

Интенсивная терапия при синдроме гиперстимуляции яичников

Куликов А. В

**Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП
Уральский государственный медицинский университет Екатеринбург**



2015



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



Клинические рекомендации

Простой

Расширенный

Профессиональный



Результаты поиска

Вы искали: Все поля (KW): интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников

Найдено записей: 2. Всего записей в БД: 739

[История поисков](#)

1. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников (Национальные клинические рекомендации)

[Показать документ](#)

[Подробнее](#) ▲

Основное заглавие: Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников

Сведения, относящ. к заглавию: клинические рекомендации

Сведения, относящ. к заглавию: [утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов», 26 марта 2014 года]

Основное заглавие серии: Национальные клинические рекомендации

Примечание: Клиническая рекомендация включена в ФЭМБ (07.10.2014)

Примечание: Клиническая рекомендация обновлена (06.08.2015)

Язык текста: rus



Клинические рекомендации. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников

стр: 1 / 20

Общероссийская Общественная Организация
Федерация Анестезиологов и Реаниматологов
Российской Федерации

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**
Клинические рекомендации

2014

Федеральная электронная
медицинская библиотека

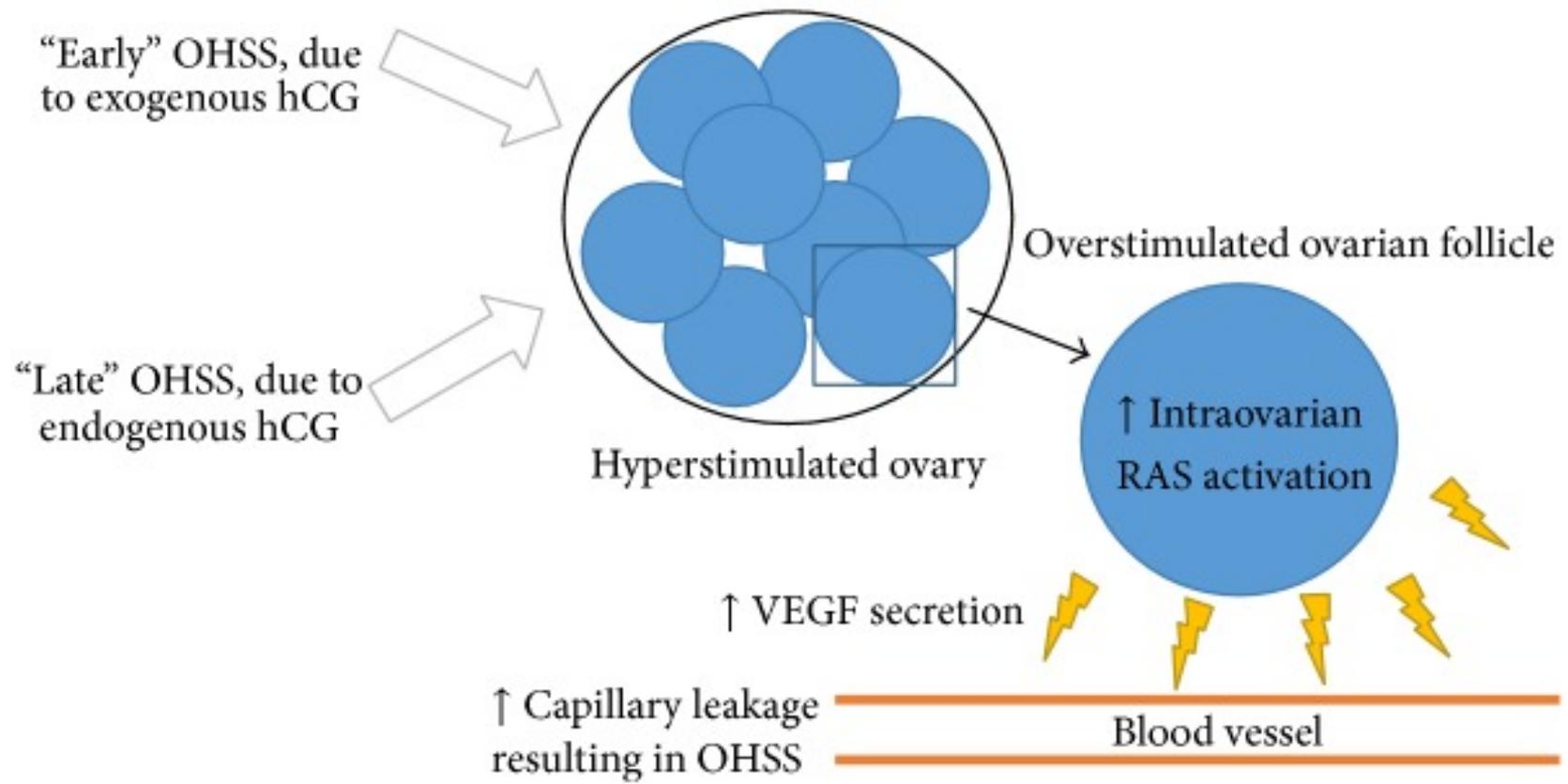
- Оглавление
- Отглавление
- Методология
- Введение
- Определение СГЯ
- Факторы риска СГЯ
- Особенности патогенеза СГЯ
- Профилактика СГЯ
- Интенсивная терапия СГЯ
- Показания к госпитализации
- Инфузионная терапия при СГЯ
- Симптоматическая терапия

Факторы риска СГЯ

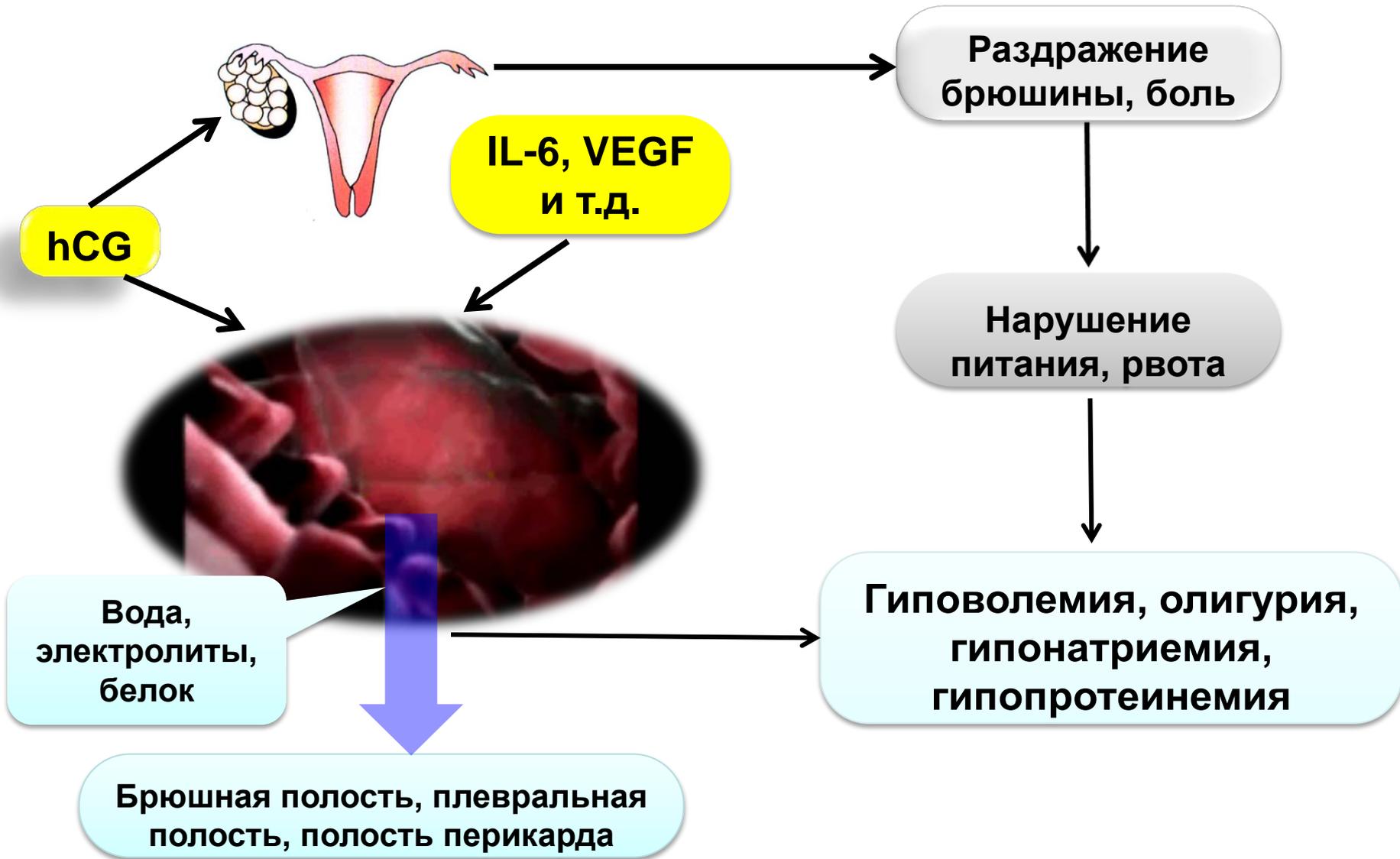
- Возраст женщин менее 35 лет.
- Астеническое телосложение.
- Синдром поликистозных яичников.
- Высокий исходный уровень эстрадиола (>400 пмоль/л).
- Множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (более 35). По некоторым данным, более 10 растущих фолликулов.
- Протоколы стимуляции суперовуляции 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.



