

УДК 618.11-008.61-001-08

Чайка В.К., Луцик В.В., Попова М.В., Шутько А.И., Мягких И.И.
Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ (лекция для врачей-курсантов)

РЕФЕРАТ. В лекции представлен краткий исторический очерк отделения диагностики и лечения бесплодного брака Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства. Приведено определение синдрома гиперстимуляции яичников, эпидемиология, факторы риска, патофизиологические аспекты и клинические проявления данного осложнения. Даны практические рекомендации и современные подходы к профилактике и интенсивной терапии. Обозначены строгие показания к дренированию брюшной и плевральных полостей. Определены критерии эффективности лечения.

Ключевые слова: бесплодие, синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбрионов, беременность, осложнения.

Донецкому республиканскому центру охраны материнства и детства (ДРЦОМД) в этом году исполняется 25 лет, и практически все эти годы тема «бесплодный брак» оставалась одной из актуальных научных проблем. Еще в 1991 году в процессе создания ДРЦОМД в его структуре было организовано отделение диагностики и лечения бесплодного брака (ОДЛББ), а уже в 1992 году, в нашем центре после лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) родился первый мальчик на Украине. За время существования отделения в нем выполнено более 9 000 циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), пролечено более 18 000 супружеских пар с бесплодием и родилось более 7 000 детей.

Проблема бесплодия является одной из самых актуальных и приоритетных в современной медицине, учитывая неблагоприятные демографические показатели народонаселения. Подсчитано, что ежегодно появляется около 2 000 000 новых бесплодных супружеских пар и число их неуклонно растет. В связи с этим все чаще приходится прибегать к лечению бесплодия с помощью ВРТ, которые несут в себе определенный риск для здоровья.

Определение и эпидемиология

Добиваясь одновременного созревания нескольких фолликулов, врачи-репродуктологи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, что способствует развитию

синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), который является одним из осложнений контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах ЭКО.

Синдром гиперстимуляции яичников – чрезмерная системная реакция на стимуляцию яичников, развивающаяся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов.

По данным ESHRE частота СГЯ варьирует от 0,5% до 33%.

Факторы риска

К группе высокого риска развития СГЯ относятся:

- синдром поликистозных яичников;
- возраст менее 30 лет в сочетании с низким индексом массы тела < 25 (астеническое телосложение);
- множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (> 35), по некоторым данным > 10 растущих фолликулов;
- большой объем яичников > 15 см³ при числе антральных фолликулов > 10;
- антимюллеров гормон (АМГ) > 3,6 нг/мл;
- базальный уровень E₂ > 400 пмоль/л;
- стимуляция овуляции и/или поддержка второй фазы менструального цикла препаратами хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) (прегнил, овитрел и т.д.);
- высокие дозы гонадотропинов;
- наступление беременности;
- наличие СГЯ в анамнезе;

Факторы риска перед стимулирующей овуляцией:

- развитие более 20 фолликулов размером > 12 мм;
- быстрый рост фолликулов;
- $E_2 > 10\ 000$ пмоль/мл;
- повышенный уровень в крови онкомаркера СА-125 > 42 ЕД/мл, на 6, 8 и 10 дни стимуляции суперовуляции.

Клинические проявления и классификация

На сегодняшний день выделяют две формы СГЯ: раннюю и позднюю.

Ранний СГЯ, связанный со стимуляцией фолликулогенеза и назначения овуляторной дозы ХГЧ в качестве триггера овуляции, развивается обычно первые 10 суток после ведения ХГЧ. В тех случаях, когда беременность не наступает или перенос эмбрионов (ПЭ) не производится – ранний СГЯ спонтанно регрессирует с наступлением менструации, т.е. в патогенезе раннего СГЯ задействован экзогенный ХГЧ.

Поздний СГЯ связан с имплантацией плодного яйца и выработкой эндогенного ХГЧ и таким образом данный синдром всегда наблюдается у пациенток беременных и его признаки могут сохраняться до 8-12 недель беременности, в некоторых ситуациях наблюдали до 20 недель беременности.

Раньше до серьезного изучения СГЯ считалось, что развитие данного синдрома благоприятствует наступлению беременности, однако на сегодняшний день доказано, что не СГЯ помогает наступлению беременности, а именно беременность и выработка эндогенного ХГЧ запускает тот каскад, который приводит к развитию СГЯ.

