



УДК 616.155.2:618.177-089.888.11-06

В.О. БИЦАДЗЕ, С.В. АКИНЬШИНА, М.Д. АНДРЕЕВА, А.Д. МАКАЦАРИЯПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников

Акиньшина Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-903-238-80-48, e-mail: gemostasis@mail.ru

Бицадзе Виктория Омаровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-926-231-38-29, e-mail: gemostasis@mail.ru

Андреева Маргарита Дарчиевна — кандидат медицинских наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-918-388-61-11, e-mail: gemostasis@mail.ru

Макацария Александр Давыдович — доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

В статье рассматриваются факторы риска тромбоэмболических осложнений перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий. При этом оценивается роль генетических и приобретенных дефектов свертывания крови, а также синдром системного воспалительного ответа. Особое место уделено патогенезу и клинике синдрома гиперстимуляции яичников. Описаны собственный и международный опыт по профилактике тромбозов у пациентов, включенных в программу ЭКО.

Ключевые слова: тромбозы, репродуктивные технологии, приобретенная и генетическая тромбофилия, синдром гиперстимуляции яичников.

V.O. BITSADZE, S.V. AKINSHINA, M.D. ANDREEVA, A.D. MAKATSARIYAI.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, Russian Federation 119991

Thromboembolic complications related to the use of assistive reproductive treatment. Ovarian hyperstimulation syndrome

Akinshina S.V. — Cand. Med. Sc., research associate of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1., Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-903-238-80-48, e-mail: gemostasis@mail.ru

Bitsadze V.O. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-926-231-38-29, e-mail: gemostasis@mail.ru

Andreeva M. D. — Candidate of Medical Science, doctoral candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-918-388-61-11, e-mail: gemostasis@mail.ru

Makatsariya A.D. — D. Med. Sc., Professor, corresponding member of RAMS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

The article discusses the risk factors for thromboembolic complications before using assisted reproductive treatment. Herewith is evaluated the role of acquired and genetic defects of blood coagulation, as well as systemic inflammation response syndrome. Special focus is on the pathogenesis and clinical ovarian hyperstimulation syndrome. Personal and international experience in the prevention of thrombosis in patients enrolled in the IVF program is described.

Key words: thrombosis, reproductive technologies, acquired and genetic thrombophilia, ovarian hyperstimulation syndrome.



Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться, так в 2004 году в Европе эти методики были применены более чем у 250 000 женщин [1]. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ). Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром (АФС). Несмотря на то, что частота ВТЭ у этой группы пациенток, согласно мировым данным невысока (0,08-0,11%) [2], учитывая тяжелые осложнения ВТЭ, в том числе и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток, включаемых в программы ЭКО, этот вопрос требует особого внимания.

Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции

Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. Исследования, посвященные изучению влияния сверхфизиологических уровней эстрогенов на систему гемостаза, очень ограничены. Кроме того, интерпретация их результатов осложняется использованием различных протоколов стимуляции овуляции, а также тем, что в эти исследования было включено очень небольшое количество пациенток. В целом результаты этих исследований свидетельствуют о том, что уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнями D-димера и резистентностью к APC [3]. Кроме того, стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: фактора V, фибриногена, фактора Фон Виллебранда. Одновременно выявляется повышение маркеров активации системы гемостаза — фрагментов протромбина F 1+2 и D-димера и нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность к APC увеличивает при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы. Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к APC представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и антифосфолипидным синдромом, когда уже исходно имеющаяся резистентность к APC определяется фоновое повышение риска тромбоэмболических осложнений.

В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ). СГЯ сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов тромбин-антитромбин и F1+2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора [4], причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов тромбин-антитромбин ассоциируется с

неудачами ЭКО [3]. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации. В отличие от нормальных циклов стимуляции овуляции, когда наблюдаются минимальные изменения гематокрита, при СГЯ имеет место выраженная гемоконцентрация, что многократно повышает риск ВТЭ.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения хорионического гонадотропина (ЧХГ). Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ЧХГ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ЧХГ происходит повышение уровней фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX. Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигает через 8 дней [4]. Кроме того, при использовании очищенного ФСГ мочевого происхождения, которые также содержат ЧХГ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [5]. Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ЧХГ, что имеет место и во время физиологической беременности.

В большинстве случаев для развития тромбоза требуется «синергичный» эффект нескольких факторов риска (табл. 1).

Таблица 1.
Патогенез тромботических осложнений в условиях стимуляции овуляции и СГ

Гемоконцентрация
Сдавление тазовых вен
Состояние гиперкоагуляции
Тромбофилические состояния
Личный или семейный анамнез тромботических осложнений
Нарушение реактивности сосудов

Риск тромбоэмболических осложнений при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

Несмотря на описанные выше выраженные изменения гемостаза, которые возникают при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, общая частота ВТЭ в абсолютных значениях остается невысокой. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста, который составляет 2-3 на 10 000 человек в год. В то же время при наличии СГЯ тромбоэмболические осложнения развиваются у одной из 128 женщин, таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20-40 раз [6]. Согласно недавнему обзору Nelson S.M. и соавт. (2008), при литературном поиске авторам удалось идентифицировать 109 описанных случаев тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [1]. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения. Интересно, что в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илиофемо-

ральных тромбозов, у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей, включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены. В качестве одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенность дренирования перитонеальной жидкости, содержащей высокие уровни эстрогенов, в грудной лимфатический проток. В этом случае, вероятно, роль играет сочетание нескольких факторов: анатомических особенностей, состояния гиперкоагуляции, обусловленного экзогенными факторами, и наличие тромбофилий. В 30% случаев тромбозы развиваются у женщин, у которых беременность не наступила. Более того, время до развития тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбозэмболические осложнения развиваются через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [2]. Описаны случаи тромбозов на фоне стимуляции овуляции в лютеиновую фазу, а также отсроченные тромботические осложнения через 6-7 недель после овуляции. У женщин с СГЯ тромбозэмболические осложнения развивались от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов. Более того, описан случай тромбоза после ЭКО на 20-й неделе беременности. Все это свидетельствует о длительной персистенции генерализованных изменений в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции на фоне стимуляции овуляции, о чем нужно всегда помнить при выработке тактики профилактики тромбозов у женщин, вступающих в программу ЭКО.

Артериальные тромбозы у пациенток, включенные в программы ЭКО, развиваются реже, чем венозные, и в более короткие сроки: в среднем через 10-14 дней после переноса эмбриона.

Роль тромбофилии в патогенезе тромботических осложнений программ вспомогательных репродуктивных технологий

Важно помнить о том, что тромбозэмболические осложнения могут развиваться и при отсутствии тяжелого СГЯ, сопровождающегося гемоконцентрацией. По данным Delvigne A. и соавт. (2004), у пациенток с тромбозами в 12% имел место СГЯ средней тяжести и примерно у такого же процента пациенток — СГЯ легкой степени [7]. Кроме того, тяжелые формы СГЯ выявляются у 0,56-6,5% женщин с СГЯ, тогда как тромботические осложнения развиваются у 1 из 128 женщин с СГЯ. Таким образом, для развития тромбозов значение могут иметь и другие фоновые факторы риска тромботических осложнений, в частности наследственная и приобретенная тромбофилия. Наследственная тромбофилия была выявлена у 23% женщин с СГЯ, причем в 18% обнаружена мутация FV Leiden [8]. Dulitzky и соавт. (2002) провели проспективную оценку маркеров тромбофилии, включая плазменные уровни антитромбина III, протеина S, протеина C, антифосфолипидных антител, мутацию FV Leiden и MTHFR C677T, у пациенток, госпитализированных в связи с тяжелым СГЯ. При этом один или более маркеров тромбофилии были положительными у 85% женщин. В контрольной группе ни в одном случае не было обнаружено более одного маркера тромбофилии, а частота выявления одного маркера составила 27% [9]. Кроме того, описаны случаи тромботических осложнений на фоне стимуляции овуляции у пациенток с отягощенным семейным анамнезом по тромбозам, при этом известные тромбофилии

выявлены не были. Это может свидетельствовать о роли еще не изученных наследственных нарушений в системе гемостаза в патогенезе тромбозов, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. В связи с этим при планировании стимуляции овуляции и стратегий профилактики тромботических осложнений особое внимание необходимо уделять оценке личного и семейного тромботического анамнеза.

Оценка факторов риска тромботических осложнений перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий

Перед включением пациенток в программы вспомогательных репродуктивных технологий необходима индивидуальная оценка факторов риска, включая наличие тромбофилических состояний, отягощенного семейного и личного тромботического анамнеза, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, возраста (>40 лет). Важно отметить, что многократные неудачи ЭКО ассоциируются с высокой частотой тромбофилий, таким образом, эти пациентки относятся к группе повышенного риска по развитию тромбозэмболических осложнений. Так, высокая частота мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T была с более высокой частотой выявлена у женщин с тремя и более неудачами ЭКО по сравнению с женщинами, забеременевшими с первой попытки, или женщинами, у которых беременность наступила спонтанно [10]. Таким образом, пациенты из этой группы могут быть подвержены значительно более высокому риску развития тромбозэмболических осложнений. У таких женщин мы настоятельно рекомендуем проводить обследование на наличие наследственных и приобретенных форм гемостаза. Это позволяет нам уже на этапе фертильных циклов начать патогенетически обоснованную профилактику с применением низкомолекулярного гепарина, обеспечивающую создание оптимальных условий для имплантации и профилактику тромботических осложнений. Особое внимание следует обратить на высокую частоту антифосфолипидного синдрома у пациенток, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий, которая составляет 10-48% по сравнению с 1-5% в общей популяции [1]. У таких пациенток повышен риск неудач ЭКО, нарушений имплантации и тромбозэмболических осложнений. Наличие генетических форм тромбофилий, особенно их сочетание с антифосфолипидным синдромом, односторонность действия различных форм тромбофилии могут быть причиной клинически не диагностированных ранних преэмбрионических потерь. Антифосфолипидные антитела повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора, что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, приводя к дефектам имплантации и снижая глубину децидуальной инвазии трофобласта.

Если считать тромбофилию постоянно персистирующим фактором у женщин с генетической тромбофилией или АФС, то первые ее эффекты представляются как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Предполагается возможная этиологическая роль АФА в генезе бесплодия и привычного выкидыша, препятствующих развитию цитотрофобласта в синцитиотрофобласт на ранних сроках



беременности. С нашей точки зрения, новая эра в понимании этиологии и патогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в том числе презембрионических потерь беременности — после ЭКО) началась с открытия новых наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и АФС, а также с установления роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушениях маточно-плацентарной перфузии. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез в свою очередь регулируется хорионическим гонадотропином. В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстравазкулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизм-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1, гиперфибриногемией и АФА. Так, согласно нашим данным, тромбофилия как сложный интегральный (с нашей точки зрения, и инициальный) фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе [11]. Таким образом, подготовка к ЭКО женщин с бесплодием и тромбофилией требует особого подхода.

В большинстве случаев возникновение тромбозов связано с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ), поэтому этому серьезному осложнению мы решили посвятить отдельный раздел.

Синдром гиперстимуляции яичников

СГЯ является жизнеугрожающим состоянием, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития ОРДС, почечной недостаточности и тромбозов. При ЭКО СГЯ развивается у 1-10% женщин. Тромбоземболические осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев [12].

Факторами риска развития СГЯ являются молодой возраст пациентки, низкий вес, наличие синдрома поликистозных яичников. Считается, что у женщин молодого возраста плотность рецепторов гонадотропинов больше, следовательно, больше и чувствительность к ним. У пациентов к СГЯ с достоверно большей частотой выявляются атопии по сравнению с контрольной группой [13]. Возможно, нарушение иммунологических механизмов приводит к развитию гиперчувствительности и воспалительного ответа даже

в ответ на неспецифические стимуляторы. Риск развития СГЯ во многом определяется видом программы ЭКО. Риск СГЯ больше при применении агонистов гонадолиберин-рилизинг гормона, чем при применении его антагонистов [14]. Еще меньше риск развития СГЯ при применении кломифена цитрата или менопаузального хорионического гонадотропина. Факторами риска СГЯ также являются стремительное увеличение уровня эстрадиола в плазме крови (>2500 пг/мл), появление множества фолликулов среднего размера по данным ультразвукового исследования. Кроме того, если в результате ЭКО наступает беременность, начинается дополнительная выработка эндогенного ХГЧ, что увеличивает риск развития СГЯ. Факторы риска развития СГЯ суммированы в табл. 2.

Таблица 2.
Факторы риска развития СГЯ

Характеристика пациентки: Молодой возраст (<30 лет) Низкая масса тела СГЯ в анамнезе Синдром поликистозных яичников Использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции овуляции Применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы Большое количество антральных в яичнике, по данным УЗИ, до начала стимуляции овуляции Быстрый рост концентрации эстрадиола (>2500 пг/мл) Большое число полученных ооцитов (>20) Наступление беременности

Описаны семейные случаи СГЯ, в том числе и рецидивов этого синдрома, и его развитие во время беременности у родственников. Это может свидетельствовать о наличии наследственных признаков, определяющих повышенный риск развития этого синдрома. Так, сообщается об обнаружении у пациенток с СГЯ полиморфизма рецепторов ФСГ, которые определяют повышенную чувствительность рецепторов к этому гормону [12].

Патогенез СГЯ

Репродуктивные технологии включают применение антагонистов или агонистов гонадолиберин-рилизинг гормона для стимуляции яичников и человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) для индукции овуляции. Стимуляция яичников может приводить к их избыточной активации и развитию СГЯ. Развитие этого синдрома связывают с применением экзогенного ХГЧ. Крайне редко СГЯ может возникать при самопроизвольной беременности (чаще в условиях, когда наблюдается повышенная продукция ХГЧ, например, при многоплодной беременности), а также при стимуляции овуляции кломифеном цитратом [8]. Основным характерным признаком, обнаруживающимся при СГЯ, является двустороннее увеличение яичников за счет множественных кист. При морфологическом исследовании в таких яичниках выявляются многочисленные желтые тела, фолликулярные кисты и выраженный отек овариальной стромы. Образование кист в яичниках при СГЯ предположительно связано с непосредственным влиянием стимуляции гонадотропинами, так как сходные изменения в яичниках наблюдаются и при других состояниях, сопровождающихся повышенными уровнями эндогенных

гонадотропинов, например, при пузырьном заносе, хорионкарциноме и многоплодной беременности.

Патогенез СГЯ пока еще мало изучен. Предполагается, что при СГЯ происходит выброс из яичника вазоактивных субстанций (цитокины, ангиотензин, эндотелиальный сосудистый фактор роста). Это приводит к повышению проницаемости сосудов и выходу белков и жидкости в интерстициальное пространство. В результате развивается асцит, гидроторакс, анасарка, гемоконцентрация и тромбоэмболические осложнения. При СГЯ происходит падение артериального давления, увеличение сердечного выброса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой системы.

Весьма интересна история развития представлений о патогенезе СГЯ. Впервые подтверждения того, что основным механизмом патогенеза СГЯ является повышение проницаемости капилляров, было показано в экспериментах на кроликах с использованием внутривенного красителя [15]. При этом основным условием для перехода жидкости из внутрисосудистого пространства в брюшную полость было наличие яичников. СГЯ в экспериментах не удалось индуцировать ни у животных мужского пола, ни у мужчин. Эти эксперименты легли в основу концепции о том, что ключевым фактором для развития СГЯ является наличие яичников, которые секретируют вазоактивный медиатор. Кроме того, позднее при СГЯ был выявлен феномен активации ангиогенеза. В дальнейшем многочисленные эксперименты были направлены на то, чтобы установить этот медиатор, выделяемый яичниками и повышающий проницаемость сосудов. Исходно внимание ученых было обращено к изучению эстрогенов, прогестринов и пролактина в качестве медиаторов СГЯ, однако прямое патогенетическое значение этих субстанций для развития СГЯ выявить не удалось. Так, развитие асцита у кроликов женского пола не было связано с высокими дозами эстрогенов и прогестерона [7]. Таким образом, повышенный уровень эстрадиола служит маркером ответа яичников на стимуляцию, но не является причиной для возникновения СГЯ.

Доказанным фактом является то, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) принимает активное участие в механизмах развития СГЯ. С одной стороны, яичники секретируют некоторые компоненты РААС, с другой, на функционирование РААС оказывает непосредственное влияние ХГЧ, который напрямую ассоциирован с СГЯ. Также была подтверждена системная активация РААС в условиях гемодинамических сдвигов у пациенток с СГЯ. Однако остается неясным, могут ли компоненты РААС быть основным патогенетическим звеном СГЯ или эта система активируется вторично в качестве ответа организма на гиповолемию в условиях СГЯ.

Патофизиологические изменения, происходящие в условиях СГЯ, напоминают агрессивно развивающийся системный воспалительный ответ. Однако данные о роли цитокинов в патогенезе СГЯ весьма противоречивы. Эти низкомолекулярные протеины проявляют свою активность в крайне низких концентрациях и реализуют свои эффекты при помощи аутокринных, паракринных и эндокринных механизмов. На активность цитокинов оказывает влияние функциональный статус цитокиновых рецепторов, наличие ингибиторов цитокинов, растворимых рецепторов и связывающих белков. Тем не менее большинство исследований в этой обла-

сти указывает на повышение уровней медиаторов ранней фазы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-18, TNF-альфа и сосудистого эндотелиального фактора роста) и одновременное снижение уровней иммуносупрессивных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) на ранних стадиях развития СГЯ. Существует гипотеза о врожденных дефектах иммунного ответа, обуславливающих повышенный риск СГЯ. Растворимая молекула адгезии клеток сосудов-1 (sVCAM-1) и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), которые принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и являются основными медиаторами адгезии лейкоцитов, их взаимодействий с сосудистой стенкой и экстравазации в процессе иммунных и воспалительных реакций, также могут участвовать в патогенезе СГЯ. Это предположение было доказано в одном из исследований по типу «случай-контроль» по оценке уровней sICAM-1 и sVCAM-1 в перитонеальной жидкости и в плазме крови [16]. Еще в одном исследовании в сыворотке крови и в асцитической жидкости у пациенток с СГЯ были выявлены более высокие уровни sICAM-1 и более низкие уровни растворимого E-селектина — еще одной молекулы, контролирующей эндотелиальную адгезию [16]. Конкретные механизмы участия этих медиаторов в патогенезе СГЯ еще предстоит установить, однако на данном этапе ясно, что они имеют значение для регуляции сосудистой проницаемости.

Повышение сосудистой проницаемости с последующим развитием асцита при СГЯ связано с субстанциями, накапливающимися в фолликулярной жидкости. Одним из важнейших таких факторов, принимающих участие в патогенезе СГЯ, предположительно является VEGF. Существует несколько доказательств этой гипотезы. Во-первых, уровни VEGF в фолликулярной жидкости превышают таковые в плазме крови. Во-вторых, во время овуляции регистрируется повышение концентрации VEGF в крови. Кроме того, введение ХГЧ стимулирует экспрессию мРНК VEGF лютеинизирующимися клетками гранулезы яичников [17], что объясняет, почему введение ХГЧ часто является критическим фактором для развития СГЯ. Повышенные уровни VEGF в плазме крови и перитонеальной жидкости были выявлены у пациенток с СГЯ по сравнению с контрольной группой [18]. Усиленная экспрессия мРНК VEGF была описана у пациенток с синдромом поликистозных яичников, для которых характерен повышенный риск развития СГЯ. Тем не менее конкретные патогенетические механизмы, посредством которых VEGF обуславливает развитие СГЯ, остаются не до конца известными.

Большой вклад в изучение роли VEGF в патогенезе СГЯ внес Rizk и соавт. (1997) [19]. VEGF представляет собой член семейства гепарин-связывающих протеинов, который непосредственно воздействует на эндотелиальные клетки и индуцирует процессы пролиферации и ангиогенеза. VEGF кодируется общим геном с фактором сосудистой проницаемости (VPF), которые способствуют экстравазации белков в сосудах злокачественных опухолей. В результате транскрипции этого гена при участии альтернативного сплайсинга получаются несколько изоформ VEGF. Семейство VEGF включает четыре разных димерных формы (A-D) и плацентарный фактор роста. Все члены семейства VEGF связываются с тремя рецепторами (VEGF-R 1-3), которые экспрессируются на эндотелиальных клетках. Были идентифицированы и клонированы два рецептора VEGF



(VEGFR-1 и VEGFR-2), которые относятся к семейству тирозинкиназных рецепторов. VEGFR-1 экспрессируется на эндотелиальных клетках, клетках трофобласта, моноцитах и мезангиальных клетках в почках. VEGFR-2 также экспрессируется на гемопозитических стволовых клетках и мегакариоцитах. Экспрессия VEGF стимулируется под действием гипоксии, а также цитокинами и простагландинами. Таким образом, цитокины и факторы роста, непосредственно не стимулирующие ангиогенез, могут модулировать процесс ангиогенеза путем влияния на экспрессию VEGF. Иными словами, цитокины могут оказывать не прямой ангиогенный и антиангиогенный эффект. Продукцию VEGF стимулируют трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов-4, фактор роста тромбоцитарного происхождения, инсулиноподобный фактор роста, интерлейкин-1бета и интерлейкин-6, тогда как тромбоспондин и интерлейкин-10 подавляют экспрессию VEGF. VEGF синтезируется и депонируется в гранулах Т-лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов и мегакариоцитов. VEGF-A или собственно VEGF существует минимум в 5 изоформах, имеющих разную молекулярную массу. Главное, что отличает эти изоформы друг от друга, это способность к связыванию гепарина и гепарин-сульфата.

In vivo VEGF является мощным медиатором сосудистой проницаемости. Он также принимает непосредственное участие в инициации и поддержании ангиогенеза на различных этапах эмбриогенеза, а также в тканях взрослого организма, для которых характерны интенсивные процессы новообразования сосудов, например, в ткани эндометрия и лютеинизирующихся фолликулах. Помимо своей физиологической роли VEGF выполняет свои функции и в условиях патологии, являясь критически важным фактором ангиогенеза при становлении васкуляризации опухолей. Повышенные уровни VEGF также выявляются в перитонеальной жидкости в условиях эндометриоза. VEGF может играть важную роль в регуляции циклических процессов ангиогенеза в яичниках, а его способность повышать сосудистую проницаемость может служить важным фактором для обеспечения продукции секрета маточных труб и появления фолликулярной жидкости, а также жидкости в доброкачественных опухолях яичника, имеющих эпителиальную выстилку, которая содержит VEGF. Gordon J.D. и соавт. (1996) показали, что VEGF в здоровых яичниках локализуется в слое тека-клеток, тогда как содержание этого белка в клетках гранулезы минимальное. VEGF не экспрессируется в атрезиирующихся фолликулах и дегенерирующем желтом теле [20]. В то же время высокий уровень VEGF обнаруживается в хорошо васкуляризованном желтом теле. В постменопаузе в яичниках VEGF в норме не выявляется и обнаруживается только в инклюзионных эпителиальных кистах и серозных цистаденомах. На основании этих экспериментальных данных авторы сделали вывод о том, что в течение репродуктивного периода VEGF играет важную роль для процессов роста и поддержания функции фолликулов и желтых тел в яичнике, что осуществляется на уровне модуляции ангиогенеза.

Молекулярно-биологические исследования свидетельствуют о четкой взаимосвязи между VEGF и ХГЧ [19]. Было показано, что экспрессия мРНК VEGF у крыс и в яичниках приматов происходит преимущественно после пика ЛГ. Этот пик ЛГ также является ключевым фактором и для развития СГЯ. Кроме

того, использование антагониста ГнРГ в лютеиновую фазу с целью подавления выброса ЛГ приводит к торможению экспрессии мРНК VEGF. Отсюда ясно, почему использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы снижает вероятность развития СГЯ по сравнению с ХГЧ. Экспрессия VEGF под влиянием ХГЧ в яичниках осуществляется в клетках гранулезы и зависит от его дозы. Активность VEGF нарастает в процессе роста граафова фолликула и достигает пика при формировании желтого тела [21]. Было показано, что именно повышенная суммарная продукция VEGF на уровне фолликулов обуславливает нарастание уровней VEGF в плазме крови, что ассоциируется с развитием СГЯ [22].

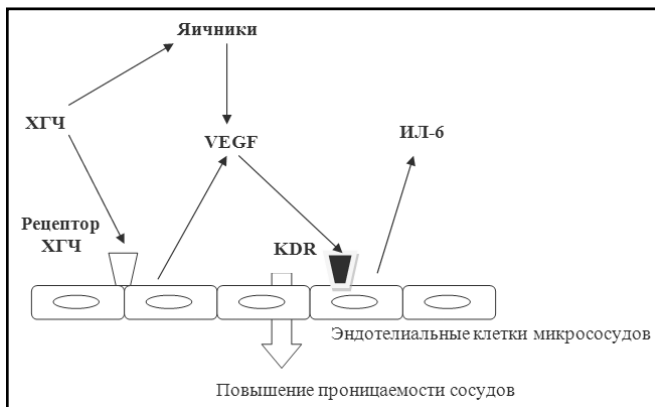
Фактор фон Виллебранда (vWF) считается маркером активации эндотелиальных клеток. Его концентрация повышается в условиях избыточной экспрессии VEGF эндотелиальными клетками. Было показано, что повышенные уровни vWF в день переноса эмбрионов коррелируют с тяжестью СГЯ, а повышение уровней vWF предшествует развитию тяжелого СГЯ [23]. Однако такого повышения уровней vWF не было зарегистрировано в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что повышенные уровни vWF не могут быть яичникового происхождения. По всей видимости, источником vWF при СГЯ является эндотелий, а на выброс vWF оказывают вазоактивные медиаторы овариального происхождения. У пациенток с СГЯ по сравнению с женщинами с высоким ответом на стимуляцию было выявлено более выраженное повышение уровней vWF за день до забора ооцитов, причем повышенные уровни vWF сохранялись в условиях СГЯ в течение всей лютеиновой фазы, тогда как у пациенток без СГЯ уровни vWF прогрессивно снижались после забора ооцитов [24]. Снижение уровней vWF при СГЯ сопровождается клиническим улучшением. Таким образом, в клинической практике повышенные уровни vWF можно рассматривать в качестве прогностических для развития СГЯ и в качестве дискриминаторного параметра. Однако vWF предположительно играет роль в генезе формирования патологического каскада реакций в условиях СГЯ в качестве вторичного медиатора, который выделяется эндотелиальными клетками в ответ на их стимуляцию фактором яичникового происхождения.

Вазоконстриктор эндотелин-1 является еще одним фактором, повышающим сосудистую проницаемость. При СГЯ его концентрация в фолликулярной жидкости в 100-300 раз превышает таковую в плазме крови. У пациенток с СГЯ выявляется повышение плазменных уровней эндотелина-1, однако его концентрации нарастают параллельно с содержанием в крови других нейрогуморальных вазоактивных факторов и коррелируют с тяжестью СГЯ [25], что может говорить о том, что повышение уровней эндотелин-1 является частью ответа организма, направленного на сохранение гомеостаза, а не иницирующим фактором в развитии СГЯ.

Роль эндотелия в патогенезе СГЯ. Впервые роль эндотелия в патогенезе СГЯ была показана в элегантном исследовании Albert C. и соавт. (2002) [18]. В основу этой гипотезы легли более ранние наблюдения о более высоком уровне VEGF в плазме крови по сравнению с фолликулярной жидкостью у женщин из группы риска развития СГЯ [26]. Это свидетельствует о том, что другие клетки помимо фолликулярных могут быть источником и мишенями для VEGF. Для тестирования этой гипотезы Albert C. и соавт. создали in vitro модель, в которой проверяли

воздействие эстрадиола и ХГЧ на человеческий микрососудистый эндотелий с целью оценки способности эндотелиальных клеток к экспрессии и секреции медиаторов, которые могут быть вовлечены в патогенез СГЯ [18]. В результате этих экспериментов было показано, что эндотелий является источником VEGF и ИЛ-6. Эти медиаторы могут реализовывать свое воздействие на паракринном и аутокринном уровне, индуцируя изменения в сосудах, связанные с СГЯ. Рецепторы к VEGF и ИЛ-6 были обнаружены в клетках желтого тела. Кроме того, была установлена роль этих рецепторов для повышения сосудистой проницаемости у человека [27]. Albert C. и соавт. в своем исследовании установили, что ХГЧ индуцирует экспрессию KDR в эндотелиальных клетках человека — наиболее функционального рецептора VEGF, который регулирует митогенез, ангиогенез и процессы перестройки цитоскелета [18]. Эта усиленная экспрессия рецептора KDR, по всей видимости, и является ключевой причиной для резкого увеличения проницаемости сосудов в условиях СГЯ. Схематично патогенетическая роль эндотелия в условиях СГЯ отображена на рис. 1. Непрерывность архитектоники цитоскелета в эндотелиальных клетках является важным фактором сохранения функций эндотелиального барьера. Проницаемость эндотелия для воды и солей зависит от формы и конфигурации эндотелиоцитов. Эта же группа ученых выявила нарушение регулярности эндотелиального слоя, перестройку активных филаментов и морфологические изменения в эндотелиоцитах под действием ХГЧ. В то же время сам по себе эстрадиол не способен индуцировать экспрессию рецепторов VEGF и не повышает сосудистую проницаемость. Таким образом, блокада VEGF или его рецептора с использованием, например, специфических антител, может быть привлекательной мишенью для разработки новых методов для профилактики и лечения СГЯ.

Рисунок 1.
Роль эндотелиальных клеток в патогенезе СГЯ



VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, KDR — рецептор VEGF, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

Таким образом, основную гипотезу развития СГЯ в настоящее время можно представить следующим образом (рис. 2). В условиях СГЯ происходит нарушение регуляции процесса овуляции, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных факторов в яичниках. В результате происходит вторичное увеличение проницаемости капилляров и переход воспалительных медиаторов в другие компартменты. При наиболее тяжелых формах СГЯ этот процесс сопровождается системными проявлениями.

Рисунок 2.
Патофизиология СГЯ



sVCAM-1 — растворимая молекула сосудистой адгезии-1, TNF — фактор некроза опухолей, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, VEGFR-1 — рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста, vWF — фактор фон Виллебранда

Классификация СГЯ была предложена Rabau E. в 1967 году. Он выделял три клинических категории СГЯ (легкий, средней тяжести, тяжелый) и шесть степеней тяжести, выделенных на основании клинических и лабораторных признаков. В дальнейшем эта классификация была модифицирована Mathur R и соавт. (2007) [28] табл. 3.

Критериями тяжести СГЯ являются нарушение функции печени, гемоконцентрация, лейкоцитоз, почечная недостаточность, анасарка. Выделяют также жизнеугрожающий или критический СГЯ, который включает в себя увеличение размера яичников, развитие острог респираторного дистресс-синдрома, напряженного асцита, гидроторакса, анасарки, перикардального выпота, тяжелой почечной недостаточности и тромбозомболические осложнения. Критерии тяжести СГЯ суммированы в табл. 4.

СГЯ обычно развивается примерно через 20 дней (в период от 5 до 45 дней) после индукции овуляции [19]. Выделяют раннее начало синдрома — через 3-5 дней назначения овуляторных доз ХГЧ, и позднее начало СГЯ. Последнее бывает обусловлено нарастанием ХГЧ в условиях наступившей беременности и клинически является более тяжелой формой.

Клинические проявления СГЯ

СГЯ является тяжелым осложнением стимуляции овуляции, которое может привести в том числе и к фатальному исходу. С момента внедрения гонадотропинов в клиническую практику для индукции овуляции был зарегистрирован целый ряд смертельных случаев, косвенно или напрямую связанных с СГЯ. Впервые летальный случай был описан в 1951 году Gotzsche, который сообщил о фатальном артериальном тромбозе — тотальной окклюзии левой внутренней сонной артерии у 37-летней пациентки с бесплодием, получавшей терапию гонадотропином. В последующем были описаны и другие летальные случаи, связанные с СГЯ, когда причиной смерти была массивная тромбозомболия и ишемический инсульт (Mozws, 1965, Cluroe 1995). Таким образом, тромбозы и эмболии можно рассматривать как наиболее тяжелые осложнения СГЯ, которые могут привести к летальному исходу, инвалидизации вследствие инсульта и ампутации конечностей.



Таблица 3.
Классификация СГЯ

Легкий СГЯ	вздутие живота слабо выраженная боль в животе увеличение яичников до <8 см
СГЯ средней тяжести	умеренно выраженная боль в животе тошнота +/- рвота увеличение яичников до 8-12 см наличие признаков асцита по данным УЗИ
СГЯ тяжелой степени	клинически выраженный асцит (в ряде случаев плевральный выпот) олигурия гемоконцентрация (гематокрит >45%) гипопротеинемия увеличение яичников >12 см
Критический СГЯ	напряженный асцит или массивный плевральный выпот гемоконцентрация (гематокрит >55%) лейкоцитоз >25000 олигурия/анурия тромбоэмболические осложнения острый респираторный дистресс-синдром

Таблица 4.
Критерии тяжести СГЯ

Тяжелый СГЯ	Жизнеугрожающий СГЯ
Увеличения размера яичников Асцит, гидроторакс, анасарка Гематокрит >45% Лейкоцитоз >15 000 Олигурия Креатинин до 1,6 мг/дл Скорость клубочковой фильтрации >50 мл/мин Дисфункция печени	Увеличения размера яичников Напряженный асцит, гидроторакс, анасарка Гематокрит >55% Лейкоцитоз >25 000 Креатинин >1,6 мг/мл Скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин Тромбоэмболические осложнения Острый респираторный дистресс-синдром

Массивный переход жидкости в интерстициальное пространство характеризуется развитием асцита, гидроторакса, перикардального выпота, электролитными нарушениями, олигурией, гемоконцентрацией, гиповолемическим шоком. Первым проявлением СГЯ обычно бывают дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. Развитие диареи и рвоты, возникновение одышки, одышки, асцита в течение первых 48 часов после назначения ХГЧ свидетельствуют о тяжелом течении заболевания. При физикальном обследовании обнаруживается прибавка массы тела, увеличение объема живота, симптомы гиповолемии. Через брюшную стенку пальпируются увеличенные яичники. Особое внимание следует уделить осмотру конечностей и шеи, чтобы не пропустить тромбоз.

Данные лабораторных исследований свидетельствуют об электролитных нарушениях (гиперкалиемия и гипонатриемия), гемоконцентрации, гипоальбуминемии, повышении уровня креатинина. Примерно у 30% пациенток выявляются нарушения функции печени (умеренная гиперферментемия). При СГЯ вследствие перехода плазмы крови в экстравазальное пространство происходит значительное снижение уровня IgG и IgA в плазме крови, что делает пациенток с СГЯ чувствительными к развитию инфекционных осложнений. При анализе асцитической жидкости выявляется высокая концентрация белка, низкое содержание лейкоцитов и высокий уровень эритроцитов. При ультразвуковом исследовании выявляются множественные фолликулярные кисты и асцит.

Причиной развития дыхательной недостаточности при СГЯ могут служить компрессия легких вследствие асцита, плеврита, перикардального выпота, развития ОРДС, тромбоэмболии, отека легких, ателектаза, внутриальвеолярных кровоизлияний. В большинстве случаев плевральный выпот развивается с двух сторон и наблюдается одновременно с асцитом. Однако описаны случаи возникновения одностороннего плеврального выпота в качестве единственного симптома СГЯ. Односторонний выпот чаще развивается с правой стороны.

Интересно, что если при спонтанно наступившей беременности тромбозы затрагивают преимущественно (в 70% случаев) глубокие вены нижней конечной (илиофemorальный сегмент), то тромбозы, возникающие вследствие индукции овуляции, локализуются в основном в венах верхней части тела. Хотя увеличение размеров яичников при СГЯ, казалось бы, способствует стазу крови в тазовых венах и венах нижних конечностей. В большинстве случаев (60%) тромбозы, связанные с ЭКО, развиваются в яремной вене, подключичной, подмышечной венах, а также венах головного мозга. Последнее является наиболее тяжелым осложнением. Летальность при тромбозе церебральных вен достигает 5-30%, при этом более опасны тромбозы синусов головного мозга. Интересно, что исход тромбозов церебральных вен у беременных и в послеродовом периоде более благоприятный, чем при церебральных тромбозах, не связанных с беременностью. Полное выздоровление, по данным анализа Ou Y. и соавт. (2003), наблюдалось у 49% женщин с церебральными тромбозами и у 79% с

тромбозами других локализаций [12]. В большинстве случаев развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в основном инсульты). В 75% тромбозы развиваются у пациенток с наступившей беременностью, у 66% выявляется СГЯ [12].

По данным Kodama H. и соавт. (1996), маркеры активации коагуляции и фибринолиза (ТАТ, РАР) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3-4 недель у женщин с наступившей беременностью [4]. Поэтому развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение первых двух дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом фибринолитическая система. Ранняя активация коагуляции, возможно, является причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции). Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или проявляться в виде стертой неврологической симптоматики [29], кроме того, при аутопсии выявляются множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра [30].

Возникновение тромбозов связывают с повышением уровня эстрадиола в крови, гемоконцентрацией и гиповолемией. При повышении уровня эстрогенов возрастает содержание тромбоцитов, фибриногена, vWF и снижается уровень АТ III. Вследствие гемоконцентрации увеличиваются вязкость крови и концентрации факторов коагуляции.

Тромбоэмболические осложнения при СГЯ чаще развиваются у пациенток с генетическими формами тромбофилии (дефицит протейнов C, S, АТ III) [12]. Поэтому расширенное исследование системы гемостаза с определением генетических форм тромбофилии и маркеров АФС у пациенток с СГЯ мы считаем обязательным.

Лечение СГЯ

Специфическое лечение СГЯ отсутствует, и терапия сводится в основном к симптоматической. Симптомы СГЯ обычно проходят самостоятельно с уменьшением уровня ХГЧ (в течение 7 дней у небеременных и в течение 10-20 дней у беременных пациенток). Пациенткам требуются полный покой и строгий постельный режим в течение 2-3 недель.

Ежедневно требуется контроль массы тела, диуреза. Рекомендуется выпивать в день более 1 литра жидкости, содержащей электролиты. При среднетяжелом и тяжелом СГЯ следует избегать проведения влажного обследования в связи с риском разрыва киста яичника и развития кровотечения. Требуется ежедневный контроль креатинина, электролитов, гематокрита, гемоглобина, клеточного состава крови, печеночных ферментов, коагулограммы, по возможности — бета-ХГЧ [37]. Желательно установить подключичный катетер, что связано с меньшим риском развития тромботических осложнений, чем наличие периферического катетера. При развитии дыхательной недостаточности при отсутствии плеврального выпота или при сомнительных результатах рентгенографии легких требуется исключение ТЭЛА (КТ, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия). Обязательным компонентом лечения является инфузионная терапия.

Ее задачами является восстановление ОЦК, ликвидация гемоконцентрации, борьба с почечной недостаточностью. Предпочтительно вводить физиологический раствор и глюкозу. Восстановление электролитного баланса, повышение осмотического давления крови способствует переходу жидкости из внеклеточных пространств обратно в сосудистое русло. При выраженной гиповолемии, гемоконцентрации (гематокрит >45%), гипоальбуминемии (<3 г/дл) рекомендуется применение альбумина и/или свежезамороженной плазмы, которая позволяет также корректировать показатели системы гемостаза. Важно отметить, что применение диуретиков в условиях гиповолемии и гемоконцентрации, а также их передозировка увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений.

При плевральном выпоте обычно проводится консервативное лечение. Плевральная функция показана при прогрессировании дыхательной недостаточности. Асцит также рекомендуется вести консервативно. Показаниями к парацентезу являются напряженный асцит, почечная недостаточность, резистентная к консервативной терапии. Парацентез проводится трансабдоминально или трансвагинально под контролем УЗИ, что позволяет снизить риск повреждения увеличенных яичников. Восстановление функции почек после парацентеза связывают с восстановлением перфузии почек, венозного оттока, нормализацией сердечного выброса. У пациенток с тяжелым СГЯ нередко приходится выполнять парацентез 2-3 раза в неделю. Abuzeid M. и соавт. (2003) предложили применять у таких пациенток постоянный катетер по типу хвоста свиной [31]. Также при тяжелом СГЯ было предложено наложение перитонеально-венозных шунтов, что позволяет возвращать перитонеальную жидкость в сосудистое русло. При этом удается восполнить потери иммуноглобулинов [12].

В связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений у пациенток с СГЯ целесообразным является профилактическое назначение антибиотиков. Риск инфекционных осложнений можно снизить, применяя инвазивные процедуры (лапароцентез, плевральную пункцию) строго по показаниям. Следует отметить, что в 50% случаев Abगतov Y. и соавт. (1998) не выявили возбудителей у пациенток с признаками развития сепсиса [32]. Это может быть связано с тем, что само течение СГЯ является проявлением синдрома системного воспалительного ответа, связанного с массивным выбросом цитокинов и играющего ведущую роль в развитии состояния гиперкоагуляции.

Обязательным является профилактическое назначение антикоагулянтов под контролем маркеров тромбофилии (D-димер) [38]. Препаратом первого выбора для лечения тромботических осложнений СГЯ является НМГ. НМГ должны назначаться всем пациенткам, находящимся на стационарном лечении по поводу СГЯ. При стойкой тяжелой неврологической симптоматике, тромбозе венозных синусов возможно проведение прицельного тромболитика и тромбэктомии. Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, особенно у женщин с тромботическими осложнениями, а также профилактическое применение НМГ у таких пациенток. Важно обеспечить адекватную инфузионную терапию для снижения гемоконцентрации.

