



Синдром гиперстимуляции яичников

**Клинические
рекомендации**

Январь 2013



Одобрено Советом Российской Ассоциации Репродукции Человека
11 декабря 2012 года

Коллектив авторов:

Аншина М.Б. канд. мед. наук¹

Исакова Э.В. канд. мед. наук²

Калинина Е.Андр. докт. мед. наук, профессор³

Калинина Е.Анат. докт. мед. наук⁴

Корнеева И.Е. докт. мед. наук⁴

Корсак В.С. докт. мед. наук, профессор^{2,5}

Назаренко Т.А. докт. мед. наук, профессор⁶

Смольникова В.Ю. докт. мед. наук⁴

¹ Центр Репродукции и Генетики «ФертиМед» (Москва),

² Международный Центр Репродуктивной Медицины (Санкт-Петербург),

³ Клиника Арт-ЭКО (Москва),

⁴ ФБГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава РФ (Москва),

⁵ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург),

⁶ МОНИИАГ (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

1. Определение	2
2. Эпидемиология	3
3. Классификация	4
4. Клинические варианты развития	5
5. Патофизиологические аспекты	5
6. Клиника	5
7. Диагностика	6
8. Лечение	8
9. Профилактика.	14

Предисловие:

Необходимость написания настоящих клинических рекомендаций стала очевидной в ходе круглого стола, посвященного синдрому гиперстимуляции яичников, который состоялся в рамках XXII ежегодной конференции РАРЧ 10 сентября 2012 года в г. Геленджике. Авторы видели свою задачу в сжатом и четком изложении современных данных о различных аспектах СГЯ с тем, чтобы дать практическим врачам рекомендации по прогнозу, профилактике, диагностике и лечению этого опасного осложнения ВРТ. Каждое из положений рекомендаций было детально обсуждено и оставлены только те из них, которые не вызывали сомнения в достоверности и полезности. Авторы искренне надеются, что эта и работа поможет врачам и пациентам избежать больших проблем.

Определение.

Код по МКБ-10: N98.1

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ): чрезмерная системная реакция на стимуляцию яичников, характеризующаяся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Известны случаи развития синдрома при наступлении спонтанной беременности.

Эпидемиология.

Эпидемиологическая оценка СГЯ затруднена в связи с отсутствием единой классификации синдрома. Индукция суперовуляции, в абсолютном большинстве случаев, сопровождается развитием симптомов, каждый из которых может быть отнесен к проявлению СГЯ. По этой причине международные профессиональные организации EIM ESHRE и ICMART, как и большинство национальных регистров ВРТ, собирают и анализируют сведения о случаях, потребовавших госпитализации больных. РАРЧ следует этому принципу, поскольку, несмотря на возможные различия в подходах к госпитализации, данный критерий позволяет получить представление о частоте развития тяжелой степени СГЯ. По данным отчета EIM ESHRE за 2008 год СГЯ был зарегистрирован в 1.0% (0,02% – 2,2%) лечебных циклов.

Регистр ВРТ РАРЧ собирает сведения о СГЯ с 1999 года. За 11 лет наблюдений было зарегистрировано 288 829 циклов ВРТ (включая искусственные инсеминации) и 4986 случаев СГЯ. Таким образом, частота СГЯ в расчете на лечебный цикл составила 1,7% (ежегодные колебания в пределах от 1.1% до 4,7%).

По данным литературы летальность при СГЯ относительно низкая и составляет 1:400000 – 1:500000 циклов стимуляции яичников.

Регистром ВРТ РАРЧ зарегистрировано 2 случая летальных исходов, связанных с СГЯ. В одном из них причиной смерти стал сепсис при разлитом перитоните, который развился в результате перфорации острой язвы желудка, возникшей как осложнение острой почечной недостаточности, которая в свою очередь была вариантом критической стадии СГЯ. В другом случае смерть наступила вследствие нарушения мозгового кровообращения (тромботическое осложнение СГЯ). В отечественной практике были случаи инсультов как с исходом в инвалидность, так и с временным парезами.

