

# Критические состояния и ВРТ

Куликов Александр Вениаминович

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и  
ПП УГМУ Екатеринбург



2013



DEMOTIVATORS.RU

# ОПТИМИЗМ

это недостаток информации

# Осложнения ВРТ

Технические

Генетические  
аномалии

Экстрагенитальные  
заболевания

Синдром  
гиперстимуляции  
яичников

Кровотечение

Тромбофилии

Инфекции  
Перитонит

**Полиорганная  
недостаточность:**  
Гиповолемия, шок  
Сердечная недостаточность  
ОПЛ/ОРДС  
Гидроторакс  
Асцит  
Олигоанурия  
Артериальные и венозные  
тромбозы  
Сепсис

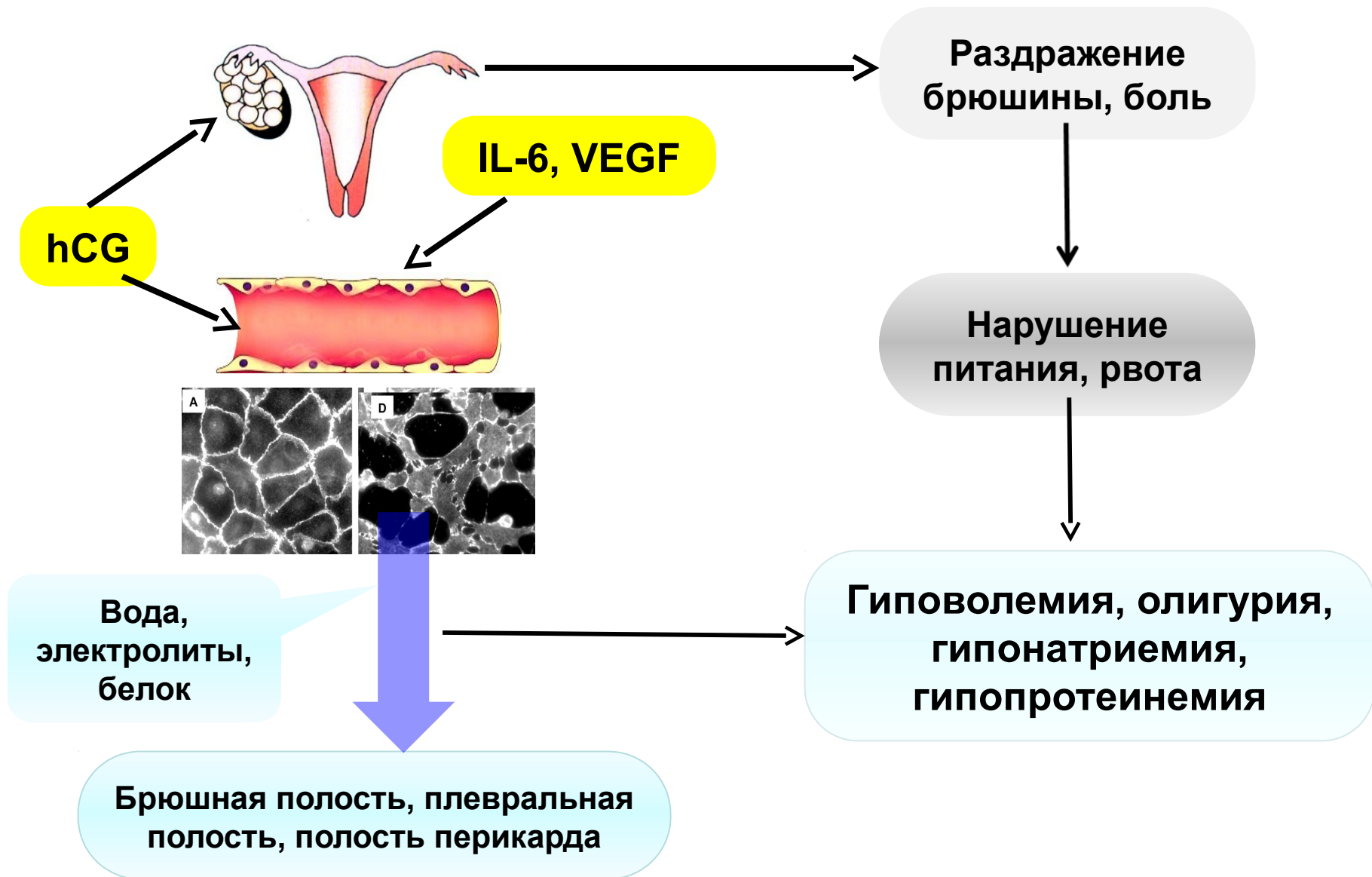
# **Определение синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)**

