10. Аксёнов, В. В. Тороидальное разложение векторного потенциала магнитного поля и его приложения / В. В. Аксёнов // ВМУ. Серия 3. ФИЗИКА. АСТРОНОМИЯ. – 2015, №6. – С. 127–133.
11. Аксёнов, В. В. О некоторых соленоидальных векторных полях в сферических областях / В. В. Аксёнов // Дифференциальные уравнения. – 2012, т. 48, №7. – С. 1056–1059.
12. Соколов, Д. Д., Степанов Р.А., Фрик П.Г. Динамо на пути от астрофизических моделей к лабораторному эксперименту / Д. Д. Соколов, Р. А. Степанов, П. Г. Фрик // УФН. – 2014, т. 184, №3. – С. 313–335.
13. Аксёнов, В. В. Электромагнитное поле Земли / В. В. Аксёнов. – Новосибирск: Изд. ИВМиМГ СО РАН, 2010. – 266 с.
14. Аксёнов, В. В. Об источнике главного геомагнитного поля. Часть 2 / В. В. Аксёнов // Изв. Вузов. Геология и разведка. – 2012, №5. – С. 54–60.
15. Аксёнов, В. В. Тороидальные электрические токи спокойных солнечно-суточных вариаций, применяемых в глубинной электроразведке / В. В. Аксёнов // Изв. Вузов, Геология и разведка. – 2014, №2. – С. 45–54.
16. Zeldovich Ya., Rusmaikin A., Socoloff D. Magnetic field in astrophysics. Gordon and Breach N. Y. 1983. 483 p.
17. Фейнман Р., Лейтон Р., Сэнс М. Фейнмановские лекции по физике. М.: Мир. 1966. Вып 6. (Электродинамика). 343 с.
18. Азизов Э.А. Токамаки от А.Д. Сахарова до наших дней (60 лет токамакам) // УФН. 2012. Т. 182. №2. С. 202–215.
19. Аксёнов В.В. Несиловые переменные электромагнитные поля токов смещения в конденсаторах // Новосибирск: Сборник научных трудов НГТУ. 2016. №1 (83). С. 69–75.
20. Аксёнов В.В. О глубинности исследования земной коры переменным электромагнитным полем // Изв. Вузов. Геология и разведка. 2009. №2. С.39–41.
21. Аксёнов В.В. Математическое моделирование предвестников землетрясений, возникающих в физических полях // Изв. Вузов. Геология и разведка. 2016. №3. С.36–44.
22. Ustundag B., Ozerden S. Earthquake prediction using a new monopolar electric field probe // European Seismological Congress (ESC2002). Genoa, September 2002.
23. Алексеев А.С., Аксёнов В.В. Об электрическом поле в очаговой зоне землетрясений // Доклады РАН. 2003. Т. 392. №1. С. 106–110.
24. Аксёнов В.В. О трёх электродинамике на Земле и в космосе // The Way of Science. 2017. №7. Р. 8–15.

Гудкова П.И., Даниленко В.С.

Синдром гиперстимуляции яичников и методы его прогнозирования

*ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi: 10.18411/sr-10-02-2019-58

idsp: sciencerrussia-10-02-2019-58

Аннотация

На современном этапе количество бесплодных браков неуклонно растёт. Вспомогательные репродуктивные технологии, в том числе экстракорпоральное оплодотворение, помогают преодолеть данную проблему. Одним из серьёзнейших осложнений этой процедуры является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). В настоящее время врачи-репродуктологи научились прогнозировать данный синдром, используя определенные критерии. Нами было проведено исследование на базе гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», целью которого являлся анализ критериев прогнозирования степени синдрома гиперстимуляции яичников. Мы пришли к заключению, что антимюллеров гормон (АМГ) $>3,6$ нг/мл, количество пунктированных фолликулов >14 , СГЯ в прошлом, синдром поликистозных яичников и мультифолликулярные яичники в анамнезе повышают вероятность возникновения исследуемого синдрома. Оценка факторов риска, ранняя профилактика, своевременное выявление и адекватное лечение СГЯ помогают предотвратить тяжелую степень данного синдрома и экстренную госпитализацию в стационар.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, критерии прогнозирования.

