

УДК 618.111-007.1

© Коллектив авторов, 2012.

СИНДРОМ «ПУСТЫХ» ФОЛЛИКУЛОВ

А. Н. Рыбалка, П. Н. Баскаков, С. А. Яковенко, В. В. Литвинов, А. Н. Сулима

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии (зав. – профессор А. Н. Рыбалка), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»; клинический родильный дом №1; медицинская клиника «Ваш Доктор», г. Симферополь. Клиника репродукции человека «Альтра Вита», г. Москва.

EMPTY FOLLICLE SYNDROME

A. N. Rybalka, P. N. Baskakov, S. A. Yakovenko, V. V. Litvinov, A. N. Sulima

SUMMARY

This article describes a case of empty follicle syndrome. Risk factors and preventive measures of development of this syndrome were analyzed. Basic directions of diagnosis, treatment and prophylaxis of that specific in vitro fertilisation complication were planned.

СИНДРОМ «ПОРОЖНИХ» ФОЛЛИКУЛІВ

А. М. Рибалка, П. М. Баскаков, С. О. Яковенко, В. В. Літвінов, Г. М. Суліма

РЕЗЮМЕ

У статті описано випадок розвитку синдрому «порожніх» фолікулів. Проаналізовано фактори ризику та профілактичні заходи щодо уникнення розвитку даного синдрому. Намічені основні напрямки лікувально-діагностичних заходів у жінок із зазначеним ускладненням допоміжних репродуктивних технологій.

Ключевые слова: синдром «пустых» фолликулов, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

Развитие эмбриологии в последнюю четверть века положило начало успешному лечению бесплодия с помощью метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В то же время, достигнутый, определенный порог эффективности использования метода ЭКО (35-40%) не удовлетворяет потребности эмбриологов в достижении дальнейшего снижения частоты бесплодия в браке [4, 5, 7]. Учитывая тот факт, что основой успешного выполнения программ ЭКО является получение большого числа полноценных преовуляторных ооцитов, для реализации этих программ используют различные схемы медикаментозной стимуляции суперовуляции. Обоснованность назначения индукторов овуляции связана с тем, что вероятность созревания одновременно нескольких фолликулов в спонтанных овуляторных циклах составляет не более 5-10%, тогда как в стимулированных циклах развитие двух и более фолликулов достигается в 35-60% случаев.

Однако, несмотря на достаточную изученность процессов фолликуло- и оогенеза, труднообъяснимыми или необъяснимыми до настоящего времени являются феномены «бедного» или неадекватного ответа яичников, крайним проявлением которого является синдром «пустых» фолликулов. Почти два десятилетия прошло с тех пор, как впервые С.В. Coulam et al. был описан новый синдром – синдром «пустых» фолликулов (СПФ). По определению автора, это состояние характеризуется невозмож-

ностью аспирации ооцитов из преовуляторных фолликулов в циклах ЭКО из-за их отсутствия [2]. Частота встречаемости этого синдрома, по данным различных авторов, колеблется от 1 до 7% [2, 5, 6]. Возникновение этого синдрома спорадическое и в настоящее время не может быть диагностировано (ни эндокринологически, ни сонографически) по какой-то определённой реакции яичников на стимуляцию суперовуляции [2, 4, 6].

Известно, что СПФ встречается как в естественных, так и в стимулированных циклах. Истинные причины возникновения этого синдрома окончательно не ясны. Отношение в медицинских научных кругах к этому явлению неоднозначно. Одни эмбриологи не желают признавать существование данного синдрома, другие же стараются «приоткрыть завесу», изучая этиопатогенетическую суть механизмов его развития, с целью поиска возможных методов диагностики и способов лечения этого синдрома [5].

В отношении этиологического фактора развития СПФ мнения репродуктологов также разноречивы: одной группой учёных высказывается предположение о том, что описанный синдром лишь спорадический случай [4, 5], другой – что это отражение дисфункционального фолликулогенеза с ранней атрезией ооцитов [4, 7]. Некоторыми авторами СПФ интерпретируется только как синдром, связанный с приемом некачественных лекарственных препаратов. Так, F. Zegers-Hochschild et al. считают, что СПФ

является результатом отклонений биологической активности в организме женщины из-за некоторых коммерческих партий человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ). В своих исследованиях они показали, что эндокринные нарушения, обнаруженные в фолликулярной жидкости пациентов с СПФ не являются следствием овариальной проблемы, а связаны с отсутствием экспозиции биологически активного ХГЧ или с недостаточной рецепторной реакцией на биологически активный ХГЧ. Этот феномен объясняется быстрым очищением лекарства после внутривенной инъекции и выраженным сходством ХГЧ с клетками печени [7]. A.N. Hassan et al. несколько иначе интерпретируют причину возникновения СПФ при недостатке биологически активного ХГЧ. Они считают, что при данном «варианте» СПФ клеточно-кумулятивному комплексу требуется больше времени, чтобы отделиться от стенки фолликула или для этого нужна большая доза ХГЧ [2]. Однако и это утверждение было опровергнуто в исследованиях A. Awoniyi et al., выявивших нормальную концентрацию и биоактивность β -ХГЧ в крови пациенток с СПФ в циклах ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ). Помимо этого, по мнению авторов, такой подход не может объяснить случаев рецидива данного синдрома [1].

Исследованиями установлено, что определённая роль в формировании СПФ и случаев его рецидива отводится овариальному возрасту, так как он определяет изменения в процессах нормального фолликулогенеза. Известно, что овариальный возраст связан с изменением функции зернистых клеток, нарушением процессов апоптоза и, как следствие, со сниженными концентрациями эстрадиола. В этой связи, T.G. Zreik et al. выявили зависимость встречаемости СПФ от возраста пациенток. Авторами установлено, что 24% случаев рецидивирования СПФ приходится на возрастную группу женщин 35-39 лет и 57% – на группу старше 40 лет [4].

Ряд учёных связывают возникновение СПФ также с патологией фолликулярной жидкости [3, 5, 7]. Зависимость условий роста и созревания ооцитов от биохимического состава фолликулярной жидкости подтверждается нарушением при СПФ ее гормонального профиля (снижение концентраций прогестерона, лютеинизирующего гормона, нарушение соотношения эстрадиола/прогестерона, увеличение андростендиона). Приведенные данные свидетельствуют о необходимости расширения и углубления наших представлений о механизмах интрафолликулярной регуляции, с целью дальнейшей оптимизации программ ЭКО и ПЭ.

Интерес к проблеме и возможность только ретроспективной диагностики этого синдрома у пациенток, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий, и стало поводом для написания этой статьи.

Пациентка А., 36 лет, обратилась в клинику с жалобами на первичное бесплодие в течение 4 лет. Проведено обследование и выяснение причин бесплодия согласно международным стандартам. Цикл ЭКО проведен по транспортной схеме – клиника «Ваш Доктор» (г. Симферополь) – клиника репродукции человека «Альтра Вита» (г. Москва). Стимуляция суперовуляции по короткому протоколу с использованием антагонистов гонадотропин рилизинг-гормона проведена в клинике «Ваш Доктор» (г. Симферополь), пункция фолликулов – в клинике репродукции человека «Альтра Вита» (г. Москва). При адекватном ответе яичников на проводимую стимуляцию суперовуляции, при пункции фолликулов не было получено ни одного ооцита. Синдром «пустых» фолликулов был установлен на основании отсутствия кумулулс-ооцитного комплекса. Проведена коррекция в лечении и подготовке к следующему циклу ЭКО. Пациентка прошла курс мембранного плазмафереза №3 и озонотерапии №10. Проведен повторный цикл ЭКО по транспортной схеме с изменением схемы стимуляции и введением триггера. Трансвагинальная пункция яичников проведена через 36 часов после введения овуляторной дозы триггера овуляции под внутривенной анестезией и ультразвуковым контролем с помощью УЗ-сканера.

Во время пункции фолликулов у пациентки вновь присутствовал СПФ. Применение специальной методики «отмывания» фолликулов позволило получить 10 ооцитов. После оплодотворения ооцитов *in vitro* и последующего культивирования было получено 3 эмбриона класса А-В. Эмбриотрансфер 1 эмбриона класса А в полость матки на стадии бластоцисты был осуществлен на пятые сутки под ультразвуковым контролем. 2 оставшихся эмбриона были подвергнуты криоконсервации. Через две недели после эмбриотрансфера были получены цифры β -ХГЧ – 320 МЕ/мл, свидетельствующее о наступлении биохимической беременности. Через 21 день после эмбриотрансфера при трансвагинальной эхографии визуализировалось одно плодное яйцо в полости матки. Беременность протекала без осложнений. В 39 недель путем кесарева сечения родилась живая доношенная девочка массой – 3900 г, длиной – 52 см, по шкале Апгар 9/10 баллов.

Описанный выше клинический случай свидетельствует о сложном гормональном факторе бесплодия, который с трудом поддавался коррекции. Остается сомнительным тот факт, что и дальнейшие попытки стимуляции в циклах ЭКО дадут хороший результат; так как во внимание следует брать также и возраст пациентки, влияющий на качество полученных ооцитов. Положительным моментом является наличие криоконсервации 2 эмбрионов на стадиях бластоцисты методикой быстрой криозаморозки, что позволяет надеяться на более высокий процент наступления беременности при переносе эмбрионов.

Использование методики быстрой криозаморозки эмбрионов (а также яйцеклеток и сперматозоидов) в клинике репродукции человека «Альта Вита» позволяет достигнуть высоких результатов наступления беременности в странах СНГ в криопротоколах – до 62%.

ВЫВОДЫ

1. Синдром «пустого» фолликула встречается при любом типе программ ЭКО, как правило, у пациенток со сниженным фолликулярным резервом и слабым ответом на стимуляцию суперовуляции.

2. Синдром «пустого» фолликула чаще может возникать в циклах с подавлением антагонистами ГнРГ.

3. Использование нетрадиционного триггера овуляции (агониста ГнРГ как триггера пика эндогенных гонадотропинов) может снижать частоту СПФ, т.к. эти препараты влияют на «дозревание» яйцеклетки и возможность ее аспирации вместе с фолликулярной жидкостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal bioavailability

of β -human chorionic gonadotropin on the day of oocyte recovery? / A. Awoniyi, J. Govindbhai, S. Zierke [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 1281–1284.

2. Coulam C. B. Empty follicle syndrome / C. B. Coulam, M. Bustillo, J. D. Schulman // *Fertility and Sterility.* – 1986. – Vol. 46. – P. 1153–1155.

3. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome / A. H. Hassan, H. A. Saleh, O. Khalil [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 1998. – Vol. 69, № 1. – P. 138–139.

4. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence / T. G. Zreik, J. A. Garcia-Velasco, T. M. Vergara [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 5, № 15. – P. 999–1002.

5. Empty follicle syndrome: successful treatment in recurrent case and review of the literature / R. Beck-Fruchter, A. Weiss, M. Lavee [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1093–1095.

6. Howe R. S. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence / R. S. Howe // *Journal of Ultrasound Medicine.* – 1993. – № 14. – P. 293.

7. The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome / F. Zegers-Hochschild, E. Fernandez, A. Mackenna [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 10. – P. 2262–2265.