- **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**

# Факторы риска 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.**

# Синдром гиперстимуляции яичников

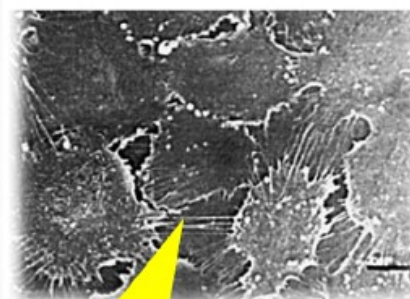
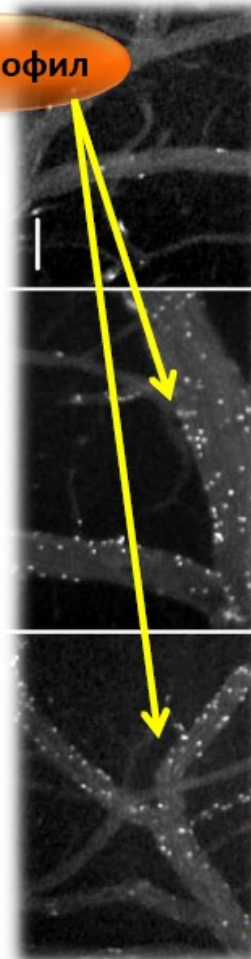
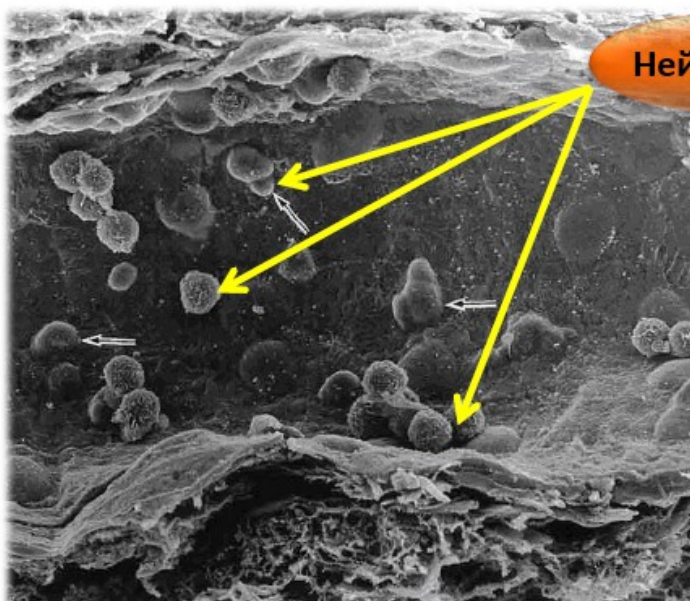
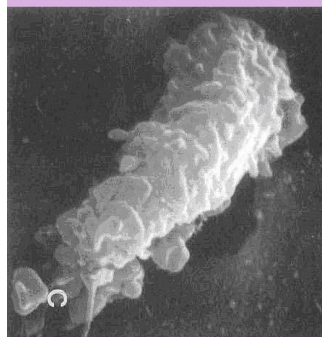
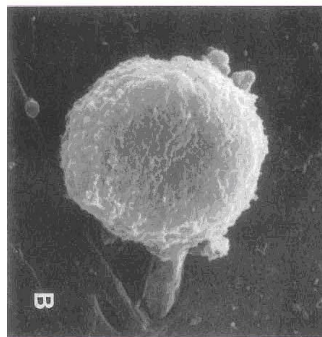
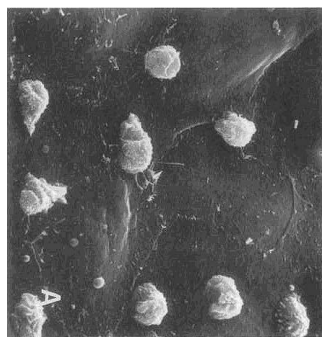


# **Медиаторы нарушения проницаемости эндотелия капилляров**

- 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.
- Гистамин.



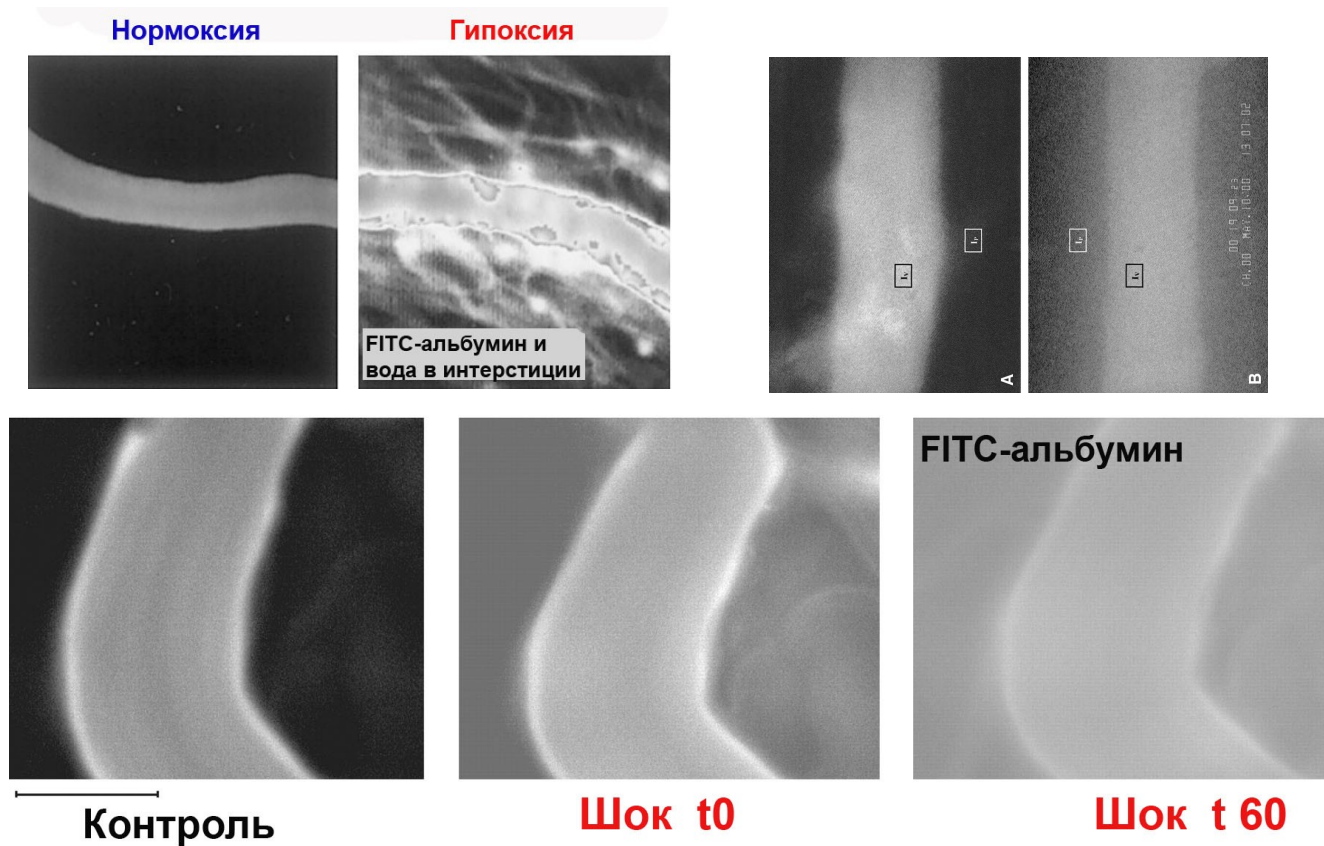
## Адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов



Итог – нарушение  
проницаемости  
эндотелия сосудов



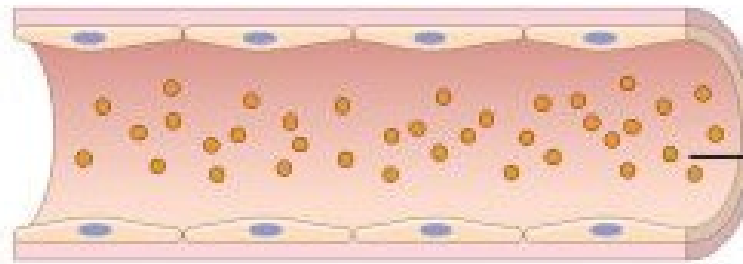
# При воспалительной реакции жидкость и альбумин переходят в интерстициальное пр-во



Гидростатическое давление



Норма



Коллоидно-онкотическое давление



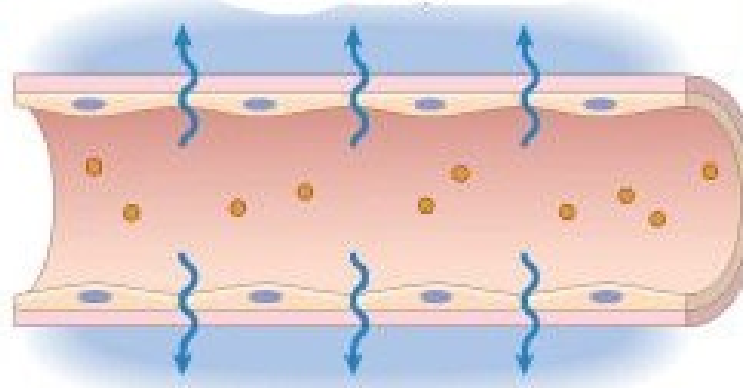
Белки плазмы

Увеличение гидростатического давления

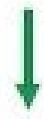


Транссудат

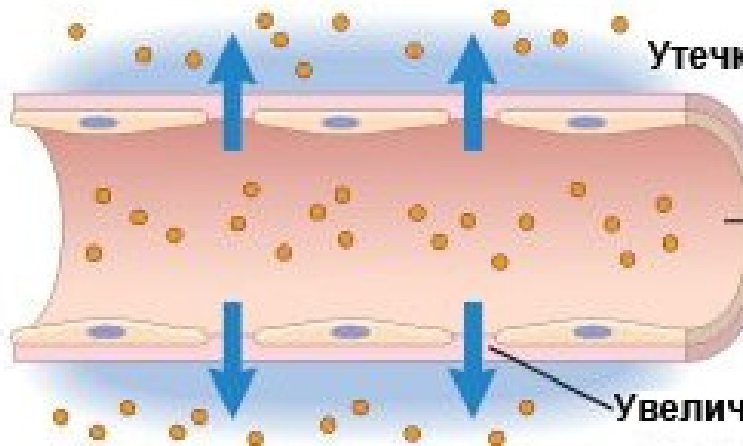
Утечка жидкости



Снижение коллоидно-онкотического давления



Экссудат



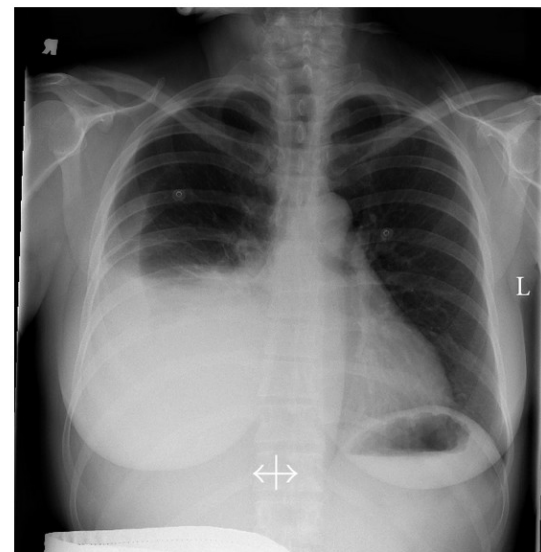
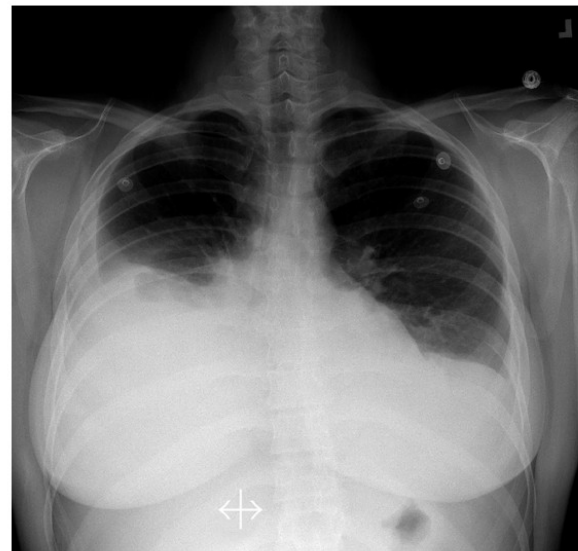
Утечка жидкости и белков

Вазодилатация и стаз

Увеличение проницаемости

Воспаление

**А при СГЯ - в полости!**



**Ответа нет!**

# Синдром гиперстимуляции яичников

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

## Легкий СГЯ

- Вздутие живота
- Умеренная боль в животе
- Яичник < 8 см

## Умеренный СГЯ

**33%**

- Умеренная боль в животе
- Тошнота и рвота
- Асцит при УЗИ исследовании
- Яичник 8-12 см

