

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 2

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК ЖУРНАЛА
посвящен материалам Первого российского
семинара «Здоровье женщины, тромбоз
и гемостаз» под эгидой Ассоциации
по изучению проблем тромбоза и гемостаза
(16-17 июня 2014 г.)**

ТРОМБОФИЛИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Стулева Н.С., Машкова Т.Я.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий, которые в большинстве случаев связаны с синдромом гиперстимуляции яичников. В статье описаны современные аспекты патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников, патогенез тромбоэмболических осложнений и значение генетических и приобретенных тромбофилий для их развития, методики оценки факторов риска тромботических осложнений перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий и рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, синдром гиперстимуляции яичников, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, низкомолекулярный гепарин

Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться, так, в 2004 г. в Европе эти методики были применены более чем у 250 000 женщин [14]. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ). Это, как правило, связано с их возрастом, высокой распространен-

ностью метаболического синдрома и сопутствующей патологией. 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 пациенток, включенных в программы ЭКО, согласно мировым данным, не высока (0,1-0,3%) [5], и учитывая тяжелые осложнения ВТЭ, в т.ч. и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ), этот вопрос требует особого внимания.

Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции

Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. Уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнями D-димера и резистентностью к активированному протеину С (АРС) [20]. Стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: фактора V, фибриногена, фактора Фон Виллебранда. Одновременно развивается нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность к АРС повышается при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы. Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к АРС представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и антифосфолипид-

Список сокращений

АРС – активированный протеин С; АФС – антифосфолипидный синдром; ВТЭ – венозная тромбоземболия; НМГ – низкомолекулярный гепарин; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

ным синдром, когда уже исходно имеющаяся резистентность к АРС определяет фоновое повышение риска тромбоэмболических осложнений.

Еще в большей степени описанные изменения гемостаза проявляются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ). СГЯ сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов тромбин-анти тромбин и F1+2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора [13], причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов тромбин-анти тромбин ассоциируются с неудачами ЭКО [20]. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения хорионического гонадотропина (ХГЧ). Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ХГЧ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ХГЧ происходит повышение уровней фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX. Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на два дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых наступает через восемь дней [13]. Кроме того, при использовании очищенного ФСГ мочевого происхождения, которые также содержат ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и анти тромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [18]. Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что имеет место и во время физиологической беременности. Более того, в настоящее время ключевую роль в развитии состояния гиперкоагуляции отводят именно эффектам ХГЧ.

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 4% женщин, таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20-40 раз [17]. 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 [14]. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения. Интересно, что в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илиофemorальных тромбозов (70% случаев), у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей (60%), включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены, а также вен головного мозга. В качестве одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенности 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 наличия тромбофилий.

В большинстве случаев у пациенток, включенных в программы ЭКО, развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в 65% случаев инсульты). В 85% при ВТЭ и в 35% случаев с артериальными тромбозами они возникают у пациенток с наступившей беременностью, более чем в 75% случаев выявляется СГЯ [15].

Было показано, что время до развития тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбоэмболические осложнения развиваются через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [5]. Описаны случаи тромбозов на фоне стимуляции овуляции в лютеиновую фазу, а также отсроченные тромботические осложнения через 6-7 нед. после овуляции. У женщин с СГЯ тромбоэмболические осложнения развивались от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов. Описан случай тромбоза после ЭКО на 20-й нед. 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. По данным Kodama H. и соавт. (1996) маркеры активации коагуляции и фибринолиза (ТАТ, РАР) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3-4 нед. у женщин с наступившей беременностью [13]. 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

Характеристика	Венозные тромбозы	Артериальные тромбозы
Локализация	Подключичная, подмышечная, яремная вена в 75% случаев	Инсульт в 65% случаев
Наличие СГЯ	77%	78%
Тромбофилия	34%	Нет данных
Связь с беременностью	85%	35%
Сроки развития	От 2 дней до 22 недель гестации	Через 2 недели после введения ХГЧ

Таблица 1. Характеристика тромбозэмболических осложнений у пациенток, включенных в программы ЭКО.

неврологической симптоматики [22], кроме того, при аутопсии выявляются множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра [6].

Риск кровотечений при пункции небольшой и составляет 2-3% клинически значимых вагинальных кровотечений и менее 0,5% – внутрибрюшных [4]. В связи с этим риск тромбозов в программах ЭКО может значительно превышать риски возможных геморрагических осложнений и диктовать необходимость в назначении антикоагулянтной профилактики.

Суммарная характеристика тромбозов, ассоциированных с ЭКО, представлена в таблице 1.

