

DOI 10.37800/RM2020-1-27

MPHTI 76.29.48

СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛИРОВАННЫХ ЯИЧНИКОВ. ОПЫТ ИРМ

Д.В.Джакупов, Т.К.Кудайбергенов, Ж.У.Султанова, З.Е.Барманашева, Р.А.Жолдасов

Институт репродуктивной медицины
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлен опыт гинекологического отделения Института репродуктивной медицины в консервативном лечении синдрома гиперстимулированных яичников у женщин, подвергшихся стимуляции овуляции в центре ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие, синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

ВВЕДЕНИЕ

В международной литературе описан ряд осложнений программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), аллергические реакции, связанные с введением препаратов для индукции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла, наружное и внутреннее кровотечение после пункции яичников, перекрут яичника, острое воспаление или обострение хронического воспаления органов женской половой системы, внематочная беременность, многоплодная маточная и гетеротопическая беременность [3,10]. Наиболее частым осложнением ЭКО представляется СГЯ, так как в легкой степени практически всегда сопутствует стимуляции суперовуляции. СГЯ (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) - гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы, возникающий, в ответ на последовательное введение гонадотропинов при стимуляции суперовуляции, проводимой как один из основных компонентов программ вспомогательных репродуктивных технологий, развивающийся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками [5]. СГЯ характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки капилляров, что приводит к выходу жидкости, накоплению ее в окружающих тканях и гемоконцентрации. [1,3]. Основными критериями для прогнозирования СГЯ являются уровень антимюллеровского гормона (АМГ) (>3,6 нг/мл), количество пунктированных фолликулов (>14), молодой возраст (<35 лет), низкий индекс массы тела (<18,5), синдром поликистозных яичников (СПЯ), мультифолликулярные яичники (8-10 фолликулов, диаметром до 10 мм) и СГЯ в анамнезе [1,3,6]. Частота возникновения СГЯ колеблется в широких пределах в связи с отсутствием единой классификации синдрома. СГЯ встречается в 10,6 - 33% всех циклов ВРТ, а тяжелые формы составляют 0,2 – 10,0%. [2,4,7,13,14,18,19]. Летальность колеблется от 1 случая на 45 000 до 1 случая на 500 000 женщин [3,5,8,9,12]. В настоящее время актуальность этой проблемы увеличива-

ется в связи с ростом числа женщин, которые прибегают к помощи ВРТ [4]. Почти у 1–2% пациенток, подвергающихся стимуляции кломифеном или хорионическим гонадотропным гормоном (ХГЧ), в последующем развивается синдром гиперстимуляции яичников [17].

Проводя индукцию суперовуляции и добываясь одновременного созревания нескольких фолликулов, репродуктологи сознательно выходят за рамки физиологических параметров, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках, так как в норме организм женщин запрограммирован, как правило, на созревание только одного преовуляторного ооцита и моноовуляцию. Таким образом, выход за рамки физиологических параметров процесса роста и созревания фолликулов у части пациенток в циклах индукции суперовуляции создаёт условия для развития СГЯ [11].

Помимо опасности для женщины, средние и, в особенности, тяжелые проявления СГЯ создают неблагоприятные условия и для развития имплантировавшегося эмбриона. Следствием этого становится и возрастание частоты ранних репродуктивных потерь, что особенно заметно у беременных с тяжелой формой СГЯ. Так, по наблюдению отдельных специалистов, репродуктивные потери у пациенток программ ЭКО с СГЯ средней и тяжелой степени могут достигать 26,7% или даже доходить до 67,4%, тогда как у женщин без СГЯ или с его легкой формой они не превышают 10-15% [6,11].

Единой классификации данной патологии не существует. Однако выделяют степени тяжести, для которых характерны определенные клинические признаки и изменения результатов лабораторных данных (таблица 1). Также СГЯ классифицируют на ранний (развивается как ответ на чрезмерную стимуляцию, от 3 до 7 дней после начала) и поздний (развивается на 12–17-й день после стимуляции в связи с наступившей беременностью). Следует отметить, что тяжелая и критическая стадии развиваются только при поздней форме синдрома, т. е. у забеременевших пациенток [4,7,15,16,17].

