

Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании

Менеджмент синдрома гиперстимуляции яичников

Руководство № 5 (Февраль 2016 г. Пересмотр третьего руководства 2006 г.).

Печатается с сокращениями. Адаптировано – С.А. Шурняк

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

Д Необходимо сохранять настороженность в связи с возможностью возникновения СГЯ у всех пациенток, проходящих лечение по поводу бесплодия. Все пациентки, проходящие лечение в программах ВРТ, должны быть проконсультированы относительно этой патологии. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

Известно, что частота СГЯ варьирует между различными видами лечения бесплодия, методы, включающие стимуляцию яичников, ассоциированы с более высоким риском возникновения данной патологии. В обычных циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) СГЯ легкой степени тяжести наблюдается приблизительно в одной трети циклов, в то время как частота средней или тяжелой форм СГЯ варьирует от 3,1% до 8% [9]. В 14-м Европейском докладе по мониторингу ЭКО [10], где приведен анализ данных из 25 европейских стран, показано, что в 2010 г. частота госпитализации в связи с СГЯ составляла 0,3%. Данные из США показали, что СГЯ является частым осложнением ЭКО, а частота умеренной или тяжелой формы СГЯ в 2011 г. составляла 1,1% [11]. При индукции овуляции с использованием кломифена или монофолликулярной индукции овуляции гонадотропинами СГЯ наблюдается редко, однако данных по этому вопросу недостаточно. СГЯ также может возникать спонтанно в связи с беременностью [12].

Уровень доказательств 2+

Некоторые данные анамнеза и характеристики цикла могут свидетельствовать о повышенном риске развития СГЯ: женщины с СГЯ в анамнезе, синдромом поликистозных яичников, большим количеством антральных фолликулов или высоким уровнем антимюллерова гормона (АМГ) имеют повышенный риск возникновения СГЯ. Данные мета-анализа [13] также показывают снижение риска СГЯ в циклах ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по сравнению с циклами с агонистами ГнРГ для контролируемой гиперстимуляции яичников. Тем не менее, несмотря на все профилактические меры и клиническую настороженность, СГЯ может возникнуть у пациентов группы «высокого риска». Результаты лечения бесплодия, а именно – наличие беременности, также влияет на частоту заболеваемости, которая выше в циклах, где достигнуто наступление беременности, и еще выше в циклах, которые приводят к многоплодной беременности, что подчеркивает важную роль эндогенного ХГ.

Диагностика СГЯ

Д Клиницисты должны быть осведомлены о симптомах и признаках СГЯ, поскольку диагноз основывается на клинических критериях.

Д У пациенток с сильной болью в животе или гипертермией должны быть проведены дополнительные обследования для исключения других причин возникновения симптомов. В таких случаях к ведению пациентки долж-

ны быть привлечены врачи, имеющие опыт в менеджменте СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

Диагноз СГЯ устанавливается на основании клинических данных (таблицы 1 и 2). Типичные симптомы представлены вздутием живота и дискомфортом, которые возникают после инъекции триггера овуляции. В анамнезе у пациенток может наблюдаться чрезмерная реакция яичников на стимуляцию, однако отсутствие такой истории не исключает диагноз СГЯ. Время возникновения симптомов после инъекции триггера делит пациенток на две группы: ранний и поздний СГЯ. «Ранний» СГЯ обычно возникает в течение 7 дней после инъекции ХГЧ и связан с чрезмерным ответом яичников. «Поздний» СГЯ возникает на 10-й день или позже после инъекции ХГЧ и, как правило, является результатом действия эндогенного ХГЧ. История предыдущих стимуляций у таких пациенток может быть ничем не примечательной. Поздний СГЯ имеет тенденцию к более длительному и тяжелому течению, чем ранняя форма [14].