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 [8]. 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 [3]. 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% [16]. Кроме того, описаны случаи тромботических осложнений на фоне стимуляции овуляции у пациенток сотягощенным 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 вспомога-

тельных 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. 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 [16]. 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 профилактики 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 [14]. 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 презембрионических потерь. Антифосфоли-

пидные 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 снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

С нашей точки зрения, новая эра в понимании этиологии и патогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в т.ч. презембрионических потерь беременности после ЭКО) началась с установления роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушений маточно-плацентарной перфузии. 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 [1]. Таким образом, проведение подготовки к ЭКО женщин с бесплодием и тромбофилией требует особого подхода.

Синдром гиперстимуляции яичников

В большинстве случаев возникновение тромбозов связано с синдромом 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. Тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 4% случаев [15]. СГЯ является тяжелым осложнением стимуляции овуляции, которое может привести в т.ч. 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 г. 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 тромбоэмболия 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.

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.

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 чувствитель-

ность к ним. У пациентов к СГЯ с достоверно большей частотой выявляются атопии по сравнению с контрольной группой [10]. 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 [11]. Еще меньше риск развития СГЯ при применении кломифена цитрата или менопаузального хорионического гонадотропина. Факторами риска СГЯ также является 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 сведены в таблицу 2.

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 фолликулов в яичнике, по данным УЗИ, до начала стимуляции овуляции
Быстрый рост концентрации эстрадиола (>2500 пг/мл)
Большое число полученных ооцитов (>20)
Наступление беременности

Таблица 2. Факторы риска развития СГЯ.

Описаны семейные случаи СГЯ, в т.ч. 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 [15].

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. Введение ХГЧ стимулирует экспрессию мРНК VEGF лютеинизирующимися клетками гранулы яичников [21], 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 [2]. 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 до конца не изученными.

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.

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. Крайне важна профилактика СГЯ, которая подразумевает:

- индивидуализацию процедуры IVF;
- дифференцированный подход к пациенткам с низким и нормальным/высоким овариальным резервом (определение уровней АМГ и количества антральных фолликулов);
- введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола;
- применение микронизированного прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу;
- применение агонистов гонадотропин-рилизинг факторов;
- более широкая практика применения трансфера криоэмбрионов (особенно у пациенток с тромбофилией);
- профилактика с использованием НМГ (атикоагулянтный и противовоспалительный эффекты)

у пациенток с СГЯ в анамнезе, с тромбофилией и многократными неудачами IVF;

- метформин и миоинозитол при СПКЯ и метаболическом синдроме;
- изучение семейного и личного тромботического анамнеза, СГЯ в анамнезе;
- обследование на тромбофилию пациенток с СГЯ, многократными неудачами IVF, тромбозами в анамнезе;
- снижение риска многоплодной беременности путем трансфера одного эмбриона.

Особое внимание необходимо уделить оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии (см. табл. 3).

Препаратами выбора для лечения и профилактики тромботических осложнений у пациенток, включенных в программы ЭКО, являются НМГ. НМГ должны назначаться всем пациенткам, находящимся на стационарном лечении по поводу СГЯ. Согласно последним рекомендациям в условиях СГЯ терапия НМГ должна проводиться всем пациенткам в течение минимум 3 мес. после разрешения симптомов и в течение 3 нед., если беременность не наступила [4]. Показания к профилактическому назначению НМГ при планировании программы ЭКО определяются индивидуально в зависимости от результатов оценки факторов риска у пациентки с учетом ее личного и семейного тромботического анамнеза, наличия тромбофилии, приобретенных факторов риска венозных и артериальных тромбозов (см. табл. 2). 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

Выявление женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию СГЯ	Молодой возраст Синдром поликистозных яичников Предыдущий ответ на стимуляцию Уровень антимюллера гормона
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию артериальных тромбозов в программе ЭКО	Отягощенный личный и семейный анамнез по артериальным тромбозам Факторы риска: курение, дислипидемия, мигрени, возраст, сахарный диабет Антифосфолипидный синдром
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию венозных тромбозов в программе ЭКО	Личный анамнез ВТЭ Семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет Тромбофилия (мутации FV Leiden, протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, антифосфолипидный синдром) Другие факторы риска: возраст старше 35 лет, ожирение, иммобилизация
Оценка риска	Артериальный тромбоз в анамнезе: ЭКО противопоказано ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилия: необходима профилактика с применением НМГ
В процессе стимуляции овуляции	Индивидуальный подход, направленный на снижение риска СГЯ При развитии СГЯ НМГ в течение 3 мес.
В процессе программы ЭКО: профилактика артериальных тромбозов	Оценка необходимости применения эстроген-содержащих препаратов, особенно у женщин старше 35 лет и при наличии факторов риска Отказ от курения Применение низких доз аспирина? (по данному вопросу продолжаются исследования)
В процессе программы ЭКО: профилактика венозных тромбозов	Оценка необходимости применения эстроген-содержащих препаратов Компрессионные чулки у пациенток с ВТЭ в анамнезе НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и 3 мес. или в течение всего срока гестации, в зависимости от факторов риска при наступлении беременности

Таблица 3. Оценка риска тромботических осложнений перед началом программы ЭКО.

