

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЕРХОВНИКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Р.Б. Балтер

Самара – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРТ.....	10
1.1. Патогенетические механизмы СГЯ у женщин в программах ЭКО	11
1.2. Особенности клиники СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста.....	21
1.3. Обоснование выбора терапии и профилактика СГЯ в программах ЭКО	26
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Медико-социальная характеристика женщин с СГЯ и формирование групп сравнения	33
2.2. Методы оценки гормонального профиля	46
2.3. Методы определения биохимических и гемостазиологических показателей	47
2.4. Методы и эффективность проведения ультразвукового исследования фолликулярного резерва.....	47
2.5. Статистическая обработка материала	48
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	50
Глава 3. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЖЕНЩИН С СГЯ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО.....	50
3.1. Показатели гормонального профиля в сопоставлении с результатами ультразвуковой фолликулометрии женщин в протоколах ЭКО	50
3.2. Исследование биохимических показателей крови и гемостазиограммы до проведения протокола ЭКО у женщин в сравниваемых группах.....	63

Глава 4. ПРОФИЛАКТИКА СГЯ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО	69
4.1. Сравнение биохимических и гемостазиологических параметров у женщин основной группы в программе ЭКО	69
4.2. Разработка критериев формирования групп риска по развитию СГЯ в протоколах ЭКО и профилактика его развития у женщин старшего репродуктивного возраста.....	74
Заключение.....	78
Выводы.....	96
Перспективы дальнейшей разработки темы	98
Практические рекомендации.....	98
Список использованной литературы.....	100
Список сокращений	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является одним из грозных осложнений при применении вспомогательных репродуктивных технологий (Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Веряева Н.А., 2009; Delbaere A., Smits G., De Leener A., Costagliola S., Vassart G., 2003 и др.). По данным литературы, частота его достигает 10-33% в протоколах ЭКО и не имеет тенденции к снижению, несмотря на совершенствование способов стимуляции овуляции (Binder H., Dittrich R., Einhaus F., Krieg J., Muller A., Strauss R. et al., 2007; Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C., 2004).

Сложность предупреждения и терапии патологии заключается еще и в том, что развивается она отсроченно, причем наступление беременности, являющейся целью проведения ЭКО, только усугубляет клиническое течение заболевания (Корнеева И.Е., Сухих Г.Т., Сароян Т.Т., 2009; Vasseur C., Rodien P., Beau I., Desroches A., Gerard C., de Poncheville L. et al., 2003 и др.). К наиболее грозным последствиям СГЯ относятся такие, как тромбоэмболия, острая почечная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром, которые могут закончиться летальным исходом. Отметим, что ожидаемая летальность указанных осложнений по данным различных источников достигает 1:450000–500000 женщин. Согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека в 2016 году тяжелые формы СГЯ отмечались в 1,9% всех проведенных протоколов ЭКО.

Степень разработанности темы исследования.

В современной медицине СГЯ рассматривается как синдром системного воспалительного ответа, на фоне которого возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия (Корнеева И.Е., Сухих Г.Т., Сароян Т.Т., 2009 и др.). Рост содержания провоспалительных цитокинов, в частности СЭФР (сосудисто-эндотелиального фактора роста), который участвует в процессах роста фол-

ликулов, функционирования желтого тела и ангиогенеза яичников, обуславливает системную активацию процессов коагуляции (Ставничук А.В., 2009; Nelson S.M., 2013 и др.). Однако существующие патогенетические представления о СГЯ не позволяют ответить на вопрос, как прогнозировать его развитие. В ряде работ к факторам риска развития СГЯ относят молодой возраст женщины, наличие мультифолликулярных яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и т.д. (Фетисова С.В., Корнеева И.Е., 2013 и др.). Вместе с тем исключение всех перечисленных факторов не дает гарантии отсутствия СГЯ при проведении протоколов ЭКО. В настоящее время широко обсуждаются вопросы, касающиеся изменения доз препаратов, используемых в протоколах ЭКО, изменения их состава и длительности назначения. Но четких критериев, позволяющих индивидуализировать подходы к профилактике СГЯ, до настоящего времени не существует.

Целью исследования является разработка мер профилактики СГЯ и обоснование выбора протокола ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку медико-социальных параметров женщин старшей возрастной группы, готовящихся к ЭКО.
2. На основании клинико-лабораторных показателей и ультразвукового определения овариального резерва выделить группу женщин с риском развития СГЯ.
3. Исследовать биохимические и гемостазиологические показатели женщин с СГЯ в зависимости от степени тяжести его проявлений.
4. Оценить успешность проведения ЭКО у женщин выделенных групп.
5. Научно обосновать комплекс мероприятий по прогнозированию и профилактике развития СГЯ у женщин на этапе подготовки к ЭКО.

Научная новизна работы.

Настоящее исследование представляет одно из современных направлений в изучении влияния протоколов ЭКО на развитие СГЯ у женщин. Выделены критерии риска развития СГЯ у женщин старше 35 лет, входящих в программы ЭКО. Разработан алгоритм обследования женщин, планирующих ЭКО, с учетом возможного развития СГЯ. Обоснована фармакологическая поддержка и профилактика СГЯ у женщин в протоколах ЭКО. Установлено значение дефицита эргокальциферола в снижении овуляторного резерва женщин старшего репродуктивного возраста.

Теоретическая и практическая значимость.

Выделены критерии риска развития СГЯ у женщин, позволяющие индивидуализировать выбор протоколов ЭКО. Разработаны методы фармакологической поддержки женщин с риском развития СГЯ для профилактики развития тяжелых форм осложнений.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме проведения ЭКО, осложненного развитием СГЯ, а также по определению индивидуальных рисков развития СГЯ.

В процессе работы проведены общеклинические, иммунологические, ультразвуковые и медико-статистические исследования.

Осуществлено ультразвуковое сканирование яичников, эндометрия до проведения протокола ЭКО и в процессе его проведения для оценки динамики роста фолликулов, в том числе с использованием доплерометрии.

Математическая обработка материалов диссертации произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium III в среде Windows 98 с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц Excel, Fox Pro, Open Access, Paradox и Statistica 10.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Важными критериями риска развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста является хроническая соматическая и гинекологическая патология, значительно снижающая адаптационные резервы женского организма.
2. Показатели овуляторного резерва, определяемые ультразвуковыми методами исследования, у женщин старшего репродуктивного возраста не коррелируют с уровнем эстрадиола и MIS в сыворотке крови.
3. У женщин старшего репродуктивного возраста обосновано применение длинного протокола ЭКО с отсроченным переносом эмбрионов (ПЭ), до проведения которого необходимы витаминотерапия и фармакологическая коррекция гемостазиологических и биохимических показателей.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Актуальные аспекты диагностики и лечения патологии гестоза у беременных» (Самара, 2014 г.), «Актуальные вопросы репродукции» (Самара, 2015 г., 2016 г.), межрегиональном научном форуме «Мы и наши дети» (Самара, 2016 г.), Международной научно-практической конференции «Информация как двигатель научного прогресса» (Екатеринбург, 2017 г.).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2 и института постдипломного образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 29 июня 2017 г.

Объект и этапы исследования.

На первом этапе, в период с 2008 по 2016 гг., нами было проведено ретро-проспективное исследование. Были обследованы 224 женщины старшего ре-

продуктивного возраста, из которых 152 бесплодные пациентки, проходившие лечение методом ЭКО, составили основную группу, а 72 женщины аналогичной возрастной группы, планирующие беременность и затем наблюдавшиеся с наступившей спонтанно беременностью в Центре планирования семьи и репродукции г. Самары (ныне ГБУЗ СО «МЦ «Династия»), составили группу контроля. На втором этапе проведена оценка выбора протокола ЭКО с учетом индивидуальных критериев риска развития СГЯ и разработаны меры фармакологической профилактики СГЯ в процессе проведения процедур ВРТ.

Внедрение результатов исследования в практику.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1, 2 и ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебно-диагностической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (ныне медицинский центр «Династия»).

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 224 женщин, из которых 152 бесплодные пациентки прошли лечение методом ЭКО (основная группа), а 72 забеременели спонтанно (контрольная группа).

Все женщины наблюдались в амбулаторных условиях. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые. Все исследования проводились непосредственно автором либо при его активном участии.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии №2.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2: «Формирование репродуктивного

здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания» (регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 8 – в изданиях ВАК, 9 – в центральных и местных журналах. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» (№ 2017615821).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материале и методах исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка сокращений.

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель содержит 186 источников, из них 63 отечественных и 123 зарубежных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРТ

С начала 1980-х годов в экономически развитых странах мира стремительно увеличивается средний возраст женщин, рожаящих первого ребёнка. В настоящее время он составляет 28-30 лет [3, 24, 101]. Вместе с тем реалии современного мира обуславливают развитие множества патологий, которые не позволяют самостоятельно зачать и выносить беременность [15, 30]. Все это стимулирует поиск новых путей реализации репродуктивной функции, в том числе использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), часть из которых базируется на медикаментозной стимуляции овуляции [8, 23].

Следует отметить, что возраст женщин, использующих ВРТ, также значительно увеличился за последние 30 лет. С учетом состояния их репродуктивного резерва и здоровья встают новые вопросы, касающиеся эффективности применения ВРТ и возможных осложнений, возникающих ятрогенно при использовании этих технологий [25, 37].

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – новое заболевание, которое появилось в гинекологической практике вместе с ВРТ [18, 19]. Частота его довольно высока и до настоящего времени мало предсказуема. По данным литературы, частота СГЯ колеблется от 0,08 до 33%. Тяжелые формы СГЯ развиваются примерно у 0,3 – 10% пациенток, которым проводилась стимуляция в протоколах ЭКО [20, 21].

Несмотря на достаточно высокий уровень оказания медицинской помощи, летальные исходы у женщин с тяжелыми формами СГЯ наблюдаются в 0,5% случаев. Таким образом, летальность женщин, связанная с СГЯ, составляет 1,5 случая на 100000 проведенных циклов ЭКО [22, 23].

В связи с изложенным изучение патогенеза, выявление факторов риска развития СГЯ, а также разработка мер профилактики этого грозного осложнения заслуживает отдельного внимания.

1.1. Патогенетические механизмы СГЯ у женщин в программах ЭКО

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) (код МКБ – 10:N 98.1) – системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции. СГЯ характеризуется повышением проницаемости стенки капилляров, что приводит к выходу внутрисосудистой жидкости во внесосудистое пространство, ее накоплению в третьем пространстве и гемоконцентрации [18].

Стимуляция суперовуляции (или контролируемая овариальная гиперстимуляция) проводится в рамках программы ЭКО и подразумевает под собой введение высоких доз экзогенных гонадотропинов для стимуляции роста множественных фолликулов с целью получить большее количество ооцитов для экстракорпорального оплодотворения. Суть всех протоколов ЭКО сводится к тому, чтобы получить максимальное число эмбрионов в одном менструальном цикле, что повышает вероятность наступления беременности [48]. Наиболее успешным считается получение 6-11 ооцитов в одном цикле. Это число оптимально для обеспечения эффективности протокола [27, 54].

Рассматривая физиологические основы овуляции, отметим, что ключевым моментом в этом процессе является стимуляция секреции ЛГ по принципу положительной обратной связи эстрогенами (в частности, эстрадиолом), которые вырабатываются гранулезными клетками под действием ФСГ [26, 27].

В исследованиях по изучению процессов овуляции экспериментальное назначение эстрадиола в течение 2-3 дней в середине цикла вызывало резкое повышение уровня лютропина в крови [28]. Вместе с тем точное место и механизм, посредством которого эстрадиол стимулирует выброс ЛГ, до настоящего времени не известны.

Существует теория, согласно которой в этом процессе участвуют дофамин и β -эндорфины нейронной системы, контролирующие секрецию гонадолиберина таким образом, что гипофизарные гонадотрофы почти в 20 раз увеличивают свою чувствительность к гонадолиберину [55]. При этом ингибиторами гонадолиберина являются синтетические и натуральные опиаты, их уровень также повышается в предовуляторный период выброса ЛГ. Наряду с ЛГ в предовуляторный период возрастает и уровень ФСГ (фоллитропина), хотя в меньшем количестве [40, 63].

Что касается механизма самой овуляции, то имеется предположение о том, что для ее реализации необходимо присутствие ЛГ, который стимулирует синтез простагландинов гранулезными клетками яичников. Подтверждением этого предположения служит блокирование овуляции у животных при введении им ингибиторов простагландинов [13].

ФСГ в свою очередь также непосредственно участвует в овуляции, поскольку в ответ на повышение его уровня гранулезными клетками яичников синтезируется активатор плазминогена, конвертирующий плазминоген в протеолитический фермент плазмин, который необходим для разрыва белочной оболочки [47]. Собственно, на этом понимании механизмов овуляции основаны современные медикаментозные протоколы ее стимуляции.

Для стимуляции суперовуляции в настоящее время используют препараты рФСГ, ЧМГ и их комбинации [155, 158, 159]. Появление этих препаратов является одним из самых значительных прорывов в лечении бесплодия в XX веке. ЧМГ (человеческие менопаузальные гонадотропины) получают из мочи женщин, находящихся в менопаузе. В настоящее время используют высокоочищенные ЧМГ, они содержат и ФСГ, и ЛГ [6, 178]. В 1985 году был впервые синтезирован рекомбинантный ФСГ, сейчас препарат рФСГ производится с использованием культуры клеток китайского хомячка. Также созданы препараты рЛГ и рХГЧ.

Одним из первых протоколов стимуляции суперовуляции стал «длинный» протокол с применением агонистов ГнРГ. В процессе действия аГРГ можно выделить две фазы. При введении препарата по принципу прямой регуляции в аденогипофизе повышается секреция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), которые стимулируют яичники, что сопровождается повышением уровня эстрадиола и ростом фолликулярных кист. Это период активации. Через 12-14 дней наступает фаза десенситизации, когда рецепторы аденогипофиза теряют способность отвечать на секреторные сигналы, вследствие чего падает уровень ГТ в крови и снижается концентрация эстрадиола в плазме. Это говорит о возможности начала стимуляции суперовуляции экзогенными гонадотропинами с последующим мониторингом роста фолликулов [27]. Дальнейшее продолжение введения аГРГ блокирует выброс эндогенного ЛГ в ответ на рост уровня эстрадиола. Так как в норме рекрутирование фолликулов начинается до начала нового менструального цикла, аГРГ приостанавливают этот процесс, в начале КОГ (контролируемой овариальной гиперстимуляции) формируется когорта антральных фолликулов одинакового размера, что позволяет получить равномерный рост фолликулов и большее количество зрелых ооцитов [28].

