

Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников

Код МКБ X: N 98.1

Год обновления клинических рекомендаций: 2018 г.

Пересмотр через 3 года

Профессиональные ассоциации Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и
реаниматологов»

Утверждены: решением Президиума
общероссийской общественной
организации анестезиологов-
реаниматологов «Федерация
анестезиологов-реаниматологов»

Рассмотрены и рекомендованы
к утверждению Профильной комиссией
МЗ РФ по анестезиологии и
реаниматологии

Утверждены: решением Правления
Российской общественной организации
«Ассоциация акушерских анестезиологов
и реаниматологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация	5
1.1. Определение	5
1.2. Этиология и патогенез	5
1.3. Эпидемиология	8
1.4. Кодирование по МКБ 10	9
1.5. Классификация	9
2. Диагностика	10
2.1. Жалобы и анамнез	10
2.2. Физикальное обследование	11
2.3. Лабораторная диагностика	12
2.4. Инструментальная диагностика	13
2.5. Иная диагностика	13
3. Лечение	13
4. Реабилитация	18
5. Профилактика	18
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома	21
6.1. Управление рисками, связанными с синдромом гиперстимуляции яичников	21
6.2. Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных	22
7. Критерии оценки качества медицинской помощи	22
Приложение А1. Состав Рабочей группы	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Связанные документы	27
Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ	28
Приложение Б2. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ	29
Приложение Б3. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ	30
Приложение В. Информация для пациента	31
Приложение Г1 Техника измерения внутрибрюшного давления	32
Приложение Г2 Тактика лечения при асците и плевральном выпоте	34
Приложение Г3 Характеристика препаратов для инфузионной терапии	38
Приложение Г4 Дозы низкомолекулярных гепаринов для проведения профилактики ВТЭО у пациенток с СГЯ в зависимости от массы тела	39
Список литературы	40

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, интенсивная терапия, профилактика СГЯ

Список сокращений

АААР -	Ассоциация Акушерских Анестезиологов-Реаниматологов
АД -	артериальное давление
АЛТ -	аланинаминотрансфераза
АПД -	абдоминальное перфузионное давление
АСТ -	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ -	активированное частичное тромбопластиновое время
БДУ -	без дополнительного уточнения – это формулировка диагноза в соответствии с Международной классификацией болезней МКБ-10
ВБГ -	внутрибрюшная гипертензия
ВБД -	внутрибрюшное давление
ВРТ -	вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭО -	венозные тромбоэмболические осложнения
ГнРГ -	гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭК -	гидрооксиэтилированный крахмал
ДН -	дыхательная недостаточность
ЖЕЛ -	жизненная емкость легких
ИКСИ -	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИЛ -	интерлейкин
КОС -	кислотно-основное состояние
ЛГ -	лютеинизирующий гормон
МНО -	международное нормализованное отношение
МРТ -	магнитно-резонансная томография
НМГ -	низкомолекулярные гепарины
ОАК -	общий анализ крови
ОАМ -	общий анализ мочи
ОПЛ -	острое повреждение легких
ОПН -	острая почечная недостаточность
ОРДС -	острый респираторный дистресс-синдром
РАРЧ -	Российская Ассоциация Репродукции Человека
СБП -	спонтанный бактериальный перитонит
СВБГ -	синдром внутрибрюшной гипертензии
СГЯ -	синдром гиперстимуляции яичников
СКФ -	скорость клубочковой фильтрации
СПЯ -	синдром поликистозных яичников
СЭФР -	сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТЭЛА -	тромбоэмболия легочных артерий
УЗИ -	ультразвуковое исследование
ФНО -	фактор некроз опухоли
ФСГ -	фолликулостимулирующий гормон
ХГ -	хорионический гонадотропин
ЧД -	частота дыхания
ЧСС -	частота сердечных сокращений
ЭКГ -	электрокардиография
ЭКО -	экстракорпоральное оплодотворение
ЭХОКГ -	эхокардиография
IVM -	созревание in vitro – одна из технологий, применяемая при ВРТ
OHSS -	ovarian hyperstimulation syndrome – синдром гиперстимуляции яичников
WSACS -	World Society of the Abdominal Compartment Syndrome – Всемирное общество по синдрому внутрибрюшной гипертензии

Термины и определения

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) – гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы, возникающий, как правило, в ответ на последовательное введение гонадотропинов (введение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в первой фазе цикла и назначение овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ) при классической индукции овуляции или контролируемой гиперстимуляции яичников (по другой терминологии, стимуляции суперовуляции), проводимой как один из основных компонентов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1,2,3,4]. Известны случаи развития синдрома при наступлении спонтанной беременности.

Напряженный асцит – скопление жидкости в брюшной полости, с которым ассоциируется развитие полиорганной недостаточности (дисфункции).

Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) – постоянно или периодически регистрируемое патологическое повышение ВБД ≥ 12 мм.рт.ст.

Синдром внутрибрюшной гипертензии (СВБГ) – стойкое повышение внутрибрюшного давления более 20 мм.рт.ст. (с или без абдоминального перфузионного давления (АПД) < 60 мм.рт.ст.), которое ассоциируется с манифестацией полиорганной недостаточности (дисфункции).

Острая почечная недостаточность (ОПН) – синдром, который развивается вследствие быстрого (часы-дни) снижения скорости клубочковой фильтрации, приводящей к накоплению азотистых (включая мочевины, креатинин) и неазотистых продуктов метаболизма (с нарушением уровня электролитов, кислотно-щелочного равновесия, объема жидкости), экскретируемых почками.

Дыхательная недостаточность (ДН) – состояние организма, при котором либо не обеспечивается поддержание нормального газового состава артериальной крови, либо оно достигается за счет повышенной работы дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма, либо поддерживается искусственным путем.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани.

Кульдоцентез – пунктирование позадиматочного углубления с целью получения скопившейся там биологической жидкости: крови, гноя или экссудата.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Синдром гиперстимуляции яичников — гетерогенный синдромокомплекс ятрогенной природы, возникающий, как правило, в ответ на последовательное введение гонадотропинов (введение ФСГ в первой фазе цикла и назначение овуляторной дозы ХГ) при классической индукции овуляции или контролируемой гиперстимуляции яичников (по другой терминологии, стимуляции суперовуляции), проводимой как один из основных компонентов программ ВРТ [1,2,3,4,5].

1.2. Этиология и патогенез

Активное развитие новых ВРТ не только помогает женщинам решить проблемы бесплодия различного генеза, но и может сопровождаться различными осложнениями, такими как СГЯ. Впервые синдром был описан в 1943 г. как «syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaries», и первый летальный исход СГЯ зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности [1,2,3,4,6,7,8]. Эта патология еще недостаточно известна широкому кругу врачей, особенно анестезиологам-реаниматологам, в связи с чем могут возникнуть определенные трудности как с диагностикой СГЯ, так и с проведением адекватного лечения в тех случаях, когда пациентка требует проведения интенсивной терапии. Активное внедрение ВРТ в программы лечения бесплодия и прогрессивное увеличение частоты применения стимуляции суперовуляции неизбежно будет сопровождаться увеличением СГЯ.

Патогенез СГЯ на сегодняшний день до конца не ясен [7,8,9]. В настоящее время СГЯ рассматривают как системный асептический воспалительный ответ эндотелия сосудов на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью. Обсуждается роль генетической предрасположенности организма женщины. Центральным звеном патогенеза СГЯ является усиление эффектов ряда системных регулирующих биологически активных веществ, избыточно продуцируемых гормонзависимыми структурами яичников в случаях повышения чувствительности рецепторного аппарата таких структур к стимулирующему влиянию ФСГ и/или ХГ. При ВРТ пусковым фактором развития синдрома является введение овуляторной дозы ХГ. Однако случаи начала СГЯ на фоне самой стимуляции суперовуляции отмечаются крайне редко, подавляющее большинство их появляется, самое раннее, после пункции фолликулов, накануне переноса эмбриона. Данный синдром

может развиваться как практически сразу после пункции фолликулов, так и на 10-й день после нее и позже. СГЯ чаще развивается после переноса эмбрионов в полость матки [1,2,3,4,5,6,7,8]. Патофизиологические механизмы спонтанно возникшего во время беременности СГЯ, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома при последующих беременностях, не связанных с использованием ВРТ и индукцией овуляции, ассоциируют с мутацией рецепторов к ФСГ.

В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, из сосудистого русла и формированию асцита, гидроторакса, гидроперикарда, а при формировании полиорганной недостаточности и анасарки [9,10,11].

