

# **Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников**

## ***Клинические рекомендации. Протоколы лечения***

**Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 10 июня 2014 г.**

**Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 26 марта 2014 г.**

*При участии Ассоциации акушерских  
анестезиологов – реаниматологов:  
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.*

## Введение

Активное развитие новых вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не только помогает женщинам решить проблемы бесплодия различного генеза, но и может сопровождаться различными осложнениями, такими как синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Впервые синдром был описан в 1943 г. как «*syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaries*» (OHSS), и первый летальный исход СГЯ зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности. Эта патология еще недостаточно известна широкому кругу врачей, особенно анестезиологам-реаниматологам, и могут возникнуть определенные трудности как с диагностикой СГЯ, так и с проведением адекватного лечения в тех случаях, когда пациентка требует проведения интенсивной терапии. Основной целью данных клинических рекомендаций является представление основных положений о СГЯ с точки зрения проведения интенсивной терапии и профилактики возможных осложнений, поскольку активное внедрение ВРТ в программы лечения бесплодия и прогрессивное увеличение частоты применения стимуляции суперовуляции неизбежно будет сопровождаться увеличением СГЯ. Данные клинические рекомендации представлены Федерацией анестезиологов-реаниматологов России.

## ПОЛОЖЕНИЕ 1

### Определение синдрома гиперстимуляции яичников.

**Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)** (*ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS*) – гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы, возникающий, как правило, в ответ на последовательное введение гонадотропинов (введение ФСГ в первой фазе цикла и назначение овуляторной дозы ХГЧ) при классической индукции овуляции или контролируемой гиперстимуляции яичников (по другой терминологии, стимуляции суперовуляции), проводимой как один из основных компонентов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Шифр по МКБ 10 – N 98. Встречается в 10,6–14% всех циклов ВРТ, а тяжелые формы составляют 0,2–5,0%. Летальность колеблется от 1/45 000 до 1/500 000 женщин.

## ПОЛОЖЕНИЕ 2

**При планировании стимуляции гиперовуляции необходимо учитывать факторы риска развития СГЯ:**

- Возраст женщин менее 35 лет.
- Астеническое телосложение.
- Синдром поликистозных яичников.
- Высокий исходный уровень эстрадиола (> 400 пмоль/л).
- Множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (более 35). По некоторым данным, более 10 растущих фолликулов.
- Протоколы стимуляции суперовуляции с мочевыми гонадотропинами (меногон, хумегон и т. п.).
- Стимуляция овуляции и/или поддержка второй фазы менструального цикла препаратами ХГЧ (прегнил, Ovitrel и т.д.).
- Высокие дозы гонадотропинов.
- Наступление беременности.
- Эпизоды СГЯ в анамнезе.

**Биологически активные вещества, которые могут способствовать возникновению СГЯ:**

- Человеческий хорионический гонадотропин.
- Сосудистый эндотелиальный фактор роста.
- Эстрадиол.
- Ренин-ангиотензиновая система яичника.
- Кинин-калликреиновая система яичника.
- Интерлейкин-6.
- Простагландины.
- Инсулин.
- Фактор Виллебранда.
- Цитокины.
- Молекулы адгезии эндотелия.
- Гистамины.
- Эндотелин-1.

**Наименьший уровень риска развития СГЯ** отмечается при следующих условиях:

- Возраст женщин более 36 лет.
- «Спокойные» яичники, слабо отвечающие на стимуляцию.
- Ожирение.
- Низкий уровень эстрадиола (менее 4000 пг/мл).
- Наличие всего нескольких зрелых фолликулов после стимуляции суперовуляции.

### **ПОЛОЖЕНИЕ 3**

**Для проведения адекватной интенсивной терапии необходимо учитывать особенности патогенеза СГЯ.**

Патогенез СГЯ на сегодняшний день до конца не ясен. Очевидно, что организм женщины запрограммирован на моноовуляцию и созревание, как правило, одного, и значительно реже двух преовуляторных ооцитов. Проводя стимуляцию суперовуляции в протоколах ВРТ, врачи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, добиваясь одновременного созревания множества фолликулов. Поэтому считается, что первичный механизм заболевания запускается повышенным количеством жидкости, содержащейся в фолликулах, а также сопряженным с этим повышенным уровнем эстрадиола, прогестерона, гистамина, простагландинов и других биологически активных веществ (БАВ). Суть основных нарушений при СГЯ сводится к образованию множественных кист яичников и системному перераспределению жидкости в организме с формированием асцита, гидроторакса и в редких случаях анасарки. СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников, формированием в них кист, гиповолемией, гиперкоагуляцией, асцитом, гидротораксом, гидроперикардом, развитием тромбоза магистральных сосудов при тяжелых его формах. Спектр и выраженность симптоматики зависят от степени тяжести синдрома.