Таблица 1 - Степени тяжести синдрома гиперстимулированных яичников.

Категория	Характеристика
Легкая	Вздутие живота Легкая боль в животе Размер яичника обычно <8 см
Умеренная	Умеренная боль в животе Тошнота ± рвота Ультразвуковое исследование асцита Размер яичника обычно 8–12 см
Тяжелая	Клинический асцит (± гидроторакс) Олигурия (<300 мл / день или <30 мл / час) Гематокрит > 0,45 Гипонатриемия (натрий <135 ммоль / л) Гипоосмоляльность (осмоляльность <282 мОсм / кг) Гиперкалиемия (калий > 5 ммоль / л) Гипопротеинемия (сывороточный альбумин <35 г / л) Размер яичника обычно > 12 см
Критическая	Напряженный асцит / большой гидроторакс Гематокрит > 0,55 Количество белых клеток > 25 000 / мл Олигурия / анурия Тромбоземболия Острый респираторный дистресс-синдром

В настоящее время патофизиология синдрома изучается в трёх основных направлениях:

1. активация ренин-ангиотензиновой системы;
2. взаимосвязи иммунной системы и яичников;
3. роль эндотелиального васкулярного фактора роста.

[11]

Решающую роль в патогенезе СГЯ играет фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) за счет увеличения проницаемости капилляров. Человеческий хорионический гонадотропин воздействует на клетки гранулезы, стимулируя секрецию ФРЭС. Другими вазоактивными медиаторами, которые могут влиять на развитие СГЯ, являются ангиотензин II, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и бета, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин -1В и интерлейкин-6,3,4. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является еще одним патофизиологическим механизмом, связанным с СГЯ. Доказано, что ХГЧ активирует РАС, что подтверждается высокой активностью ренина в фолликулярной жидкости женщин с СГЯ [3]. 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, тромбоэмболические 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 [5].

Лечение легкой степени тяжести осуществляется в амбулаторных условиях. Оно включает в себя ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, употребление жидкости по потребности (только для утоления жажды). При средней или тяжелой степенях тяжести больные госпитализируются для лечения в стационар [4,7,18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить особенности течения, диагностики и терапии у пациенток с синдромом гиперстимулированных яичников

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В гинекологическое отделение Института репродуктивной медицины за период с 2012 по 2019 год на стационарное лечение было госпитализировано 70 пациенток с диагнозом «синдром гиперстимулированных яичников» умеренной и тяжелой степени. Все пациентки находились в программах вспомогательных репродуктивных технологий с целью наступления долгожданной беременности. Стимуляция суперовуляции проводилась в коротких и длинных протоколах экстракорпорального оплодотворения препаратами группы фолликулостимулирующего гормона. Средний возраст пациенток составил 31,3±1,7, среднее время бесплодия – 3,4 года. Основными жалобами женщин являлись: увеличение объема живота, снижение суточного диуреза, боли внизу живота, одышка. Начальные симптомы гиперстимуляции яичников проявлялись преимущественно на 3-5-е сутки после пункции и забора фолликулов. Большинству пациенток стимуляция суперовуляции проводилась впервые (58 женщин), 9 женщин находились в программе ВРТ во второй раз, три – в третий. Средний индекс массы тела составил 24,2±1,5. Среднее количество полученных ооцитов - 24±1,6, мини-

мальное – 6, максимальное – 106. У 50 женщин перенос эмбриона был отложен в связи с признаками гиперстимуляции яичников или при заборе более 20 ооцитов с обоих яичников. Двоим женщинам произведена подсадка двух эмбрионов. Для запуска конечного созревания фолликулов овуляции и лютеинизации после стимуляции роста фолликулов у 38 женщин использовались препараты на основе хоригонадотропина «Овирель» 250 мкг и «Хорапур» 10000МЕ – у 6 женщин, «Хорагон» 10000МЕ – введен 4-м пациенткам, «ХГЧ» 1500 ЕД – 3-м пациенткам, у 19 пациенток использовались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона – «Декапептил» 0,2мг (12 пациенток) и «Диферелин» 0,2мг (7 пациенток). На стационарное лечение были направлены пациентки с признаками асцита и олигурией, одышкой и умеренными болями внизу живота.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение легкой формы СГЯ не требует госпитализации и проводится в амбулаторных условиях. Умеренная и тяжелая степени требуют лечения в условиях круглосуточного стационара.