Существует также короткий протокол ЭКО, в котором используется «flair-up» эффект или, иначе говоря, первая фаза действия аГРГ. При этом аГРГ назначают со второго дня менструального цикла, что способствует повышению секреции собственного ФСГ, а с третьего дня цикла назначаются экзогенные гонадотропины. В дальнейшем наступает десенситизация и подавляется эндогенный пик ЛГ [28].

С появлением антагонистов ГнРГ появился новый протокол, в котором стимуляция ГТ начинается со 2-3 дня менструального цикла, но по достижении хотя бы одним доминантным фолликулом размера 14 мм или с шестого дня стимуляции начинают инъекции антагонистов ГРГ и продолжают до трансвагинальной пункции. Это поздняя фолликулярная фаза, когда возможны «паразитарные» пики ЛГ, а антГРГ надежно связываются с ГнРГ рецепторами гипофиза и блокируют их [65, 90, 125].

Эти протоколы занимают основное место в программах ЭКО, однако существует и супердлинный протокол КОГ, а также модифицированные протоколы с антагонистами ГРГ [75, 83, 85, 136].

В настоящее время на практике применяются три тактики стимуляции гонадотропинами для возможности контроля роста фолликулов:

- 1) повышающий протокол [167];
- 2) понижающий протокол [104, 110];
- 3) протокол одной дозы [57, 145].

Повышающий протокол основан на изначальном введении низкой дозы индуктора овуляции в начале стимуляции с возможным его увеличением в случае недостаточной эффективности фолликулярного ответа.

Что касается понижающего протокола, то в нем изначально используются высокие дозы индуктора овуляции с возможностью коррекции в сторону уменьшения дозы вплоть до полной отмены препарата до дня назначения триггера овуляции.

И, наконец, существует протокол, в котором доза препарата не изменяется на протяжении всего процесса стимуляции.

Так как в протоколах ЭКО пик ЛГ сознательно подавляется, необходимо введение экзогенного триггера овуляции. Золотым стандартом является ХГЧ. Для определения сроков его введения обычно ориентируются на данные УЗИ, позволяющего установить число фолликулов, их размер, толщину и структуру эндометрия, а также на показатели эстрадиола, прогестерона и ЛГ. При этом толщина эндометрия должна быть не меньше 7 мм, а хорионический гонадотропин (ХГЧ) рекомендуют вводить, когда не менее трех фолликулов достигают величины 17-18 мм. При этом уровень эстрадиола должен быть пропорционален количеству подросших фолликулов в расчете 1500-1800 пмоль/л на 1 фолликул [34, 40, 43]. Пункцию фолликулов обычно проводят через 35-36 часов после введения триггера [43].

Выбор протокола стимуляции суперовуляции для каждой пациентки происходит индивидуально, на основании её эндокринного и гинекологического

статуса, овариального резерва, результатов предыдущих программ ЭКО, что соответствует принципам iCOS. Но основной целью всех протоколов является рост нескольких фолликулов и созревание большего количества ооцитов для возможности выбора лучшего эмбриона, переноса в полость матки и возникновения беременности. Это может привести к такому ятрогенному осложнению, как СГЯ [118, 171, 183, 184, 185].

В настоящее время СГЯ рассматривают как системный асептический воспалительный ответ эндотелия сосудов на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови, сопровождающийся генерализованным повреждением эндотелия и выраженной сосудистой проницаемостью.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что пусковым механизмом развития СГЯ может быть хорионический гонадотропин (ХГЧ), используемый в протоколах ЭКО, который является одним из первых используемых триггеров овуляции в циклах стимуляции и имитирует эффект пика ЛГ в натуральном менструальном цикле. ХГЧ связывается и активирует те же рецепторы, что и ЛГ [1, 89, 129], запуская финальное созревание ооцитов.

Клиницисты отмечают, что на ХГЧ реагирует не только доминирующий фолликул, но и вся когорта созревающих, диаметр которых превышает 14 мм. Через 36 часов после введения ХГЧ в достаточной для овуляции дозе (она обычно составляет 5-10 тыс. МЕ) происходит созревание ооцитов, в протоколах ЭКО именно в это время проводится трансвагинальная пункция фолликулов. Период полувыведения ХГЧ составляет около 40 часов, а действие его на организм продолжается в последующие трое суток после введения [1].

В отдельных источниках рассматривается участие ЛГ, который влияет на гранулезные клетки фолликула, стимулируя выработку фактора Х. Последний, в свою очередь, стимулирует ангиогенез, обуславливая повышение сосудистой проницаемости, и тем самым обеспечивает полноценное функционирование «желтого тела» как эндокринного органа [2].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) в настоящее время занимает центральное место в патогенезе СГЯ. СЭФР участвует в росте фоллику-

лов, функционировании «желтого тела», ангиогенезе и стимуляции эндотелия сосудов [16, 178]. Некоторые исследователи провели эксперименты, показывающие, что экспрессия мРНК СЭФР в лютеинизированных гранулезных клетках усиливается с повышением концентрации ХГЧ [157]. В протоколе ЭКО увеличенная продукция СЭФР множеством фолликулов приводит к повышению концентрации этого фактора в сыворотке крови, что связано с развитием СГЯ [178]. Считается, что СЭФР (и его изоформы) является главным агентом, который способствует повышению проницаемости сосудов, приводя к перераспределению жидкости из интраваскулярного в экстраваскулярное пространство и формированию асцита [56, 122, 123, 146]. Свободная фракция СЭФР имеет прямую корреляционную зависимость от тяжести синдрома: чем выше концентрация СЭФР, тем больше проницаемость сосудов [16]. При эвакуации экссудата из брюшной полости часть СЭФР выводится вместе с жидкостью, что приводит к восстановлению проницаемости капилляров и тем самым оказывает лечебный эффект в случае развития СГЯ [155].

В ряде работ, посвященных выделению сосудисто-эндотелиального фактора роста в перитонеальной жидкости, указано, что его уровень значительно повышается в зависимости от тяжести проявления СГЯ [56, 123], т.е. СГЯ рассматривается с позиций системного воспалительного ответа организма на стимуляцию овуляции, в том числе проявления гиперкоагуляции [11, 86]. Некоторые исследователи отмечают повышение концентрации СЭФР в фолликулярной жидкости у женщин со сниженным овариальным резервом. Возможно, это является компенсаторным механизмом, и нельзя исключать таких женщин из группы риска [107].

В литературе подчеркивается, что при клинически значимых формах СГЯ большое значение имеет изменение уровней цитокинов (в частности провоспалительных – интерлейкины-2, 6, 8, фактор некроза опухолей), причем эти параметры рассматриваются наравне с причинами невынашивания наступившей беременности [16, 35, 88, 155].

При изучении роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе СГЯ [154] доказано, что яичники также являются источником проренина, а ЛГ и ХГЧ запускают рецепторы экспрессии ренина, который повышается в ответ на пик ЛГ в натуральном цикле и при наступлении беременности [131]. В циклах ЭКО отмечалось значительное повышение концентрации ренина и альдостерона как в плазме крови, так и в асцитической жидкости при развитии тяжелой степени СГЯ, что ставит вопрос о влиянии ренин-ангиотензивной системы на патогенез СГЯ [93].

Кроме того, в последние годы активно ведутся исследования рецепторного аппарата яичников [51, 112, 140, 148, 181]. Предполагается, что СГЯ развивается в случаях повышенной чувствительности рецепторного аппарата к гонадотропным гормонам и к ХГЧ при генетической мутации рецепторного аппарата [59, 60, 73, 79, 92, 96, 151, 181].

В работах последних лет описываются факты развития СГЯ спонтанно во время беременности или генетически детерминированные случаи развития СГЯ, не связанные с проведением ВРТ [7, 67, 78, 95, 167].

В отдельных исследованиях СГЯ рассматривается с точки зрения влияния микробного фактора [91, 166]. Предполагается, что флора, колонизирующая мочеполовой тракт или кишечник, может вызывать септикоподобное состояние при гиперстимуляции овуляции [30].

Ряд исследователей считает развитие синдрома гиперстимуляции яичников следствием хронических воспалительных заболеваний яичников с активацией микробного фактора [76, 87, 134, 175, 182].

Рассматривается также влияние хирургического лечения (в частности, сальпингэктомии или овариэктомии) на исходы стимуляции овуляции в протоколах ВРТ [94, 99, 102, 150, 158, 180].

На успешность проведения протоколов ЭКО и возникновение СГЯ, по данным литературы, также оказывает влияние нарушение функции щитовидной железы, а именно изменение уровней тиреотропного гормона и гипофизарной рецепции [97, 121, 172].

Таким образом, СГЯ является очень частым, а иногда и неизбежным последствием стимуляции суперовуляции и требует внимания клиницистов в программах ЭКО.

С целью прогнозирования возникновения СГЯ были сформулированы так называемые факторы риска развития заболевания [161]. К ним обычно относят:

- 1) молодой возраст женщины с высоким овуляторным резервом;
- 2) низкую массу тела (менее 50 кг), низкий ИМТ;
- 3) СГЯ в предыдущем цикле ЭКО;
- 4) введение высоких доз гонадотропинов для стимуляции суперовуляции;
- 5) СПКЯ;
- 6) большое количество антральных фолликулов (более 20);
- 7) большое количество ооцитов, полученных при ТВП (трансвагинальной пункции), – более 15;
- 8) использование в качестве триггера овуляции препаратов хорионического гонадотропина;
- 9) перенос нескольких эмбрионов в протоколах ЭКО и многоплодную беременность [17, 18, 52, 69].

В современной клинической практике отсутствуют чёткие критерии прогнозирования СГЯ [10, 162, 164]. Наиболее информативным в настоящее время считается показатель концентрации эстрадиола в венозной крови, поскольку он зависит от количества и размера фолликулов [141].

Для минимизации погрешности и увеличения точности прогноза ряд исследователей предложил объединить различные виды мониторинга, в частности определение содержания эстрадиола и ультразвуковой контроль, в циклах контролируемой овариальной гиперстимуляции [41, 81]. В то же время мнения клиницистов по этому вопросу существенно разнятся. Так, считается, что содержание эстрадиола, определяемое с целью оценки фолликулярного ответа на дальнейшую стимуляцию, имеет крайне низкую прогностическую ценность [68].

Наибольшую сложность при оценке данных мониторинга рассматриваемых процессов представляет индивидуальность показателей: средние размеры

и число фолликулов, как и концентрация гормонов, весьма условны; значительные индивидуальные колебания невозможно предусмотреть, поскольку далеко не всегда размеры фолликулов соответствуют степени их зрелости [80].

На сегодняшний день актуальна диагностическая ценность определения фолликулярного резерва и прогноза ответа на КОГ посредством оценки содержания антимюллера гормона (АМГ) [103, 119, 141].

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE, 2013 г.) величина АМГ до 5,4 пмоль/л (0,8 нг/мл) указывает на возможно слабый фолликулярный ответ на стимуляцию, в то время как повышение содержания АМГ более 25,0 пмоль/л (3,6 нг/мл) позволяет прогнозировать гиперответ яичников [106, 135, 137, 149].

В литературе широко обсуждаются вопросы использования АМГ в качестве прогностического маркера для выбора оптимальной схемы стимуляции овуляции в протоколах ЭКО. В частности, считается, что его определение до начала стимуляции позволит предупредить СГЯ, а также предотвратить бесперспективные циклы, что позволит минимизировать число неудачных попыток ЭКО [113, 114, 138, 143].

В то же время у женщин со значением АМГ от 5,4 пмоль/л (0,8 нг/мл) до 25,0 пмоль/л (3,6 нг/мл) при благоприятном прогнозе результатов ЭКО необходимы дополнительные исследования для выбора тактики проведения протокола [164].

В литературе широко обсуждается использование доплерометрии в протоколах ЭКО [45].

В клинических исследованиях показано, что имеется прямая корреляция между числом зрелых ооцитов и систолической скоростью кровотока в яичниковых артериях [28]. Кроме того, существует связь между степенью васкуляризации фолликулов и качеством полученных эмбрионов, то есть по сути доплерометрия является косвенным методом диагностики фолликулогенеза [32].

Есть мнение, что в фолликулах с нормальным током крови чаще содержатся морфологически и генетически полноценные ооциты [177]. Ряд клиницистов предлагает использовать цветной направленный энергетический доплер (PDI), который позволяет оценивать потоки с малой скоростью и объемами и измерять характеристики перифолликулярного кровотока.

Вместе с тем однозначного мнения по поводу ценности применения доплерометрии в протоколах ЭКО до настоящего времени нет [66].

Проведенное многоцентровое исследование показало, что изолированный УЗ-мониторинг для определения диаметра ооцитов и УЗ-мониторинг размеров фолликулов с дополнительным исследованием эстрадиола в крови одинаково эффективны в плане определения сроков введения триггеров овуляции. И при первом, и при втором варианте мониторинга эффективность ЭКО и частота развития СГЯ одинаковы [68, 124, 141]. Большее значение имеет определение размеров доминантных фолликулов, два из которых должны быть не менее 17-18 мм в индуцированном цикле, что необходимо для введения триггера овуляции [77, 100].

Комбинированный мониторинг стимуляции и определение сроков введения гонадотропинов предполагает гормональную оценку функции яичников на 2-й день цикла. При этом «недостаточный ответ» прогнозируется, если при УЗ-исследовании число антральных фолликулов менее 5, уровень эстрадиола выше 100 пмоль/л, уровень ФСГ выше 10 мМЕ/мл или соотношение ФСГ/ЛГ менее 5 [5, 104]. При таких показателях авторы рекомендуют использовать высокую стартовую дозу гонадотропина. Затем на 8-й день проводят УЗ-мониторинг числа и диаметра ооцитов [90]. Подчеркнем, что суммарная оценка указанных показателей позволяет контролировать дозу и кратность введения гонадотропинов для повышения числа зрелых ооцитов, пригодных к оплодотворению.

Подводя итог, отметим, что, несмотря на современные диагностические возможности, прогноз развития СГЯ до настоящего времени весьма сомнителен.

1.2. Особенности клиники СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста

Использование ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста вызвало ряд новых вопросов, в том числе касающихся развития СГЯ. В начале применения ВРТ в качестве терапии бесплодия возраст женщин, входивших в протоколы, ограничивался 35 годами [45]. В современных реалиях этого возрастного ограничения не существует [44]. Более того, благодаря технологиям криоконсервации собственных эмбрионов или использования донорских ооцитов женщина может вынашивать беременность в условиях соответствующей гормональной поддержки в любом возрасте [55, 174].

