

СИНДРОМ «ПУСТЫХ» Фолликулов – ПОИСК ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Попова Ж.Ю., Овсянникова Т.В., Морозов В.В.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

Синдром «пустых» фолликулов является одним из серьёзных осложнений при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Принято различать истинный и ложный синдромы, характеризующиеся различными подходами к лечению и профилактике. Чёткие общепринятые указания по коррекции синдрома «пустых» фолликулов отсутствуют. Очевидно, это связано с недостаточными знаниями в области этиологии и патогенеза синдрома «пустых» фолликулов, особенно на фоне относительно малой частоты встречаемости заболевания, недостаточностью изученностью фолликуло- и оогенеза. Современные представления о причинах заболевания, его факторах риска могут определить успехи в борьбе с данным осложнением у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Наиболее систематизированные наблюдения и богатый клинический опыт накоплены и изложены в иностранной литературе. В обзоре представлен анализ частоты встречаемости, факторов риска и предполагаемых терапевтических стратегий в отношении синдрома «пустых» фолликулов.

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

«EMPTY» FOLLICLE SYNDROME – SEARCH FOR THE PREVENTION AND TREATMENT

Popova Zh.Yu., Ovsyannikova T.V., Morozov V.V.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

The syndrome of "empty" follicles is one of the serious complications in assisted reproductive technologies. It is accepted to distinguish between true and false syndromes, characterized by different approaches to treatment and prevention. Clear generally accepted indications for the correction of the syndrome of "empty" follicles are absent. Obviously, this is due to insufficient knowledge in the field of etiology and pathogenesis of the syndrome of "empty" follicles, especially against the background of a relatively low incidence of the disease, lack of study of follicle and oogenesis. Modern ideas about the causes of the disease, its risk factors can determine successes in the fight against this complication in patients in programs of assisted reproductive technologies. The most systematic observations and rich clinical experience are accumulated and expounded in foreign literature. The review presents an analysis of frequency of occurrence, risk factors and putative therapeutic strategies for the syndrome of "empty" follicles.

Keywords: empty follicle syndrome, assisted reproductive technologies, oocyte, gonadotropins.

Синдром «пустых» фолликулов (СПФ) был впервые описан Coulam и соавт. в 1986 г. [10]. Это состояние, при котором не удается получить ооциты из, по-видимому, обычно растущих фолликулов с нормальным стероидогенезом после стимуляции яичников и тщательной фолликулярной аспирации [2]. Этиология остается загадочной, а некоторые авторы даже ставят под сомнение само существование синдрома [5; 30].

СПФ подразделяется на истинный и ложный типы. Истинный определен как невозможность извлечения ооцитов из зрелых яичниковых фолликулов после индукции овуляции, несмотря на оптимальный уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в день аспирации. Ложный - проявляется невозможностью извлекать ооциты при низких

уровнях ХГЧ (<40 МЕ/л) из-за некорректного введения или низкой биодоступности ХГЧ, и, судя по всему, встречается чаще [29], однако относительно оптимального уровня ХГЧ в день аспирации существуют разногласия. Развитие СПФ является редким, но тяжелым осложнением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что приводит к отмене цикла [7]. Это может привести к существенному стрессу и тревоге как пациентов, так и врачей во время выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поэтому важно понимать природу СПФ [1].

Целью настоящего труда является анализ имеющихся данных зарубежных публикаций, отражающих наиболее богатый клинический опыт, длительные сроки наблюдения пациенток с СПФ, большое количество наблюдений. Публикации в отечественной печати на сегодняшний день единичны, разрозненны. Вероятно, это связано с существенно меньшим числом случаев ВРТ в России по сравнению с европейскими странами и США [1; 2; 7].

