

Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров

Елизавета Евгеньевна Краевая¹, Яна Аршавиловна Петросян¹,
Наталья Игоревна Тапильская^{2*}

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова,
г. Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия.

Реферат

Идиопатический синдром повышенной проницаемости капилляров был впервые описан в 1960 г. и получил впоследствии название в честь первооткрывателя — болезнь Кларксона. Однако за последние два десятилетия было зарегистрировано большее количество случаев, чем за предшествующие 35 лет, что, скорее всего, связано с улучшением диагностики данного состояния, а также в связи с широким распространением вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия и появлением таргетной терапии — моноклональных антител для лечения широкого спектра онкологических и аутоиммунных заболеваний. Кроме болезни Кларксона, синдром повышенной проницаемости капилляров возможен при синдроме приживления трансплантата, синдроме дифференциации после трансплантации костного мозга, синдроме гиперстимуляции яичников, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, вирусных инфекциях, как правило, лихорадках с геморрагическим синдромом, при некоторых аутоиммунных заболеваниях, введении рекомбинантных интерлейкинов, цитостатиков, моноклональных антител, в том числе при лечении наиболее современными противоопухолевыми препаратами — ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, при отравлении змеиным ядом и рицином. Данное состояние характеризуется резким увеличением проницаемости сосудистой стенки капилляров для жидкости и белковых молекул, что приводит к потере жидкости в интерстициальное пространство и проявляется выраженными отёками, часто асимметричными, артериальной гипотензией, полисерозитом, гемоконцентрацией и гипопроотеинемией. В программах вспомогательных репродуктивных технологий введение гонадотропинов приводит к повышению уровня эстрадиола, что вызывает развитие иммунопатологического процесса, сопровождающегося лейкоцитарной инфильтрацией сосудов и вторичной гиперцитокинемией. В дальнейшем вторичная «волна» цитокинов и вазоактивных веществ, секретируемых в ответ на введение хорионического гонадотропина человека как триггера овуляции, приводит к нарушению межэндотелиоцитарных контактов и развитию синдрома гиперстимуляции яичников. Необходимо дальнейшее исследование патогенеза синдрома повышенной проницаемости капилляров с целью разработки перспективных методов профилактики и лечения синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: синдром повышенной проницаемости капилляров, синдром гиперстимуляции яичников, болезнь Кларксона.

Для цитирования: Краевая Е.Е., Петросян Я.А., Тапильская Н.И. Синдром гиперстимуляции яичников как частный случай ятрогенного синдрома повышенной проницаемости капилляров. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 270–276. DOI: 10.17816/KMJ2019-270.

Ovarian hyperstimulation syndrome as a private case of iatrogenic capillary leak syndrome

Е.Е. Краевая¹, Я.А. Petrosyan¹, N.I. Tapil'skaya²

¹The Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Idiopathic capillary leak syndrome was first described in 1960 and later received its name in honor of the discoverer — Clarkson's Disease. However, in the past two decades, more cases have been reported than in the previous 35 years, most likely due to improved recognition, the widespread use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility and the emergence of target therapy — monoclonal antibodies for the treatment of cancer and autoimmune diseases. Except for Clarkson's disease, capillary leak syndrome can occur in engraftment syndrome, differentiation syndrome after bone marrow transplantation, ovarian hyperstimulation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, viral infections, mostly hemorrhagic fevers, some autoimmune diseases, administration of recombinant interleukins, cytostatics, some monoclonal antibodies including treatment with the latest anticancer drugs — immune checkpoint inhibitors, snakebite envenomation, and ricin poisoning. This syndrome is characterized by a sharp increase in vascular permeability for fluid and protein molecules that leads to the loss of fluid into the interstitium, and presents with acute onset of severe edema, often asymmetric, hypotension, polyserositis, hemoconcentration and low blood protein level. In assisted reproductive technology programs, the introduction of gonadotropins results in an increase in estradiol levels, which leads to the development of immunopathological process, accompanied by leukocyte infiltration of blood vessels and secondary hypercytokinemia. Subsequently, the secondary «wave» of cytokines and vasoactive substances secreted in response to the introduction of human chorionic gonadotropin as an ovulation trigger, leads to disruption of interendothelial contacts and the development of ovarian hyperstimulation syndrome. It is necessary to conduct a further study of the pathogenesis of capillary leak syndrome, in order to develop promising methods for the prevention and correction of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs.