# Синдром гиперстимуляции яичников

## Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

### Тяжелый СГЯ

- Яичники > 12 см
- Клинический асцит, иногда гидроторакс
- Выраженные боли в животе
- Олигурия
- Гемоконцентрация
- Гипопротеинемия
- Гипонатриемия
- Гипокалиемия,
- Лейкоцитоз
- Повышение уровня креатинина

**До 8%**



# **Синдром гиперстимуляции яичников**

## **Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)**

### **Критический СГЯ (до 1-3%)**

- **Напряженный асцит**
- **Массивный гидроторакс**
- **Гематокрит более 55%**
- **Аритмия**
- **Тамопнада перикарда**
- **Олигоанурия**
- **Тромбоэмболические осложнения (артериальные и венозные)**
- **ОРДС**
- **Сепсис**



# Показания к госпитализации

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

# Инфузионная терапия при СГЯ

## При легком и умеренном СГЯ:

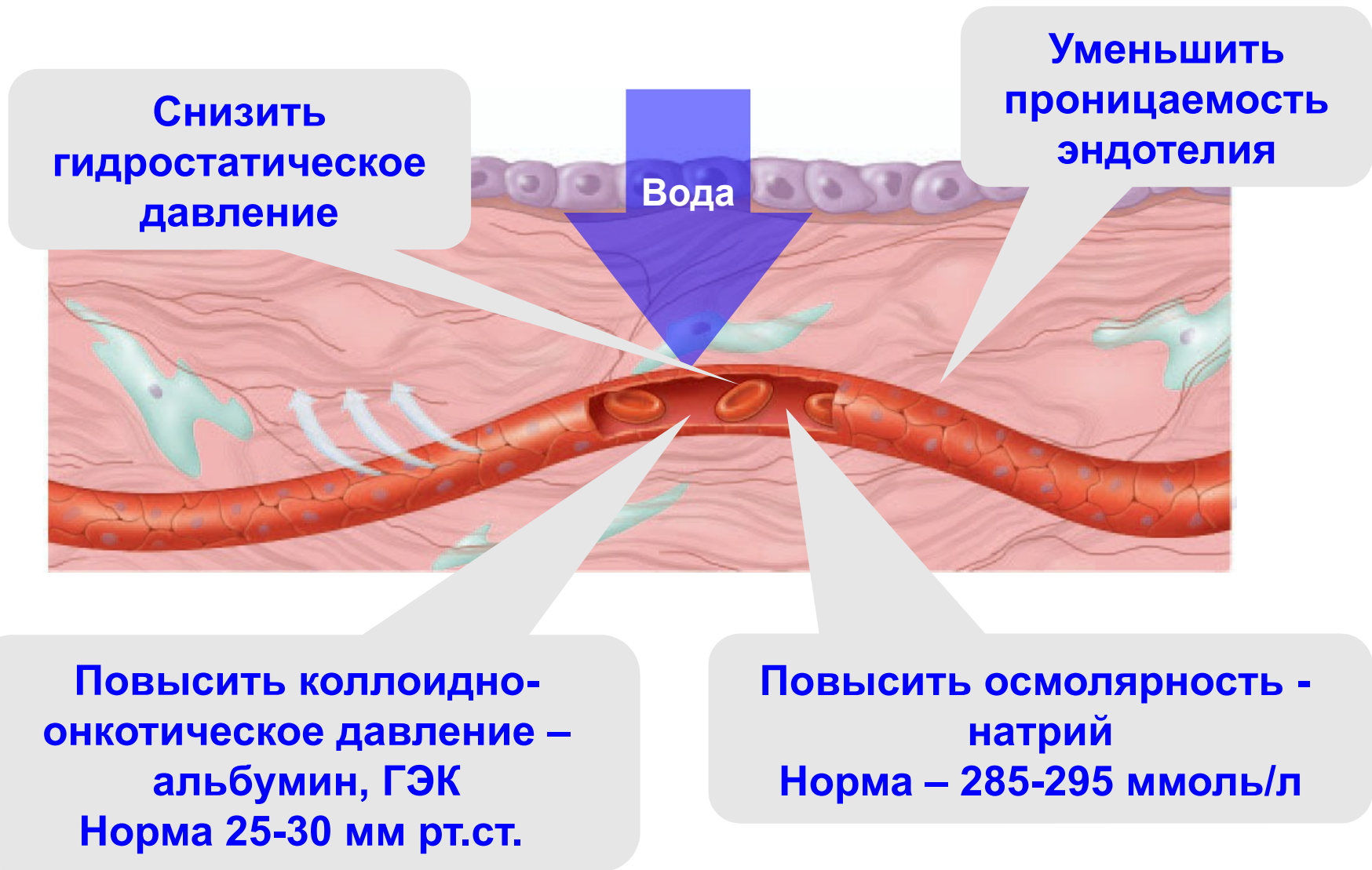
- Поддержание КОД - ГЭК 500 мл
- Кристаллоиды (Рингер, Стерофундин)– в объеме соответствующем потерям и темпу диуреза 100-150 мл/ч
- Коррекция гипонатриемии (NaCl 0,9%)
- После восстановления диуреза и энтерального питания – ограничение кристаллоидов