Симптомы СГЯ не являются специфическими, и нет никаких патогномонических диагностических тестов для данного состояния. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность, чтобы исключить другие серьезные заболевания, которые могут проявляться аналогичными симптомами, однако требуют другого лечения. Требуется тщательная оценка опытным специалистом наряду с общим анализом крови, электролитным составом и осмоларностью сыворотки крови, УЗИ органов малого таза и в отдельных случаях визуализации брюшной полости. Сочетание повышенного гематокрита со снижением осмоларности сыворотки и уменьшением количества натрия свидетельствует о СГЯ [7]. Следует помнить, что СГЯ сам по себе обычно не ассоциируется с сильной болью, гипертермией или перитонеальными симптомами. Наличие этих симптомов должно приводить к тщательному клиническому наблюдению и исследованию для проведения дифференциальной диагностики. Важно проводить дифференциальную диагностику с инфекциями органов малого таза, тазовыми абсцессами, острым аппендицитом, перекрутом или разрывом кист яичников, перфорациями кишечника [15] и внематочной беременностью. СГЯ не должен рассматриваться как «диагноз по умолчанию» для женщин с болью в животе во время лечения бесплодия.

Оценка тяжести и отчетность о неблагоприятных исходах

Д Тяжесть СГЯ должна классифицироваться в соответствии со стандартизированной схемой классификации (таблица 3).

Как следует сообщать о случаях СГЯ?

Уровень доказательств 4

Лицензированные центры должны сообщать о случаях тяжелого или критического СГЯ среди своих пациентов соответственно правилам Комитета Великобритании по оплодотворению и эмбриологии человека (HFEA)

Таблица 1

Анамнез и симптомы пациенток с подозрением на СГЯ

Анамнез
Время появления симптомов относительно введения триггера
Медикаменты, использовавшиеся как триггер (ХГЧ или агонист ГнРГ)
Количество фолликулов на финальном сканировании
Количество забранных яйцеклеток
Куда были перенесены эмбрионы и сколько?
Синдром поликистозных яичников в анамнезе
Симптомы
Вздутие живота
Абдоминальный дискомфорт / боль, потребность в обезболивании
Тошнота и рвота
Одышка, неспособность лежать или говорить полными предложениями
Снижение диуреза
Отеки ног
Отек вульвы
Ассоциированные сопутствующие заболевания, такие, как тромбоз

(Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Больницы, в которых проводится лечение пациенток с СГЯ, должны информировать лицензированные центры, где проводилось лечение бесплодия с целью содействия клинической преемственности и выполнения своих юридических обязательств (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Организация ухода

D Репродуктивные клиники должны предоставлять устную и письменную информацию, касающуюся СГЯ, всем женщинам, проходящим лечение бесплодия, в том числе 24-часовой контактный номер телефона.

Все подразделения, где могут находиться женщины с подозрением на СГЯ, должны создать согласованный локальный протокол для оценки и менеджмента таких пациентов и гарантировать, что они будут иметь доступ к врачам соответствующей квалификации, имеющих опыт в лечении этого заболевания. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства).

Лицензированные центры, которые обеспечивают лечение бесплодия, должны обеспечить тесную связь и координацию с подразделениями, куда могут обратиться их пациенты. [Новый 2016] (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Курация пациенток с СГЯ, возникшим в результате лечения бесплодия, в Великобритании проводится в специализированных отделениях, имеющих лицензию от HFEA. Во многих случаях такие лечебные отделения находятся на некотором расстоянии от urgentной гинекологии или отделений неотложной помощи, куда пациентки могут обращаться с симптомами СГЯ в первую очередь. В результате в некоторых ситуациях клинический