Репродуктивный период женщины, то есть возраст, в котором женщина способна к деторождению, определяется индивидуально для каждой женщины. Этот возраст начинается с появлением первой менструации и завершается менопаузой. Фактически продолжительность его зависит от социально-экономических, санитарно-гигиенических условий жизни и здоровья женщины [61]. Началом позднего репродуктивного периода считается 35 лет, когда начинается угасание функции яичников. В действительности возрастные инволютивные процессы, снижающие вероятность спонтанной беременности и эффективность стандартной программы ЭКО с собственными ооцитами пациентки, начинают проявлять себя уже после 30 лет и заметно усугубляются после 35 лет [5, 173]. По данным ряда авторов [101], у женщин позднего репродуктивного возраста скорость атрезии фолликулов увеличена вдвое. Возможно, основную роль в старении фолликулярного аппарата яичников играют изменения, происходящие с возрастом в клетках гранулезы, что выражается в уменьшении продукции эстрадиола и ингибина В [41].

Женщины позднего репродуктивного возраста относятся к группе повышенного риска в отношении развития акушерско-гинекологической патологии. Результаты цитогенетического анализа ооцитов, полученных от пациентов разных возрастных групп, указывают на то, что их дегенеративные формы чаще

встречаются у женщин старше 35 лет. В таких ооцитах могут обнаружиться деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и вакуолизация ядра и другие визуально определяемые признаки клеточной дегенерации [4]. В геноме эмбрионов, образующихся из ооцитов женщин старшего репродуктивного возраста, существенно увеличивается риск анеуплоидии.

Таким образом, у пациенток позднего репродуктивного возраста в программах ЭКО чаще ожидается «бедный ответ» яичников, поэтому стимуляция суперовуляции у пациенток этой группы проводится с учетом возможности максимального получения полноценных ооцит-кумулюсных комплексов в единственном протоколе и сопровождается повышением суммарной дозы гонадотропинов [57, 104, 135, 152].

Существующие ультразвуковые и гормональные маркеры, применяемые для оценки качества проведения стимуляции, достаточно точно позволяют прогнозировать ответ на стимуляцию в конкретном цикле, но в то же время никак не позволяют оценить возможность развития СГЯ в случае наступления беременности [139].

Как свидетельствует накопленный к настоящему времени опыт, наиболее часто у женщин старшего возраста развивается так называемый поздний синдром гиперстимуляции яичников, который, как правило, связан с поступлением в кровотоки матери ХГЧ, продуцируемого плодным яйцом. Поздний СГЯ развивается после 6-го дня от момента пункции и считается одним из косвенных признаков наступления беременности [128, 139, 148, 169]. Е. Рац, I. Alonso-Muriel и соавт. (2006) рекомендуют в качестве предиктора развития раннего или позднего СГЯ считать повышение в плазме уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста [132, 163].

В литературе широко обсуждается назначение в качестве подготовки к протоколам ЭКО оральных гормональных контрацептивов [36, 53, 70, 74, 84, 108, 115, 116, 170], хирургическое лечение СПКЯ перед проведением стимуляции овуляции [133].

Несмотря на то, что в настоящее время отмечается значительное уменьшение числа случаев развития СГЯ, женщины старшего возраста по-прежнему остаются в группе повышенного риска по развитию этого осложнения [130]. А на фоне отягощенного акушерского анамнеза и подчас длительной стимуляции суперовуляции симптомы протекают с большей тяжестью. Для оценки проявления симптомов синдрома и оказания своевременной помощи была разработана классификация СГЯ.

Первую классификацию предложили Rabau et al. в 1967 году, она основывалась на лабораторных и клинических данных и включала 6 групп. В 1978 году Schenker and Weinstein реорганизовали эту классификацию, выделив 3 главные категории (лёгкую, средней степени тяжести и тяжёлую), каждую из которых они разделили на уровни в зависимости от симптомов. В 1989 году Golan et al. внесли коррекцию в классификацию с учётом УЗ-признаков СГЯ. В 1992 году Navot et al. добавили критическую степень с учётом таких показателей, как гематокрит, концентрация лейкоцитов, креатининовый клиренс. В 1999 году Rizk et al. убрали из классификации лёгкую степень СГЯ, так как она наблюдается у пациенток в большинстве циклов ЭКО и не требует специального лечения.

В настоящий момент в РФ используется классификация, разработанная Российским обществом акушеров-гинекологов, в которой суммированы как клинические признаки осложнения, так и диагностические признаки, определяемые при лабораторном и инструментальном исследовании, и выделяются 4 степени тяжести синдрома: лёгкая, средняя, тяжёлая и критическая. Лёгкая степень тяжести характеризуется чувством тяжести, напряжения, вздутия живота, тянущими болями в животе и общим удовлетворительным состоянием. Диаметр яичников 5 – 10 см, уровень эстрадиола в крови менее 4000 пг/мл. УЗИ яичников указывает на множество фолликулов и лютеиновых кист. Средняя степень тяжести СГЯ: общее состояние нарушено незначительно, тошнота, рвота и/или диарея, вздутие живота. Отмечается прибавка массы тела за счет

задержки жидкости. Диаметр яичников 8 – 12 см, в брюшной полости выявляется асцитическая жидкость. Уровень эстрадиола более 4000 пг/мл.

Тяжелая степень тяжести СГЯ: общее состояние средней тяжести или тяжелое. Появляются одышка, тахикардия, гипотония. Живот напряжен, увеличен в объеме (асцит). В плевральной, перикардialной полостях может появляться жидкость, возможно развитие анасарки, отек наружных половых органов. Диаметр яичников больше 12 см, они пальпируются через брюшную стенку. Отмечаются олигурия, гематокрит более 45%, гипопротеинемия. При критической степени тяжести гематокрит свыше 55%, лейкоцитоз более 25000/мл, возникают олигоанурия, тромбоэмболические осложнения и РДВС.

Отметим, что во всех случаях на первом месте стоит вздутие живота и скопление в нем жидкости (асцит). Почти у 30% женщин, независимо от возраста, после проведения полноценной стимуляции имеются признаки легкого асцита, что не требует никакой терапии, поскольку не представляет угрозы ни жизни, ни здоровью женщины и нивелируется в динамике наблюдения [82].

В том случае, если объем жидкости существенный, возникают клинические симптомы, вызванные повышением давления в брюшной полости (боль), давлением на диафрагму (одышка) и почки (почечная недостаточность) [153]. У женщины может возникать тошнота, рвота, в редких случаях – жидкий стул [17].

Наиболее серьезным осложнением является нарушение работы почек, которое сопровождается уменьшением суточного объема мочи, повышением концентрации крови, уменьшением ОЦК [147]. Вследствие снижения ОЦК развивается дегидратация, которая проявляется нарушением перфузии органов, гиповолемией, гипертермией до субфебрильных цифр, гемоконцентрацией, гипопротеинемией [17].

В крайних случаях без оказания должной медицинской помощи могут развиваться симптомы острого нарушения мозгового кровообращения, анасарка, синдром дыхательных расстройств взрослых и тромбоэмболические осложнения, острая дыхательная недостаточность, гидроторакс и полисерозиты [18].

Патогенез тромбоэмболических осложнений у женщин с СГЯ связывают со снижением ОЦК, гемоконцентрацией и высоким уровнем эстрогенов, меняющих рецепцию эндотелия [20]. В отдельных работах показано, что у 84% женщин тромбоэмболия развивалась уже на фоне беременности, причем 2/3 тромбов приходилось на сосуды верхних конечностей, шеи и головы [21, 22].

У части женщин диагностировался спонтанный артериальный тромбоз с локализацией в сосудах головного мозга. Значительно реже тромбоэмболия наблюдалась в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте [49].

Установлено, что частота развития эмболии лёгочной артерии у пациенток с СГЯ и тромбозом глубоких вен нижних конечностей составляет 29%, в то время как у женщин с СГЯ и тромбозом глубоких вен верхних конечностей и артериальным тромбозом риск этого осложнения значительно ниже и составляет 4% и 8% соответственно [69].

Что касается такого синдрома (симптома), как гипертермия, он развивается почти у 80% женщин со среднетяжелыми или тяжелыми формами СГЯ и, по многим клиническим наблюдениям, сопровождается активацией инфекции мочевыводящих путей, пневмонией, флебитами, инфекцией послеоперационной раны или мест инъекций [71]. У половины женщин повышение температуры не связано с активацией или присоединением инфекции, ее связывают с пирогенным гормональным эффектом [82].

Отметим, что перечисленные симптомы могут возникать и без проявлений асцита [69]. Причем четкой границы между степенями тяжести синдрома нет, поскольку симптоматика может быть «острой» или развиваться постепенно, по нарастающей [20].

При появлении выраженных симптомов СГЯ женщина обычно госпитализируется в профильный стационар.

1.3. Обоснование выбора терапии и профилактика СГЯ в программах ЭКО

Одним из способов профилактики СГЯ является применение низкодозных протоколов стимуляции. Но на практике сложно определить ту дозу ГТ, необходимую для достаточной стимуляции, которая не приведет к возникновению СГЯ. Считается, что наименьший риск развития СГЯ вызывает повышающий протокол. Однако у женщин со сниженным фолликулярным резервом при применении этого протокола отмечается уменьшение когорты доминирующих фолликулов, что существенно снижает шансы получения эмбрионов хорошего качества и соответственно наступления беременности [118].

Есть данные, которые говорят о большем риске развития СГЯ в длинном протоколе при большом овариальном резерве.

В группе пациенток с высоким риском развития СГЯ (АМГ более 3,6 нг/мл, большое число антральных фолликулов, СПКЯ) предпочтителен протокол с антГРГ.

Высокая частота развития тяжелых форм СГЯ при использовании ХГЧ обусловила тактику применения агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции [34, 64, 126, 127]. С одной стороны, такая тактика позволила значительно снизить частоту тяжелых форм СГЯ, с другой – она уменьшила частоту наступления беременности в стимулированных циклах за счет нарушения лютеиновой фазы, так как аГРГ по сравнению с ХГЧ имеет меньший период полураспада и не обеспечивает достаточную стимуляцию «желтого тела» [9, 72, 117, 126].

Для предотвращения развития СГЯ и получения максимального количества ооцит-кумулюсных комплексов в стимулированном цикле в настоящее время рекомендовано секвенирование цикла ЭКО – отмена переноса эмбриона в стимулированном цикле, криоконсервация всех развивающихся эмбрионов и отмена гормональной терапии. Перенос эмбрионов осуществляется в последующих менструальных циклах после восстановления организма и яичников.

Отметим, что в настоящее время применение аГнРГ в качестве триггера овуляции используется только у женщин с высоким фолликулярным ответом на стимуляцию [39, 128, 142, 186].

Как излагалось выше, у женщин позднего репродуктивного возраста, как правило, наблюдается тенденция к снижению овариального резерва и ухудшению качества ооцитов. Некоторые исследователи указывают на целесообразность проведения длинного протокола у женщин с «бедным ответом» для получения большего количества зрелых ооцитов и повышения шансов на наступление беременности. В этом случае замена триггера невозможна, и при возникновении симптомов прогрессирования СГЯ необходима криоконсервация эмбрионов. Ввиду повышения частоты анеуплоидий в этом возрасте возможно проведение ПГС эмбрионов перед консервацией. Вместе с тем даже такие «безопасные» подходы не гарантируют полной профилактики развития СГЯ.

В предыдущем разделе уже говорилось, что прогнозировать ответ яичников и развитие СГЯ достаточно сложно. В связи с этим разрабатываются меры профилактики его развития, которые предполагают прежде всего мониторинг эффективности проводимой стимуляции – как ультразвуковой, так и гормональной, предварительную оценку (до начала стимуляции) репродуктивного резерва, а также информирование пациенток о возможном развитии осложнений.

Что касается общих рекомендаций женщинам, вступающим в протокол стимуляции овуляции и переноса эмбрионов, то они включают лечебно-охранительный режим, поддержание водного баланса и богатую белком диету [58].

В случаях развития СГЯ терапия заключается в назначении медикаментозного и, в особо тяжелых случаях, хирургического лечения, зависящего от степени тяжести и прогноза течения патологического процесса. Отметим, что продолжительность СГЯ достигает 8–12 недель и значительно влияет на общее состояние здоровья женщины, а в случае развития тяжелых форм представляет реальную угрозу ее жизни [69].

Поскольку четкой концепции патофизиологических процессов при СГЯ не существует, эффективной патогенетической терапии, которая позволила бы

устранить симптомы СГЯ в короткие сроки, также не существует [18, 53]. Что касается общих принципов, то они предполагают профилактику развития полиорганной недостаточности путем восстановления объема циркулирующей плазмы, разжижение крови, восстановление электролитного баланса и профилактику дыхательных расстройств, почечной недостаточности и тромбоэмболии [18-21].

Отметим, что лечение среднетяжелых и тяжелых форм проводится только в условиях стационара, в палатах интенсивной терапии [62].

Критериями излеченности СГЯ является снижение концентрации ХГЧ в плазме крови в течение 7 дней при отсутствии гестации или 10–20 дней при успешном наступлении беременности.

Из лечебных подходов используются следующие:

- 1) мониторинг жизненно важных функций: диурез, динамика веса, изменение окружности живота;
- 2) ежедневная оценка гематокрита;
- 3) восстановление водно-электролитного баланса путем введения кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме до 3 литров в сутки;
- 4) в случае развития почечной недостаточности – проведение гемодиализа;
- 5) назначение кортикостероидных, антигистаминных препаратов, ингибиторов простагландинов;
- 6) профилактика тромбоэмболии путем назначения низкомолекулярных гепаринов (фраксипарина, клексана);
- 7) для улучшения реологических свойств крови возможно проведение плазмафереза;
- 8) при скоплении жидкости в брюшной полости проводится парацентез и трансвагинальная пункция брюшной полости с эвакуацией жидкости под УЗ-контролем.

В последние годы была разработана поэтапная тактика оказания помощи женщинам с СГЯ, которая на первом этапе предполагает сбор анамнеза, полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование для оценки степени

тяжести синдрома и нарушений в органах и системах [44, 48]. На втором этапе показано введение периферического венозного катетера, а на третьем этапе предусматривается медикаментозное лечение женщин, направленное прежде всего на поддержание гемодинамики и мобилизацию жидкости, содержащейся в брюшной полости, путём создания отрицательного баланса натрия и воды. Как отмечают авторы предложенной тактики, первостепенной задачей является возмещение ОЦК и снижение гемоконцентрации [62]. Авторы указывают на риск необоснованно долгого применения инфузионной терапии на фоне отсутствия или купирования гемодинамических нарушений, что может повлечь за собой развитие сердечно-сосудистых осложнений [17, 63].

