

# Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников с использованием методов рациональной гормональной терапии. Клинический случай

А.В. САБУРОВ<sup>1,2</sup>, А.Д. НИКИФОРЦЕВА<sup>1,2</sup>, Д.Е. ЦЫРЛИН<sup>1,2</sup>,  
д. м. н., проф. Ю.В. ЮРКЕВИЧ<sup>3</sup>

*Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – опасное для жизни ятрогенное осложнение, связанное с применением у женщин гонадотропных препаратов гипофиза в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*

*В статье разбираются два клинических случая протоколов овариальной стимуляции. Авторы демонстрируют один из возможных этиопатогенетических подходов к профилактике средних и тяжелых стадий СГЯ, основанный на принципах рациональной гормональной терапии. Представленная методика до настоящего времени не описана в мировой литературе и основана на исключении обычно практикуемой внезапной отмены высоких доз препаратов гонадотропных гормонов после назначения индукции овуляции.*

В большинстве случаев целью назначения женщинам гонадотропинов служит стимуляция множественного роста фолликулов и индукция овуляции для получения максимально возможного количества эмбрионального материала при проведении методик экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Благодаря технологиям ЭКО, позволяющим оплодотворять и культивировать эмбрионы *in vitro*, эти методы популяризируются и получают распространение как

способы преодоления бесплодия путем переноса полученных эмбрионов в полость матки женщин, желающих на наступление беременности. Успешность подобных методов, оцениваемая по частоте наступления беременности и родов на один перенос эмбрионов, поддерживается на сравнительно постоянном уровне за счет естественных популяционных механизмов. Эти обстоятельства позволяют ВРТ находить все более и более широкое применение в современной

репродуктивной медицине. Однако неизбежным следствием растущей популярности и доступности ВРТ становится увеличивающееся количество побочных эффектов и осложнений применяемых методик [1]. К числу таких наиболее частых и опасных осложнений относится СГЯ.

На сегодняшний день синдром гиперстимуляции яичников легкой степени тяжести, развивающийся при стимуляции множественного роста фолликулов гонадотропными гормонами, сопровождает более 33% циклов ЭКО. Эта степень СГЯ легко переносится женщинами и, как правило, не требует интенсивных лечебных мероприятий [2]. Тем не менее опасная для здоровья средняя степень тяжести СГЯ колеблется в пределах 3–6% [3, 4], а развитие тяжелых, угрожающих жизни форм, согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), возникает в среднем у 1,9% пациенток программ ВРТ [4]. Уровень смертности при этом синдроме составляет 1:400000–1:500000 [4].

Наиболее часто развитие СГЯ происходит у молодых женщин, женщин с поликистозом яичников, а также в циклах, сопровождающих-



ся успешной имплантацией эмбрионов. Основным клиническим проявлением этого состояния считается гиповолемиа, возникающая в результате нарастающей сосудистой проницаемости и выхода жидкости из системного кровотока в полости организма. Гиповолемиа, в свою очередь, способна повлечь за собой массу патологических симптомов, включая острую почечную недостаточность, гемоконцентрацию, ишемические и тромбозообразующие расстройства, повышающие риск инвалидизации и гибели пациенток [5, 6].

Этиопатогенетические механизмы развития синдрома гиперстимуляции остаются недостаточно изученными. Тем не менее ведущим фактором развития проницаемости сосудистой стенки при СГЯ считается эндотелиальный фактор роста. Концентрация этого фактора постепенно увеличивается в процессе овариальной стимуляции вместе с ростом экзогенного ФСГ и резко повышается после введения ХЧГ [7, 8].

В связи с намечающейся тенденцией к увеличению частоты СГЯ повышается значение исследований, направленных на изучение этиопатогенеза этого состояния, а также на изыскание и разработку методов его лечения и профилактики.

Представленные ниже клинические случаи протоколов овариальной стимуляции демонстрируют один из возможных этиопатогенетических подходов к профилактике средних и тяжелых стадий СГЯ, основанный на принципах рациональной гормональной терапии. Представленная методика до настоящего времени не описана в мировой литературе и основана на исключении обычно практикуемой внезапной отмены высоких доз препаратов гонадотропных гормонов после назначения индукции овуляции.