Abstract

At the current stage the quantity of infertile couples is steadily increasing. Assisted reproductive technology, including in vitro fertilization, help resolve this problem. One of the most serious complication of this procedure is ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Nowadays, IVF specialists know how to predict this syndrome, using some criterion. We did research at the gynecology department base in the Mariinskaya hospital in Saint-Petersburg, aimed to analyze the criterion for prediction a degree of ovarian hyperstimulation syndrome. We concluded that anti-Mullerian hormone (AMH) > 3,6 ng/ml, the number of punctured follicles >14, OHSS in the past, polycystic ovary syndrome and multi follicular ovaries in medical histories increase the likelihood of emergence of this syndrome. Risk factors assessment, early prevention and detection and appropriate treatment OHSS contribute to avoid a severe degree of this syndrome and emergency hospitalization.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technology, in vitro fertilization, criterion for prediction.

В современном мире количество бесплодных браков постоянно растет. В Российской Федерации их количество составило 13%-15% (РАМН, 2016г.). Одним из способов решения этой проблемы являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в том числе экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Санкт-Петербургский Международный Центр Репродуктивной Медицины выделяет ряд осложнений ВРТ: синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), аллергические реакции, связанные с введением препаратов для индукции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла, наружное и внутреннее кровотечение после пункции яичников, перекрут яичника, острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой системы, внематочная беременность, многоплодная маточная и гетеротопическая беременность. СГЯ является наиболее частым осложнением ЭКО, так как в легкой степени практически всегда сопутствует индукции суперовуляции.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) (Код МКБ-10: N98.1) - системное ятрогенное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции. СГЯ характеризуется повышением проницаемости капилляров, что приводит к выходу жидкости из сосудов, накоплению ее в окружающих тканях и гемоконцентрации. [2]

Российская Ассоциация Репродукции Человека собирает данные о ВРТ с субъектов РФ, анализирует их и создает единый регистр с 1999 года. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению случаев СГЯ, потребовавших госпитализации. Это связано с постоянным усовершенствованием вспомогательных репродуктивных технологий, высокой квалификации врачей-репродуктологов и ранними методами профилактики СГЯ.

Таблица 1.

СГЯ, по тяжести течения потребовавшие госпитализации (РАРЧ)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Кол-во чел. за год	410	483	601	850	464	520	592	506	470	597	484
В расчете на число начатых циклов, %	2.2	2.04	1.95	2.1	1.2	0.9	0.94	0.7	0.5	0.5	0.4

Решающую роль в патогенезе СГЯ играет фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) за счет увеличения проницаемости капилляров. Человеческий хорионический гонадотропин воздействует на клетки гранулы, стимулируя секрецию ФРЭС. Другими вазоактивными медиаторами, которые могут влиять на развитие СГЯ, являются ангиотензин II, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и бета, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин -1В и интерлейкин-6,3,4. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является еще одним патофизиологическим механизмом, связанным с СГЯ. Доказано, что ХГЧ активирует РАС, что подтверждается высокой активностью ренина в фолликулярной жидкости женщин с СГЯ. [4]

В настоящее время в России используется классификация СГЯ по степеням тяжести. В иностранной литературе имеются более расширенные классификации, в которых степени тяжести подразделяются на классы. Хотя многие из исследований были опубликованы несколько десятилетий назад, они все еще актуальны и могут быть полезны в клинической практике. [3]

Таблица 2.

Классификация СГЯ (Клин. рекомендации 2015г.)