Риск	Клинические факторы риска	Лабораторные данные	Профилактика
Очень высокий	Редизицирующие ВТЭ, постоянная антикоагулянтная терапия (варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ривароксабан, дабигатрана этексилат)	Дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром	НМГ в терапевтических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде
Высокий	Идиопатический тромбоз, ВТЭ, связанный с беременностью или приемом оральных контрацептивов в анамнезе	С тромбофилией или без нее	НМГ в профилактических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде (6 нед.)
	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Тяжелая тромбофилия	
	Семейный анамнез ВТЭ	Тяжелая тромбофилия	
Средний	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Отсутствие тяжелой тромбофилии	НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила и минимум 3 мес. в случае наступления беременности
	Семейный анамнез ВТЭ	Отсутствие тяжелой тромбофилии	
	Тяжелый СГЯ без ВТЭ в анамнезе		
Неклассифицируемый	Семейный анамнез по ВТЭ неотягощен	Есть тромбофилия	Индивидуальный подход
	Семейный анамнез ВТЭ	Нет тромбофилии / пациентка не обследована	
	Два и более факторов риска	Нет тромбофилии / не обследована	

Таблица 4. Рекомендации по профилактике тромбоземболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО.

возобновляют на следующий день. В день переноса эмбриона с утра НМГ не вводится.

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 тромбофилиями к программе ЭКО, мы проводим дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причины тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2-3 мес. 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. У пациенток с АФС параллельно мы назначаем минидозы ацетилсалициловой кислоты – 50-100 мг 1 раз в сут., начиная с фертильного цикла, в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. В случае обнаружения гипергомоцистеинемии, мутации, MTHFR C667T, других полиморфизмов генов фолатного цикла, обязательно дополнительное назначение фолиевой кислоты (4 мг/сут.), а также витаминов группы В. У пациенток с тяжелой тромбофилией, отягощенным личным и семейным анамнезом по тромбозам, отягощенным акушерским анамнезом мы считаем необходимым применение НМГ на протяжении всей беременности, а не только в течение первого триместра. 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.

Помимо антикоагулянтной терапии в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий патогенетически обосновано применение миоинозитола (витамин В8). Через инозитолзависимые белки миоинозитол участвует в сигнальном каскаде инсулина и других важных сигнальных каскадах, обеспечивающих функциональную активность репродуктивной системы, ЦНС, соединительной ткани и пр. Миоинозитол нормализует взаимодействия в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, предупреждает избыточные выбросы ЛГ, инсулина, андрогенов, участвует в инозитол-трифосфат- и Са-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты, активирует деление яйцеклетки вплоть до стадии бластоцисты, улучшает качество эмбрионов и увеличивает вероятность имплантации [7]. Немаловажно, что применение миоинозитола позволяет снизить дозы ФСГ, а соответственно риск гиперстимуляции яичников и связанных с этим состоянием осложнений. Более того, применение миоинозитола во время беременности, наступившей после ЭКО, снижает риск развития гестационного диабета, в первую очередь, у пациенток с СПКЯ и гиперинсулинемией [12]. Для получения зрелой яйцеклетки при подготовке к ЭКО миоинозитол применяется в дозе 4 г/сут. У пациенток с СПКЯ, гиперинсулинемией и высоким уровнем ЛГ оптимально начинать подготовку за 3 мес. до гормональной стимуляции.

Подводя итог, еще раз подчеркнем, что профилактика ВРТ-ассоциированных тромботических и нетромботических осложнений остается мультидисциплинарной проблемой и требует мультидисциплинарной стратегии, которая пока отсутствует в протоколах ЭКО. Основные пути снижения ятрогенных эффектов ВРТ подразумевают:

- 1) профилактику тяжелых форм СГЯ;
- 2) выявление групп высокого риска развития тяжелого СГЯ, ВТЭ, артериальных тромбозов;
- 3) тромбопрофилактику.

Литература:

1. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дис. ... докт. мед. наук. М. 2004; 251 с.
2. Albert C., Garrido N., Mercader A., Rao C.V., Remohí J., Simón C., Pellicer A. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2002 May; 8 (5): 409-18.
3. Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit. Care Clin.* 2004 Oct; 20 (4): 679-95.
4. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141 (2 Suppl): e691S-736S.
5. 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; 4 (8): 1673-7.
6. Cluoroe A.D., Synek B.J. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology.* 1995 Oct; 27 (4): 344-6.
7. Colazingari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013 May 25.
8. Delvigne A., Rozenberg S. Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int. J. Fertil.*

9. Dultzky M., Cohen S.B., Inbal A., Seidman D.S., Soriano D., Lidor A., Mashlach S., Rabinovici J. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Mar; 77 (3): 463-7.
10. Enskog A., Henriksson M., Unander M., Nilsson L., Brannstrom M. 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; 71 (5): 808-14.
11. Felberbaum R.E., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? *Reprod. Biomed. Online.* 2003 Jan-Feb; 6 (1): 43-53.
12. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007; 11 (5): 347-354.
13. Kodama H., Fukuda J., Karube H., Matsui T., Shimizu Y., Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1996 Sep; 66 (3): 417-24.
14. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update.* 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-45.
15. Ou Y.C., Kao Y.L., Lai S.L., Kung F.T., Huang F.J., Chang S.Y., ChangChien C.C. 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; 18 (11): 2375-81.

