

# ТЕЖЪК ОВАРИАЛЕН ХИПЕРСТИМУЛАЦИОНЕН СИНДРОМ С ПЛЕВРАЛЕН И ПЕРИКАРДЕН ИЗЛИВ

Георги Тодоров

*Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение,  
Медицински университет – Варна*

## SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME WITH PLEURAL AND PERICARDIAL EFFUSION

Georgi Todorov

*Department of Diagnostic Imaging, Interventional Radiology and Radiotherapy,  
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

С нарастване на броя на двойките, които са подложени на лечение за безплодие с помощта на асистирана репродуктивна технология, е важно да сме наясно с рисковете, като един от най-сериозните е хиперстимулационният синдром. Хиперстимулационният синдром на яйчниците (ОХС) е ятрогенно състояние в резултат на употребата на екзогенни гонадотропини за индуциране производството на множество зрели яйцеклетки. Въпреки че възникването на това състояние е рядко, то може да бъде потенциално животозастрашаващо в най-тежките му форми. Синдромът се характеризира с увеличена капилярна пропускливост и задържане на течности в третото пространство, гадене, повръщане, подуване на корема, болки в корема, тахикардия, тахипнея и задух. Масивната екстравакуларна ексудация води до интраваскуларна хиповолемия с развитие на отоци, асцит, плеврален и перикарден излив, хиповолемичен шок, олигурия и електролитен дисбаланс. Предизвиканата хемоконцентрация води до хиперкоагулация и крие риск от животозастрашаващо тромбоемболизационно състояние. Представяме случай на жена, постъпила в спешен кабинет със задух и припадък, с установени асцит, плеврални изливи и перикарден излив и впоследствие диагностицирана с тежък овариален хиперстимулационен синдром и приведена в интензивно отделение. Ранното разпознаване, диагностициране и лечение на синдрома намалява риска за

### ABSTRACT

As the number of couples receiving infertility treatment using assisted reproductive technology increases, it is important to be aware of the risks, one of the most serious being the hyperstimulation syndrome. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) is an iatrogenic condition resulting from the use of exogenous gonadotropins to induce the production of multiple eggs. Although the occurrence of this disorder is rare, it can be potentially life-threatening in its most severe forms. It is characterized by increased capillary permeability and fluid retention in the third space, nausea, vomiting, bloating, abdominal pain, tachycardia, tachypnea, and shortness of breath. Massive extravascular exudation leads to intravascular hypovolemia with the development of edema, ascites, pleural and pericardial effusion, hypovolemic shock, oliguria and electrolyte imbalance. Induced hemoconcentration leads to hypercoagulation and carries a risk of life-threatening thrombosis. We present a case of a woman admitted to an emergency room with shortness of breath and fainting, ascites, pleural effusions and pericardial effusion and subsequently diagnosed with severe ovarian hyperstimulation syndrome and taken to the intensive care unit. Early recognition, diagnosis and treatment of the syndrome reduces the risk of developing complications. This condition is life-threatening and patients need hospital treatment. The purpose of this publication is to raise awareness of this rare clinical condition.

**Keywords:** emergency, ovarian hyperstimulation syndrome, ascites, pleural and pericardial effusion

развитие на усложнения. Това състояние е животозастрашаващо и пациентите се нуждаят от болнично лечение. Целта на тази публикация е да се повиши информираността за това рядко клинично състояние.

**Ключови думи:** спешно състояние, овариален хиперстимулационен синдром, асцит, плеврален и перикарден излив

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните 20 години нивата на безплодие са останали приблизително еднакви, но приложението на асистирана репродуктивна технология (АРТ) се увеличава. За периода от 1996 г. до 2010 г. броят на извършените цикли на АРТ се удвоява, а броят на бебетата, родени в резултат на това, се утроява. Въпреки че използването на АРТ се счита за безопасно, жените са изложени на риск от развитие на овариален хиперстимулационен синдром (ОХС), важно усложнение със значителна заболеваемост и смъртност. Тъй като няма точна дефиниция за това усложнение, общият брой случаи на ОХС е трудно да се определи (1). За първи път този синдром е описан през 1943 г., като първите фатални случаи са докладвани през 1951 г. (2).

Хиперстимулационният синдром на яйчниците е най-сериозното усложнение на контролираната хиперстимулация на яйчниците. ОХС е кистозно уголемяване на яйчниците и изместване на течността от интраваскуларното пространство към третото пространство поради повишена пропускливост на капилярите. Появата му зависи от прилагането на човешки хорион гонадотропин (hCG) след увеличен отговор на яйчниците при стимулация с гонадотропин. Синдромът е сравнително често срещан при до 5% от жените, преминали ин витро оплождане (IVF) или инсеминация (3).