Keywords: capillary leak syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome, Clarkson's disease.

For citation: Kraevaya E.E., Petrosyan Ya.A., Tapil'skaya N.I. Ovarian hyperstimulation syndrome as a private case of iatrogenic capillary leak syndrome. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 270–276. DOI: 10.17816/KMJ2019-270.

Под синдромом повышенной проницаемости капилляров (СППК; синонимы синдром «капиллярной утечки», leak-синдром; англ. capillary leak syndrome, vascular leak syndrome) понимают совокупность патологических состояний, связанных с повышенной проницаемостью капилляров для белков плазмы крови, что клинически может проявляться артериальной гипотензией, выпотом в серозные полости (плеврит, асцит), острой почечной недостаточностью, некардиогенным отёком лёгких, гиповолемическим шоком с развитием гипоперфузии тканей и полиорганной недостаточностью [1].

Первое описание синдрома датируется 1960 г., когда Баярд Кларксон описал у пациентки случай повторяющихся эпизодов шокового состояния и анасарки [2]. Это крайне редкое заболевание, истинная распространённость которого неизвестна, так как обычно в большинстве случаев этот синдром диагностируют как сепсис [1].

СППК — диагноз исключения, при этом в первую очередь дифференциальную диагностику следует проводить с сепсисом, анафилактическим шоком и ангионевротическим отёком [3].

Патогенез синдрома досконально не изучен, хотя практически во всех случаях данного состояния отмечают патологическую моноклональную гаммаглобулинопатию [4, 5]. Следует

отметить, что при СППК присутствует обязательная триада симптомов: артериальная гипотензия, гемоконцентрация, гипоальбуминемия [3, 6].

СППК может развиваться при отравлениях ядами, приёме некоторых лекарственных средств, наличии трансплантата аллогенных стволовых клеток, вирусных геморрагических лихорадках, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), являющийся одним из осложнений используемой во вспомогательных репродуктивных технологиях контролируемой овариальной стимуляции, также можно рассматривать как частный случай СППК [1].

Патофизиология СППК. В основе СППК лежит резкое увеличение капиллярной проницаемости, в результате чего белки плазмы крови и жидкость из сосудистого пространства переходят в интерстициальное, при этом теряется от 10 до 70% всей плазмы [4, 5].

В норме стенка капилляров практически не проницаема для белковых молекул, например альбумин, имеющий среднюю молекулярную массу 66,5 кДа, не может пройти через сосудистую мембрану. В одной из первых работ, посвящённых СППК на небольшой выборке пациентов (n=6) с гипергаммаглобулинемией, установлено, что в интерстициальное пространство при развитии leak-синдрома в основном были способны проникнуть молекулы

с весом преимущественно 200 кДа, но не более 900 кДа. При этом до 50% альбумина ушло в интерстициальное пространство в течение первых 12 ч от начала заболевания. Авторы выдвинули гипотезу, что во время острой фазы СППК в плазме крови повышается содержание определённого растворимого фактора, который и приводит к развитию патологической проницаемости эндотелия [6].

Капиллярная проницаемость зависит от типа строения капилляров (непрерывные, фенестрированные, синусоидные), состояния межклеточных соединений, которые представлены тремя основными видами: плотными соединениями («запирающая зона»), щелевыми соединениями и десмосомами (промежуточный контакт, или «зона слипания») [7]. Основной белок межклеточных соединений — VE-кадгерин, который служит мишенью и точкой приложения действия многих биологически активных молекул, принимающих участие в патогенезе СППК [8].

Во время эпизодов СППК в большинстве исследований было выявлено повышение в сыворотке крови больных преимущественно двух медиаторов, которые способны резко увеличить сосудистую проницаемость: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor) и ангиопоэтина 2 [3].