СПФ, согласно оценкам, развивается у 0,045-7% пациенток, подвергающихся аспирации яйцеклетки, и является достаточно редким осложнением [5; 8; 9; 16; 22; 27]. Эта изменчивость проистекает, в первую очередь, из разных критериев включения в статистику - в некоторых исследованиях были включены пациентки с плохим ответом яичников на стимуляцию или преждевременной овуляцией, в то время как в других - рассматривался только истинный СПФ. Актас и соавт. [5] наблюдали 3060 циклов ВРТ со стимуляцией овуляции, и среди них оциты не удалось получить в 25 циклах. Все эти случаи отнесены в группу истинного СПФ без каких-либо исключений, таким образом, выявленная распространенность СПФ (0,81%) может считаться информативной [5]. Мезен и соавт. [21] описали частоты встречаемости истинного и ложного СПФ по отдельности. Были строго исключены субъекты, которые имели меньше, чем пять фолликулов размером больше или равных 14 мм, чтобы избежать ошибочного обозначения пациенток с плохим ответом яичников как имеющих СПФ. В результате определены только два случая подлинных СПФ (0,016%) и девять случаев ложного (0,072%) среди общего числа 18294 циклов поиска и аспирации ооцитов. Райхман и соавт. [21] ограничиваются понятием СПФ для случаев, в которых ни одна яйцеклетка не была извлечена, несмотря на достаточное развитие фолликулов, и идентифицировали семь случаев ложного типа СПФ, составляющих 0,045% от 15729 циклов. Частота рецидивирующего СПФ значительно разнится и, по некоторым данным, составляет около 16% от числа тех, кто имел этот синдром в анамнезе. Таким образом, клинических ситуаций, в которых можно диагностировать истинный СПФ, относительно немного, однако тяжесть состояния и отсутствие альтернатив для таких пациенток требуют самого тщательного поиска путей предотвращения развития этого

синдрома [16].

Факторы риска СПФ исследуются давно, однако отсутствие определенной этиологической концепции позволяет рассматривать достаточно большой набор возможных причин и условий реализации данного синдрома. Традиционно разделяют конституциональные и модифицируемые факторы.

Несколько исследований показывают, что значительная доля истинного СПФ связана со старением яичников [5; 6; 19; 34], которое характеризуется плохо функционирующими гранулёзными клетками [26]. Затруднённое функционирование гранулёзных клеток обуславливает замедление роста ооцитов и их созревания и, следовательно, вызывает СПФ. В этих случаях яичники не могут ответить на стимуляцию экзогенными гонадотропинами даже с увеличением концентрации эстрадиола, а воздействие на зрелые яйцеклетки уже невозможно.

Также было предположено наличие генетических предикторов СПФ. Onalan и соавт. [24] сообщили о наблюдении унаследованного сочетания СПФ с умеренной нейросенсорной глухотой у двух родных сестер. Этот случай может демонстрировать врожденное состояние предрасположенности к СПФ, ассоциированное с генетическими факторами, влияющими как на этиологию СПФ, так и на потерю слуха. Vujsic и соавт. [31] показали наличие перичентрической инверсии хромосомы 2:46, XX, (p11q21) у пациентки, которая имела несколько неудачных попыток аспирации яйцеклеток. Также наследственная мутация гена, детерминирующего структуру рецептора ЛГ (лютеинизирующий гормон)/ХГЧ, была идентифицирована у двух родных сестёр с СПФ [33].

В ряде исследований показано, что истинный СПФ может быть проявлением низкого овариального резерва яичников [34]. Были предложены следующие факторы риска развития СПФ: 1) пациентки позднего репродуктивного возраста ($37,7 \pm 6,0$ лет против $34,2 \pm 6,0$ лет, $p < 0,001$), 2) большая длительность бесплодия ($8,8 \pm 10,6$ года против $6,3 \pm 8,4$ года, $p < 0,05$), 3) высокие исходные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ($8,7 \pm 4,7$ МЕ/л против $6,7 \pm 2,9$ МЕ/л, $p < 0,001$) и 4) более низкие уровни эстрадиола перед инъекцией ХГЧ ($499,9 \pm 480,9$ пг/мл против $1,516.3 \pm 887,5$ пг/мл, $p < 0,001$) [6]. Факторы риска СПФ аналогичны предикторам развития низкого овариального резерва, а это говорит о том, что в механизмы старения яичников и этиологию СПФ могут быть вовлечены сходные процессы. СПФ может быть эволюционным биологическим событием, связанным со старением яичников.

Рассматривается еще одна вероятная генетическая причина синдрома. Стимуляция ЛГ вызывает каскад превращений и последовательную экспрессию генов семейства факторов эпидермального роста, таких как амфирегулин, эпирегулин и бетацеллюлин.

Предположительно эти факторы роста являются посредниками действия ЛГ, в том числе при росте фолликулов и созревании яйцеклеток [25], они индуцируют экспрессию простагландин синтазы 2 (PTGS2), альфа-индуцированного белка фактора некроза опухоли (Tnfaip6) и гиалурон синтазы 2 (HAS2), которые необходимы для роста и созревания фолликулов и последующего выхода яйцеклеток. Изменение экспрессии этих генов, регулирующих рост фолликулов, может привести к СПФ, но вклад этих факторов еще предстоит определить.

Модифицируемые причины СПФ связаны непосредственно с протоколами ВРТ и особенностями их проведения у конкретных пациенток.

