

# Гиперстимуляция яичников: современная тактика ведения пациенток

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»  
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье представлены современные данные о синдроме гиперстимуляции яичников. Даны классификация, критерии оценки тяжести, и в алгоритмичной форме приведен лечебно-диагностический подход к ведению пациенток. Отдельно освещены вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, тромбоэмболия, асцит, беременность.

✉katyanikitina@mail.ru

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Гиперстимуляция яичников: современная тактика ведения пациенток. Гинекология. 2017; 19 (2): 19–22.

## Ovarian hyperstimulation: modern tactics of managing patients

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article presents current data on ovarian hyperstimulation syndrome. Classification, criteria for assessing the severity and in algorithmic form, see diagnostic and treatment approach to patients management. Separately the issues of prevention of thromboembolic complications.

**Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary embolism, ascites, pregnancy.

✉katyanikitina@mail.ru

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Ovarian hyperstimulation: modern tactics of managing patients. Gynecology. 2017; 19 (2): 19–22.

**С**индром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее серьезным осложнением контролируемой овариальной гиперстимуляции, применяемой при вспомогательных репродуктивных технологиях. СГЯ характеризуется широким спектром симптомов, включая вздутие и дискомфорт в животе, увеличение размеров яичников, асцит, плеврит и другие осложнения, связанные с повышенной проницаемостью сосудов [1].

СГЯ является ятрогенным и потенциально угрожающим жизни состоянием, развивающимся у молодых женщин репродуктивного возраста [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, синдром диагностируется в 3–4% циклов, при этом тяжелые формы развиваются в 0,2–1% случаев [3].

Факторы риска развития СГЯ многообразны и представлены в табл. 1 [4].

Патофизиология СГЯ не до конца ясна. Общепринято считать, что основным фактором его развития является применение лютеинизирующего триггера, приводящего к овуляции большого количества фолликулов, гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и простагландинов, увеличивающих проницаемость сосудов и выход жидкости в третье пространство. При отмене триггера происходит самопроизвольное угасание избыточного яичникового ответа, и СГЯ не развивается. Самые тяжелые случаи формируются при возник-

новении беременности, так как присоединяется эндогенная продукция хорионического гонадотропина человека – ХГЧ (рис. 1) [4, 5].

Стимуляция яичников гонадотропинами приводит к формированию большого пула фолликулов и высоким концентрациям эстрадиола в сыворотке крови [5]. Применение экзогенного ХГЧ на заключительных этапах созревания ооцитов является триггером для образования и секреции вазоактивных веществ гранулезными клетками и увеличения сосудистой проницаемости [6, 7]. Однако для реализации этих процессов необходимо время. В связи с

Таблица 1. Факторы риска развития СГЯ	
Непредотвратимые факторы риска	
СГЯ в анамнезе	
Синдром поликистозных яичников	
Потенциальные маркеры риска развития СГЯ:	
• базальный уровень антимюллера гормона более 3,3 нг/мл	
• число антральных фолликулов менее 8	
Однонуклеотидный полиморфизм генов (SNP), вовлеченных в рост фолликулов	
Факторы риска, связанные с овариальным ответом:	
• наличие множественных фолликулов (более 20) размером более 10 мм	
• высокой уровень или быстрый рост концентрации эстрадиола в сыворотке (более 3500 пг/мл)	
• большое количество ооцитов	
• использование ХГЧ в качестве триггера	
• повышенный уровень СЭФР в фолликулярной жидкости	
• наступление беременности (продукция эндогенного ХГЧ)	