Pathophysiology of OHSS



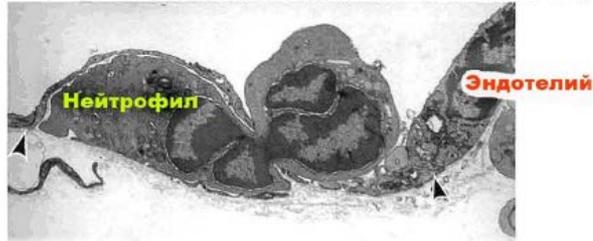
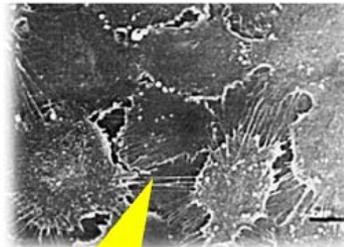
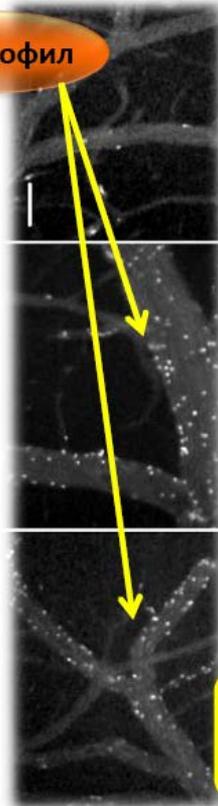
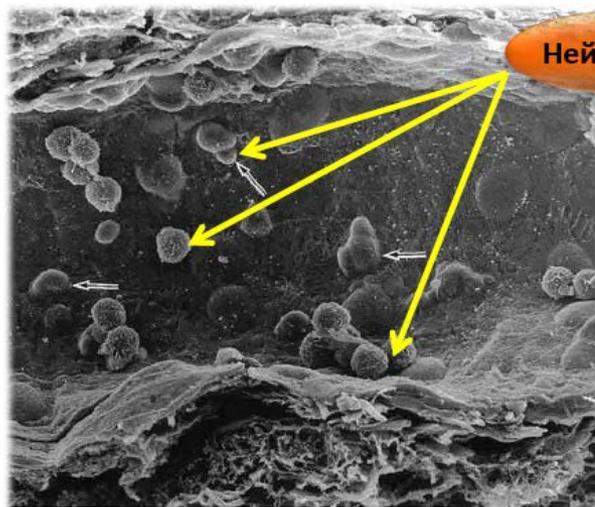
Синдром гиперстимуляции яичников



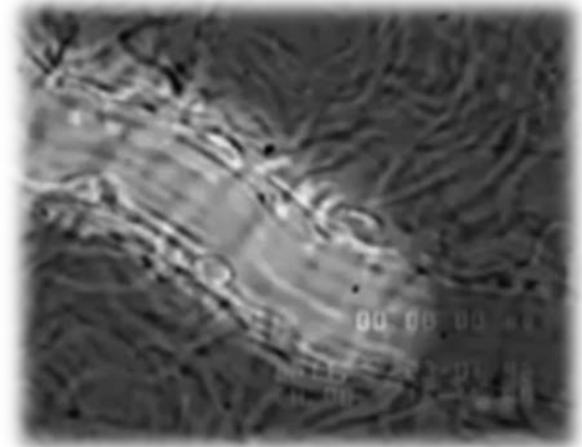
Медиаторы нарушения проницаемости эндотелия капилляров

- 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.

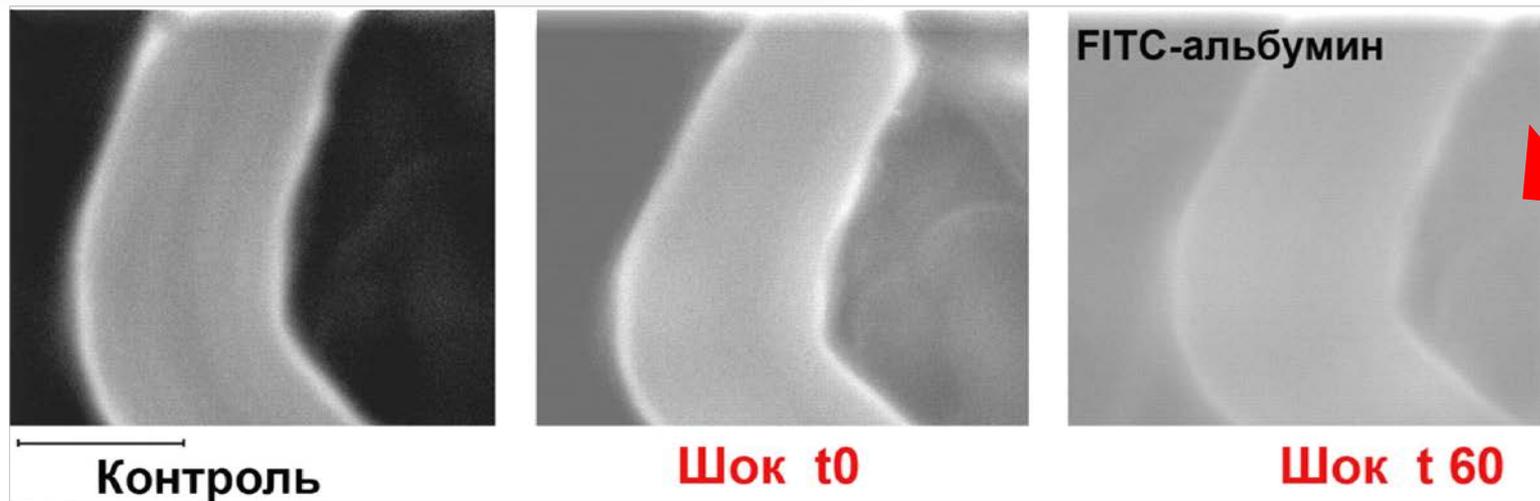
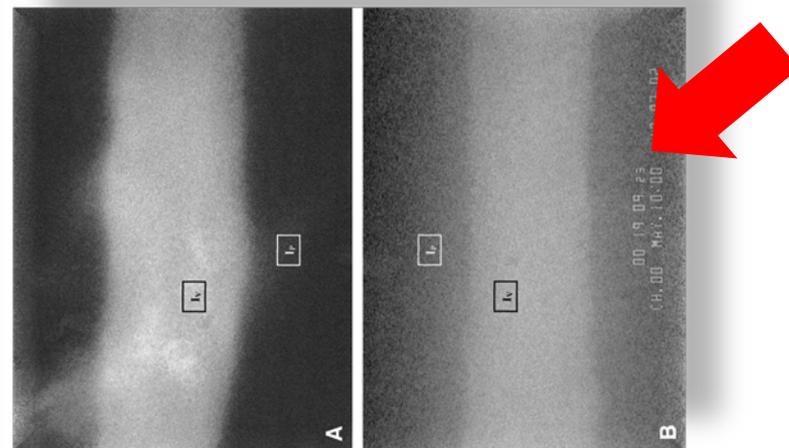
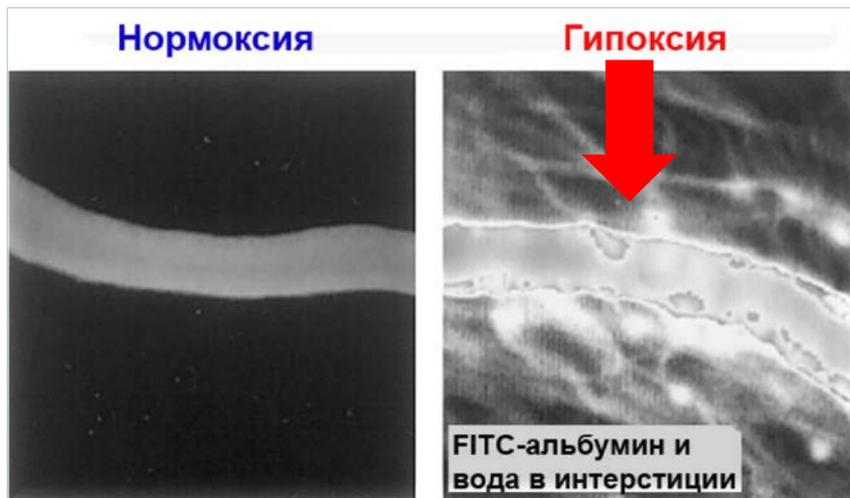
Адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов



Итог – нарушение
проницаемости
эндотелия сосудов



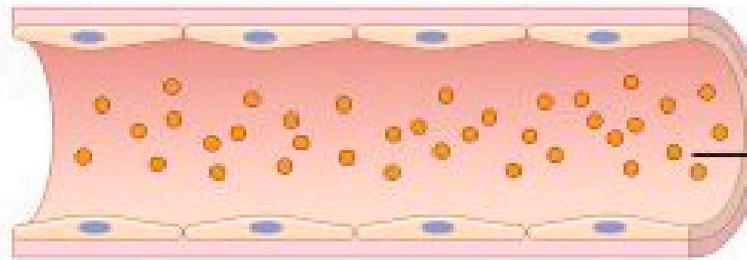
При воспалительной реакции жидкость и альбумин переходят в интерстициальное пр-во



Гидростатическое давление



Норма



Коллоидно-онкотическое давление



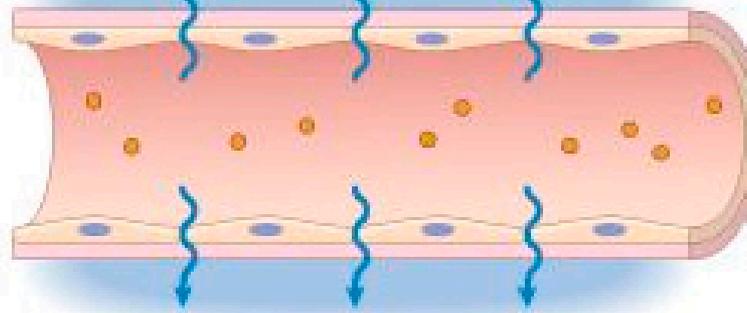
Белки плазмы

Увеличение гидростатического давления



Транссудат

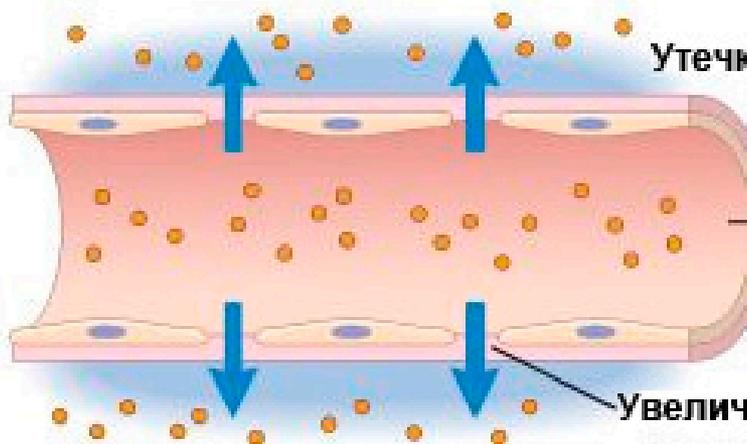
Утечка жидкости



Снижение коллоидно-онкотического давления



Экссудат



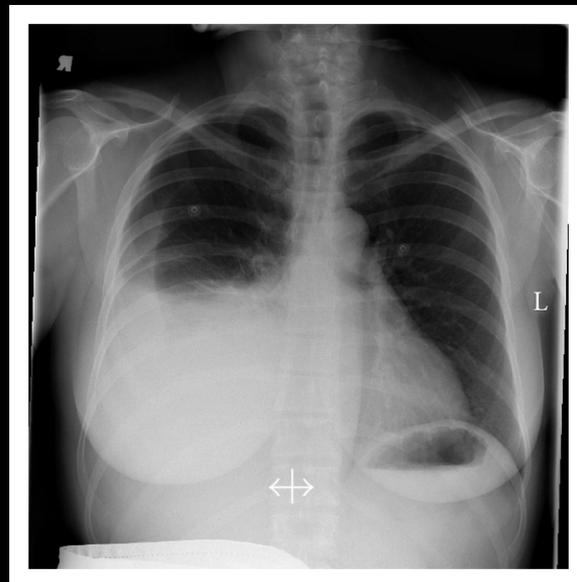
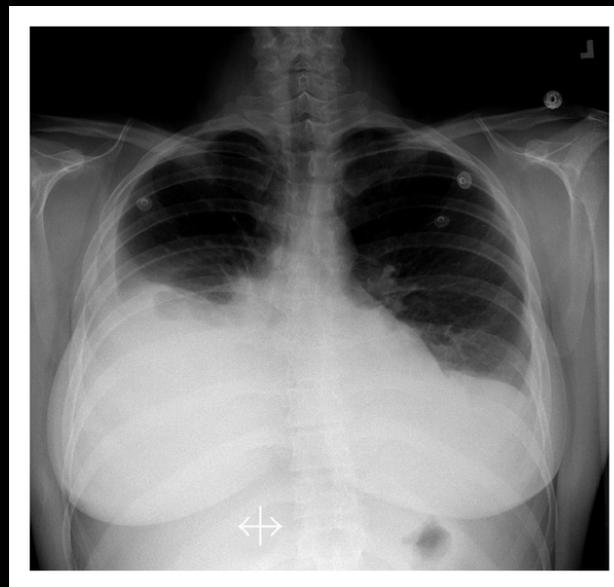
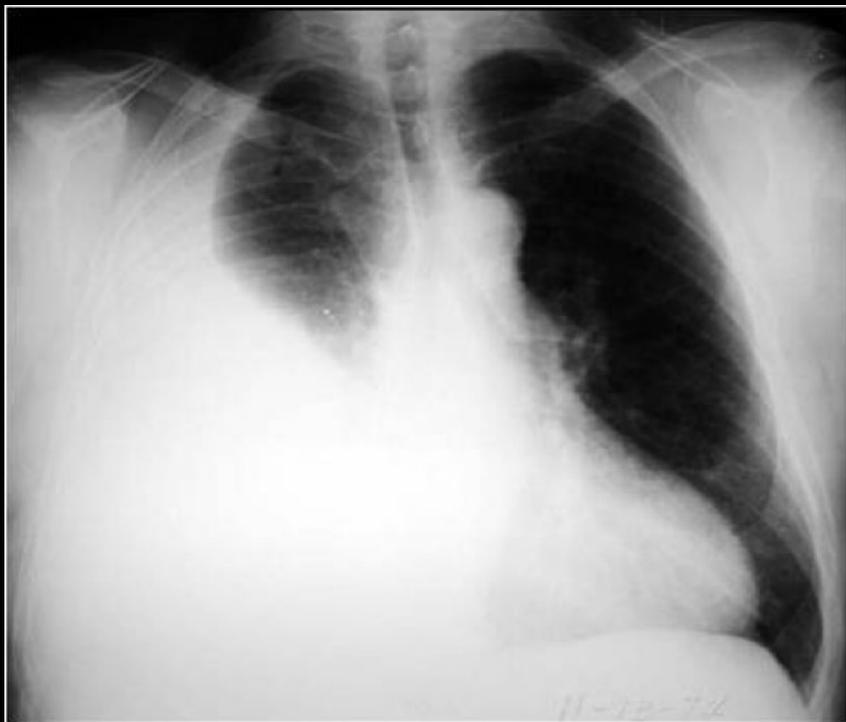
Утечка жидкости и белков

