

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПИСЬМО

от 21 сентября 2015 г. N 15-4/10/2-5466

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические [рекомендации](#) (протокол лечения) "Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников", разработанные в соответствии со [статьей 76](#) Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Первый заместитель министра
И.Н.КАГРАМАНЯН

Утверждаю
Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор
В.Н.СЕРОВ

Согласовано
Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор
Л.В.АДАМЯН

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ - аланинаминотрансфераза
АД2Р - агонисты D2 допаминовых рецепторов
АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время
АсАТ - аспаратаминотрансфераза
АТ III - антитромбин III
ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон
ГТ- гонадотропины

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 E₂ - эстрадиол
 ИМТ - индекс массы тела
 ИЛ- интерлейкин
 КИО - контролируемая индукция овуляции
 ОПН - острая почечная недостаточность
 ПЭ - перенос эмбриона
 РАРЧ - Российская ассоциация репродукции человека
 РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых
 СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников
 СПКЯ - синдром поликистозных яичников
 ССВО - синдром системного воспалительного ответа
 СЭФР - сосудисто-эндотелиальный фактор роста
 ТВП - трансвагинальная пункция яичников
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
 ФНО- фактор некроза опухоли
 ЧХГ - хорионический гонадотропин
 ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
 vWF - фактор фон Виллебранда

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
 поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:
 доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процесс оценки несомненно может влиять и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую

	устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;

- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на официальном сайте ФГБУ "Научный центр акушерства и гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова" Минздрава России для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Цель рекомендаций - совершенствование тактики ведения больных с СГЯ.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) (Код МКБ-10: [N98.1](#)) - системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции. СГЯ характеризуется повышением проницаемости стенки капилляров, что приводит к выходу внутрисосудистой жидкости во внесосудистое пространство, ее накоплению в третьем пространстве и гемоконцентрации. Тяжелая степень СГЯ характеризуется риском развития тромбозов, нарушением функции печени, почек и возникновением респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). В некоторых случаях СГЯ может развиваться после стимуляции овуляции кломифеном или при наступлении беременности в спонтанном цикле.

2.1. Обзор проблемы и эпидемиология.

Частота СГЯ варьирует от 0,5% до 33% при различных схемах стимуляции овуляции и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы синдрома, требующие госпитализации в стационар встречаются в 0,2-10% случаев. Заболевание протекает с различной степенью тяжести и может заканчиваться летальными исходами, в связи с развившимися тромбоэмболическими осложнениями или РДСВ. Ожидаемая летальность 1/450000-500000 женщин.

Ведение женщин с СГЯ, создающим угрозу для жизни, требует от врача проведения широкого комплекса лечебных мероприятий, осуществлять которые необходимо быстро и с минимальными ошибками, в соответствии с принятым на сегодняшний день алгоритмом. Кроме того, необходимо учитывать, что самые тяжелые формы СГЯ возникают на фоне наступившей беременности.

По отчетным данным РАРЧ, в России в 2012 году имел место 592 случая СГЯ, потребовавший госпитализации (в 2010 - 464 случая), что в расчете на общее число начатых циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составило 1,2%. Тем не менее, приведенные данные, основанные на числе госпитализированных пациенток, вряд ли следует считать объективными, так как некоторые случаи госпитализации не были учтены (Уровень доказательности 3).

2.2. Классификация.

Единой классификации СГЯ нет. Суммируя данные литературы и ориентируясь на собственный клинический опыт ведения более 700 женщин с этим ятрогенным осложнением, целесообразно выделить 4 степени тяжести синдрома на основании клинико-лабораторных симптомов.

Таблица 3

Классификация СГЯ

Тяжесть	Симптомы
СГЯ легкой степени	Абдоминальный дискомфорт Боли в животе незначительной интенсивности Размер яичников, как правило, < 8 см <*>
СГЯ средней степени	Боли в животе средней интенсивности Тошнота и/или рвота УЗ-признаки асцита Размер яичников, как правило, 8-12 см <*>
СГЯ тяжелой степени	Клинические признаки асцита (иногда - гидроторакс) Олигурия Гемоконцентрация, гематокрит > 45% Гипопротеинемия Размер яичников, как правило, > 12 см <*>
СГЯ критической степени	Напряженный асцит или массивный гидроторакс Гематокрит > 55%

	Лейкоцитоз > 25 000/мл Олиго-анурия Тромбоэмболические осложнения РДСВ
--	---

<*> Размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ в циклах ВРТ в связи с проведением пункции фолликулов.

Время развития СГЯ. Ранний СГЯ развивается в течение первых 9 дней от момента введения овуляторной дозы ХГ. Если имплантация не происходит, синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. Если же имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до 12 недель беременности. Поздний СГЯ вызван значительным подъемом эндогенного хорионического гонадотропина в плазме крови и ассоциируется с имплантацией и ранним сроком беременности. Эта форма сопровождается затяжным волнообразным течением.

Спонтанное развитие СГЯ всегда связано с беременностью. Синдром чаще развивается при сроке беременности 5-12 недель. Степень тяжести СГЯ может расцениваться как средняя и тяжелая (Уровень доказательности 3).

2.3. Патофизиологические аспекты.

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 гормон-зависимыми структурами яичников в случаях повышения чувствительности рецепторного аппарата таких структур к стимулирующему влиянию ФСГ и/или ХГ. Пусковым фактором развития синдрома является введение овуляторной дозы ХГ. В основе развития синдрома лежит феномен "повышенной сосудистой проницаемости", приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в "третье пространство", интерстиций и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Однако, неизвестный фактор, приводящий к транссудации жидкости остается неустановленным. СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы. Сходный тип нарушения кровообращения формируется и при других патологических состояниях, сопровождающихся отеками (сердечной недостаточности с высокой фракцией выброса, циррозе печени).

Ведущими звеньями в запуске патофизиологических каскадов СГЯ является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) на фоне дисбаланса его рецепторов первого и второго типов, а также активация ренин-ангиотензиновой системы. У пациенток с СГЯ в плазме крови, фолликулярной жидкости и перитонеальном трансудате обнаружены высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), факторов некроза опухоли (ФНО- α , ФНО- β). Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Выраженная гиперкоагуляция является неотъемлемой частью патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

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

Патофизиологические механизмы СГЯ, спонтанно возникшего во время беременности, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома при последующих беременностях, не связанных с использованием ВРТ и индукцией овуляции связывают мутацией рецепторов к ФСГ (Уровень доказательности 3).

3. ДИАГНОЗ СГЯ

Диагноз СГЯ устанавливают на основании сбора анамнеза, комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, выявляющего увеличенные яичники с множественными кистами, выраженную гемоконцентрацию и гиперкоагуляцию у пациентки, использовавшей в данном цикле метод ЭКО или контролируруемую индукцию овуляции для достижения беременности.

3.1. Клиническая картина.

СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: увеличением размеров яичников иногда до 20-25 см в диаметре с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист на фоне выраженного отека стромы, увеличением сосудистой проницаемости, приводящей к массивному выходу жидкости в "третье пространство" и ее депонированию с развитием гиповолемии, с /или без явлений гиповолемического шока, гемоконцентрации, олигурии, гипопроteinемии, электролитного дисбаланса, повышением активности печеночных ферментов, формированием полисерозитов. В тяжелых случаях развивается анасарка, острая почечная недостаточность (ОПН), тромбоемболические осложнения, РДСВ.