Таблица 2

Осмотр и обследование женщин с подозрением на СГЯ

Осмотр
Общий осмотр: оценка обезвоживания, отеков (ног, вульвы и сакральной области); частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, масса тела
Живот: оценка асцита, пальпация, перитонеальные симптомы; измерение окружности
Дыхательная система: оценка для плеврального выпота, пневмония, отек легких
Исследования
Полный анализ крови
Гематокрит (гемоконцентрация)
С-реактивный белок (тяжесть)
Мочевина и электролиты (гипонатриемия и гиперкалиемия)
Осмолярность сыворотки (гипоосмолярность)
Печеночные пробы (повышенный уровень ферментов и снижение альбумина)
Коагулограмма (повышение фибриногена и снижение антитромбина)
ХГЧ (для определения результатов цикла лечения) при необходимости
УЗИ: размер яичников, органы малого таза и брюшной полости, определение свободной жидкости. Допплерография яичников при подозрении на перекрут
Другие тесты, которые могут быть показаны
Газы артериальной крови
D-димер
Электрокардиограмма (ЭКГ) / эхокардиография
Рентгенограмма грудной клетки
Компьютеризированное исследование функции легких

Таблица 3

Предлагаемая RCOG классификация тяжести СГЯ

Категория	Характеристика
Легкий СГЯ	Вздутие живота Умеренная боль в животе Размер яичника обычно <8 см
Средний СГЯ	Умеренная боль в животе Тошнота ± рвота Ультразвуковые признаки асцита Размер яичника обычно 8-12 см
Тяжелый СГЯ	Клинический асцит (± гидроторакс) Олигурия (<300 мл/сут или <30 мл/ч) Гематокрит > 0,45 Гипонатриемия (натрий <135 ммоль/л) Гипоосмолярность (осмолярность <282 мОсм/кг) Гиперкалиемия (калий > 5 ммоль/л) Гипопротеинемия (сывороточный альбумин < 35 г/л) Размер яичника обычно > 12 см
Критический СГЯ	Напряженный асцит / большой гидроторакс Гематокрит > 0,55 Количество лейкоцитов > 25 000/мл Олигурия / анурия Тромбозомбоз Острый респираторный дистресс-синдром

уход за пациентками с СГЯ осложняется нехваткой опыта по ведению данной патологии.

Уровень доказательств 4

Пациентки должны помнить о необходимости сообщать врачам, что они проходят лечение бесплодия, даже если они поступают с другими симптомами, такими, как головная боль или нарушение зрения.

Больницы неотложной помощи должны разработать основанные на фактических данных местные протоколы по диагностике и лечению пациенток с подозрением на СГЯ. Необходимо обеспечить консультирование данной категории пациенток врачами, имеющими опыт в менеджменте СГЯ, с последующей передачей пациенток под их попечение при верификации диагноза.

Лицензированные центры должны согласовывать свои протоколы с отделениями неотложной помощи для обеспечения непрерывности ухода за пациентками с СГЯ. Больницы неотложной помощи и концепция поддержки центров репродуктологии должны гарантировать возможность оказания круглосуточной квалифицированной медицинской помощи для данных пациенток.

Первоначальная оценка

- D** Пациенток с симптомами, свидетельствующими о СГЯ, следует консультировать при личной встрече, если есть какие-либо сомнения по поводу диагноза или если тяжесть заболевания вероятно будет выше, чем легкая. [Новый 2016] **D**

Уровень доказательств 3

[Целью первоначальной оценки является установление диагноза (см. раздел 5) и степени серьезности СГЯ (см. раздел 6). Состояние пациенток с симптомами СГЯ в первую очередь может быть оценено по телефону. Это важно для сотрудников, поскольку дает возможность определить, каким пациенткам потребуются очная консультация. Необходимо обращать особое внимание на данные анамнеза, которые указаны в таблице 1. Также важно выяснить характер болевых ощущений, наличие одышки, характер диуреза. Так как эти симптомы могут указывать на тяжелый СГЯ или возникновение специфических осложнений данного заболевания [21, 22, 28]. Очное консультирование позволяет провести клинический осмотр и исследование с целью уточнения диагноза и тяжести состояния пациентки (таблица 2).]