Вазодилатация и стаз

Увеличение проницаемости

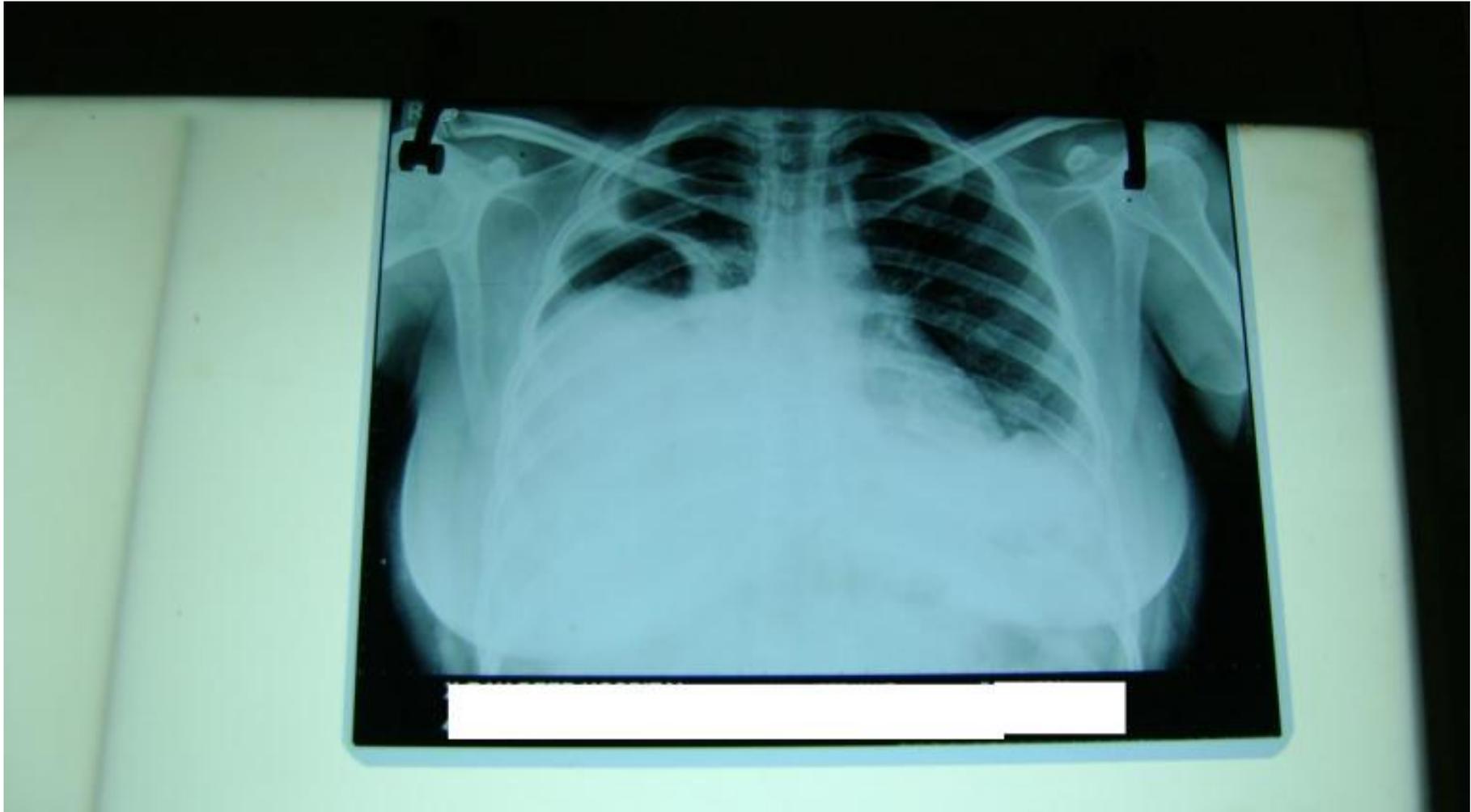
Воспаление

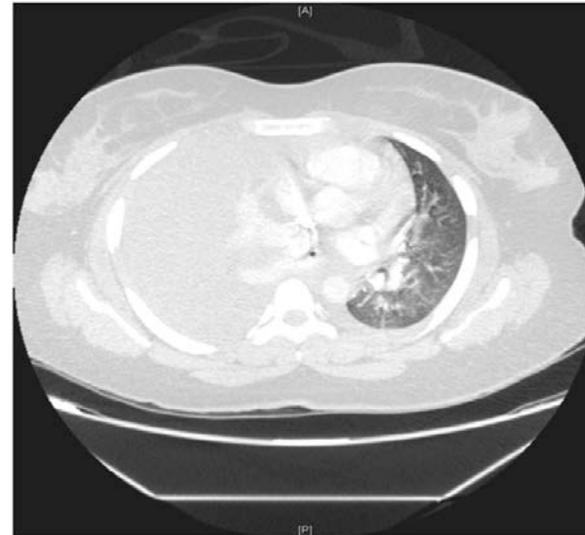
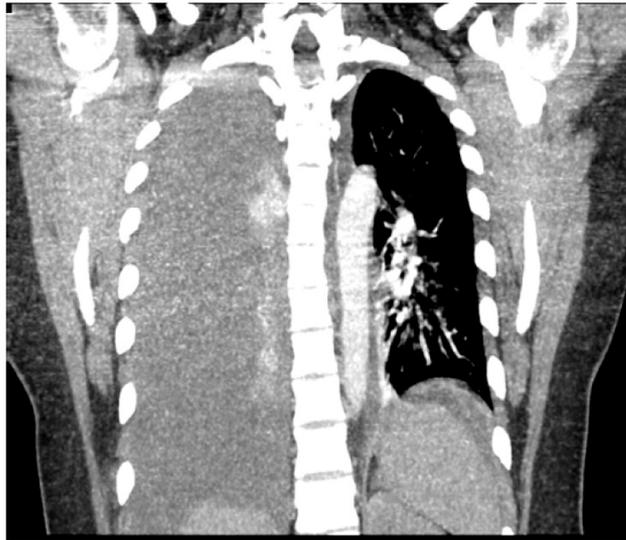
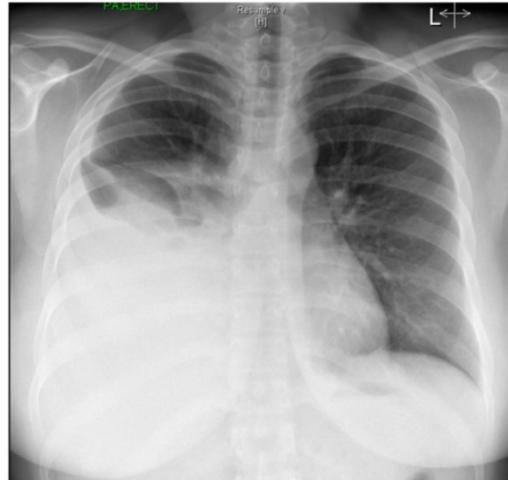
А при СГЯ - в полости!



Ответа нет!

Saha PK, Goel P, Tandon R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Presented as Massive Hydrothorax. J Clin Diagn Res. 2013 Dec;7(12):2996-7.





