

Оценка эффективности тромбопрофилактики при синдроме гиперстимуляции яичников

И.Е.Зазерская, Н.А.Осипова, Т.В.Вавилова, Л.В.Баранова, К.С.Конради

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – ятрогенное осложнение, проявляющееся в виде гиперергической реакции яичников на применяемые стимуляторы овуляции. В основе клинических проявлений СГЯ лежит резкое повышение сосудистой проницаемости, приводящее к массивному выходу жидкости в третье пространство. Активная экссудация плазмы крови наряду с системной воспалительной реакцией обуславливают развитие гемоконцентрации, повышающей риск тромбозов. В настоящей статье приведены результаты ретроспективного анализа эффективности тромбопрофилактики у пациенток с СГЯ и современные данные литературы по этому вопросу.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, тромбопрофилактика, низкомолекулярный гепарин.

Venous thromboembolism in relation to ovarian hyperstimulation syndrome: an approach to determining the antithrombotic therapy effectiveness

IE.Zazerskaya, NA.Osipova, TV.Vavilova, LV.Barabanova, KS.Konradi

Summary

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a relatively common complication of ovarian stimulation. The pathophysiology of OHSS is characterised by increased capillary permeability. As a consequence of this, there is a fluid shift into third-space causing hemoconcentration, it may contribute to hypercoagulable state, with increased risk of venous thromboembolism. The article presents modern data on prevention of thromboembolic complication in OHSS patients with special focus on an approach to determining the antithrombotic therapy effectiveness.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, thromboprophylaxis, low-molecular-weight-heparin.

Сведения об авторах

Зазерская Ирина Евгеньевна – д-р.мед. наук, зав. НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Осипова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова.

E-mail: naosipova@mail.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р.мед. наук, зав. каф. клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Барabanова Любовь Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ репродуктивных технологий ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Конради Кристина Сергеевна – врач акушер-гинеколог ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Введение

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – 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 [1].

Частота СГЯ варьирует от 0,5 до 33% при разных схемах стимуляции овуляции и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы синдрома, требующие госпитализации в стационар, встречаются в 0,2–10% случаев и характеризуются риском развития тромбозов, нарушением функции печени, почек и возникновением респираторного дистресс-синдрома взрослых. Ожидаемая летальность при СГЯ составляет 1/450 тыс. – 500 тыс. женщин [1].

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) низкомолекулярными гепаринами (НМГ) является одним из направлений в комплексной терапии СГЯ, однако вопрос о показаниях к назначению НМГ, выборе дозы препаратов, длительности их применения и контроле эффективности остается открытым [1–5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности применения профилактических и максимальных профилактических доз НМГ у пациенток с СГЯ.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании была проанализирована частота развития СГЯ в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова за 2011–2013 гг. и проведена оценка эффективности тромбопрофилактики у пациенток с СГЯ средней и тяжелой степени. Среди гемостазиологических параметров оценивались активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ), протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена и D-димера; в клиническом анализе крови – уровень гематокрита, количество тромбоцитов и лейкоцитов. Степень тяжести СГЯ определяли на основании клинических проявлений и лабораторных показателей (табл. 1). Профилактику ВТЭО проводили пациенткам с СГЯ средней и тяжелой степени путем подкожного введения профилактических доз НМГ (надропарин 0,3 мл 1 раз в день) или максимальных профилактических доз (надропарин 0,3 мл 2 раза в день). Контроль уровня гемостазиологических параметров проводили на 4 и 8-й день введения НМГ.

Результаты

Всего за 2011–2013 гг. в отделении вспомогательных репродуктивных технологий было проведено 3170 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), из них 58 (1,6±0,2%) осложнились развитием СГЯ разной степени тяжести (табл. 2). По мере нарастания степени тяжести СГЯ отмечалось увеличение гематокрита, уровня лейкоцитов, тромбоцитов. Вместе с тем число тромбоцитов выходило за рамки референтных значений только у пациенток с СГЯ тяжелой степени (табл. 3). У пациенток с СГЯ повышался уровень D-димера и фибриногена, а значения АЧТВ, протромбина, МНО оставались в пределах нормы (табл. 4). На фоне введения максимальных профилактических доз НМГ (надропарин 0,3 мл 2 раза в день) наблюдалось достоверное снижение уровня D-димера на 4-е сутки у пациенток с СГЯ средней и тяжелой степени. При введении профилактических доз НМГ (надропарин 0,3 мл 1 раз в день) снижение уровня D-димера на 4-е сутки было отмечено только у пациенток с СГЯ средней степени, а при тяжелой степени снижение D-димера наблюдалось только на 8-е сутки от начала введения препарата. Уровень фибриногена достоверно не менялся ни в одной из групп (табл. 5, 6).