Критерии, позволяющие дифференцировать среднюю и тяжелую степень СГЯ, неоднозначны.

При СГЯ средней и тяжелой степени общее состояние оценивается как средней тяжести и тяжелое. Степень тяжести синдрома напрямую связана с выраженностью гемодинамических нарушений, обуславливающих клиническую картину, которые наиболее четко отражают выраженность сосудистой проницаемости. Показатель гематокрита 45% и более на фоне характерной клинической симптоматики ассоциируется с тяжелой степенью СГЯ, требующей тщательного мониторинга и проведения адекватного лечения.

Тяжесть заболевания может усугубляться при отсутствии своевременной квалифицированной помощи пациентке и при наступлении беременности.

Начало развития синдрома может быть, как постепенным с нарастанием симптоматики, так и внезапным - "острым", при котором в течение нескольких часов или 1 часа, происходит резкое перераспределение жидкости в организме с формированием полисерозитов, сопровождающееся гемодинамическими нарушениями.

При манифестации синдрома женщины предъявляют жалобы на слабость, головокружение, головную боль, мелькание "мушек" перед глазами. Появляются дыхательные нарушения, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе часто без четкой локализации, редкое мочеиспускание, повышение температуры тела, отек наружных половых органов и нижних конечностей. Яичники увеличены в размерах и легко пальпируются через брюшную стенку. На момент манифестации СГЯ у подавляющего большинства пациенток выявляются симптомы раздражения брюшины.

Дыхательная недостаточность возникает в результате ограничения дыхательной подвижности легких в связи с асцитом, увеличением яичников или наличием выпота в плевральной или перикардальной полостях. В стадии манифестации СГЯ тяжелой степени может осложняться острым гидротораксом, РДСВ, эмболией легочной артерии, отеком легких, ателектазом, а также внутриальвеолярным кровотечением. Наличие выпота в плевральной полости диагностируется примерно у 70% женщин с СГЯ средней и тяжелой степени, при этом выпот может носить односторонний или двусторонний характер и возникает на фоне асцита. В некоторых случаях синдром протекает только с явлениями одностороннего гидроторакса, причем чаще всего - правостороннего. Механизм такого осложнения связывают со способностью асцитической жидкости проникать в правую плевральную полость по ходу грудного лимфатического протока, следующего в средостение через аортальную щель диафрагмы.

Лихорадка сопровождает течение СГЯ у 80% пациенток с тяжелой формой синдрома, при этом в 20% случаев повышение температуры возникает на фоне инфекции мочевыводящих путей, 3,8% - в связи с пневмонией, 3,3% - с инфекцией верхних дыхательных путей, 2,0% - с флебитом в месте постановки катетера, 1,0% - с воспалением подкожно-жировой клетчатки в месте пункции брюшной

стенки для лапароцентеза, 1,0% - с инфекцией послеоперационной раны, 0,5% - с абсцессом ягодицы в месте внутримышечных инъекций прогестерона. Лихорадка неинфекционного генеза у каждой второй больной с СГЯ, вероятно, связана с эндогенными пирогенными механизмами. Описаны единичные случаи сепсиса при тяжелом течении СГЯ.

На фоне развития синдрома обостряются латентно текущие хронические соматические заболевания. В связи с этим необходима тщательная оценка анамнестических данных пациентки, особенно касающихся заболеваний мочевыделительной и пищеварительной систем. При тяжелой форме СГЯ вероятность обострения хронического пиелонефрита или язвенной болезни желудка / 12-перстной кишки чрезвычайно высока. Сопутствующим заболеванием на фоне СГЯ может быть о. аппендицит.

Клинические проявления спонтанного СГЯ формируются в 1 триместре беременности при сроке гестации от 5 до 12 недель и характеризуются постепенным, медленным нарастанием симптомов. Первым клиническим признаком, заставляющим обратить пристальное внимание на пациентку, являются полисерозиты, сопровождающиеся слабостью, абдоминальным дискомфортом. При УЗИ выявляют увеличенные яичники с множественными кистами и нормальную прогрессирующую беременность.

Тромбоэмболические осложнения. Основную роль в патогенезе этого состояния уделяют высоким концентрациям эстрогенов, гемоконцентрации и снижению объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Длительные сроки госпитализации, ограничение двигательной активности, снижение венозного возврата в связи с увеличением яичников, повышение активности факторов свертывающей системы, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитов вносят дополнительный вклад в высокий риск развития тромботических осложнений при СГЯ. В 84% тромбозы происходят на фоне беременности. В 75% случаев диагностируют тромбообразование в венозном русле с преимущественной локализацией в сосудах верхней конечности, шеи и головы (60%), однако может развиваться спонтанный артериальный тромбоз с локализацией в сосудах головного мозга. Реже образуются тромбы в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте.

Частота развития эмболии легочной артерии у пациенток с СГЯ и тромбозом глубоких вен нижних конечностей составляет 29%, в то время как у женщин с СГЯ и тромбозом глубоких вен верхних конечностей и артериальным тромбозом риск этого осложнения колеблется от 4% до 8% (Уровень доказательности 3).

3.2. Клиническое обследование.

Жалобы: слабость, головокружение, головная боль, мелькание "мушек" перед глазами, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, чувство распирания, напряжения, боли в животе часто без четкой локализации, редкое мочеиспускание, повышение температуры тела, отек наружных половых органов и нижних конечностей. Появляются дыхательные нарушения, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа. Яичники увеличены в размерах и легко пальпируются через брюшную стенку. На момент манифестации СГЯ у подавляющего большинства пациенток выявляются симптомы раздражения брюшины.

Анамнез: использование в данном менструальном цикле метода ЭКО или контролируемой индукции овуляции для достижения беременности при бесплодии.

Физикальное обследование: общее состояние средней тяжести или тяжелое. Кожные покровы бледные, возможен акроцианоз. Возможна иктеричность склер, субиктеричность кожных покровов.

Слизистые оболочки чистые, сухие. Могут наблюдаться отеки передней брюшной стенки, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей, в особо тяжелых случаях - анасарка. Особо обращают внимание на состояние конечностей, области головы, шеи с целью исключения тромбоза глубоких вен. Отек в области шеи - клинический признак тромбоза.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляют тахикардию, гипотензию, тоны сердца приглушены.

При исследовании дыхательной системы: тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя. Перкуссия выявляет притупление легочного звука в проекции нижних отделов легких с одной или обеих сторон за счет плеврального выпота. Аускультация - ослабление дыхательных шумов в зоне притупления легочного звука, при выраженном гидротораксе - дыхательные шумы не

выслушиваются.

У больных с гидротораксом на фоне СГЯ оправданна выжидательная тактика. При формировании гидроторакса пункция плевральной полости проводится только в случае выраженной дыхательной недостаточности при ее прогрессировании.