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Жалобы: абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли в животе. Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс, АД в пределах нормы. УЗИ: диаметр яичников <8 см, в них множество фолликулов и лютеиновых кист. Асцит может отсутствовать или быть виде выпота в малом тазу Гематокрит <40%
СГЯ средней степени	Жалобы: явления абдоминального дискомфорта и боли в животе более выражены. Появляются гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, реже диарея. Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс могут быть несущественно учащены, АД в пределах нормы или понижено. Прибавка массы тела. Увеличение окружности живота. УЗИ: яичники >8 см в диаметре, асцит. Гематокрит 40–45%
СГЯ тяжелой степени	Жалобы: те же, что при средней степени тяжести, могут быть более выраженными; иногда чувство страха. Вынужденное положение в постели (сидя). Общее состояние средней тяжести или тяжелое. Одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного напряженного асцита. Жидкость может быть обнаружена в плевральной и перикардиальной полостях. Отеки, анасарка. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться развитием отека наружных половых органов. Яичники превышают 12 см в диаметре. Олигурия Гемоконцентрация, гематокрит >45% Гипопротеинемия Лейкоцитоз >15x10 ⁹ /л
СГЯ критической степени	Жалобы и объективные данные те же, что при тяжелой степени. Напряженный асцит или массивный гидроторакс. Гематокрит >55%. Лейкоцитоз >25x10 ⁹ /л Острая почечная недостаточность, анурия. Тромбоэмболические осложнения. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Основными критериями для прогнозирования СГЯ являются уровень антимюллеровского гормона (АМГ) ($>3,6$ нг/мл), количество пунктированных фолликулов (>14), молодой возраст (<35 лет), низкий индекс массы тела ($<18,5$), синдром поликистозных яичников (СПЯ), мультифолликулярные яичники (8-10 фолликулов, диаметром до 10 мм) и СГЯ в анамнезе. [1,10]

На базе гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» мы провели исследование, целью которого являлся анализ критериев прогнозирования степени синдрома гиперстимуляции яичников. Методом исследования был выбран ретроспективный анализ серии случаев данного состояния среди пациентов, поступивших в гинекологический стационар экстренной помощи с диагнозом СГЯ. В связи с чем было проведено анкетирование и анализ историй болезни с целью выявления предикторов данного синдрома. За 2018 год было проанализировано 18 историй болезни с диагнозом синдром гиперстимуляции яичников. 16 из 18 (88,9%) пациентов имеют повышенный антимюллеровский гормон (АМГ) ($>3,6$ нг/мл), у 16 из 18 (88,9%) участвующих в исследовании пациентов пунктировано большое количество фолликулов (>14), в анамнезе у 8 из 18 (44,4%) СГЯ в прошлом, у 8 синдром поликистозных яичников (44,4%), у 3 (16,7%) мультифолликулярные яичники. У 10 из 18 (55,6%) пациенток молодой возраст (<35 лет), у 3 (16,7%) пациенток низкий индекс массы тела ($<18,5$). Статистика по степеням тяжести: 2 – легкая, 5 – средняя, 10 – тяжелая, 1 – критическая. У пациентки с СГЯ критической степени тяжести АМГ - 58,3 нг/мл.

По полученным данным можно сделать вывод, что АМГ $>3,6$ нг/мл, количество пунктированных фолликулов >14 , СГЯ в прошлом, синдром поликистозных яичников и мультифолликулярные яичники в анамнезе повышают вероятность возникновения СГЯ. Наименее информативными критериями прогнозирования СГЯ оказались молодой возраст и низкий индекс массы тела. Проанализировав случай СГЯ критической степени тяжести, можно предположить, чем выше уровень АМГ в плазме крови, тем тяжелее протекает синдром гиперстимуляции яичников.