На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, имеющий множество подтипов, что и обуславливает многогранность его биологических эффектов. При этом разные типы клеток (макрофаги, фибробласты, лимфоциты, полиморфноядерные клетки, остеобласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, клетки эпителия почечных клубочков, тромбоциты и кератиноциты) отличаются друг от друга по способности секретировать преимущественно тот или иной подтип VEGF [9].

С другой стороны, рецепторы VEGF представлены двумя типами (3-й тип в норме не экспрессируется), при этом в регуляции сосудистой проницаемости основную роль играет рецептор VEGF 2-го типа (KDR/Flk-1). К настоящему времени описано два механизма увеличения проницаемости эндотелия капилляров: первый — за счёт увеличения диаметра межэндотелиальных контактов вследствие сократительной активности цитоскелета эндотелия, второй — за счёт трансцитоза вакуолей с образованием внутриклеточных структур (везикуло-вакуолярных органелл), вместе с тем именно последний вариант строго специфичен для VEGF [10].

Ангиопоэтины служат белковыми факторами роста, которые также стимулируют неоангиогенез. К настоящему времени подтверждено существование четырёх типов ангиопоэтинов. Механизм биологической активности ангиопоэтинов реализуется через ангиотензин-тирозинкиназу-2 (Ang/Tie2), при этом повышение концентрации ангиопоэтина 2 приводит к изменениям на уровне межклеточных контактов путём фосфорилирования лёгкой цепи миозина и повышению проницаемости эндотелия для макромолекул. В сыворотке крови пациентов с эпизодами СППК установлено повышение уровня ангиопоэтина 2 [11].

В исследовании Z. Xie и соавт. отмечено, что критическими, то есть способными вызвать изменения сосудистой проницаемости у здоровых людей при введении сыворотки крови людей с эпизодом СППК, уровни медиаторов оставались в течение 2 сут. Следует отметить, что уровень ангиопоэтина 2 (в отличие от VEGF) оставался повышенным у пациентов с эпизодами идиопатического СППК и вне приступов данного заболевания по сравнению с контрольной группой (здоровые люди), что позволяет предположить предрасположенность к нарушению сосудистой проницаемости у пациентов с повышенным содержанием ангиопоэтина-2 [3].

Постепенный анализ причин развития заболевания и последовательное исключение патогенетических факторов в течение двух десятилетий изучения СППК к настоящему времени привели к уверенности, что первичные нарушения в системе комплемента, кинин-калликреиновой системе, синтезе простагландинов и/или метаболизме гистамина не имеют отношения к СППК. Внимание переключилось на иммунопатологические процессы и генетически детерминированную предрасположенность к развитию данного заболевания [12].

СГЯ как частный случай проявления СППК. СГЯ развивается в 10,6–14% всех циклов экстракорпорального оплодотворения. При этом тяжёлые формы данного осложнения, требующие проведения интенсивной терапии, составляют 5% всех случаев СГЯ. Частота летальных исходов при тяжёлых и критических вариантах течения СГЯ находится в пределах от 1/45 000 до 1/500 000 женщин [13].

В настоящее время причина развития тяжёлой формы СГЯ не установлена, однако существует ряд доказательств того, что величина популяции гранулёзных клеток, подвергшихся лютеинизации под действием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), применяемого в качестве триггера овуляции, становится

одним из основных факторов, определяющих как тяжесть, так и частоту развития синдрома [14, 15]. Сывороточная концентрация эстрадиола, коррелирующая со степенью тяжести СГЯ, косвенно свидетельствует о функциональной активности популяции гранулёзных клеток, в то время как количество фолликулов позволяет предугадать массу гранулёзных клеток, способных к пролиферации под действием гонадотропинов [16].

Учитывая сроки возникновения симптомов в подавляющем большинстве случаев (не ранее дня проведения трансвагинальной пункции яичников) и более агрессивное течение более поздних форм на фоне наступившей беременности, ключевая роль в патогенезе, по всей видимости, принадлежит ХГЧ. Этот же факт подтверждается данными сравнительных клинических исследований: меньшая частота и степень тяжести СГЯ (5,1% в сравнении с 8,6%) в протоколах с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона и заменой триггера овуляции с ХГЧ на антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона [13, 14, 17]. Крайне редко СГЯ развивается при самопроизвольно наступившей беременности, при этом во всех зарегистрированных случаях, как правило, была установлена многоплодная беременность.

