

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета

Рецензия Коновалова Вячеслава Николаевича, ассистента кафедры

на реферат ординатора 2 года обучения

по специальности "Акушерство и гинекология"

Филимоновой Юлии Вячеславовны

Тема реферата: «Синдром гиперстимуляции яичников»

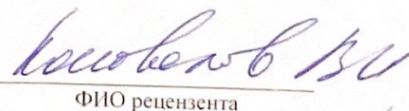
Основные оценочные критерии

№	Оценочные критерии	Положительный/ отрицательный
1	Структурированность	+
2	Актуальность	+
3	Соответствие текста реферата его теме	+
4	Владение терминологией	+
5	Полнота и глубина раскрытия темы	—
6	Логичность доказательной базы	+
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9	Наличие общего вывода по теме	+
19	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	4 (хорошо)

Дата: "28" "04" 2020 год

Подпись рецензента


подпись


ФИО рецензента

Подпись ординатора


подпись


ФИО ординатора

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:

ДМН, Профессор Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ на тему:

«Синдром гиперстимуляции яичников»

Выполнила: Ординатор 2 -го года обучения
кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии

Филимонова Ю.В.

Проверил: Ассистент кафедры

Коновалов В.Н.

Красноярск, 2022

Содержание

Введение.....	3
Эпидемиология.....	4
Этиология и патогенез.....	5
Клиническая картина.....	7
Диагностика.....	11
Лечение.....	12
Реабилитация и профилактика.....	17
Список литературы.....	19

Введение

Одним из опаснейших осложнений овариальной стимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий является синдром гиперстимуляции яичников, который представляет собой системную реакцию на овариальную стимуляцию на этапе индукции овуляции. Кроме того, хоть и очень редко, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) может развиваться на фоне спонтанной беременности.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ, СГСЯ, англ. OHSS, классификация МКБ-10: N98.1) - ятрогенное (искусственно созданное) осложнения медикаментозной стимуляции функции яичников (суперовуляции), которое заключается в чрезмерной неконтролируемой реакции яичников на стимуляцию, что имеет системное воздействие.

Согласно данным различных клиник, частота СГЯ составляет от 0,08 до 33% среди пациентов, прошедших цикл ЭКО. Частота тяжелого СГЯ - от 0,3 до 10%. К сожалению, регистрируются летальные случаи - 0,5% среди случаев тяжелого СГЯ, что в целом составляет 1,5 случаев на 100 тыс. Проведенных циклов ЭКО.

Истинная встречаемость патологии неизвестна, поскольку единая классификация и критерии диагностики отсутствуют. Стимуляция овуляции в большинстве случаев проявляется некоторыми симптомами, которые одни специалисты относят к проявлениям СГЯ, а другие нет. Ориентировочные цифры получены международными организациями на основе учета пациенток, которым потребовалась госпитализация. Так отчет Европейского Общества Человеческой Репродукции и Эмбриологии за 2008 год сообщает о примерно 1% случаев СГЯ в лечебных циклах.

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^[1] и ICMART^[2], как и большинство национальных регистров ВРТ, собирают и анализируют сведения о случаях, потребовавших госпитализации больных. Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ)^[3] 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 г., СГЯ был зарегистрирован в 1,0% (0,02—2,2%) лечебных циклов. Регистр ВРТ РАРЧ собирает сведения о СГЯ с 1999 г. 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 от 1,1 до 4,7%).

По данным литературы, летальность при СГЯ относительно низкая и составляет 1:400 000 — 1:500 000 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 кровоизлияния в мозг (тромботическое осложнение СГЯ). В отечественной практике были случаи инсультов как с исходом в инвалидность, так и с временными парезами.

Этиология и патогенез

Впервые СГЯ был описан в 1943 г. как «*syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaires*», и первый летальный исход СГЯ зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности.

Патогенез СГЯ интенсивно изучается, однако до сих пор окончательно не ясен. В настоящее время СГЯ рассматривают как системный асептический воспалительный ответ эндотелия сосудов на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью. Обсуждается роль генетической предрасположенности. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, из сосудистого русла и формированию асцита, гидроторакса, гидроперикарда, а при формировании полиорганной недостаточности - анасарки.

