

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Козленко К.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2), e-mail: ksenia1205@mail.ru

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее распространенным и серьезным осложнением в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Однако существуют и другие осложнения ВРТ: развитие внематочной беременности после подсадки эмбрионов и возникновение внутрибрюшного кровотечения после пункции ооцитов. Были обследованы и пролечены 20 пациенток, поступившие в гинекологическое отделение городской больницы с различными осложнениями программ ВРТ. Лечение больных с СГЯ проводили с тщательным контролем коагуляционных параметров крови, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитного и водного баланса. Для лечения широко применялись плазмозамещающие средства, антикоагулянты, диуретики. Пациентки с ранним СГЯ были сняты с протокола ЭКО. Пациентки с поздним СГЯ были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью, и только у одной беременность прервалась в сроке 8 недель. Пациентки с диагнозом внематочная беременность были прооперированы. 4 пациентки были прооперированы в день пункции ооцитов по поводу внутрибрюшного кровотечения. Они были сняты с протокола ЭКО. Тяжелые и среднетяжелые формы раннего СГЯ, а также пункции ооцитов, осложнившиеся внутрибрюшным кровотечением полностью исключают возможность подсадки эмбриона в настоящем цикле ВРТ, а, следовательно, требуют повторных попыток ЭКО. Свести к минимуму повторное развитие вышеперечисленных осложнений поможет применение методов криоконсервации ооцитов и эмбрионов. Поэтому эта технология значительно оправдывает себя у женщин, которые входят в группу риска по возникновению СГЯ. Целесообразным будет также более тщательное наблюдение за пациентками после пункции ооцитов в центре планирования семьи с целью снижения риска большой кровопотери при начавшемся внутрибрюшном кровотечении.

Ключевые слова: беременность, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), бесплодие, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), внематочная беременность

## COMPLICATIONS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Kozlenko K.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Saint-Petersburg, Russia (194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st. 2)

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most common and severe complication of assisted reproductive technologies (ART). OHSS is characterized by different clinical signs and laboratory criteria. Another complications of the ART are ectopic pregnancy after embryo transfer and ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval. There were examined and treated 20 patients received in the gynecological department of the city hospital with various complications of ART. Treatment of patients with ovarian hyperstimulation syndrome was conducted with careful monitoring of blood coagulation parameters, the cardiovascular and respiratory systems, liver, kidneys, electrolyte and water balance. To treat widely used plasma substituting agents, anticoagulants, diuretics. Patients with early OHSS were removed from the IVF protocol. Patients with late OHSS were discharged from the hospital with advanced pregnancy, and only one pregnancy was interrupted in the period of 8 weeks. Patients with a diagnosis of ectopic pregnancy were operated. 4 patients were operated on the day of oocyte retrieval on the intra-abdominal bleeding. They were removed from the IVF protocol. Severe and moderate forms of early OHSS, as well as oocyte retrieval, complicated intra-abdominal bleeding completely exclude the possibility of embryo transfer in the present cycle of ART, and therefore require repeated IVF attempts. To minimize the recurrence of the above complications will use methods of cryopreservation of oocytes and embryos. Therefore, this technology is much justified in women who are at risk for the occurrence of OHSS. It will also be more appropriate to closely monitor the patient after the oocyte retrieval in the center of family planning in order to reduce the risk of high blood loss begun intra-abdominal bleeding.

Keywords: pregnancy, assisted reproductive technologies (ART), infertility, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), ectopic pregnancy

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее распространенным и серьезным осложнением в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным А. Delvigne и S. Rozenberg, доля больных со средней степенью тяжести СГЯ колеблется от 0,005 до 33%, с тяжелой — от 0,008 до 10% [3]. СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: от легких биохимических изменений, связанных с увеличением секреции половых стероидных гормонов, до выраженных нарушений гомеостаза с формированием острой почечной недостаточности (ОПН), респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), тромбозмболических осложнений [4,5]. Своевременное определение факторов риска развития СГЯ позволяет проводить дифференцированный подход к проведению контролируемой овариальной стимуляции. Однако существуют и другие, не менее опасные осложнения ВРТ: развитие внематочной беременности после подсадки эмбрионов и возникновение внутрибрюшного кровотечения после пункции ооцитов.

Целью исследования было проанализировать различные варианты осложнений ВРТ, оценить эффективность проводимой терапии и исходы беременностей у этих пациенток.