Последствиями этого патологического процесса являются гиповолемия и гемоконцентрация, большие потери белка, формирование полисерозитов, нарушение почечной перфузии, олигурия, нарушение функции печени, развитие абдоминальной гипертензии, развитие острой дыхательной недостаточности, тромбоэмболические осложнения [12,13]. Гиповолемии усугубляют рвота и нарушение энтерального приема жидкости и пищи. У женщин с СГЯ тяжелой степени гиповолемия составляет более 20% от расчетного объема крови [6]. При СГЯ гиповолемия сопровождается снижением осмоляльности сыворотки и уровня натрия. Это парадоксальное сочетание гиповолемии и гипоосмоляльности объясняется снижением осмотических порогов активации вазопрессина, вследствие чего выведение почками натрия продолжается при более низком уровне осмоляльности [7,8].

Асцит при СГЯ всегда сопровождается внутрибрюшной гипертензией (ВБГ) [14, 15,16,17]. Компрессия мезентериальных вен приводит к абдоминальной венозной гипертензии; снижается мезентериальный кровоток; вследствие низкого перфузионного давления развивается ишемия кишечника; растет региональное PCO_2 , внутрижелудочный ацидоз; возрастает интерстициальный отек и проницаемость, в результате чего повышается транслокация бактерий; прогрессивно растет концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО- α); нередко возникают язвенные кровотечения и некротический энтероколит; развивается паралитический или механический илеус; перитонеальная адгезия. Вследствие снижения спланхического кровотока нарушается порто-коллатеральный кровоток; развивается висцеральный отек печени; снижается метаболизм глюкозы; прогрессирует лактат ацидоз; растет концентрация токсических метаболитов [18].

При возрастании тяжести СГЯ до умеренной развиваются нарушения мочевыделительной функции почек. До недавнего времени это объяснялось выраженной

гиповолемией и сдавлением паренхимы почек увеличенными яичниками [19]. S. Maslovitz и соавт. в своей работе впервые указал на связь динамики ВБД при СГЯ и нарушений показателей почечного кровотока, диуреза и азотистого баланса [20].

Известно, что уже при достижении уровня ВБД более 10-12 мм рт.ст. возникает компрессия паренхимы почек; снижается эффективность ренального кровотока; развивается тубулярная дисфункция; снижается диурез (олигурия и анурия); возрастает преренальная азотемия, концентрация антидиуретического гормона, ренина, ангиотензина, альдостерона, что потенцирует артериальную вазоконстрикцию [18,21].

Дальнейшее прогрессирование СГЯ сопровождается респираторными нарушениями. Затрудненное дыхание встречается в 92% случаев, но с развитием плеврального выпота его можно связать лишь в 21% случаев СГЯ [22]. Объяснение лежит в патофизиологии ВБГ: поджатие диафрагмы приводит к внешнему сдавлению легочной паренхимы; функциональные объемы легких при этом значительно уменьшаются, а дыхательное мертвое пространство увеличивается; развиваются компрессионные ателектазы; растет внутрилегочный шунт, снижается вентиляционная диффузия; нарастает гиперкапния, снижается транспорт кислорода; за счет увеличения внесосудистой воды легких нарастает альвеолярный отек, что повышает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС); активация легочных нейтрофилов приводит к воспалительной инфильтрации легких и увеличению частоты легочных инфекционных осложнений [18,23].

При росте ВБД дальнейшее краниальное смещение диафрагмы приводит к кардиальной компрессии; продолжает расти плевральное и внутригрудное давление; снижается кровоток в нижней полой вене, венозный возврат, преднагрузка; снижается глобальный конечно-диастолический объем сердца и глобальная, право-лево желудочковая фракция выброса; возрастает резистентность сосудов легких, давление в легочной артерии, что также неблагоприятно влияет на баланс внесосудистой воды легких; венозный стаз увеличивает частоту венозных тромбозов и легочного тромбоэмболизма. Кардиоваскулярные эффекты ВБГ усиливаются при гиповолемии [18,24]. При СГЯ также отмечают значимое снижение венозного возврата, сердечного выброса и рост сосудистого сопротивления [25]. Самой серьезной проблемой при СГЯ являются тромботические осложнения, при тяжелых формах СГЯ встречающиеся в 10% случаев [26].

ВБГ неблагоприятно влияет и на центральную нервную систему. Высокое внутригрудное давление затрудняет венозный отток по внутренним яремным венам, следствием чего является увеличение внутричерепного давления. Закономерным является

повышение цереброваскулярной резистентности и снижение церебрального перфузионного давления. При СГЯ в литературе также описаны случаи развития доброкачественной внутричерепной гипертензии [27].

ВБГ также нарушает маточный кровоток, что неблагоприятно влияет на вынашивание беременности [28,29].

Таким образом, сопоставляя симптоматику и осложнения СВБГ с критериями, используемыми для классификации тяжести СГЯ, можно констатировать, что они практически идентичны [30].

Предполагают, что микроорганизмы, колонизирующие кишечник, мочеполовой тракт могут проникать за пределы среды своего обитания и оказывать на организм воздействие, схожее с таковым при сепсисе [3].

1.3. Эпидемиология

Эпидемиологическая оценка СГЯ затруднена в связи с отсутствием единой классификации синдрома. Индукция суперовуляции, в абсолютном большинстве случаев, сопровождается развитием симптомов, каждый из которых может быть отнесен к проявлению СГЯ. По этой причине международные профессиональные организации EIM ESHRE и ICMART, как и большинство национальных регистров ВРТ, собирают и анализируют сведения о случаях, потребовавших госпитализации больных. РАРЧ следует этому принципу, поскольку, несмотря на возможные различия в подходах к госпитализации, данный критерий позволяет получить представление о частоте развития тяжелой степени СГЯ. Согласно данным Регистра ВРТ РАРЧ за 2015 год было зарегистрировано 104250 циклов ВРТ (включая искусственные инсеминации) и 597 случаев СГЯ [31]. Таким образом, комбинированная частота умеренного и тяжелого СГЯ в расчете на лечебный цикл составила 0,57%. Тем не менее, приведенные данные, основанные на числе госпитализированных пациенток, вряд ли следует считать объективными, так как так с одной стороны в число этих пациенток могут быть включены женщины с риском развития синдрома, в то время как другие случаи госпитализации не учтены.

По данным литературы летальность при СГЯ относительно низкая и составляет от 1:45000 до 1:500000 циклов стимуляции яичников [1,5,6,7,8,9]. Однако, учитывая высокую активность ВРТ, ежегодно будут регистрироваться летальные случаи, связанные с СГЯ. Регистром ВРТ РАРЧ в 2015 году зарегистрирован 1 случай летального исхода [31]. Причина смерти тромбоэмболия легочной артерии. В предыдущем отчете РАРЧ регистрировались летальные исходы, связанные с СГЯ, где в одном случае причиной смерти стал сепсис при разлитом перитоните, который развился в результате перфорации

острой язвы желудка, возникшей как осложнение острой почечной недостаточности, которая в свою очередь была вариантом критической стадии СГЯ. В другом случае смерть наступила вследствие нарушения мозгового кровообращения (тромботическое осложнение СГЯ) [32].

Практикующие врачи должны проявлять настороженность в отношении возможности развития СГЯ у всех женщин, проходящих лечение бесплодия, и женщин следует соответствующим образом консультировать по этому вопросу [3].

1.4. Кодирование по МКБ 10

Диагноз/группа диагнозов в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10):

Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением (N98)

N 98.1 Гиперстимуляция яичников: . БДУ . связанная с индуцированной овуляцией.

1.5. Классификация

По времени возникновения:

- Ранний СГЯ (рСГЯ), который развивается в течение первых семи дней после пункции фолликулов и ассоциируется с введением препаратов стимулирующих рост и созревание фолликулов [3].
- Поздний СГЯ (пСГЯ), как диагноз, устанавливается при развитии синдрома в период более 7 дней после пункции фолликулов. Данный вариант СГЯ связывают с наступлением беременности и рассматривают как следствие активной продукции эндогенного ХГ [3].

Если беременность не наступает, симптомы рСГЯ при любой степени его выраженности у большинства женщин исчезают с наступлением менструации. Лишь у отдельных пациенток на фоне отсутствующей беременности симптомы СГЯ могут сохраняться какое-то время и даже нарастать.

При позднем развитии СГЯ протекает более тяжело, длится до 8-12 недель беременности с волнообразным усилением и ослаблением симптоматики [3].

По степени тяжести (Табл.1):

Таблица 1.

Клинические проявления СГЯ в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Клинические признаки	Лабораторные признаки
Легкая	Вздутие живота. Умеренная боль в животе.	Лабораторные показатели могут быть в норме.