Центральным звеном патогенеза СГЯ является усиление эффектов ряда системных регулирующих биологически активных веществ, избыточно продуцируемых гормонозависимыми структурами яичников в случаях повышения чувствительности рецепторного аппарата таких структур к стимулирующему влиянию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или хорионического гонадотропина (ХГ). Пусковым фактором развития синдрома является введение овуляторной дозы ХГ. Ведущую роль в запуске патофизиологических каскадов СГЯ отводят сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР) на фоне дисбаланса его рецепторов первого и второго типов, а также активация ренин-ангиотензиновой системы 14, 15. Высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), факторов некроза опухоли обнаружены в плазме крови, фолликулярной жидкости и перитонеальном транссудате. Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Синдром может развиваться сразу после пункции фолликулов, или в течение последующих 10 дней на фоне ранней беременности.

Патофизиологические механизмы спонтанно возникшего во время беременности СГЯ, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома при последующих беременностях, не связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и индукцией овуляции, ассоциируют с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы ФСГ и тиреотропного гормона 16, 17. 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, тромбозмболические осложнения.

Гиповолемию усугубляют рвота и нарушение энтерального приема жидкости и пищи. У женщин с СГЯ тяжелой степени гиповolemия составляет более 20% от расчетного объема крови 8. При СГЯ гиповolemия сопровождается снижением осмоляльности сыворотки крови и уровня натрия. Это парадоксальное сочетание гиповolemии и гипоосмоляльности объясняется снижением осмотических порогов активации вазопрессина, вследствие чего выведение почками натрия продолжается при более низком уровне осмоляльности.

Клиническая картина

Различают ранний СГЯ, который развивается в течение первых 7 дней после пункции фолликулов и ассоциируется с введением препаратов, стимулирующих рост и созревание фолликулов (B. Rizk, 2006). В случае имплантации эмбриона чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до срока 12 нед беременности. Однако, если беременность не наступает, симптомы раннего СГЯ 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 как диагноз устанавливается при развитии синдрома на сроках более 7 дней после пункции фолликулов. Данный вариант СГЯ связывают с наступлением беременности и рассматривают как следствие активной продукции эндогенного ХГ.

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).

Таблица 1. Классификация СГЯ

Классификация СГЯ

Тяжесть течения	Симптом
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: яичники в диаметре <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, реже диарея. Общее состояние больных удовлетворительное. Частота дыхания, пульс могут быть незначительно увеличены, АД в пределах нормы или снижено. 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, анasarка. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться развитием отека наружных половых органов. Яичники превышают 12 см в диаметре. Олигурия. Гемоконцентрация, гематокрит >45%. Гипопротеинемия. Лейкоцитоз >15·10 ⁹ /л.
СГЯ критической степени	Жалобы и объективные данные те же, что при тяжелой степени. Напряженный асцит или массивный гидроторакс. Гематокрит >55%. Лейкоцитоз >25·10 ⁹ /л. Острая почечная недостаточность, анурия. Тромбоэмболические осложнения. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Примечание. — размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ.

Диагностика

При диагностике СГЯ необходимы консультации акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и хирурга (для дифференциальной диагностики СГЯ с острой хирургической патологией)

Из анамнеза следует обращать внимание на следующие факты: о указание на овариальную стимуляцию в данном менструальном цикле, о перенесенные соматические и гинекологические заболевания (в том числе СПКЯ), о указания на нарушения системы гемостаза, о время появления симптомов относительно введения триггера овуляции, о количество фолликулов > 12 мм при финальном УЗИ на день введения триггера овуляции, о количество забранных ооцитов.

Пациентки с СГЯ предъявляют жалобы на: о вздутие живота, о боль в области живота часто без четкой локализации, о тошноту и/или рвоту, о сухость во рту, о задержку стула или диарею, о одышку, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа, о снижение объема выделяемой мочи, о отек наружных половых органов, брюшной стенки, нижних конечностей, о слабость, головокружение, головную боль, мелькание «мушек» перед глазами, о патологическую прибавку массы тела (более 1 кг/сутки). Появление неврологической симптоматики в виде мелькания мушек перед глазами, шум в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость, могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.

Физикальное обследование должно начинаться с оценки общего состояния. Следует обращать внимание на следующие признаки и симптомы

- Общее состояние средней тяжести или тяжелое. Вынужденное положение в постели (полусидя - ограничения в акте дыхания в связи с асцитом).
- Нарушения сознания (заторможенность), нарушение зрения и слуха могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.
- Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие. Возможен акроцианоз, иктеричность склер, субиктеричность кожных покровов.
- Отеки наружных половых органов, брюшной стенки и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях - анасарка.
- Отек шеи, верхних конечностей (вероятный признак тромбоза).
- Гипертермия (связана не только с инфекционными процессами, но и с эндогенными пирогенными механизмами).
- Низкое наполнение пульса, тахикардия, гипотензия, приглушенные тоны сердца.
- Одышка, поверхностное дыхание, тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя.

- Притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон (за счет плеврального выпота).
- Ослабление дыхательных шумов (в зоне выпота, при выраженном гидротораксе - дыхательные шумы не выслушиваются).
- Вздутие живота.
- Признаки пареза кишечника в некоторых случаях.
- Болезненность во всех отделах, но чаще в нижних отделах в области проекции яичников. Могут наблюдаться слабоположительные симптомы раздражения брюшины. Печень может выступать из-под края реберной дуги.
- Яичники могут пальпироваться через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены.
- Дизурические явления. Задержка мочеиспускания (суточный диурез < 1000 мл), олигурия ($< 0,5$ мл/кг/ч), анурия (отсутствие мочи > 3 часов). Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. На фоне СГЯ обостряются латентно текущие хронические соматические заболевания. При тяжелой форме СГЯ вероятность обострения хронического пиелонефрита или язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки чрезвычайно высока. Сопутствующим заболеванием на фоне СГЯ может быть острый аппендицит.
- Ввиду больших размеров яичников бимануальное гинекологическое исследование не всегда информативно и небезопасно ввиду возможной их травмы. В ряде случаев можно ограничиться УЗИ органов малого таза. Кровяные выделения из половых путей возможны при СГЯ на фоне беременности и угрозе ее прерывания, а также при сочетании СГЯ и внематочной беременности. 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.

Лабораторные исследования

Анализ крови клинический: гемоконцентрация: гематокрит $>45\%$, гемоглобин >14 г/л, тромбоцитоз до $500-600 \cdot 10^9/\text{л}$ 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 $50 \cdot 10^9/\text{л}$ 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 уровня креатинина и мочевины.

Гемостазиограмма: повышение уровня фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200—400%, снижение концентрации антитромбина III менее 80%, увеличение уровня D-димера более чем в 10 раз (норма 0,05—0,42 мкг/мл). Нормальные показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса, МНО (международное нормализованное отношение).

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 пределах 0,5—2,0 нг/мл, что расценивается как системная воспалительная реакция умеренной степени.

Инструментальные исследования

УЗИ органов малого таза: увеличенные яичники от 6 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 величины 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 экстрасистолы 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 предпочтительна 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 острой почечной недостаточности) — с перфорацией и развитием перитонита.

Лечение

Цель лечения — профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы, устранения гемоконцентрации, нормализации электролитного дисбаланса, поддержания достаточной почечной фильтрации, профилактики острой почечной недостаточности, РДСВ и тромбоэмболических осложнений.

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 должно проводиться в условиях стационара с тщательным контролем за функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитным и водным балансом. Диурез, динамика массы 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,

- печеночные показатели,
- коагулограмма, гемостазиграмма,
- 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 величине гематокрита до 45% и 1000 мл — при показателе 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. При нормализации указанных параметров (гематокрит менее 40% и восстановление 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 объема циркулирующей крови 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 на 1 кг массы тела. При критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл на 1 кг массы тела.

Показанием к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является только гипоальбуминемия

(альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Рекомендуется 20% раствор альбумина в суточном объеме 3,5 мл на 1 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. Анти тромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Рекомендуемые препараты: нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. Необходимым условием для назначения нефракционированного гепарина является нормальное значение антитромбина III. Суточная доза — 10 000 — 20 000 ЕД подкожно. Лабораторный контроль — АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7-е сутки лечения.

Низкомолекулярные гепарины: надропарин — фраксипарин (суточная доза 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза подкожно), дальтепарин — фракмин (100—150 анти-Ха МЕ/кг 2 раза подкожно), эноксапарин — клексан (1 мл/кг в сутки 1—2 раза подкожно). Лабораторный контроль — определение анти-Ха активности плазмы через 3 ч после введения низкомолекулярного гепарина позволяет поддерживать эффективную дозу препарата в пределах безопасного терапевтического диапазона и таким образом минимизировать вероятность кровотечения. Назначение анти тромботических препаратов

рекомендуется продолжать до нормализации коагуляционных параметров крови. Мониторинг тромбинемии может осуществляться путем количественного определения концентрации D-димера в плазме крови. Длительность назначения низкомолекулярных гепаринов 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, особенностях 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.