16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarín Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum. Reprod.* 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.
17. Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum. Reprod.* 2005 Dec; 20 (12): 3307-12.
18. Ricci G., Cerneca F., Simeone R., Pozzobon C., Guarnieri S., Sartore A., Pregazzi R., Guaschino S. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 2004 Apr; 19 (4): 838-48.
19. Rizk B., Aboulghar M., Smitz 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; 3 (3): 255-66.
20. Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S., Gori A.M., Cellai A.P., Scarselli G.F., Prisco D., Abbate R. 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; 14 (3): 277-82.
21. Yan Z., Weich H.A., Bernart W., Breckwoldt M., Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 Dec; 77 (6): 1723-5.
22. Yoshii F., Ooki N., Shinohara Y., Uehara K., Mochimaru F. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurology.* 1999 Jul 13; 53 (1): 225-7.

References:

1. Bitsadze V.O. *Patogeneza, printsipy diagnostiki i profilaktiki oslozhenii beremennosti, obuslovlennykh trombofiliei.* Dokt. Diss. (Pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, due to thrombophilia). Dr. diss. Moscow. 2004; 251 s.
2. Albert C., Garrido N., Mercader A., Rao C.V., Remohí J., Simón C., Pellicer A. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol. Hum. Reprod.* 2002 May; 8 (5): 409-18.
3. Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit. Care Clin.* 2004 Oct; 20 (4): 679-95.
4. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141 (2 Suppl): e691S-736S.
5. 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; 4 (8): 1673-7.
6. Cluoroe A.D., Synek B.J. A fatal case of ovarian

- hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology.* 1995 Oct; 27 (4): 344-6.
7. Colazingari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013 May 25.
8. Delvigne A., Rozenberg S. Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002 Sep-Oct; 47 (5): 211-26.
9. Dultzky M., Cohen S.B., Inbal A., Seidman D.S., Soriano D., Lidor A., Mashlach S., Rabinovici J. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Mar; 77 (3): 463-7.
10. Enskog A., Henriksson M., Unander M., Nilsson L., Brannstrom M. 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; 71 (5): 808-14.
11. Felberbaum R.E., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? *Reprod. Biomed. Online.* 2003 Jan-Feb; 6 (1): 43-53.
12. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. Randomized, double blind placebo-controlled

- trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007; 11 (5): 347-354.
13. Kodama H., Fukuda J., Karube H., Matsui T., Shimizu Y., Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1996 Sep; 66 (3): 417-24.
14. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update.* 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-45.
15. Ou Y.C., Kao Y.L., Lai S.L., Kung F.T., Huang F.J., Chang S.Y., ChangChien C.C. 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; 18 (11): 2375-81.
16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarín Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum. Reprod.* 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.
17. Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum. Reprod.* 2005 Dec; 20 (12): 3307-12.
18. Ricci G., Cerneca F., Simeone R., Pozzobon C., Guarnieri S., Sartore A., Pregazzi R., Guaschino

- S. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 2004 Apr; 19 (4): 838-48.
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; 3 (3): 255-66.
20. Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S., Gori A.M., Cellai A.P., Scarselli G.F., Prisco D., Abbate R. 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; 14 (3): 277-82.
21. Yan Z., Weich H.A., Bernart W., Breckwoldt M., Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 Dec; 77 (6): 1723-5.
22. Yoshii F., Ooki N., Shinohara Y., Uehara K., Mochimaru F. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurology.* 1999 Jul 13; 53 (1): 225-7.

THROMBOPHILIA AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH USE OF ASSISTIVE REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Akinshina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: thromboembolism represents the most serious, potentially fatal complication of assisted reproductive technologies and in most cases is associated with ovarian hyperstimulation syndrome. This article describes the modern aspects of the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome, the pathogenesis of thromboembolic complications and importance of genetic and acquired thrombophilia for their development, methods of risk assessment of thrombotic complications before using assisted reproductive technology and recommendations for prevention of thromboembolic complications in women enrolled in an IVF program.

Key words: venous thromboembolism, ovarian hyperstimulation syndrome, a genetic thrombophilia, antiphospholipid syndrome, low molecular weight heparin.