Синдром гиперстимуляции яичников

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

Легкий СГЯ

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

Умеренный СГЯ

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



33%

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**

Инфузионная терапия при СГЯ

При легком и умеренном СГЯ:

- Поддержание КОД - ГЭК 500 мл



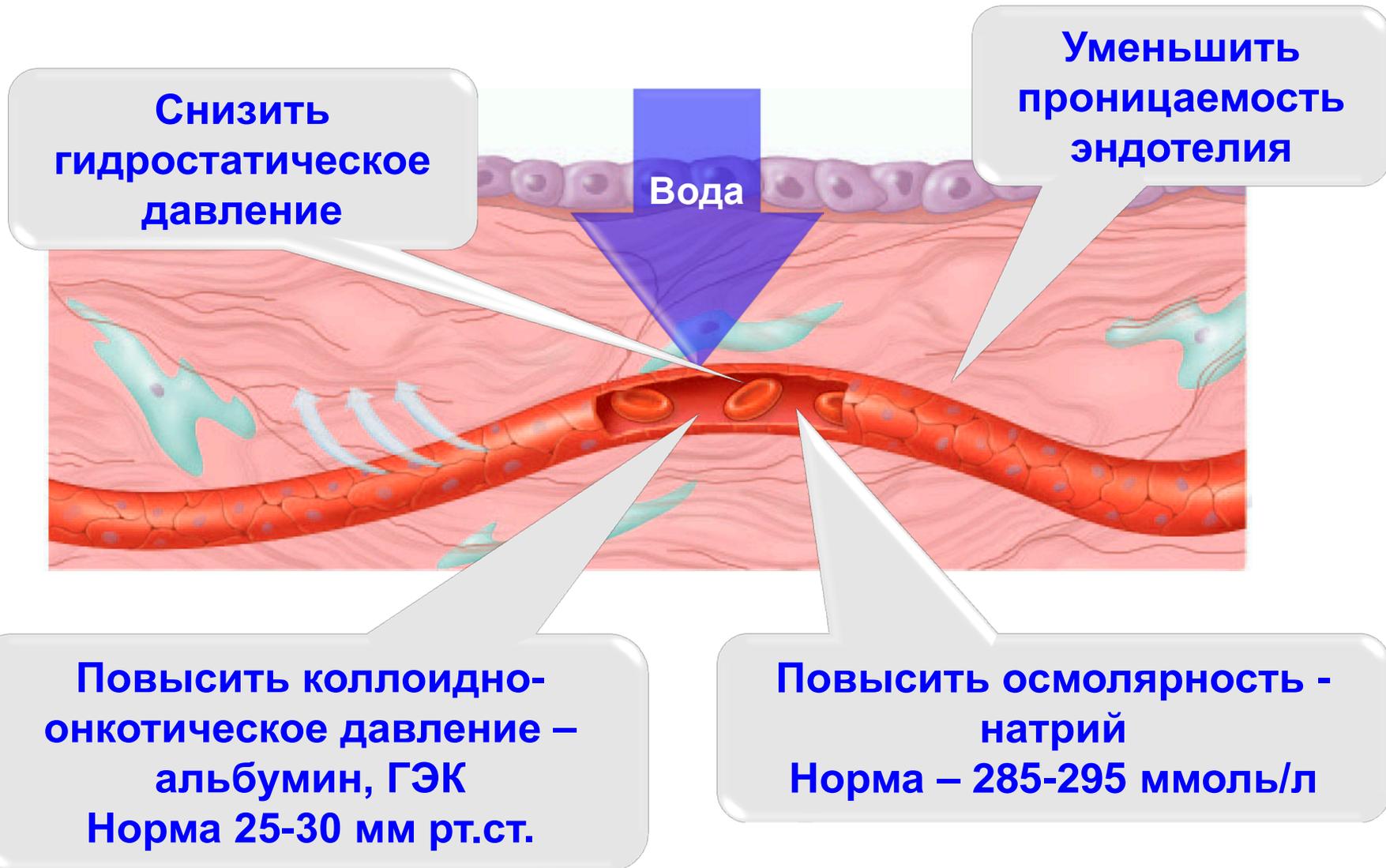
- Кристаллоиды (Рингер)– в объеме соответствующем потерям и темпу диуреза 100-150 мл/ч
- Коррекция гипонатриемии (NaCl 0,9%)
- После восстановления диуреза и энтерального питания – ограничение кристаллоидов

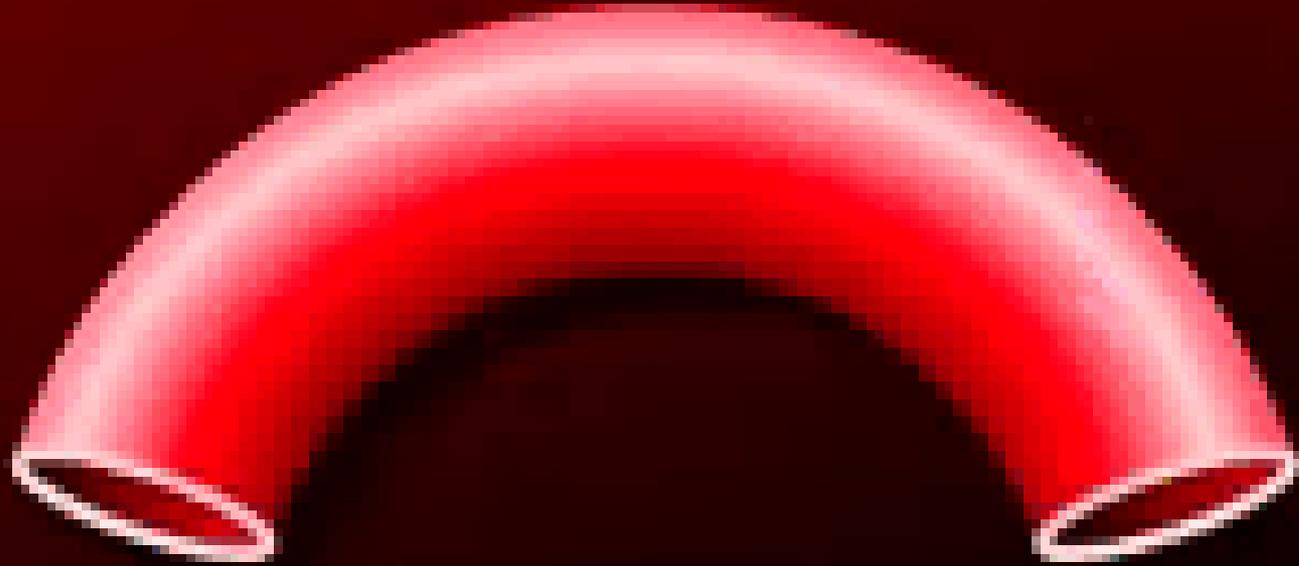
При тяжелом и критическом СГЯ: то же +

- 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?