К настоящему времени получены данные о том, что под действием высокого уровня эстрадиола происходит развитие иммунопатологического процесса, сопровождающегося лейкоцитарной инфильтрацией сосудов, умеренным лейкоцитозом и локальной вторичной гиперцитокинемией. В дальнейшем вторичная «волна» цитокинов и вазоактивных веществ, секретируемых в ответ на введение ХГЧ, вызывает нарушение межэндотелиоцитарных контактов, что в итоге приводит к увеличению капиллярной проницаемости и развитию характерной для СГЯ (СППК) симптоматики [18].

Половые стероиды в целом и эстрогены в частности демонстрируют иммуномодулирующие свойства, влияя на экспрессию медиаторов воспаления и функциональные свойства клеточных элементов. Эстрогены оказывают действие на процессы гликирования иммуноглобулинов, изменяя функциональную активность последних, в том числе влияя на их способность к аутоагрессии.

Функциональные геномные исследования с использованием панели из 300 лимфобластных клеточных линий продемонстрировали, что экспрессия toll-подобных рецепторов TLR2, TLR7, TLR9 и TLR10 и цитозольного адаптер-

ного белка MYD88 — эстроген-зависимый процесс. Субпопуляция тканевых лимфоидных клеток, секретирующих интерлейкин-33, находится в прямой зависимости от уровня эстрадиола в крови, при этом секреция данного цитокина практически отсутствует у женщин в постменопаузе. Эстрадиол также влияет на функциональную активность нейтрофилов, снижая их способность к поглощению и киллингу некоторых абсолютных патогенов [19].

Также полагают, что в результате контролируемой овариальной стимуляции при увеличении объёма яичников фолликулярными клетками синтезируются вазоактивные вещества — компоненты ренин-ангиотензиновой системы и цитокины (интерлейкины-1, -2, -6 и -8, фактор некроза опухоли и VEGF). Это приводит к резкой активации процессов неонангиогенеза, избирательному повышению проницаемости вновь образованных капилляров с последующим выходом жидкости и белка во внесосудистое пространство с развитием полисерозита (асцита, гидроторакса, гидроперикарда). Примечательно, что, несмотря на развитие гипопроотеинемических отёков практически во всех случаях СГЯ, анасарка при данном синдроме развивается крайне редко — только в случае развития полиорганной недостаточности. Факт, почему экссудат накапливается избирательно в полостях тела, а генерализованный отёк отсутствует, на сегодняшний день не имеет убедительного объяснения [13].

Другие заболевания, сопровождающиеся СППК. К другим заболеваниям, сопровождающимся СППК, относятся синдром Кларксона (идиопатический СППК), синдром приживления трансплантата, ятрогенный СППК (противоопухолевые препараты в онкологической практике), гемофагоцитарный лимфогистицитоз, вирусные геморрагические лихорадки, отравления ядами змей.

Болезнь Кларксона (идиопатический СППК) — редкое заболевание: с момента первого случая, описанного в 1960 г., зарегистрировано не более 250 эпизодов [2, 4]. При анализе описанных в литературе случаев установлено, что средний возраст манифестации заболевания 45 лет, страдают преимущественно индоевропейцы, с одинаковой частотой мужчины и женщины, все пациенты не имеют отягощённого по данному состоянию семейного анамнеза, 5-летняя выживаемость 75% [3, 5, 20].

Заболевание протекает волнообразно, причины, провоцирующие развитие очередного эпизода, установлены лишь у малой части пациентов [20].

Для идиопатического СППК характерны наличие продромальной фазы, клинически проявляющейся астеническим и гриппоподобным синдромами (насморк, кашель, общая слабость, недомогание, головокружение, субфебрильная температура тела, артралгия крупных суставов), диспептическими проявлениями (диарея, спастические боли в животе), незначительной пастозностью нижних конечностей, и условная стадийность течения заболевания: стадия отёка сменяется стадией его резорбции, сопровождающейся обильным диурезом.