## При тяжелом и критическом СГЯ: то же +

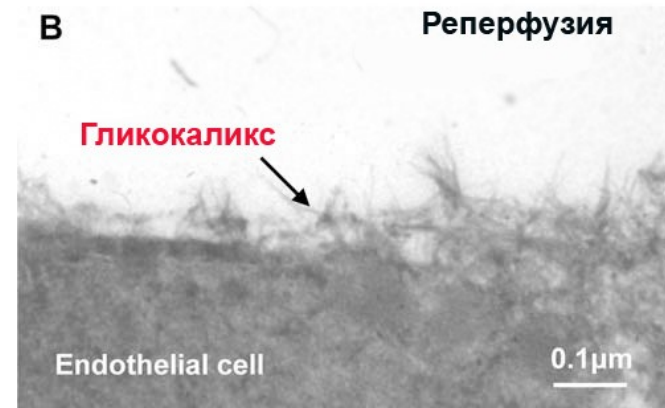
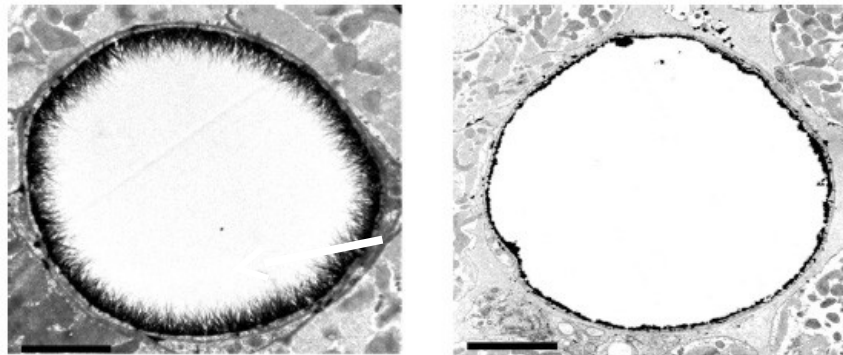
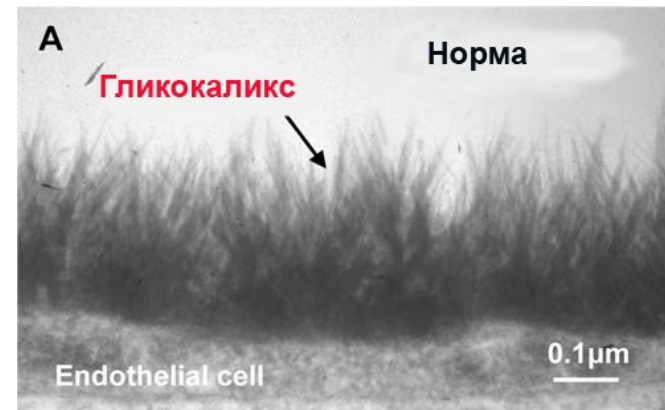
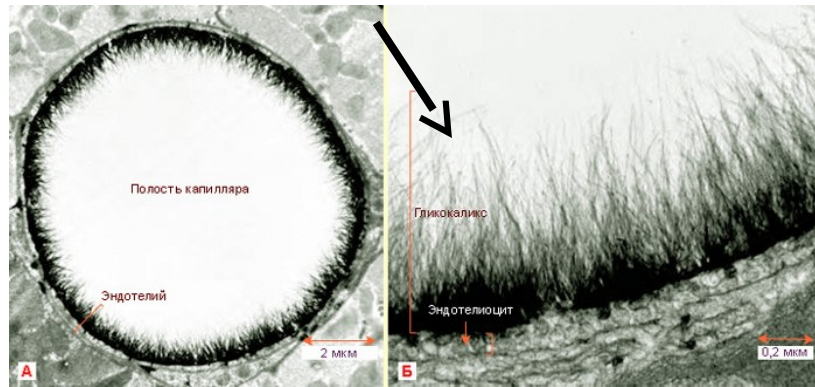
- Коррекция гипопроteinемии: альбумин 10-20% 300-400 мл 20-25 мл/ч

После восстановления возможности энтерального питания и диуреза более 0,5 мл/кг/ч объем инфузионной терапии должен быть немедленно сокращен

# Как удерживается жидкость в сосудах?



# Гликокаликс



## Ревизия «закона Старлинга»

Levick J.R. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle // J.R. Levick, C.C. Michel// Cardiovasc. Res. – 2010 - Jul 15;87(2)-P.198-210.

# Идеального плазмозаменителя нет!

## Терзания Агафьи Тихоновны

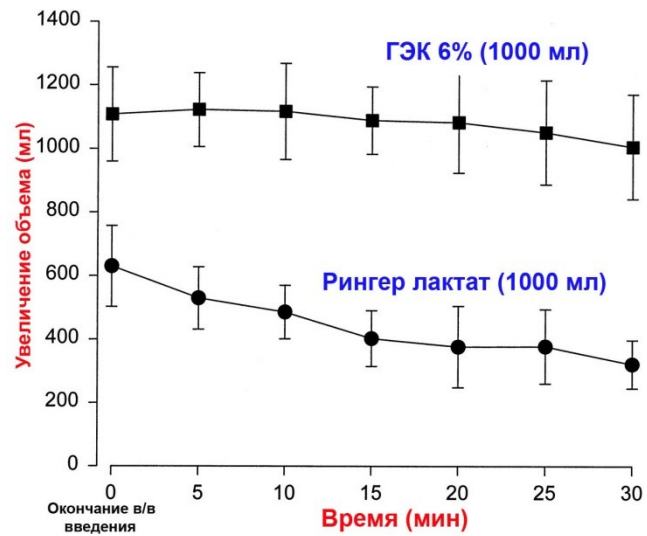
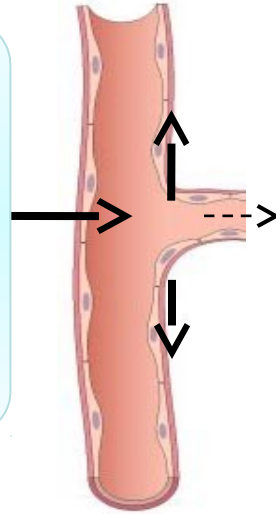


....Если бы губы Никанора Ивановича да приставить к носу Ивана Кузьмича, да взять сколько-нибудь развязности, какая у Балтазара Балтазарыча, да, пожалуй, прибавить к этому еще дородности Ивана Павловича - я бы тогда тотчас же решилась. А теперь, поди подумай!