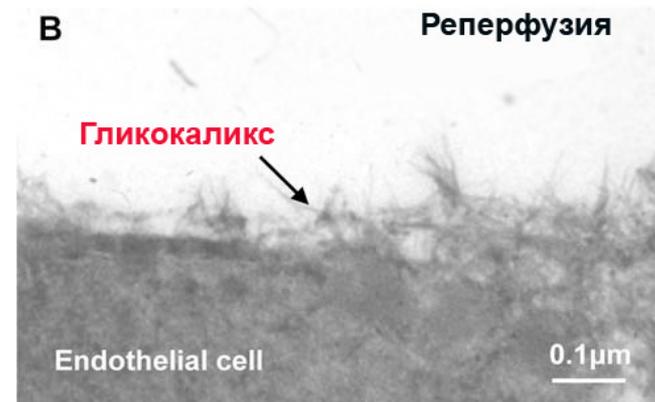
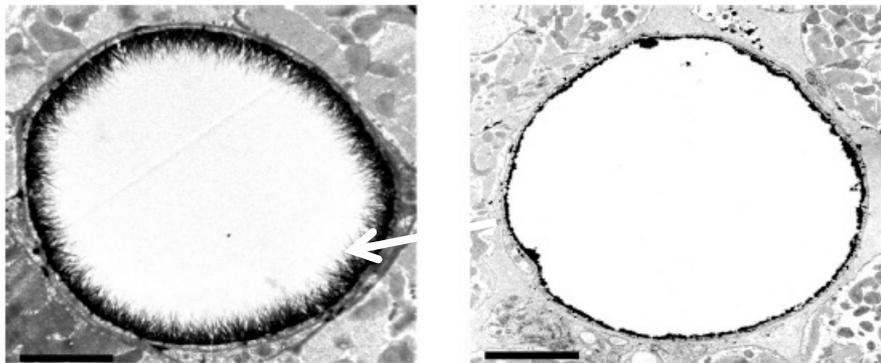
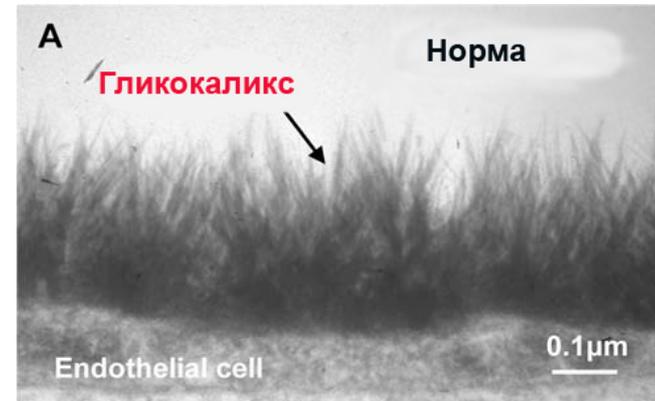
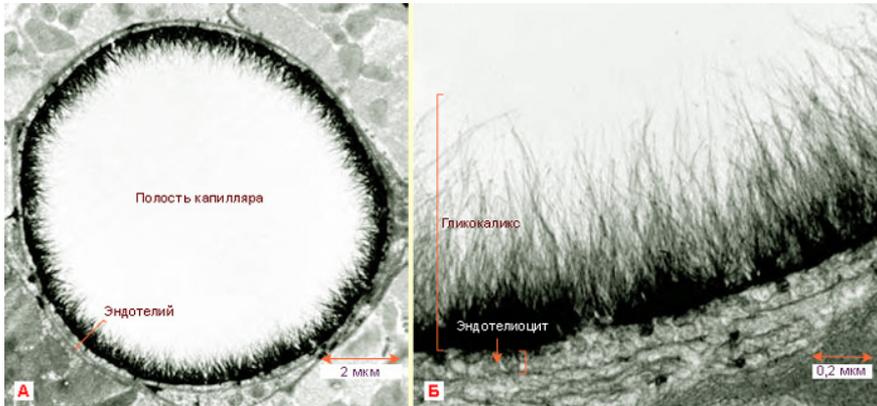




Arterial end

Venous end

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.

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., *Editors*

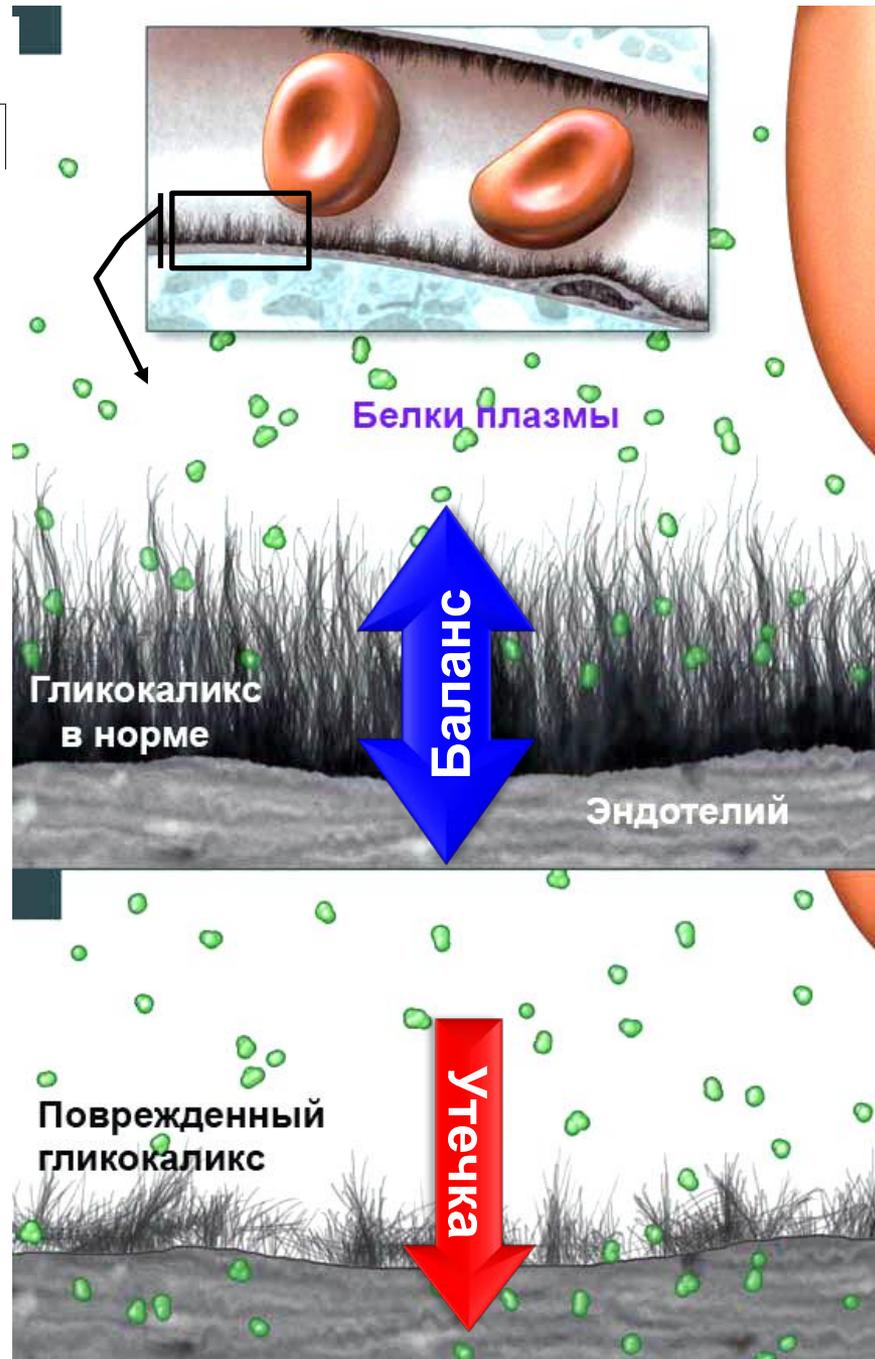
Resuscitation Fluids

John A. Myburgh, M.B., B.Ch., Ph.D., and Michael G. Mythen, M.D., M.B., B.S.

N Engl J Med 2013;369:1243-51.

DOI: 10.1056/NEJMr1208627

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.





