Утвержден
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «04» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСКУССТВЕННЫМ ОПЛОДОТВОРЕНИЕМ

I.Вводная часть

1. Название протокола Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением**.**

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10

N98.0 Инфекция, связанная с искусственным оплодотворением
N98.1 Гиперстимуляция яичников
N98.2 Осложнения связанные с попыткой имплантации оплодотворенной яйцеклетки после экстракорпорального оплодотворения
N98 3 Осложнения, связанные с попыткой имплантации эмбриона
N98.8 Другие осложнения, связанные с искусственным оплодотворением
N98.9 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением, неуточненные

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД – артериальное давление
АлАТ – аланинаминотрансфераза
аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
E_2 – эстрадиол
ИФА – иммуноферментный метод
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
Ht – гематокрит
ОАК – общий анализ крови
ПН – острая почечная недостаточность
ОЦК – объем циркулирующей крови
пг/мл – пикограмм на миллилитр
РДС – респираторный дистресс-синдром
РФМК – растворимый фибрин мономерный комплекс
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

ТВП – трансвагинальная пункция
ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

6. Категория пациентов: женщины с осложнениями, связанными с искусственным оплодотворением.

7. Пользователи протокола: акушеры – гинекологи, анестезиологи – реаниматологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Уровень доказательности:

Критерии, разработанные Канадской Целевой группой Профилактического Здравоохранения (Canadian Task Force on Preventive Health Care) для оценки доказательности рекомендаций*****

Уровни доказательности†	**Уровни рекомендаций‡**
I: Доказательность основана, по крайней мере, на данных одного рандомизированного контролируемого исследования	A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-1: Доказательность основана на данных контролируемого исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации	B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-2: Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного) или исследования типа "случай-контроль", предпочтительно многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами	C. Существующие свидетельства является противоречивыми и не позволяет давать рекомендации за или против использования клинического профилактического воздействия; однако, другие факторы могут влиять на принятие решения
II-3: Доказательность основана на данных сравнительного исследования с вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых эксперименталных испытаний (например, такие как результаты лечения пенициллином в 1940-х) могли также быть включены в эту категорию	D. Существуют достоверные свидетельства, чтобы давать рекомендацию в пользу отсутствия клинического профилактического действия
III: Доказательность основана на	E. Существуют доказательные данные, чтобы рекомендовать против клинического профилактического действия
	L. Существует недостаточно доказательных данных в количественном или качественном отношении), чтобы давать рекомендацию; однако, другие

мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов	факторы могут влиять на принятие решения

8. Определение [1]

Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением многообразны и могут возникнуть на любом этапе проведения процедуры.

Инфекция, связанная с искусственным оплодотворением бывает связана с обострением хронического воспаления и может возникнуть при пункции фолликула.

Перенос эмбриона в полость матки может привести к развитию инфекции и другим осложнениям, таким как кровотечение, внедрение эмбриона в маточную трубу и развитие внематочной беременности.

Наиболее грозные осложнения связаны с использованием препаратов для стимуляции овуляции (СГЯ) и пункции фолликула – кровотечение, при котором может потребоваться оперативное вмешательство.

Синдром гиперстимуляции яичников – ятрогенное состояние, в основе лежит ответ яичников на экзогенное введение индукторов овуляции, превышающий физиологические рамки. Частота СГЯ варьирует от 0,5% до 14% при различных схемах стимуляции овуляции. Тяжёлые формы СГЯ, при которых необходима госпитализация, диагностируют в 0,2–10% случаев [1].

Кровотечение из рядом расположенных кровеносных сосудов и образование гематом в подслизистом пространстве стенки влагалища и в малом тазу [12].

9. Клиническая классификация

Таблица 1 Клиническая классификация СГЯ [2-3]:

Степень	**Размеры яичников**	**Симптомы**
Легкая степень	<6см	Абдоминальное напряжение и дискомфорт, уровень E_2, пг/мл 1500-4000
Средняя степень	6-12см	Легкая степень + УЗИ -признаки асцита, рвота, тошнота, диарея, уровень Е , пг/мл >4000-6000
Тяжелая степень	>12см	Средняя степень + выпот в плевральной полости, дисфункция печени, напряженный асцит, гемоконцентрация (Ht>45%), снижение почечной перфузии, олигурия, тромбоэмболия, гиповолемический шок, уровень эстрадиола>6000.
Критическая степень	>12см	Тяжелая степень + двусторонний гидроторакс, гидроперикард, анасарка, олиго-анурия, ОПН, (Ht>55%), тромбоэмболические осложнения

Классификация кровотечений после проведения ТВП [9]:

- Кровотечение из стенок влагалища после проведения ТВП;

- Кровотечение из ткани яичника после проведения ТВП;
- Кровотечение из стенок мочевого пузыря при ранении во время проведения ТВП.

10 Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации – Показания для экстренной госпитализации[3-6]**:**
- СГЯ средней и тяжелой степени;
- внутрибрюшное кровотечение.

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

11 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:
- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма (ПВ, фибриноген, АЧТВ, МНО);
- УЗИ органов малого таза.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, АлАТ, АсАТ, глюкоза, общий билирубин);
- определение уровня E_2 ИФА методом;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ плевральной полости.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма (ПВ, фибриноген, АЧТВ, МНО);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, АлАТ, АсАТ, глюкоза, общий билирубин);
- определение группы крови по системе АВО цоликлонами;
- определение резус-фактора крови;
- реакции Вассермана в сыворотке крови;
- определение антигена р24 ВИЧ в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение HbeAg вируса гепатита В в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение суммарных антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови ИФА-методом;

- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и плевральной и перикардиальной полостей;
- ЭКГ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- диагностическая лапароскопия (при подозрении на ранение органов брюшной полости, кровотечение);
- рентгенография грудной клетки (при подозрении на РДС взрослых и тромбоэмболию).

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование (измерение АД, подсчет пульса и частоты дыхания);
- ЭКГ.

12. Диагностические критерии (УД I,A)[4]

12.1 Жалобы и анамнез

СГЯ: на вздутие живота, одышку, боль в животе, рвота и тошнота, снижение диуреза.

Анамнез: проведение процедуры стимуляции овуляции

Кровотечение: слабость, головокружение, боли внизу живота и в поясничной области с возможной иррадиацией в прямую кишку, тошнота, иногда рвота, холодный пот, потеря сознания.

Анамнез: пункция фолликула в программе ЭКО.

12.2 Физикальное обследование.

СГЯ: увеличение окружности живота, бледность кожных покровов, увеличение частоты дыхания и пульса. При пальпации живот умеренно напряжен, болезненность в нижних отделах, возможно пальпирование увеличенных яичников.
Снижение АД, учащение пульса, учащение дыхания при гиповолемическом шоке

Кровотечение: бледность кожных покровов, тахикардия, снижение артериального давления.

Живот несколько вздут.

При пальпации болезненность в подвздошных областях, симптомы раздражения брюшины.

При перкуссии притупление перкуторного звука (вследствие наличия свободной жидкости в брюшной полости).

Снижение АД, учащение пульса, учащение дыхания при гиповолемическом шоке.

12.3 Лабораторные исследования.

СГЯ:

ОАК: повышение гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов.

Коагулограмма: увеличение количества фибриногена и РМФК, укорочение АЧТВ, снижение МНО, увеличение содержания Д-димера.
Биохимический анализ крови: гипопротеинемия, увеличение показателей АСТ и АЛТ, возможно нарастание мочевины, остаточного азота и креатинина (при ОПН).
Определение уровня E_2: эстрадиол более 3000 пг/л (уровень эстрадиола>6000 средняя/тяжелая степень тяжести)
Кровотечение:
ОАК: снижение гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, повышение гематокрита (Ht>45% средняя степень, Ht>55%, тяжелая степень)
Коагулограмма: уменьшение количества фибриногена и РМФК, удлинение АЧТВ и МНО.
Биохимический анализ крови: гипопротеинемия, увеличение показателей АСТ и АЛТ, возможно нарастание мочевины, остаточного азота и креатинина (при ОПН) – при средней и тяжелой степенях СГЯ.

12.4 Инструментальные исследования:
СГЯ:
УЗИ малого таза, брюшной полости и плевральной и перикардиальной полостей:

Средняя степень тяжести – размеры яичников >12см, УЗИ признаки асцита,+ выпот в плевральной полости, асцит,

Тяжелая степень – размеры яичников >12см, УЗИ признаки асцита, + двусторонний гидроторакс, гидроперикард
Кровотечение:
ТВУЗИ: жидкость в брюшной полости и сгустки крови.
Диагностическая лапароскопия: повреждение сосудов, кишечника, кровотечение из яичника.
Рентгенография грудной клетки: инфаркты легкого.

12.5 Показания для консультации специалистов:
- консультация терапевта (при наличии экстрагенитальных заболеваний);
- консультация анестезиолога-реаниматолога (при тяжелой степени СГЯ и при геморрагическом шоке);
- консультация торакального хирурга (при наличии гидроторакса);
- консультация нефролог (при ОПН).
-

12.6 Дифференциальная диагностика:
Таблица 2 Дифференциальная диагностика СГЯ

Ведущий симптом	Нозология	Жалобы	Данные гинекологического обследования	Данные лабораторного и инструментального обследования
Боли в животе	Острый аппендицит	Боли в эпигастральной области,	Шейка матки без изменений. Отсутствие патологических	Симптомы раздражения брюшины, повышение температуры тела до 37-37,5 °С, и лейкоцитоз в

		усиливающиеся в динамике, смещение в правую подвздошную область - зону локализации червеобразного отростка.	образований в области придатков матки, возможна болезненность правых придатков	пределах 10-14- 10 9л
Внутреннее кровотечение	Внематочная беременность	Задержка менструации, боль в животе, обморочное состояние, легкое наружное кровотечение, признаки внутреннего кровотечения	Незначительные кровянистые выделения из половых путей, матка нормальных размеров, наличие образования в области придатков матки, болезненность при движении шейки матки, нависание заднего свода влагалища	Лабораторные подтверждения беременности (тест на беременность). УЗИ признаки: отсутствие плодного яйца в полости матки, наличие образования в области придатков и свободной жидкости в брюшной полости.

13. Цели лечения:

СГЯ: профилактика развития полиорганной дисфункции.

Кровотечение: остановка кровотечения.

14. Тактика лечения

14.1 Немедикаментозное лечение:

При СГЯ легкой степени:

ежедневная оценка веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, обильное питье.

14.2 медикаментозное лечение (УД I, А) [4]:

СГЯ:

Поддержание ОЦК, коррекция гиповолемии, гемоконцентрации:

- натрий хлорид 0,9% от 500,0 до 2000 мл в сочетании с гидроксиэтилкрахмалом (с молекулярной массой 200000) 6% не более 1500 мл в суточной дозе;

Снижение гиперпролактинемии:

- каберголин 0,5 мг ежедневно до 8-12 дней (УД А);
- хинаголид 75 мкг ежедневно 8-12 дней;

Восполнение потерь белка:

- альбумин 5% или 10% 200- 400 мл в сутки до достижения физиологических значений белка в крови;

Профилактика тромбоэмболических осложнений:

- надропарин кальций в дозе 0,3-0,8 мл в сутки – до купирования явлений гемоконцентрации;
- ацетилсалициловая кислота в дозе 50-100 мг в сутки – до купирования явлений гемоконцентрации;

Антибактериальная терапия (с целью профилактики инфекционных осложнений):

- ампициллин/сульбактам(1,5г в/в);
- амоксициллин/клавуланат(1,2г в/в);
- цефазолин (2г в/в), цефуроксим(1,5гв/в).

Купирование болевого синдрома:

нестероидные противовоспалительные препараты:

- кетопрофен, в/м, в/в, 100 мг/2 мл до 4 раз в сутки;
- кеторолак внутрь, в/м, в/в по 10-30мг до 4 раз в сутки;
- диклофенак 75-150мг в сутки в/м до 3 раз в сутки.

синтетические опиоиды:

- трамадол в/в,в/м,п/к по 50-100мг до 400мг в сутки, внутрь по 50мг до 0,4г в сутки, не чаще, чем каждые 4-6 часов.

Кровотечение:

- этамзилат 250 мг внутримышечно до 750 мг 3-4 раза в сутки (при выжидательной тактике: при отсутствии массивного кровотечения, стабильных показателях гемодинамики)
-

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения): не проводится.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): не проводится.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

СГЯ:

- натрий хлорид 0,9% 400 мл флакон
- гидроксиэтилкрахмал раствор для инфузий 6%, 500 мл флакон
- каберголин 0,5 мг таблетки
- хинаголид 75 мкг таблетки
- кетопрофен 100 мг таблетки
- кеторолак раствор для в/в, в/м инъекций 30 мг/мл 1 мл, ампулы
- диклофенак раствор для инъекций 75 мг/3 мл, раствор для инъекции 75 мг/2 мл, ампулы
- трамадол раствор для инъекций 100 мг/2мл в ампулах, раствор для приема внутрь по 10 мл во флаконе,

- альбумин раствор для инфузий 5% 100 мл флакон или 10% 20 мл ампула
- ацетилсалициловая кислота 100 мг таблетка
- надропарин кальций раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл.

Кровотечения:

- этамзилат раствор для инъекций 250 мг/2 мл.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

- ампициллин/сульбактам порошок для приготовления раствора для инъекций 750 мг;1,5гр флакон
- амоксициллин/клавуланат 600мг;1,2гр порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон
- цефазолин порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 гр.
- цефуроксим порошок для приготовления раствора для инъекций, 750 мг;1,5 гр.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

натрий хлорид 0,9% 400 мл флакон.

При кровотечении:

- этамзилат раствор для инъекций 250 мг/2 мл.

При СГЯ:

- надропарин кальций раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг таблетка.

14.3. Другие виды лечения: не проводятся.

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: не проводятся.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне: не проводятся.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Операции: лапароскопия/лапаротомия с целью:

- эвакуация крови;
- определение источника кровотечения;
- коагуляцию с помощью биполярного коагулятора или ушивание кровоточащего сосуда.

Показание:

- внутреннее кровотечения с развитием геморрагического шока;
- неэффективность медикаментозной терапии.

14.5.Профилактические мероприятия (профилактика осложнений, первичная профилактика для уровня ПМСП, с указанием факторов риска) не проводятся.

14.6. Дальнейшее ведение:

- динамическое ведение во время беременности.
- контроль тромбинемии по данным коагулограммы (тромбоциты, агрегация тромбоцитов) 1 раз в месяц в течение беременности.
- динамическая оценка состояния функции печени (АлАТ, АсАТ, общий биллирубин, альбумин в крови) 1 раз в месяц в течение беременности.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- купирование болевого синдрома;
- регрессия СГЯ;
- остановка кровотечения.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:

1) Валиев Равиль Камилевич – заведующий лаборатории ЭКО РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ РК, акушер-гинеколог.
2) Имтосими Дмитрий Георгиевич – АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи», акушер-гинеколог.
3) Худайбергенова Махира Сейдулиевна – АО «Национальный научный медицинский центр», врач – клинический фармаколог

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты: Мустафин Рамиль Табрисович – к.м.н., АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи», врач акушер-гинеколог.

19. Указание условий пересмотра протокола: через 3 года или при появлении новых доказательных данных диагностики и лечения.

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

1) Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). HumReprodUpdate 2003;9:1:77—96.
2) Корнеева И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников. В кн.: Бесплодный брак. Под ред. В.И. Кулакова. М: ГЭОТАР-Медиа 2006;449—496.
3) Корнеева И.Е., Иванова А.В., Баркалина Н.В. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). Пробл. репрод 2004;10:1:43—50.
4) Binder H., Dittrich R., Einhaus F. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1—Incidence and pathogenesis. Int J FertilWomens Med 2007;52:1:11—26.

5) Binder H., Dittrich R., Einhaus F. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: part 2 — clinical signs and treatment. Int J FertilWomens Med 2007;52:2—3:69—81.
6) Carizza C., Abdelmassih V., Melati L. et al. C Cabergoline prevents early but not late onset ovarian hiperstimulation syndrome (OHSS). HumReprod 2007;22:Suppl 1:Abstract:71.
7) Комиссарова Ю.В. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов: Автореф. дис.канд. мед.наук. М 2010;133
8) Клинические случаи внутрибрюшного кровотечения как осложнения пункции яичников во время забора яйцеклеток при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Айзятулова Э.М. - Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Журнал «Медико-социальные проблемы семьи» 2 (том 18) 2013г