СГЯ чаще развивается после переноса эмбрионов в полость матки. Считается, что более раннее начало приводит к более тяжелым формам заболевания. Крайне редко отмечаются случаи начала СГЯ на фоне самой стимуляции суперовуляции, подавляющее большинство их появляется, самое раннее, после пункции фолликулов, накануне переноса эмбриона. Данный синдром может развиваться как практически сразу после пункции фолликулов,

так и на 10-й день после нее и позже. При этом ранее развитие СГЯ приводит к более высокой частоте самопроизвольного прерывания беременности, а позднее развитие чаще наблюдается в циклах зачатия и в этих циклах часто бывает тяжелой степени.

В результате стимуляции яичников происходит увеличение их объема, процесс неоангиогенеза, избыток гормонов и некоторых вазоактивных веществ: компонентов ренин-ангиотензиновой системы, цитокинов (Ил-1, Ил-2, Ил-6, Ил-8, TNF и СЭФР), что приводит к выраженной воспалительной реакции и избирательному увеличению проницаемости капилляров вновь образованных сосудов и массивный выход экссудата во внесосудистое пространство с секвестрацией ее в форме асцита, гидроторакса и гидроторакса. Следует отметить, что интерстициального отека у пациенток с СГЯ нет, по крайней мере, до формирования полиорганной недостаточности.

Последствиями этого патологического процесса являются гиповолемия и гемоконцентрация, большие потери белка, формирование полисерозитов, нарушение почечной перфузии, олигурия, нарушение функции печени, развитие абдоминальной гипертензии, развитие острой дыхательной недостаточности, тромбозмембранные осложнения. Гиповолемию усугубляют рвота и нарушение энтерального приема жидкости и пищи. Эти же факторы являются главными в генезе олигурии, что исключает применение диуретиков для её коррекции.

Увеличенные яичники и экссудат вызывают раздражение брюшины и болевой синдром, который может имитировать картину «острого живота», что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики с СГЯ.

Лечебная тактика в виде инфузии синтетических (гидроксиэтилкрахмал –ГЭК) и природных (альбумин) коллоидов в сочетании с коррекцией гипонатриемии кристаллоидами должны были способствовать сохранению жидкости во внутрисосудистом пространстве и уменьшить потери воды в различные полости согласно закону Старлинга. В реальности эти мероприятия далеко не всегда оказываются эффективными как при проведении профилактических инфузий ГЭК и альбумина, так и при проведении интенсивной терапии. В последние годы механизм фильтрации и абсорбции воды между внутрисосудистым и внесосудистым секторами в капиллярах, описанное законом Старлинга, подвергается ревизии. Активное изучение внутренней выстилки эндотелия

капилляров – гликокаликса показало, что при его повреждении происходит утечка альбумина и воды в интерстициальное пространство и просто повышение коллоидно-онкотического давления не позволяет восстановить нормальный гомеостаз. Это происходит только по мере регресса системной воспалительной реакции и восстановления функции гликокаликса.

Это объясняет безуспешность инфузий альбумина и синтетических коллоидов для уменьшения интерстициального отека при сепсисе, выраженной воспалительной реакции другого генеза. Пока нет убедительного объяснения, почему при СГЯ нет интерстициального отека, а жидкость избирательно накапливается в полостях (брюшной, плевральной, перикарда), почему так избирательно реагируют капилляры этих структур на провоспалительные медиаторы.