Интенсивная терапия СГЯ имела несколько направлений и была направлена на устранение угрожающих жизни состояний:

1. Инфузионная терапия – рефортан 6%, гелофузин 4%, изотонический раствор NaCl, дисоль;
2. Обезболивание – кетонал, кеторол, парацетамол, трамадол;
3. Профилактика тошноты и рвоты – церуллин;
4. Лечение системного воспалительного ответа – преднизолон в/в и в/м до 90мг в сутки с последующим снижением;
5. Тромбопрофилактика – фраксипарин 0,3, клексан 0,4, тромбо асс 50-100мг;
6. Улучшение микроциркуляции – трентал 100мг, пентоксифиллин;
7. Нутритивная поддержка – аминоклазма 10% Е, альбумин 10%, 20%, препараты, содержащие аминокислоты.

Среднее количество дней, проведенных в стационаре составило $7 \pm 1,5$ дня, минимальное – 3 дня, максимальное – 14 дней. Из 70 госпитализированных пациенток, 18 женщинам, при диагностировании в брюшной полости общего объема жидкости более 3000 мл, произведена

пункция заднего свода и выведена жидкость максимальным объемом не более 700 мл. Одной пациентке, в связи с объемом жидкости более 350 мл в правой плевральной полости и выраженной одышкой, произведена пункция и дренирование плевральной полости. Критическая степень СГЯ зарегистрирована у одной пациентки, у которой, несмотря на проводимую терапию, с прогрессированием беременности, развилась острая почечная недостаточность. Данной пациентке маточная беременность прервана на сроке 7-8 недель, после чего ее состояние улучшилось, симптомы СГЯ были купированы. Срочными родами живорожденным плодом разрешилась беременность у 19 пациенток.

Проведенное ретроспективное исследование позволило оценить риски развития СГЯ у женщин, планирующих проведение программы ЭКО. По полученным данным можно сделать вывод, что умеренная и тяжелая степени СГЯ регистрируются у пациенток с уровнем АМГ > 2,5, количество пунктированных фолликулов более 15, синдром поликистозных яичников в анамнезе и человеческий хорионический гонадотропин в качестве разрешающего препарата.

Таким образом, главным направлением лечения СГЯ является коррекция водного и электролитного балансов, стабилизации внутрисосудистого давления, снижение вязкости крови. Синдром гиперстимулированных яичников можно охарактеризовать как часть синдрома системного воспалительного ответа организма, поэтому применение антибиотиков также является обоснованным. Уменьшение признаков СГЯ при легкой степени происходит через две-три недели после начала развития первых симптомов. Пациенты с диагностированной тяжелой степенью СГЯ должны находиться под наблюдением до регрессии таких признаков, как одышка, асцит, олигурия, дисфункция печени и почек. У женщин с отсроченной формой синдрома, которым был осуществлен перенос эмбриона, дальнейшее развитие симптомов наблюдается вплоть до 12 недель беременности. Однако среди беременных женщин с синдромом СГЯ высок риск репродуктивных потерь – до 67,4% с тяжелой формой болезни [11]. К сожалению, на современном этапе развития медицины не разработано методов для предотвращения развития СГЯ и не существует единого метода профилактики. СГЯ – состояние, угрожаемое для жизни женщины и попытки предупредить данное состояние не должны прекращаться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.А. и др. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации // РАРЧ, 2013. С. 3-4, 14. 2.
2. Ветров В. В., Васильев В. Е., Иванов Д. О., Бараташвили Г. Г., Петров Ю. А. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Дет. медицина Северо-Запада. 2012. Т. 3. № 2. С. 61–65.
3. Гудкова П.И., Даниленко В.С. Синдром гиперстимуляции яичников и методы его прогнозирования. Наука России: Цели и задачи. С.70-74
4. Егорова Е. А., Терентьева А. П. Синдром гиперстимуляции яичников (обзор литературы и клиническое наблюдение). РАДИОЛОГИЯ — ПРАКТИКА № 3 (51) 2015. .29-36
5. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 2014г. Москва. С.1-16