Н.В. Гоголь «Женитьба», 1842

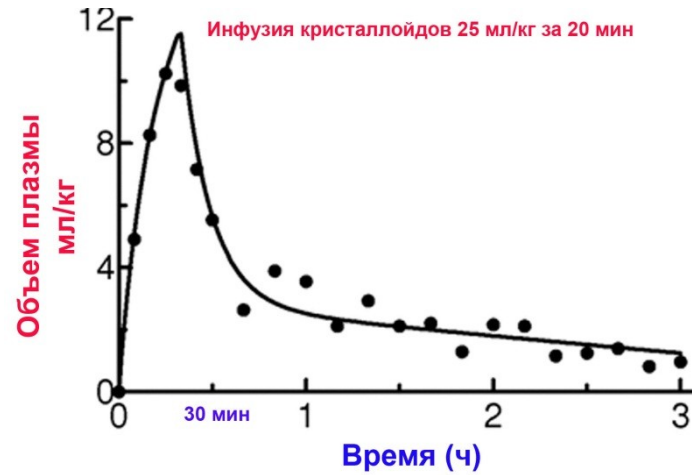
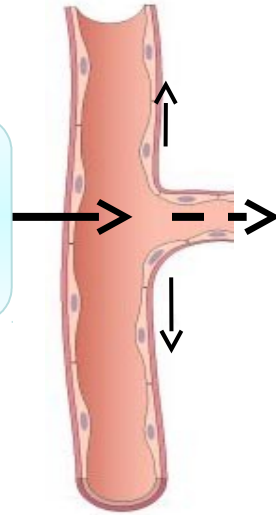
## Коллоиды

ГЭК  
Желатин  
Альбумин  
NaCl 7,2%+ГЭК,  
NaCl 7%+декстран  
Декстран



Mellroy D. R., Kharasch E. D. Acute Intravascular Volume Expansion with Rapidly Administered Crystalloid or Colloid in the Setting of Moderate Hypovolemia Anesth Analg 2003;96:1572-1577

Кристаллоиды  
(Рингер,  
Стерофундин)



Tatara T., Tashiro C. Quantitative Analysis of Fluid Balance During Abdominal Surgery Anesth Analg 2007;104:347-354

# Природный коллоид: Альбумин 10-20%

Безопасно и не увеличивает летальность.

Но и не уменьшает!

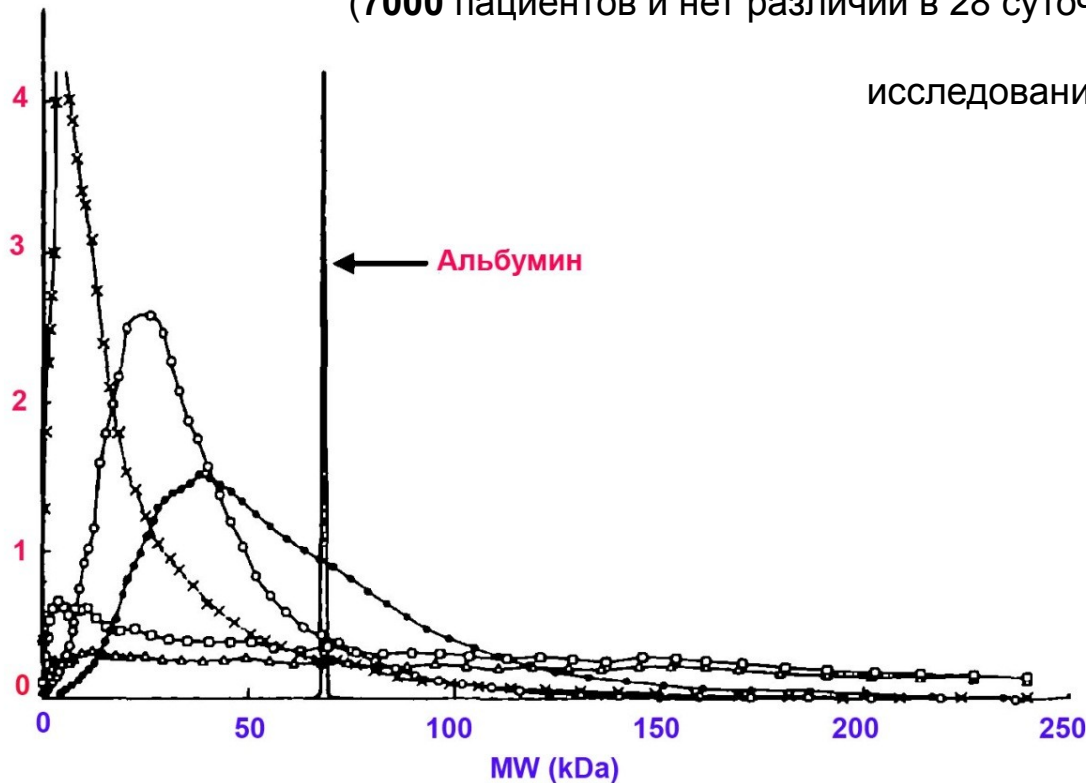
+

Высокая стоимость ≠ строгие показания (менее 20 г/л)

(32 исследования, 8452 пациента, 2006 г.)  
(7000 пациентов и нет различий в 28 суточной летальности, 2004 г.)

(70

исследований, 4475 пациентов, 2008 г.)





# Препараты гидроксиэтилкрахмала



130/0,42  
50 мл/кг

Сбалансированный  
р-р ГЭК 130/0,42  
50 мл/к



450/0,7  
20 мл/кг

200/0,5  
33 мл/кг

**Только на пике шока и гиповолемии!!!**

ПИСЬМО  
от 10 июля 2013 г. N 16И-746/13

14 June 2013  
EMA/349341/2013

О НОВЫХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА

PRAC recommends suspending marketing authorisations  
for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch

14.06.2013 Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, Европейского Агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA) завершил анализ данных клинических исследований применения инфузионных препаратов гидроксиэтилкрахмала у пациентов в критическом состоянии <1, 2, 3>.

По заключению PRAC, в сравнении с кристаллоидами, применение растворов гидроксиэтилкрахмала сопряжено с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения летальности.

В связи с этим, Комитет принял решение рекомендовать Европейской Комиссии приостановить на территории Европейского Союза обращение данных лекарственных средств <5>.