	Яичник < 8 см.	
Средняя	Умеренная боль в животе. Тошнота и рвота. Асцит при УЗИ исследовании. Яичники размером 8-12 см.	Гемоконцентрация (гематокрит > 41%). Лейкоцитоз > 15×10^9 /л. Уровень эстрадиола 1500-4000 пг/мл.
Тяжелая (в дополнение к перечисленным)	Клинический асцит, иногда гидроторакс. Артериальная гипотония (АД сист. менее 90 мм рт.ст. или снижение на 40 мм рт.ст. у гипертоников), ортостатическая. Олигурия: диурез < 0,5 мл/кг/ч. Яичники > 12 см.	Гемоконцентрация (гематокрит > 45%). Лейкоцитоз > 25×10^9 /л. Гипопротеинемия (< 65 г/л), Гипонатриемия (< 135 ммоль/л), Гипоосмоляльность (осмоляльность < 282 мОсм/кг). Гиперкалиемия (> 5 ммоль/л). Повышение уровня трансаминаз. Креатинин > 0,1 ммоль/л. Клиренс креатинина < 50 мл/мин. Уровень эстрадиола 4000-6000 пг/мл.
Критическая (в дополнение к перечисленным)	Напряженный асцит и массивный гидроторакс, тампонада сердца. Быстрая прибавка массы тела > 1 кг/сутки. Олиго/анурия: диурез < 0,5-0,3 мл/кг/ч. Нарушения сознания. Аритмия. Тромбоэмболические осложнения (венозный или артериальный тромбоз). Острое повреждение легких (ОПЛ) или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сепсис.	Гематокрит > 55%. Уровень эстрадиола > 6000 пг/мл.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендация 1.** При диагностике СГЯ необходимы консультации акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и хирурга (для дифференциальной диагностики СГЯ с острой хирургической патологией) (Уровень С-I).

Анамнез:

- Указание на стимуляцию функции яичников в данном менструальном цикле.

- Время появления симптомов относительно триггера.
- Препараты, используемые для триггера (ХГ или агонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)).
- Количество фолликулов на финальном контрольном сканировании.
- Количество забранных ооцитов.
- Были ли заменены эмбрионы и сколько?
- Диагностика синдрома поликистозных яичников?

Жалобы на:

- Вздутие живота.
- Абдоминальный дискомфорт / боль, потребность в обезболивании.
- Тошноту и рвоту.
- Жажду.
- Задержку отхождения газов, стула или диарею.
- Одышку, неспособность лежать на спине или говорить полными предложениями.
- Снижение объема выделяемой мочи.
- Отек наружных половых органов, брюшной стенки и нижних конечностей.
- Слабость, головокружение, головную боль, мелькание «мушек» перед глазами.
- Озноб.

2.2. Физикальное обследование

- Вынужденное положение в постели (приподнятый головной – ограничения в акте дыхания в связи с асцитом).
- Нарушения сознания (заторможенность), нарушение зрения и слуха могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.
- Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сухие. Возможен акроцианоз (признак гипоксемии), субиктеричность, иктеричность склер (признак печеночной недостаточности).
- Отеки наружных половых органов, брюшной стенки и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях – анасарка.
- Патологическая прибавка массы тела (более 1 кг/сутки).
- Гипертермия (связана не только с инфекционными процессами, но и с эндогенными пирогенными механизмами).
- Низкое наполнение пульса, тахикардия, гипотензия, приглушенные тоны сердца.
- Одышка, поверхностное дыхание, тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя.

- Притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон (за счет плеврального выпота).
- Ослабление дыхательных шумов (в зоне выпота, при выраженном гидротораксе – дыхательные шумы не выслушиваются).
- Вздутие живота.
- Признаки пареза кишечника.
- Болезненность во всех отделах, но чаще в нижних отделах в области проекции яичников. Могут наблюдаться слабоположительные симптомы раздражения брюшины. Печень может выступать из-под края реберной дуги.
- Яичники легко пальпируются через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены.
- Признаки асцита. Асцит 1-й степени (по классификации International Ascitic Club, 2003) визуально не диагностируется. Определить его можно только сонографическими и/или лучевыми методами исследования. Асцит 2-й степени характеризуется увеличением размеров живота и может быть определен методами перкуссии в положении лежа и стоя и, как правило, сопровождается явлениями флюктуации. Асцит 3-й степени характеризуется наличием напряженной передней брюшной стенки.
- Дизурические явления. Задержка мочеиспускания (суточный диурез < 1000 мл), олигурия ($< 0,5$ мл/кг/ч), анурия (отсутствие мочи > 3 часов). Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон.

2.3. Лабораторная диагностика

- Общий анализ крови (гематокрит $> 45\%$ свидетельствует о гемоконцентрации; **гематокрит $> 55\%$ свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни!** Лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции).
- С-реактивный белок (выраженность воспалительной реакции).
- Мочевина, креатинин и электролиты (повышенные концентрации мочевины и креатинина, гипонатриемия и гиперкалиемия).
- Осмоляльность сыворотки (гипоосмоляльность).
- Тесты функции печени (повышенные ферменты и восстановленный альбумин).
- Профиль коагуляции (повышенный фибриноген и уменьшенный антитромбин).
- ХГ (для определения результата цикла лечения), если это необходимо.
- Кислотно-основное состояние и газы артериальной крови.
- Общий анализ мочи (протеинурия, возможна бактериурия).

- D-димеры увеличены более чем в 10 раз (норма 0,05-0,42 мкг/мл).

2.4. Инструментальная диагностика

Диагностика основная

- Ультразвуковое сканирование: размер яичников и матки, наличие свободной жидкости в полости малого таза, в брюшной и плевральных полостях.

Дифференциальная диагностика

- Рассмотреть возможность проведения доплерометрии яичников, если есть подозрение на перекрут яичника.

2.5. Иная диагностика

(Диагностика, сопровождающих СГЯ патологических состояний и осложнений)

- **Диагностика тяжести внутрибрюшной гипертензии**

Для измерения ВБД используют, как прямые, так и непрямые методы. Прямым методом является измерение ВБД непосредственно в брюшной полости. Прямой метод выполняется при лапароскопии, либо через установленные в брюшной полости дренажные трубки (Приложение Г1).

3. Лечение

3.1. Амбулаторное лечение

В амбулаторных условиях может проводиться лечение женщин с СГЯ легкой степени, а в отдельных случаях – с СГЯ средней степени тяжести.

3.2. Стационарное лечение

Госпитализацию следует рассматривать у женщин, которые имеют признаки ухудшения течения СГЯ, несмотря на амбулаторное лечение и/или признаки СГЯ тяжелой и критической степени [3] (Приложения Б1-Б2).

- **Рекомендация 2. Интенсивная терапия СГЯ направлена на устранение угрожающих жизни осложнений и носит симптоматический характер: регидратацию за счет инфузионной терапии и нутритивной поддержки, обезболивание, коррекцию электролитных расстройств и белкового баланса, тромбопрофилактику и устранение гидроторакса и гидроперитонеума (Уровень В-Па) [2,3,4,5,6,7,8,9,10].**

Регидратация:

Инфузионная терапия при СГЯ должна решать следующие задачи:

- Устранение гиповолемии и, как правило, за счет этого устраняется артериальная

гипотония, восстанавливается диурез и уменьшается гемоконцентрация – кристаллоиды, при неэффективности – коллоиды (альбумин).

– Восстановление осмотического баланса за счет нормализации уровня натрия в плазме (натрия хлорид).

– Восстановление онкотического баланса за счет применения природных (альбумин) коллоидов.

Инфузионная терапия при СГЯ с учетом степени тяжести.

Кристаллоиды предпочтительны при первоначальной коррекции обезвоживания у женщин, которые неспособны поддерживать адекватное пероральное потребление.

Начальная гидратация может начинаться с быстрой инфузии 1000 мл изотонического раствора NaCl. Инфузию поддерживают со скоростью 125-150 мл/час, чтобы обеспечить адекватный диурез > 20-30 мл/час.

Существуют теоретические преимущества использования коллоидов, по сравнению с кристаллоидами для начальной регидратации. Человеческий альбумин и гидрооксиэтилированный крахмал (ГЭК) использовали для коррекции дегидратации у женщин с СГЯ тяжелой степени.

- **Рекомендация 3. Синтетические коллоиды при СГЯ использоваться не должны с учетом современных показаний и противопоказаний к применению препаратов ГЭК и отсутствия убедительных данных о преимуществе ГЭК перед альбумином, (Уровень А-I) [13].**

При возможности энтерального приема пищи и жидкости (не менее 1000 мл/сутки) внутривенное применение кристаллоидов в большом объеме может провоцировать увеличение потерь жидкости в полости и даже способствовать развитию внутрибрюшной артериальной гипертензии.