Осмотр органов брюшной полости: живот вздут, зачастую напряжен за счет формирования асцита, болезненный во всех отделах, но чаще в нижних отделах в области проекции яичников. Живот участвует в акте дыхания или немного отстаёт. На момент манифестации СГЯ могут наблюдаться слабopоложительные симптомы раздражения брюшины. Яичники легко пальпируются через переднюю брюшную стенку, размеры их увеличены. Печень может выступать из под края реберной дуги.

Накопление асцитической жидкости в брюшной полости ведет к повышению внутрибрюшного давления, что оказывает неблагоприятный эффект на функцию всех органов и систем. Одним из первых признаков повышения внутрибрюшного давления до 15-20 мм рт. ст. является олигурия.

Дисфункция печени: возможны гепатоцеллюлярные и холестатические изменения, возникающие как следствие нескольких факторов, включая высокие уровни эстрогенов и повышение уровня СЭФР. Описаны случаи желтухи, которые купировались в течение 4 недель.

Дисфункция почек при повышении внутрибрюшного давления обусловлена снижением сердечного выброса, прямым сдавлением почечных сосудов и паренхимы со снижением почечного кровотока, повышением сопротивления сосудов почек и перераспределением почечного кровотока от коркового слоя к мозговому. В эксперименте было показано, что внутрибрюшное давление свыше 15-20 мм рт. ст. ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации и олигурией с последующим развитием анурии при внутрибрюшном давлении свыше 30 мм рт. ст. Аналогичные явления наблюдаются и в сосудах брыжейки; сдавление вен ведет к отеку паренхимы, что проявляется в развитии тошноты и диареи у данного контингента больных.

Повышение внутрибрюшного давления ведет к снижению перфузии печени и селезенки и тканевой гипоксии. При повышении внутрибрюшного давления происходит подъем диафрагмы и увеличение давления в грудной и плевральной полостях. Чаще всего, плевральный выпот является следствием асцита, однако возможен изолированный плевральный выпот без сопутствующего асцита.

Мочевыделительная система: задержка мочеиспускания (суточный диурез < 1000 мл), олигурия, анурия. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурия при отсутствии патологических изменений в анализах мочи может быть обусловлена давлением увеличенных в размерах яичников на мочевой пузырь.

Нервная система: пациентка в сознании, контактна, адекватна. Появление неврологической симптоматики в виде мелькания мушек перед глазами, шум в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость могут быть симптомами тромбоза сосудов головного мозга.

Гинекологическое исследование: ввиду больших размеров яичников бимануальное гинекологическое исследование малоинформативно и небезопасно ввиду возможной их травмы при бимануальном исследовании. Достаточно УЗ исследования органов малого таза (Уровень доказательности 3).

3.3. Лабораторные исследования.

Анализ крови клинический: гемоконцентрация (гематокрит > 40%, гемоглобин > 14 г/л). Гематокрит > 55% свидетельствует о потенциальной угрозе для жизни, лейкоцитоз отражает выраженность системной воспалительной реакции: в некоторых случаях достигает 50×10^9 /л без сдвига влево, тромбоцитоз до 500×10^6 /л - 600×10^6 /л. При сдвиге лейкоцитарной формулы влево возможно нарастание воспалительной реакции, обусловленной обострением хронических заболеваний (например пиелонефрита), активацией условно-патогенной флоры с развитием пневмонии или присоединением осложнений, требующих хирургического вмешательства (перекрут придатков матки, острый аппендицит, пельвиоперитонит, перитонит).

Биохимический анализ крови: нарушение электролитного баланса, включая гиперкалиемию и гипонатриемию, приводящую к снижению осмолярности плазмы. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, повышение уровня печеночных трансаминаз, в ряде случаев - γ -глутамин трансфераза ГГТ или щелочной фосфатазы, у части

больных - увеличение уровней креатинина и мочевины.

Гемостазиограмма: повышение уровня фибриногена до 8 г/л, фактора Виллебранда до 200-400%, снижение концентрации антитромбина III (АТ III) ниже 80%, увеличением Д-димера более чем в 10 раз. Нормальные показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО.

Иммуноглобулины крови: снижение концентрации в плазме крови иммуноглобулинов IgG и IgA.

Анализ мочи общий: протеинурия.

Анализ состава асцитической жидкости: высокое содержание белка и альбумина, низкое число лейкоцитов, сравнительно высокое число эритроцитов, высокие концентрации всех провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, глобулиновой фракции белков.

Онкомаркеры в плазме крови: концентрация СА-125 достигает максимальных значений до 5125 ЕД/мл ко второй неделе развития СГЯ, когда оба яичника наиболее увеличены. Повышенный уровень онкомаркера сохраняется до 23 недель беременности, несмотря на проводимое лечение.

Прокальцитонин в сыворотке крови определяется у 50% больных в диапазоне значений 0,5 - 2,0 нг/мл, что расценивается как системная воспалительная реакция умеренной степени.

При микробиологическом исследовании мочи, отделяемого из влагалища, цервикального канала выделяются нетипичные возбудители у 30% женщин: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli* (Уровень доказательности 3).

3.4. Диагностические процедуры.

УЗИ органов малого таза: увеличенные яичники от 6 см до 25 см в диаметре с множественными кистами, матка нормальных размеров или увеличена, наличие свободной жидкости в полости малого таза и нормальная прогрессирующая одноплодная или многоплодная беременность.

УЗИ органов брюшной полости: наличие в брюшной полости свободной жидкости в количестве от 1 л до 5-6 л. Нормальные размеры и структура печени или гепатомегалия. Эхо-признаки дискинезии желчных путей. При исследовании почек чашечно-лоханочный комплекс не изменен.

УЗИ плевральных полостей: наличие свободной жидкости с одной или обеих сторон.

Эхокардиография: на фоне гемодинамических нарушений - снижение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического объема, снижение венозного возврата, в некоторых случаях - наличие свободной жидкости в перикардиальной полости.

ЭКГ: нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии тахикардии; диффузные изменения миокарда метаболического и электролитного характера.

Рентгенография органов грудной клетки. Решение о проведении исследования принимается по строгим показаниям при подозрении на угрожающие жизни осложнения: РДСВ и тромбоэмболии, имея в виду возможность наличия беременности раннего срока (Уровень доказательности 3).

3.5. Осложнения.

Осложнения СГЯ: внутрибрюшное кровотечение при разрыве кист яичника, перекрут придатков матки, сопутствующая внематочная беременность. Развитие СГЯ зачастую сопровождается обострением хронических соматических заболеваний, требующих проведения соответствующего лечения.

3.6. Показания к консультации других специалистов.

Ввиду вовлечения в патологический процесс всех органов и систем -осмотр терапевтом обязателен. При подозрении на тромботические осложнения - консультация сосудистого хирурга, при наличии выраженного гидроторакса -консультация торакального хирурга для решения вопроса о выполнении пункции плевральной полости. Консультация анестезиолога-реаниматолога при тяжелом и критическом СГЯ.

4. ГРУППЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА

В [таблице 4](#) представлены, существующие методы профилактики СГЯ с позиций доказательной медицины. Скрининга нет.

Выбор гонадотропина (человеческого менопаузального гонадотропина - менотропина или

рекомбинантного ФС) для протокола стимуляции функции яичников не влияет риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Назначение менотропина не увеличивает вероятность развития СГЯ (Уровень доказательности 1a).

