.] // *Human Reproduction Update.*— 2008.— № 15.— P. 13–29.
25. *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 / F. P. Hohmann, N. S. Macklon, B. C. Fauser // *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism.*— 2003.— № 88.— P. 166–173.
26. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetrorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study / M. J. Pelinck, N. E. Vogel, A. Hoek [et al.] // *Human Reproduction.*— 2005.— № 20.— P. 642–648.
27. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for as-

- sisted reproductive technology / H. G. Al-Inany, M. A. Youssef, M. Aboulghar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— № 11.— P. 1–116.
28. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis / E. M. Kolibianakis, J. Collins, B. C. Tarlatzis [et al.] // *Human Reproduction Update.*— 2006.— № 12.— P. 651–671.
 29. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles / M. A. Youssef, F. Van der Veen, H. G. Al-Inany [et al.] // *Cochrane Database Syst. Review.*— 2010.— № 10.— P. 1–57.
 30. Clinical outcome of non-hCG-primed oocyte in vitro maturation treatment in patients with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome / M. De Vos, C. Ortega-Hrepich, F. K. Albuz [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2011.— № 96.— P. 860–864.
 31. Costello M. F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome / M. F. Costello, M. Chapman, U. Conway // *Human Reproduction.*— 2006.— № 21.— P. 1387–1399.
 32. Delvigne A. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients / A. Delvigne, S. Rozenberg // *Human Reproduction.*— 2001.— № 16.— P. 2491–2495.
 33. 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 / E. M. Kolibianakis, E. G. Papanikolaou, H. Tournaye [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2007.— № 88.— P. 1382–1388.
 34. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: reducing the human chorionic gonadotropin trigger dose / S. Kashyap, K. Parker, M. I. Cedars, Z. Rosenwaks // *Seminars in Reproductive Medicine.*— 2010.— № 28.— P. 475–485.
 35. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation / G. L. Driscoll, J. P. Tyler, J. T. Hangan [et al.] // *Human Reproduction.*— 2000.— № 15.— P. 1305–1310.
 36. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in vitro fertilization-embryo transfer / P. Chang, S. Kenley, T. Burns [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2001.— № 76.— P. 67–74.
 37. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist / J. Itskovitz, R. Boldes, J. Levron [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 1991.— № 56.— P. 213–220.
 38. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles / G. Griesinger, E. M. Kolibianakis, E. G. Papanikolaou [et al.] // *Fertility and Sterility.*— 2007.— № 88.— P. 616–621.
 39. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study / P. Humaidan, L. Bungum, M. Bungum, C. Yding Andersen // *Reproductive BioMedicine Online.*— 2006.— № 13.— P. 173–178.
 40. Luteal phase support for assisted reproduction cycles / M. van der Linden, K. Buckingham, C. Farquhar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— № 5 (10).— P. 1–213.
 41. Devroey P. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment / P. Devroey, N. P. Polyzos, C. Blockeel // *Human Reproduction.*— 2011.— № 26.— P. 2593–2597.
 42. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction / C. Alvarez, L. Martí-Bonmatí, E. Novella-Maestre [et al.] // *The J. of Clin. Endocrinology & Metabolism.*— 2007.— № 92.— P. 2931–2937.
 43. Perretti M. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids / M. Perretti, A. Ahluwalia // *Microcirculation.*— 2000.— № 7.— P. 147–161.
 44. Gonen Y. Effect of follicular aspiration on hormonal parameters in patients undergoing ovarian stimulation / Y. Gonen, W. A. Powell, R. F. Casper // *Human Reproduction.*— 1991.— № 6.— P. 356–358.
 45. Santen R. J. Inhibition of aromatase: insights from recent studies / R. J. Santen // *Steroids.*— 2003.— № 68.— P. 559–567.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

М. Г. ГРИЩЕНКО

Показано, що синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) — ятрогенне ускладнення, що трапляється виключно при стимуляції яєчників, зокрема під час використання допоміжних репродуктивних технологій. Подано стратегію кріоконсервування всіх ооцитів/ембріонів — єдину з існуючих на теперішній час методик, що гарантує надійну профілактику розвитку як первинного, так і вторинного СГСЯ.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників, допоміжні репродуктивні технології, кріоконсервування ооцитів/ембріонів, профілактика.

CONTEMPORARY ASPECTS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME PREVENTION

N. G. GRISCHENKO

It is shown that ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication occurring exclusively at ovarian stimulation, in particular, at application of additional reproductive technologies. The strategies of cryopreservation of all oocytes/embryos is the only technique which guarantees prevention of primary and secondary OHSS.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, additional reproductive technologies, cryopreservation of oocytes/embryos, prevention.

Поступила 05.12.2012