Степень тяжести	Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Легкая степень тяжести	Вздутие живота, дискомфорт	Нет значимых изменений лабораторных показателей
	Легкая тошнота, рвота	
	Диарея	
	УЗИ-признаки увеличенных яичников	
Средняя степень тяжести	Симптомы легкой степени	Увеличение гематокрита (>41%)
	УЗИ-признаки асцита	Нарастание лейкоцитоза (>15×10 ⁹ /л)
Тяжелая степень тяжести	Симптомы легкой и средней степени тяжести	Hct>55%
	Клинические проявления асцита	WBC>25×10 ⁹ /л)
	Гидроторакс	Na ⁺ <135 ммоль/л
	Одышка	K ⁺ >5 ммоль/л
	Олигурия/анурия	Повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ)
	Тяжелая тошнота, рвота	Уровень креатинина >160 мкмоль/л
	Напряженный асцит	
	Снижение артериального давления	
	Быстрая прибавка массы тела (>1 кг за 24 ч)	
	Обморок	
Боль в животе		
Критическая степень тяжести	Венозные тромбозы	Ухудшение всех лабораторных показателей
	Анурия/острая почечная недостаточность	
	Тромбозомболия	
	Перикардит	
	Артериальный тромбоз	
	Респираторный дистресс-синдром	
	Аритмия	
Массивный гидроторакс		
Сепсис		

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, Hct – гематокрит, WBC – лейкоциты, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

	2011 г.	2012 г.	2013 г.	Итого
Всего циклов ЭКО	878	1227	1065	3170
СГЯ тяжелой степени	4	3	3	10
СГЯ средней степени	3	4	4	10
СГЯ легкой степени	9	17	12	38
Итого	16 (1,8±0,5%)	24 (2,0±0,4%)	19 (1,8±0,4%)	58 (1,8±0,2%)

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Вступление в программу ЭКО (n=30)	Манифестация СГЯ легкой степени (n=10)	Манифестация СГЯ средней степени (n=10)	Манифестация СГЯ тяжелой степени (n=10)
Гематокрит, %	38–42	39±1,4	41±2,8 (нд)	49±1,8***●	57±2,4***●●● ^{oo}
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–400	248±17	236±11 (нд)	368±11***●●●	460±12***●●● ^{ooo}
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,0–9,0	6,2±0,8	6,7±0,6 (нд)	21,7±6,2*●	27±6,7**●● ^{oo}

Здесь и в табл. 4: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,01 – достоверность различий по сравнению с показателем при вступлении в программу ЭКО, ●p<0,05, ●●p<0,01, ●●●p<0,001 – по сравнению с СГЯ легкой степени; °p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001 – по сравнению с СГЯ средней степени; нд – различия недостоверны.

Обсуждение результатов

Впервые СГЯ был описан в 1943 г. как «syndrome d'hyperluteinisation massive des ovaries», а первый летальный исход СГЯ зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности [6]. В связи с интенсивным развитием новейших вспомогательных репродуктивных технологий и использованием современных протоколов стимуляции суперовуляции риск развития СГЯ постоянно возрастает.

В настоящее время СГЯ рассматривают как системный асептический воспалительный ответ эндотелия на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелиальной выстилки. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосуди-

стой проницаемости», который приводит к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в третье пространство, интерстиций и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Ведущими звеньями в запуске патофизиологических каскадов СГЯ является сосудисто-эндотелиальный фактор роста и активация ренин-ангиотензиновой системы. У пациенток с СГЯ в плазме крови, фолликулярной жидкости и перитонеальном транссудате 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 [1].

Таблица 4. Коагулограмма пациенток с СГЯ

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Вступление в программу ЭКО (n=30)	Манифестация СГЯ легкой степени (n=10)	Манифестация СГЯ средней степени (n=10)	Манифестация СГЯ тяжелой степени (n=10)
D-димер, мкг/мл	0,0–0,5	Нет данных	0,4±0,03	2,8±0,06●●●	3,4±0,05●●●○○
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	2,8±0,6	2,8±0,7	6,8±0,3●●●	8,3±0,6●●●○○
МНО	0,65–1,11	0,82±0,03	0,93±0,08 (нд)	0,95±0,06 (нд)	0,92±0,04 нд
Протромбиновое время, с	11,0–15,0	13,2±0,6	14,2±1,8 (нд)	13,6±2,3 (нд)	13,5±3,5 (нд)
Протромбин по Квику, %	>80	89±4,2	88±3,1 (нд)	87±3,3 (нд)	86±5,2 (нд)
АЧТВ, с	28–40	35±1,6	36±2,5 (нд)	37±3,6 (нд)	38±4,6 (нд)