Таблица 2. Классификация степеней тяжести СГЯ		
Степень выраженности	Клинические проявления	Биохимические маркеры
Легкая	Вздутие живота/дискомфорт Легкая тошнота/рвота Понос Увеличение размеров яичников	Никаких клинически значимых лабораторных исследований
Умеренная	Эхографические признаки асцита	Гемоконцентрация (Ht>41%) Лейкоцитоз (более 15 000/мл) Гипопротеинемия
Тяжелая	Асцит Сильные боли в животе Выраженная тошнота и рвота Быстрое увеличение массы тела (1 кг и более за 24 ч) Плевральный выпот Сильная одышка Олигурия/анурия Гипотония/снижение центрального венозного давления Обмороки Венозный тромбоз	Гемоконцентрация (Ht>55%) Лейкоцитоз более 25 000/мл Креатинин в сыворотке крови более 1,6 мг/дл Клиренс креатинина менее 50 мл/мин Гипонатриемия (менее 135 мэкв/л) Гиперкалиемия (более 5 мэкв/л) Повышение печеночных ферментов
Критическая	Анурия/острая почечная недостаточность Аритмия Экссудативный перикардит Массивный гидроторакс Тромбоэмболия Артериальный тромбоз Острый респираторный дистресс-синдром Сепсис	Ухудшение биохимических показателей
Примечание. Ht – гематокрит.		



этим выделяют две клинические формы СГЯ. Ранняя форма развивается в первые 8 дней после введения экзогенного ХГЧ. Поздняя форма проявляется через 9 дней после инъекции и связана с продукцией собственного ХГЧ при наступлении беременности [3, 6].

По степени выраженности клинических проявлений СГЯ классифицируется на легкую, умеренную, тяжелую и критическую формы (табл. 2) [4, 6].

Ведение пациенток с СГЯ в большинстве случаев консервативно и осуществляется в амбулаторных условиях. При развитии тяжелых или критических форм показана госпитализация (в некоторых случаях в отделение реанимации). СГЯ является самоограниченной болезнью, хотя симптомы могут сохраняться длительное время в случае наступления беременности.

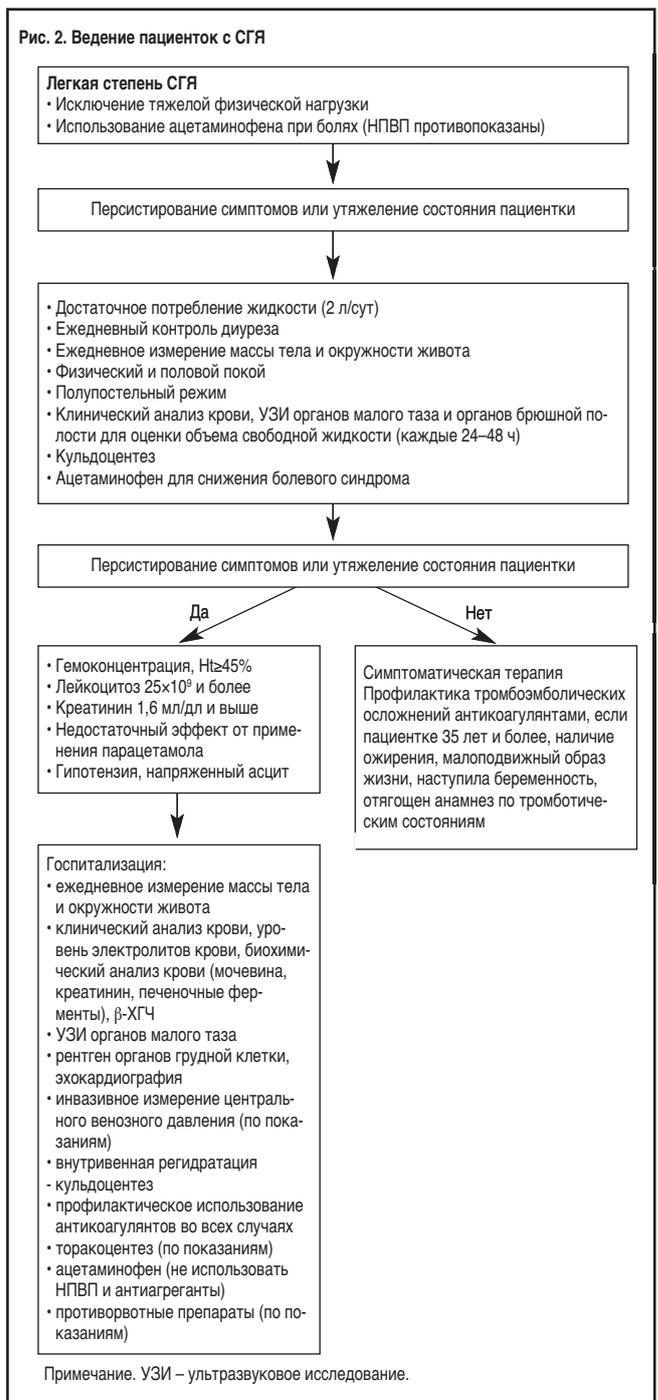
Внезапное увеличение массы тела более чем на 3 кг является ранним признаком СГЯ. При легком течении госпитализация не требуется, пациентки остаются под амбулаторным контролем и получают симптоматическую терапию. Женщины должны быть проинструктированы, что в случае ухудшения самочувствия, появления одышки или увеличения объема живота, а также при увеличении массы тела более 1 кг в сутки необходимо срочно обратиться к врачу. Контроль нужно осуществлять в течение как минимум 2 нед или до начала менструации. Симптоматика обычно купируется в течение 10–14 дней. При наличии факторов риска развития тромботических осложнений, даже при легком течении СГЯ показано проведение профилактики с применением антикоагулянтов. При болевом синдроме нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) противопоказаны, основным является ацетаминофен [6–8].