Полиэлектrolитные сбалансированные кристаллоиды применяются в тех случаях, когда либо невозможно принимать жидкость энтерально, либо потери жидкости приводят к гемоконцентрации, артериальной гипотонии и электролитным нарушениям (при гипонатриемии – Na менее 135 ммоль/л предпочтителен натрия хлорид 0,9%.

Объем инфузионной терапии находится в прямой зависимости от явных (объем асцита, гидроторакса, рвота, диурез) или скрытых (невозможность приема жидкости энтерально) потерь и может достигать 3000-4000 мл/сутки.

25% раствор человеческого альбумина можно использовать в качестве плазмозамещающего средства в дозах 50-100 г, при этом его необходимо вводить в течение 4 часов и повторять введение каждые 4-12 часов [3]. Абсолютными показаниями для инфузии альбумина является наличие асцита и гипоальбуминемия (< 35 г/л). Режим

дозирования альбумина зависит от сопутствующих факторов и осложнений [33].

Использование Декстранов связано с риском развития ОРДС, и, следовательно, их не рекомендуется использовать.

Диуретики в сочетании с коллоидами можно рассмотреть, как только будет проведена регидратация, адекватно восполнен внутрисосудистой объем, а гематокрит составит $< 38\%$, но будет сохраняться олигурия.

Большие объемы вводимой жидкости и агрессивная инфузионная терапия может провоцировать увеличение утечки жидкости в брюшную и плевральную полости и даже способствовать развитию и прогрессированию абдоминального компартмент-синдрома (синдрома внутрибрюшной артериальной гипертензии). После стабилизации гемодинамики, нормализации коллоидно-онкотического давления плазмы и электролитных расстройств, восстановления диуреза уже в первые часы (сутки) после госпитализации необходимо резко сокращать объем внутривенно вводимой жидкости и начинать энтеральный прием жидкости и нутритивную поддержку.

Следует помнить, что инфузионная терапия не сможет полностью устранить все проявления СГЯ, а призвана только корректировать наиболее тяжелые последствия нарушения проницаемости сосудов [12,13].

Учитывая длительность течения СГЯ подобные курсы инфузионной терапии возможно будет необходимо проводить и в дальнейшем.

Обезболивание

Уменьшение боли в животе и тошноты составляет важную часть поддерживающей терапии у женщин с СГЯ.

- **Рекомендация 4.** Должны применяться аналгетики на основе парацетамола и/или опиаты (не рекомендованы нестероидные противовоспалительные аналгетики в связи с отрицательным эффектом на функцию почек) (Уровень В-Па).

Следует помнить о том, что сильная боль может сигнализировать об осложнении, например, о перекруте или разрыве яичника, или о сопутствующей проблеме, например, о внематочной беременности или инфекции органов малого таза.

Противорвотные препараты

С целью купирования тошноты и рвоты рекомендуется применение метоклопромида. Однако многие беременные женщины сообщают, что метоклопрамид является неэффективным для купирования у них тошноты и рвоты [34].

Тромбопрофилактика

- **Рекомендация 5. Женщины с СГЯ должны получать тромбопрофилактику в течение первого триместра с назначением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозировке (Уровень А-I) [35,36]. При наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии (внутрибрюшное кровотечение, ближайший периоперационный период, коагулопатия) должна обязательно применяться механическая тромбопрофилактика (Уровень В-IIa) [37].**

У женщин, которые находятся в программах ВРТ риск тромбоэмболических осложнений (артериального и венозного тромбоза) примерно в 100 раз выше, чем в общей популяции и имеет и это связано с двумя аспектами.

Первый – исходное состояние здоровья пациентки и оценка риска тромбоэмболических осложнений до начала лечения. При этом учитываются следующие факторы: при перенесенном ранее и не связанным с приемом эстрогенов эпизоде венозных тромбоэмболических осложнений пациентка должна пройти тестирование для диагностики тромбофилии. При выявлении опасных в отношении развития тромбозов ситуаций необходимо назначить профилактические (или при необходимости лечебные) дозы НМГ до наступления беременности, проложить применение в течение всей беременности и в послеродовом периоде как минимум до 6 недель. К таким ситуациям относятся:

1. 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);
2. Постоянный прием антикоагулянтов: антагонистов витамина К (варфарин) или дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины);
3. Другие высокие факторы риска и/или их комбинация (перенесенный эпизод венозных тромбоэмболических осложнений).

Ввиду доказанного тератогенного эффекта варфарин и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) при подготовке и во время беременности отменяются.

Второй аспект – развитие тромбоэмболических осложнений при СГЯ. В этом случае в генезе тромбозов играет роль воспалительная реакция, повреждение эндотелия капилляров и гемоконцентрация. СГЯ входит во все шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений во время беременности и требует проведения тромбопрофилактики НМГ как минимум на этапе госпитализации в стационаре или на более продолжительное время в зависимости от сопутствующих факторов (тромбофилия)

[2].

Тромбоз у женщин с СГЯ часто затрагивает верхние участки тела с вовлечением артериальной системы. Поэтому врачи должны проявлять настороженность у пациенток с необычными симптомами, такими как головокружение, потеря зрения и боль в шее.

Профилактика артериального тромбоза крайне затруднена, что связано с противопоказаниями для применения основных препаратов – дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины) во время беременности. Единственный препарат – ацетилсалициловая кислота (аспирин) допускается для использования после 13 недели беременности в дозе не более 75 мг при уже перенесенном в прошлом эпизоде артериального тромбоза и требует информированного согласия пациентки на прием тератогенного препарата.

- **Рекомендация 6. Нутритивная поддержка энтеральными смесями проводится всем пациенткам с СГЯ (Уровень В-Па) [38,39,40].**

Общая калорийность пищи должна покрываться потреблением белка в дозе 1,2-1,5 г/кг/сут. Качество и правила назначения углеводов должны полностью соответствовать требованиям преимущественного усвоения белка [41]. К обязательным компонентам нутритивной поддержки относят минералы, водо- и жирорастворимые витамины, которые также рекомендуются для ежедневного применения.

Назначение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств неэффективно.

- **Рекомендация 7. При развитии критической степени СГЯ показано прерывание беременности (Уровень В-Па).**

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при СГЯ показано при развитии острой гинекологической патологии: перекрута придатка, разрыва кисты яичника, кровотечения из кисты яичника, внематочной беременности.

Признаком кровотечения у больных с СГЯ является резкое падение гематокрита без улучшения мочеотделения, отражающее степень кровопотери.

Перекрут придатка манифестирует острыми болями в нижних отделах живота и рвотой. Наиболее эффективной операцией является лапароскопическое раскручивание яичника, а ранняя диагностика и адекватное хирургическое лечение определяет благоприятный прогноз. Поздняя диагностика влечет за собой необходимость удаления некротизированного яичника лапаротомным доступом.

4. Реабилитация

После перенесенного СГЯ пациентки проходят реабилитацию в амбулаторных условиях с возможным привлечением смежных специалистов (хирург, терапевт, кардиолог, невролог, гематолог, уролог и т.д.).

При отсутствии беременности срок нетрудоспособности составляет 7 -14 дней; в случае наступления беременности от 14 дней до 2-3 месяцев. Длительный срок нетрудоспособности обусловлен периодом времени, необходимым для самопроизвольной

регрессии синдрома, продолжающимся до 8-12 недель беременности, а также осложненным течением I триместра беременности, зачастую многоплодной.

5. Профилактика

Частота СГЯ может быть снижена путем выявления женщин с факторами риска, которым проводится контролируемая стимуляция яичников. Факторы риска СГЯ могут быть ранее существовавшими или могут развиваться позже в результате проводимого лечения.

Единого подхода к профилактике СГЯ нет!

При планировании стимуляции гиперовуляции необходимо учитывать факторы риска развития СГЯ [1,2,3,4,5,6,7,8,9]:

К таким факторам риска относятся:

- Возраст женщин менее 35 лет.
- Астеническое телосложение, низкий индекс массы тела.
- Синдром поликистозных яичников (СПЯ).
- Эпизоды СГЯ в анамнезе.