Возврат жидкости и белка в сосуды – только после регресса воспаления

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

Содержание воды – 60% массы тела

Внутрисосудистый

сектор – 5% ~3 л

Ммоль/л:

Na - 142

Cl - 103

K - 4

HCO₃ - 27

Белок – 70 г/л

Интерстициальный сектор - 19% ~ 11 л

Ммоль/л

Na - 144

Cl - 114

K - 4

HCO₃ - 30

Белок 20 г/л

Внутриклеточный сектор – 36%~ 28 л

Ммоль/л:

Na - 10

Cl - 3

K - 150

HPO₄ - 100

HCO₃ – 10

Белок 160 г/л

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПИСЬМО

от 10 июля 2013 г. N 16И-746/13

О НОВЫХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 June 2013
EMA/349341/2013

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.!**

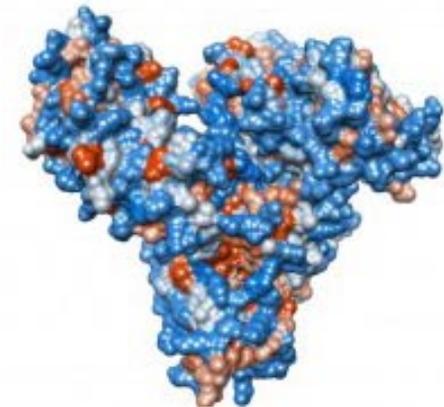
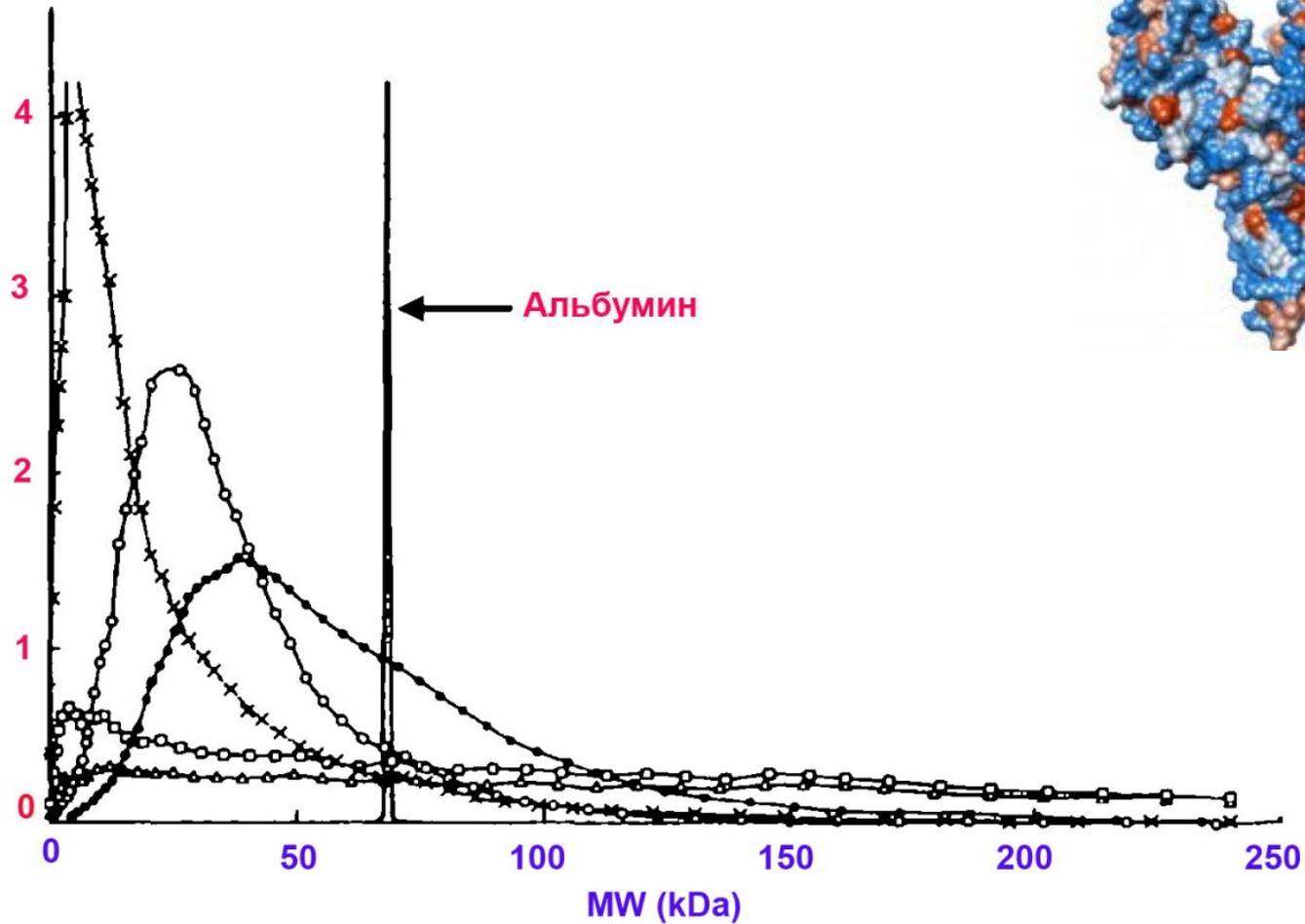
Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R;

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.

Природный коллоид: Альбумин 10-20%



Альбумин

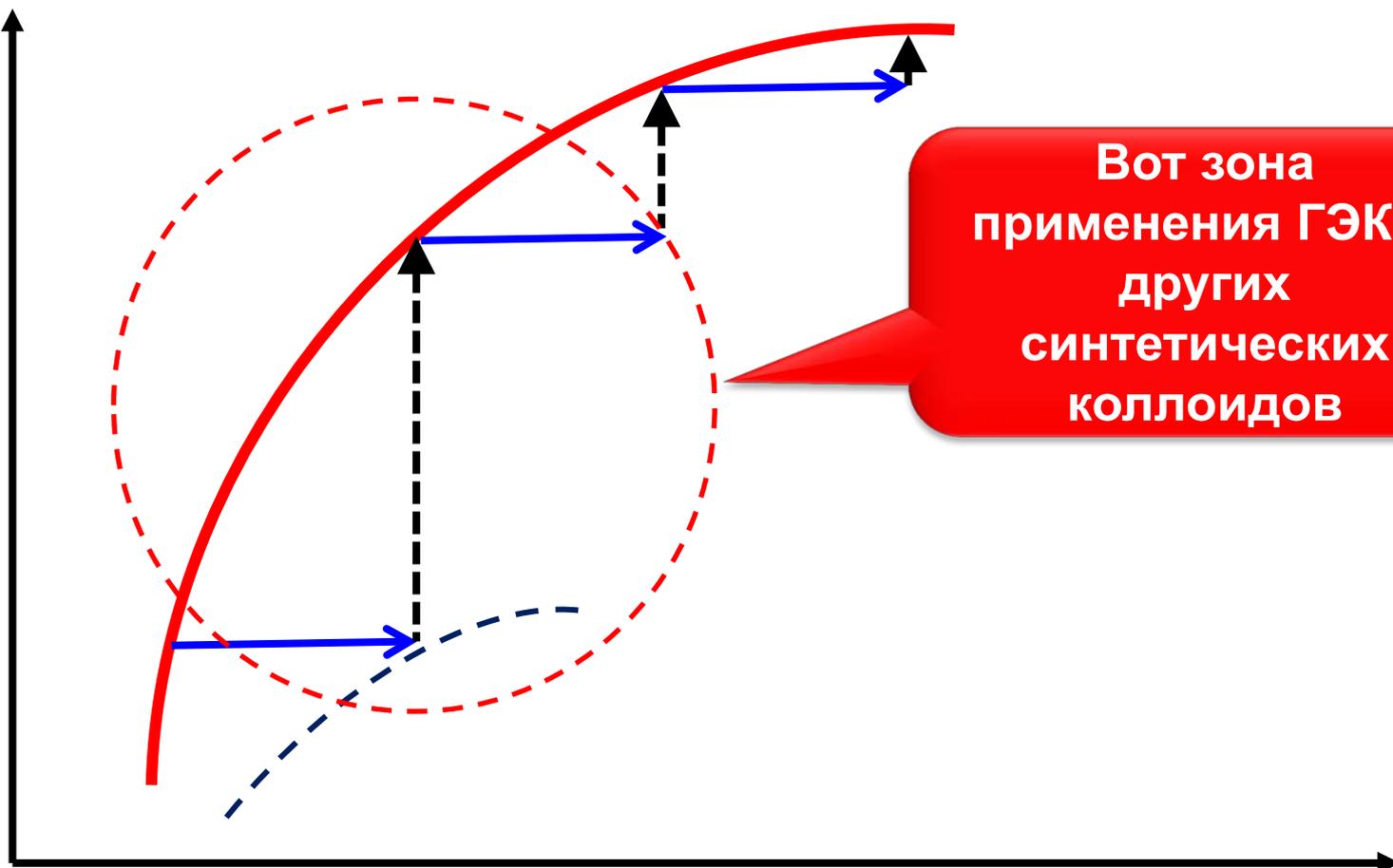
- **5% раствор** (КОД = 20 мм рт.ст., волемический эффект 130%),
- **10% раствор**, КОД = 40 мм рт.ст. волемический эффект 200% и
- **20% раствор** (КОД = 70 мм рт.ст., волемический эффект 400%).
- Продолжительность действия от 24 до 36 ч.