#### Материалы и методы.

Были обследованы и пролечены 20 пациенток, поступившие в гинекологическое отделение городской больницы с различными осложнениями программ ВРТ: с синдромом гиперстимуляции яичников (11 пациенток), с внематочной беременностью (6 пациенток), с внутрибрюшным кровотечением после пункции ооцитов (4 пациентки). Пациенткам проводились общие клинические исследования крови и мочи (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма), измерение артериального давления, пульса, диуреза, ультразвуковое исследование малого таза, брюшной полости, ЭКГ, при необходимости – осмотр смежных специалистов.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Средний возраст женщин с синдромом гиперстимуляции яичников составил 30 лет. Среди них было выделено 2 группы: с ранним (4) и поздним (6) синдромом гиперстимуляции. В 1 группе легких форм синдрома гиперстимуляции не было, во 2 группе отмечались все формы синдрома. Отмечено, что до начала лечения во всех случаях в клиническом анализе крови определялся повышенный уровень лейкоцитов: от  $12,6 \times 10^9$  до  $37,3 \times 10^9$ . Уровень гематокрита достигал 0,524. Отмечались также и признаки гиперкоагуляции. В частности фибриноген при поступлении у некоторых пациенток достигал 8 г/л и более. Выявлялась тахикардия до 120 уд. в мин. и одышка, сниженный

диурез, особенно при тяжелых формах. Лечение больных с СГЯ проводили с тщательным контролем коагуляционных параметров крови, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитного и водного баланса. Объем инфузионной терапии рассчитывался индивидуально для каждой больной и определялся выраженностью гиповолемии, величиной гематокрита, массой тела, при необходимости — показателями центрального венозного давления. Широко применялись плазмозамещающие средства: растворы гидроксиптилкрахмала, желатина, альбумина, декстранов. Инфузионная терапия коллоидно-кристаллоидными растворами направлена на восстановление объема циркулирующей плазмы, устранение гемоконцентрации, гипопроотеинемии, улучшение реологических свойств крови, профилактику ОПН, тромбоэмболических осложнений. У пациенток со средним и тяжелым СГЯ использовали антикоагулянты и диуретические средства (таб. 1). 3 женщинам с тяжелой и среднетяжелой формой синдрома гиперстимуляции был показан лапароцентез с эвакуацией асцита (в случаях с наличием напряженного асцита, сопровождающегося одышкой и болями в животе)

**Таблица 1**

Препараты, применяемые для лечения СГЯ

Групповая принадлежность	Торговое название
Плазмозамещающие средства: <i>Гидроксиптилкрахмал</i>	Волювен, Гемохес, РеохЕС, Стабизол, ХАЕС-стерил
<i>Желатин</i>	Гелофузин, Гелоплазма
<i>Альбумин</i>	Альбумин человеческий
<i>Декстран</i>	Реополиглюкин
Регидратирующие растворы	Мафусол, Рингер, Хлорид натрия
Диуретики	Лазикс
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Эуфиллин
Антикоагулянты	Фраксипарин, Гемапаксан
Препараты калия, магния	Аспаркам
Агонисты дофаминовых рецепторов	Достинекс

Продолжительность лечения в стационаре составляла от 4 до 27 койко-дней. На фоне терапии отмечалось снижение уровня лейкоцитов у всех пациенток в среднем до  $10 \times 10^9$ , гематокрита – в среднем до 0,342, нормализация показателей коагулограммы. Пациентки с ранним СГЯ были сняты с протокола ЭКО в связи с тяжестью состояния и необходимостью стационарного лечения. Пациентки из 2 группы помимо терапии СГЯ получали также сохраняющую терапию и были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью,

что подтверждалось адекватным ростом ХГЧ и данными ультразвукового исследования. Известно, что у 1 пациентки с поздним синдромом СГЯ беременность прервалась в сроке 8 недель. Ей было проведено выскабливание полости матки. У остальных пациенток этой группы беременность закончилась срочными родами с рождением здоровых доношенных детей. Из всех пациенток с СГЯ, данная попытка ЭКО была первой у 70%, второй – у 20% и четвертой – у 10% обследованных (Таб.2).

**Таблица 2**

Частота осложнений ВРТ в зависимости от количества попыток

Количество попыток ЭКО	Общее число пациенток	Осложнения		
		СГЯ	Эктопическая беременность	Внутрибрюшное кровотечение
1	16(80%)	7(35%)	5(25%)	4(20%)
2	3(15%)	2(10%)	1(5%)	0
4	1(5%)	1(5%)	0	0
Всего:	20(100%)	10(50%)	6(30%)	4(20%)