Ключевыми моментами предотвращения раннего СГЯ являются: оценка факторов риска, при наличии которых, выбирают протокол стимуляции с антагонистами, минимальную стартовую дозу гонадотропина, заменяют триггер овуляции и отказываются от переноса эмбрионов в данном лечебном цикле. Если перенос эмбрионов произведен, вероятность развития позднего СГЯ в ответ на имплантацию остается высокой. В то же время, замена триггера овуляции и модифицированные протоколы поддержки посттрансферного периода позволяют в большинстве случаев избежать развития тяжелого СГЯ, требующего стационарного лечения и ограничиться амбулаторным наблюдением. Если же, несмотря на принятые профилактические мероприятия поздний СГЯ развился, эффективной является лишь симптоматическая терапия, направленная на коррекцию симптомов СГЯ и профилактику полиорганых нарушений.

Таблица 4

Характеристика существующих методов профилактики
СГЯ в программах ЭКО

Этап применения метода профилактики	Метод профилактики СГЯ	Критерии для назначения	Уровень доказательности
Контролируемая стимуляции		Исходные факторы риска СГЯ:	
	Уменьшение стартовой дозы гонадотропинов	- СГЯ в анамнезе; - СПКЯ;	lb
	Выбор мягких протоколов стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов	- возраст < 35 лет; - астеническое телосложение; - большое число	lb
	Выбор протоколов стимуляции с гонадотропинами и антагонистами ГнРГ	фолликулов диаметром > 2 мм - АМГ > 3,6нг/мл	la
Введение триггера овуляции	Замена триггера овуляции ХГ на агонист ГнРГ	Более 15 фолликулов Д >12 мм	1a
	Агонисты D ₂ -рецепторов (каберголин 0,5 мг/сутки 5-8 дней)		lb
Пункция фолликулов	Аспирация максимального числа фолликулов Назначение антагониста Гн-РГ 0,75 мг/пк однократно, или 0,25 мг/пк в течение 4-5 дней	Более 15 фолликулов Д >12 мм	la
Перенос эмбрионов	Отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле (криоконсервация и перенос в нестимулированном цикле)	Более 15 ооцитов	la

Посттрансферный период	Отказ от поддерживающих доз ХГ в пользу препаратов прогестерона	Наличие исходных и/или поздних факторов риска СГЯ - см. выше	lb
	Агонисты D2-рецепторов (продолжение приема каберголин начатого с дня введения триггера овуляции или со следующего дня после ТВП)		lb
	Антагонисты ГнРГ		lb

5. ЛЕЧЕНИЕ

Цель - профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП), устранения гемоконцентрации, электролитного дисбаланса, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений. Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома.

5.1. Принципы ведения.

Отсутствие четкой концепции патофизиологии СГЯ делает невозможным проведение эффективного, патогенетически обоснованного лечения, позволяющего действенно и в короткие сроки купировать развитие синдрома и полиорганные нарушения, сопровождающие тяжелые формы СГЯ (Уровень доказательности 3).

5.1.1. Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени.

Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени включает: ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, питье по потребности (Уровень доказательности 3).

5.1.2. Показания к госпитализации.

СГЯ средней и тяжелой степени (Уровень доказательности 3).

5.1.3. Организация медицинской помощи на стационарном этапе.

Принимая во внимание выраженный полиморфизм клинической симптоматики СГЯ, вероятность быстрого ухудшения состояния пациентки, вплоть до развития полиорганной недостаточности, госпитализацию этих больных целесообразно осуществлять в профильные отделения, имеющие опыт ведения таких женщин и обладающим необходимым перечнем медикаментозных препаратов. Тяжесть состояния пациентки должна быть полностью и своевременно оценена и занесена в историю болезни как обоснование тактики ведения. Лечение должны проводить врачи, обладающие клиническим опытом ведения данного контингента больных, так как тактику лечения необходимо определять быстро с минимальной вероятностью ошибок. Хирургическое пособие при показаниях должна осуществлять постоянная хирургическая бригада высококвалифицированных специалистов, имеющих соответствующий опыт. Необходимо взаимодействие врача клиники ЭКО с клиницистом в стационаре, так как именно врачи репродуктологи обладают наиболее полной информацией о тактике ведения больных с СГЯ (Уровень доказательности 3).

5.2. Тактика ведения на стационарном этапе.

Первый этап: правильный сбор анамнеза, позволяющий предположить развитие СГЯ, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, на основании которого оценивают параметры гемодинамики, дыхания, мочеотделения, наличие и характер электролитных нарушений, функцию печени, концентрацию белка в плазме крови, коагуляционный потенциал крови, наличие полисерозитов, исключают внутрибрюшное кровотечение и перекрут придатков матки.

Второй этап: постановка периферического венозного катетра. Вопрос об использовании центрального венозного катетра решается индивидуально и определяется тяжестью состояния женщины. При необходимости наиболее целесообразна катетеризация подключичной вены, поскольку риск тромбоза в этом случае наименьший. Особенностью тромбозов у данного контингента больных, является их преимущественная локализация в яремных сосудах. Одним из преимуществ постановки центрального катетера является возможность мониторинга центральной гемодинамики и коррекции объема инфузионной терапии при тяжелых случаях ятрогенного синдрома.

Для оценки диуреза возможна постановка катетера в мочевого пузыря, однако, принимая во внимание связанный с этим риск восходящей мочевого инфекции, оценка необходимости катетеризации мочевого пузыря должна производиться индивидуально и ежедневно.

Третий этап: медикаментозное лечение пациенток с СГЯ должно быть направлено на поддержание гемодинамики. Первостепенной задачей этого этапа является возмещение объема циркулирующей жидкости для снижения гемоконцентрации и поддержания достаточной почечной фильтрации. При проведении инфузионной терапии целесообразно поддержание

циркулирующего объема на минимальном уровне, достаточном для адекватной системной перфузии. Клинический ориентир - функция почек; лабораторный - уровень гематокрита (Уровень доказательности 3).

5.2.1. Медикаментозная терапия.

Инфузионную терапию начинают с введения кристаллоидов с последовательным назначением коллоидов. Объем инфузионной терапии определяется показателями мочеотделения, артериального давления (АД), величиной гематокрита, при необходимости - величиной центрального венозного давления (ЦВД) и конечно-диастолического объема (КДО), определяемого посредством эхокардиографии. При нормализации указанных параметров (уровень гематокрита < 40%, восстановление мочеотделения) инфузионная терапия немедленно прекращается. Несоблюдение этого подхода ведет к развитию гемодилюции, провоцирующей нарастание полисерозитов и ухудшение состояния пациентки (Уровень доказательности 3).

Выбор раствора кристаллоидов определяется электролитным дисбалансом. Препаратами выбора являются сбалансированные кристаллоидные растворы (стерофундин изотонический, йоностерил и т.п.). 0,9% раствор хлорида натрия должен использоваться только при потере жидкости во время рвоты и/или потери жидкости по зонду из желудка, все остальные потери должны восполняться сбалансированными кристаллоидными растворами (British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients). При гиперкалиемии предпочтение отдается также 0,9% раствору хлорида натрия (Уровень рекомендаций 2a).