### Случай № 1

Пациентка Н., 28 лет, с диагнозом «первичное бесплодие» поступила в клинику для проведения протокола стимуляции множественного роста фолликулов с целью получе-

ния и оплодотворения яйцеклеток методом ЭКО + ИКСИ, а также последующей криоконсервации полученных эмбрионов. При поступлении в клинику пациентка предъявляла жалобы на невозможность забеременеть в течение 7 месяцев при отсутствии предохранения в браке на протяжении 2,5 лет. В анамнезе у пациентки выявлен нерегулярный, ановуляторный менструальный цикл с задержками до двух недель, ВСД по гипотоническому типу, миопия средней степени. При обследовании установлены уровни ФСГ, ЛГ на 2–3-й дни менструального цикла – 8,720 и 12,258 пмоль/л соответственно. Отмечено нарушение толерантности к глюкозе по результатам глюкозотолерантного теста. Другие исследования не выявили существенных отклонений от нормы. По результатам обследования были исключены противопоказания для проведения протокола стимуляции, назначена сопутствующая терапия, а также установлен метод стимуляции и оптимальные дозы препаратов с учетом целей проводимой терапии. Протокол стимуляции был начат с 1-го дня менструального цикла однократным введением агониста гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) препарата Люкрин-Депо в дозировке 3,75 мг. Стимуляция множественного роста фолликулов была начата на 3-й день менструального цикла рекомбинантным фоллитропином альфа (ФСГ) в виде препарата Фоллитроп в дозировке 225 МЕд в сутки, продолжительностью до 13-го д. м. ц. включительно. На 13-й день цикла по результатам гормонального и ультразвукового мониторинга (эстрадиол 8675 пмоль/л, прогестерон 1,508 нг/мл, эндометрий 14 мм, фолликулы 17–20 мм, числом более 20 шт.) был назначен триггер овуляции препаратом рекомбинантного хориогонадотропина альфа (Овитрель), в дозировке 6500 МЕд однократно. На 15-й день цикла произведена пункция фолликулов. По итогам пункции из фолликулярной жидкости выделена 31 яйцеклетка, в результате оплодотворения и культивирова-

ния которых получено и подвергнуто успешной криоконсервации 18 эмбрионов.

С учетом большого числа индуцированных к овуляции фолликулов, высоких показателей половых стероидных гормонов крови, а также данных анамнеза и обследования пациентки, было сделано заключение о высокой вероятности развития СГЯ средней или тяжелой степени в случае резкой отмены высоких доз препаратов гонадотропных гормонов гипофиза. В связи с этим для предупреждения развития СГЯ, облегчения тяжести его течения и профилактики осложнений этого состояния было принято решение о продолжении введения пациентке препаратов ФСГ/ЛГ. Назначение препаратов планировалось продолжать с постепенным равномерным снижением суточной дозы до полного устранения риска развития СГЯ или значительного сокращения его симптомов. Таким образом, начиная с 14-го по 16-й день менструального цикла пациентке назначен комплексный препарат на основе мочевых гонадотропинов ФСГ и ЛГ – Хумог в суммарной суточной дозировке 225 МЕд. После этого проводилось постепенное снижение дозировки препарата на 75 МЕд каждые 4 суток под контролем жалоб пациентки, выраженности клинических проявлений СГЯ и динамики показателей половых стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона. На протяжении проводимой терапии контролировались гемодинамические характеристики и клинические показатели периферической крови пациентки. Проводился ультразвуковой мониторинг объема свободной жидкости малого таза. Пациентка находилась на амбулаторном режиме наблюдения. В течение первых пяти дней активного ведения лютеиновой фазы цикла пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в нижних отделах живота, слабость и недомогание. В дальнейшем жалобы значительно уменьшились и прекратились. Гемодинамические показатели и клинические характеристики периферической крови оставались

стабильными. Объем свободной жидкости в малом тазу, на основе ультразвуковой оценки, колебался в пределах 200–300 мл и сократился до незначительного количества к 28–29-му дню цикла. Показатели половых стероидных гормонов – эстрадиола и прогестерона – плавно снижались на протяжении всей лютеиновой фазы цикла. В качестве профилактики гиповолемического состояния пациентке проводилась внутривенная инфузия 500 мл раствора Хартмана на 21-й и 24-й дни менструального цикла.