#### **ПОЛОЖЕНИЕ 4**

**Единого подхода к профилактике СГЯ нет, на сегодняшний день используются следующие методы:**

- отмена цикла;
- отказ от введения ХГЧ с последующей контрацепцией в данном цикле;
- низкодозный протокол стимуляции овуляции с ЧМГ, протокол при поликистозных яичниках при других факторах группы риска;
- переход на ЭКО в случае возникновения факторов риска при стимуляции моноовуляции;
- применение лапароскопии перед стимуляцией овуляции;
- использование агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции;
- ранняя аспирация фолликулов из одного яичника;
- внутривенное введение раствора альбумина в день пункции;
- внутривенное введение раствора гидроксилэтилкрахмала;
- криоконсервация всех эмбрионов;
- отказ от назначения препаратов ХГЧ в посттрансферном периоде в пользу препаратов прогестерона;
- coasting (coasting – это метод профилактики СГЯ, который заключается в отмене введения экзогенных гонадотропинов и ХГЧ до снижения уровня эстрадиола ниже критического).
- проведение ЭКО в натуральном цикле.

**ПОЛОЖЕНИЕ 5**

Тактика интенсивной терапии определяется степенью тяжести клинических проявлений СГЯ (таблица 1).

Табл. 1

**Клинические проявления СГЯ в зависимости от степени тяжести**

<b>Степень тяжести</b>	<b>Проявления</b>	<b>Тактика лечения</b>
<b>Легкий</b>	Вздутие живота Умеренная боль в животе Яичник < 8 см	Не нуждаются в госпитализации, лечение проводится амбулаторно.
<b>Умеренный</b>	Умеренная боль в животе Тошнота и рвота Асцит при УЗИ исследовании Яичники размером 8–12 см Уровень $E_2$ 1500–4000 пг/мл	
<b>Тяжелый</b> (в дополнение к перечисленным)	Клинический асцит, иногда гидроторакс. Артериальная гипотония ( $AD_{сис.т.}$ менее 90 мм рт.ст. или снижение на 40 мм рт.ст. у гипертоников), ортостатическая. Олигурия: диурез менее 0,5 мл/кг/ч. Гемоконцентрация (гематокрит > 45%). Гипопротеинемия, гипонатриемия, гиперкалиемия. Лейкоцитоз – более $15 \cdot 10^9$ . Яичники > 12 см. Уровень $E_2$ 4000–6000 пг/мл	Показана госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации. Инфузионная терапия. Обезболивание. Коррекция гипопротеинемии. Нутритивная поддержка. Профилактика тошноты и рвоты. Тромбопрофилактика
<b>Критический</b> (в дополнение к перечисленным)	Напряженный асцит и массивный гидроторакс, тампонада сердца. Гематокрит более 55%. Олигоанурия: диурез менее 0,5 мл/кг/ч. Тромбоэмболические осложнения (венозный или артериальный тромбоз). Нарушения сознания. Аритмия. Быстрая прибавка массы тела (> 1 кг/сут). Острое повреждение легких (ОПЛ) или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис Уровень $E_2$ > 6000 пг/мл	Показана госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации. В дополнение к перечисленным методам лечения: удаление гидроторакса, гидроперикарда и асцита. Возможны показания к ИВЛ. Возможно прерывание беременности

Позднее развитие синдрома – более 7 дней после введения овуляторной дозы ХГЧ связано с наступлением беременности и увеличением активности эндогенного хорионического гонадотропина. В этом случае развитие синдрома протекает более тяжело, длится до 8–12 недель беременности с волнообразным усилением и ослаблением симптоматики.

### **ПОЛОЖЕНИЕ 6**

**К показаниям для госпитализации при СГЯ относятся:**

- Выраженная боль в животе или перитонеальные симптомы.
- Тяжелая тошнота и рвота, нарушающие прием пищи и жидкости энтерально.
- Прогрессирующая олигурия или анурия.
- Напряженный асцит.
- Одышка или тахипноэ.
- Артериальная гипотония, головокружение, или обморок.
- Выраженный электролитный дисбаланс (гипонатриемия, гиперкалиемия).
- Гемоконцентрация: гематокрит более 45%.
- Патологические тесты функции печени (нарастание урловня билирубина, АСТ, АЛТ).

### **ПОЛОЖЕНИЕ 7**

**При поступлении в стационар необходимы консультации акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и хирурга (для дифференциальной диагностики СГЯ с острой хирургической патологией).**

### **ПОЛОЖЕНИЕ 8**

**Пациентки с СГЯ требуют комплексного клиничко-лабораторного и функционального обследования.**

Рекомендуется:

- ❶ УЗИ органов брюшной полости для определения размера яичников и степени асцита.
- ❷ Рентгенография легких – определение степени гидроторакса.
- ❸ ЭКГ.