Таблица 5

Характеристика кристаллоидных растворов
для инфузионной терапии

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl		
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0 ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1,65	1,25	110	ацетат 3,674	291

Таблица 6

Характеристика сбалансированных растворов ГЭК

Состав	Тетраспан 6 (Гидроксэтилкрахмал)	Волюлайт (плазмозамещающие препараты и белковые)	Плазма

		фракции плазмы)	
Na (моль/л)	140	137	142
K (моль/л)	4	4	4,5
Ca (моль/л)	2,5	2.5	2,5
Mg (моль/л)	1,0	1,5	0,85
Cl (моль/л)	118	110	105
HCO (моль/л)	-	-	24
Лактат (моль/л)	-	-	1,5
Ацетат (моль/л)	24	-	-
Малат (моль/л)	5	-	Альбумин: 30-52
Коллоид (г/л)	ГЭК:60	ГЭК:60	

Таблица 7

Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%	ГЭК 6%	ГЭК 6%	ГЭК 10%
Молекулярный вес (Mw), Da	35000	450000	200000	130000	200000
Степень замещения (Ds)		0,7	0,5	0,42/0,4	0,5

Осмолярность, мосм/л	274	308	308	308/308	308
КОД, мм рт. ст.	33	18	28	36/36	60-70
Волемический эффект, %	100	100	100	100/100	145% (1 ч.), 100% (3 ч.)
Время волемического эффекта, ч.	3-4	6-8	3-4	4-6/6	34
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	20	33	50/50	20
Влияние на коагуляцию	0+	++	+	0+	+

Инфузионную терапию начинают с введения 500 мл кристаллоидного раствора при уровне гематокрита до 45% и 1000 мл - при уровне гематокрита 45% с последующим назначением коллоидов в дозе 1000 или 1500 мл соответственно (Уровень доказательности 3).

При определении количества вводимых кристаллоидов необходимо учитывать, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия объем этих растворов должен быть меньше объема коллоидных растворов в 2-3 раза, так как преобладание кристаллоидов усугубляет развитие полисерозитов, а в ряде случаев приводит к развитию анасарки.

Рутинное применение альбумина при критических состояниях для коррекции гипоальбуминемии не может быть рекомендовано. Целесообразность введения альбумина для коррекции гиповолемии у больных в критическом состоянии остается нерешенным вопросом, и до получения окончательных выводов (доказательства 1 уровня) предпочтение в большинстве ситуаций следует отдавать сочетанному применению синтетических коллоидов и/или кристаллоидов. По данным мета-анализа, применение альбумина не снижает тяжесть и частоту развития синдрома гиперстимуляции, при этом, уменьшая частоту наступления беременности.

Основой базисной инфузионной терапии при СГЯ является раствор гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК), с низкой молекулярной массой 130000 Да и степенью замещения (0,4; 0,42) (Уровень доказательности 3).

Раствор ГЭК 6% (ISO/0,4) используют в суточном объеме 15-30 мл/кг массы тела. При критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл/кг массы тела.

Положительными свойствами ГЭК, является его способность быстро восполнять и удерживать ОЦП в условиях генерализованного повреждения эндотелия, длительно находиться в кровеносном русле, эффективно повышать коллоидно-осмотическое давление, не оказывать отрицательного воздействия на эндотелий сосудов, ингибировать выброс фактора Виллебранда из эндотелиальных клеток, улучшать реологические свойства крови, микроциркуляцию, уменьшать отек тканей, легко метаболизироваться и выводиться почками, не вызывать аллергические реакции (Уровень доказательности 2в).

Раствор ГЭК 6 - 10% (200/0,5) в суточном объеме 20 мл на кг массы тела. Свойствами, сдерживающими применение этого раствора при СГЯ по сравнению с ГЭК (130/04) является его способность накапливаться в организме, при длительном применении (более чем 7 дней), вызывать дисфункцию печени и повышать уровень печеночных трансаминаз до 800 Ед/л (Уровень доказательности 3).

Показаниями к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Используют 20% раствор в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением малой дозы фуросемида, использование которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях "эндотелиоза" легко проникает через поры эндотелия и способствует перемещению воды в интерстиций, увеличивая риск развития интерстициального отека легких (Уровень доказательности 1в).

Свежезамороженная плазма используется в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из третьего пространства и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости. Их ограниченное назначение оправдано при достижении значений гематокрита 36-38%, на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках (Уровень доказательности 3).

Имеются данные об эффективности и безопасности применения низких доз допамина в лечении пациенток с СГЯ тяжелой степени для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. В то же время, в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании 328 больных в критическом состоянии с клиническими признаками начальной почечной недостаточности не было выявлено протективного эффекта постоянной внутривенной инфузии низких доз допамина (Уровень доказательности 1в).

Купирование болей: парацетамол, спазмолитики. Нестероидные противовоспалительные препараты не должны использоваться, ввиду возможного негативного влияния на функцию почек

и плод в ранние сроки беременности (Уровень доказательности 3).

Основой профилактики тромботических осложнений при СГЯ является устранение гемоконцентрации. Антитромботическая терапия показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Используемые препараты: нефракционированный гепарин (НГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Необходимым условием для назначения нефракционированного гепарина (НГ) является нормальное значение антитромбина III. Суточная доза - 10-20 тыс. ЕД п/к. Лабораторный контроль - АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7 сутки лечения.

Показанием для назначения НМГ, является повышение концентрации D-димера в плазме крови, которое обычно сопровождается повышением уровня фибриногена и снижением концентрации АТ-III.

Эффективную и безопасную лечебную дозу НМГ целесообразно подбирать индивидуально, в зависимости от массы тела пациентки и уровня анти-Ха-фактора активности плазмы крови, определенным через 3 часа после инъекции препарата и соответствующим моменту максимальной активности НМГ. Уровень анти-Ха-фактора активности плазмы - это концентрация НМГ в плазме крови. Для каждой разовой дозы любого из НМГ существует диапазон его эффективной и безопасной концентрации, при этом под безопасностью подразумевают минимальную вероятность кровотечения. Шкала для подбора терапевтической дозы НМГ представлена в таблице 8, при этом наиболее эффективной будет доза препарата, удерживаемая в верхнем диапазоне терапевтической концентрации.

Таблица 8

Шкала анти-Ха для лечебных доз НМГ

Тип НМГ	Стандартная доза	Способ введения	Время забора крови на исследование	Анти-Х активность <*>, МЕ/мл в плазме крови
Дальтепарин натрия	100 анти-Ха МЕ/кг/12 ч.	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0
Надропарин кальция	100-150 анти-Ха МЕ/кг/12 ч.	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0
Эноксапарин натрия	1 мг/кг/12 ч.	п/к 2 р/д	На пике уровня: через 3 часа после инъекции	0,5-1,0

<*> Анти-Х-активность - терапевтическая концентрация препарата в плазме крови

Стартовая разовая доза для дальтепарина натрия составляет 100 анти-Ха МЕ/кг, для надропарина кальция - 100-150 анти-Ха МЕ/кг, для эноксапарина натрия - 1 мг/кг. Разовую дозу препарата вводят дважды в сутки подкожно с интервалом в 12 часов. Лечебную разовую дозу НМГ титруют на основании анти-Ха-активности плазмы крови. При манифестации СГЯ и подборе эффективной лечебной дозы гемостазиологический мониторинг осуществляют не менее двух раз в неделю, при регрессе симптомов - 1 раз в неделю или в 10 дней. Длительность терапии НМГ определяется нормализацией уровня D-димера и при беременности может превышать 30 дней. В циклах с несостоявшейся беременностью все показатели гемостазиограммы возвращаются к исходным значениям перед наступлением менструации, что не превышает 2-х недель лечения (Уровень доказательности 3).