Было рассмотрено влияние типа применяемого индуктора овуляции на риск развития СПФ, в частности Кастильо и соавт. [8] сообщили о заболеваемости СПФ в зависимости от метода индукции среди 2034 циклов доноров яйцеклеток и 1433 циклов ЭКО. Заболеваемость СПФ после стимуляции агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и ХГЧ существенно не различались (3,5% против 3,1%). Несмотря на то что после стимуляции ГнРГ агонистами физиологический механизм развития СПФ иной (индукция эндогенного ЛГ/ФСГ перенапряжения), по сравнению со стимуляцией ХГЧ, частота встречаемости оказалась сходной. В настоящее время, по-видимому, не существует корреляции частоты возникновения СПФ с какой-либо конкретной схемой индукции овуляции [3; 15].

G. Ndukwe и соавт. разработали метод терапии синдрома, возникающего в протоколе ВРТ только как реакция на введение некоторых партий ХГЧ [23]. Для диагностики синдрома «пустых» фолликулов рекомендуется определять уровень β -ХГ (β -субъединица хорионического гонадотропина) через 36 ч после инъекции ХГЧ. Подтверждением диагноза является уровень β -ХГ ниже 10 мМЕ/мл (в норме >110 мМЕ/мл). В исследовании, проведенном у 3 пациенток в программе ЭКО, после неудачной аспирации ооцитов из одного яичника был заподозрен синдром «пустых» фолликулов. В связи с этим аспирацию ооцитов из другого яичника не проводили, а после подтверждения диагноза путем оценки уровня β -ХГ ввели вторую дозу ХГЧ из другой партии. Уровень β -ХГ через 36 ч после второй инъекции ХГЧ оказался в пределах нормы, а при аспирации были получены зрелые ооциты [12].

В случае ложного СПФ основным механизмом являются причины, связанные со скачками концентрации ХГЧ. Некорректное введение ХГЧ было наиболее распространенной причиной ложного СПФ [5], в 9 случаях из 25 (36%) развитие синдрома было связано с неправильным введением препарата. Семь женщин выполнили инъекции ХГЧ позже, чем было запланировано (11 часов до аспирации), и отказ от инъекций ХГЧ имел место в двух случаях, которые были подтверждены анамнестически, поскольку концентрация ХГЧ в

сыворотке крови не определялась.

Также в качестве причин СПФ предложены быстрый метаболический клиренс, дефекты изготовления в процессе производства ХГЧ, а также низкая биодоступность ХГЧ. Показано, что измеренная в естественных условиях биологическая активность ХГЧ в различных коммерчески доступных партиях значительно различается, и развивающийся вследствие этого СПФ был описан как синдром фармацевтической промышленности [19]. Позже сообщили о случаях, в которых концентрация ХГЧ в сыворотке никогда не превышала 10 мМЕ/мл через 36 часов от введения. Цикл может быть спасен, если ввести еще одну дозу ХГЧ из новой партии и запланировать другой забор ооцитов через 36 часов [21]. Было показано, что низкая биодоступность ХГЧ после бариатрической хирургии может вызвать СПФ: наличие избыточной кожи на животе после вмешательства может изменить скорость распределения препарата ХГЧ после подкожной инъекции, поэтому было предложено внутримышечное введение в качестве альтернативного и безопасного варианта для подобных пациенток [14].

Другие исследователи предположили, что в некоторых случаях фолликулам, возможно, требуется более длительное воздействие ХГЧ для их роста, созревания яйцеклеток и их отделения от фолликулярной стенки [32]. Разрыв фолликула и созревание яйцеклеток – процессы, зависящие от конкретного времени в разные периоды индивидуально у каждой пациентки, поэтому была выдвинута гипотеза, что рост фолликулов и отслойка ооцитов от фолликулярной стенки требуют более длительных периодов времени у некоторых пациенток. В этих случаях широко используемый протокол стимуляции овуляции может спровоцировать СПФ [4; 13; 28].

Был проанализирован механизм стимуляции ГнРГ-агонистами и потенциальные сложности при ее проведении. Общая доля пациенток с недостаточной скоростью ответа на стимуляцию ГнРГ-агонистами составила 5,2%. Пациентки с неоптимальным ответом имели более низкие уровни фолликулостимулирующего гормона (менее 0,1 против 3,48) и лютеинизирующего гормона (менее 0,1 против 2,51) на 2-й день цикла, ниже уровень ЛГ (0,109 против 0,596) в день индукции. Таким пациенткам требуется более длительная стимуляция и более высокие концентрации назначаемых гонадотропинов, чем пациенткам с адекватной реакцией. В случае субоптимального реагирования на стимуляцию также более вероятно наличие в анамнезе нерегулярных менструаций и долгосрочной оральной контрацепции. Пациенты с неопределяемой ЛГ в день индукции в 25% случаев имели неоптимальные концентрации ЛГ [11].