Тяжелые и критические формы СГЯ развиваются редко. Госпитализация является обязательной. Стационарное лечение включает симптоматическую терапию, мониторинг жизненно важных показателей и профилактику тромботических осложнений. При тяжелых формах СГЯ прибавка массы тела может достигать 15–20 кг в течение 5–10 дней за счет выраженного асцита и плеврального выпота. Гиповолемия, олигурия или анурия, невыносимая тошнота и рвота часто прогрессивно нарастают [9].

Общий подход к ведению пациенток с СГЯ представлен на рис. 2 [4, 6].

СГЯ может прогрессировать до тяжелого состояния, особенно в случае наступления беременности [5]. При выявлении напряженного асцита, ортопноэ, быстром увеличении объема жидкости или других признаках прогрессирования заболевания показано проведение кульдоцентеза предпочтительно трансвагинальным доступом [6]. Слепой парацентез не проводится из-за потенциального риска ранения кишечника или сосудов [7]. Удаление асцитической жидкости обеспечивает симптоматическое облегчение. Даже при эвакуации 500 мл жидкости значительно снижается выраженность болевого синдрома и одышки. Снижение внутрибрюшного давления приводит к нормализации кровотока в почечных артериях с последующим увеличением диуреза [8]. Единовременное удаление более 4 л жидкости не рекомендуется.

Лечение тяжелой гиперстимуляции направлено на поддержание внутрисосудистого объема крови. Использование изотонических кристаллоидных растворов (физиологический раствор, раствор Рингера лактата) достаточно эффективно для внутривенной гидратации, применение



альбумина не дает никаких дополнительных преимуществ, хотя и может быть использовано. Одновременно с коррекцией нарушенного водно-электролитного баланса, купированием вторичных осложнений, таких как асцит и гидроторакс, необходимо проводить профилактику тромбоэмболии [6, 9].

Критическое течение СГЯ характеризуется пограничными нарушениями функции жизненно важных органов. Развиваются острая почечная недостаточность и анурия, сердечные аритмии, дыхательная недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с венозными и артериальными тромбозами. Плевральный выпот превращается в массивный гидроторакс, сопровождается экссудативным перикардитом. Сепсис и острый респираторный дистресс-синдром могут усугублять клиническую картину [10].

Тромбоэмболия является нечастым, но одним из самых серьезных осложнений СГЯ. Тромбозы, как артериальные (25%), так и венозные (75%), могут приводить к необратимым неврологическим последствиям или смерти [4, 12]. Развитие тромботических осложнений связано не столько с гемоконцентрацией, сколько с гиперкоагуляцией на фоне гиперэстрогемии. В крови у пациенток с СГЯ значительно повышены уровни фактора V, тромбоцитов, фибриногена, профибринолизина, ингибиторов фибринолиза и тромбопластина [11]. Наиболее часто развивается тромбоз внутренней яремной, подключичной, подмышечной вен и мезентериальных сосудов [12, 13]. Цереброваскулярный тромбоз обычно протекает в виде ишемического инфаркта.