Что касается хирургического лечения СГЯ, то оно обусловлено исключительно острой гинекологической патологией, такой как перекрут придатка матки, разрыв кисты яичника с кровотечением или без него. Отметим, что хирургическое лечение неосложнённых форм СГЯ необоснованно [62]. В редких случаях позднего развития СГЯ у женщин с наступившей беременностью и прогрессированием тяжести патологического процесса решается вопрос о прерывании беременности.

Таким образом, проблемы прогнозирования и профилактики СГЯ продолжают обсуждаться в медицинских кругах, до сих пор не получили всестороннего освещения аспекты, касающиеся влияния биохимических и гемостазиологических показателей на развитие СГЯ у женщин старшего возраста, планирующих ЭКО. Все вышеизложенное послужило теоретической основой настоящего исследования.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач нами за период с 2008 по 2016 год были обследованы 224 женщины старшего репродуктивного возраста, из которых 152 бесплодные пациентки, проходившие лечение методом ЭКО, составили основную группу, а 72 женщины аналогичной возрастной группы, планирующие беременность и наблюдавшиеся впоследствии по поводу спонтанно наступившей беременности в Центре планирования семьи и репродукции г. Самары, составили группу контроля. При этом **объектом исследования** являлись женщины обеих групп.

Предметом исследования послужили результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток обеих групп, полученные в результате догестационного обследования, а также в процессе проведения протоколов ЭКО.

Критериями включения в группы являлись: старший репродуктивный возраст (старше 35 лет), для основной группы – первая попытка проведения ЭКО, наличие показаний для реализации программы ЭКО (приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»), для контрольной группы – предполагаемые первые роды.

Критериями исключения из групп являлись: возраст до 35 лет, предыдущие неудачные попытки ЭКО, наличие противопоказаний для проведения ЭКО, СГЯ в анамнезе. Для контрольной группы критерием исключения также служило наличие хронических или гинекологических заболеваний в стадии обострения, которые могли повлиять на течение беременности или требовали медикаментозной коррекции.

Дизайн исследования предусматривал два этапа (рис. 1).

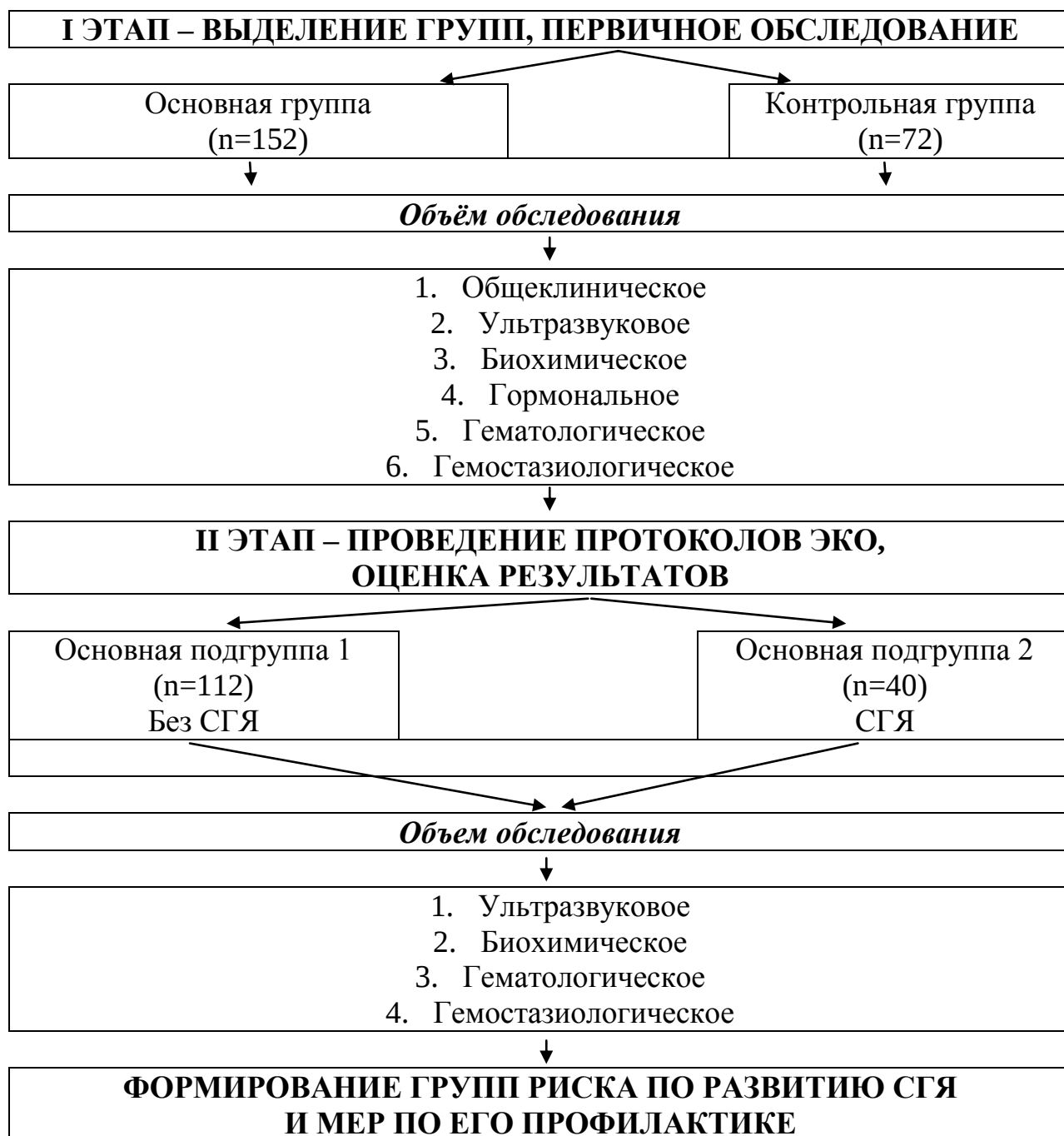


Рис. 1. Дизайн исследования

На первом этапе обследования женщин обеих групп нами проводилось определение их клинического состояния, оценивались показатели ультразвукового, биохимического, гормонального, гематологического и гемостазиологического профиля в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомога-

тельных репродуктивных технологий)» (зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013, № 27960).

Отбор женщин в группу ВРТ осуществлялся в соответствии с приказом № 107н от 30.08.2012 (ред. от 11.06.2015) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013, № 27010). Обследование включало:

- определение антител к бледной трепонеме в крови;
- определение антител класса М, G к вирусу иммунодефицита человека (далее – ВИЧ) 1, 2, к антигену вирусного гепатита В и С, определение антигенов вируса простого герпеса в крови;
- микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад;
- микробиологическое исследование на хламидии, микоплазму и уреаплазму;
- молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1, 2, на цитомегаловирус;
- общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза);
- общий анализ мочи;
- определение антител класса М, G к вирусу краснухи в крови;
- микроскопическое исследование влагалищных мазков;
- цитологическое исследование шейки матки;
- обследование женщины на наличие урогенитальных инфекций;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- флюорография легких (для женщин, не проходивших это исследование более 12 месяцев);

- регистрация электрокардиограммы;
- прием (осмотр, консультация) врача-терапевта;
- маммография;
- оценка эндокринного и овуляторного статуса (определение уровня пролактина, гонадотропинов и стероидных гормонов в крови, ультразвуковое трансвагинальное исследование матки и придатков);
- оценка проходимости маточных труб и состояния органов малого таза (путем лапароскопии, или гистеросальпингографии, или контрастной эхогистеросальпингоскопии);
- оценка состояния эндометрия (ультразвуковое трансвагинальное исследование матки (эндометрия), гистероскопия, биопсия тканей матки (эндометрия)).

На втором этапе женщины основной группы разделялись на 2 подгруппы в зависимости от наличия СГЯ, и далее проводилась сравнительная оценка ультразвуковых, биохимических и гематологических параметров, на основании которых рассчитывались индивидуальные показатели риска развития СГЯ, а также определялись меры их профилактики. Учитывая поставленные задачи исследования, наиболее информативными в плане прогнозирования развития СГЯ в результате проведения ЭКО мы считали ультразвуковые, биохимические и гематологические показатели.

2.1. Медико-социальная характеристика женщин основной и контрольной группы

Средний возраст женщин в группах составил $37,4 \pm 0,4$ и $36,2 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$). Возрастной состав женщин сравниваемых групп представлен в табл. 1.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что большинство женщин в обеих группах находилось в возрасте от 35 до 40 лет – 118 ($77,6 \pm 3,4\%$) и 60 ($83,3 \pm 4,4\%$) соответственно ($p > 0,05$).

Распределение женщин сравниваемых групп по возрасту

(% к общему числу обследованных в каждой группе)

Возраст в годах	Основная группа (n=152)		Контрольная группа (n=72)		p ₁₋₂
	n	M±m	n	M±m	
35-40 лет	118	77,6±3,4	60	83,3±4,4	>0,05
41-45 лет	34	22,3±3,4	12	16,7±4,4	>0,05
Итого	152	100	72	100	>0,05

По данным литературы, в этой возрастной когорте отмечаются высокая частота сопутствующей гинекологической патологии, нарушения овуляции, которые обуславливают изменения гомеостаза и могут препятствовать наступлению и вынашиванию беременности (Симоновская Х.Ю. и соавт., 2014).

Что касается социальной структуры групп, то образовательный ценз женщин был достаточно высок: так, высшее образование имели 106 пациенток (47,3%), из них 67 (44,1±4,0%) в основной и 39 (54,1±5,9%) в контрольной группе (p>0,05).

118 (52,6%) женщин имели среднее специальное образование, из них 85 (55,9±4,0%) в основной и 33 (45,8±5,9%) в контрольной группе (p>0,05).

Исследование социального статуса свидетельствовало о том, что большинство пациенток были служащими: 138 (90,7±2,4%) в основной группе, 63 (87,5±3,9%) в группе сравнения. Некоторые являлись домашними хозяйками – 14 (9,2±2,4%) и 9 (12,5±3,9%) соответственно (p>0,05).

Все женщины состояли в браке. Таким образом, по социально-возрастным параметрам достоверных различий в группах нами не выявлено, и по этим показателям группы можно считать сопоставимыми.

Что касается состояния здоровья обследуемых, сведения о перенесенных соматических заболеваниях представлены в табл. 2.

Соматические заболевания в анамнезе пациенток сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в группах)

МКБ-Х	Нозологическая форма	Основная группа (n=152)		Контрольная группа (n=72)		P ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
I10-I15	Гипертензивная болезнь	6	3,9±1,6	2	2,8±1,9	<0,05
I83.9	Другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь н/к)	75	49,3±4,1	22	30,6±5,5	<0,05
I35.0	Хронический тонзиллит	12	7,9±2,2	2	2,8±1,9	>0,05
K20-31, K50-52	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (преимущественно печени и желчевыводящих путей)	29	19,1±3,2	4	5,6±2,7	<0,01
J30-J99	Хронические заболевания органов дыхания	3	1,8±1,1	1	1,4±1,4	<0,05
E00-E07	Болезни щитовидной железы	17	11,1±2,6	6	8,3±3,2	<0,05
E65-68	Ожирение	58	38,1±3,9	15	20,8±4,8	<0,05
D50-53	Анемия	18	11,8±2,6	2	2,8±1,9	<0,05
N00-N99	Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей	10	6,6±2,0	5	6,9±3,0	>0,05
R53	Астеноневротический синдром	8	5,2±1,8	1	1,4±1,4	>0,05
K02-K05	Заболевания зубов и полости рта	22	14,5±2,9	13	18,1±4,6	>0,05
Всего имели заболевания		116	76,3±3,5	35	48,6±5,9	<0,01
Не имели заболеваний		36	23,6±3,5	37	51,4±5,9	<0,001

Из данных анамнеза, представленных в таблице 2, видно, что наиболее часто женщины в основной группе страдали варикозной болезнью, которая отмечена у 75 пациенток (49,3±4,1%), и ожирением – у 58 пациенток (38,1±3,9%), в контрольной группе эти показатели были достоверно ниже – 22 (30,6±5,5%) и

15 ($20,8 \pm 4,8\%$) соответственно ($p < 0,05$). Что касается общего числа перенесённых заболеваний, то в основной группе хронические соматические заболевания имели 116 ($76,3 \pm 3,5\%$) женщин, в контрольной группе – 35 ($48,6 \pm 5,9\%$) ($p < 0,01$).

Достаточно часто женщины указывали на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – 29 ($19,1 \pm 3,2\%$) женщин в основной группе и достоверно меньше – 4 ($5,6 \pm 2,7\%$) – в контрольной группе ($p < 0,01$), а также заболевания полости рта и зубов – 22 ($14,5 \pm 2,9\%$) и 14 ($18,1 \pm 4,6\%$) ($p > 0,05$) соответственно. Каждая десятая женщина основной группы указывала на заболевания щитовидной железы – 17 ($11,1 \pm 2,6\%$), анемию – 18 ($11,8 \pm 2,6\%$), в контрольной группе таких женщин было 6 ($8,3 \pm 3,2\%$) и 2 ($2,8 \pm 1,9\%$) соответственно ($p > 0,05$) (рис. 2).

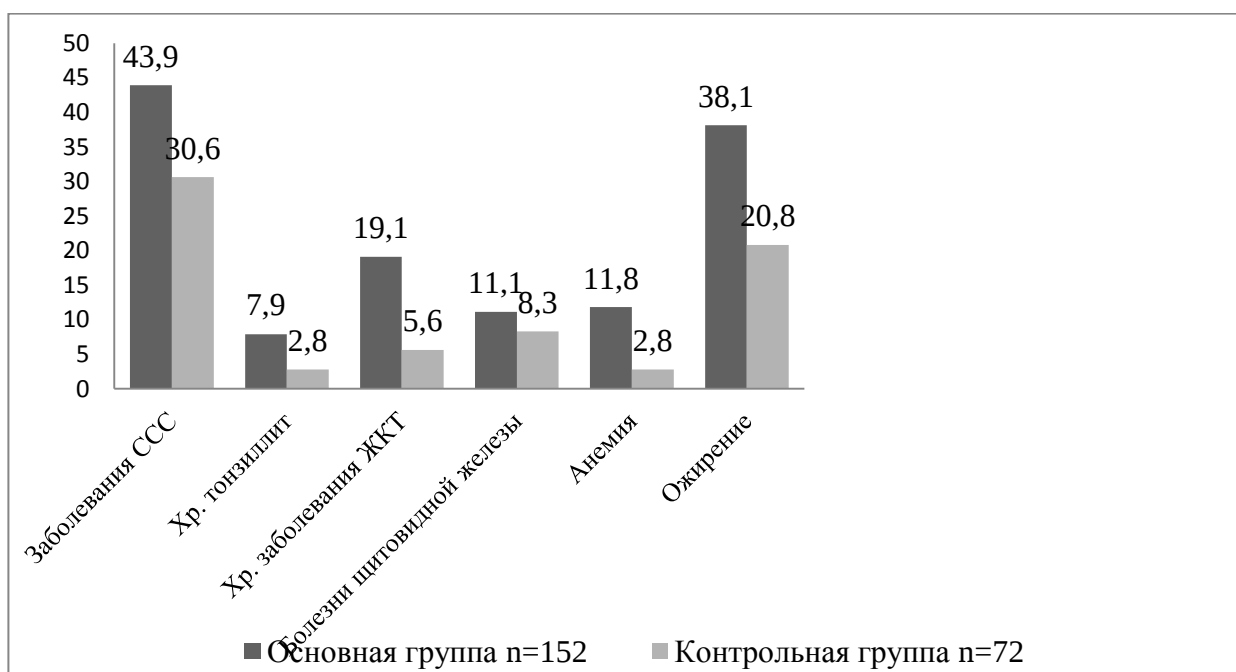


Рис. 2. Структура соматической патологии женщин сравниваемых групп

Поскольку в развитии СГЯ определённую роль играли перенесённые соматические заболевания, мы ретроспективно проанализировали состояние здоровья женщин, у которых в дальнейшем развился СГЯ в протоколах ЭКО, и сопоставили их данные с показателями группы контроля (табл. 3).