Факторы риска, связанные с технологией проведения ВРТ и ее результатов:

- Протоколы стимуляции суперовуляции с мочевыми гонадотропинами (меногон, хумегон и т. п.).
- Стимуляция овуляции и/или поддержка второй фазы менструального цикла препаратами ХГ (прегнил, OVITREL и т.д.).
- Высокие дозы гонадотропинов.
- Высокий исходный уровень эстрадиола (> 400 пмоль/л).
- Множество фолликулов в результате стимуляции суперовуляции (> 35). По некоторым данным, более 10 растущих фолликулов.
- Наступление беременности.

Наименьший уровень риска развития СГЯ отмечается при следующих условиях:

- Возраст женщин более 36 лет.

- «Спокойные» яичники, слабо отвечающие на стимуляцию.
- Ожирение.
- Низкий уровень эстрадиола (< 4000 пг/мл).
- Наличие всего нескольких зрелых фолликулов после стимуляции суперовуляции.

Следует отметить, что треть случаев тяжелого СГЯ отмечалась в ЭКО без каких-либо факторов риска. Это подчеркивает важность повышенного внимания во время стимуляции яичников и необходимость надлежащего консультирования пациенток.

Первичная профилактика

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является известным фактором риска в развитие СГЯ. Для профилактики СПЯ применяется терапия метформином.

Метформин является безопасным и эффективным сенситизирующим инсулином, который снижает риск СГЯ путем ингибирования секреции СЭФР. Недавний Кокрановский обзор показал, что метформин снижает риск СГЯ на 63% и увеличивает частоту беременностей без изменения коэффициента рождаемости. Рекомендуется ежедневная доза 500-2000 мг, 4 месяца до стимуляции яичников и поддержание дозировки до забора яйцеклеток, положительного теста на беременность или до 12 недель беременности.

Снижение дозы ХГ (цикл внутриматочной инсеминации): целенаправленная работа на однофолликулярную овуляцию в стимулированных циклах ограничивает частоту СГЯ.

Сокращение длительности приема гонадотропина при ЭКО / ИКСИ: это достигается за счет использования протоколов мягкой стимуляции, когда использование ФСГ откладывается до середины поздней фолликулярной фазы. Применение ФСГ в день индукции ХГ увеличивает риск СГЯ и ее следует избегать.

Использование протоколов антагонистов ГнРГ: Имеются убедительные доказательства для протоколов стимуляции яичников с использованием антагонистов ГнРГ с целью снижения риска СГЯ (Уровень А-I).

Индивидуализированные режимы лечения: это связано с выявлением пациенток с высоким уровнем риска за счет использования биомаркеров, в частности сочетания уровней антимюллеровского гормона и большого количества (≥ 24) антральных фолликулов. Затем режим лечения адаптируется в соответствии с их уровнями, тем самым уменьшая частоту СГЯ.

Ограничение использования ХГ для поддержки лютеиновой фазы: использование прогестерона, вместо ХГ, продемонстрировало уменьшение вдвое риска

СГЯ и значительное увеличение частоты родов. Поэтому для поддержки лютеиновой фазы рекомендуется использовать прогестерон вместо ХГ.

Созревание in vitro (IVM): после извлечения незрелых ооцитов IVM является безопасной альтернативой, но она широко не используется, поскольку скорость беременности и имплантации не такая высокая, как при ЭКО. Однако из-за недавних улучшений в методах криоконсервации улучшились и клинические исходы. Таким образом, IVM является безопасной альтернативой.

Вторичная профилактика

Заморозка всех ооцитов / эмбрионов: этот метод включает криоконсервацию всех ооцитов / эмбрионов после забора и перенос ооцитов позднее в не стимулированном цикле.

Выжидательная тактика: выжидание – стратегия, в которой использование гонадотропинов задерживается вместе с ХГ в течение нескольких дней, пока уровень эстрогена в сыворотке не снизится до приемлемых значений. Продолжительность задержки обычно составляет 3-4 дня, стоит так же рассмотреть отмену цикла, когда выжидание более 4 дней не достигло безопасных условий для запуска овуляции.

Отмена цикла: гарантированный метод устранения СГЯ – это отмена цикла и задержка введения ХГ.

Агонисты дофамина: агонисты дофамина действуют путем инактивации рецептора СЭФР2 и предотвращения увеличения проницаемости сосудов. Каберголин 0,5 мг принимается ежедневно со дня инъекции ХГЧ в течение 8 дней. Существует небольшое количество доказательств того, что агонисты дофамина уменьшают частоту возникновения, но не тяжести СГЯ, при одинаковой частоте беременности с рутинным применением.

Альбумин и гидроксиэтилкрахмал (ГЭК): было сообщено, что введение 25% альбумина во время забора ооцитов может помочь уменьшить частоту СГЯ путем связывания и дезактивации вазоактивных медиаторов. Кокрановский обзор обнаружил лишь ограниченные доказательства пользы, и поэтому рутинное использование альбумина не рекомендуется. ГЭК – безопасная альтернатива альбумину и Кокрановский мета-анализ предполагает статистически значимое снижение частоты тяжелых СГЯ. Необходимы дальнейшие исследования, прежде чем его рутинное использование станет рекомендацией. Как указывалось ранее, в РФ использование препаратов ГЭК не рекомендовано при данной патологии!

Стратегии по профилактики СГЯ

Рекомендуется	Будущие исследования	Не рекомендуется
Уменьшение дозы гонадотропина Метформин Каберголин Антагонисты ГнРГ, как триггер овуляции	Выжидание Индивидуализированный подход при СПЯ	Использование ГнРГ Рекомбинантного ЛГ ХГЧ для лютеиновой поддержки Инфузия альбумина Инфузия ГЭК Ингибиторы ароматазы

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

6.1. Управление рисками, связанными с синдромом гиперстимуляции яичников

(Разработано АААР)

- Центры искусственного оплодотворения должны поддерживать тесную связь с отделениями острых гинекологических состояний и экстренной помощи, предоставляя им информацию о лечении женщин, госпитализированных с СГЯ.
- Многопрофильную медицинскую помощь следует оказывать женщинам с СГЯ тяжелой и критической степени, у которых наблюдается устойчивая гемоконцентрация и обезвоживание.
- Особенности течения СГЯ критической степени требуют незамедлительного проведения интенсивной терапии.
- Врач, имеющий опыт управления СГЯ, осуществляет всеобщий контроль за лечением женщины.

Обучение и подготовка:

- Каждое учреждение, оказывающее экстренную гинекологическую помощь должно иметь междисциплинарный подробный алгоритм действий при СГЯ.
- Все сотрудники, работающие в сфере охраны материнства, должны проходить подготовку по неотложным состояниям в акушерстве и гинекологии, в том числе по оказанию помощи при СГЯ.
- Подготовка к оказанию помощи при СГЯ должна быть междисциплинарной и включать в себя приобретение навыков работы в команде.
- Во всех случаях СГЯ должен быть проведен официальный клинический аудит.

Документация

- Точное документирование всех событий имеет большое значение при оказании помощи при СГЯ.

Разбор

- Женщине (возможно с ее партнером/партнерами) должна быть предоставлена возможность обсудить события, связанные СГЯ, в удобное для них время.

6.2. Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных (Разработано АААР)

- Несоблюдение протоколов подготовки и проведения ВРТ, направленных на профилактику СГЯ.
- Отсутствие материально-технической и квалификационной готовности к неотложной помощи при СГЯ.
- Задержка в коррекции гиповолемии, гипоосмоляльности и низкого онкотического давления плазмы.
- Отсутствие тромбопрофилактики.
- Задержка диагностики развития жизнеугрожающих осложнений, запоздалое начало и не адекватность их лечения (внутрибрюшное кровотечение, венозный тромбоз/ТЭЛА, артериальный тромбоз/инсульт, инфаркт миокарда, отек легких, ОРДС, перитонит, сепсис).

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3.