-----

Ранее, 11.06.2013 Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США по результатам анализа новых данных по безопасности гидроксиэтилкрахмала, пришло к выводам о риске повышенной летальности и повреждений почек, требующих трансплантации, у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая больных с сепсисом и пациентов, находящихся в отделениях реанимации. <6>

# Как опорочили альбумин

Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*. 1998;**317**:235–240



**Увеличен риск летального исхода у больных в критическом состоянии на 6%**

(30 исследований 1450 пациентов, 1998 г.)



**К чему привело: Сокращение инфузии альбумина на 40-50%!**

# Как опорочили альбумин и что оказалось

**Было убедительно доказано, что инфузия альбумина безопасна и не увеличивает летальность**

(32 исследования, **8452** пациента, 2006 г.)

(**7000** пациентов и нет различий в 28

суточной летальности, 2004 г.)

(70 исследований, **4475** пациентов, 2008)

**Но и не уменьшает!**

**Реабилитация альбумина и включение в протоколы интенсивной терапии только в 2012-2013 г.г.!**

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R;

**Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:**

2012. Crit Care Med.

2013 Feb;41(2):580-637.

# Характеристика основных кристаллоидов

| Раствор      | Содержание в 1000 мл, ммоль/л |       |           |          |        | Осмоля-<br>рность,<br>(мОсм) |         |
|--------------|-------------------------------|-------|-----------|----------|--------|------------------------------|---------|
|              | Na                            | K     | Ca        | Mg       | Cl     |                              |         |
| Плазма крови | 136-143                       | 3,5-5 | 2,38-2,63 | 0,75-1,1 | 96-105 | -                            | 280-290 |
| Интерстиций  | 145                           | 4     | 2,5       | 1        | 116    | -                            | 298     |
| NaCl 0,9%    | 154                           | -     | -         | -        | 154    | -                            | 308     |
| -            |                               |       |           |          |        |                              |         |

# Лечение СГЯ

- **Обезболивание: анальгетики на основе парацетамола или опиаты (морфин, промедол, фентанил). Нестероидные противовоспалительные анальгетики не рекомендуются в связи с отрицательным эффектом на функцию почек.**
- **Противорвотные препараты (метоклопрамид)**
- **Каберголин 0,5 мг/сутки - снижение эффекта VEGF**
- **Тромбопрофилактика – НМГ в течение всего СГЯ как минимум**
- **Энтеральное питание (нутрикомп-энергия) в объеме 500-1000 мл/сутки в зависимости от качества усвоения.**



# Тромбоэмболические осложнения и ВРТ





# Венозные тромбозы

## ФЛЕБОЛОГИЯ

Том 4 Выпуск 2 1'2010

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ассоциация флебологов России  
Всероссийское общество хирургов  
Утверждено совещанием экспертов  
27.11.2009, Москва

# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST  
ONLINE

### Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber, Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

### Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Michael K. Gould, David A. Garcia, Sherry M. Wren, Paul J. Karanicolas, Juan I. Arcelus, John A. Heit and Charles M. Samama

Chest 2012;141:e227S-e277S  
DOI 10.1378/chest.11-2297

## РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

#### Координаторы проекта:

Академик РАН и РАМН В.С. Савельев  
Академик РАН и РАМН Е.И. Чазов  
Академик РАМН Е.И. Гусев  
Член-корреспондент РАМН А.И. Кириенко

#### Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций:

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Р.С. Аксурин    | А.П. Момот       |
| В.В. Андрияшкин | Н.А. Осипова     |
| Г.П. Арутюнов   | Е.В. Острикова   |
| В.О. Бицадзе    | Е.П. Панченко    |
| М.К. Бодыхов    | С.Н. Переходов   |
| А.Н. Бритов     | М.А. Пирадов     |
| А.В. Бутенко    | И.В. Поддубная   |
| Т.В. Вавилова   | А.В. Покровский  |
| Е.А. Войновский | М.И. Прудков     |
| Н.А. Воробьева  | С.И. Прядко      |
| Ю.Э. Восканян   | Т.М.-А. Решетняк |
| А.В. Гавриленко | Ю.В. Рябинкина   |
| Г.М. Галстян    | С.В. Сапелкин    |
| Б.Р. Гельфанд   | М.Н. Семенова    |
| Г.Ш. Голубев    | С.В. Смирнов     |
| М.Н. Замятин    | В.А. Соколов     |
| И.И. Затевахин  | Л.В. Стаховская  |
| В.Н. Золкин     | Ю.М. Стойко      |
| И.А. Золотухин  | В.А. Сулимов     |
| Ж.Д. Кобалава   | С.Н. Тершенко    |
| С.С. Копенкин   | А.А. Фокин       |
| Н.А. Кузнецов   | А.И. Шevela      |
| Г.И. Кунцевич   | А.И. Шиманко     |
| С.Г. Леонтьев   | А.М. Шулуток     |
| А.Ю. Лубнин     | И.С. Явелов      |
| А.Д. Макашария  | Д.И. Яхонтов     |
| В.С. Моисеев    |                  |

# Тромбозы

**У женщин, которые находятся в программах ВРТ риск тромбоэмболических осложнений (артериального и венозного тромбоза) примерно в 100 раз выше**

Thrombotic risk in assisted reproductive technology // A. Alatri, B. Tribout, B. Gencer [et al.]//Rev Med Suisse- 2011- Feb 9;7(281)-P. 357-60

Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies/S.M. Nelson //Thromb. Res. – 2013 - Jan;131 - P. 1:S1-3.

**Первый аспект** — исходное состояние здоровья пациентки и оценка риска тромбоэмболических осложнений до начала лечения.