Используя вышеперечисленные критерии прогнозирования, можно заранее предположить и предотвратить случаи СГЯ. Существуют различные методы профилактики данного синдрома, которые в настоящее время практикуют врачи-репродуктологи. Одним из методов является использование альбумина, положительный эффект которого основан на связывании белка плазмы с медиаторами сосудистой проницаемости, что нарушает основное звено патогенеза СГЯ. Так же методом профилактики является использование антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), он конкурирует с природным ГнРГ, вызывая быстрое и обратимое подавление выделения гонадотропина и предотвращает преждевременные вспышки лютеинизирующего гормона во время контролируемой овариальной стимуляции (КОС). Введение антагониста ГнРГ в КОС позволяет применять более короткие протоколы с уменьшенным количеством гонадотропина, что снижает затраты и риск СГЯ. [5] Каберголин и другие агонисты дофамина ингибируют гиперпроницаемость сосудов, воздействуя на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, что обуславливает использование данных препаратов для профилактики СГЯ. [6] Coasting определяется как удержание препаратов для стимуляции яичников в течение нескольких дней, ожидая времени, когда было бы безопаснее инициировать окончательное созревание с помощью ХГЧ. Этот процесс характеризуется прекращением введения гонадотропина при сохранении агониста ГнРГ и последующей отсрочкой введения ХГЧ в течение нескольких дней, пока эстроген сыворотки не достигнет желаемого уровня. Клиническая польза будет объясняться уменьшением экспрессии ФРЭС и секреции клетками яичника. При freeze-all после извлечения ооцитов, все ооциты/эмбрионы

подвергаются криоконсервации и впоследствии переносятся в нестимулированный цикл. Преимущества замораживания всех эмбрионов включают снижение риска развития гипотрофии плодов, преждевременных родов, перинатальной смертности, послеродовых кровотечений и врожденных аномалий.

Спонтанная регрессия СГЯ происходит в течение 10-14 дней в случаях легкой и средней степени. Легкие степени СГЯ не требуют специального лечения. Пациенты с тяжелой степенью СГЯ должны быть госпитализированы для лечения, если они страдают сильной абдоминальной болью, тошнотой и рвотой, увеличением вязкости крови, тяжелым асцитом, сильной олигурией или анурией, снижением артериального давления, тахипноэ или одышкой, головокружением или обмороками, нарушениями электролитного баланса (гипонатриемия и гиперкалиемия), дисфункцией печени. Настоятельно рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с СГЯ, так как легкая форма может внезапно прогрессировать. [7] Ключевым моментом лечения является коррекция объема кровообращения и дисбаланса электролитов. Необходимо приложить все усилия для поддержания нормального внутрисосудистого объема и сохранения адекватной функции почек. Венозный тромбоз является наиболее значимым угрожающим жизни осложнением СГЯ. Использование низкомолекулярного гепарина снижает риск тромботических осложнений. Антикоагуляция рекомендуется беременным женщинам и должна продолжаться по крайней мере до конца первого триместра. [8] Антибиотикотерапия является важным этапом лечения СГЯ, так как при данном состоянии возрастает риск инфекционных осложнений. [9,11]

На сегодняшний день количество бесплодных браков значительно выросло. Для решения этой проблемы супружеские пары прибегают к процедуре экстракорпорального оплодотворения, серьезным осложнением которого является синдром гиперстимуляции яичников. Оценка факторов риска, ранняя профилактика, своевременное выявление и адекватное лечение помогают предотвратить тяжелую степень СГЯ и экстренную госпитализацию в стационар.

1. Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.А. и др. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации // РАРЧ, 2013. С. 3-4, 14.
2. Сухих Г.Т., Корнеева И.Е., Калинина Е.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015.
3. Nastri C.O., Teixeira D.M., Moroni R.M., Leitão V.M.S., Martins W.P. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. 2014.
4. Namavar Jahromi B.M.D., et al. Iran J Med Sci. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. 2018.
5. Вольфф М. фон, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017.
6. Воротникова С.Ю. Применение каберголина для профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников // Ожирение и метаболизм. 2012. №4. С. 48-50.
7. Куликов А.В., Шифман Е.М., Портнов И.Г. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (клинические рекомендации) // Анестезиология и реаниматология. 2015. №1. С. 73-76.
8. Щербакова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения // Российский медицинский журнал. 2015. №1. С. 28-31.
9. Морозова И.С., Добровольский М.С., Гайдуков С.Н. Особенности ведения пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. № 5. С. 139-140.
10. Комиссарова Ю.В., Гарданова Ж.Р. Прогнозирование и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2007. №3. С. 8-9
11. Корнеева И., Верьева Н. Комплексная терапия при синдроме гиперстимуляции яичников // Врач. 2006. № 9. С. 54-56.