В дальнейшем прогрессирование заболевания проявляется развитием артериальной гипотензии, анасарки, полисерозитами (плевритом, асцитом, перикардитом). Также одной из особенностей клинической картины СППК при болезни Кларксона бывает возможное наличие рабдомиолиза и асимметричного отёка верхних конечностей [5, 20].

Практически во всех случаях отмечают гиперсекрецию моноклональных иммуноглобулинов, но их роль в патогенезе неясна. Одна из теорий возникновения данного заболевания заключается в развитии системного асептического воспаления на фоне, как правило, отягощённого соматического анамнеза (сахарный диабет, подагра и др.), повреждении эндотелия капилляров вследствие моноклональной гиперсекреции гаммаглобулинов [3].

Ятрогенный СППК может возникать на фоне приёма некоторых препаратов, в основном противоопухолевой направленности. СППК имеет различную частоту, определяемую спецификой лекарственного средства и регистрацией нежелательного эффекта. К таким препаратам относятся интерлейкин-2, гемцитабин [21], циклофосфамид в сочетании с колониестимулирующим фактором [22], а также проведение таргетной терапии моноклональными антителами, включая наиболее современные противоопухолевые препараты — ингибиторы «контрольных точек иммунного ответа» [23–25], трансретиноевая кислота («синдромом ретиноевой кислоты») [26]. Клиническая картина СППК при применении данных лекарственных препаратов типичная, тяжесть симптомов варьирует от лёгкой до крайне тяжёлой степени, вплоть до летальных исходов.

Также СППК регистрируют после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (вариант проявления синдрома приживления трансплантата). При этом развитие заболевания происходит, как правило, на 4-й день после восстановления уровня гранулоцитов в периферической крови и связано

с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α , интерферона γ [27]. Частота возникновения синдрома составляет от 7 до 55%. Развитие заболевания именно после восстановления уровня гранулоцитов подчёркивает роль лейкоцитарной инфильтрации эндотелия в патогенезе СППК [12].

В основе развития СППК при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, характеризующемся чрезмерным синтезом гистиоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, также лежит избыточный нерегулируемый иммунный ответ. Генетически детерминированные формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза вызваны дефектами цитотоксических гранул, вследствие чего антиген-презентирующие клетки лишены способности к аутолизису, что приводит к дальнейшему потенцированию иммунного ответа [28]. Особая роль инфекционных агентов в возникновении гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза подтверждается исследованиями на лабораторных животных (мышах): для инициации развития заболевания необходим вирусный триггер [28, 29]. Приобретённые формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза зарегистрированы при хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна¹–Барр и некоторыми аутоиммунными заболеваниями [30].

Другая группа заболеваний, сопровождающихся СППК, — вирусные геморрагические лихорадки. Наиболее часто описаны случаи развития СППК при хантавирусной инфекции и лихорадке Денге [31], однако есть данные о развитии этого синдрома при более распространённых вирусных инфекциях, например гриппе, вызванном вирусом типа А [32]. Также считают, что СППК становится важным патофизиологическим звеном при инфекциях, вызванных вирусами Эбола и Марбурга, однако на этот счёт меньше данных [33].

Описаны случаи развития СППК при отравлении после укусов некоторых ядовитых змей. У этой группы пациентов, помимо характерных для СППК проявлений, развивается гемоглобинурия или миоглобинурия — в зависимости от вида укусившей змеи [34, 35].

При отравлении рицином, являющимся пиридиновым алкалоидом касторовых бобов, происходит повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к развитию СППК в сочетании с геморрагическим синдромом, проявляющимся

¹Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Эпштейн», однако речь о британском вирусологе Эпштейне (Epstein, Michael Anthony).

петехиями и мелкими кровоизлияниями с быстрым развитием полиорганной недостаточности. В эксперименте введение α -цепи рицина, конъюгированной с моноклональными антителами, вызывает резкое повышение капиллярной проницаемости вне зависимости от пути проникновения рицина в организм [36].

СППК описан и при аутоиммунных заболеваниях, включая болезнь Kawasaki [37], антифосфолипидный синдром [38], синдром Шёгрена, системный склероз и полимиозит [39], однако в данном случае нарушенная проницаемость капиллярной стенки в большей степени связана с прямым поражением эндотелия циркулирующими иммунными комплексами и/или специфическими антителами.