Клинические проявления СГЯ определяются степенью тяжести процесса. Рекомендуется использовать классификацию, которая, в зависимости от клинико-лабораторных данных, выделяет 4 степени тяжести синдрома (табл. 1).

Лечение

Цель лечения СГЯ: профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП), устранения гемоконцентрации, нормализации электролитного дисбаланса, поддержания достаточной почечной фильтрации, профилактики острой почечной недостаточности (ОПН), респираторного дистресс

синдрома взрослых (РДСВ) и тромбоэмболических осложнений.

СГЯ легкой степени. Случаи СГЯ легкой степени обычно не требуют госпитализации и медикаментозного лечения. Достаточным считается ограничение физической активности и половой жизни, обильное питье, белковая диета, ограничение клетчатки. Принимая во внимание, что нарушения электролитного баланса играют важную роль в патогенезе СГЯ, предпочтительно использование минерализированных напитков.

СГЯ средней и тяжелой степени. Лечение средней и тяжелых стадий СГЯ должно проводиться в условиях стационара с тщательным контролем за функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитным и водным балансом. Диурез, динамика веса тела, изменение окружности живота достаточно информативны для оценки состояния водного баланса в организме. Величина гематокрита рассматривается как один из важнейших критериев в оценке степени тяжести СГЯ.

Интенсивная терапия СГЯ направлена на устранение угрожающих жизни осложнений и носит симптоматический характер:

- инфузионная терапия;
- обезболивание;
- профилактика тошноты и рвоты;
- тромбопрофилактика;
- нутритивная поддержка.

Инфузионная терапия при СГЯ должна решать следующие задачи:

- устранение гиповолемии и, как правило, за счет этого устранение артериальной гипотонии, восстановление диуреза и уменьшение гемоконцентрации – кристаллоиды, при неэффективности коллоиды.
- восстановление осмотического баланса за счет нормализации уровня натрия в плазме (натрия хлорид).
- восстановление онкотического баланса за счет применения природных (альбумин) и/или синтетических коллоидов (гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)).

При определении количества **вводимых кристаллоидов** необходимо учитывать, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия объем этих растворов должен быть меньше объема коллоидных растворов в 2-3 раза, так как преобладание кристаллоидов усугубляет развитие полисерозитов, а в ряде случаев приводит к развитию анасарки.

Таблица 1. Классификация СГЯ

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Критическая степень
<p>Абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжения, вздутие и незначительные тянущие боли в животе.</p> <p>ЧД, пульс, АД в пределах нормы.</p> <p>УЗИ: Ø яичников < 8 см</p> <p>Гематокрит < 40%</p>	<p>Абдоминальный дискомфорт и боли выражены сильнее.</p> <p>Возможна тошнота, рвота, режидиарея.</p> <p>ЧД, пульс несущественно учащены, АД в пределах нормы или понижено. Прибавка в весе, увеличение окружности живота.</p> <p>УЗИ: Ø яичников 8-12 см, асцит</p> <p>Гематокрит 40-45%</p>	<p>Симптоматика как при средней ст. тяжести, но более выражена.</p> <p>Вынужденное положение в постели. Одышка, тахикардия, гипотония.</p> <p>Выраженный напряженный асцит, жидкость может быть обнаружена в плевральной и перикардиальной полостях.</p> <p>Отеки, олигурия, анасарка.</p> <p>УЗИ: Ø яичников > 12 см</p> <p>Гематокрит >45%,</p> <p>Гипопротеинемия Гипонатрийемия Гиперкалиемия</p> <p>Лейкоцитоз >15×10⁹/л</p> <p>E₂ 4 000-6 000 пг/мл</p>	<p>Жалобы и объективные данные те же, что и при тяжелой степени.</p> <p>Напряженный асцит или массивный гидроторакс.</p> <p>Почечная недостаточность.</p> <p>Тромбоэмболические осложнения.</p> <p>Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)</p> <p>Гематокрит ≥ 55%</p> <p>Лейкоцитоз ≥ 25×10⁹/л</p> <p>E₂ >6 000 пг/мл</p>