Амбулаторное ведение пациенток с СГЯ

- D** Амбулаторное ведение допустимо для случаев СГЯ легкой и средней тяжести и отдельных случаев тяжелого СГЯ.
- D** Какая стратегия менеджмента является оптимальной в амбулаторных условиях для пациенток с СГЯ?
- D** Женщины с СГЯ при их амбулаторном ведении должны быть надлежащим образом проконсультированы в отношении потребления жидкости и контроля диуреза. Кроме того, им должны быть предоставлены контактные данные для круглосуточного консультационного доступа.
- D** Использование нестероидных противовоспалительных средств следует избегать, поскольку они могут скомпрометировать функцию почек.
- D** Женщины с тяжелой формой СГЯ, наблюдающиеся в амбулаторном режиме, должны получать низкомолекулярные гепарины (НМГ) с целью профилактики тромбозов. Продолжительность лечения должна быть индивидуализирована, с учетом факторов риска и наступления или отсутствия беременности.
- D** Парацентез асцитической жидкости может проводиться при амбулаторном ведении пациенток как транс-

абдоминально, так и трансвагинально под ультразвуковым контролем.

- D** Существует недостаточно доказательств, подтверждающих эффективность применения антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или агонистов дофамина при лечении СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

[Женщины с СГЯ должны быть обеспечены устной и письменной информацией об их состоянии. В данное время нет исследований, на основе которых можно было бы разработать рекомендации относительно потребления жидкости. Тем не менее, представляется целесообразным поощрять пероральное потребление жидкости пациентками при появлении жажды [7]. Важно помнить о необходимости потребления не менее 1 литра жидкости в день. Амбулаторное ведение пациенток может осуществляться, если пациентки способны самостоятельно поддерживать баланс жидкости. Диурез менее 1000 мл или значительно превышающий 1000 мл в течение 24 ч является показанием для медицинского обследования с целью оценки тяжести заболевания.

Парацетамол и пероральные опиаты, включая кодеин, могут быть предложены пациенткам для облегчения боли. Нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) следует избегать, поскольку они могут скомпрометировать функцию почек у женщин с СГЯ [28].

Уровень доказательств 4

Женщины с тяжелой формой СГЯ подвергаются повышенному риску развития тромбозов. Хотя нет никаких исследований по этому вопросу, профилактика тромбозов должна проводиться у всех пациенток данной группы ввиду серьезного характера этого осложнения [33] (см. раздел 10.7).

Уровень доказательств 3

Ряд ретроспективных исследований серий клинических случаев описывают проведение амбулаторных парацентезов у пациенток с тяжелой формой СГЯ [30–32].

В одном наблюдательном исследовании [34] была выдвинута гипотеза, что введение антагониста ГнРГ у женщин с установленным диагнозом тяжелого раннего СГЯ может привести к более быстрому регрессу синдрома. Небольшие наблюдательные исследования [35, 36] также предполагают, что агонисты дофамина могут иметь положительную роль в лечении СГЯ. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки этих методов.]

Как должен осуществляться мониторинг за пациентками с СГЯ при амбулаторном ведении?

Женщины с СГЯ, которые наблюдаются амбулаторно, должны осматриваться в срочном порядке при развитии новых симптомов или утяжелении течения СГЯ (см. раздел 9.3). При отсутствии этих показаний осмотр проводится каждые 2–3 дня. [Новый 2016] (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

- D** Базовые лабораторные исследования следует повторить при подозрении на возрастание тяжести СГЯ. Гематокрит является полезным показателем для определения степени уменьшения внутрисосудистого объема. [Новый 2016]

Уровень доказательств 3

[Для большинства пациенток с СГЯ требуется только самонаблюдение. Целью мониторинга является выявление женщин, которые страдают СГЯ с возрастающей тяжестью. У большинства пациенток данное состояние проходит в течение 7–10 дней [37]. Если беременность

достигнута, эндогенный ХГЧ может привести к утяжелению СГЯ, в то время как при отсутствии беременности восстановление обычно завершается к моменту начала менструации.

Уровень доказательств 4

Клиницисты и пациентки должны проявлять бдительность в отношении признаков, которые свидетельствуют о возрастании тяжести СГЯ.