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с синдромом гиперстимуляции яичников

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Своевременное выявление признаков синдрома гиперстимуляции яичников в программах ВРТ (да/нет).	A	I
2	Проведена оценка степени тяжести СГЯ (да/нет)	A	I
3	Проведен совместный осмотр акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и хирурга (для дифференциальной диагностики СГЯ с острой хирургической патологией) (да/нет)	C	I
4	При регистрации остановки сердечной деятельности при сроке беременности более 20 недель начата сердечно-легочная реанимация со смещением матки влево (да/нет).	A	I

5	Проведена регидратация кристаллоидами (да/нет)	В	IIa
6	Проведено исследование УЗИ брюшной полости и органов малого таза (да/нет).	А	I
7	Проведена коррекция гипопроteinемии альбумином (да/нет)	С	IIa
8	Проведено обезболивание парацетамолом и/или опиатами (да/нет).	В	IIa
9	Проведена профилактика ВТЭО в течение первого триместра (да/нет).	А	I
10	Проведена нутритивная поддержка препаратами для энтерального питания (да/нет).	В	IIa
11	При отсутствии эффекта или ухудшении состояния проведено прерывание беременности (да/нет).	В	IIa
12	Выполнено хирургическое удаление жидкости из полостей (брюшной, плевральной, перикарда) по показаниям	А	IIa

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Куликов Александр Вениаминович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Маршалов Дмитрий Васильевич – к.м.н., доцент кафедры симуляционных технологий и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, руководитель городского центра клинической гемостазиологии и трансфузиологии, отличник здравоохранения (г. Саратов). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Петренко Алексей Петрович – к.м.н., ассистент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Салов Игорь Аркадьевич – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава Саратовской области по акушерству и гинекологии, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор (г. Саратов). Член РОАГ и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Шифман Ефим Муневич – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, Заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (г. Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

При участии членов комитета по акушерской анестезиологии ФАР: Братищев Игорь Викторович (Москва), Дробинская Алла Николаевна к.м.н. (Новосибирск), Ситкин Сергей Иванович профессор (Тверь), Распопин Юрий Святославович (Красноярск), Матковский

Андрей Анатольевич к.м.н. (Екатеринбург), Рязанова Оксана Владимировна к.м.н. (СПб), Блауман Сергей Иванович к.м.н. (Омск), Швечкова Марина Владимировна к.м.н. (Тюмень), Абазова Инна Саладиновна к.м.н. (Нальчик), Китиашвили Ираклий Зурабович профессор (Астрахань), Бухтин Александр Анатольевич к.м.н. (Волгоград), Гороховский Вадим Семенович к.м.н. (Хабаровск). Все члены комитета – члены Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

–Врачи анестезиологи-реаниматологи.

–Врачи акушеры-гинекологи.

Таблица П1.

Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств

Уровни достоверности	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица П2.

Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

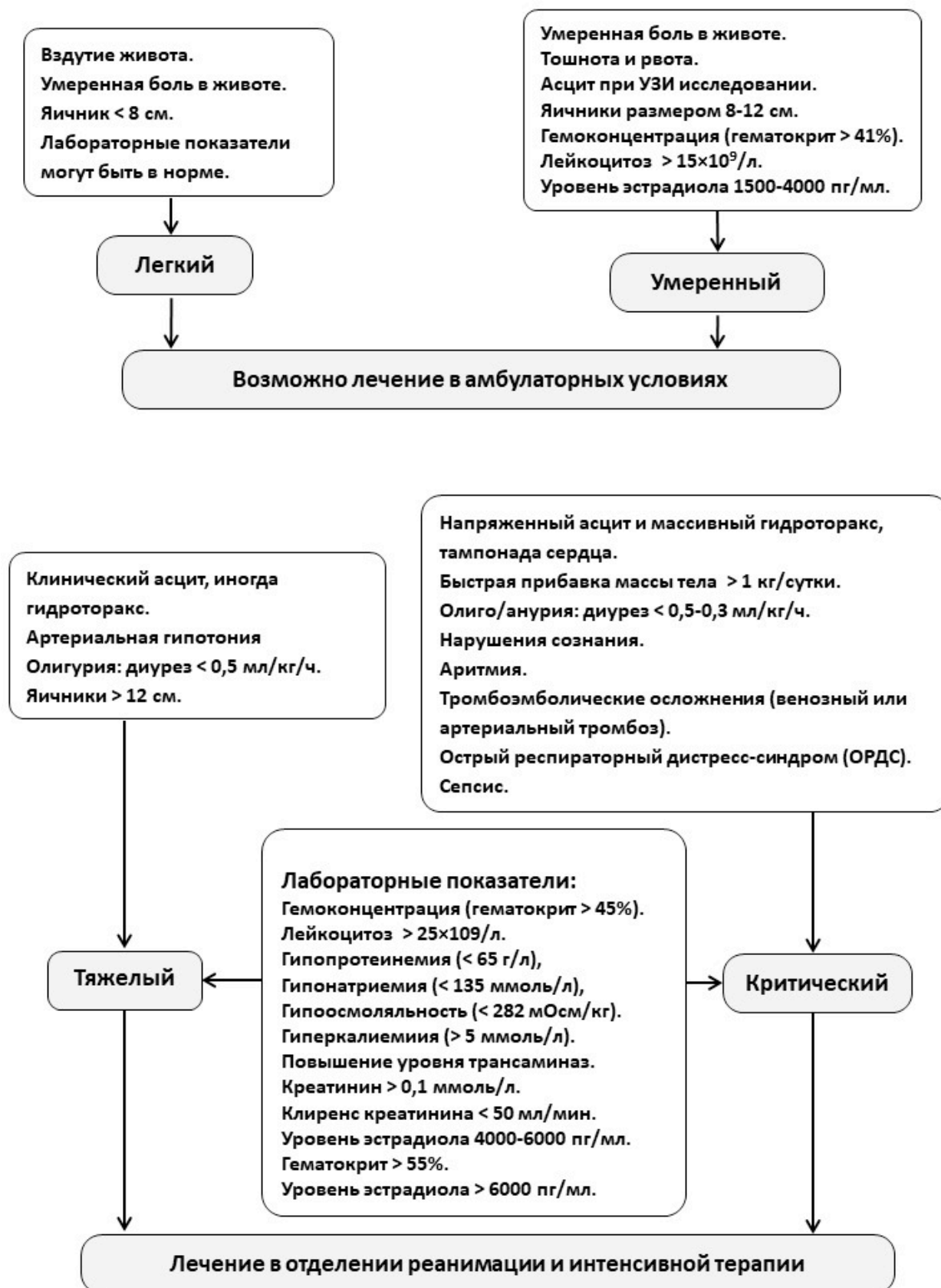
Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров
Уровень доказательности D	Мнения экспертов

Приложение А3. Связанные документы

Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Министерство здравоохранения российской федерации письмо от 21 сентября 2015 г. N 15-4/10/2-5466 «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников» Клинические рекомендации (протокол лечения)
- Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ



Приложение Б2. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ



Приложение Б3. Алгоритмы ведения пациентки с СГЯ
Контрольная карта интенсивной терапии СГЯ

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Совместный осмотр акушер-гинекологом, хирургом, анестезиологом-реаниматологом | <input type="checkbox"/> |
| 2. Мониторинг АД, ЧСС, SpO ₂ , ЧДД, диуреза | <input type="checkbox"/> |
| 3. Выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза | <input type="checkbox"/> |
| 4. Проведена регидратация кристаллоидами | <input type="checkbox"/> |
| 5. При гипопотеинемии использован альбумин | <input type="checkbox"/> |
| 6. Проведено обезболивание (парацетамол и/или опиаты) | <input type="checkbox"/> |
| 7. Проведена тромбопрофилактика в течение первого триместра | <input type="checkbox"/> |
| 8. Проведена нутритивная поддержка препаратами энтерального питания | <input type="checkbox"/> |
| 9. Проведена оценка внутрибрюшной гипертензии | <input type="checkbox"/> |
| 10. Проведено удаление жидкости из полостей (брюшной, плевральной, перикарда) – по показаниям | <input type="checkbox"/> |
| 11. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния – прерывание беременности | <input type="checkbox"/> |

Приложение В. Информация для пациента

При подготовке к ВРТ пациентка должна иметь **устную и письменную** информацию о возможных осложнениях и, в первую очередь, о возможности развития СГЯ. Информация должна включать признаки развития СГЯ, его возможные осложнения, методы контроля за состоянием и лечения.

При любом изменении состояния пациентки, признаках развития СГЯ необходимо обратиться к акушеру-гинекологу.

Всем женщинам, проходящим лечение бесплодия, должен быть предоставлен круглосуточный контактный номер телефона для консультирования.

Пациентка должна быть информирована, что при развитии тяжелой степени СГЯ необходима госпитализация, возможно проведение инвазивных процедур, оперативного лечения, обеспечение катетеризации магистральных вен. При развитии критической степени СГЯ показано прерывание беременности, возможно развитие жизнеугрожающих осложнений.

Длительный постельный режим повышает риск тромбоэмболии и его следует избегать.

Пациентка должна иметь информацию, что после купирования признаков тяжелого и критического СГЯ сохраняется высокий риск тромботических осложнений, и при появлении признаков не только периферического тромбоза, но и неврологических нарушений необходимо немедленно обратиться за мед помощью. Учитывая высокий риск тромботических осложнений пациентка должна быть информирована о необходимости медикаментозной тромбопрофилактики НМГ в течении всего I триместра беременности.