Таблица 5. Уровень D-димера и фибриногена у пациенток с СГЯ средней степени

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Манифестация СГЯ средней степени (n=10)	Профилактическая доза НМГ		Максимальная профилактическая доза НМГ	
			4-е сутки лечения (n=5)	8-е сутки лечения (n=5)	4-е сутки лечения (n=5)	8-е сутки лечения (n=5)
D-димер, мкг/мл	0,0–0,5	2,8±0,06	2,5±0,1*	2,2±0,2**	1,8±0,3**	1,6±0,8**
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	6,8±0,3	6,5±0,5 (нд)	6,3±0,2 (нд)	6,25±0,4 (нд)	5,9±0,4 (нд)

Здесь и в табл. 6: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с днем манифестации СГЯ.

Таблица 6. Уровень D-димера и фибриногена у пациенток с СГЯ тяжелой степени

Оцениваемые показатели	Референтные значения	Манифестация СГЯ тяжелой степени (n=10)	Профилактическая доза НМГ		Максимальная профилактическая доза НМГ	
			4-е сутки лечения (n=5)	8-е сутки лечения (n=5)	4-е сутки лечения (n=5)	8-е сутки лечения (n=5)
D-димер, мкг/мл	0,0–0,5	3,4±0,05	3,1±0,2 (нд)	1,8±0,2***	2,5±0,2***	1,5±0,3***
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	8,3±0,6	7,4±0,9 (нд)	7,6±0,8 (нд)	7,2±0,4 (нд)	7,1±0,3 (нд)

Таблица 7. Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2009 [11]

Единственный предшествующий эпизод ВТЭО + тромбофилия или наследственный характер ВТЭО, не связанный с приемом эстрогенов	Высокий риск ВТЭО	Требуется профилактика НМГ в течение всей беременности Применение компрессионного трикотажа
Единственный предшествующий эпизод ВТЭО без семейной истории или тромбофилии	Средний риск ВТЭО	Рекомендуется профилактика НМГ на усмотрение врача исходя из клинической ситуации
Тромбофилии без тромбозов		
Наличие сопутствующей соматической патологии		
Хирургические операции во время беременности		
Возраст >35 лет	Если 3 и более фактора или 2 фактора + клиническая ситуация, то средний риск ВТЭО Если менее 3 факторов, то низкий риск Если менее 3 факторов, то низкий риск ВТЭО	Применение эластичного трикотажа
ИМТ >30		НМГ не требуется
Паритет >3		Применение компрессионного трикотажа
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		Мобилизация и предупреждение дегидратации
Курение		
Длительная иммобилизация		
Преэклампсия		
Многоплодная беременность или ЭКО		
Дегидратация		
СГЯ		

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Тромбоэмболические осложнения при тяжелом течении СГЯ могут встречаться, несмотря на комплексную терапию, и приводить к смертельному исходу. В структуре тромбозов при СГЯ преобладают венозные (75%). Наиболее часто диагностируют тромбозы глубоких вен нижних конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Частота артериальных тромбозов составляет около 25%. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные артерии, нижняя сонная артерия, бедренные и брыжеечные артерии, аорта [7–10]. Вопрос о показаниях к назначению НМГ, выборе дозы препаратов, длительности их применения и контроле эффективности остается открытым [1–5].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям анти тромботическая терапия у данной группы больных показана при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции, а именно при повышении концентрации D-димера в плазме крови, которое обычно сопровождается повышением уровня фибриногена. Длительность терапии

НМГ определяется нормализацией уровня D-димера и при беременности может превышать 30 дней [1]. У пациенток с СГЯ риск развития тромбоза в I триместре увеличивается в 100 раз по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила в естественном цикле [5]. Поэтому при СГЯ средней и тяжелой степени тромбопрофилактику целесообразно продолжать до конца I триместра, если беременность наступила, или до разрешения симптомов гиперстимуляции яичников, если беременность не наступила [4]. Решение о продолжении терапии антикоагулянтами во II и III триместрах, а также в послеродовом периоде принимают на основании оценки индивидуальных факторов риска (табл. 7). При этом нет указаний на необходимость проводить какие-либо гемостазиологические тесты ни перед началом терапии, ни для оценки ее эффективности [4, 11].