На основании жалоб пациентки, данных анамнеза, ультразвукового и гормонального мониторинга, а также клинико-лабораторных показателей был установлен диагноз контролируемого СГЯ легкой степени тяжести, что не представляло угрозы для жизни и здоровья пациентки.

### Случай № 2

Пациентка П., 27 лет, с диагнозом «вторичное бесплодие» поступила в клинику для проведения протокола стимуляции множественного роста фолликулов с целью получения и оплодотворения яйцеклеток методом ЭКО и последующей криоконсервации полученных эмбрионов. При поступлении в клинику пациентка предъявляла жалобы на невозможность забеременеть в течение 2 лет, нерегулярный менструальный цикл и обильные месячные. В анамнезе: перенесла внематочную беременность; лапароскопическим путем удалены обе маточные трубы по поводу двустороннего сальпингоофорита; установлены диагнозы: наружный генитальный эндометриоз, мультифолликулярные яичники, миопия слабой степени. При дообследовании выявлены анемия легкой степени тяжести, НЦД по смешанному типу, хронический цистит вне обострения, врожденное бессимптомное варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей. Отмечен умеренный дисбаланс соотношения гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ – 6,30 мМЕ/мл; ЛГ – 5,97 мМЕ/мл).

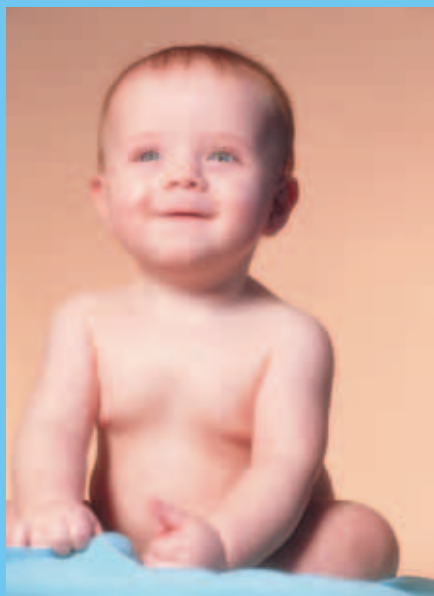
По результатам обследования была проведена антианемическая терапия, консультации профильных специалистов, исключены противопоказания для проведения протокола стимуляции, назначена сопутствующая терапия, а также установлен метод стимуляции и оптимальные дозы препаратов с учетом целей проводимой терапии. Протокол стимуляции был начат с 21-го дня менструального цикла однократным введением агониста гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) препарата Люкрин-Депо в дозировке 3,75 мг. Стимуляция множественного роста фолликулов была начата на 5-й день менструального цикла комбинацией препаратов мочевого (ФСГ/ЛГ) и рекомбинантного (ФСГ) гонадотропинов в виде препаратов Фоллитроп и Хумог в суммарной суточной дозировке от 300 до 375 МЕд продолжительностью до 17-го д. м. ц. включительно. На 17-й день цикла по результатам гормонального и ультразвукового мониторинга (эстрадиол 4504,2 пг/мл, прогестерон 5,25 нг/мл, эндометрий 11 мм, фолликулы 17–19 мм, числом более 20 шт.) был назначен триггер овуляции препаратом рекомбинантного хориогонадотропина альфа (Овитрель) в дозировке 6500 МЕд однократно. На 19-й день цикла произведена пункция фолликулов. По итогам пункции из фолликулярной жидкости выделено 32 яйцеклетки, в результате оплодотворения и культивирования которых получено и подвергнуто успешной криоконсервации 16 эмбрионов. С учетом большого числа индуцированных к овуляции фолликулов, запланировано высокие показатели половых стероидных гормонов крови, а также данных анамнеза и обследования пациентки, было сделано заключение о высоком риске развития СГЯ средней или тяжелой степени тяжести в случае резкой отмены высоких доз препаратов ФСГ. В связи с этим для предупреждения развития СГЯ, облегчения тяжести его течения и профилактики осложнений этого состояния было принято решение о продолжении введения пациентке пре-