Без прилагане на hCG, ОХС се случва изключително рядко. Въздействието му върху общото здравословно състояние на пациента може да бъде вредно и дори да доведе до летален изход. Честотата на умерения ОХС се изчислява между 3% и 6%, докато тежката форма може да се прояви в 0.1%-3% от всички цикли. ОХС е разпознат в две форми: ранната форма на ОХС – в рамките на няколко дни след овулацията, предизвикана от инжектиране на hCG и късната форма до 10

дни след прилагане на hCG, който е свързан главно със секрецията на плацентарен hCG (4,5).

ОХС е самоограничаващо се усложнение, което обикновено отшумява спонтанно в рамките на няколко дни, но може да продължи и по-дълго, особено в случаите на реализиране на бременност. Синдромът има широк спектър от клинични прояви – от леки симптоми, изискващи само внимателно наблюдение, до тежки прояви, изискващи хоспитализация и интензивни грижи. Клиничната картина на ОХС може да бъде класифицирана в три форми: при лека форма на ОХС – яйчниците са уголемени, докато при умерени форми има допълнително натрупване на асцит с лек коремен дискомфорт. Тежката му форма в ~0,5% от случаите на стимулиране се характеризира с хемоконцентрация, тромбоза, олигурия, плеврален излив, рядко перикарден излив и респираторен дистрес синдром (3,6). Това може да доведе до животозастрашаващи усложнения, включително тромбоемболични събития (БТЕ, инсулт) и дори смърт. ОХС рядко се описва при небременни жени с първичен хипотиреоидизъм и аденом на хипофизата. От друга страна, спонтанно възникване на ОХС се съобщава в случаи на многоплодна бременност или моларна бременност поради прекалено високи серумни нива на човешки хорион гонадотропин (hCG) (7).

## РИСКОВИ ФАКТОРИ

Факторите, свързани с повишен риск от ОХС, включват: млада възраст (под 30 години), ниско телесно тегло, синдром на поликистозни яйчници или висок брой антрални фоликули, повишени или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол по време на яйчниковата стимулация, история на повишен отговор на гонадотропини, голям брой малки фоликули (8–12 mm) по време на яйчниковата стимулация, използване на hCG вместо прогестерон за поддръжка на лутеална фаза след IVF, голям брой извлечени

яйцеклетки, ранна бременност, високи базални концентрации на антимюлерен хормон (АМН) и предишни епизоди на ОХС. И накрая, етническата принадлежност също играе роля, тъй като се съобщава, че афроамериканските жени, подложени на IVF, са изложени на по-голям риск от развитие на ОХС. Някои автори разделят тези рискови фактори на две групи – първични и вторични рискови фактори (8,9).

Мониторингът чрез ехография за контрол на отговора на яйчниците при прилагането на гонадотропините и изследването на серумните нива на естрадиол се считат за златен стандарт при прогнозиране на пациенти с риск от ОХС. Подкрепата на лутеалната фаза с hCG трябва да се избягва при рискови жени, прилагането на прогестерон, а не на hCG, за поддръжка на лутеална фаза, може допълнително да намали опасността от ОХС. Съобщава се, че профилактичната инфузия на албумин намалява честотата на ранните ОХС (10).

#### **Патофизиология**

Патофизиологията на ОХС е неизвестна, но процесът е свързан с повишена съдова пропускливост около зоната на яйчниците (4). Хормоните  $\beta$ -hCG, естрадиол, пролактин, хистамин и простагландини отговарят за създаването на ОХС, като е доказано, че вазоактивните вещества като интерлевкини, фактор на тумор некроза (TNF)- $\alpha$ , ендотелин-1 и съдов ендотелен растежен фактор, секретирани от яйчниците, също участват в повишаване на съдовата пропускливост (11,12). Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) е отговорен за повишаване на съдовата пропускливост и нивата му корелират с тежестта на ОХС (6).

#### **Класификации на ОХС**

Първата класификация на ОХС е представена през 1967 г. и комбинира както лабораторни, така и клинични симптоми. През 1978 г. я реорганизируют и променят класификацията в три основни клинични категории и шест степени според тежестта на симптомите и лабораторните показатели. През 1989 г. е въведена нова класификация от три категории и пет степени, която по-късно през 1992 г. е модифицирана чрез по-нататъшно разделяне на тежката форма на две подгрупи. Най-новата класификация е модифицирана и въведена през 1999 г. (13).