Заключение. Таким образом, СППК крайне актуален для изучения в силу того, что данная патология, помимо критических нозологий (например, сепсис, шок, острый респираторный дистресс-синдром), может развиваться при широком спектре других заболеваний и состояний, сильно усугубляя их течение. Особый интерес для акушеров-гинекологов представляет СГЯ, в основе которого также лежат повышенная проницаемость капилляров и эндотелиальная дисфункция.

В терапии СППК в настоящее время достигли определённых успехов, но, к сожалению, многочисленные методы лечения не позволяют добиться 100% устранения СППК. Полиэтиологичность заболевания, сложный патогенез, отсутствие эффективной терапии и высокая летальность при тяжёлых формах данного состояния представляют серьёзную проблему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017; 92 (1): 37–46. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
- Druey K.M., Parikh S.M. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (3): 663–670. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.042.
- Xie Z., Ghosh C., Patel R. et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood.* 2012; 119 (18): 4321–4332. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375816.
- Yang C.-Y., Xu P., Yang Y.-J. et al. Systemic capillary leak syndrome due to systemic inflammatory response syndrome in infants: a report on 31 patients. *Cent. Eur. J. Med.* 2014; 9 (3): 477–480. DOI: 10.2478/s11536-013-0292-0.
- Dejana E., Hirschi K.K., Simons M. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat. Commun.* 2017; 9 (8): 14361. DOI: 10.1038/ncomms14361.

- Aroney N., Ure S., White H., Sane S. Recurrent undifferentiated shock: idiopathic systemic capillary leak syndrome. *Clin. Case Rep.* 2015; 3 (7): 527–530. DOI: 10.1002/ccr3.280.

- Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01847.

- Radeva M.Y., Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta. Physiol. (Oxf.)* 2018; 222 (1): e12860. DOI: 10.1111/apha.12860.

- Failla C.M., Carbo M., Morea V. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (5): pii: E1306. DOI: 10.3390/ijms19051306.

- Heinolainen K., Karaman S., D'Amico G. et al. VEGFR3 modulates vascular permeability by controlling VEGF/VEGFR2 signaling. *Circ. Res.* 2017; 120 (9): 1414–1425. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310477.

- Leligdowicz A., Richard-Greenblatt M., Wright J. et al. Endothelial activation: the Ang/Tie axis in sepsis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 838. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00838.

- Ghosh K., Madkaikar M., Iyer Y. et al. Systemic capillary leak syndrome preceding plasma cell leukaemia. *Acta Haematol.* 2001; 106 (3): 118–121. DOI: 10.1159/000046600.

- Куликов А.В., Шифман Е.М., Сокологорский С.В. и др. Синдром гиперстимуляции яичников: неотложные состояния. Клинические рекомендации по интенсивной терапии синдрома гиперстимуляции яичников. *Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2014; 5 (2): 103–109. [Kulikov A.V., Shifman E.M., Sokologorsky S.V. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: emergency conditions. Clinical recommendations for intensive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome. *Status praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak.* 2014; 5 (2): 103–109. (In Russ.)]

- Feinberg E.C. Ovarian hyperstimulation: past, present, and future. *Fertil. Steril.* 2016; 106 (6): 1330. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.032.

- Griesinger G., Verweij P.J., Gates D. et al. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in patients treated with corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH antagonist protocol. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149615. DOI: 10.1371/journal.pone.0149615.

- Miller I., Chuderland D., Grossman H. et al. The dual role of PEDF in the pathogenesis of OHSS: negating both angiogenic and inflammatory pathways. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (12): 4699–4709. DOI: 10.1210/jc.2016-1744.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil. Steril.* 2016; 106 (7): 1634–1647. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.

- Laffont S., Seillet C., Guéry J.C. Estrogen receptor-dependent regulation of dendritic cell development and function. *Front. Immunol.* 2017; 8: 108. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00108.

- Roved J., Westerdahl H., Hasselquist D. Sex differences in immune responses: hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm. Behav.* 2017; 88: 95–105. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.017.

- Bechu M.D., Rouget A., Recher C. et al. A systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report in an out-of-hospital setting. *Case Rep. Emerg. Med.* 2016; 2016: 5347039. DOI: 10.1155/2016/5347039.

21. Bajwa R., Starr J., Daily K. Gemcitabine-induced chronic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case Rep.* 2017; pii: bcr-2017-221068. DOI: 10.1136/bcr-2017-221068.
22. Fuentes Fernandez I., Hernandez-Clares R., Carreón Guarnizo E., Meca Lallana J.E. Capillary leak syndrome in neuromyelitis optica treated with rituximab. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 16: 22–23. DOI: 10.1016/j.msard.2017.06.001.
23. Zhang F., Yang J., Li Z. Trastuzumab-induced systemic capillary leak syndrome in a breast cancer patient. *Pathol. Oncol. Res.* 2014; 20 (2): 435–437. DOI: 10.1007/s12253-013-9713-2.
24. Thillainathan V., Loh-Trivedi M., Rajagopal A. Pulmonary capillary leak syndrome as a result of OKT-3 therapy. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2011; 49 (2): 68–70. DOI: 10.1097/AIA.0b013e3181ffc029.
25. Stebbings R., Eastwood D., Poole S., Thorpe R. After TGN1412: recent developments in cytokine release assays. *J. Immunotoxicol.* 2013; 10 (1): 75–82. DOI: 10.3109/1547691X.2012.711783.
26. Miyoshi T., Arai T., Yamashita K. et al. NB4 cells treated with all-trans retinoic acid generate toxic reactive oxygen species that cause endothelial hyperpermeability. *Leuk. Res.* 2010; 34 (3): 373–378. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.05.022.
27. Lucchini G., Willasch A.M., Daniel J. et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of capillary leak syndrome in pediatric recipients of stem cell transplants: a retrospective single-center cohort study. *Pediatr. Transplant.* 2016; 20 (8): 1132–1136. DOI: 10.1111/ptr.12831.
28. Lachmann G., Spies C., Schenk T. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock.* 2018; 50 (2): 149–155. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001048.
29. Brisse E., Wouters C.H., Andrei G., Matthys P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1102. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01102.
30. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antiviral Res.* 2012; 93 (1): 2–15. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019.
31. Antonen J., Leppänen I., Tenhunen J. et al. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45 (6): 494–496. DOI: 10.3109/00365548.2012.755268.
32. Ebdrup L., Druey K., Mogensen T.H. Severe capillary leak syndrome with cardiac arrest triggered by influenza virus infection. *BMJ Case Rep.* 2018; pii: bcr-2018-226108. DOI: 10.1136/bcr-2018-226108.
33. Wolf T., Kann G., Becker S. et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet.* 2015; 385 (9976): 1428–1435. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62384-9.
34. Kulkarni C., George T.A., Av A., Ravindran R. Acute angle closure glaucoma with capillary leak syndrome following snake bite. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8 (10): VC01–VC03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10716.4924.
35. Udayabhaskaran V., Arun Thomas E.T., Shaji B. Capillary leak syndrome following snakebite envenomation. *Indian J. Crit. Care Med.* 2017; 21 (10): 698–702. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_41_17.
36. Lopez Nunez O.F., Pizon A.F., Tamama K. Ricin poisoning after oral ingestion of castor beans: a case report and review of the literature and laboratory testing. *J. Emerg. Med.* 2017; 53 (5): e67–e71. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.08.023.
37. Zhang Y., Wan H., Du M. et al. Capillary leak syndrome and aseptic meningitis in a patient with Kawasaki disease: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (23): e10716. DOI: 10.1097/MD.00000000000010716.
38. Prete M., Urso L., Fatone M.C. et al. Antiphospholipids syndrome complicated by a systemic capillary leak-like syndrome treated with steroids and intravenous immunoglobulins: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (5): e2648. DOI: 10.1097/MD.0000000000002648.
39. Guffroy A., Dervieux B., Gravier S. et al. Systemic capillary leak syndrome and autoimmune diseases: a case series. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46 (4): 509–512. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.001.