Все используемые НМГ обладают одинаковой эффективностью и переносимостью. Частота наступления беременности и репродуктивных плодовых потерь не зависит от вида используемого НМГ.

Назначение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств не эффективно и не оправдано (Уровень доказательности 3).

Принимая во внимание положительный эффект от назначения препаратов иммуноглобулинов в профилактике вторичных инфекций при других заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, например, при нефротическом синдроме, можно рассчитывать на эффективность этой терапии и у пациенток с СГЯ. Однако для окончательного подтверждения или опровержения этой гипотезы с позиций доказательной медицины необходимо проведение исследований (Уровень доказательности 4).

Показанием для проведения эмпирической антибактериальной терапии является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике. Смена подобранного эмпирически препарата производится по результатам бактериологического исследования. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться информацией о тяжести заболевания, факторах риска возникновения инфекции, особенностях антибиотикорезистентности в данном отделении. Для снижения риска инфекционных осложнений у этих пациенток проведение инвазивных манипуляций, в частности, абдоминального парацентеза, торакоцентеза, лапароскопии, лапаротомии, должно выполняться только по строгим показаниям (Уровень доказательности 3).

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами проводится всем пациенткам с СГЯ находящимся в стационаре (Уровень доказательности 3).

5.2.2. Показания для эвакуации асцитической жидкости.

Показанием для эвакуации асцитической жидкости у женщин с СГЯ является прогрессирующий напряженный асцит. Снижение внутрибрюшного давления после удаления асцитической жидкости приводит к повышению кровотока в почечных венах, увеличению венозного возврата и сердечного выброса. Для лапароцентеза может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступы. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем, применение УЗ-контроля обязательно (Уровень доказательности 3).

При тяжелом течении СГЯ особенно на фоне беременности целесообразно пролонгированное порционное удаление перитонеального трансудата из брюшной полости апирогенным катетером. Это подход имеет ряд преимуществ, так как позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема жидкости и тем самым исключить резкие колебания внутрибрюшного давления, вызывающие нарушения гемодинамики, стабилизировать состояние больной, избежать повторных пункций брюшной полости (Уровень доказательности 3).

5.2.2.1. Описание методики лапароцентез.

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 троакаром малого диаметра, через гильзу которого проводится апирогенный дренаж. Последний фиксируется к коже передней брюшной стенки П-образным швом вокруг дренажа, после чего на операционное поле накладывается асептическая повязка. Асцитическая жидкость направляется на микробиологическое исследование и биохимическое исследование.

Одномоментный объем эвакуированной жидкости может составлять около 3,5 л и для каждой пациентки определяется индивидуально. Суммарный объем эвакуируемой асцитической жидкости за период лечения СГЯ тяжелой степени иногда колеблется от 30 до 90 литров.

Апирогенный дренаж предназначен для длительного дренирования брюшной полости на протяжении течения тяжелого СГЯ, длительность которого может составлять 7-20 дней (Уровень доказательности 3).

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 кровотечение.
6. Апоплексия, 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 л транссудата.
4. Тщательный уход за перитонеальным катетером (ежедневная смена наклейки и ватно-марлевой салфетки, обработка области выведения катетера раствором антисептика).

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.

5.2.2.2. Описание методики трансвагинальной пункции.

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 3,0-3,5 литра, в связи с риском возникновения ортостатического коллапса.

По биохимическому составу перитонеальная жидкость аналогична плазме крови и представляет собой транссудат с высоким содержанием белка. По цвету перитонеальная жидкость может быть от янтарно-желтой до геморрагической. Геморрагический характер обусловлен "пропотеванием" эритроцитов в третье пространство при тяжелой форме СГЯ или примесью крови. Для исключения внутрибрюшного кровотечения необходимо определение гематокрита и эритроцитов в перитонеальной жидкости (Уровень доказательности 3).

Аутотрансфузия асцитической жидкости не проводится ввиду высокого содержания в ней провоспалительных цитокинов, повторное введение которых в кровеносное русло усугубляет течение СГЯ, усиливая синдром системного воспалительного ответа (Уровень доказательности 3).

При отсутствии показаний для лапароцентеза асцит постепенно самопроизвольно регрессирует.

Показанием для эвакуации транссудата из плевральных полостей является дыхательная недостаточность, сохраняющаяся после удаления асцитической жидкости из брюшной полости при показателях гематокрита < 40%. Ввиду невозможности полностью исключить вероятность осложнения (пневмоторакс) в ходе плевральной пункции целесообразно сначала пунктировать одну плевральную полость, а на следующий день - другую.

5.3. Правила наблюдения.

На момент манифестации синдрома при развернутой клинико-лабораторной симптоматике необходимы ежедневная оценка баланса жидкости в организме и ежедневное исследование показателей клинического анализа крови. При нормализации гемодинамических показателей и уровня гематокрита оптимально определять лабораторные показатели каждые 2-3 дня (Уровень доказательности 3).

При увеличении тяжести болевого синдрома, напряженности живота, затруднении дыхания и уменьшении диуреза необходимо экстренная полная оценка состояния женщины.

Динамика определения электролитов плазмы крови, уровня креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени, показателей коагулограммы определяется индивидуально.

Исследование протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не дает информации

для оценки риска тромботических осложнений. Наиболее информативны: уровень Д-димера, АТ III, фибриногена. Уровень vWF (при возможности его определения) напрямую отражает тяжесть развития синдрома. При тяжелом СГЯ содержание vWF увеличивается не менее чем в 2 раза.

УЗИ брюшной полости и малого таза проводят для определения степени увеличения размеров яичников и наличия асцита.

Использование компьютерной томографии (КТ) не всегда целесообразно, поскольку требует дополнительной транспортировки пациентки и повышает риск неблагоприятных исходов.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки или КТ у пациенток с СГЯ необходимо помнить в возможности наступления у них беременности и проводить эти исследования по строгим показаниям (подозрение на РСДСВ, тромбоз эмболию).

Типичная ошибка при лечении женщин с СГЯ заключается в необоснованном пролонгировании инфузионной терапии на фоне отсутствия гемодинамических нарушений и попытке полностью купировать развитие СГЯ как ятрогенное состояние с помощью медикаментозных препаратов, а также в отказе от своевременной эвакуации асцитической жидкости при напряженном асците и сохраняющейся олигурии. Указанные подходы в первом случае провоцируют нарастание полисерозитов, в связи с чем, приходится постоянно эвакуировать трансудат из брюшной и плевральной полостей, а во втором случае напрямую ведут к развитию полиорганной недостаточности, хотя важнейшей целью лечения СГЯ является именно профилактика этого осложнения.