6. Комиссарова Ю.В., Гарданова Ж.Р. Прогнозирование и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2007. №3. С. 8-9
7. Корнеева И. Е., Калинина Е. А., Сароян Т. Т., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г., Пырегов А. В., Сухих Г. Т. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. М.: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», 2013. 27 с.
8. Краевая Е.Е., Петросян Я.А., Тапильская Н.И. Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров. Казанский медицинский журнал, 2019 г., том 100, №2. С.270-276
9. Куликов А.В., Шифман Е.М., Портнов И.Г. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (клинические рекомендации) // Анестезиология и реаниматология. 2015. №1. С. 73-76.
10. Сухих Г.Т., Корнеева И.Е., Калинина Е.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015г.
11. Чермянинова О.В., Ковалёв В.В. Современные представления о патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы). Уральский медицинский журнал №11, 2012г. С.1-16
12. Щербаклова Л.Н., Иванова Н.В., Бугеренко А.Е. Предупреждение развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения // Российский медицинский журнал. 2015. №1. С. 28-31.
13. Abuzeid M., Warda H., Joseph S., Corrado M. G., Abuzeid Y., Ashraf M., Rizk B. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter // FVV in ObGyn. 2014. V. 6. № 1. P. 31–37.
14. Davydov A.I., Pashkov V.M. The severe form of ovarian hyperstimulation syndrome, complicated by anabruption of an ovary and a massive intraabdominalbleeding. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, №5, с. 82–85.
15. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician // Ibid. 2010. V. 94. № 2. P. 389–400.
16. Lainas G. T., Kolibianakis E. M., Sfountouris I. A., Zorzovilis I. Z., Petsas G. K., Tarlatzi T. B., Tarlatzis B. C., Lainas T. G. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2012. Published: 31.08.2012. URL: <http://www.rbj.com/content/pdf/1477-7827-10-69.pdf> (24.09.2014).
17. Oriowo MA. Ex vivo reactivity of the ovarian vascular bed to noradrenaline and carbachol during ovarian hyperstimulation syndrome. Med Princ Pract. 2004 May-Jun;13(3):115-21.
18. Sansone P., Aurilio C., Pace M. C., Esposito R., Passavanti M. B., Pota V., Pace L., Pezzullo M. G., Bulletti C., Palagiano A. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // Ann. NY Acad. Sci. 2011. № 1221. P. 109–118
19. Tomić V., Tomić J., Kuna K., ŽžigmundovacKlai D. Heterotopic triplet pregnancy complicated with ovarian hyperstimulation syndrome following in vitro fertilization // Acta Clin. Croat. 2011. № 50. P. 595–598.