**Соматические заболевания в анамнезе пациенток с СГЯ
и пациенток группы контроля**
(% к общему числу женщин в группах)

МКБ-Х	Нозологическая форма	Группа с СГЯ (n=40)		Контрольная группа (n=72)		P ₁₋₂
		N	M±m	n	M±m	
I10-I15	Гипертензивная болезнь	2	5,0±3,5	2	2,8±1,9	>0,05
I83.9	Другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь н/к)	20	±	22	30,6±5,5	<0,05
I35.0	Хронический тонзиллит	3	7,5±4,2	2	2,8±1,9	>0,05
K20-31, K50-52	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (преимущественно печени и желчевыводящих путей)	8	20,0±6,4	4	5,6±2,7	<0,05
J30-J99	Хронические заболевания органов дыхания	-	-	1	1,4±1,4	-
E00-E07	Болезни щитовидной железы	4	10,0±4,8	6	8,3±3,2	>0,05
E65-68	Ожирение	15	37,5±7,7	15	20,8±4,8	>0,05
D50-53	Анемия	5	12,5±5,3	2	2,8±1,9	>0,05
N00-N99	Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей	2	5,0±3,5	5	6,9±3,0	>0,05
R53	Астеноневротический синдром	2	5,0±3,5	1	1,4±1,4	>0,05
K02-K05	Заболевания зубов и полости рта	6	15,0±5,7	13	18,1±4,6	>0,05
Всего имели заболевания		30	75,0±6,9	35	48,6±5,9	<0,01
Не имели заболеваний		10	25,0±6,9	37	51,4±5,9	<0,001

Как видно из данных, представленных в таблице 3, общие тенденции в распределении заболеваний в обеих подгруппах женщин идентичны. Достоверные различия были получены по таким нозологиям, как хронические заболевания ЖКТ (в частности, печени и желчевыводящих путей), заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе варикозная болезнь). У женщин с СГЯ также чаще регистрировалась соматическая патология – всего имели заболевания $75,0 \pm 6,9\%$ пациенток против $48,6 \pm 5,9\%$ в контрольной группе ($p < 0,01$).

Таким образом, специфическая структура перенесенной соматической патологии, значительная часть нозологических форм которой носила хронический характер, характеризовала определенным образом и репродуктивное здоровье пациенток. Это особенно относится к таким формам, как ожирение, патология щитовидной железы или патология желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем особого внимания заслуживала перенесенная гинекологическая патология, которая послужила основной причиной нарушения фертильности и определила показания к применению ВРТ (табл. 4).

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний, обусловивших infertility женщин в основной группе, позволил разделить их на несколько подгрупп. Большинство женщин страдало воспалительными заболеваниями матки и придатков. Так, в основной группе пациенток с хроническим сальпингитом и оофоритом было 94 ($61,8 \pm 4,0\%$), с воспалительными заболеваниями матки – 22 ($14,5 \pm 2,9\%$), в то время как в контрольной группе таких женщин 5 ($14,5 \pm 2,9\%$) и 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) ($p < 0,001$). На перитонеальный спаечный процесс как следствие перенесенного воспаления и хирургических вмешательств на органах малого таза указали 79 ($52,0 \pm 4,0\%$) пациенток основной группы и только 5 ($6,4 \pm 3,0\%$) группы контроля. Перенесенные половые инфекции, которые также могли служить причиной развития хронических воспалительных заболеваний, отметили 59 ($38,8 \pm 3,9\%$) женщин основной группы и только 12 ($16,7 \pm 4,4\%$) контрольной ($p < 0,001$).

Гинекологические заболевания в анамнезе пациенток сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в группах)

МКБ-X	Нозологическая форма	Основная группа (n=152)		Контрольная группа (n=72)		P ₁₋₂
		N	M±m	n	M±m	
D 25	Миома матки	9	5,9±1,9	3	4,1±2,4	>0,05
N73.6	Тазовые перитонеальные спайки у женщин	79	52,0±4,0	5	6,4±3,0	<0,001
N83.1	Киста желтого тела	11	7,2±2,1	1	1,4±1,4	<0,05
A 6.0; A 59; A 3.0; A 63.8	Половые инфекции	59	38,8±3,9	12	16,7±4,4	<0,01
E 28	Дисфункция яичников	62	40,8±4,0	3	4,2±2,4	<0,001
N80	Эндометриоз	38	25,0±3,5	2	2,8±2,0	<0,001
N83.0	Фолликулярная киста яичника	18	11,8±2,6	1	1,4±1,4	<0,01
N86	Эрозия и эктропион шейки матки	93	61,1±4,0	18	25,0±5,1	<0,001
N70	Сальпингит и оофорит	94	61,8±4,0	5	6,9±3,0	<0,001
N71	Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки	22	14,5±2,9	1	1,4±1,4	<0,001
E25	Адреногенитальные расстройства	7	4,6±1,7	-	-	-
N86	Полипы половых органов	8	5,2±1,8	-	-	-
N85	Гиперплазия эндометрия	4	2,6±1,3	-	-	-
N83	Невоспалительные поражения яичника, маточной трубы и широкой связки матки (апоплексия яичника)	3	2,0±1,1	-	-	-
E22.1	Гиперпролактинемия	9	5,9±1,9	-	-	-
E89.4	Нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур	2	1,3±0,9	-	-	-
Всего заболеваний на 1 женщину в группе (M±m)		518	3,4±0,2	46	0,6±0,1	<0,001

Следующая подгруппа гинекологических заболеваний – эндокринные нарушения. На дисфункцию яичников, сопровождающуюся гипер- или гипострогенемией, указали 62 ($40,8 \pm 4,0\%$) женщины основной группы и 3 ($4,2 \pm 2,4\%$) контрольной группы ($p < 0,001$). Такие состояния, как адреногенитальные расстройства, отметили 7 ($4,6 \pm 1,7\%$) пациенток, гиперпролактинемия – 9 ($5,9 \pm 1,9\%$), апоплексия яичника – 3 ($2,0 \pm 1,1\%$) и ятрогенные нарушения функции яичников – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$) пациентки основной группы. В группе контроля женщин с такой патологией не было.

В отдельную подгруппу можно выделить женщин, имеющих в анамнезе опухоли органов репродуктивной системы. В частности, на эндометриоз указала четверть пациенток основной группы – 38 ($25,0 \pm 3,5\%$) – и только 2 ($2,8 \pm 2,0\%$) женщины группы сравнения. Полипы половых органов и гиперплазия эндометрия регистрировались только в основной группе – у 8 ($5,2 \pm 1,8\%$) и 4 ($2,6 \pm 1,3\%$) женщин соответственно. Функциональные кисты яичников: фолликулярная киста имела в анамнезе у 18 ($11,8 \pm 2,6\%$) женщин основной группы и только у 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) женщины контрольной группы ($p < 0,01$), киста «желтого тела» – у 11 ($7,2 \pm 2,1\%$) пациенток основной группы и также у 1 пациентки ($1,4 \pm 1,4\%$) группы контроля ($p < 0,05$). Что касается миомы матки, то клинически значимая миома матки была в анамнезе у 9 ($5,9 \pm 1,9\%$) пациенток основной группы и у 3 ($4,1 \pm 2,4\%$) группы контроля ($p > 0,05$).

Из остальных анамнестических указаний на заболевания можно отметить достаточно часто встречающуюся невоспалительную патологию шейки матки (эрозия и эктропион шейки матки): в основной группе женщин с такой патологией было 93 ($61,1 \pm 4,0\%$), в группе контроля – 18 ($25,0 \pm 5,1\%$) ($p < 0,001$) (рис. 3).

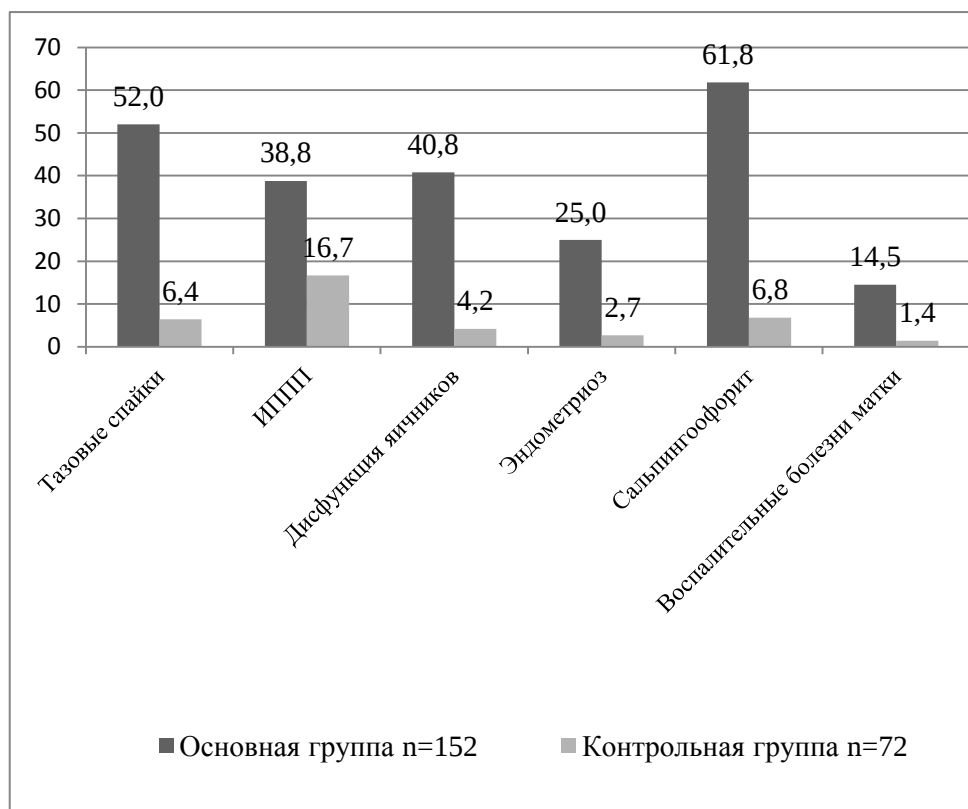


Рис. 3. Структура гинекологической патологии женщин сравниваемых групп

Нарушения менструальной функции мы выделили отдельно, поскольку характер менструального цикла отражает функцию репродуктивной системы в целом (табл. 5).

Таблица 5

Нарушения менструальной функции в анамнезе пациенток сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в группах)

МКБ-Х	Нозологическая форма	Основная группа (n=152)		Контрольная группа (n=72)		P ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
N92	Обильные, частые и нерегулярные менструации	29	19,1±3,2	1	1,4±1,4	<0,001
N93	Кровотечение маточное дисфункциональное	22	14,5±2,8	2	2,8±2,0	<0,001
N94	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом (дисменорея)	89	58,6±4,0	5	7,0±3,0	<0,001
Всего имели НМЦ		140	92,1±2,2	8	11,1±3,7	<0,001
Не имели НМЦ		12	7,8±2,1	64	88,9±3,7	<0,001

Отметим, что наиболее часто женщины в обеих группах отмечали дисменорею – в основной группе таких пациенток было 89 ($58,6 \pm 4,0\%$), в группе контроля – 5 ($7,0 \pm 3,0\%$) ($p < 0,001$). Обильные, частые и нерегулярные менструации наблюдались у 29 ($19,1 \pm 3,2\%$) женщин в основной и у 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) в группе контроля ($p < 0,001$). На дисфункциональные маточные кровотечения указали 22 ($14,5 \pm 2,8\%$) и 2 ($2,8 \pm 2,0\%$) пациентки соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4).

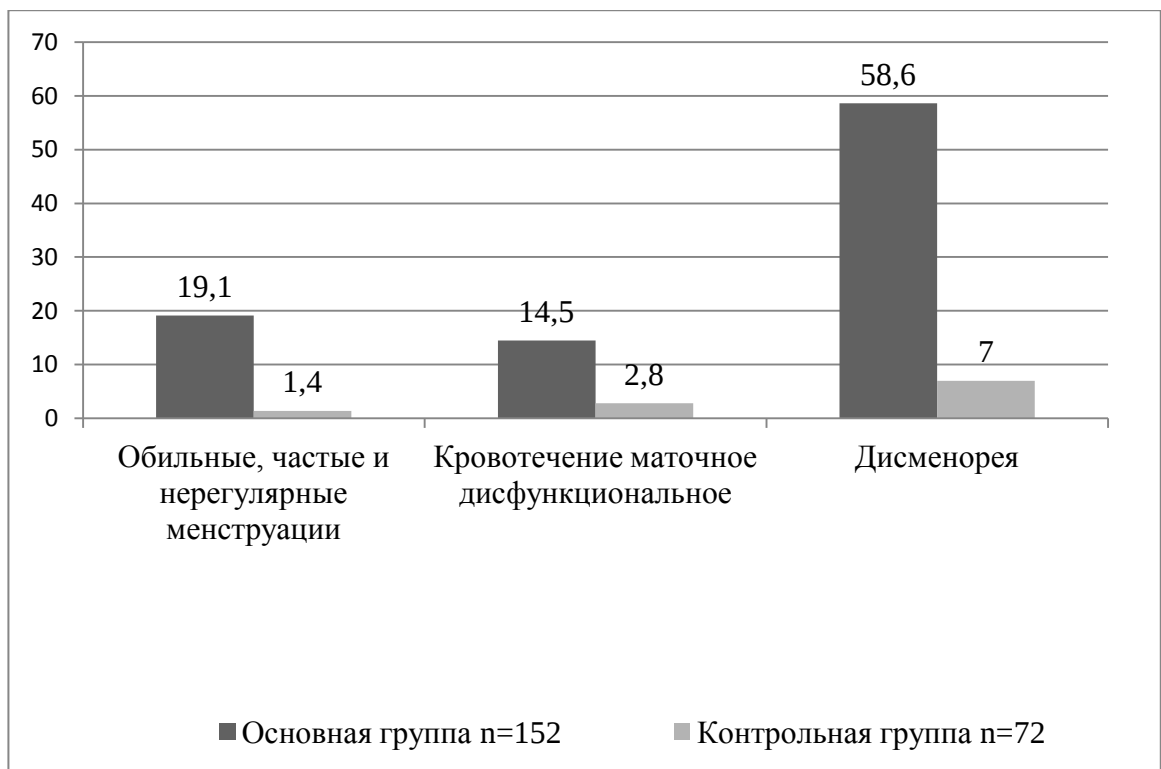


Рис. 4. Нарушения менструального цикла у женщин сравниваемых групп

Что касается характера менструальной функции, следует отметить, что у женщин обеих групп возраст менархе в большинстве случаев соответствовал среднероссийским показателям и составил в основной группе $13,8 \pm 0,2$ года, а в контрольной – $14,2 \pm 0,2$ года (табл. 6).