Пациентка должна иметь информацию, что беременность, осложненная СГЯ, может сопровождаться повышенным риском преэклампсии и преждевременных родов [3].

Отдаленных результатов о качестве жизни женщин, перенесших тяжелый СГЯ и риске развития у них онкологических заболеваний в доступной литературе нет.

Приложение Г1 Техника измерения внутрибрюшного давления

В клинической практике чаще используют непрямые методы измерения внутрибрюшного давления. В экспериментальном исследовании различных методов непрямого измерения ВБД самая высокая корреляция обнаружена между показателями прямого внутрибрюшного измерения и давления в мочевом пузыре и нижней полой вене. Измерение ВБД через мочевой пузырь является простым, дешевым и довольно точным методом, который предложен как метод выбора или «золотой стандарт» измерения ВБД.

Измерение ВБД осуществляется в положении лежа на спине. Выполняется катетеризация мочевого пузыря мочевым катетером Фолея, к которому подсоединяют измерительную полую трубку. Затем в мочевой пузырь в течение 10-15 секунд с помощью шприца вводят 20-25 мл теплого, стерильного изотонического раствора. После того как трубка заполнялась раствором, переводят измерительную трубку в вертикальное положение. За нулевое значение шкалы принимают верхний край лонного сочленения. Уровень ВБД соответствует высоте стояния водного столба в трубке на выдохе пациента.

Постоянно или периодически регистрируемое патологическое повышение ВБД более 12 мм рт.ст. следует интерпретировать как ВБГ [42]. Однако точный уровень ВБД, который характеризуется как ВБГ, до сих пор остаётся предметом дебатов. Ранее в литературе доминировал интервал 15-18 мм рт.ст. [42], при этом некоторые работы описывают негативное влияние ВБД уже при уровне менее 8 мм рт.ст. [43]. В настоящее время согласно рекомендациям Всемирного общества по синдрому внутрибрюшной гипертензии (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome – WSACS) пороговым значением ВБГ является уровень – 12 мм рт.ст. [42]. Следует отметить, что приведенный уровень является **усредненным значением** показателя влияющего на развитие органной дисфункции, полученным в результате многоцентрового исследования пациентов нуждающихся в интенсивной терапии. Классификация ВБГ по WSACS приведена в таблице 3.

Таблица ПЗ.

Классификации ВБГ по тяжести

Степень ВБГ	Уровень ВБД
I степень	12-15 мм рт.ст.
II степень	16-20 мм рт.ст.
III степень	21-25 мм рт.ст.
IV степень	>25 мм рт.ст.

Логичным является вывод о том, что выделять лишь цифры ВБД как единственный параметр, характеризующий ВБГ неправильно. Очевидно, что повышение ВБД выше нормальных значений, даже без каких-либо клинических проявлений, со временем приведет к органной и системной дисфункции. При этом большое значение имеет скорость увеличения ВБД [44].

Приложение Г2 Тактика лечения при асците и плевральном выпоте

Показания к парацентезу:

- сильное вздутие и боль в животе на фоне асцита;
- одышка и дыхательная недостаточность на фоне асцита, а также повышенное внутрибрюшное давление;
- олигурия, несмотря на адекватное возмещение потерь жидкости, на фоне повышения давления в брюшной полости, что приводит к уменьшению перфузии почек.

Снижение ВБД после удаления асцитической жидкости приводит к повышению кровотока в почечных венах, восстановлению диуреза, увеличению венозного возврата и сердечного выброса, увеличению маточной перфузии, уменьшению выраженности легочной симптоматики, купированию тяжелой дыхательной недостаточности, снижению гематокрита и лейкоцитоза [45,46].

При отсутствии показаний для лапароцентеза асцит постепенно самопроизвольно регрессирует.

Для парацентеза может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем, применение УЗ-контроля обязательно.

При тяжелом течении СГЯ особенно на фоне беременности целесообразно пролонгированное порционное удаление перитонеального трансудата из брюшной полости длительностью от 7 до 30 дней апирогенным катетером. Это подход имеет ряд преимуществ, так как позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема жидкости и тем самым исключить резкие колебания ВБД, вызывающие нарушения гемодинамики, стабилизировать состояние больной, избежать повторных пункций брюшной полости.

Методика лапароцентеза:

Больная укладывается на операционный стол с поднятым головным концом. Производится УЗИ брюшной полости с помощью трансабдоминального ультразвукового датчика для оценки количества перитонеального трансудата, его распределения в брюшной полости и выбора наиболее безопасной точки прокола передней брюшной стенки. При этом положение больной на столе можно изменять так, чтобы обеспечить наиболее безопасную точку прокола.

В асептических условиях после обработки операционного поля антисептическим раствором и определения наиболее безопасной точки прокола передней брюшной стенки производится местная инфильтрационная послойная анестезия, разрез кожи скальпелем,

прокол передней брюшной стенки троакарном малого диаметра, через гильзу которого проводится апиrogenный дренаж. Последний фиксируется к коже передней брюшной стенки П-образным швом вокруг дренажа, после чего на операционное поле накладывается асептическая повязка.

Во время операции одномоментно должно эвакуироваться не более 3 литров перитонеального транссудата. Асцитическая жидкость направляется на микробиологическое исследование и биохимическое исследование. По биохимическому составу перитонеальная жидкость аналогична плазме крови конкретной пациентки и представляет собой транссудат с высоким содержанием белка. По цвету перитонеальная жидкость может быть от янтарно-желтой до геморрагической. Для исключения внутрибрюшного кровотечения необходимо определение гематокрита и эритроцитов в перитонеальной жидкости.

Для длительного дренирования брюшной полости используется апиrogenный дренаж, сроки функционирования которого, как правило, составляет 14-20 дней (в ряде случаев до 30 дней). Суммарный объем эвакуируемой асцитической жидкости за период лечения СГЯ тяжелой степени может достигать от 30 до 90 литров.

При выведении большого объема жидкости после парацентеза следует рассмотреть вопрос о проведении инфузионной терапии альбумином.

Трансвагинальная пункция возможна только в условиях специализированных стационаров клиник ЭКО под контролем УЗИ врачом-специалистом, владеющим данной манипуляцией, по причине высокого риска ранения яичников и развития внутрибрюшного кровотечения.

Методика трансвагинальной пункции (кульдоцентез):

Производится прокол стенок влагалища через боковой свод специальной иглой для пункций, прикрепленной с помощью адаптера к влагалищному датчику ультразвукового аппарата. Аналогичный принцип проведения трансвагинальной пункции яичников позволяет с помощью вакуум-отсоса извлечь асцитическую жидкость из малого таза, снизить внутрибрюшное давление и облегчить самочувствие пациентки. Количество аспирированной жидкости определяется индивидуально, в зависимости от состояния пациентки, и, как правило, не превышает 3,0 литра, в связи с риском возникновения ортостатического коллапса.

Осложнения:

1. Аллергические реакции на препараты.
2. Ранение полых органов, ранение яичников при трансвагинальном или трансабдоминальном парацентезе.

3. Ранение полых органов при пункции плевральной полости.
4. Пневмоторакс.
5. Внутривнутрибрюшное кровоизлияние.
6. Аппендицит, перекрут яичников.
7. Изменение гемодинамики.
8. Гнойно-воспалительные реакции на длительное (> 30 дней) нахождение катетера в передней брюшной стенке.

Меры профилактики осложнений:

1. Тщательное изучение аллергологического анамнеза.
2. Введение троакара в брюшную полость под УЗИ контролем.
3. В момент операции удалять не более 3,0 литров трансудата.
4. Тщательный уход за перитонеальным катетером (ежедневная смена наклейки и ватно-марлевой салфетки, обработка области выведения катетера раствором антисептика).

Эвакуация трансудата из плевральных полостей

Показанием для торакоцентеза является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита $\leq 40\%$. Ввиду невозможности полностью исключить вероятность осложнения (пневмоторакс) в ходе плевральной пункции целесообразно сначала пунктировать одну плевральную полость, а на следующий день другую. рассматривается после тщательной оценки степени дыхательной недостаточности. Для лечения плеврального выпота может потребоваться оставление дренажа. Раннее удаление скопления жидкости и добавление кислорода снижает риск гипоксии.

Методика плевральной пункции:

Плевральная пункция проводится при сидячем положении пациентки, которая несколько наклоняется вперед, опираясь на руки, чтобы содержимое из задне-диафрагмальной области переместилось в нижние части полости. В условиях местной анестезии осуществляется прокол грудной стенки в 7-8 межреберном промежутке по задней подмышечной либо лопаточной линиям. Пункционная игла должна вводиться в строго намеченном промежутке, по верхнему краю нижележащего ребра, так как введение ее под нижним краем сопряжено с риском травмы нерва и межреберной артерии. Пункция должна выполняться под УЗ-контролем.