¹ <http://www.eshre.eu/01/default.aspx?pageid=281>

² <http://www.icmartivf.org/>

³ <http://www.rahr.ru>

Таблица 1. **Классификация СГЯ**

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Жалобы: абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли в животе. Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс, АД в пределах нормы. УЗИ: диаметр яичников < 8 см, в них множество фолликулов и лютеиновых кист. Асцит может отсутствовать или быть в виде выпота в малом тазу Гематокрит <40%
СГЯ средней степени	Жалобы: явления абдоминального дискомфорта и боли в животе более выражены. Появляются гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, режидиарея. Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс могут быть несущественно учащены, АД в пределах нормы или понижено. Прибавка массы тела. Увеличение окружности живота. УЗИ: Яичники > 8 см в диаметре, в брюшной полости асцит. Гематокрит 40–45%
СГЯ тяжелой степени	Жалобы: те же, что при средней степени тяжести, могут быть более выраженными; иногда чувство страха. Вынужденное положение в постели (сидя). Общее состояние средней тяжести или тяжелое. Одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного напряженного асцита. Жидкость может быть обнаружена в плевральной и перикардиальной полостях. Отеки, анасарка. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться развитием отека наружных половых органов. Яичники превышают 12 см в диаметре. Олигурия Гемоконцентрация, гематокрит >45% Гипопротеинемия Лейкоцитоз > 15x10 ⁹ /л
СГЯ критической степени	Жалобы и объективные данные те же, что при тяжелой степени. Напряженный асцит или массивный гидроторакс. Гематокрит > 55% Лейкоцитоз > 25x10 ⁹ /л Острая почечная недостаточность, анурия. Тромбоэмболические осложнения. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

* размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ

Клинические варианты развития СГЯ.

Различают **ранний СГЯ (рСГЯ)**, который развивается в течение первых семи дней после пункции фолликулов и ассоциируется с введением препаратов стимулирующих рост и созревание фолликулов (Rizk B, 2006). В случае имплантации эмбриона, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до срока 12 недель беременности. Однако, если беременность не наступает, симптомы рСГЯ при любой степени его выраженности у большинства женщин исчезают с наступлением менструации. Лишь у отдельных пациенток на фоне отсутствующей беременности симптомы СГЯ могут сохраняться какое-то время и даже нарастать. **Поздний СГЯ (пСГЯ)**, как диагноз, устанавливается при развитии синдрома в период более 7 дней после пункции фолликулов. Данный вариант СГЯ связывают с наступлением беременности и рассматривают как следствие активной продукции эндогенного ХГ.

Патофизиологические аспекты СГЯ.

В основе развития синдрома лежит феномен повышенной сосудистой проницаемости, приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в «третье пространство» и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Гиповолемия ведет к гемодинамическим изменениям: гипотензии, тахикардии и снижению перфузии почек, гемоконцентрации. В настоящее время СГЯ рассматривают с позиций синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), на фоне которого возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия. Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Выраженная гиперкоагуляция является неотъемлемой частью патогенеза ССВО. Гемоконцентрация и повышение свертываемости крови являются причиной тромботических осложнений у пациентов с СГЯ. Считается, что в развитии СГЯ большую роль играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, vascular endothelial growth factor – VEGF). СЭФР представляет собой ангиогенный цитокин, являющийся мощным стимулятором эндотелия сосудов, который, кроме того, участвует в процессах роста фолликулов, функционирования желтого тела и ангиогенеза яичников. СЭФР повышает проницаемость мелких кровеносных сосудов, что создает условия для выхода белков плазмы из сосудистого русла. Установлено, что концентрация СЭФР в сыворотке и перитонеальной жидкости у женщин с СГЯ существенно выше, чем в контрольных группах.

Клиника СГЯ.

Клинические проявления СГЯ определяют степень тяжести процесса. Эксперты РАРЧ рекомендуют использовать классификацию, которая, в зависимости от клинико-лабораторных данных, выделяет 4 степени тяжести синдрома. (таблица 1)

Диагностика.