Таблица 6

Время наступления менархе у женщин сравниваемых групп

(% к общему числу женщин в каждой группе)

Группы обследования	Возраст менархе (в годах)			
	До 12 лет	От 12 до 14	От 15 до 17	С 18 и более
Основная группа (n=152)	14 9,2±2,4	105 69,1±3,8	21 13,8±2,8	12 7,9±2,2
Контрольная группа (n=72)	6 8,3±3,2	54 75,0±5,1	11 15,3±4,3	1 1,4±1,4
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание: Р – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Различия в группах были выявлены только по одному параметру: позднее менархе регистрировалось у 12 (7,9±2,2%) женщин, планирующих ЭКО, что достоверно больше, чем в группе контроля, в которой была только 1 такая женщина (1,4±1,4%), (p<0,05).

Показатели, касающиеся длительности и особенностей десквамационной фазы менструального цикла, представлены в табл. 7.

Таблица 7

Длительность и характер десквамационной фазы менструального цикла**у женщин сравниваемых групп**

(% к числу женщин в каждой группе)

Длительность фазы (в днях)	Характер менструаций	Основная группа (n=152)		Контрольная группа (n=72)		p ₁₋₂
		n	M±m	n	M±m	
До 3 дней	Скудные	2	1,3±0,9	3	4,2±2,4	>0,05
-	Умеренные	6	3,9±1,6	4	5,6±2,7	>0,05
-	Обильные	9	5,9±1,9	2	2,8±2,0	>0,05
4-5 дней	Скудные	2	1,3±0,9	2	2,8±2,0	>0,05
-	Умеренные	29	19,7±3,2	38	52,8±5,9	<0,001
-	Обильные	31	20,4±3,3	3	4,2±2,4	<0,05
Более 6 дней	Скудные	5	3,3±1,5	2	2,8±1,9	>0,05
-	Умеренные	36	23,6±3,5	13	18,1±4,6	>0,05
-	Обильные	32	21,1±3,3	5	6,9±3,0	<0,01
Итого:		152	100%	72	100%	

Примечание: Р₁₋₂ – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что у женщин основной группы достоверно чаще определялись обильные менструации продолжительностью более 4 дней. Таких женщин в основной группе было 63 ($41,4 \pm 4,0\%$), в то время как в контрольной только 8 ($11,1 \pm 3,7\%$) ($p < 0,001$). В группе контроля достоверно больше женщин с умеренными менструациями продолжительностью 4-5 дней – 38 ($52,8 \pm 5,9\%$), в основной группе таких женщин было всего 29 ($19,7 \pm 3,2\%$). По остальным параметрам, характеризующим десквамационную фазу менструального цикла, достоверных различий в группах не выявлено.

Что касается длительности менструального цикла, которая также имеет значение для определения сроков и выбора методов стимуляции суперовуляции, то нами отмечены существенные различия у женщин сравниваемых групп (табл. 8).

Таблица 8

Продолжительность менструального цикла у женщин сравниваемых групп
(% к числу женщин в каждой группе)

Группы женщин	Длительность цикла в днях		
	21-24 дня	25-30 дней	31-35 дней
Основная группа (n=152)	6 $3,9 \pm 1,6$	107 $70,4 \pm 3,7$	39 $25,6 \pm 3,6$
Контрольная группа (n=72)	2 $2,8 \pm 1,9$	66 $91,7 \pm 3,2$	4 $5,6 \pm 2,7$
p ₁₋₂	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Данные, представленные в таблице 8, свидетельствуют о том, что у каждой четвертой женщины основной группы (39 – $25,6 \pm 3,6\%$) продолжительность цикла составляла более 31 дня, в то время как в контрольной группе женщин с такой продолжительностью цикла было только 4 ($5,6 \pm 2,7\%$). У подавляющего большинства женщин в обеих группах цикл характеризовался как нормопонирующий – его длительность от 25 до 30 дней. В основной группе женщин с

нормопонирующим циклом было 107 ($70,4 \pm 3,7\%$), в контрольной – 66 ($91,7 \pm 3,2\%$), ($p < 0,001$).

Далее мы проанализировали число и исходы предыдущих беременностей у женщин в обеих группах (табл. 9).

Таблица 9

Число и исходы беременностей в анамнезе у женщин сравниваемых групп
(% к числу женщин в каждой группе)

Группы женщин	Число родов	Число мед. аборт	Числ ранних выкидышей	Число поздних выкидышей	Число беременностей
МКБ	0.80	0.04.1	0.03.1	0.03.4	Z.32.1
Основная группа (n=152)	6 $0,03 \pm 0,01$	12 $0,08 \pm 0,01$	8 $0,05 \pm 0,01$	1 $0,006 \pm 0,001$	29 $0,2 \pm 0,01$
Контрольная группа (n=72)	-	187 $\pm$	3 $0,04 \pm 0,01$	-	190 $2,6 \pm 0,1$
P		$<0,001$	$>0,05$	-	$<0,001$

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как видно из представленных в таблице данных, среднее число беременностей, приходившихся на женщину основной группы, составило $0,2 \pm 0,01$, в то время как в группе контроля – $2,6 \pm 0,1$.

Отметим, что в основной группе первичное бесплодие было диагностировано у 123 ($80,9 \pm 3,2\%$) женщин, а вторичное – у 29 ($19,1 \pm 3,2\%$).

Таким образом, анализ основных показателей репродуктивного и соматического здоровья женщин выделенных групп свидетельствует, что у пациенток, планирующих ЭКО, имелся ряд хронических экстрагенитальных заболеваний, таких как ожирение, патология щитовидной железы, гипертония, заболевания желудочно-кишечного тракта (в частности, патология печени и желчевыводящих путей), которые не служили противопоказаниями к ЭКО, но в то же время могли определенным образом влиять на состояние репродуктивной системы и исходы экстракорпорального оплодотворения.

2.2. Методы оценки гормонального профиля

Исследование содержания эстрадиола проводилось у всех 224 женщин. У женщин основной группы определение содержания эстрадиола 17β (Э) осуществлялось на 2-3-й день цикла, на 4-й день стимуляции овуляции, при достижении доминантным фолликулом 15-17 мм, в день пункции яичника, в день переноса эмбриона, на 3-5-7-й день и 14-й день после переноса эмбриона. В контрольной группе определение уровня эстрадиола проводилось на 2-3-й день овуляторного нормального цикла и при достижении доминантным фолликулом размера 15-17 мм.

У пациенток в программе ЭКО на 14-й день после переноса эмбриона определялся уровень хорионического гонадотропина. У женщин контрольной группы определение уровня хорионического гонадотропина осуществлялось на 5-7-й день задержки менструации при наличии положительного теста на беременность.

Кроме того, в 8-й день менструального цикла (или на 4-й день стимуляции овуляции) определялся уровень ЛГ, а в 3-5-й день менструального цикла – MIS (антимюллеров гормон) как маркер овариального резерва.

Забор крови осуществлялся утром, натощак, из локтевой вены. Уровень гормона в крови определялся на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 (Awarenes, США). Для определения содержания гормона в сыворотке крови мы использовали: наборы реагентов бета-субъединица хорионического гонадотропина (ИммуноФА-бета-ХГч), субстрат – ТМБ 1220, ИФ 02-08 эстрадиол (ИммуноФА-эстрадиол), субстрат – ТМБ 2600, лютеинизирующий гормон ИФ 02-06 (ИммуноФА-ЛГ), антимюллеров гормон (АМН/MIS) (ЗАО «НВО Иммунотех»).

Кроме того, до начала протокола ЭКО, на 3-5 день менструального цикла нами проводилось определение концентрации витамина Д в сыворотке крови. Использовались наборы реагентов 25-ОН витамин D ИФА (25-ОН Vitamin D ELISA, Германия).

Статистические расчеты осуществлялись по средней величине от двух параллельных проб крови. В ходе работы произведено 904 определения эстрадиола, 224 определения хорионического гонадотропина, 224 определения MIS, 224 определения ЛГ и 224 определения витамина Д.

2.3. Методы определения биохимических, гематологических и гемостазиологических показателей

Гемостазиологические показатели определялись нами в коагулометре TS 4000 (HTI, США), для определения гематологических показателей использовался автоматический анализатор Abacus+ (Diatron, Австрия) со встроенным анализатором мочи. Для определения биохимических параметров использовался анализатор Stat Fax 1904 (Awarenes, США). Использовались стандартные, совместимые с оборудованием наборы реагентов для каждого показателя.

Забор крови осуществлялся утром, натощак из локтевой вены до начала проведения протокола ЭКО, затем при установлении факта беременности. У пациенток контрольной группы забор крови осуществлялся при взятии их под диспансерное наблюдение в связи с установленной беременностью. Всего было проведено 376 комплексных исследований крови.

2.4. Методы и эффективность проведения ультразвукового исследования фолликулярного резерва

Ультразвуковое исследование и фолликулометрию у женщин выделенных групп проводили на ультразвуковом сканере «Siemens Acuson Sequoia 512» (OB/Vascular) премиум-класса с четырьмя датчиками, из которых использовались 6C2 Transducer (6–2 MHz) и EC-10C5 Transducer (5–10 MHz).

Все сканеры были снабжены компьютерной приставкой, программа обеспечивала автоматический расчет результатов.

Всего проведено 1808 ультразвуковых исследований.

2.5. Статистическая обработка материала

Все результаты проведенных исследований были обработаны при помощи персонального компьютера Intel J1800I-C в среде Windows 7 с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц (Excel и Statistica 10 – русскоязычная версия). Статистическая обработка всех вариационных рядов предусматривала вычисление значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения ($\sigma = \text{Std. Dev.}$) и стандартной ошибки ($t = \text{Std. Error}$). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Фишера-Стьюдента. Кроме того, применялись тесты расхождения между двумя усреднениями (Реброва О.Ю., 2002).

Для выделения групп риска по развитию СГЯ среди женщин старшего репродуктивного возраста в программах ЭКО нами проводился расчет показателя относительного риска и границ его возможных колебаний – ОР (Ci). Этот показатель характеризует связь между воздействием и патологическим состоянием: чем больше величина относительного риска, тем важнее патогенетическая роль фактора в возникновении заболевания.

ОР мы определяли как отношение патогенетических факторов у пациенток, планирующих ЭКО, и женщин контрольной группы. Нами использовался четырехпольный SWOT-анализ (табл. 10).

Таблица 10

Факторы относительного риска возникновения СГЯ у пациенток выделенных групп

	Число женщин	
	Основная группа	Контрольная группа
Фактор +	A	B
Фактор -	C	D

$$OP = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}.$$

Для подтверждения неслучайности различий между произведениями ad и cb мы использовали метод, предложенный Haldane (1979), который заключается в расчёте логарифмов доверительных интервалов скорректированного риска, а затем переходе к нормальной шкале. Доверительные границы $/Ci/$ относительного риска определялись по формуле, предложенной Haldane (1979), (цит. по Ребровой О.Ю., 2002).

$$Ci = \log_e \cdot OP_k \pm 1,96 \cdot m, m = \sqrt{\frac{(a+b)(c+d)}{N(N-1)}},$$

где N – сумма всех наблюдений в основной и контрольной группах.

OP_k (относительный риск, скорректированный) вычислялся нами в программе Excel по формуле

$$OP_k = \frac{(a + 0,5)(d + 0,5)}{(b + 0,5)(c + 0,5)}.$$

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЖЕНЩИН С СГЯ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО

3.1. Показатели гормонального профиля в сопоставлении с результатами ультразвуковой фолликулометрии женщин в протоколах ЭКО

Гормональный профиль женщин, планирующих ЭКО, определялся по показателям содержания эстрадиола, ЛГ и MIS в сыворотке крови. При задержке менструации после переноса эмбрионов определяли уровень ХГЧ. Кроме того, нами проводилось исследование 25(ОН)D до проведения протокола.

Все указанные показатели сопоставляли с данными УЗ-исследования.

Полученные результаты мы оценивали в соответствии с референсными значениями лабораторий, в которых проводились исследования.

Так, показатели эстрадиола-17-β в норме находятся в пределах 119,0 – 642,0 пмоль/л, показатели ЛГ – 0,5 – 52 мМЕ/мл, MIS – 1,0 – 2,5 нг/мл (для женщин репродуктивного возраста).

Значения ХГЧ после переноса эмбриона отражены в таблице в приложении 2.

Нормальным показателем 25(ОН)D считалось его содержание в пределах 30-60 нг/мл, умеренный дефицит констатировался при 12-29 нг/мл и выраженный дефицит – при показателе < 12 нг/мл.

До начала стимуляции у всех женщин определялось содержание MIS, поскольку все пациентки находились в старшем репродуктивном возрасте и возникала необходимость оценить состояние овариального резерва, а также назначить адекватную схему проведения стимуляции (табл. 11).

Отметим, что критично низкие значения MIS (менее 0,3 нг/мл) не выявлены ни у одной из женщин, содержание гормона находилось в нормальных репродуктивных пределах у большинства женщин как в основной (86 – $56,6 \pm 4,0\%$), так и в контрольной группе (63 – $87,5 \pm 3,9\%$), при $p < 0,001$. Почти у четверти женщин основной группы отмечалось пониженное содержание гормона – 39 ($25,6 \pm 3,6\%$), в то время как в контрольной группе таких женщин было только 2 ($2,8 \pm 2,0\%$), $p < 0,001$. Что касается повышенного содержания MIS, то в основной группе оно наблюдалось у 27 пациенток ($17,7 \pm 3,1\%$), а в контрольной – у 7 ($9,7 \pm 3,5\%$), $p > 0,05$. Отметим, что повышенное содержание MIS регистрировалось в основной группе преимущественно у женщин с СПКЯ, а в контрольной – у пациенток с функциональными кистами в анамнезе.