Показание к переводу больной в отделение ОПИТ является критическая степень СГЯ, а также развитие осложнений, сопровождающихся риском для жизни пациентки.

Показанием к прерыванию беременности является критическая стадия СГЯ (Уровень доказательности 3).

Хирургическое лечение при СГЯ оправдано лишь при наличии острых гинекологических заболеваний: перекрута придатка, разрыва кисты яичника, кровотечения из кисты яичника. 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 при лапаротомном доступе.

Необоснована стратегия лечения больных с неосложненным СГЯ, путем экстренного оперативного вмешательства и резекции 30-50% яичниковой ткани либо двусторонней овариоэктомии в связи с предположительным диагнозом "раком яичников" и/или пельвиоперитонитом.

6. СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

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.

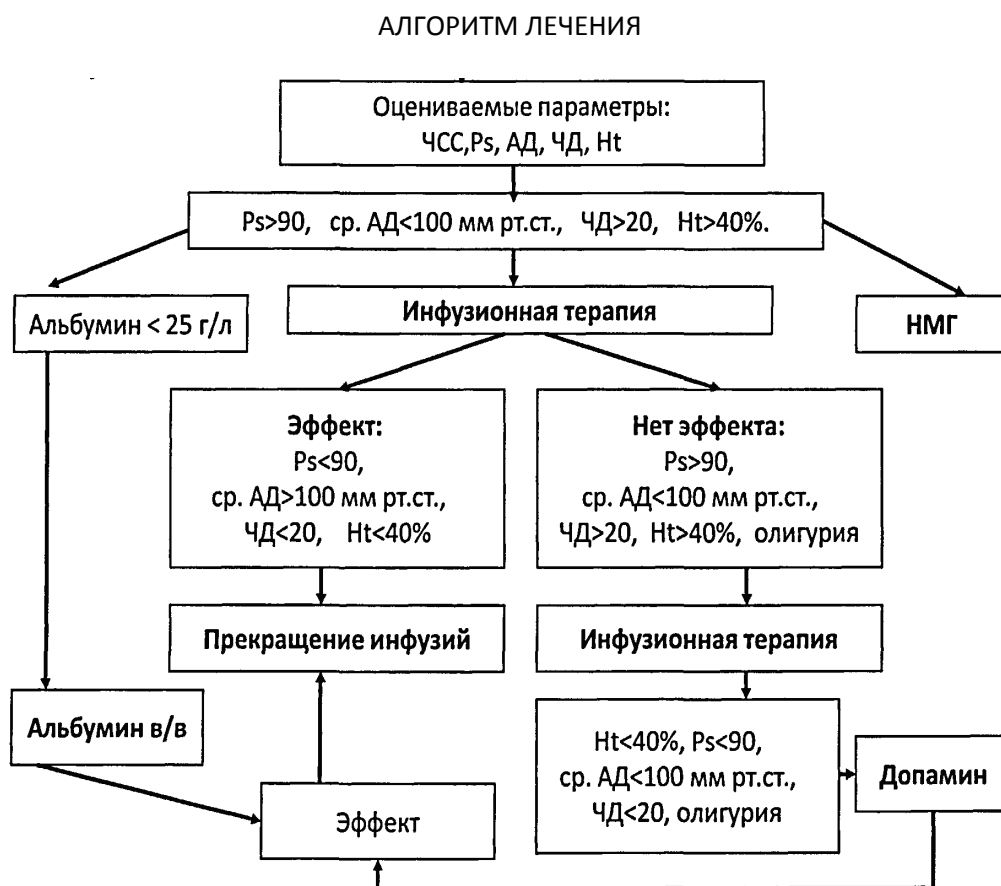
7. ПРОГНОЗ

При наступлении беременности - ее осложненное течение за счет угрозы прерывания в I и II триместрах и развития фето-плацентарной недостаточности и риска преждевременных родов в III триместре. Отдаленных результатов о качестве жизни женщин, перенесших тяжелый СГЯ и риске развития у них онкологических заболеваний в доступной литературе нет (уровень доказательности 3).

8. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Показано динамическое наблюдение во время беременности. Контроль тромбинемии по данным коагулограммы. Назначение НМГ прекращают при достижении нормативных значений Д-димера. Динамическая оценка состояния функции печени (Уровень доказательности 3).

Приложение 1



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Hum Reprod Update. 2002; 8(6):559-77.
2. Корсак В.С. Регистр Центров ВРТ России. Отчет за 2010 год. Проблемы репродукции. 2013; 19(1):7-16.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. 2006; http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG5_230611.pdf.
4. Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Hum Reprod Update. 2003; 9(1):77-96.
5. Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Веряева Н.А. Спонтанный синдром гиперстимуляции яичников при одноплодной беременности. Проблемы репродукции. 2009; 15(1):71-75.

6. Delbaere A., Smits G., De Leener A., Costagliola S., Vassart G. Understanding ovarian hyperstimulation syndrome. *Endocrine*. 2005; 26(3):285-90.
7. Binder H., Dittrich R., Einhaus F., Krieg J., Muller A., Strauss R., et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1 - Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med*. 2007; 52(1):11-26.
8. Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin*. 2004; 20(4):679-95, ix.
9. Budev M.M., Arroliga A.C, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med*. 2005; 33 (10 Suppl):S301-6.
10. Корнеева И.Е., Сухих Г.Т., Сароян Т.Т. Иммунные аспекты патофизиологии синдрома гиперстимуляции яичников. *Акушерство и гинекология*. 2009; 3:3-6.
11. Agrawal R., Tan S.L., Wild S., Sladkevicius P., Engmann L., Payne N., et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1999; 71(2):287-93.
12. Vasseur C., Rodien P., Beau I., Desroches A., Gerard C., de Poncheville L., et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349 (8):753-9.
13. Daelemans C., Smits G., de Maertelaer V., Costagliola S., Englert Y., Vassart G., et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):6310-5.
14. Корнеева И.Е., Камилова Д.П., Волков Н.И., Ковалев В.Ф. Случай тяжелого течения синдрома гиперстимуляции яичников. *Проблемы репродукции*. 1999; 5(2):65-66.
15. Сароян Т.Т., Корнеева И.Е., Перминова С.Г., Ибрагимова М.Х. Функция щитовидной железы у женщин с индуцированной беременностью на фоне синдрома гиперстимуляции яичников. *Проблемы репродукции*. 2008; 14(2):68-72.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 86 (5 Suppl 1):S178-83.
17. Ставничук А.В. Профилактика тромбоемболических осложнений у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников: Автореф. дис., канд. мед. наук. М.; 2009. 24 с.
18. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril*. 1999; 71(4):645-51.
19. Beji O., Brahmi N., Thabet H., Mokline A., Abidi N., Blel Y., et al. Compressive pleural effusion after ovarian hyperstimulation syndrome-a case report and review. *Fertil Steril*. 2008; 89(6):1826 e1-3.
20. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. *Hum Reprod*. 1998; 13(11):3128-31.
21. Boldt J., Ducke M., Kumle B., Papsdorf M., Zurmeyer E.L. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2004; 30(3):416-22.
22. Nelson S.M. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res*. 2013; 131 Suppl 1:S1-3.
23. Stolzel K., Jovanovic S., Albers A.E. [Jugular vein thrombosis caused by hypercoagulability following in-vitro fertilization-activated protein C resistance and immobilization]. *HNO*. 2013; 61(3):250-5.
24. Chan W.S. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(3):207-18.
25. Carlotti A.P., Carvalho W.B. Abdominal compartment syndrome: A review. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(1):115-20.
26. Selgas R., Del Peso G., Bajo M.A. Intra-abdominal hypertension favors ascites. *Perit Dial Int*. 2010; 30(2):156-7.
27. Light R.W. The undiagnosed pleural effusion. *Clinics in Chest Medicine*. 2006; 27(2):309-+.
28. Harman P.K., Kron I.L., McLachlan H.D., Freedlender A.E., Nolan S.P. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*. 1982; 196(5):594-7.
29. Abramov Y., Naparstek Y., Elchalal U., Lewin A., Schechter E., Schenker J.G. Plasma immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1999;

