

STRESZCZENIE

Zespół hiperstymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* – OHSS) jest powikłaniem związanym ze stosowaniem kontrolowanej hiperstymulacji jajników (ang. *Controlled Ovarian Stimulation* – COS) w celu uzyskania poliowulacji, w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (ang. *In Vitro Fertilization* – IVF). Wraz z rozpowszechnieniem technik rozrodu wspomaganego, z którymi związane jest występowanie OHSS, coraz więcej młodych kobiet może zostać dotkniętych tym powikłaniem, które w skrajnych przypadkach zagraża życiu. Ciężka forma OHSS występuje rzadko i dotyczy 1-2 % cykli IVF. Mimo opisanych samoistnych przypadków OHSS, prawie zawsze wystąpienie tego zespołu związane jest ze stosowaniem gonadotropin czy antyestrogenów celem uzyskania większej liczby oocytów. Odpowiadająca za wystąpienie objawów w OHSS zwiększona przepuszczalność naczyń powoduje przesunięcie płynów z łożyska naczyniowego do tzw. „trzeciej przestrzeni”, co z kolei zwiększa hemokoncentrację oraz ryzyko zakrzepicy. Zaburzenia czynności naczyń powodowane przez substancje wazoaktywne wydzielane przez jajniki odgrywają najważniejszą rolę w powstawaniu zespołu. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych udowodniono, że najistotniejszą rolę odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF). W niektórych badaniach wykazano, że stężenia VEGF w surowicy i płynie pęcherzykowym mogą być użyteczne jako czynnik prognostyczny wystąpienia i ciężkości przebiegu OHSS, podczas gdy w innych badaniach takiej korelacji nie stwierdzono. VEGF łączy się ze specyficznymi receptorami błonowymi (VEGF-R1 i R2), ale również z krążącymi, w tym sVEGF-R1 (ang. *soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* – VEGF-R1), który jest naturalnym antagonistą posiadającym właściwości wiązania i sekwestracji VEGF.

U niektórych pacjentek, mimo znacznej stymulacji jajników, nie dochodzi do rozwoju OHSS, podczas gdy u innych – mimo umiarkowanej odpowiedzi jajników na podanie leków stymulujących – OHSS występuje, nawet w znacznym nasileniu. Zakładając, że wystąpienie zespołu wynika z podwyższonych stężeń VEGF, możliwe jest, że niektóre kobiety mają lepszą indywidualną zdolność do neutralizacji efektów VEGF dzięki wyższym sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym. Ten fakt mógłby wyjaśniać przyczyny, dlaczego jednakowa stymulacja i podobna odpowiedź jajników nie skutkuje takim samym stopniem nasilenia OHSS.

Innym czynnikiem mogącym wpływać na ryzyko wystąpienia OHSS jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu pochodzący z narządów dokrewnych (ang. *Endocrine Gland-*

derived Vascular Endothelial Growth Factor – EG-VEGF). Generuje on podobne efekty biologiczne jak VEGF (mimo odmiennej budowy), ale jego ekspresja ograniczona jest do gruczołów wydzielających hormony steroidowe, w tym jajników. EG-VEGF prawdopodobnie wpływa na angiogenezę niezależną od VEGF, ale może też działać synergistycznie z VEGF.

Celem badania będącego tematem rozprawy doktorskiej była ocena stężenia VEGF, EG-VEGF i sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym i surowicy w dniu pobrania oocytów u pacjentek poddawanych IVF, jako czynników ryzyka OHSS. Stężenia te badano w dwóch grupach pacjentek poddawanych stymulacji za pomocą protokołu długiego i protokołu krótkiego z antagonistą oraz grupie kontrolnej (cykl naturalny). Porównano stężenia VEGF, EG-VEGF i sVEGF-R1 z występowaniem OHSS celem identyfikacji korelacji między tymi substancjami a OHSS. Zmierzono też ekspresję mRNA VEGF i EG-VEGF w komórkach ziarnistych celem znalezienia korelacji między nimi a OHSS.

W badaniu prospektywnym będącym tematem tej rozprawy wzięło udział 148 kobiet w wieku reprodukcyjnym leczonych z powodu niepłodności partnerskiej. Badanie trwało 3 lata i było możliwe do zrealizowania dzięki funduszom z grantu z Narodowego Centrum Nauki (Nr 2011/01/B/NZ5/05373). Pacjentki podzielono na trzy grupy: 48 – cykl naturalny, 49 – stymulowane za pomocą długiego protokołu (z zastosowaniem agonisty gonadoliberyny – ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone* – GnRH) i 51 – stymulowane krótkim protokołem z antagonistą GnRH. W dniu pobrania oocytów pobierano od pacjentek płyn pęcherzykowy i komórki ziarniste z małych i dużych pęcherzyków oraz krew z żyły obwodowej.

Uzyskane wyniki wykazały, że występowanie OHSS było silnie skorelowane z wyższym stężeniem sVEGF-R1 i niższym VEGF w płynie pęcherzykowym z dużych pęcherzyków, niezależnie od zastosowanego protokołu stymulacyjnego. W grupach kobiet poddanych stymulacji, na podstawie stosunku stężeń VEGF/sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym, można określić punkt odcięcia (0,281), powyżej którego ryzyko OHSS jest minimalne. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych między trzema grupami w ekspresji mRNA VEGF i EG-VEGF w komórkach ziarnistych pobranych z małych oraz dużych pęcherzyków. Między grupami stymulowanymi nie wykazano różnic w częstości występowania OHSS. Wyższe stężenia EG-VEGF w płynie pęcherzykowym z dużych pęcherzyków negatywnie korelowały z odsetkiem ciąż po IVF.

Podsumowując, tematem pracy doktorskiej są wzajemne oddziaływania między VEGF, EG-VEGF i sVEGF-R1 oraz wpływ ich stężeń na ryzyko OHSS. Porównanie uzyskanych wyników z danymi literaturowymi innych autorów pozwala wysnuć wniosek, że badania przedstawione w rozprawie są jedynymi przedstawiającymi interakcje między tymi

substancjami, a pod względem liczebności przewyższają inne badania. Takie nowe podejście do patofizjologii OHSS może mieć znaczenie praktyczne i pomóc klinicytom zajmującym się leczeniem niepłodności nie tylko zmniejszyć objawy, ale wręcz zapobiec wystąpieniu zespołu (np. przez kriokonserwację wszystkich zarodków) w sytuacji, kiedy ryzyko OHSS po stymulacji jest za wysokie (na podstawie stosunku VEGF/ sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym).