

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

**Н. Дмитриева**, кандидат медицинских наук,  
**И. Зорина**, кандидат медицинских наук,  
**С. Яковенко**, кандидат биологических наук,  
**С. Дьяконов**, кандидат медицинских наук, **Ю. Вознесенская**  
ООО «ЭКО-центр», клиника «АльтраВита», Москва  
**E-mail:** n\_dmitrieva@altrevita.ru

*Показано, что внутривенное введение кальция позволяет эффективно останавливать развитие клинических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников легкой и среднетяжелой степени и избегать таких осложнений, как тяжелая форма асцита, анасарка, перекрут яичников и тромбозомболические осложнения.*

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, кальций, лечение синдрома гиперстимуляции яичников, проницаемость мембран.

Несмотря на то что в литературе описаны случаи спонтанного развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [6, 7, 14], это в первую очередь ятрогенное осложнение индукции суперовуляции (ИСО) яичников, которое развивается в лютеиновую фазу цикла и на ранних сроках беременности. Сегодня СГЯ является одним из самых серьезных и опасных осложнений экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и не имеет тенденции к снижению. Частота легкой степени СГЯ может достигать 33%, средние и тяжелые формы диагностируются в 3–8% случаев [2, 3]; смертность составляет 1 на 500 тыс. случаев СГЯ [2].

Патофизиология СГЯ продолжает активно изучаться; основная цель исследований – совершенствование тактики ведения данного контингента больных. Работа ведется по 3 основным направлениям: 1) изучение активации ренин-ангиотензиновой системы; 2) изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста; 3) изучение регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе в ответ на введение овуляторной дозы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Отсутствие четких представлений может усложнять поиск эффективных методов профилактики и(или) протоколов лечения [1, 9].

Известно, что пусковым фактором в развитии СГЯ становится введение овуляторной дозы ХГЧ.

В соответствии с существующей моделью развития СГЯ увеличение синтеза эндотелиального сосудистого фактора роста в ответ на индукцию суперовуляции и введение овуляторной дозы ХГЧ вызывает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и повышение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к массивному выходу жидкости, богатой белками, в так называемое третье пространство – интерстиций с развитием в основном гидроторакса (реже – пневмоторакса) [5, 8, 11, 13].

СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Однако «фактор X», приводящий к транссудации жидкости, до конца не изучен.

Известно, что некоторые последствия СГЯ могут возникать под воздействием клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в опосредованной васкулярным эндотелиальным фактором роста сосудистой проницаемости. Мы предположили, что патофизиология возникновения и развития СГЯ может быть связана с индуцированным ХГЧ нарушением трансмембранной проводимости. Такая модель патофизиологии СГЯ предполагает, что внутривенное введение ионов кальция как стабилизатора потенциала трансмембранной проводимости (в виде 10% раствора глюконата кальция) может служить методом лечения СГЯ.

Целью исследования было изучение влияния внутривенного введения 10% раствора глюконата кальция после инъекции ХГЧ (триггера овуляции) на различные клинические симптомы и возникновение легкой и среднетяжелой степени СГЯ у женщин после ИСО. Предложенный новый метод лечения СГЯ был применен в рандомизированном проспективном исследовании, в котором сравнивали эффективность использования внутривенного введения 10% раствора глюконата кальция и гидроксипрохлорида (со степенью замещения 0,4 и средней молекулярной массой 130 кДа).

В исследование были включены 108 пациенток, проходивших лечение в клинике «АльтраВита» методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов в полость матки (ПЭ); это составило 15% всех проведенных циклов (721). Пациентки были объединены в 2 параллельные группы по дням недели в зависимости от дня начала ИСО.

От всех женщин получено информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были: возраст от 21 года до 37 лет; базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – 3–12 МЕ/л; индекс массы тела (ИМТ) – 18–28 кг/м<sup>2</sup>; ИСО по «длинному» протоколу с введением агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на 19–21-й день менструального цикла; визуализация – на 6-й день ИСО при УЗИ более 15 фолликулов диаметром ≥10 мм; уровень эстрадиола >3000 пг/мл на день введения ХГЧ (10 тыс. МЕ); трансвагинальная пункция яичников (ПЯ) через 35 ч после введения ХГЧ; ПЭ – на 3-и сутки культивирования.

Критерии исключения из исследования: прием сердечных гликозидов (риск возникновения аритмий), синдром поли-

Таблица 1  
**Динамика объема яичников после ПЯ (M±m)**

Группа	Объем яичников, см <sup>3</sup>			
	1-й день	2-й день	3-й день	10-й день
Основная	58,0±5,9	66,2±6,0	69,8±7,6	59,0±4,1
Контрольная	60,6±4,8	64,7±5,5	73,5±14,0	68,5±4,7*

\*p<0,0001 (здесь и в табл. 3).

Таблица 2

## Динамика клинических и биохимических показателей венозной крови (M±m)

Показатель	День ПЯ		3-й день после ПЯ	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Калий, ммоль/л	135,0±2,5	131,5±6,9	134,6±2,3	133,7±3,4
Общий белок, ммоль/л	4,7±1,3	4,1±1,1 (p<0,04)	4,0±1,1	4,5±1,0
Гематокрит, %	39,8±3,1	37,8±3,4 (p<0,01)	39,2±4,5	35,8±8,3
Ионы хлора, ммоль/л	99,0±5,8	101,0±5,5	99,6±3,2	102,2±7,7
Ионы кальция, ммоль/л	1,13±0,1	1,12±0,07	1,07±0,07	1,17±0,08 (p<0,0001)
РКФМ, г/л ×100	5,8±2,1	6,2±3,1	7,2±3,9	8,1±4,0
Гемоглобин, г/дл	10,7±4,7	9,7±3,7	9,1±2,9	9,0±4,8

Примечание. РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном.

Таблица 3

## Динамика асцита после ПЯ (M±m)

Группа	Размеры асцита, см <sup>2</sup>			
	1-й день	2-й день	3-й день	10-й день
Основная	5,9±4,0	5,9±4,7	9,5±3,9	7,1±2,8
Контрольная	5,8±4,4	8,0±6,1	18,8±6,2*	15,2±4,3*

кистозных яичников, гиперчувствительность к глюконату кальция, гиперкальциемия (концентрация Ca<sup>2+</sup> в крови не должна превышать 12 мг%, или 6 мэкв/л), выраженная гиперкальциемия, нефроуролитиаз (кальциевый), саркоидоз, дегидратация, электролитные нарушения (риск развития гиперкальциемии), диарея, синдром мальабсорбции, умеренная хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, распространенный атеросклероз.

В основную группу вошли 62 пациентки, получавшие глюконат кальция (10 мл 10% раствора в 200 мл физиологического раствора NaCl – 0,9%), в день пункции яичников, на 1-й и 2-й день после пункции и в день ПЭ. Скорость введения составила 90 капель в минуту. В день пункции раствор пациентке вводили непосредственно во время взятия ооцитов.

В контрольную группу вошли 46 пациенток, получавших раствор гидроксиэтилкрахмала (со степенью замещения 0,4 и средней молекулярной массой 130 кДа) на 1-й и 2-й день после пункции и в день ПЭ (по 500 мл внутривенно). Скорость введения составила 120 капель в минуту.

Средний возраст пациенток в основной группе был 30,5 года, в контрольной – 28,9 года; длительность менструального цикла – соответственно 27,9 и 28 дней, базальный уровень ФСГ – 6,2 и 5,8 МЕ/мл, ИМТ – 22,7 кг/м<sup>2</sup>. Трубно-перитонеальный фактор был причиной бесплодия у 49 (79,0%) пациенток в основной и у 36 (78,3%) – в контрольной группе, мужской фактор – соответственно у 13 (21%) и 10 (21,7%) обследованных. При анализе исходных характеристик групп статистически значимых различий не выявлено.

Общая доза человеческих менопаузальных гонадотропинов составила в 2 группах соответственно 1935±85 и 1984±108 МЕ, число фолликулов диаметром 10 мм и более на 6-й день ИСО – 16,3±4,9 и 18,5±4,4, уровень эстрадиола – 5163±3458 и 5378±3623 пг/мл. Нами не выявлено различий в количестве дней ИСО; число полученных на 1 пункцию ооцитов – 25,9±6,5 и 23,4±5,9. Процент оплодотворения в группах не различался: 91,4±9,0 – в основной и 89,8±9,9 – в контрольной группе; количество эмбрионов на перенос – соответственно 1,8 и 1,9. Все различия не были статистически

значимыми, за исключением количества фолликулов диаметром 10 мм и более на 6-й день ИСО (p<0,04).

При оценке динамики клинических симптомов СГЯ жалобы на дискомфорт внизу живота отмечены у 10 пациенток из основной и 39 – контрольной группы, на ощущение вздутия живота – у 5 и 24 женщин (p<0,0001).

Жалоб на диспепсические расстройства в виде тошноты или рвоты в основной группе не было, в контрольной выявлены у 13 женщин (p<0,0001). Жалобы на диспноэ и олигоурию у обследованных отсутствовали.

При оценке объема яичников статистически значимые различия отмечены на 10-й день после взятия ооцитов (табл. 1).

Клинические и биохимические показатели венозной крови у пациенток основной группы не претерпевали значительных изменений по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 2), кроме концентрации кальция (она увеличивалась в венозной крови; p<0,0001) и показателя гематокрита (он уменьшался; p<0,01) [4].

Разница в размерах асцита в группах статистически различалась с 3-го дня после ПЯ (табл. 3). Это подтверждает наше предположение о том, что кальций затрагивает один из механизмов перемещения жидкости в третьи пространства [10, 12].

Частота наступления беременности в основной и контрольной группах, не различаясь достоверно, была высокой, составив соответственно 51,6 и 43,5%.

Проведенное исследование показало, что внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция позволяет значительно уменьшить, а в некоторых случаях остановить проявление клинических симптомов легкой и среднетяжелой степени СГЯ и лучше сохранять стабильные гемодинамические показатели, чем с помощью внутривенного введения гидроксиэтилкрахмала (стандартный метод для предотвращения и лечения СГЯ).