Кроме того, полученные значения MIS полностью соответствовали определяемому по УЗИ фолликулярному резерву (ПАФ – подсчет антральных фолликулов) обследуемых женщин. У пациенток с содержанием MIS 0,3 – 1,0 нг/мл количество антральных фолликулов (КАФ) меньше 10; у тех женщин, у которых MIS находился в пределах 1,1 – 2,5 нг/мл, КАФ составляло 11 – 25; у женщин с MIS > 2,6 КАФ больше 26.

Таблица 11

**Среднее содержание MIS в сыворотке крови женщин до начала стимуляции
(среднее значение, %)**

Группы женщин	Содержание MIS (нг/мл)		
	0,3-1,0	1,1-2,5	>2,6
Основная группа (n=152)	39 $25,6 \pm 3,6$	86 $56,6 \pm 4,0$	27 $17,7 \pm 3,1$
Контрольная группа (n=72)	2 $2,8 \pm 2,0$	63 $87,5 \pm 3,9$	7 $9,7 \pm 3,5$
p ₁₋₂	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Что касается содержания эстрадиола, то его определение проводилось нами на 2-3 день менструального цикла, а также при достижении доминантным фолликулом 15-17 мм. Полученные данные сопоставлялись со значениями ПАФ. Показатели содержания эстрадиола в сыворотке крови представлены в табл. 12.

Таблица 12

Среднее содержание эстрадиола в сыворотке крови в сопоставлении с количеством антральных фолликулов у женщин основной группы до начала стимуляции
($M \pm m$, пмоль/л)

Группы женщин	Содержание эстрадиола-17-β		
	КАФ <10	КАФ 11-25	КАФ >26
Основная группа (n=152)	88,4±2,6	211,3±2,8	327,2±2,1
Контрольная группа (n=72)	93,2±3,1	265,4±4,1	341,3±3,2
p ₁₋₂	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

У женщин основной группы со сниженным резервом по числу антральных фолликулов (рис. 6) среднее содержание эстрадиола-17-β составило 88,4±2,6 пмоль/л, что практически не отличалось от данных контрольной группы в аналогичный день цикла – 93,2±3,1 пмоль/л (p>0,05). Что касается женщин с нормальным содержанием антральных фолликулов (рис. 7), то в основной группе у таких женщин уровень эстрадиола-17-β был достоверно ниже, чем в группе контроля, и составил 211,3±2,8 пмоль/л против 265,4±4,1 пмоль/л соответственно (p < 0,001). Те же тенденции отмечались и в отношении женщин с высоким фолликулярным резервом (рис. 8): в основной группе среднее содержание эстрадиола-17-β составляло 327,2±2,1 пмоль/л, в контрольной – 341,3±3,2 пмоль/л (p < 0,001) (рис. 5).

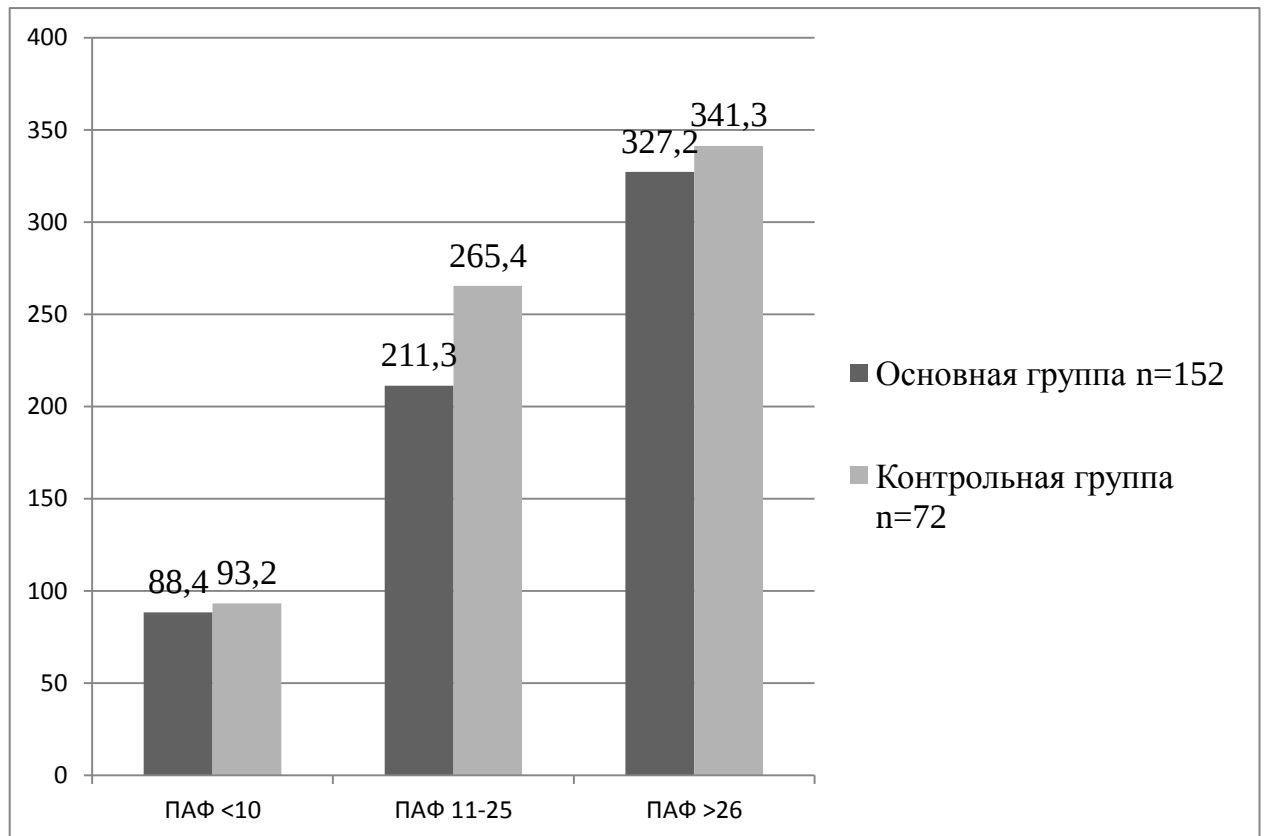


Рис. 5. Показатели содержания эстрадиола-17-β в сопоставлении с данными УЗ-фолликулометрии в сравниваемых группах (пмоль/л)

Сопоставляя уровень эстрадиола-17-β с уровнем MIS, мы выявили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = +0,71 \pm 0,11$ при $t_r = 6,45$) между этими показателями – чем выше индивидуальный уровень эстрадиола, тем выше MIS.

Примечание: r_{xy} – коэффициент линейной корреляции
 m_r – средняя ошибка коэффициента корреляции
 t_r – критерий достоверности

Кроме фолликулярного резерва при подготовке женщин к ЭКО мы также учитывали состояние эндометрия (рис. 9).

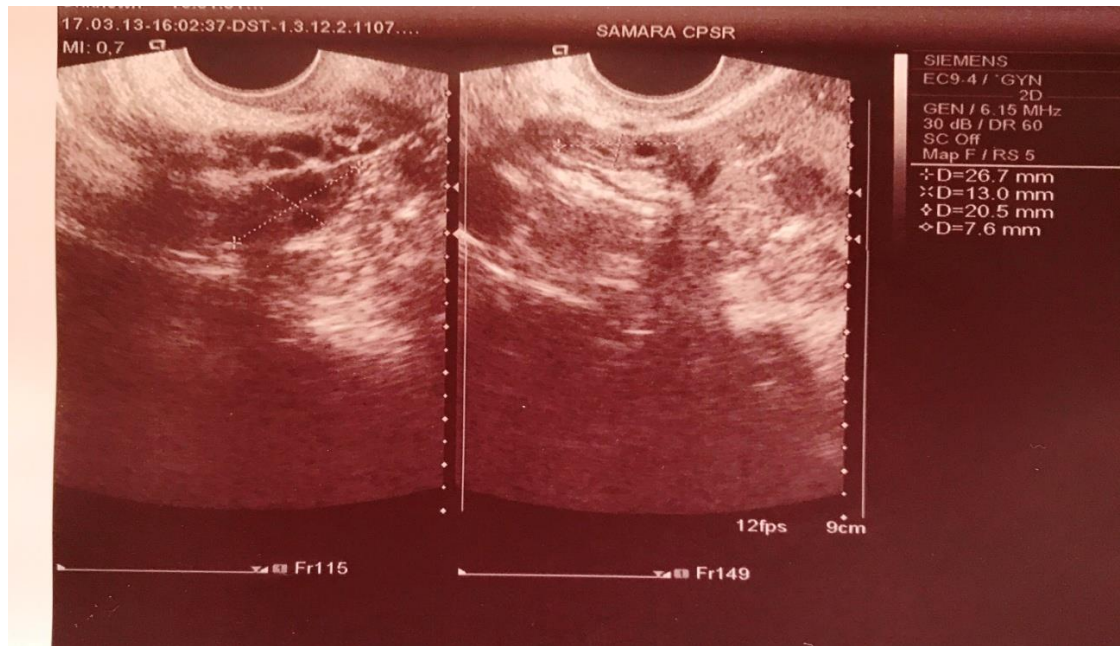


Рис. 6. УЗ-исследование больной А. (основная группа). Сниженное число антральных фолликулов. Собственное наблюдение

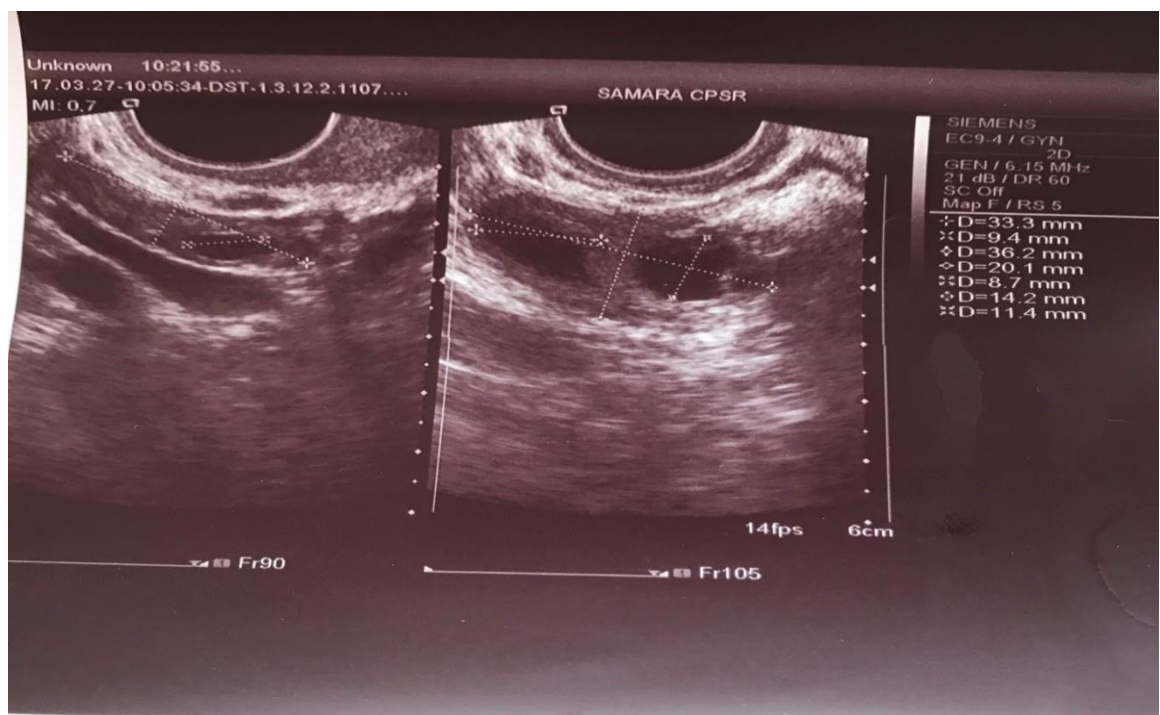


Рис. 7. УЗ-исследование больной С. (основная группа). Умеренное число антральных фолликулов. Собственное наблюдение

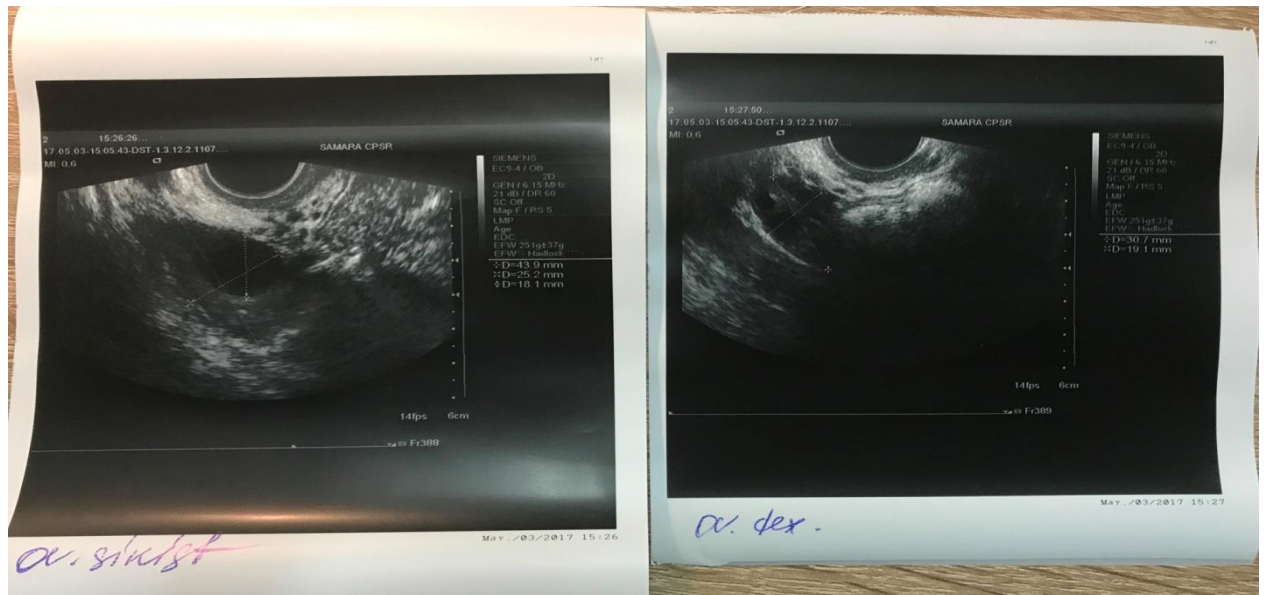


Рис. 8. УЗ-исследование больной Л. (основная группа). Высокий фолликулярный резерв с наличием доминантного фолликула.