Според последната класификация от 1999 г. степените на ОХС са както следва (4):

- степен 1 – коремна задръжка и дискомфорт;

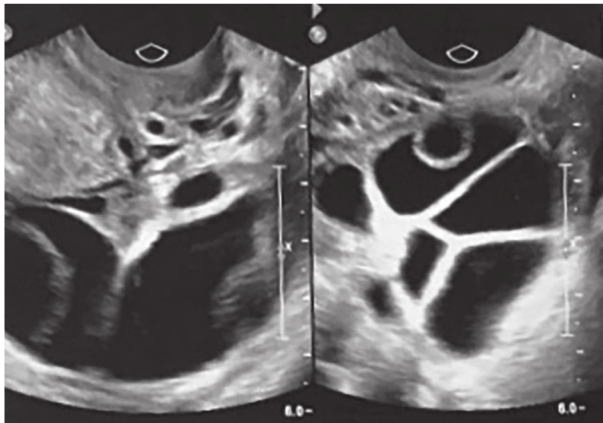
- степен 2 – е степен 1 плюс гадене, повръщане и/или диария плюс увеличаване на яйчниците от 5 до 12 см;
- степен 3 – характеристики на лекия ОХС плюс ултрасонографски данни за асцит;
- степен 4 – характеристики на умерен ОХС плюс клинични данни за асцит и/или хидроторакс и затруднения с дишането;
- степен 5 – всичко по-горе плюс промяна в обема на кръвта, повишен вискозитет на кръвта поради хемоконцентрация, нарушения в коагулацията и намалена бъбречна перфузия и функция.

#### **ПОВЕДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

Трябва да се наблюдават симптоматични пациенти за установяване на диагноза и оценка на тежестта на ОХС. Диагностично объркване може да възникне между ОХС и други причини за коремна болка и раздуване. Трябва да се има предвид, че неусложненият ОХС рядко се свързва със силна болка. Наличието на значителна болка може да е причинено от съществуваща тазова инфекция, торзия на яйчниците и извънматочна бременност (11). Подходът за лечение и клинично поведение на ОХС е многостранен и индивидуализиран въз основа на тежестта и прогресирането на заболяването. След поставянето на диагнозата ОХС трябва да се определи тежестта на заболяването. Амбулаторното лечение се препоръчва за жени с по-леки форми на ОХС. Елементите на амбулаторното проследяване включват ежедневен баланс на течностите, ежедневно претегляне, измерване на коремна обиколка, кръвни изследвания и ултразвуков преглед на всеки 48–72 часа. Амбулаторната парацентеза трябва да се обмисли, за да се предотврати прогресирането на болестта на ОХС за всеки отделен случай. Критериите за хоспитализация поради ОХС са наличие на хемоконцентрация или някакъв признак на белодробен или хемодинамичен симптом. Стационарното лечение на ОХС включва: поддържане на диурезата, ограничение на приема на течности, прилагане на албумин, ако е необходимо поради хипоалбуминемия, прилагане на антикоагулантни лекарства при пациенти с документирана анамнеза за тромбофилия, хиперкоагулация, тромбоемболия или некоригирана хемоконцентрация. Когато се развие критичен ОХС, пациентът трябва да бъде приет в интензивно отделение за лечение. Само в много критични случаи трябва да се има предвид прекъсването на ранна бременност (8,14).

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Докладваме случай на 28-годишна жена без предишни съпътстващи заболявания, която е била подложена на ин витро оплождане (IVF). Като част от IVF протокола ѝ е приложен гонадотропин освобождаващ хормон. След потвърждаване на наличието на множество фоликули на ултразвукови изследвания пациентката е приела човешки хорион гонадотропин (HCG) и е последвала пункция с аспирация на 12 яйцеклетки (фиг. 1).



Фиг. 1. Ехографско изследване, показващо двустранни големи яйчникови фоликули по време на острата фаза

12 дни след пункцията и 7 дни след свеж трансфер на два ембриона пациентът постъпва в спешен кабинет с оплакване за трудност при дишане, прилошаване със загуба на съзнание, подуване на корема и намалено отделяне на урина, пулс 110 удара, кръвно 90/60 mmHg, насищане с кислород – 92%. Извършено е ултразвуко-

во изследване на корем и гръдна клетка, при което се установяват: увеличени яйчници с множество кисти, умерено количество асцитна течност и десностранен плеврален излив, дотигащ до 6-о междуреброе. Поставена е диагноза ОХС на базата на лабораторни, образни и анамнестичи данни за IVF. Пациентката е приведена в интензивно отделение. В таблица №1 са представени част от резултатите от направените лабораторни изследвания за период от 8 дни.