Необходимо тщательно соблюдать требования классического врачебного опроса, осмотра и объективного исследования по системам и органам; полученные сведения следует отражать в полном объеме в медицинском документе (амбулаторная карта, история болезни).

Анамнез: указание на стимуляцию функции яичников в данном менструальном цикле

Объективные данные, на которые необходимо обратить внимание для установления диагноза и оценки степени тяжести СГЯ.

Положение в постели может быть вынужденное (приподнятый головной – ограничения в акте дыхания в связи с асцитом). Кожные покровы обычно сухие, бледные возможны: акроцианоз и субиктеричность, возможна иктеричность склер. Слизистые оболочки чистые, сухие. Могут наблюдаться отеки передней брюшной стенки, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях – анасарка. В связи с риском возникновения тромбоза глубоких вен необходимо провести целенаправленное исследование конечностей, области головы, шеи. Зачастую единственным клиническим признаком тромбоза сосудов шеи является боль и небольшой отек в зоне поражения.

Повышение температуры встречается у пациенток с тяжелой формой синдрома и обычно является симптомом развития сопутствующих инфекционных процессов мочевыводящих или верхних дыхательных путей, флебита в месте постановки катетера, воспаления в месте внутримышечных инъекций. Описаны случаи сепсиса при тяжелом течении СГЯ. Однако возможна лихорадка неинфекционного генеза, связанная с эндогенными пирогенными механизмами.

При исследовании сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотензия, тоны сердца приглушены.

При исследовании дыхательной системы: тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя. Перкуссия позволяет выявить притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон за счет плеврального выпота. Аускультация – ослабление дыхательных шумов в зоне выпота, при выраженном гидротораксе – дыхательные шумы не выслушиваются.

Осмотр органов брюшной полости: живот увеличен, может быть напряжен за счет асцита, незначительно болезненный во всех отделах, но чаще в нижних отделах в области проекции яичников; участвует в акте дыхания или отстаёт, могут наблюдаться слабо положительные симптомы раздражения брюшины. Яичники легко пальпируются через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены. Печень может выступать из-под края реберной дуги.

Мочевыделительная система: задержка мочеиспускания, суточный диурез <1000 мл, олигурия (< 500 мл), анурия. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Дизурические явления при отсутствии патологических изменений в анализах мочи могут быть обусловлены давлением увеличенных в размерах яичников на мочевой пузырь.

Нарушение функции печени проявляется повышением сыровоточного уровня аспартат аминотрансферазы, аланин аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и билирубина в сопровождении со снижением концентрации альбумина.

Нервная система: пациентка в сознании, контактна, адекватна. Появление неврологической симптоматики в виде мелькания мушек перед глазами, шума в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.

Гинекологическое исследование: в связи с большими размерами яичников бимануальное исследование малоинформативно, для оценки состояния органов малого таза достаточно УЗ – исследования.

Лабораторные исследования

Анализ крови клинический: гемоконцентрация: гематокрит > 45%, гемоглобин > 14г/л, тромбоцитоз до $500 \times 10^9/\text{л}$ – $600 \times 10^9/\text{л}$ указывают на развитие СГЯ тяжелой степени. **Гематокрит > 55% свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни!** Лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции и гемоконцентрации: в некоторых случаях достигает $50 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига влево. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево демонстрирует нарастание воспалительной реакции, которая может быть обусловлена обострением хронических заболеваний (например пиелонефрита), активацией условно-патогенной флоры с развитием пневмонии или присоединением осложнений, требующих хирургического вмешательства (перекрут придатков матки, острый аппендицит, пельвиоперитонит, перитонит).

Биохимический анализ крови: нарушение электролитного баланса, включая гиперкалиемию и гипонатриемию, что приводит к снижению осмолярности плазмы. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, повышение уровня печеночных трансаминаз, или щелочной фосфатазы, у части больных – увеличение креатинина и мочевины.