Нет единого мнения и относительно дозы НМГ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям профилактика тромбоэмболических осложнений проводится лечебной

дозой НМГ. Эффективную и безопасную лечебную дозу НМГ целесообразно подбирать индивидуально, в зависимости от массы тела пациентки и уровня анти-Ха-активности плазмы крови, определенной через 3 ч после инъекции препарата в соответствии с пиком действия НМГ [1]. Необходимо учитывать, что для оценки эффективности и безопасности терапевтических доз антикоагулянтов должны использоваться соответствующие тесты (нефракционированный гепарин – АЧТВ, НМГ – анти-Ха-активность) [12], однако в литературе нет указаний на необходимость определения анти-Ха-активности при назначении профилактических и максимальных профилактических доз НМГ [3, 4, 13]. В нашем исследовании достоверное снижение уровня D-димера на фоне введения максимальных профилактических доз НМГ (надропарин 0,3 мл 2 раза в день) наблюдалось на 4-е сутки у пациенток с СГЯ средней и тяжелой степени. В то же время при введении профилактических доз НМГ (надропарин 0,3 мл 1 раз в день) снижение уровня D-димера на 4-е сутки отмечено только у пациенток с СГЯ средней степени, при тяжелой степени снижение D-димера наблюдалось только на 8-е сутки. Все пациентки были выписаны с прогрессирующей беременностью после разрешения СГЯ, ни в одном случае, независимо от дозы НМГ, тромбоэмболических осложнений не было.

Таким образом, использование НМГ при СГЯ является эффективным средством защиты пациенток от тромбоэмболических осложнений. Введение максимальных профилактических доз НМГ снижает активность свертывающей системы в оптимальном режиме и при любой степени тяжести СГЯ по сравнению с применением профилактических доз. Такой режим дозирования можно рассматривать как альтернативу применению лечебных доз в том случае, если определение анти-Ха-активности плазмы невозможно.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. М., 2013.

2. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (Suppl. 6): S844–86.

3. Sbmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol Can 2011; 11: 1156–62.

4. Chin-Der Chen, Shee-Uan Chen, Yu-Shib Yang. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Best Pract Research Clin Obstet Gynaecol 2012; 26: 812–27.

5. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertil Steril 2012; 97 (1): 95–100.

6. Budev M, Arroliga A, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. Crit Care Med 2005; 33: 301–6.

7. Корнеева ИЕ. Синдром гиперстимуляции яичников. В кн: Бесплодный брак. Под ред. В.И.Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 449–96.

8. Kerkela E, Skottman H, Friden B et al. Exclusion of coding-region mutations in luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptor genes as the cause of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2007; 87 (3): 603–6.

9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (2): 6–27.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2010.

11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top. Guideline 2009; 37.

12. Берковский АЛ, Сергеева ЕВ, Суворова АВ, Козлова АА. Методы определения активности гепарина. Методическое руководство. М., 2011.

13. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (2): 6–27.

Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения

М.Г.Шнейдерман¹, Е.А.Калинина¹, В.Ю.Смоляникова¹, Н.Г.Мишинева¹, А.Н.Абубакиров¹, Л.А.Левков¹, К.У.Алиева¹, А.Г.Быков¹, А.А.Кузмин¹, Е.В.Дюжжева¹, Л.М.Казарян¹, С.В.Павлович^{1, 4}, Т.Х.Фатхудинов^{1, 2, 3}, А.В.Макаров^{1, 2, 3}, А.И.Афян¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН, Москва;

³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

⁴ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Для подготовки женщин с тонким эндометрием к процедуре экстракорпорального оплодотворения использовали разработанный в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» способ комбинированного негормонального лечения – обработка эндометрия смесью газов (CO₂ и N₂). Результат воздействия – улучшение кровообращения в слизистой и постепенное увеличение толщины базального и функционального слоя эндометрия. Для усиления эффекта параллельно применяли метод гинекологического массажа. Подобное сочетание лечебных методов ранее в практике не применялось.

Ключевые слова: бесплодие, тонкий эндометрий, экстракорпоральное оплодотворение, углекислый газ, азот, гинекологический массаж.

Thin endometrium – combined non-hormonal treatment during the process of preparing to the IVF program

M.G.Schneiderman, E.A.Kalinina, V.Yu.Smolnikova, N.G.Mishineva, A.N.Abubakirov, L.A.Levkov, K.U.Alieva, A.G.Bykov, A.A.Kuzemin, E.V.Dyuzheva, L.M.Kazaryan, S.V.Pavlovich, T.H.Fatbudinov, A.V.Makarov, A.I.Afyan

Summary

The thin endometrium often turns out to be the cause of the considerable decrement of the pregnancy after the IVF procedure. It is considered that the endometrium thickness which is less than 7 mm (in the implantation window) provides the minimal chance for the efficient conception. Up to the present time in the modern scientific literature we did not find any facts about the treatment of the patients with the thin endometrium by means of the gas mixture (CO₂ and N₂) processing of the endometrium, which provides the considerable blood circulation enhancement combined with gynecological massage and, as a result, the rising of the thickness of the basal and functional layers. We are recommend this method as a preparing women for IVF.

Key words: infertility, thin endometrium, IVF, carbon dioxide, nitrogen, gynecological massage.