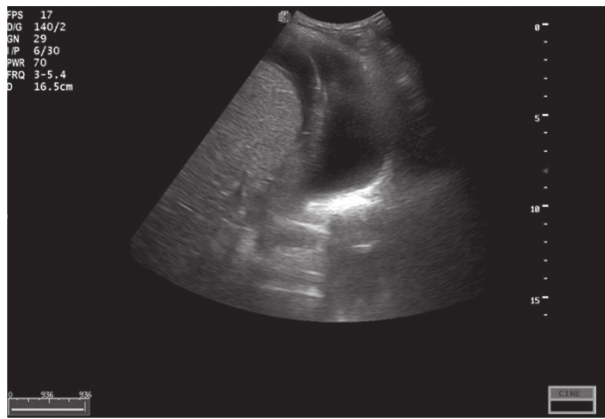
От лабораторните изследвания е установена хемоконцентрация. Извършена е доплерова сонография на долни крайници – без данни за венозна тромбоза. Ежедневно на пациента се прави ехография на корем и гръден кош. На 3-тия ден от приема в интензивното отделение се установява значително увеличаване на асцитната течност, увеличаване на десностранния плеврален излив до 3-то междуреброе и умерен левостранен плеврален излив (фиг. 2 и фиг. 3). На четвъртия ден от приема на пациента поради засилване на симптомите на задух и намаленото насищане с кислород – до 87%, е извършена трансторакалната ехокардиография и е установено наличие на перикарден излив с дебелина на слоя пред десните сърдечни кухини 10 мм, без наличие на сърдечна тампонада.

На същия ден е наложен гръден дренаж на дясна плеврална кухина, а на 7-ия ден от престоя е поставен левостранен плеврален дренаж. На 8-ия ден бяха премахнати плевралните дренажи. Асцитната течност самостоятелно постепенно намалела, а перикардният излив се резорбира.

По време на цялото болнично пролежаване се провежда инфузионна терапия с физиологичен

Табл. 1. Част от лабораторни показатели за престоя в интензивно отделение

| Дни в интензивно отделение | Левкоцити<br>Реф. стойности<br>4.0-10.0 | Общ белтък<br>Реф. стойности<br>57-82 | Албумин<br>Реф. стойности<br>32-48 | Д-димер<br>Реф. стойности<br>0-0.232 | Хематокрит<br>Реф. стойности<br>0.37-0.47 | CRP<br>Реф. стойности<br>5.0 | Тромбоцити<br>Реф. стойности<br>140-440 |
|----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| 1                          | 26.39                                   | 75.9                                  | 47.0                               | 1.74                                 | 0.501                                     | 24.39                        | 527                                     |
| 2                          | 19.20                                   | 57.0                                  | 32.0                               | 1.69                                 | 0.381                                     | 15.19                        | 389                                     |
| 3                          | 19.31                                   | 58.3                                  | 36.0                               | 1.06                                 | 0.353                                     | 19.04                        | 355                                     |
| 4                          | 16.79                                   | 55.0                                  | 31.0                               | 1.05                                 | 0.348                                     | 15.08                        | 345                                     |
| 5                          | 12.80                                   | 57.0                                  | 31.0                               | 0.83                                 | 0.348                                     | 13.27                        | 345                                     |
| 6                          | 13.44                                   | 60.0                                  | 31.0                               | 1.00                                 | 0.351                                     | 11.39                        | 339                                     |
| 7                          | 13.52                                   | 64.0                                  | 35.0                               | 1.38                                 | 0.329                                     | 15.48                        | 363                                     |
| 8                          | 15.20                                   | 62.0                                  | 33.0                               | 1.35                                 | 0.332                                     | 11.90                        | 278                                     |



Фиг. 2. Десностраничен плеврален излив в деня на приемане



Фиг. 3. Левостраничен плеврален излив, установен в интензивното отделение, с видим асцит

серум, глюкоза 5%, профилактично лечение широкоспектърни антибиотици, албумин и нискомолекулярен хепарин. След 14 дни след приема пациентът е изписан в стабилно състояние. Назначен за домашно лечение е нискомолекулярен хепарин и аспирин от 0.75 мг.

### ДИСКУСИЯ

Съвременното прилагане на АРТ се увеличава, като ОХС остава едно от най-честите усложнения, възникващи в до 30% от IVF цикли. ОХС е самоограничаващо се състояние и отшумява самостоятелно, но вероятно ще продължи по-дълго, ако се реализира бременност. Тежестта на ОХС корелира с нивата на HCG. Синдромът обикновено е усложнение на АРТ с екзогенни гонадотропини, но са съобщени случаи с естествено начало на ОХС. Точната етиопатогенеза не е напълно изяснена, но има известни рискови фактори, за които е известно, че предразполагат към развитието на ОХС. Разпознаването на рисковите фактори и индивидуализирането на начина на поведение са ключовите фактори за предотвратяване на този синдром (10).