Длительное применение гормональной контрацепции является независимым фактором риска для недостаточного ответа на стимуляцию ГнРГ-агонистами. Пациентки с

очень низким уровнем эндогенного сывороточного ЛГ подвергаются повышенному риску в отношении неоптимального ответа на стимуляцию ГнРГ-агонистами. Понимание фенотипа групп риска, использование триггера ЛГ в качестве маркера повышенного риска неоптимального назначения ГнРГ-агонистов могут быть полезными для индивидуализации лечения и выбора безопасных и эффективных препаратов стимуляции для пациентов, проходящих ЭКО [17; 18; 20].

Заключение. В последнее время предпринятые попытки проанализировать случаи ВРТ в различных странах привели к некоторым успехам в расшифровке причинных механизмов синдрома «пустых» фолликулов и выработке тактики к его преодолению. Тем не менее существующее на сегодняшний момент определённое количество публикаций свидетельствует обо всё ещё недостаточно изученной природе СПФ. Предполагаемые этиология и факторы риска СПФ преимущественно имеют статус гипотез и не могут быть отнесены ко всем пациенткам. Все применяемые в настоящее время прогностические факторы имеют лишь относительную ценность и весьма далеки от 100% точности. Труднообъяснимыми остаются рецидивы данного синдрома у молодых пациенток с высоким овариальным резервом и нормальным исходным гормональным статусом. В связи с этим такие пациентки требуют иных подходов в лечении СПФ. Продолжение исследований в данном направлении остается актуальным. Успехи в изучении этиологии и механизмов возникновения синдрома будут способствовать дальнейшему повышению эффективности программ ВРТ.

Список литературы

1. Клепикова А.А., Сагамонова К.Ю., Палиева Н.В., Тянь Ю.А., Каргина О.С., Азарова Т.Е. Критерии фертильности пациенток с синдромом «пустых» фолликулов в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 25-28.
2. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Факторы риска и пути к преодолению синдрома «пустых» фолликулов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. - № 7-5 (14). - С. 25-28.
3. Самулышко В.С., Коган И.Ю. Синдром «пустых» фолликулов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2013. - № 2.0. – С. 66-70.
4. Agarwal A. Antral follicle count in normal (fertility-proven) and infertile Indian women / A. Agarwal, A. Verma, S. Agarwal // Indian J. Radiol. Imaging. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 297-302.

5. Aktas M., Beckers N.G., van Inzen W.G., Verhoeff A., de Jong D. Oocytes in the empty follicle: a controversial syndrome // *Fertil Steril.* - 2005. - № 84. – P. 1643–1648.
6. Baum M., Machtinger R., Yerushalmi G.M., Maman E., Seidman D.S., Dor J. et al. Recurrence of empty follicle syndrome with stimulated IVF cycles // *Gynecol Endocrinol.* - 2012. - № 28. – P. 293–295.
7. Beck-Fruchter R., Weiss A., Lavee M. et al. Empty follicle syndrome: successful treatment in recurrent case and review of the literature // *Hum. Reprod.* – 2012. – May; 27 (5). – P. 1357-1367.
8. Castillo J.C., Garcia-Velasco J., Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRHa triggering versus hCG triggering in COS // *J Assist Reprod Genet.* – 2012. - № 29. – P. 249–253.
9. Coskun S., Madan S., Bukhari I., Al-Hassan S., Al-Rejjal R., Awartani K. Poor prognosis in cycles following "genuine" empty follicle syndrome // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010. - № 150. – P. 157–159.
10. Coulam C.B., Bustillo M., Schulman J.D. Empty follicle syndrome // *Fertil Steril.* – 1986. - № 46. – P. 1153–1155.
11. Desai N., Austin C., AbdelHafez F., Goldfarb J., Falcone T. Evidence of ‘genuine empty follicles’ in follicular aspirate: a case report // *Hum Reprod.* - 2009. - May; 24 (5). – P. 1171-1175.
12. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria // *Hum Reprod.* – 2011. - Jul; 26 (7). – P. 1616-1624.
13. Gougeon A. All about follicles // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2010. – Vol. 38 (6). - P. 394.
14. Hirshfeld-Cytron J., Kim H.H. Empty follicle syndrome in the setting of dramatic weight loss after bariatric surgery: case report and review of available literature // *Fertil Steril.* - 2008. - 90:1199. – P. 21–23.
15. Hourvitz A., Maman E., Brengauz M., Machtinger R., Dor J. In vitro maturation for patients with repeated in vitro fertilization failure due to “oocyte maturation abnormalities” // *Fertil Steril.* – 2010. - Jul; 94 (2). – P. 496-501.
16. Kim J.H., Jee B.C. Empty follicle syndrome // *Clin Exp Reprod Med.* – 2012. - Dec; 39 (4). – P. 132–137.
17. Lai Q. The significance of antral follicle size prior to stimulation in predicting ovarian response in a multiple dose GnRH antagonist protocol / Q. Lai, C. Chen, Z. Zhang et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 258-266.
18. Lainas et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // *Reproductive Biology and*