К ним относятся [38, 39]:

- увеличение вздутия живота и боли
- сбивчивое дыхание
- тахикардия или гипотензия
- снижение диуреза (менее 1000 мл / 24 ч) или положительный баланс жидкости (более 1000 мл / 24 ч)
- увеличение массы тела и увеличение окружности живота
- увеличение гематокрита (более 0,45).]

Стационарное лечение

D Вопрос о госпитализации следует рассматривать для женщин, которые:

- не могут достигнуть удовлетворительного контроля боли
- не способны поддерживать адекватный баланс жидкости в организме из-за тошноты
- демонстрируют признаки утяжеления СГЯ несмотря на амбулаторный контроль
- не имеют возможности проведения адекватного регулярного амбулаторного наблюдения
- имеют проявления критического СГЯ. [Новый 2016]

Уровень доказательств 4

[Среди практических врачей не существует единого мнения относительно критериев для госпитализации пациенток с СГЯ, вследствие чего не представляется возможным создание категорических критериев госпитализации. Положительные стороны госпитализации заключаются в возможности более тщательного мониторинга, простоты и доступности необходимых вмешательств и возможности междисциплинарного ведения пациенток. Это очень важно при наличии критического СГЯ, который имеет высокий риск возникновения осложнений, или уже возникших осложнениях, которые могут потребовать интенсивной терапии. Тем не менее, каждый случай следует рассматривать индивидуально со ссылкой на клинические признаки и социальные факторы. Необходимо учитывать, что потребность в пункции сама по себе не является абсолютным основанием для стационарного лечения, хотя необходимо признать, что некоторые больницы могут иметь затруднения при проведении амбулаторной пункции.]

Кто должен проводить лечение пациенток с СГЯ?

D Пациентки с критической и тяжелой формами СГЯ, у которых наблюдается устойчивая гемоконцентрация и обезвоживание, должны курироваться с учетом междисциплинарных аспектов патологии.

D При критическом СГЯ следует незамедлительно рассмотреть вопрос о необходимости проведения интенсивной терапии.

Ведение пациентки должно осуществляться специалистами, имеющими опыт в лечении СГЯ. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Как должен проводиться мониторинг пациенток с СГЯ?

D Пациентки с диагностированным СГЯ должны осматриваться, по крайней мере, один раз в день. Более частые осмотры уместны для пациенток с критическим СГЯ, а также при возникновении осложнений.

Как следует купировать симптомы СГЯ?

D Обезболивание и противорвотные средства могут быть использованы у пациенток с СГЯ, следует избегать нестероидных противовоспалительных средств и лекарств, противопоказанных при беременности.

Что такое надлежащий контроль водно-электролитного баланса?

D Восполнение жидкости пероральным путем, руководствуясь жаждой, является наиболее физиологичным подходом к коррекции внутрисосудистого обезвоживания.

D Пациенткам, у которых наблюдается персистирующая гемоконцентрация несмотря на введение коллоидов внутривенно, может потребоваться инвазивный мониторинг, который требует участия анестезиолога.

Использование диуретиков следует избегать, поскольку они дополнительно истощают внутрисосудистый объем, однако их использование может быть рассмотрено при междисциплинарном подходе, если олигурия сохраняется несмотря на адекватную инфузионную терапию и дренирование асцита. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

Как осуществляется менеджмент асцита и других выпотов?

D Показания к парацентезу включают:

- тяжелое брюшное растяжение и боль в животе, вторичные по отношению к асциту;
- одышка и дыхательная недостаточность, вторичная по отношению к асциту и повышению внутрибрюшного давления;
- олигурия несмотря на адекватное восполнение объема жидкости, вторичная к увеличению внутрибрюшного давления, в результате чего снижается почечная перфузия.

C Парацентез следует проводить под ультразвуковым контролем, может выполняться трансабдоминально или трасвагинально.