Вливания на електролити и албумин, извършването на парацентеза и торакоцентезата се прилагат за лечения на тежки ОХС. Напредък в превенцията и лечението значително са намалили честотата на ОХС. Проявите на синдрома могат да бъдат категоризирани като леки, умерени и тежки въз основа на направени клинични, лабораторни и образни изследвания. ОХС може да бъде усложнена от съпътстваща инфекция, тромбоемболия, синдром на остър респираторен дистрес и тежък шок (9).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От самото начало на лечението нашият пациент, който имаше тежка диспнея и нарушени кръвни газове, беше протектиран от белодробна емболия, като бе назначен нискомолекулярен хепарин. Поставянето на плеврални дренажи е безопасен и ефикасен метод за лечение на хидроторакс и колапс на белите дробове в случаи на ОХС и може да се повтаря толкова често, колкото е необходимо. Не се наложи извършването на парацентеза и перикардиоцентеза в нашия клиничен случай. Ако ОХС се развие в рамките на изпълнението на IVF протокола – може да се отложи трансферът на ембриони, тъй като хормоналното състояние при бременност може да удължи времето за възстановяване или да доведе до по-тежко протичане. При пациентите с ОХС трябва да се прилага мултидисциплинарно лечение, тъй като, ако не се лекува, синдромът може да доведе до сериозни здравословни усложнения и дори до смърт.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Douglas Timmons, Tim Montrieff, Alex Koyfman, Brit Long. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. American Journal of Emergency Medicine 37 (2019) 1577–1584
2. Moushumi Lodh .Jheelam Mukhopadhyay .Vikas Sharma. A Case of Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Ind J Clin Biochem (July-Sept 2014) 29(3):386–389
3. Recep Yildizhan , Ertan Adali, Ali Kolusari, Mertihan Kurdoglu, Cagdas Ozgokce and Fulya Adali. Ovarian Hyperstimulation Syndrome with pleural effusion: a case report. Cases Journal 2008, 1:323

4. Pratap Kumar, Sameer Farouk Sait, Alok Sharma, and Mukesh Kumar. Ovarian hyperstimulation syndrome. J Hum Reprod Sci. 2011 May-Aug; 4(2): 70–75.
5. Shee-Uan Chen, Chin-Der Chen, Yu-Shih Yang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OXC): New Strategies of Prevention and Treatment. Elsevier. J Formos Med Assoc. 2008. Vol 107 .No 7. 509-512
6. Cohen E, Lanzer J L, Mittal P (May 22, 2019) A Comparison of the Clinical Presentation of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a Partial Molar Pregnancy Case Versus a Fertility Treatment Case. Cureus 11(5): e4718. doi:10.7759/cureus.4718
7. Rastin Z, Ghomian N, KhademRezaiyan M. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with normal singleton fetus: A case report. Iranian J Nursing Midwifery Res 2019;24:310-2.
8. P. Humaidan, S.M. Nelson, P. Devroey, C.C. Coddington, L.B. Schwartz, K. Gordon, J.L. Frattarelli, B.C. Tarlatzis, H.M. Fatemi, P. Lutjen, and B.J. Stegmann. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. Human Reproduction, Vol.31, No.9 pp. 1997–2004, 2016
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.021
10. Talawar P, Rewari V, Sinha R, Trikha A. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: Intensive care management of two cases. J Obstet Anaesth Crit Care 2011;1:92-5.
11. Prakash A, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome. The Obstetrician & Gynaecologist 2013;15:31–5.
12. Demirel E, Turhan U, Ekmekci E, Subasioglu A, Kelekci S (2016) Severe Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome With Cervical Insufficiency: A Case Report. JFIV Reprod Med Genet 4: 181. doi:10.4172/2375-4508.1000181
13. M. A. Aboulghar and R. T. Mansour. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Human Reproduction Update, Vol.9, No.3 pp. 275±289, 2003
14. J. W. GICHUHI, S.W. WANYOIKE and S. NDEGWA. OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME (OXC): CASE REPORT. East African Medical Journal Vol. 92 No. 1 January 2015. 39-42

**Адрес за кореспонденция:**

д-р Георги Тодоров, д.м.  
 Клиника по образна диагностика,  
 интервенционална рентгенология и лечение  
 УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна  
 Медицински университет – Варна  
 бул. „Хр. Смирненски“ 1  
 Варна 9010  
 e-mail: georgitodorovv@abv.bg