Эвакуации 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 являются прогрессирующий напряженный асцит и связанные с ним нарушения общего состояния, акта дыхания. Для этой цели может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем необходим ультразвуковой 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 транссудата апиrogenным 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 удаления до 4 л асцитической жидкости. Следует подчеркнуть, что эвакуация асцита является паллиативным 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 уровень альбумина плазмы менее 25 г/л.

Показанием для эвакуации транссудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита $\leq 40\%$.

Динамическое наблюдение пациенток с тяжелым течением 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 — особое состояние, требующее большего внимания и максимально ранней диагностики для спасения органа.

Показанием к прерыванию беременности является критическая степень СГЯ.

Реабилитация и профилактика

После регрессии СГЯ пациентки наблюдаются в амбулаторных условиях с возможным привлечением смежных специалистов (хирург, терапевт, кардиолог, невролог, гематолог, уролог). После перенесенного СГЯ независимо от отсутствия или наличия беременности в течение последующих 3-6 месяцев необходимо проведение клинико-лабораторного динамического наблюдения, включающего: о оценку жалоб, о общий осмотр и гинекологический осмотр, о клинический анализ крови, о общий анализ мочи, о гемостазиограмму для оценки коагуляционного потенциала крови, о биохимический анализ крови для оценки уровня протеинемии, функции печени и почек), о УЗИ для оценки состояния органов малого таза. После перенесенного СГЯ повышается риск преэклампсии и преждевременных родов.

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

- СГЯ в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников;
- мультифолликулярные яичники (8—10 фолликулов, диаметром до 10 мм);
- возраст <35 лет;
- астеническое телосложение,
- дефицит массы тела (индекс массы тела <18,5 кг/м²);
- уровень антимюллерова гормона >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 настороженность в отношении СГЯ должна соблюдаться в отношении всех пациенток.

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) уменьшение 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 рФСГ;
- 5) триггер овуляции с помощью агониста ГнРГ вместо ХГ;
- 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 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Boothroyd C, Karia S, Andreadis N, Rombauts L, Johnson N, Chapman M, Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55(6):523-34. doi: 10.1111/ajo. 12406. ↵ ↵ ↵ ↵ ↵
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@arism.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(7):1634-47.i:10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Green-top Guideline No. 5. February 2016. 22 p.
4. Carter R, Petrie K, Sadighi A, Skene H. Ovarian hyperstimulation syndrome on the acute medical unit: a problem-based review. Acute Med. 2015; 14(1):21— 7.
5. Namavar Jahromi B, Parcanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, Anvar Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. Iran J Med Sci. 2018;43(3):
6. Назаренко ТА, Корнеева ИЕ, Сароян ТТ, Веряева НА. Спонтанный синдром гиперстимуляции яичников при одноплодной беременности. Проблемы репродукции. 2009;15(1):72-5.
7. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desrochet A, Gerard C, de Poncheville L, Chaplot S, Savagner F, Croue A, Mathieu E, Lahlou N, Destcamps P, Misrahi M. A chorionic gonadotropin-insensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous

- ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(8):753–9. doi: 10.1056/NEJMoa030065.
8. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res*. 2017; 151 Suppl:S61-4. doi:10.1016/S0049-3848(17)30070-1.
 9. Corbett S, Shmorgun D, Claman P, REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY INFERTILITY COMMITTEE, SPECIAL CONTRIBUTOR. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(11):1024-33. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30417-5.
 10. Ironside EC, Hotchen AJ. Ovarian hyperstimulation syndrome, the master of disguise? *Case Rep Emerg Med*. 2015;2015: 510815. doi: 10.1155/2015/510815.
 11. Sousa M, Cunha M, Teixeira da Silva J, Oliveira C, Silva J, Viana P, Barros A. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:66. doi: 10.1186/s12958-015-0067-3.
 12. Lamazou F, Legouez A, Letouzey V, Grynberg M, Deffieux X, Trichot C, Fernandez H, Frydman R. [Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, risk factors, prevention, diagnosis and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011;40(7):593-611. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.06.008.
 13. Wei L-H, Chou C-H, Chen M-W, Rose-John S, Kuo M-L, Chen S-U, Yang Y-S. The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E472-84. doi: 10.1210/jc.2012-3462.
 14. Сухих ГТ, Сароян ТТ, Корнеева ИЕ. Иммуные аспекты патофизиологии синдрома гиперстимуляции яичников. *Акушерство и гинекология*. 2009;(3):3-6.