71(1):102-5.

30. Сароян Т.Т. Особенности течения беременности у женщин с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников: Автореф. дис., канд. мед. наук. М.; 2009. 25 с.

31. Кетиладзе Т.М. Прогностическое значение онкомаркера СА-125 при синдроме гиперстимуляции яичников: Автореф. дис., канд. мед. наук. М.; 1999. 24 с.

32. Корнеева И.Е., Веряева Н.А., Анкирская А.С., Королева Т.Е. Оценка роли микробного фактора и диагностической ценности теста на прокальцитонин при синдроме гиперстимуляции яичников. Проблемы репродукции. 2009; 15(3):35-39.

33. Корнеева И.Е., Веряева Н.А. Комплексная терапия при синдроме гиперстимуляции яичников. Врач. 2006; 9:54-56.

34. Gamzu R., Almog B., Levin Y., Avni A., Lessing J.B., Baram A. Efficacy of hydroxyethyl starch and haemaccel for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2002; 77(6):1302-3.

35. Feng X., Yan W., Liu X., Duan M., Zhang X., Xu J. Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on pulmonary capillary leakage and cytokines production and NF-kappaB activation in CLP-induced sepsis in rats. J Surg Res. 2006; 135(1):129-36.

36. Van der Linden P.J., De Hert S.G., Deraedt D., Cromheecke S., De Decker K., De Paep R., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. Anesth Analg. 2005; 101(3):629-34, table of contents.

37. Hoffmann J.N., Vollmar B., Laschke M.W., Inthorn D., Schildberg F.W., Menger M.D. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. Anesthesiology. 2002; 97(2):460-70.

38. Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Аксененко А.А., Соколова М.Ю. Нарушение функции печени у пациентки с синдромом гиперстимуляции яичников. Проблемы репродукции. 2009; 15(3):70-73.

39. Bellver J., Munoz E.A., Ballesteros A., Soares S.R., Bosch E., Simon C., et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. Hum Reprod. 2003; 18(11):2283-8.

40. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ. 1998; 317(7153):235-40.

41. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. Anaesthesia. 2009; 64(3):235-238.

42. Ferraretti A.P., Gianaroli L., Diotallevi L., Festi C., Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1992; 7(2):180-3.

43. Bellomo R., Chapman M., Finfer S., Hickling K., Myburgh J., Belessis A., et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Lancet. 2000; 356(9248):2139-43.

44. Корнеева И.Е., Фанченко Н.Д., Иванова А.В., Иванец Т.Ю. Определение фактора Виллебранда с целью прогнозирования тяжести синдрома гиперстимуляции яичников. Материалы XIV международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека "Репродуктивные технологии сегодня и завтра". Москва, 26-28 сентября 2004 г. М.; 2004:93-94.

45. Boldt J., Haisch G., Suttner S., Kumble B., Schellhaass A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. Br J Anaesth. 2002; 89(5):722-8.

46. Ickx B.E., Bepperling F., Melot C., Schulman C., Van der Linden P.J. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. Br J Anaesth. 2003; 91(2):196-202.

47. Сароян Т.Т., Корнеева И.Е. Тактика ведения индуцированной беременности, наступившей на фоне тяжелого течения синдрома гиперстимуляции яичников. Акушерство и гинекология. 2011; 8:107-11.

48. Корнеева И.Е., Камилова Д.П., Фанченко Н.Д., Иванец Т.Ю., Леонов Б.В. Профилактика тромбоземболических осложнений у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников. Проблемы репродукции. 2002; 8(2):30-33.

49. Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z., Weiss M., Ashraf M., Fakhri M. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 2003; 18(2):370-

3.

50. Ferraretti A.P., Goossens V., de Mouzon J., Bhattacharya S., Castilla J.A., Korsak V., et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2012; 27(9):2571-84.

51. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou E.G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010; 94(2):389-400.

52. Peng C., Fan N.C., Ligier M., Vaananen J., Leung P.C. Expression and regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor messenger ribonucleic acids in human granulosa-luteal cells. *Endocrinology.* 1994; 135(5):1740-6.

53. Weiss J.M., Oltmanns K., Gurke E.M., Polack S., Eick F., Felberbaum R., et al. Actions of gonadotropin-releasing hormone antagonists on steroidogenesis in human granulosa lutein cells. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144(6):677-85.

54. Asimakopoulos B., Nikolettos N., Nehls B., Diedrich K., Al-Hasani S., Metzen E. Gonadotropin-releasing hormone antagonists do not influence the secretion of steroid hormones but affect the secretion of vascular endothelial growth factor from human granulosa luteinized cell cultures. *Fertil Steril.* 2006; 86(3):636-41.

55. Youssef M.A., Al-Inany H.G., Evers J.L., Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD001302.

56. Youssef M.A., Van der Veen F., Al-Inany H.G., Griesinger G., Mochtar M.H., Aboufoutouh I., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD008046.

57. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. *Fertil Steril.* 2012; 97(3):529-30.

58. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M, Hudson C Comparison of "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 2011; 95(8):2715-7.

59. Radesic B., Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2011; 26(12):3437-42.

60. Youssef M.A., van Wely M., Hassan M.A., Al-Inany H.G., Mochtar M., Khattab S., et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(5):459-66.

61. Acevedo B., Gomez-Palomares J.L., Ricciarelli E., Hernandez E.R. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril.* 2006; 86(6):1682-7.

62. Melo M., Busso C.E., Bellver J., Alama P., Garrido N., Meseguer M., et al. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19(4):486-92.

63. Manzanares M.A., Gomez-Palomares J.L., Ricciarelli E., Hernandez E.R. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels. *Fertil Steril.* 2010; 93(4):1215-9.

64. Arce J.C., Klein B.M., La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a highserum AMH level is influenced by the type of gonadotropin *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun; 30(6):444-50.

65. Devroey P., Pellicer A., Nyboe Andersen A., Arce J.C.; Menopur in GnRH Antagonist Cycles with Single Embryo Transfer Trial Group. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012 Mar; 97(3):561-71.