Показания к инфузии альбумина:

- Снижение концентрации альбумина менее **25 г/л.**
- Неэффективность коррекции гемодинамики кристаллоидами и коллоидами
- Применение при печеночной недостаточности в аппарате МАРС (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система).



СВ



**Вот зона
применения ГЭК и
других
синтетических
коллоидов**

Преднагрузка, венозный возврат

При назначении синтетических коллоидов необходимо учитывать следующие проблемы

- Нарушения гемостаза (декстраны)
- Анафилактические реакции (декстраны)
- Влияние на почки (ГЭК, декстраны)
- Кумуляция в организме (высокомолекулярные ГЭК)
- Влияние на воспалительную реакцию
- **У беременных женщин только по абсолютным показаниям – когда риск применения ниже ожидаемой пользы**

Комбинированные препараты

Гипертонический раствор

Показатель	Гипер ХАЕС	Гемостабил	RescueFlow
Состав	6% ГЭК 200/0,5 + 7,2% NaCl	10% Декстран- 40 + 7,5% NaCl	6% декстран 70 + 7,5% NaCl
Осмолярность, мосм/л	2464	2567	2567
КОД, мм рт.ст.	28	90	70
Волемический эффект, %	400	400	400
Продолжительность волемического эффекта, мин	30-60	30-60	30-60
Максимальная доза, мл/кг в сутки	4 мл/кг -250 мл однократно	250 мл однократно	250 мл однократно

Вводится однократно

Характеристика некоторых кристаллоидов

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмоля- рность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстиц. жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Лечение СГЯ

- **Обезболивание: аналгетики на основе парацетамола или опиаты (морфин, промедол, фентанил).
Нестероидные противовоспалительные аналгетики 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**
- **Энтеральное питание в объеме 500-1000 мл/сутки в зависимости от качества усвоения.**

Нутритивная поддержка

- ✦ Обеспечивает адекватное поступление энергии
- ✦ Позволяет уменьшить объем вводимой в/в жидкости или полностью отказаться от инфузии
- ✦ Улучшает лактацию
- ✦ Способствует быстрому восстановлению функции ЖКТ после операции
- ✦ Улучшает репарацию тканей
- ✦ Снижает риск развития острых язв ЖКТ
- ✦ Снижает риск инфекционных осложнений

Индивидуальные программы питания для подростков в Монреале позволили снизить частоту рождения детей с низкой массой тела в этой группе на 39% по сравнению с контролем

Hamaoui E, Hamaoui M. Nutritional assessment and support during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2003 Mar;32(1):59-121

- **У беременных женщин с недостаточным питанием ребенок программируется на развитие хронических заболеваний в течение жизни**
- **При недостаточном питании во время беременности у плода развивается "thrifty phenotype", адаптирующий его к недостатку питания. Это сохраняется и в дальнейшей жизни, а при улучшении питания провоцирует развитие таких заболеваний, как диабет 11 типа.**
- **В Гамбии взрослые, которые были рождены в голодный сезон имели в 11 раз большую вероятность ($P < 0.00009$), умереть преждевременно от инфекционных болезней, чем рожденные в сезон урожая.**

Prentice A. M. Goldberg G. R. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences American Journal of Clinical Nutrition, 2000 Vol. 71, No. 5, 1226S-1232s,

STUDY PROTOCOL

Open Access

A randomised controlled trial of a preconceptional dietary intervention in women undergoing IVF treatment (PREPARE trial)

Alexandra J Kermack^{1,2,3*}, Philip C Calder^{1,3}, Francesca D Houghton¹, Keith M Godfrey^{1,3,4} and Nicholas S Macklon^{1,2,3}

Abstract

Background: In vitro fertilisation (IVF) treatment provides an opportunity to study early developmental responses to periconceptional dietary interventions. Retrospective studies have suggested links between preconception diet and fertility, and more recently, a "Mediterranean" diet has been reported to increase pregnancy rates by up to 40%. In addition, a prospective study examining increased intake of omega-3 polyunsaturated fats demonstrated a quickened rate of embryo development after IVF. However, up to now, few prospective randomised controlled trials have investigated the impact of periconceptional dietary interventions on fertility outcomes.

Methods and design: The study is a randomised controlled trial of a dietary intervention consisting of olive oil for cooking, an olive oil based spread, and a daily supplement drink enriched with Vitamin D (10 microgram daily) and marine omega-3 fatty acids (2 g daily) for 6 weeks preconception versus a control diet of sunflower seed oil for cooking, a sunflower oil based spread, and a daily supplement drink without added Vitamin D or marine omega-3 fatty acids. Couples undergoing IVF will be randomised to either the intervention or control group (55 in each arm). The primary endpoint is embryo developmental competency in vitro, measured by validated morphokinetic markers. Secondary outcomes will include the effect of the dietary intervention on the nutritional content of the intrauterine environment.

Discussion: This approach will enable rigorous examination of the impact of the dietary intervention on early embryo development, together with the influence of the peri-implantation intra-uterine nutritional environment.

Trial registration: ISRCTN50956936

Dattilo et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, **12**:71
<http://www.rbej.com/content/12/1/71>



RESEARCH

Open Access

The importance of the one carbon cycle nutritional support in human male fertility: a preliminary clinical report

Maurizio Dattilo^{1*}, Dominique Cornet², Edouard Amar³, Marc Cohen⁴ and Yves Menezo⁵

Abstract

Background: Sperm chromatin structure is often impaired; mainly due to oxidative damage. Antioxidant treatments do not consistently produce fertility improvements and, when given at high doses, they might block essential oxidative processes such as chromatin compaction. This study was intended to assess the effect on male sub-fertility of a pure one carbon cycle nutritional support without strong antioxidants.

Methods: Male partners of couples resistant to at least 2 assisted reproductive technology (ART) attempts, with no evidence of organic causes of infertility and with either DNA fragmentation index (DFI) measured by Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) or nuclear decondensation index (SDI) measured by aniline blue staining exceeding 20%, were invited to take part in a trial of a nutritional support in preparation for a further ART attempt. The treatment consisted of a combination of B vitamins, zinc, a proprietary opuntia fig extract and small amounts of N-acetyl-cysteine and Vitamin E (Condensyl™), all effectors of the one carbon cycle.

Results: 84 patients were enrolled, they took 1 or 2 Condensyl™ tablets per day for 2 to 12 months. Positive response rates were 64.3% for SDI, 71.4% for DFI and 47.6% for both SDI and DFI. Eighteen couples (21%) experienced a spontaneous pregnancy before the planned ART cycle, all ended with a live birth. The remaining 66 couples underwent a new ART attempt (4 IUI; 18 IVF; 44 ICSI) resulting in 22 further clinical pregnancies and 15 live births. The clinical pregnancy rate (CPR) and the live birth rate (LBR) were 47.6% and 39.3% respectively. The full responders, i.e. the 40 patients achieving an improvement of both SDI and DFI, reported a CPR of 70% and a LBR of 57.5% ($p < 0.001$).

Conclusions: Nutritional support of the one carbon cycle without strong antioxidants improves both the SDI and the DFI in ART resistant male partners and results in high pregnancy rates suggesting a positive effect on their fertility potential.

Keywords: One carbon cycle, Methylation, Homocysteine, Sperm fertilizing ability, Oxidative damage



Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):611-7

**Беременность после ЭКО по сравнению с обычной
– риск ВТЭО увеличен в 3,0 раза (95% ДИ 2.1-4.3)**



Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. Thromb Res. 2013 Jan;131 Suppl 1:S1-3.

**Синдром гиперстимуляции яичников
увеличивает риск венозного тромбоза в 100 раз!**

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023