D Внутривенное введение коллоидов следует рассматривать для пациенток, которые теряют большие объемы жидкости при парацентезе.

Как следует вести пациенток с риском тромбоза?

C Женщины с тяжелым или критическим СГЯ или госпитализированные пациентки с СГЯ должны получать профилактику НМГ.

D Продолжительность профилактики НМГ должна быть индивидуализирована в соответствии с факторами риска и результатами лечения бесплодия. [Новый 2016]

Уровень доказательств 2+

[Тяжелые формы СГЯ являются протромботическими состояниями в связи с гемоконцентрацией и вазоэндотелиальной дисфункцией. Частота случаев тромбоза, по оценкам, лежит между 0,7% и 10% случаев СГЯ. Roga и соавторы [51] сообщили о повышенном риске ВТЭ в ранние сроки беременности в отношении ВРТ и СГЯ. В обзор были включены все роды в Швеции (n=964 532) в 1999–2008 гг., из них 19 162 были беременностями вследствие ВРТ по сравнению с 935 178 природными беременностями. Частота ВТЭ в I триместре природной беременности составила 0,2 на 1000 женщин, в то время как заболеваемость в группе ВРТ без СГЯ составила 0,8 на

1000 женщин (ОР 4,8; 95% ДИ 2,7–8,7) по сравнению с 16,8 на 1000 для пациенток после ВРТ с СГЯ (ОР 99,7; 95% ДИ 61,6–161,1).

Уровень доказательств 3

В данное время нет сравнительных исследований, касающихся ценности профилактики тромбозов у женщин с тяжелой формой СГЯ. Однако частота этого осложнения и его потенциально опасный для жизни характер означают, что профилактика тромбозов должна проводиться женщинам с тяжелой формой СГЯ, а также пациенткам с факторами риска, такими, как снижение подвижности, ожирение или эпизоды тромбозов в анамнезе. Компрессионные чулки следует применять у пациенток, госпитализированных с СГЯ, для которых медикаментозная профилактика противопоказана [33].

На данный момент не существует консенсуса относительно продолжительности профилактики тромбозов у женщин с СГЯ. Несколько клинических случаев описывают тромбоземболии, возникшие через несколько недель после очевидного разрешения СГЯ, особенно в сочетании с беременностью. Большинство отсроченных тромбозов,

как сообщается, имели место в I триместре беременности. Следовательно, у женщин с тяжелой формой СГЯ, которые забеременели, продолжительность профилактики тромбозов следует рассматривать, по крайней мере, до конца I триместра [33, 52]. В целом, продолжительность профилактики тромбозов должна быть основана на рассмотрении индивидуальных факторов риска и наличия беременности. Консультация специалиста-гематолога может быть полезна для индивидуализации терапии.

Тромбозы у женщин с СГЯ часто наблюдаются в верхних участках тела с поражением артериальной системы. Поэтому врачи должны обращать особое внимание на пациенток с необычными симптомами, такими, как головокружение, потеря зрения и боль в шее. При подозрении на наличие тромбоза необходимо применение терапевтических доз антикоагулянтов до окончательного установления диагноза и визуализации тромба. Такие пациентки должны курироваться гематологами и акушерами-гинекологами совместно.]

У пациенток со средней тяжестью СГЯ следует оценивать предрасполагающие факторы риска развития

Схема оценки уровней доказательств

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующие общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или экстраполированные данные исследований, оцениваем как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцениваем как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль, или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль, или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

тромбоза и назначать либо компрессионные чулки либо НМГ при наличии показаний. (Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства)

- D** В дополнение к обычным симптомам и признакам венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациенток с СГЯ следует подозревать тромбоэмболию при появлении необычных неврологических симптомов, даже если они проявляются через несколько недель после явного улучшения картины СГЯ.

Когда есть показания к хирургическому лечению?

- D** Операция у больных с СГЯ показана только при наличии осложнений или других показаний, таких, как перекрут яичника, разрыв яичника или внематочная беременность, и должна выполняться опытным хирургом.