④ Лабораторное исследование: общий белок и альбумин, натрий, калий, хлор, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, лейкоциты, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, гликемия, общий анализ мочи, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ.

### **ПОЛОЖЕНИЕ 9**

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

- Инфузионная терапия.
- Обезболивание.
- Профилактика тошноты и рвоты.
- Тромбопрофилактика.
- Нутритивная поддержка.

### **ПОЛОЖЕНИЕ 10**

**Инфузионная терапия является важнейшим компонентом интенсивной терапии СГЯ.**

Инфузионная терапия при СГЯ должна решать следующие задачи:

- Устранение гиповолемии и, как правило, за счет этого устраняется артериальная гипотония, восстанавливается диурез и уменьшается гемоконцентрация – 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).

Инфузионная терапия при СГЯ с учетом степени тяжести.

При легкой и средней степени СГЯ показано введение кристаллоидов 500–1000 мл/сутки, и возможно, альбумина 10–20% – 100 мл. (таблица 3). При возможности энтерального приема пищи и жидкости (не менее 1000 мл/сутки) внутривенное применение кристаллоидов в большом объеме может провоцировать увеличение потерь жидкости в полости и даже способствовать развитию внутрибрюшной артериальной гипертензии.

Полиэлектролитные сбалансированные кристаллоиды применяются в тех случаях, когда либо невозможно принимать жидкость

энтерально, либо потери жидкости приводят к гемоконцентрации, артериальной гипотонии и электролитным нарушениям (при гипо-натриемии – Na менее 135 ммоль/л предпочтителен натрия хлорид 0,9%) (таблица 2).

Табл. 2

**Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии\***

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм/л)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности (ммоль/л)	
Плазма крови	136–143	3,5-5	2,38–2,63	0,75–1,1	96–105	–	280–290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	298
NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Рингер	147	4	2,25	1	156	–	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	–	109	Лактат 27	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонич.	140	4	2,5	1	127	малат 5, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1,65	1,25	110	ацетат 36,8	291
Плазма-Лит 148	140	5	–	1,5	98	ацетат по 27 глюконат – 23	294

\* – При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

Табл. 3

**Характеристика синтетических коллоидов**

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45000	130000
Степень замещения (Ds)		0,42/0.4
Осмолярность, мосм/л	274	308/308
КОД, мм рт. ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3–4	4–6/6
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Объем инфузионной терапии находится в прямой зависимости от явных (объем асцита, гидроторакса, рвота, диурез) или скрытых (невозможность приема жидкости энтерально) потерь и может достигать 3000–4000 мл/сутки. В состав инфузионной терапии обязательно включение препаратов ГЭК 500–1000 мл для увеличения коллоидно-онкотического давления плазмы. Показана высокая эффективность препаратов ГЭК (таблица 3) в лечении СГЯ, не уступающая альбумину при значительно более низкой стоимости. Предпочтение следует отдавать сбалансированным растворам ГЭК. В целом, в настоящее время недостаточно доказательств преимуществ какой-либо инфузионной среды в лечении СГЯ (RCOG, 2006).

При тяжелой форме с асцитом, гидротораксом, олигурией, гемоконцентрацией, гипопроteinемией (общий белок менее 45 г/л, альбумин менее 20 г/л), необходимо сочетать указанную выше инфузионную терапию с в/в введением альбумина 10% – 300 мл, 20% – 200 мл/сутки, поскольку только препаратами ГЭК адекватное коллоидно-онкотическое давление уже не обеспечить.

При выраженной дегидратации и нарушении функции почек препараты гидроксипропилкрахмала противопоказаны.

Большие объемы вводимой жидкости и агрессивная инфузионная терапия может провоцировать увеличение утечки жидкости в брюшную и плевральную полости и даже способствовать развитию и прогрессированию абдоминального компартмент-синдрома (синдрома внутрибрюшной артериальной гипертензии). После стабилизации гемодинамики, нормализации коллоидно-онкотического давления плазмы и электролитных расстройств, восстановления диуреза уже в первые часы (сутки) после госпитализации необходимо резко сокращать объем внутривенно вводимой жидкости и начинать энтеральный прием жидкости и нутритивную поддержку.