Осложнения:

1. Повреждение нерва – неврит.
2. Повреждение артерии – кровоизлияние.
3. Повреждение легкого – пневмоторакс.

4. Изменение гемодинамики.
5. Развитие отека легких, связанного с эвакуацией экссудата (транссудата, крови, воздуха) из плевральной полости (Re-expansion pulmonary oedema – PERO).

Меры профилактики осложнений:

1. Введение иглы в плевральную полость под УЗИ контролем.
2. Постепенное удаление плеврального выпота с помощью оставленного дренажа.

Приложение Г3 Характеристика препаратов для инфузионной терапии

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Параметр	Плазма	Натрия хлорид 0,9%	Раствор Рингера	Раствор Рингера лактат	Раствор Рингера ацетат	Стеро- фундин изотони- ческий	Йоно- стерил	Плаз- ма-Лит 148	Реам- берин
Na ⁺ (ммоль/л)	135-145	154	147,2	131	135	145	137	140	147,2
K ⁺ (ммоль/л)	3,5-5,5		4,0	5,4	4	4,0	4	5	4,0
Ca ⁺ (ммоль/л)	2,25-2,63		2,25	1,8	2	2,5	1,65	–	–
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0,6-1,1		–	–	1	1	1,25	1,5	1,2
Cl ⁻ (ммоль/л)	95-110	154	155,7	111,0	108	127	110	98	109
pH	7,36-7,44		6,0	5,5-7,5		5,1-5,9	5,0-7,0		6,0- 8,0
Теоретиче- ская осмо- лярность (мОсм/л)	–		309	278	284	309	291	295	351
Лактат (ммоль/л)	0,63-2,44		–	29,0		–	–	–	–
Ацетат (ммоль/л)	20-80		–	–	34	24	36,8	27	–
Глюконат (ммоль/л)	–		–	–	–	–	–	23	–
Малат (ммоль/л)	–		–	–	–	5	–	–	–
Сукцинат (ммоль/л)	–		–	–	–	–	–	–	44,7

Примечание: * – при наличии могут использоваться и другие кристаллоиды.

Примечание: Реамберин противопоказан при беременности

Приложение Г4 Дозы низкомолекулярных гепаринов для проведения профилактики ВТЭО у пациенток с СГЯ в зависимости от массы тела

Вес	Доза эноксапарина	Доза далтепарина	Доза надропарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51-90	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91-130	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130-170	80 мг	10000 ЕД	7600 ЕД
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки	42 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50-90 кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	3800 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности 1,5 мг/кг в сутки – после родов	100 ЕД/кг 2 раза в сутки 200 ЕД/кг в сутки после родов	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

Список литературы

1. Boothroyd C., Karia S., Andreadis N., Rombauts L., Johnson N., Chapman M., Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55(6):523-34.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016; 106(7):1634-47.
3. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-Green-top Guideline No. 5 February 2016.
4. Carter R., Petrie K., Sadighi A., Skene H. Ovarian hyperstimulation syndrome on the acute medical unit: a problem-based review. *Acute Med.* 2015; 14(1):21-7.
5. Namavar Jahromi B., Parsanezhad M.E., Shomali Z., Bakhshai P. et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci.* 2018 May;43(3):248-260.
6. Nelson S.M. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res.* 2017; 151 Suppl. 1:S61-S4.
7. Corbett S., Shmorgun D., Claman P. Reproductive Endocrinology Infertility Committee. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(11):1024-36.
8. Ironside E.C., Hotchen A.J. Ovarian hyperstimulation syndrome, the master of disguise? *Case Rep Emerg Med.* 2015; 2015:510815.
9. Sousa M., Cunha M., Teixeira da Silva J., Oliveira C., Silva J., Viana P., Barros A. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 23;13:66.
10. Lamazou F., Legouez A., Letouzey V., Grynberg M., Deffieux X., Trichot C. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, risk factors, prevention, diagnosis and treatment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2011; 40(7): 593-611.
11. Wei L.H., Chou C.H., Chen M.W. The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(3): 472-84.
12. Tan B.K., Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb).* 2013; 16(3):151-9.
13. Youssef M.A., Mourad S. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 31;(8):CD001302.

14. Grossman L.C., Michalakis K.G., Browne H., Payson M.D., Segars J.H. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril*. 2010; 94(4): 1392-8.
15. Chun R., Kirkpatrick A.W. Intra-abdominal pressure, intra-abdominal hypertension, and pregnancy: a review. *Ann. Int. Care*. 2012; 2 (1): 5.
16. Veisi F., Zangeneh M., Malekkhosravi S., Rezavand N. Abdominal Compartment Syndrome due to OHSS. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2012; 6 (1): 39-42.
17. Makino H., Furui T., Shiga T., Takenaka M., Terazawa K., Morishige K.I. Management of ovarian hyperstimulation syndrome with abdominal compartment syndrome, based on intravesical pressure measurement. *Reproductive Medicine and Biology*. 2016; 16 (1): 72-6.
18. Malbrain M., De Waele J. Intra-abdominal hypertension (Core critical care). Cambridge: Cambridge university press.; 2013.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome, Green-top guideline, № 5. London: RCOG; 2006.
20. Maslovitz S., Jaffa A., Eytan O., Wolman I., Many A., Lessing J.B. et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet. Gynecol*. 2004; 104: 321-6.
21. Sugrue M., Hallal A., D'Amours S. Intra-abdominal pressure hypertension and the kidney. In: Ivatury R., Cheatham M., Malbrain M., Sugrue M. (eds). *Abdominal Compartment Syndrome*. Landes Bioscience, Georgetown. 2006; 119-28.
22. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Update*. 2002; 8: 559-77.
23. Kimball E.J., Rollins M.D., Mone M.C. Survey of ICU physicians on the recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit. Care Med*. 2006; 34: 2340-8.
24. Tiwari A., Myint F., Hamilton G. Recognition and management of abdominal compartment syndrome in the United Kingdom. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 906-9.
25. Lincoln S.R., Opsahl M.S., Blauer K.L., Black S.H., Schulman J.D. 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.
26. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Sogc clinical practice guideline № 315. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2014; 36 (11): 1024–33.
27. Deeren D., Dits H., Malbrain M.L. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 1577-81.

28. Салов И.А., Шифман Е.М., Маршалов Д.В., Петренко А.П. Значение внутрибрюшной гипертензии в реализации акушерской и перинатальной патологии у беременных с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 99-102.
29. Шапкин Ю.Г., Маршалов Д.В., Рогожина И.Е., Ливадный Г.В., Петренко А.П. Зависимость исхода аппендэктомии у беременных от уровня внутрибрюшной гипертензии и показателей маточно-фето-плацентарного кровотока. *Врач-аспирант*. 2012; 5.1 (54): 138-42.
30. Маршалов Д.В., Салов И.А., Петренко А.П., Шифман Е.М., Салюков Р.Р., Бацунова М.О. Влияние внутрибрюшной гипертензии на исходы синдрома гиперстимуляции яичников. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 42-7.
31. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год. Санкт-Петербург 2017. - 55 с.
32. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2014 год. Санкт-Петербург 2016. - 47 с.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53; 3:397-417.
34. Raymond S.H., Aust N.Z. A survey of prescribing for the management of nausea and vomiting in pregnancy in Australasia. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 53(4):358-62.
35. Wormer K.C., Jangda A.A., El Sayed F.A., Stewart K.I., Mumford S.L., Segars J.H. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 224:117-24.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a April 2015-40 s.
37. Afshari A., Ageno W., Ahmed A., Duranteau J., Faraoni D., et al. ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):77-83.
38. Lheureux O., Preiser J.C. Role of Nutrition Support in Inflammatory Conditions. *Nutr Clin Pract*. 2017 Jun;32(3):310-317.
39. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):623-650
40. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M. et al. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):380-398.

41. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013; 58;1:325-36.
42. Malbrain L. N.G., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1722-32.
43. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North. Am.* 1996; 76:833-42.
44. Маршалов Д.В., Петренко А.П. Роль хронической внутрибрюшной гипертензии в акушерской патологии. III Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии»: Материалы конгресса. М, 2010:70-2.
45. Vlahos N.F., Gregoriou O. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann N. Y. Acad Sci*. 2006; 1092:247-64.
46. Maslovitz S., Jaffa A., Eytan O., Wolman I., Many A., Lessing J.B., Gamzu R. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(2):321-6.