Таблица 2. Методы профилактики СГЯ в программах ЭКО

Этап применения метода профилактики	Метод профилактики СГЯ	Критерии для назначения
	Препараты рекомбинантного ФСГ	
	Уменьшение стартовой дозы гонадотропинов	Исходные факторы риска СГЯ: – СГЯ в анамнезе; – СПКЯ;
Контролируемая стимуляции	Выбор мягких протоколов стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов	– возраст < 35 лет; – астеническое телосложение; – большое число фолликулов $\varnothing > 12$ мм;
	Выбор протоколов стимуляции с гонадотропинами и антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона	АМГ > 3,6 нг/мл
Введение триггера овуляции	Замена триггера овуляции хорионического гонадотропина на агонист гонадотропин-рилизинг гормона	Более 15 фолликулов $\varnothing > 12$ мм
	Агонисты D ₂ -рецепторов (каберголин 0,5 мг/сут 5-8 дней)	
Пункция фолликулов	Аспирация максимального числа фолликулов Назначение антагониста гонадотропин рилизинг-гормона 0,75 мг однократно или 0,25 мг в течение 4-5 дней	Более 15 фолликулов $\varnothing > 12$ мм
Перенос эмбрионов	Отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле (криоконсервация и перенос в не стимулированном цикле) Отказ от поддерживающих доз хорионического гонадотропина в пользу препаратов прогестерона	Более 15 ооцитов
Посттрансферный период	Агонисты D ₂ -рецепторов (продолжение приема каберголина, начатого с дня введения триггера овуляции или со следующего дня после пункции) Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона	Наличие исходных и/или поздних факторов риска СГЯ – см. выше

Показанием к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Используют 20% раствор в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением фуросемида, применение которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях «эндотелиоза» легко проникает через поры эндотелия и способствует перемещению воды в интерстиций, увеличивая риск развития интерстициального отека легких.

Свежезамороженная плазма используется в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из третьего пространства и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости. Их ограниченное назначение оправдано при достижении значений гематокрита 36–38% на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках.

Имеются данные об эффективности и безопасности применения низких доз **допамина** в лечении пациенток с СГЯ тяжелой степени для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. В то же время в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании 328 больных в критическом состоянии с клиническими признаками начальной почечной недостаточности не было выявлено протекторного эффекта постоянной внутривенной инфузии низких доз допамина.

Применяемые для купирования болей парацетамол, спазмолитики – нестероидные противовоспалительные препараты – **не должны использоваться**, ввиду возможного негативного влияния на функцию почек и плод в ранние сроки беременности.

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами проводится всем пациенткам с СГЯ, находящимся в стационаре.

Тромботические осложнения при СГЯ

Основа профилактики тромботических осложнений при СГЯ – устранение гемоконцентрации.

Антитромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции.

Используемые препараты: нефракционированный гепарин (НГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Необходимым условием для назначения НГ является нормальное значение антитромбина III (АТ-III). Суточная доза – 10-20 тыс. ЕД подкожно. Лабораторный контроль – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение количества тромбоцитов на 7-е сутки лечения.

Показанием для назначения НМГ является повышение концентрации D-димера в плазме крови, которое обычно сопровождается повышением уровня фибриногена и снижением концентрации АТ-III.

Эвакуация жидкости

Показанием для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит. Снижение внутрибрюшного давления после удаления асцитической жидкости приводит к повышению кровотока в почечных венах, увеличению венозного возврата и сердечного выброса. Для лапароцентеза может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем применение ультразвукового контроля обязательно.

При тяжелом течении СГЯ, особенно на фоне беременности, целесообразно пролонгированное **порционное удаление перитонеального транссудата** из брюшной полости длительностью от 7 до 30 дней апиrogenным катетером. Этот подход имеет ряд преимуществ, так как позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема жидкости и тем самым исключить резкие колебания внутрибрюшного давления, вызывающие нарушения гемодинамики, стабилизировать состояние больной, избежать повторных пункций брюшной полости. Одномоментный объем эвакуированной жидкости может составлять около 3,5 л и для каждой пациентки определяется индивидуально.

Показанием для эвакуации транссудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита $\leq 40\%$. Ввиду невозможности полностью исключить вероятность осложнения (пневмоторакс) в ходе плевральной пункции целесообразно сначала пунктировать одну плевральную полость, а на следующий день – другую.

Профилактика

На современном этапе развития ВРТ основная задача клинициста-репродуктолога заключается в профилактике развития ятрогенно-

го синдрома. Все пациентки, проходящие лечение в программах ВРТ, должны быть отнесены в группу риска развития СГЯ. В табл. 2 представлены существующие методы профилактики СГЯ с позиций доказательной медицины.