паратов гонадотропных гормонов гипофиза. Назначение препаратов планировалось продолжать с постепенным равномерным снижением суточной дозы до полного устранения риска развития СГЯ или значительного сокращения его симптомов. Таким образом, начиная с 18-го по 23-й день менструального цикла пациентке назначен комплексный препарат на основе мочевых гонадотропинов ФСГ/ЛГ – Хумог в суммарной суточной дозировке от 300 до 375 МЕд. После этого проводилось постепенное снижение дозировки препарата на 75 МЕд каждые 3 суток под контролем жалоб пациентки, выраженности клинических проявлений СГЯ и показателей уровней половых стероидных гормонов. На протяжении проводимой терапии контролировались гемодинамические характеристики и клинические показатели периферической крови пациентки. Проводился ультразвуковой мониторинг объема свободной жидкости малого таза. Пациентка находилась на амбулаторном режиме наблюдения. В течение первых шести дней активного ведения лютеиновой фазы цикла пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт и чувство распирания в нижних отделах живота, слабость, недомогание, сонливость. В ходе дальнейшей терапии жалобы значительно уменьшились и вскоре прекратились. Гемодинамические показатели и клинические характеристики периферической крови оставались стабильными. Показатели уровня половых стероидных гормонов – эстрадиола и прогестерона – плавно снижались на фоне активного ведения лютеиновой фазы цикла. Объем свободной жидкости в малом тазу, на основе ультразвуковой оценки, колебался в пределах до 400 мл и существенно сократился до 100–200 мл к 31-му дню цикла. В качестве профилактики гиповолемического состояния пациентке проводилась внутривенная инфузия 500 мл раствора Хартмана на 22-й и 25-й дни менструального цикла. На основании жалоб пациентки, данных анамнеза, ультразвукового



Бхарат Серумз энд Вэксинз лтд.

препарат для  
**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)  
и ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ**



# НуМоГ

лиофилизат для приготовления раствора  
для внутримышечного введения

доступность  
безопасность  
эффективность

*Мы работаем на Ваш успех*



ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
**МЕДИНТОРГ**

Поставки медицинских препаратов  
и оборудования

123103, Москва, проспект Маршала Жукова,  
дом 74, корп. 2.

Лицензия №ФС-99-02-000605 от 16.04.09 г.

Тел.: (495) 921 25 15.

[www.medintorg.ru](http://www.medintorg.ru)

## Лекарственная форма

лиофилизат для приготовления раствора для  
внутримышечного введения.

## Состав

1 флакон содержит:

*активное вещество:* менотропины - фоллику-  
лостимулирующий гормон (ФСГ) 75 МЕ и  
лютеинизирующий гормон (ЛГ) 75 МЕ;  
фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 150 МЕ и  
лютеинизирующий гормон (ЛГ) 150 МЕ;

*вспомогательные вещества:* маннитол, натрия  
гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата  
дигидрат.

## Фармакологические свойства

**Фармакодинамика.** Препарат НуМоГ -  
человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ),  
производимый из мочи женщин в постменопаузаль-  
ном периоде. Препарат содержит ФСГ и ЛГ в  
соотношении 1:1. Оказывает фолликулостимули-  
рующее и гонадотропное действие. Увеличивает  
концентрацию половых гормонов в плазме.

У женщин вызывает повышение концентрации  
эстрогенов в крови и стимулирует рост яичников,  
созревание в них фолликулов и овуляцию,  
вызывает пролиферацию эндометрия. У мужчин  
стимулирует сперматогенез (за счет активации  
синтеза белков, связывающих андрогены в  
семенных канальцах и клетках Сертоли), активирует  
выработку тестостерона. Эффективность в  
основном обусловлена действием ФСГ.



## Показания к применению

женское бесплодие, связанное с нарушением  
процесса созревания фолликулов, на фоне  
гипогонадотропной недостаточности яичников;  
стимуляция суперовуляции (роста множества  
фолликулов для проведения вспомогательных  
репродуктивных методик, способствующих  
наступлению зачатия) в сочетании с человеческим  
хорионическим гонадотропином (чХГ);  
мужское бесплодие, связанное с нарушением  
сперматогенеза на фоне гипогонадотропного  
гипогонадизма в сочетании с чХГ.

Реклама

и гормонального мониторинга, а также клинко-лабораторных показателей был установлен диагноз контролируемого СГЯ легкой степени тяжести, что не представляло угрозы для жизни и здоровья пациентки.