Endocrinology. – 2012. - № 10. – P. 69.

19. Lorusso F., Depalo R., Tsadilas S., Caradonna F., Di Gilio A., Capotorto M.T. et al. Is the occurrence of the empty follicle syndrome a predictor that a subsequent stimulated cycle will be an unfavourable one? // *Reprod Biomed Online*. – 2005. - № 10. – P. 571–574.

20. Marzieh Agha Hosseini, Atossa Mahdavi, Ashraf Aleyasin, Leili Safdarian, Fatemeh Bahmaee. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using gonadotropin releasing hormone antagonist: a pilot study // *Gynecological Endocrinology*. – 2012. - № 28 (11). – P. 853-855.

21. Mesen T.B., Yu B., Richter K.S., Widra E., DeCherney A.H., Segars J.H. The prevalence of genuine empty follicle syndrome // *Fertil Steril*. – 2011. - № 96. – P. 1375–1377.

22. Meyer L., Murphy L.A., Gumer A., Reichman D.E., Rosenwaks Z., Cholst I.N. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles // *Fertil Steril*. – 2015. - Sep; 104 (3). – P. 637-42.

23. Ndukwe G., Thornton S., Fishel S., Dowell K., Aloum M., Green S. 'Curing' empty follicle syndrome // *Hum Reprod*. – 1997. - № 12. – P. 21–23.

24. Onalan G., Pabuccu R., Onalan R., Ceylaner S., Selam B. Empty follicle syndrome in two sisters with three cycles: case report // *Hum Reprod*. - 2003. - № 18. – P. 1864–1867.

25. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M., Law E., Jin S.L., Conti M. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle // *Science*. – 2004. - № 303. – P. 682–684.

26. Pellicer A., Simon C., Remohi J. Effects of aging on the female reproductive system // *Hum Reprod*. – 1995. - № 10 (Suppl. 2). – P. 77–83.

27. Reichman D.E., Hornstein M.D., Jackson K.V., Racowsky C. Empty follicle syndrome--does repeat administration of hCG really work? // *Fertil Steril*. – 2010. - № 94. – P. 375–377.

28. Silva G.M. Number of antral follicles and the success of in vitro fertilization: a multivariate analysis / G.M. Silva, A.L. Diniz, B.M. Neto // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. – 2014. – Vol. 23. – P. 123-134.

29. Stevenson T.L., Lashen H. Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review // *Fertil Steril*. – 2008. - № 90. - P. 691–698.

30. Van Heusden A.M., van Santbrink E.J., Schipper I., de Jong D. The empty follicle syndrome is dead! // *Fertil Steril*. – 2008. - № 89. – P. 746.

31. Vujisic S., Stipoljev F., Bauman R., Dmitrovic R., Jezek D. Pericentric inversion of chromosome 2 in a patient with the empty follicle syndrome: case report // *Hum. Reprod*. – 2005. - № 20. - P. 2552–2555.

32. Vutyavanich T., Piromlertamorn W., Ellis J. Immature oocytes in "apparent empty follicle syndrome": a case report // *Case Report Med*. – 2010. - № 36. – P. 7505.

33. Yariz K.O., Walsh T., Uzak A., Spiliopoulos M., Duman D., Onalan G. et al. Inherited

mutation of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) in empty follicle syndrome // Fertil Steril. – 2011. - № 96. – P. 125-130.

34. Younis J.S., Skournik A., Radin O., Haddad S., Bar-Ami S., Ben-Ami M. Poor oocyte retrieval is a manifestation of low ovarian reserve // Fertil Steril. – 2005. - № 83. – P. 504–507.