Выводы

Факторами риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения являются: молодой возраст (до 30 лет), низкий индекс массы тела менее 25 кг/см², синдром поликистозных яичников, объем яичников больше 15 см³ при числе антральных фолликулов более 10 и уровне эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу выше 400 пмоль/л.

Критериями прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников на этапе стимуляции суперовуляции являются показатели ультразвукового, гормонального (высокий уровень эстрадиола в плазме крови (более 10 000 пмоль/л)) мониторинга и определения СА-125.

Программа ведения пациенток с высоким риском СГЯ включает в себя проведение ранней комплексной профилактики: уменьшение стартовой дозы гонадотропинов, выбор «коротких» схем стимуляции с гонадотропинами и антагонистами Гн-РГ, методика ранней аспирации фолликулов из одного из яичников, уменьшение овуляторной дозы хорионического гонадотропина человека, внутривенное введение раствора гидроксипрохлорид крахмала в день пункции фолликулов, замена триггера овуляции ЧХГ на агонист Гн РГ.

Показанием для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит, для эвакуации трансудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита < 40%.

Список литературы

1. Корнеева И.Е., Веряева Н.А. Комплексная терапия при синдроме гиперстимуляции яичников // *Врач*. – 2006. – № 9. – С. 54–56.
2. Корсаков В.С. Регистр Центров ВРТ России. Отчет за 2010 год // *Проблемы репродукции*. – 2013. – № 19 (1). – С. 7-16.
3. Сароян Т.Т. Особенности течения беременности у женщин с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М.; 2009. – 25с.

4. Спонтанный синдром гиперстимуляции яичников при одноплодной беременности / Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Веряева Н.А. // *Проблемы репродукции*. – 2009. – № 15 (1). – С. 71-75.

5. Ставничук А.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2009. – 24с.

6. Actions of gonadotropin-releasing hormone antagonists on steroidogenesis in human granulosa lutein cells / Weiss J.M., Oltmanns K., Gurke E.M. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – № 144(6). – P. 677-685.

7. Comparison of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin / Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C. [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – № 95(8). – P. 2715-2717.

8. Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – № 9 (1). – P. 77-96.

9. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation / Boldt J., Haisch G., Suttner S. [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – № 89(5). – P. 722-728.

10. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles / Youssef M.A., Van der Veen F., Al-Inany H.G. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 1: CD008046.

11. Gonadotropin-releasing hormone antagonists do not influence the secretion of steroid hormones but affect the secretion of vascular endothelial growth factor from human granulosa luteinized cell cultures / Asimakopoulou B., Nikolettos N., Nehls B. [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – № 86(3). – P. 636-641.

12. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG // *Fertil. Steril.* – 2012. – № 97(3). – P. 529-530.

13. Intravenous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome / Youssef M.A., Al-Inany H.G., Evers J.L., Aboulghar M // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 2: CD001302.

14. Ovarian hyperstimulation syndrome / Budev M.M., Arroliga A.C., Falcone T // *Crit. Care Med.* – 2005. – № 3 (10, Suppl.) – P. 301-306.

15. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution / Ickx B.E., Bepperling F., Melot C. [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – № 91(2). – P. 196-202.

16. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician / Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E.G // *Fertil. Steril.* – 2010. – № 94(2). – P. 389-400.

17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome. 2006. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG5_230611.pdf.

18. Understanding ovarian hyperstimulation syndrome / Delbaere A., Smits G., De Leener A. [et al.] // *Endocrine.* – 2005. – № 26 (3). – P. 285-290.

30.03.2017

СНАУКА V.K., LUCIK V.V., ПОРОВА M.V., SHUTKO A.I., МИАНКЫКН I.I.
Donetsk Republic Center of protection of maternity and childhood

**SYNDROME OF OVARIAN HYPERSTYMLATION:
MODERN ASPECTS OF MANAGEMENT
(lecture for doctors-students)**

SUMMARY. A clinical lecture for postgraduate students shows a brief historical sketch of the Department for Diagnosis and Treatment of infertile couple of the Donetsk republic center of protection of maternity and childhood. The definition of the syndrome of ovarian hyperstimulation, epidemiology, risk factors, pathophysiological aspects and clinical manifestations of this complication are shown. Practical recommendations and modern approaches to prevention and intensive care are given. Indications for drainage of the abdominal and pleural cavities and criteria for the effectiveness of treatment are mentioned. .

Key words: infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, embryo transfer, pregnancy, complications.