Пациенток с диагнозом внематочная беременность было 6, они находились в возрасте от 28 до 34 лет (средний возраст 30,3 г.). 3 пациенткам была выполнена лапароскопия, тубэктомия с санацией и дренированием брюшной полости. 2 пациенткам выполнялась лапаротомия. В анамнезе у них были двусторонние тубэктомии и, вследствие этого, эктопическая беременность локализовалась в трубном углу матки. При лапаротомии было произведено иссечение трубного угла. Обращает на себя внимание один случай у женщины с эктопической беременностью. Пациентка Н., 30 лет, у которой беременность наступила вследствие стимуляции овуляции без переноса эмбриона, поступила в приёмный покой больницы с резкими болями в нижних отделах живота. При осмотре была отмечена положительная перитонеальная симптоматика, тахикардия до 96 уд. в мин., АД 90/60 мм.рт.ст. Гемоглобин при поступлении 99 г/л. По УЗИ была диагностирована маточная беременность двойней в сроке 7 недель, признаки внутрибрюшного кровотечения. Справа от матки визуализировалось образование с нечеткими контурами, неоднородной эхоструктурой. Решено было произвести лапаротомию, при которой выявилась эктопическая беременность в интрамуральном отделе маточной трубы с её разрывом. Кровопотеря составила 1500 мл. В послеоперационном периоде гемоглобин снижался до 53 г/л. Пациентка находилась 1 сутки в отделении реанимации, выполнялась гемотрансфузия и плазмотрансфузия. Затем в условиях гинекологического отделения она получала сохраняющую, антианемическую терапию и была выписана с прогрессирующей маточной беременностью двойней в сроке 8/9 недель. Гемоглобин при выписке 116 г/л. Известно, что у неё в сроке 37 недель было

выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения с рождением здоровой двойни. Отмечено, что у 83,3% пациенток с внематочной беременностью данная попытка применения ВРТ была первой, и в 16,7% - второй.

Пациентки из 3 группы поступали в стационар через 3 – 11 часов после пункции ооцитов в центре планирования семьи. Средний возраст женщин составил 32 г, всего их было 4. При поступлении у них выявлялись признаки внутрибрюшного кровотечения. В экстренном порядке проводилась лапароскопия. В 1 случае была выявлена гематома широкой связки матки, в остальных – кровотечение из места пункции яичника с последующей коагуляцией источника кровотечения. Продолжительность операции составляла от 30 до 70 минут. У одной из пациенток кровопотеря составила 1200 мл, ей понадобилась плазмотрансфузия и гемотрансфузия. Все эти пациентки были сняты с протокола ЭКО. У всех попытка ЭКО была первой.

#### Заключение.

Таким образом, самым частым осложнением программ ВРТ является синдром гиперстимуляции яичников, несколько реже встречаются эктопические беременности и внутрибрюшные кровотечения после пункции ооцитов. Тяжелые и среднетяжелые формы раннего СГЯ, а также пункции ооцитов, осложнившиеся внутрибрюшным кровотечением полностью исключают возможность подсадки эмбриона в настоящем цикле ВРТ, и, следовательно, требуют повторных попыток ЭКО. Свести к минимуму повторное развитие вышеперечисленных осложнений поможет применение методов криоконсервации ооцитов и эмбрионов вследствие отсутствия необходимости повторной стимуляции суперовуляции и забора яйцеклеток. Поэтому эта технология значительно оправдывает себя у женщин, которые входят в группу риска по возникновению СГЯ, учитывая, что единого подхода к профилактике СГЯ не существует. Прогнозирование и проведение ранней профилактики возникновения синдрома являются приоритетными направлениями для дальнейших исследований.

Принимая во внимание то, что очень сложно прогнозировать вероятность развития внутрибрюшного кровотечения после забора яйцеклеток, целесообразным будет более тщательное наблюдение за пациентками после данной процедуры в центре планирования семьи. При малейшем подозрении на кровотечение и ухудшении самочувствия женщины, необходимо провести ультразвуковое исследование органов малого таза с дальнейшим решением о госпитализации пациентки в стационар. Данные меры помогут снизить величину кровопотери при начавшемся кровотечении и принять своевременное решение о необходимости оперативного лечения.

## Список литературы

1. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). Пробл репрод 2010; 1: 68-74.
2. Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. Пер. с англ. М: МЕДпресс 2008; 300 -304.
3. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002; 8: 6: 559-577.
4. Ong A., Eisen V., Rennie D. et al. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): a possible role for ovarian renin. Clin Endocrinol 1991; 34: 1: 43-49.
5. Schenker J.G. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Reproductive Medicine and Surgery. EH Wal; ach and Zacur (Eds). St Louis: Mosby 1995; 650-679.

### Рецензенты:

Васильев А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России, г.Санкт-Петербург;

Баласанян В.Г., д.м.н., профессор кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России, г.Санкт-Петербург.