По последним данным, учитывая патогенез СГЯ с развитием гиперкоагуляции, воспаления, ДВС-



Таблица 5.
Рекомендации по профилактике тромбоземболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО

Клиническая ситуация	Тактика ведения
Один эпизод ВТЭ в анамнезе, не связанный с беременностью или приемом оральных контрацептивов), возникший на фоне транзиторных факторов риска и при отсутствии дополнительных факторов риска, например, ожирения	Динамическое наблюдение или профилактические дозы НМГ (эноксапарин 40 мг, фраксипарин 0,3 мл, фраксин 5000 МЕ один раз в день) +/- компрессионное белье
Один идиопатический эпизод ВТЭ в анамнезе или один эпизод ВТЭ в анамнезе при наличии тромбофилии у пациенток, не получающих постоянную антикоагулянтную терапию, или один случай ВТЭ в анамнезе при наличии дополнительных факторов риска (например, ИМТ >35)	Профилактические дозы НМГ (эноксапарин 40 мг, фраксипарин 0,3 мл, далтепарин 5000 МЕ один раз в день) до стимуляции овуляции и в течение всей беременности +/- компрессионное белье. При дефиците антитромбина необходимо назначение более высоких доз НМГ (эноксапарин 0,5 1 мг/кг, далтепарин 50-100 МЕ/кг каждые 12 часов)
Более одного эпизода ВТЭ в анамнезе при отсутствии данных о тромбофилии у пациенток, не получающих постоянную антикоагулянтную терапию	Профилактические дозы НМГ до стимуляции овуляции и в течение всей беременности + компрессионное белье
Один или более эпизодов ВТЭ в анамнезе у пациенток, получающих постоянную антикоагулянтную терапию (например, при наличии тромбофилии)	Переход с пероральных антикоагулянтов на НМГ (эноксапарин 0,5 1 мг/кг, далтепарин 50-100 МЕ/кг каждые 12 часов) до контролируемой стимуляции овуляции, продолжение применения НМГ в течение всей беременности + компрессионное белье
Подтвержденная тромбофилия при отсутствии ВТЭ в анамнезе	Динамическое наблюдение или профилактические дозы НМГ +/- компрессионное белье. Профилактику настоятельно рекомендуется проводить при наличии дефицита антитромбина III, кроме того, лечение в пользу активного ведения следует принять при наличии симптомных ВТЭ в семейном анамнезе и дополнительных факторов риска
Наличие факторов риска ВТЭ при отсутствии тромбофилии и ВТЭ в анамнезе	Необходимо проведение индивидуальной оценки риска. При наличии нескольких факторов риска, включая высокий ИМТ, гиподинамию, тяжелые формы гестоза в анамнезе решение следует склонить в пользу активной профилактики: профилактические дозы НМГ +/- компрессионное белье. При высоком ИМТ может потребоваться коррекция дозы НМГ
Синдром гиперстимуляции яичников	Профилактические дозы НМГ +/- компрессионное белье. При отсутствии наступления беременности антикоагулянтная терапия может быть закончена после разрешения симптомов. В случае наступления беременности применение НМГ следует продолжить минимум до конца первого триместра. А в дальнейшем в зависимости от показателей системы гемостаза и наличия дополнительных факторов риска ВТЭ
Развившаяся ВТЭ	Терапевтические дозы НМГ (например, 1 мг/кг эноксапарина или 90 МЕ/кг далтепарина каждые 12 часов). Антикоагулянтная терапия должна быть продолжена в течение не менее 6 недель после родов

синдрома, возможным эффективным методом терапии может быть применение рекомбинантного активированного протеина С, который уже доказал свою эффективность при тяжелом сепсисе [33]. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Сообщается также о новых подходах к лечению СГЯ, которые основаны пока преимущественно на данных экспериментальных исследований на животных. Для терапии СГЯ, в частности, предлагается применять индометацин, блокирующий

синтез простагландинов, которые могут быть одним из патогенетических факторов развития СГЯ. Однако в ретроспективном исследовании Vogenstein R. и соавт. (1989) преимуществ использования индометацина показано не было [34]. Более того, в настоящее время применение нестероидных противовоспалительных препаратов при СГЯ не рекомендуется, так как они могут оказывать неблагоприятное влияние на процессы имплантации и усугубить развивающиеся в условиях тяжелого СГЯ нарушения функции почек [35]. Одной из тео-

рий патогенеза СГЯ является выброс гистамина и гистаминаподобных субстанций из яичника. Отчасти эту теорию подтверждает тот факт, что аллергии являются фактором риска развития СГЯ. В исследованиях на животных антигистаминные препараты были эффективными для предотвращения развития СГЯ [36], однако для подтверждения этих предположений требуются проспективные исследования с участием человека.

Резекция яичников при СГЯ категорически противопоказана. Хирургической вмешательство, предположительно лапароскопическое, необходимо только при разрыве кисты яичника, перекруте кисты, кровотечении. Перекрут кисты яичника следует заподозрить при появлении болей в нижнем отделе живота и обнаружении уплотненного болезненного образования при пальпации. Снижение гематокрита может быть связано с восстановлением ОЦК, однако прежде всего при этом следует исключать развитие кровотечения.

Редко при неэффективности консервативного лечения при тяжелом течении СГЯ для снижения уровня ХГЧ требуется прерывание беременности.

Профилактика СГЯ включает введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола, применение прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу. Кроме того, нами была разработана схема профилактики тромбоэмболических осложнений при подготовке и проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Рекомендации по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программы ЭКО

При планировании ЭКО к выбору профилактики венозных тромбоэмболических осложнений следует подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Особое внимание необходимо уделить оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии. Согласно международным рекомендациям (табл. 5) введение НМГ следует начинать с утра в день стимуляции овуляции гонадотропинами. Для сведения к минимуму геморрагических осложнений во время забора яйцеклетки в день процедуры НМГ вводить не следует; инъекции НМГ возобновляют на следующий день. В день

переноса эмбриона с утра НМГ не вводится. Затем НМГ применяют в профилактических дозах вплоть до подтверждения беременности. В случае наступления беременности профилактическую антикоагулянтную терапию продолжают.

Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией. При подготовке пациенток с бесплодием, с повторными неудачами ЭКО и тромбофилией к программе ЭКО мы проводим дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причины тромбофилии и степени ее выраженности, а также гидротерапию в течение 1,5 месяца до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем низкомолекулярный гепарин, начиная с фертильного цикла, а именно в процессе стимуляции овуляции. Терапия отменяется за сутки до планируемой пункции и через 12 ч. после подсадки эмбрионов возобновляется. Также параллельно мы назначаем минидозы аспирина 50-75 мг 1 раз в сутки, начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. Всем женщинам назначаются витамины, полиненасыщенную жирную кислоту (омега-3) и антиоксиданты. В случае обнаружения MTHFR C667T обязательно дополнительно назначение фолиевой кислоты (4 мг/сут), а также витамины группы В. Низкомолекулярные гепарина мы применяем на протяжении всей беременности, за сутки до родов (кесарево сечение) препарат отменяется, через 8 ч. терапия возобновляется до 10-го дня послеродового/послеоперационного периода. Контролем эффективности противотромботической терапии служат маркеры тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-димер). Начало программы ЭКО у пациенток с тромбофилией, как наследственной, так и приобретенной, в условиях выраженной активации системы гемостаза и/или повышенных уровней антифосфолипидных антител мы считаем противопоказанным до проведения адекватной подготовки к беременности с применением антикоагулянтной терапии и нормализации или улучшения показателей системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception // *Hum Reprod Update*. — 2008 Nov-Dec. — Vol. 14, № 6. — P. 623-45.
- Chan W.S., Ginsberg J.S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot // *J Thromb Haemost*. — 2006 Aug. — Vol. 4, № 8. — P. 1673-7.
- Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S., Gori A.M et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // *Blood Coagul Fibrinolysis*. — 2003 Apr. — Vol. 14, № 3. — P. 277-82.
- Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil Steril*. — 1996 Sep. — Vol. 66, № 3. — P. 417-24.
- Ricci G., Cerneca F., Simeone R. et al. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial // *Hum Reprod*. — 2004 Apr. — Vol. 19, № 4. — P. 838-48.
- Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // *Hum Reprod*. — 2005 Dec. — Vol. 20, № 12. — P. 3307-12.
- Delvigne A., Rozenberg S. Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome // *Int J Fertil Womens Med*. — 2002 Sep-Oct. — Vol. 47, № 5. — P. 211-26.
- Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome // *Crit Care Clin*. — 2004 Oct. — Vol. 20, № 4. — P. 679-95.
- Dulitzky M., Cohen S.B., Inbal A et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil Steril*. — 2002 Mar. — Vol. 77, № 3. — P. 463-7.

- Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A. et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum Reprod*. — 2006 Oct. — Vol. 21, № 10. — P. 2694-8.
- Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2004. — 251 с.
- Ou Y.C., Kao Y.L., Lai S.L. et al. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report // *Hum Reprod*. — 2003 Nov. — Vol. 18, № 11. — P. 2375-81.
- Enskog A., Henriksson M., Unander M. et al. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization // *Fertil Steril*. — 1999 May. — Vol. 71, № 5. — P. 808-14.
- Felberbaum R.E., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? // *Reprod Biomed Online*. — 2003 Jan-Feb. — Vol. 6, № 1. — P. 43-53.
- Polishuk W.Z., Schenker J.G. Ovarian overstimulation syndrome // *Fertil Steril*. — 1969 May-Jun. — Vol. 20, № 3. — P. 443-50.
- Daniel Y., Geva E., Amit A. et al. Soluble endothelial and platelet selectins in serum and ascitic fluid of women with ovarian hyperstimulation syndrome // *Am J Reprod Immunol*. — 2001 Mar. — Vol. 45, № 3. — P. 154-60.
- Yan Z., Weich H.A., Bernart W. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1993 Dec. — Vol. 77, № 6. — P. 1723-5.



18. Albert C., Garrido N., Mercader A. et al. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum Reprod.* — 2002 May. — Vol. 8, № 5. — P. 409-18.
19. Rizk B., Aboulghar M., Smits J., Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum Reprod Update.* — 1997 May-Jun. — Vol. 3, № 3. — P. 255-66.
20. Gordon J.D., Mesiano S., Zaloudek C.J., Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1996 Jan. — Vol. 81, № 1. — P. 353-9.
21. Kamat B.R., Brown L.F., Manseau E.J. et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development // *Am J Pathol.* — 1995 Jan. — Vol. 146, № 1. — P. 157-65.
22. Wang T.H., Horng S.G., Chang C.L. et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002 Jul. — Vol. 87, № 7. — P. 3300-8.
23. Todorow S., Schrickler S.T., Siebzehnuebl E.R., Neidhardt B., Wildt L., Lang N. von Willebrand factor: an endothelial marker to monitor in-vitro fertilization patients with ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum Reprod.* — 1993 Dec. — Vol. 8, № 12. — P. 2039-46.
24. Ogawa S., Minakami H., Araki S., Ohno T. et al. A rise of the serum level of von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome // *J Assist Reprod Genet.* — 2001 Feb. — Vol. 18, № 2. — P. 114-9.
25. Balasch J., Arroyo V., Fábregues F. et al. Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann Intern Med.* — 1994 Jul 1. — Vol. 121, № 1. — P. 27-33.
26. Pellicer A., Albert C., Mercader A. et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor // *Fertil Steril.* — 1999 Mar. — Vol. 71, № 3. — P. 482-9.
27. Goldsman M.P., Pedram A., Dominguez C.E. et al. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome // *Fertil Steril.* — 1995 Feb. — Vol. 63, № 2. — P. 268-72.
28. Mathur R., Kailasam C., Jenkins J. Review of the evidence base strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum Fertil.* — 2007. — Vol. 10. — P. 75-85.
29. Yoshii F., Ooki N., Shinohara Y. et al. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome // *Neurology.* — 1999 Jul 13. — Vol. 53, № 1. — P. 225-7.
30. Cluero A.D., Synek B.J. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction // *Pathology.* — 1995 Oct. — Vol. 27, № 4. — P. 344-6.
31. Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z. et al. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum Reprod.* — 2003 Feb. — Vol. 18, № 2. — P. 370-3.
32. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study // *Hum Reprod.* — 1998 Nov. — Vol. 13, № 11. — P. 3128-31.
33. Hitkari J.A., Rowe T.P., von Dadelszen P. Activated protein C and the ovarian hyperstimulation syndrome: possible therapeutic implications // *Med Hypotheses.* — 2006. — Vol. 66, № 5. — P. 929-33.
34. Borenstein R., Elhalah U., Lunenfeld B., Schwartz Z.S. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach // *Fertil Steril.* — 1989 May. — Vol. 51, № 5. — P. 791-5.
35. Navot D., Bergh P.A., Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment // *Fertil Steril.* — 1992. — Vol. 58. — P. 249-61.
36. Gergely R.Z., Paldi E., Erlik Y., Makler A. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine // *Obstet Gynecol.* — 1976 Jan. — Vol. 47, № 1. — P. 83-5.
37. Balasch J., Fabregues F., Arroyo V., Jimenez W., Creus M., Vannrell J.A. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1996 Aug. — Vol. 75, № 7. — P. 662-7.
38. Chan W.S., Dixon M.E. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications // *Thromb Res.* — 2008. — Vol. 121, № 6. — P. 713-26.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

МИНЗДРАВ ИЗРАИЛЯ ВВОДИТ ОГРАНИЧЕНИЯ НА ЭКО

Министерство здравоохранения Израиля начинает ограничивать количество процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), на которые женщины имеют право в рамках Национальной программы медицинского страхования. До сих пор женщины в возрасте до 45 лет, которые не имеют двоих детей, имели право на неограниченное количество процедур ЭКО, финансируемых государством.

21 января министерством была издана новая директива, накладывающая определенные ограничения. Большинство женщин теперь будут ограничены восемью циклами ЭКО. В директиве также говорится, что через четыре последовательных цикла, в ходе которых не смогли имплантировать эмбрион, или восьми циклов, в результате которых не смогли осуществить беременность, женщина должна встретиться со своими медиками и социальным работником, чтобы обсудить варианты дальнейшего лечения.

Женщины старше 42 лет будут ограничены тремя циклами ЭКО, если эмбрион не удастся имплантировать в это время. В этом возрасте шансы на успешную беременность после трех неудач подряд близки к нулю.

Новая директива также позволяет женщинам в возрасте 39 лет и старше сразу же начать лечение с помощью ЭКО. До сих пор женщины, которые добивались ЭКО, были обязаны вначале попробовать другие виды лечения бесплодия, такие как таблетки или инъекции. И если эти процедуры, неоднократно повторенные, не давали результатов, женщины могли приступить к ЭКО.

Министерство признает, что порой это правило вынуждало впустую тратить драгоценное время женщин, чей возраст приближается к концу пика рождаемости, поскольку после 40 лет репродуктивная способность организма резко падает. Разрешение этим женщинам начинать процедуры сразу с ЭКО увеличивает их шансы забеременеть.

Одна из рекомендаций совета, которую министерство не приняло, — снизить максимальный возраст для лечения ЭКО и ограничить его 44 годами.

Источник: MIGnews.com