### Обсуждение результатов

С учетом того, что главной целью назначения протоколов ВРТ считается получение максимального количества эмбрионального материала с минимальным вредом для организма женщины, разработано огромное количество протоколов овариальной стимуляции [9]. В большинстве этих протоколов получение достаточного количества качественного эмбрионального материала может становиться сомнительным вследствие вынужденного подавления ответа яичников на проводимую стимуляцию. Подобные действия, как правило, основаны на опасениях развития синдрома гиперстимуляции яичников, способного приводить к опасным для жизни и здоровья женщины осложнениям. Кроме того, существующие на сегодняшний день ведущие методы профилактики СГЯ, такие как костинг [10] и применение препаратов антагонистов гонадотропных гормонов [11], нельзя назвать эффективными не только в профилактике СГЯ [12], но и в получении достаточного количества высококачественных яйцеклеток [11, 13]. При этом очевидно, что с учетом средней эффективности протоколов ВРТ, колеблющейся в области 30%, женщины с меньшим запасом криоконсервированного материала получают меньший шанс наступления беременности на каждый полный цикл ВРТ, при прочих равных возможностях. Подобные обстоятельства с очевидно высокой долей вероятности могут приводить к повышению совокупной стоимости проведенных процедур ВРТ на каждую единицу полученного потомства [14].

Таким образом, существующие на сегодняшний день методологические представления об этиопатогенезе синдрома гиперстимуляции

значительно ограничивают возможности для применения широкого спектра потенциальных способов эффективной профилактики СГЯ. Сложившийся методологический кризис требует внедрения новых безопасных и эффективных этиопатогенетических подходов как к принципам лечения бесплодия в целом, так и к методам получения эмбрионального материала в частности.

Представленные клинические случаи показывают, что одним из методологических подходов к пониманию этиопатогенеза синдрома гиперстимуляции может стать представление о СГЯ как о специфическом варианте синдрома отмены длительной медикаментозной терапии. В частности, может идти речь о симптомокомплексе, механизмы развития которого складываются из ряда иммуногормональных состояний, связанных с внезапным прекращением длительной многокомпонентной гормональной терапии, непосредственным результатом действия которой служит значительное и длительное повышение содержания в крови ряда биологически и химически активных соединений, в число которых входит значительная группа стероидных гормонов. При этом клинические и патогенетические механизмы протекания СГЯ указывают на участие в развитии и прогрессировании синдрома нескольких органов и систем организма, ведущая роль среди них может принадлежать иммунной системе. Таким образом, резкая отмена стимуляции стероидогенеза в продемонстрированных клинических случаях могла вызывать внезапный и нарастающий во времени срыв развившихся в процессе стимуляции иммуногормональных адаптационно-компенсационных механизмов. Рассмотрение методов стимуляции множественного роста фолликулов с позиции такого методологического подхода позволило оценить их с точки зрения общепринятых принципов рациональной медикаментозной терапии и применить одно из первых правил этой терапии –

принцип физиологического подхода к назначению гормональных лекарственных препаратов. Это предоставило возможность использования в качестве профилактики синдрома гиперстимуляции метод постепенной отмены лекарственных препаратов. Этот метод, широко используемый во многих отраслях медицины, связанных с длительным назначением некоторых видов медикаментозных средств, оправдан тем, что в большинстве случаев является наиболее физиологичным, в том числе и для циклических менструальных изменений, свойственных организму женщины. Это связано с тем, что он этиопатогенетически близко повторяет циркадные изменения содержания стероидных гормонов в крови с той лишь разницей, что делает это на более высоких показателях стероидогенеза. При этом в обоих случаях в процессе терапии сохранилась возможность контроля динамических характеристик репродуктивной функциональной системы. Такой подход продемонстрировал, что способен позволить врачу назначать индукцию множественного роста фолликулов исходя из принципа необходимой достаточности дозы препарата, не опасаясь неблагоприятных побочных эффектов на организм женщины. Кроме того, представленные случаи показали, что разработка новых методов стимуляции овуляции в соответствии с принципами рациональной медикаментозной терапии в дальнейшем позволит не только значительно улучшить переносимость протоколов, но и способствовать значительному повышению качества получаемого эмбриологического материала за счет подбора адекватной дозы медикаментозной стимуляции. Это в конечном итоге способно снизить риск ущерба для жизни и здоровья пациентов, поступающих в процедуры ВРТ, а также решить проблему сохранения стабильных динамических характеристик репродуктивной функциональной системы женщины и качества получаемого эмбрионального материала с течением времени. ☺