Гемостазиограмма: повышение уровня фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200-400%, снижение концентрации антитромбина III ниже 80%, увеличением Д-димера более чем в 10 раз (норма 0,05-0,42 мкг/мл). Нормальные показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО.

Анализ мочи общий: возможна протеинурия.

Онкомаркеры в плазме крови: концентрация СА-125 может достигать максимальных значений (до 5125 ЕД/мл). **Определение их не информативно для дифференциальной диагностики со злокачественной опухолью яичников.**

Прокальцитонин в сыворотке крови определяется у 50% больных в диапазоне значений 0,5 – 2,0 нг/мл, что расценивается как системная воспалительная реакция умеренной степени.

Инструментальные исследования

УЗИ органов малого таза: увеличенные яичники от 6 см до 25 см в диаметре с множественными кистами, матка нормальных размеров или увеличена, наличие свободной жидкости в полости малого таза.

УЗИ органов брюшной полости: наличие в брюшной полости свободной жидкости. Нормальные размеры и структура печени или гепатомегалия. Эхо-признаки дискинезии желчных путей. При исследовании почек чашечно-лоханочный комплекс не изменен.

УЗИ плевральных полостей: наличие свободной жидкости с одной или обеих сторон.

Эхокардиография: на фоне гемодинамических нарушений – снижение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического объема, снижение венозного возврата, в некоторых случаях – наличие свободной жидкости в перикардиальной полости.

ЭКГ: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии тахикардии; диффузные изменения миокарда метаболического и электролитного характера.

Рентгенография органов грудной клетки: решение о проведении исследования принимается по строгим показаниям, при подозрении на угрожающие жизни осложнения: РДСВ и тромбоэмболию, с учетом возможности беременности раннего срока. В этой связи предпочтительно МРТ, которая не противопоказана при ранних сроках беременности.

При установлении диагноза и в процессе ведения больных необходимо учитывать, что на фоне СГЯ могут иметь место: внутрибрюшное кровотечение, связанное с апоплексией яичника; внематочная беременность, перекрут придатков матки. Течение СГЯ может сопровождаться обострением хронических соматических заболеваний. Известны случаи острого аппендицита, обострения язвенной болезни желудка и формирование острой язвы желудка (осложнение ОПН) с перфорацией и развитием перитонита.

Лечение

Цель лечения: профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления ОЦП, устранения гемоконцентрации, нормализации электролитного дисбаланса, поддержания достаточной почечной фильтрации, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений.

Рекомендуемая терапия при 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.

Рекомендуемая терапия при СГЯ тяжелых степеней. 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.

Эксперты РАРЧ считают целесообразным рекомендовать параметры контроля за состоянием пациенток с СГЯ тяжелой степени, предложенные J. Schenker:

- **жизненные показатели (пульс, артериальное давление, частота дыхания)**
- **суточный или почасовой диурез**
- **масса тела**
- **окружность живота**
- **центральное венозное давление (по показаниям)**
- **кровь:**
 - клинический анализ крови
 - гематокрит
 - электролиты
 - белки
 - печёночные показатели
 - коагулограмма, гемостазиограмма
 - осмолярность
 - кислотно-щелочной состав
 - газовый состав

- **анализ мочи**
- **ультразвуковое исследование**
 - живота
 - грудной клетки
- **МРТ (при необходимости)**
 - живота
 - грудной клетки