Следует помнить, что инфузионная терапия не сможет полностью устранить все проявления СГЯ, а призвана только скорректировать наиболее тяжелые последствия нарушения проницаемости сосудов.

Учитывая длительность течения СГЯ подобные курсы инфузионной терапии возможно будет необходимо проводить и в дальнейшем.

## ПОЛОЖЕНИЕ 11

**В комплекс интенсивной терапии также входят следующие мероприятия:**

- ❶ Обезболивание: анальгетики на основе парацетамола и/или опиаты (не рекомендованы нестероидные противовоспалительные анальгетики в связи с отрицательным эффектом на функцию почек).
- ❷ Противорвотные препараты (метоклопрамид).
- ❸ Энтеральное питание лечебными питательными препаратами в объеме не менее 1000 мл/сутки.
- ❹ Антагонисты дофаминовых рецепторов пролонгированного действия (каберголин и норпролак) – блокируют взаимодействие VEGF с его специфическими рецепторами 2-го типа (VEGF-R2) на эндотелии капилляров и уменьшает сосудистую проницаемость.
- ❺ Удаление жидкости из плевральной и брюшной полости проводится по стандартным показаниям (вопрос решается совместно с хирургом).

## ПОЛОЖЕНИЕ 12

**Тромбопрофилактика проводится на всем этапе госпитализации пациентки с СГЯ и включает нефармакологическую (эластическая компрессия нижних конечностей) и фармакологическую: низкомолекулярный гепарин подкожно в профилактических дозах (таблица 4).**

У женщин, которые находятся в программах ВРТ риск тромбоэмболических осложнений (артериального и венозного тромбоза) примерно в 100 раз выше, чем в общей популяции и имеет и это связано с двумя аспектами.

Первый – исходное состояние здоровья пациентки и оценка риска тромбоэмболических осложнений до начала лечения. При этом учитываются следующие факторы: при перенесенном ранее и не связанным с приемом эстрогенов эпизоде венозных тромбоэмболических осложнений пациентка должна пройти тестирование для диагностики тромбофилии.

При выявлении опасных в отношении развития тромбозов ситуаций необходимо назначить профилактические (или при необходимости лечебные) дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (таблица 4) до наступления беременности, продолжить применение

ние в течение всей беременности и в послеродовом периоде как минимум до 6 недель. К таким ситуациям относятся:

- ① Тромбофилии с высоким риском тромбоза (дефицит анти-тромбина; комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и фактора V Лейдена; гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром)
- ② Постоянный прием антикоагулянтов: антагонистов витамина К (варфарин) или дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины).
- ③ Другие высокие факторы риска и/или их комбинация (перенесенный эпизод венозных тромбоэмболических осложнений).

Ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) при подготовке и во время беременности отменяются.

Второй аспект – развитие тромбоэмболических осложнений при СГЯ. В этом случае в генезе тромбозов играет роль воспалительная реакция, повреждение эндотелия капилляров и гемоконцентрация. СГЯ входит во все шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений во время беременности и требует проведения тромбопрофилактики НМГ как минимум на этапе госпитализации в стационаре или на более продолжительное время в зависимости от сопутствующих факторов (тромбофилия).

Табл. 4

**Дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ)  
для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений**

Препарат	Рекомендуемая профилактическая доза НМГ
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза/сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин	2500–3500 ЕД п/к

Профилактика же артериального тромбоза (ишемический инсульт, инфаркт миокарда) крайне затруднена, что связано с противопоказаниями для применения основных препаратов – дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) во время беременности. Единственный препарат – ацетилсалициловая

кислота (аспирин) допускается для использования после 13 недели беременности в дозе не более 75 мг при уже перенесенном в прошлом эпизоде артериального тромбоза и требует информированного согласия пациентки на прием тератогенного препарата.

### **Заключение**

Относительно новая реанимационная патология – синдром гиперстимуляции яичников требует от врача анестезиолога-реаниматолога определенных знаний об этиологии, особенностях патогенеза и интенсивной терапии этого в большинстве случаев ятрогенного осложнения. Развитие тяжелой и критической формы СГЯ сопровождается осложнениями, угрожающими жизни пациентки и проблема лечения этих форм требует междисциплинарного подхода. Все существующие методы лечения носят сугубо симптоматический характер, и только разработка эффективной профилактики СГЯ может предотвратить развитие тяжелых форм и угрожающих жизни состояний.