**Второй аспект** – тромбоэмболические осложнения как следствие СГЯ

# Тромбозы

## Если исходно выявлено:

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

**Необходимо перевести пациентку на профилактические или лечебные дозы НМГ**

## Шкала риска тромбоэмболических осложнений во время беременности

| Фактор риска  | Баллы |
|---|-------|
| Возраст > 35 лет  | 0,5   |
| Вес > 120 кг  | 0,5   |
| Эпизод ВТЭ у родственников первой и второй степени              | 0,5   |
| Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ             | 1,0   |
| Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭ           | 2,0   |
| Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема пероральных контрацептивов | 2,0   |
| Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ                                | 2,0   |
| Дефицит антитромбина  | 3,0   |
| Дефицит протеина С  | 1,5   |
| Дефицит протеина S  | 1,0   |
| Мутация фактора V Лейдена                                       | 1,0   |
| Мутация протромбина (G20210A)                                   | 1,0   |
| Антифосфолипидные антитела                                      | 1,0   |

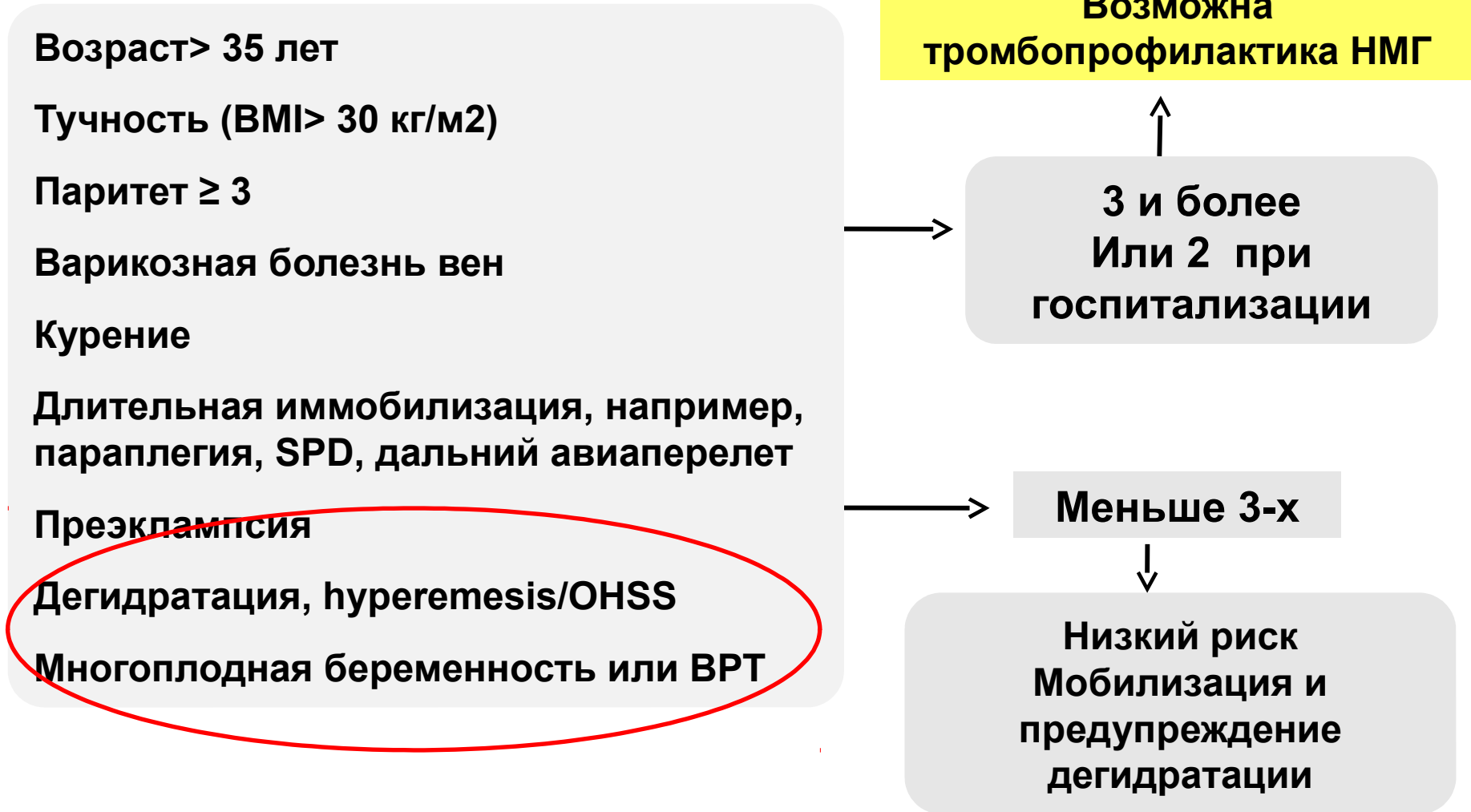
Менее 1,0 балла – без фармакологической тромбопрофилактики

1,0-1,5 балла – до 6 недель после родов

2,0-2,5 балла – с 28 недель беременности до 6 недель после родов

3,0 и более баллов – в течение всей беременности 6 недель после родов

# Оценка риска ВТЭ во время беременности, RCOG, 2009



# Профилактические дозы гепарина

| Препарат                    | Профилактические дозы                |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Нефракционированный гепарин | 5000 ЕД подкожно через 8-12 ч        |
| Эноксапарин (клексан)       | 20–40 мг 1 раз в сутки               |
| Дальтепарин (фрагмин)       | 2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут           |
| Надропарин (фраксипарин)    | 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут |
| Бемипарин (цибор)           | 2500-3500 ЕД п/к                     |

**Ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) при подготовке и во время беременности отменяются – только НМГ**

**Низкомолекулярный гепарин можно использовать амбулаторно!**



# Профилактика артериального тромбоза



## Все дезагреганты:

- Антагонисты АДФ – теноперидины
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa
- Ацетилсалициловая кислота

**Противопоказаны во время беременности  
(смотри инструкции)**

Во время беременности используется только **аспирин** 60-75 мг/сутки:

- Протезированные клапаны сердца
- АФС
- После инфаркта миокарда
- После ишемического инсульта
- Высокий риск развития преэклампсии
- Профилактика задержки развития плода

**Благодарю за внимание!**

[kulikov1905@yandex.ru](mailto:kulikov1905@yandex.ru)

**8 9122471023**