В лечении СГЯ рекомендуется использовать ступенчатый подход. Инфузионную терапию рекомендуется начинать с введения 500 мл кристаллоидного раствора при уровне гематокрита до 45% и 1000 мл – при уровне гематокрита 45% с последующим назначением коллоидов в дозе 1000 или 1500 мл соответственно. После введения начальной дозы кристаллоидных, а затем коллоидных растворов объем дальнейшей инфузионной терапии определяется показателями, эхокардиографии, мочеотделения, артериальным давлением, величиной гематокрита, при необходимости – величиной центрального венозного давления (ЦВД). При нормализации указанных параметров (гематокрит менее 40% и восстановлении диуреза) инфузионную терапию следует прекратить. Несоблюдение этого подхода ведет к развитию гемодилюции, которая провоцирует быстрое нарастание явлений полисерозитов (асцита, гидроторакса) и ухудшение состояния пациентки. На фоне увеличения ОЦК и улучшения почечной перфузии может наблюдаться парадоксальное снижение диуреза, увеличение содержания креатинина в плазме. В этом случае оправдано назначение лазикса. Применение лазикса не рекомендуется при сохраняющейся гипотензии и высокой гемоконцентрации.

Выбор раствора кристаллоидов определяется электролитным дисбалансом. Препаратом выбора является раствор Рингера, 0,9% раствор хлорида натрия или стерофундин.

→ **Раствор ГЭК 6%, 10%** (130/0,4 – Волювен, Тетраспан) используют в суточном объеме 15-30 мл/кг массы тела. При критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл/кг массы тела.

Показаниями к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является только гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25г/л или белок менее 47 г/л). Рекомендуется 20% раствор альбумина в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением фуросемида в дозе 10 – 20 мг, применение которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях «эндотелиоза» легко проникает через поры эндотелия и способствует переходу жидкости в интерстициальное пространство, увеличивая риск развития интерстициального отека легких.

Свежезамороженная плазма может быть рекомендована в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

Попытки отечественных специалистов использовать плазмаферез и плазмаобмен не принесли желаемого результата, в связи с чем эти методы не могут быть рекомендованы к использованию в терапии СГЯ.

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.

Купирование болей: рекомендуются – парацетамол и спазмолитики. Нестероидные противовоспалительные препараты не должны использоваться, ввиду возможного негативного влияния на плод в ранние сроки беременности.

Основой **профилактики тромботических осложнений** при СГЯ является **устранение гемоконцентрации**. Антитромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Рекомендуемые препараты: **нефракционированный гепарин (НГ)** и **низкомолекулярные гепарины (НМГ)**. **Необходимым условием для назначения нефракционированного гепарина (НГ) является нормальное значение антитромбина III.** Суточная доза – 10-20 тыс. ЕД п/к. Лабораторный контроль – АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7 сутки лечения.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин- фраксипарин (суточная доза 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза п/к), дальтепарин – фрагмин(100-150 анти-Ха МЕ/кг 2 раза п/к), эноксапарин- клексан (1мл/кг в сутки 1-2 раза п/к). Лабораторный контроль – определение анти-Ха активности плазмы через 3 часа после введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) позволяет поддерживать эффективную дозу препарата в рамках безопасного терапевтического диапазона и таким образом минимизировать вероятность кровотечения. Назначение антитромботических препаратов рекомендуется продолжать до нормализации коагуляционных параметров крови. Мониторинг тромбинемии может осуществляться путем количественного определения концентрации Д-димера в плазме крови. Длительность назначения НМГ зависит от индивидуальных особенностей и при необходимости может превышать 30 дней.

Целесообразность назначения глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, в комплексной терапии не доказана.

Показанием для проведения эмпирической антибактериальной терапии является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике. Смена подобранного эмпирически препарата производится по результатам бактериологического исследования. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться информацией о тяжести заболевания, факторах риска возникновения инфекции, особенностей антибиотикорезистентности в данном отделении. Для снижения риска инфекционных осложнений у этих пациенток проведение инвазивных манипуляций в частности, абдоминального парацентеза, торакоцентеза, лапароскопии, лапаротомии, должно выполняться только по строгим показаниям.

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами рекомендуется всем пациенткам с СГЯ.

Эвакуация асцита. Повышенное внутрибрюшное давление, вызванное напряженным асцитом, нарушает дыхание, способствует развитию застойных явлений в органах брюшной полости и почках, тромбозу сосудов. Эвакуация асцита благоприятно сказывается на состоянии и самочувствии больных, приводит к нормализации ударного и минутного объема сердца, функции дыхания, к восстановлению диуреза.