REFERENCE

1. Anshina MB, Isakova EV, Kalinina E.A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations // RARCH, 2013.S. 3-4, 14. 2.
2. Vetrov V.V., Vasiliev V.E., Ivanov D.O., Baratashvili G.G., Petrov Yu.A. Ovarian hyperstimulation syndrome (clinical observation) // Det. Northwest medicine. 2012. Vol. 3. No. 2. P. 61–65.
3. Gudkova P.I., Danilenko V.S. Ovarian hyperstimulation syndrome and methods for its prediction. Science of Russia: Goals and Tasks. S.70-74
4. Egorova E. A., Terentyeva A. P. Ovarian hyperstimulation syndrome (literature review and clinical observation). RADIOLOGY - PRACTICE No. 3 (51) 2015 .29-36
5. Intensive care of ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations. Treatment protocols. 2014 Moscow. S.1-16
6. Komissarova Yu.V., Gardanova Zh.R. Prediction and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs // Bulletin of new medical technologies. 2007. No3. S. 8-9
7. Korneeva I. E., Kalinina E. A., Saroyan T. T., Smolnikova V. Yu., Serebrennikova K. G., Pyregov A. V., Sukhikh G. T. Federal clinical recommendations. Diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. M. : Russian Society of Obstetricians and Gynecologists LLC, 2013.27 p.
9. Kulikov A.V., Shifman E.M., Portnov I.G. Intensive care of ovarian hyperstimulation syndrome (clinical recommendations) // Anesthesiology and Intensive Care. 2015. No1. S. 73-76.
10. Sukhikh G.T., Korneeva I.E., Kalinina E.A. Diagnosis, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical recommendations (treatment protocol). 2015
11. Chermyaninova OV, Kovalev VV Current views on the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (literature review). Ural Medical Journal №11, 2012 S.1-16
12. Shcherbakova L.N., Ivanova N.V., Bугеренко А.Е. Prevention of the development of ovarian hyperstimulation syndrome in the program of in vitro fertilization // Russian Medical Journal. 2015. No1. S. 28-31.
13. Abuzeid M., Warda H., Joseph S., Corrado M. G., Abuzeid Y., Ashraf M., Rizk B. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter // FVV in ObGyn. 2014. V. 6. № 1. P. 31–37.

14. Davydov A.I., Pashkov V.M. The severe form of ovarian hyperstimulation syndrome, complicated by anabruption of an ovary and a massive intraabdominal bleeding. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, №5, с. 82–85.
15. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician // Ibid. 2010. V. 94. № 2. P. 389–400.
16. Lainas G. T., Kolibianakis E. M., Sfontouris I. A., Zorzovilis I. Z., Petsas G. K., Tarlatzi T. B., Tarlatzis B. C., Lainas T. G. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2012. Published: 31.08.2012. URL: <http://www.rbj.com/content/pdf/1477-7827-10-69.pdf> (24.09.2014).
17. Oriowo MA. Ex vivo reactivity of the ovarian vascular bed to noradrenaline and carbachol during ovarian hyperstimulation syndrome. Med Princ Pract. 2004 May-Jun;13(3):115-21.
18. Sansone P., Aurilio C., Pace M. C., Esposito R., Passavanti M. B., Pota V., Pace L., Pezzullo M. G., Bulletti C., Palagiano A. Intensive care treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // Ann. NY Acad. Sci. 2011. № 1221. P. 109–118
19. Tomić V., Tomić J., Kuna K., Žžigmundovac Klai D. Heterotopic triplet pregnancy complicated with ovarian hyperstimulation syndrome following in vitro fertilization // Acta Clin. Croat. 2011. № 50. P. 595–598.

SUMMARY

SYNDROME OF HYPERSTIMULATED OVARIES. EXPERIENCE IRM.

D.V. Dzhakupov, T.K. Kudaibergenov, J.U. Sultanova, Z.E. Barmanasheva, R.A. Zholdasov

Institute of Reproductive Medicine
Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

The article presents the experience of the gynecological department of the Institute of Reproductive Medicine in the conservative treatment of hyperstimulated ovary syndrome in women who underwent ovulation stimulation in the IVF center.

Keywords: *infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technologies.*

ТҮІНДЕМЕ

ГИПЕРСТИЛЯЦИЯЛАНҒАН АНАЛЫҚ БЕЗ СИНДРОМЫ. ТӘЖІРИБЕ ІРМ

Д.В. Жақыпов, Т.К. Құдайбергенов, Ж.У.Султанова, З.Е. Барманашева, Р.А.Жолдасов

Репродуктивті медицина институты
Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті
Қазақстан, Алматы

Мақалада репродуктивті медицина институтының гинекологиялық бөлімінің IVF орталығында овуляцияны ынталандырған әйелдерде гиперстимуляцияланған аналық синдромды консервативті емдеудегі тәжірибесі келтірілген.

Түйін сөздер: *бедеулік, аналық гиперстимуляция синдромы, көмекші репродуктивті технологиялар.*