Мы используем в клинике внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция с целью лечения легкой и среднетяжелой степени СГЯ в течение 3 лет. Все это время мы не наблюдали развития тяжелых форм СГЯ с выраженными диспепсическими явлениями (тошнота, рвота), анасаркой, тяжелым асцитом, перекутом яичников, тромбозом

ческими осложнениями. Нам также удалось избежать госпитализации пациенток и использования парацентеза в условиях клиники.

Влияние ионов кальция на проницаемость сосудистых мембран позволяет, по крайней мере частично, предотвратить массовое смещение жидкости в свободные пространства и предполагает необходимость различать механизмы возникновения СГЯ и его дальнейшего развития.

Нами показано, что внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция не оказывает негативного влияния на частоту наступления и течение беременности.

Таким образом, можно заключить, что внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция при легкой и среднетяжелой формах СГЯ — относительно простой и доступный метод лечения, не сопровождающийся какими-либо побочными эффектами.

## Литература

1. Корнеева И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2005. — С. 449–496.
2. Brinsden P., Wada I., Tan S. et al. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome // *British J. Obstetrics and Gynaecology*. — 1995; 102: 767–772.
3. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). A review // *Human Reprod.* — 2002; 8: 559–577.
4. Enskog A., Heriksson 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 // *Fertility and Sterility*. — 1999; 71: 808–814.
5. Lass A., Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine // *Human Reprod. Update*. — 1999; 5: 256–266.
6. Michaelson-Cohen R., Altarescu G., Beller U. et al. Does elevated human chorionic gonadotropin alone trigger spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome? // *Fertility and Sterility*. — 2008; 90: 1869–1874.
7. Montanelli L., Delbaere A., Di Carlo et al. A mutation in the follicle stimulation hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian stimulation syndrome // *J. Clin. Endocr. Metabol.* — 2004; 89: 1255–1258.
8. Rizk B., Aboulghar M., Smitz J. et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reproduction Update*. — 1997; 3: 255–266.
9. Rizk B., Aboulghar M. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In Brinsden P (ed) *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. — 1999. — Pathenon Publishing. — New York/London. — P. 217–258.
10. Santella L., Ercolano E., Nusco G. The cell cycle: a new entry in the field of Ca<sup>2+</sup> signaling // *Cell. Molecular Life Sciences*. — 2005; 62: 2405–2413.
11. Soares S., Gomez R., Simon C. et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reprod. Update*. — 2008; 14: 321–333.
12. Tosti E. Calcium ion currents mediating oocyte maturation events // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2006; 4: 26.
13. Yarali H., Fleige-Zahradka B., Ho Yuen B. et al. The ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome does not originate from ovary // *Fertil. and Steril.* — 1993; 59: 657–661.
14. Vasseur C., Rodien P., Beau I. et al. A chronic gonadotropin-sensitive mutation in the follicles stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003; 349: 753–759.

### USE OF INTRAVENOUS CALCIUM GLUCONATE IN OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

**N. Dmitrieva**, Candidate of Medical Sciences; **I. Zorina**, Candidate of Medical Sciences; **S. Yakovenko**, Candidate of Biological Sciences;

**S. Dyakonov**, Candidate of Medical Sciences; **Yu. Voznesenskaya**  
OOO "EKO-Center", Altra Vita Clinic, Moscow

*The randomized prospective study has shown that the intravenous injection of calcium makes it possible to stop the development of the clinical manifestations of mild and moderate ovarian hyperstimulation syndrome and to avoid complications, such as severe ascitis, anasarca, ovarian torsion, and thromboembolic events.*

**Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome, calcium, treatment for ovarian hyperstimulation syndrome, membrane permeability.

## СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Т. Бокова**, кандидат медицинских наук,

**Н. Урсова**, доктор медицинских наук, профессор,  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**E-mail:** bta2304@mail.ru

*Рассмотрены морфофункциональные особенности гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом (МС). Представлены результаты использования урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии, направленной на улучшение морфофункционального состояния печени и желчевыводящих путей и снижение риска формирования МС в детском возрасте.*

**Ключевые слова:** дети, ожирение, метаболический синдром.

**О**жирение — одна из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Практически повсеместно количество детей с избыточной массой тела растет и удваивается каждые 3 десятилетия.

Как известно, с увеличением частоты ожирения связан рост заболеваемости ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), желчнокаменной болезнью (ЖКБ), злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем на 15 лет меньше.

В последние годы все чаще врачам разных специальностей приходится сталкиваться с таким симптомокомплексом, как метаболический синдром (МС). На сегодняшний день в МС включены следующие компоненты: инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией, СД и другие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения, гиперурикемия, микроальбуминурия и пр. [5].

В связи с тем что эти состояния клинически манифестируют уже в детском возрасте, МС начинают признавать актуальной педиатрической проблемой. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в 6 федеральных округах России, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточную массу тела, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого 3-го подростка с ожирением выявляются признаки МС [2].

У взрослых практически каждый компонент МС сопровождается вторичным поражением печени по типу неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Установлено, что если средняя распространенность НЖБП — 23% (колеблется от 3 до 58%), то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74–100%. При этом у 20–47% обследованных диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Есть данные о вы-