Показаниями для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит и связанные с ним нарушения общего состояния, акта дыхания. Для этой цели может быть выбран трансбодинальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем необходим УЗ-контроль (вне зависимости от доступа). По причине высокого риска ранения яичников и развития внутрибрюшного кровотечения предпочтительно, чтобы это вмешательство проводилось врачом-специалистом, владеющим данной манипуляцией.

При тяжелом течении позднего СГЯ рекомендуется пролонгированное дренирование брюшной полости от 14 до 30 дней с порционным удалением перитонеального трансудата аспираторным катетером.

Одномоментный объем эвакуированной жидкости для каждой пациентки индивидуален и определяется изменениями в состоянии и самочувствии больной. Заметное улучшение состояния и уменьшение выраженности симптомов СГЯ может быть получено в ответ на выведение 1000-1500 мл жидкости, однако возможно медленное удаление до 4-х литров асцитической жидкости. Следует подчеркнуть, что эвакуация асцита является алиативным вмешательством, которое не устраняет нарушенную проницаемость сосудов. У 30% пациенток через 3-5 дней возникает необходимость повторной эвакуации асцита. Необходимо помнить, что асцитическая жидкость содержит большое количество белка (47 ± 22 г/л), потери которого должны быть восполнены, если альбумин плазмы менее 25 г/л.

Показанием для эвакуации трансудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита < 40%.

Динамическое наблюдение пациенток с тяжелым СГЯ включает: ежедневную оценку баланса жидкости в организме; исследование показателей клинического анализа крови, электролитов плазмы крови, уровня креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени, показателей коагулограммы, протромбинового индекса.

Показанием для хирургического вмешательства является кровотечение, разрыв и перекрут яичника. Хирургическое вмешательство в отношении яичников должно быть минимальным и бережным, ограничено объемом, необходимым для остановки кровотечения. Большие размеры кист и яичника не являются показанием для их резекции. Следует предпринять все возможное к сохранению яичников даже в случаях очаговых кровоизлияний и признаков ишемии. Перекрут гиперстимулированных яичников – это особое состояние, требующее большего внимания и максимально ранней диагностики для спасения органа.

Показанием к прерыванию беременности является критическая стадия СГЯ.

Осложнения СГЯ

Тромбоэмболия, почечная недостаточность и респираторный дистресс синдром взрослых являются осложнениями СГЯ, угрожающими жизни больной. Лечение этих больных должно проводиться с участием профильных специалистов в отделении интенсивной терапии.

Тромбоэмболия. Гиповолемия и гемоконцентрация создают условия для развития коагулопатии.

Ограничение двигательной активности, снижение венозного возврата в связи с увеличением яичников, повышение активности факторов свертывающей системы, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитов вносят дополнительный вклад в высокий риск развития тромботических осложнений у этих больных. Тромбоз может развиваться после купирования симптомов СГЯ на фоне беременности. Типично тромбообразование в венозном русле с преимущественной локализацией в сосудах верхней конечности, шеи и головы, однако известны случаи спонтанного артериального тромбоза с локализацией в сосудах головного мозга. Образование тромбов в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте встречается реже. Описан случай тромбоза с окклюзией центральной артерии сетчатки с невосстановившейся впоследствии потерей зрения, а так же случаи смертельного исхода в результате тромбоза сонной артерии и серьезных осложнений при тромбозе плечевой артерии.

Острая почечная недостаточность. Гиповолемия, вызываемая перераспределением жидкости из сосудистого русла в третье пространство, приводит к недостаточной перфузии почек и может быть причиной преренальной формы почечной недостаточности, которая является первым проявлением нарушения функции почек и может прогрессировать до анурии. При развитии почечной недостаточности нарастает электролитный дисбаланс. Креатинин крови превышает 1,0/100 мл. Удельный вес мочи обычно более 1,020.

Респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ) возникает редко. Основными клиническими симптомами РДСВ являются дыхательная недостаточность и рефракторная гипоксемия, которая не может быть купирована даже при дыхании 100% кислородом. Лечение РДСВ должно проводиться на фоне искусственной вентиляции легких.

Профилактика

Идентификация групп риска по развитию СГЯ – это первый и важный шаг к профилактике этого осложнения. К так называемым исходным факторам риска развития СГЯ относятся:

- СГЯ в анамнезе
- СПКЯ
- мультифолликулярные яичники (8-10 фолликулов, диаметром до 10 мм)
- возраст < 35 лет
- астеническое телосложение
- дефицит массы тела (индекс массы тела < 18,5)
- уровень АМГ- > 3,6 нг/мл

В ходе индукции суперовуляции необходимо оценивать так называемые поздние факторы риска СГЯ, среди которых наиболее значимым считается рост большого числа фолликулов (больше 20), а в посттрансферном периоде наступление беременности, особенно многоплодной. Необходимо помнить, что небольшое число фолликулов в ответ на стимуляцию яичников не исключает развития СГЯ, поэтому осторожность в отношении СГЯ должна соблюдаться в отношении всех пациентов.

При проведении каждого из этапов лечебного цикла ЭКО рекомендуется придерживаться тактики снижающей риск развития СГЯ. Активная регуляция яичникового ответа является одним из основных направлений в предупреждении и снижении тяжести СГЯ. Существует несколько подходов, позволяющих достигнуть необходимого результата:

- 1) уменьшение стартовой дозы и использование меньших доз гонадотропинов
- 2) сокращение периода стимуляции путем более позднего начала введения гонадотропинов, либо раннего назначения ХГ
- 3) отказ от овуляторной дозы ХГ
- 4) проведение индукции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ и препаратов р-ФСГ
- 5) замена триггера овуляции на агонист ГнГР вместо ХГЧ
- 6) аспирация всех доступных фолликулов
- 7) отказ от поддерживающей терапии лютеиновой фазы цикла с помощью ХГ в пользу препаратов прогестерона
- 8) отказ от переноса эмбрионов в стимулированном цикле, криоконсервация эмбрионов и перенос их в последующих естественных циклах
- 9) применение агонистов D2-рецепторов (каберголин) в день введения триггера овуляции и/или посттрансферном периоде.

Отечественный опыт указывает на важность участия врачей, проводивших лечение бесплодия и знающих особенности развития СГЯ, в принятии решения о тактике ведения пациенток совместно с коллегами, которые оказывают медицинскую помощь вне зависимости от места нахождения и подчиненности медицинского учреждения, в котором они работают. Известны случаи, когда СГЯ тяжелой степени расценивался как злокачественная опухоль яичников и пациенткам проводилось удаление матки и придатков. К сожалению, имеются сообщения о неоправданном удалении и «терапевтической» резекции яичников.

В этой связи исключительно важным представляется информирование пациенток о необходимости связаться с лечащим врачом или специалистами центра ВРТ при ухудшении самочувствия и состояния. С позиций заботы об интересах пациентов целесообразно, чтобы центры ВРТ обеспечили возможность такой связи организационно.

Абстракты статей из списка литературы прилагаются на диске.

Литература:

1. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Müller A, et al. (2007a) Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 52: 11-26.
2. Brinsden PR, Wada I, Tan SL et al. Review: diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 767–772.
2. Chan WS. (2009) The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21: 207–218.
3. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg*. 1997; 84: 920–935.
4. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A: Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012, 27(9):2571–2584.
5. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. (2010) Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 94: 389-400.
6. McClure N, Healy DL, Rogers PAW, Sullivan J, Beaton L, Haning Jr RV, et al. (1994) Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 344: 235-236.
7. Polishuk WZ, Schenker JG. (1969) Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril* 20: 443–450.



ООО «МСД Фармасьютикалс»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com

WOMNI-1067734-0000; 01.2013

Данная информация предоставлена МСД в качестве информационной поддержки врачам.

Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам) может не соответствовать утвержденной инструкции по применению.