СГЯ и беременность

Каковы риски, связанные с беременностью и СГЯ?

- C** Клиницисты должны знать и сообщать пациенткам, что при беременности, осложненной СГЯ, может быть повышен риск преэклампсии и преждевременных родов. [Новый 2016]

Уровень доказательств 2+

[Контролируемые исследования не показывают увеличения риска выкидыша при беременности вследствие применения ВРТ, осложненной СГЯ, по сравнению с беременностями вследствие ВРТ без СГЯ [58–60], однако некоторые исследователи предполагают повышение частоты доклинических потерь беременности у женщин с ранним СГЯ [59].

Данные о поздних гестационных осложнениях при беременности, осложненной СГЯ, ограничены. Courbiere и соавторы [60] обнаружили более высокую частоту преэклампсии (21,2% против 9,2%) и недоношенности (36% против 10,7%) у 40 беременных с СГЯ по сравнению с кон-

трольной группой из 80 беременных после ВРТ без СГЯ. Частота многоплодной беременности существенно не отличалась в этих двух группах. В более крупном исследовании Хаас и соавторы [61], в котором сравнивались акушерские исходы 125 беременностей, осложненных тяжелой формой СГЯ, со 157 беременностями после ВРТ без СГЯ, обнаружили повышенный риск преждевременных родов при одноплодной, но не многоплодной, беременности в группе с СГЯ по сравнению с контрольной.]

Объяснение принципов и уровней доказательств

Клиническими директивами являются систематически развиваемые утверждения, которые помогают клиницистам и пациентам в принятии решений о соответствующем лечении для специфических условий. Каждое руководство разработано систематически с использованием стандартной методологии. Точные детали этого процесса можно найти в клиническом руководстве № 1 Development of RCOG Green-top Guidelines (доступно на веб-сайте RCOG <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Эти рекомендации не намереваются диктовать исключительный курс управления или лечения. Они должны быть оценены со ссылкой на индивидуальные потребности пациента, ресурсы и ограничения учреждений и особенности населения.

Хотелось бы надеяться, что этот процесс поможет включить эти принципы в повседневную практику. Следует обратить внимание на области клинической неопределенности, где могут быть показаны дополнительные исследования.

Доказательства, использованные в данном руководстве, оценивали по **Схеме**, и рекомендации сформулированы аналогичным образом при использовании стандартизированной схемы классификации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. Hum Reprod 2010;25:1782–6.
- Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:883–96.
- Ata B, Tulandi T. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome and strategies for its prevention and treatment. Expert Rev Obstet Gynecol 2009;4:299–311.
- Mathur RS, Tan BK. British Fertility Society Policy and Practice Committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Fertil (Camb) 2014;17:257–68.
- Evbuomwan IO, Davison JM, Murdoch AP. Coexistent hemoconcentration and hypoosmolality during superovulation and in severe ovarian hyperstimulation syndrome: a volume homeostasis paradox. Fertil Steril 2000;74:67–72.
- Evbuomwan IO, Davison JM, Baylis PH, Murdoch AP. Altered osmotic thresholds for arginine vasopressin secretion and thirst during superovulation and in the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): relevance to the pathophysiology of OHSS. Fertil Steril 2001;75:933–41.
- Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Fertil (Camb) 2013;16:162–7.
- Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. Fertil Steril 2014;101:366–78.e14.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update 2002;8:559–77.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al.; European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2014;29:2099–113.
- Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, Creanga AA, Session DR, Callaghan WM, et al.; National ART Surveillance System (NASS) Group. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000–2011. JAMA 2015;313:88–90.
- Sridev S, Barathan S. Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. J Hum Reprod Sci 2013;6:158–61.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. Hum Reprod Update 2011;17:435.
- Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:901–7.
- Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. Hum Reprod 2010;25:808–9.
- Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. Fertil Steril 1978;30:255–68.
- Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv 1989;44:430–40.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril 1992;58:249–61.
- Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Curr Obstet Gynaecol 2005;15:132–8.
- Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichevsky S, Schwartz-Shoham Z. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1987;47:524–6.
- Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril 1999;71: 645–51.
- Al Omari W, Ghazal-Aswad S, Sidky IH, Al Bassam MK. Ovarian salvage in bilaterally complicated severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2011;96:e77–9.
- Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? Hum Reprod 1999;14:2181–3. ?

24. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
25. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–2012. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2014 [www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports].
26. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/General_Directions_0011_-_Reporting_adverse_incidents_and_near_misses_V3.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ovarian hyperstimulation syndrome: what you need to know. London: RCOG; 2007 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/gynaecology/ovarian-hyperstimulation-syndrome.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
28. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Joví I, Vanrell JA. Acute pre-renal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348–51.
29. Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I. Day care management of severe ovarian hyperstimulation syndrome avoids hospitalization and morbidity. *Hum Reprod* 1994;9:812–4.
30. Lincoln SR, Opsahl MS, Blauer KL, Black SH, Schulman JD. Aggressive outpatient treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with ascites using transvaginal culdocentesis and intravenous albumin minimizes hospitalization. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:159–63.
31. Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953–9.
32. Shukla U, Deval B, Hamoda H, Savvas M, Narvekar N. A programme of outpatient surveillance for women at risk of severe OHSS following IVF: a prospective follow-up review of 99 cases. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14 Suppl 1:7.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
34. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfountouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Talarzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:69.
35. Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril* 2009;92:1169.e15–17.
36. Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16:168–74.
37. Nouri K, Tempfer CB, Lenart C, Windischbauer L, Walch K, Promberger R, et al. Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. *Reprod Biol* 4–6. *Endocrinol* 2014;12:59.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
39. Fábregues F, Balasch J, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, Creus M, et al. Haematocrit, leukocyte and platelet counts and the severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2406–10.
40. Nowicka MA, Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Walecka I, Niemiec KT, Jakimiuk AJ. C-reactive protein as the indicator of severity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:399–403.
41. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, Wolman I, Many A, Lessing JB, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–6.
42. Ferraretti AP, Gianaroli L, Dotallevi L, Festi C, Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:180–3.
43. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S, et al. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:281–6.
44. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77–96.
45. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Transvaginal drainage of ascites as an alternative to abdominal paracentesis in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome, obesity, and generalized edema. *Fertil Steril* 1998;69:780–3.
46. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656–8.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Ascites in Ovarian Cancer Patients. Scientific Impact Paper No. 45. London: RCOG; 2014.
48. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392–8.
49. Koike T, Araki S, Minakami H, Ogawa S, Sayama M, Shibahara H, et al. Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:113–17.
50. Zhang Q, Xia L, Gao G. A new effective method in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Iran J Reprod Med* 2012;10:589–94.
51. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95–100.
52. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19:471–82.
53. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:19–27.
54. Gorkemli H, Camus M, Clasen K. Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267.
55. Cupisti S, Emran J, Mueller A, Dittrich R, Beckmann MW, Binder H. Course of ovarian hyperstimulation syndrome in 19 intact twin pregnancies after assisted reproduction techniques, with a case report of severe thromboembolism. *Twin Res Hum Genet* 2006;9:691–6.
56. Amarín ZO. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. An aggressive, but perhaps life-saving procedure. *Hum Reprod* 2003;18:659–64.
57. Bellver J, Escudero E, Pellicer A. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): ovarian mutilating surgery is not an option in the management of severe OHSS. *Hum Reprod* 2003;18:1363–7.
58. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG* 2000;107:943–6.
59. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20:636–41.
60. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparois A, Noizet A, Gamarre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629–32.
61. Haas J, Yinon Y, Meridor K, Hershko-Klement A, Orvieto R, Schiff E, et al. Is severe ovarian hyperstimulation syndrome associated with adverse pregnancy outcome? Evidence from a large case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210 Suppl 1:S329–30.