Рутинный скрининг на тромбофилии (дефицит анти-тромбина III, мутация фактора V, дефицит протеина C и S) у женщин, планирующих стимуляцию яичников, проводить нецелесообразно, если отсутствуют анамнестические факторы риска [6, 14].

Профилактика тромбоэмболических осложнений проводится всем пациенткам с СГЯ в случае стационарного лечения. При амбулаторном наблюдении антикоагулянты назначаются при наличии двух дополнительных факторов риска (в дополнение к СГЯ): возраст старше 35 лет, ожирение, малоподвижный образ жизни, личный или семейный анамнез тромбозов, а также при наступлении беременности [8, 14].

Мы используем профилактическое введение низкомолекулярного гепарина (бемипарин натрия Цибор 2500) 2500–3500 МЕ подкожно каждые 24 ч или гепарин 5000 ЕД подкожно каждые 12 ч [4, 14]. С лечебной целью дозировка препарата должна быть увеличена.

Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием препарата связано с усилением угнетающего действия анти-тромбина III на факторы Ха и Па.

В одном стандартном шприце содержится бемипарин натрия в дозе 2500 МЕ антифактора-Ха. Антифактор-Ха-активность составляет 80–120 МЕ/мл, а антифактор-Па-активность – 5–20 МЕ/мл в пересчете на сухое вещество. После подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность достигает 96%. Максимальная антифактор-Ха-активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах (2500 и 3500 МЕ) достигается через 2–3 ч. Антифактор-Па-активность при введении препарата в указанных дозах не обнаруживается. При наступлении беременности применение препарата Цибор 2500 МЕ может быть продолжено под контролем показателей гемостаза. Длительность терапии определяется клинической ситуацией.

## Заключение

СГЯ является наиболее серьезным ятрогенным осложнением вспомогательных репродуктивных технологий. Он включает широкий спектр симптомов, таких как вздутие живота, боль, увеличение размеров яичников, асцит, тромботические осложнения.

Учет факторов риска и проведение профилактических анти-тромботических мероприятий позволяют значительно снизить частоту развития угрожающих жизни состояний.

В большинстве случаев пациентки с СГЯ легкого и умеренного течения наблюдаются амбулаторно, получая симптоматическую и антикоагулянтную терапию (класс 2С). Симптоматика СГЯ купируется в течение

10–14 дней, но при наступлении беременности возможны более длительное течение синдрома и его прогрессирование до тяжелых форм. При ухудшении состояния пациентки, отсутствии возможности амбулаторного наблюдения или развитии тяжелой формы СГЯ показана госпитализация. Профилактика тромбоэмболических осложнений должна проводиться во всех случаях диагностики СГЯ и с использованием низкомолекулярных гепаринов (класс 2B).

**Литература/References**

1. Whelan JG, Vlabos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883.
2. Binder H, Dittrich R, Einhaus F et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1. Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52: 11.
3. [http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/654\\_5\\_media.pdf](http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/654_5_media.pdf)
4. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 32.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: S188.
6. Joint Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee, Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC, Executive and Council of the Society of Obstetricians, et al. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 1156.
7. Levin I, Almog B, Atni A et al. Effect of paracentesis of ascitic fluids on urinary output and blood indices in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 986.
8. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF et al. A single nucleotide polymorphism in BMP15 is associated with high response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 97.
9. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 321.
10. Busso CE, Garcia-Velasco JA, Gomez R et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: *Infertility and assisted reproduction*, Rizk B, Garcia-Velasco JA, Sallam HM, Makrigiannakis A (Eds). Cambridge: Cambridge University Press, UK, 2008; p. 243.
11. Nouri K, Tempfer CB, Lenart C et al. Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 59.
12. Tang OS, Ng EH, Wai Cheng P, Chung Ho P. Cortical vein thrombosis misinterpreted as intracranial haemorrhage in severe ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum Reprod* 2000; 15: 1913.
13. Arya R, Shebata HA, Patel RK et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 153.
14. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 463.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: katyankitina@mail.ru