# Литература

**А.В. САБУРОВ, А.Д. НИКИФОРЦЕВА, Д.Е. ЦЫРЛИН,  
Ю.В. ЮРКЕВИЧ**

**Профилактика синдрома гиперстимуляции  
яичников с использованием методов  
рациональной гормональной терапии.  
Клинический случай**

1. Maxwell K.N., Cholst I.N., Rosenwaks Z. The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 6. P. 2165–2171.
2. Ovarian hyperstimulation syndrome, management (Green-top 5). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // [www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-ovarian-hyperstimulation-syndrome-green-top-5](http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-ovarian-hyperstimulation-syndrome-green-top-5).
3. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 559–577.
4. Vlahos N.F., Gregoriou O. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1092. P. 247–264.
5. Goldsman M.P., Pedram A., Dominguez C.E., Ciuffardi I., Levin E., Asch R.H. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 63. № 2. P. 268–272.
6. Tollan A., Holst N., Forsdahl F., Fadnes H.O., Oian P., Maltau J.M. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. № 2. P. 554–558.
7. Gómez R., Simón C., Remohí J., Pellicer A. Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 68. № 6. P. 2164–2171.
8. Wang T.H., Horng S.G., Chang C.L., Wu H.M., Tsai Y.J., Wang H.S., Soong Y.K. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 7. P. 3300–3308.
9. Oehninger S. Ovulation induction in IVF // *Minerva Ginecol.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 137–156.
10. Nardo L.G., Cheema P., Gelbaya T.A., Horne G., Fitzgerald C.T., Pease E.H., Brison D.R., Lieberman B.A. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2006. Vol. 9. № 3. P. 175–180.
11. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 5. P. 640–649.
12. D'Angelo A., Brown J., Amso N.N. Coasting (withholding gonadotropins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 6. CD002811.
13. Ozdegirmenci O., Dilbaz S., Cinar O., Aydin S., Beydilli G., Cakir L., Guven E.S., Akyol M., Haberal A. Can serum oestradiol be a predictor of quality of oocytes and embryos, maturation of oocytes and pregnancy rate in ICSI cycles? // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 4. P. 279–285.

14. Farley Ordozensky Staniec J., Webb N.J. Utilization of infertility services: how much does money matter? // *Health Serv. Res.* 2007. Vol. 42. № 3. P. 971–989.

**П.А. КИРЮЩЕНКОВ, Е.В. АНДАМОВА,  
М.А. ТАМБОВЦЕВА**

**Патогенетическое обоснование использования  
препаратов коагулянтного и антикоагулянтного  
действия у родильницы с протезированными  
клапанами сердца и протезированными  
сосудами (описание клинического случая)**

1. Acar J., Iung B., Boissel J.P., Samama M.M., Michel P.L., Tepe J.P., Pony J.C., Breton H.L., Thomas D., Isnard R., de Gevigney G., Viguiere E., Sfihi A., Hanania G., Ghannem M., Mirode A., Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves // *Circulation.* 1996. Vol. 94. № 9. P. 2107–2112.
2. Ashour Z.A., Shawky H.A., Hassan Hussein M. Outcome of pregnancy in women with mechanical valves // *Tex. Heart Inst. J.* 2000. Vol. 27. № 3. P. 240–245.
3. Becker R.C., Ansell J. Antithrombotic therapy. An abbreviated reference for clinicians // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. № 2. P. 149–161.
4. Born D., Martinez E.E., Almeida P.A., Santos D.V., Carvalho A.C., Moron A.F., Miyasaki C.H., Moraes S.D., Ambrose J.A. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate // *Am. Heart J.* 1992. Vol. 124. № 2. P. 413–417.
5. Ginsberg J.S., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // *Chest.* 1998. Vol. 114. № 5. Suppl. P. 524S–530S.
6. Unger F., Rainer W.G., Horstkotte D., Ghosh P., Rutishauser W., Braunwald E., Duran C., Olin C., Cooley D.A., Bodor E., Reichart B., Schistek R., Oppell U.V., Ade W., Wada J. Standards and concepts in valve surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2000. Vol. 41. № 4. P. 585–593.
7. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.Уо. Болезни митрального клапана: функция, диагностика, лечение. М.: Гэотар-Мед, 2000.
8. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
9. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2011. С. 150–186, 894–915