Собственное наблюдение

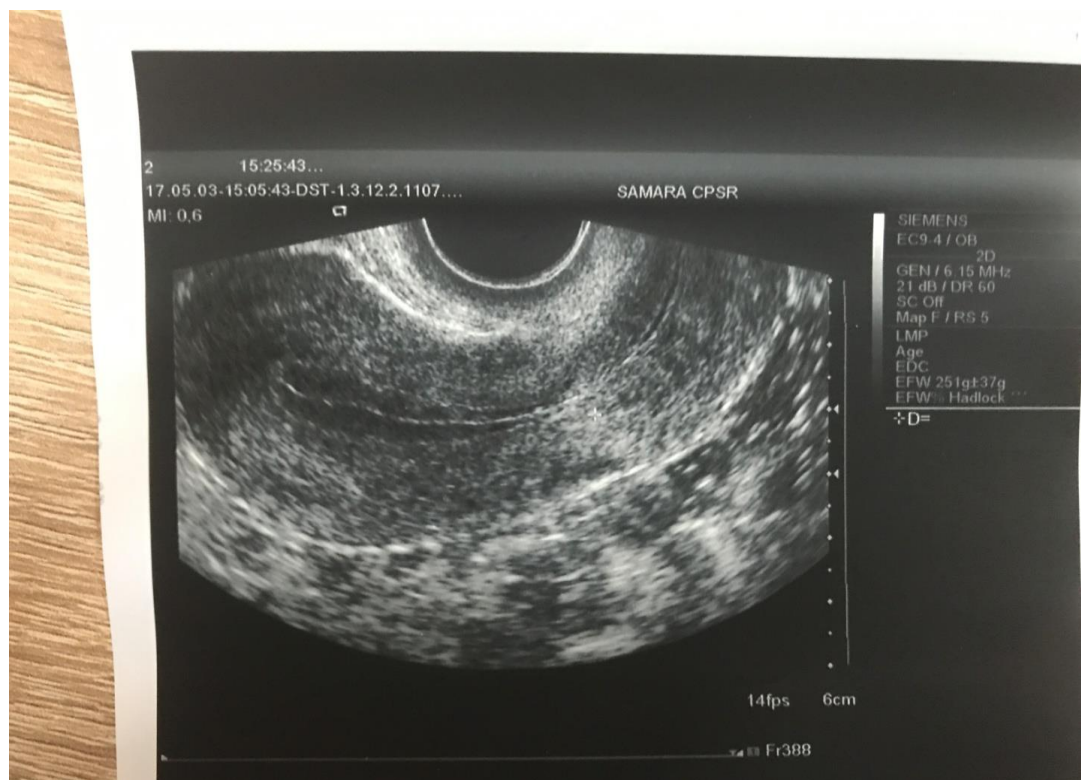


Рис. 9. УЗ-исследование больной Л. (основная группа). Эндометрий второй фазы менструального цикла. Собственное наблюдение

Поскольку в настоящее время ведется поиск новых маркеров фолликулярного резерва, который позволяет прогнозировать исходы протоколов экстракорпорального оплодотворения, а витамин Д предположительно относится к субстратам, способным улучшить результаты ЭКО, и влияет на содержание MIS, нами проведено определение содержания витамина Д в сыворотке крови женщин обеих групп. Отметим, что показатели содержания витамина Д также сопоставлялись с данными фолликулометрии (табл. 13).

Таблица 13

**Среднее содержание витамина Д в сыворотке крови женщин
сравниваемых групп ($M \pm m$, нг/мл)**

Группы женщин	Содержание 25(OH)D (нг/мл)		
	ПАФ <10	ПАФ 11-25	ПАФ >26
Основная группа (n=152)	5,2±0,3	22,6±0,4	28,4±0,3
Контрольная группа (n=72)	15,4±0,4	32,8±0,4	41,5±0,5
p ₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Согласно полученным результатам у всех женщин, лечившихся методом ЭКО, отмечался дефицит витамина Д, причем у женщин, чей фолликулярный резерв, по данным УЗИ, снижен, дефицит был критическим (5,2±0,3 нг/мл). У женщин с умеренным или высоким фолликулярным резервом наблюдался умеренный дефицит витамина Д (22,6±0,4 нг/мл и 28,4±0,3 нг/мл соответственно). Что касается контрольной группы, то у женщин с сохраненной фертильностью и низким фолликулярным резервом дефицит витамина Д был также умеренным, а при нормальном и высоком овуляторном резерве дефицита витамина Д не отмечалось (32,8±0,4 нмоль/мл и 41,5±0,5 нмоль/мл, соответственно). Содержание витамина Д у женщин основной группы (во всех подгруппах) было

достоверно ниже, чем у женщин группы контроля ($p < 0,001$). Гипервитаминоза в группах обследуемых пациенток не выявлено.

Далее нами сопоставлялись показатели содержания эстрадиола-17- β в сыворотке крови пациенток с различным содержанием витамина Д (рис. 10).



Рис. 10. Значения содержания эстрадиола-17- β (пмоль/л) у женщин обеих групп в сопоставлении с показателями 25(OH)D (нг/мл)

Отметим, что наименьшее значение содержания эстрадиола у женщин в группах – 76,4 пмоль/л, наибольшее – 621,5 пмоль/л.

Сопоставляя количество витамина Д с содержанием эстрадиола в сыворотке крови, мы установили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = +0,59 \pm 0,08$ при $t_r = 7,34$), которая не зависела от принадлежности женщины к основной или контрольной группе.

Примечание: r_{xy} – коэффициент линейной корреляции
 m_r – средняя ошибка коэффициента корреляции
 t_r – критерий достоверности

Таким образом, проведенное исследование позволяет обосновать назначение витамина Д в рамках подготовки женщин к гестации, независимо от планирования протокола ЭКО.

Далее для понимания механизмов развития СГЯ у женщин старшей репродуктивной группы в протоколах ЭКО нами сопоставлялись уровни эстрадиола, ЛГ и ХГЧ у пациенток в процессе стимуляции овуляции.

Отметим, что во всех программах ЭКО использовался так называемый длинный протокол стимуляции овуляции, который начинался с 21 дня предыдущего цикла с назначения декапептида (диферелина) в дозе 0,1 мг подкожно ежедневно. Затем через 14-20 дней назначались гонадотропины. При достижении фолликулами 15-17 мм в диаметре вводился триггер овуляции, через 36-44 ч проводился забор фолликулов. Фармакологический объем стимуляции овуляции подбирался индивидуально, в зависимости от овуляторного резерва, показателей MIS, анамнестических указаний на гинекологическую патологию.

В качестве триггера овуляции во всех случаях использовались препараты ХГЧ в стандартных дозировках. В зависимости от ответа на стимуляцию перенос эмбрионов (ПЭ) у части женщин (65 – 42,8%) осуществлялся не в стимулированном цикле, а в последующих циклах для предотвращения СГЯ в процессе развития гестации.

Всем женщинам в протоколе проводилась поддержка лютеиновой фазы цикла препаратами прогестерона[176].

Отметим, что беременность наступила у 59 женщин основной группы (38,8%). СГЯ в процессе стимуляции овуляции и последующей беременности развился у 40 пациенток (26,3%).

В легкой форме (тяжесть внизу живота, УЗ-признаки наличия жидкости в заднем своде влагалища, объем яичников менее 5 см³, повышение массы тела до 2 кг) СГЯ диагностирован у 27 (17,7%) пациенток, средняя степень тяжести (тошнота, рвота, повышение массы тела до 3 кг, видимые отеки, боли внизу живота, объем яичников 6-12 см³, диарея) отмечалась у 11 (7,2%) женщин, тяжелая степень СГЯ (диспептические расстройства, асцит, объем яичников бо-

лее 12 см³, лабораторные изменения гемостаза, биохимических показателей) – у 2 (1,3%) женщин. Кроме того, ранний СГЯ был определен у 14 пациенток, из которых у 7 наступила и прогрессировала беременность, поздний – у 24 женщин (беременность наступила у всех) (табл. 14).

Таблица 14

**Распределение женщин основной группы
по степени тяжести СГЯ (абс. число и % в каждой группе)**

Группы женщин	Клиническая степень тяжести СГЯ		
	Легкая n=27	Средняя n=11	Тяжелая n=2
Ранний СГЯ	25 92,5±5,1	2 18,2±12,2	-
Поздний СГЯ	2 7,4±5,1	9 81,1±12,2	2 100%
p ₁₋₂	<0,001	<0,01	-

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Среднетяжелые и тяжелые формы СГЯ развивались вместе с прогрессирующей беременностью (рис. 11).



Рис. 11. Распределение женщин с СГЯ по степени тяжести проявлений синдрома

Динамика содержания эстрадиола-17-β в процессе проведения протокола ЭКО отражена в табл. 15.

Таблица 15

**Среднее содержание эстрадиола-17-β в сыворотке крови женщин
выделенных групп ($M \pm m$)**

Группы женщин	Содержание эстрадиола-17-β (пмоль/л)					
	2-3 день цикла	4-й день стимуляции	УЗИ 15-17 мм фолликул	Пункция фолликулов	3-5-7 дни ПЭ	14 день ПЭ
Основная группа (n=152)	115,3±11,5	352,8±10,3	3562,7±118,2	3894,6±104,5	1732,1±98,7	524,4±18,2
Контрольная группа (n=72)	186,4±12,4	-	1020,6±126,3	-	-	980,6±68,4
p ₁₋₂	<0,001	-	<0,001	-	-	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

ХГЧ на 14-й день после ПЭ составлял в среднем 56,3±2,8 мМЕ/мл.

Отметим, что, поскольку именно ХГЧ считается пусковым механизмом в развитии СГЯ, его значения у женщин основной группы с развившимся СГЯ рассматривались нами в сопоставлении с показателями содержания эстрадиола и в зависимости от успешности проведенного протокола ЭКО.

Укажем, что на 2-3 день цикла у пациенток основной группы уровень эстрадиола-17-β (115,3±11,5 пмоль/л) был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы (186,4±12,4 пмоль/л) (p<0,001).

В дальнейшем, по мере проведения процедур протокола ЭКО, уровень эстрадиола у женщин в основной группе постепенно увеличивался пропорционально фолликулярному ответу на стимуляцию и в среднем составил 3562,7±118,2 пмоль/л, в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже – 1020,6±126,3 пмоль/л (p<0,001), что обусловлено количеством фоллику-

лов, достигших 15-17 мм в диаметре. Закономерно, что у женщин в естественном цикле число фолликулов, достигших зрелости, достоверно меньше.

К моменту пункции уровень эстрадиола в основной группе достиг $3894,6 \pm 104,5$ пмоль/л, что достоверно не отличалось от предыдущего показателя. На 3-5-7 день после ПЭ значение эстрадиола у женщин основной группы снизилось практически в 2 раза и составило $1732,1 \pm 98,7$ пмоль/л. Мы связали это снижение с отсутствием беременности у части женщин основной группы, а именно у 93 (61,2%) пациенток.

К 14 дню цикла ситуация изменилась на противоположную: у женщин контрольной группы наступила беременность и уровень эстрадиола сохранялся в пределах $980,6 \pm 68,4$ пмоль/л, в то время как у женщин основной группы за счет того, что у 93 (61,2%) пациенток попытка ПЭ была неудачной, уровень эстрадиола значительно снизился и в среднем составил $524,4 \pm 18,2$ пмоль/мл ($p < 0,001$).

Нами также проводилось исследование содержания ЛГ на 4 день от начала стимуляции и ХГЧ на 14 день от дня переноса эмбриона. Что касается ЛГ, то его уровень в основной группе составил $37,5 \pm 1,5$ мМЕ/мл. Результаты были сопоставлены с показателями женщин контрольной группы (табл. 16). Данные о среднем содержании ХГЧ у женщин основной группы были малоинформативны, поскольку у 93 (61,2%) из них беременность не наступила и никаких клинических проявлений СГЯ не отмечалось.

В соответствии с референсными значениями лаборатории уровень ХГЧ на раннем сроке беременности (или дне после ПЭ) должен находиться в пределах 29-170 мМЕ/мл. Полученные результаты, приведенные в таблице, не выходят за границы указанных лабораторных норм. Вместе с тем у женщин основной группы, у которых развился СГЯ, значения ХГЧ достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы. Так, у женщин с СГЯ легкой степени значение ХГЧ в среднем составило $91,2 \pm 1,8$ мМЕ/мл, в то время как в контрольной группе оно было $58,4 \pm 4,1$ мМЕ/мл ($p < 0,001$).

**Содержание ХГЧ у женщин на 14 день после ПЭ
(или через 1 неделю задержки менструации при положительном тесте
на беременность)**

Группы женщин	Уровень содержания ХГЧ (мМЕ/мл)		
	Легкая n=27	Средняя n=11	Тяжелая n=2
Ранний СГЯ (n=27)	25 98,5±3,1	2 112,2±1,2	-
Поздний СГЯ (n=13)	2 84,1±2,6	9 168,2±1,6	2 166,3±1,6
Среднее значение при СГЯ	27 91,2±1,8	11 153,6±1,4	2 166,3±1,6
Контрольная группа (n=72)	58,4±4,1	58,4±4,1	58,4±4,1
p ₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Что касается среднетяжелой формы, то тут среднее значение ХГЧ достигало 153,6±1,4 мМЕ/мл, а у пациенток с тяжелой формой синдрома оно еще выше – 166,3±1,6 мМЕ/мл. Отметим, что у пациенток, у которых отмечена среднетяжелая и тяжелая форма позднего СГЯ, уровень ХГЧ почти в 2 раза выше аналогичного показателя контрольной группы.

Уровень ХГЧ в сопоставлении с уровнем эстрадиола представлен на рис. 12.

Из рис. 12 видно, что у женщин с СГЯ (все женщины со средними и тяжелыми проявлениями синдрома) при наступлении беременности определяющее значение имеет уровень хорионического гонадотропина, в то время как концентрация эстрадиола не имеет достоверных отличий от аналогичного показателя пациенток контрольной группы. Что касается СГЯ легкой степени, то низкие значения эстрадиола у небеременных женщин компенсируются высокими значениями пациенток с наступившей гестацией и подтверждают предположение о том, что именно уровень ХГЧ играет ключевую роль в развитии СГЯ.

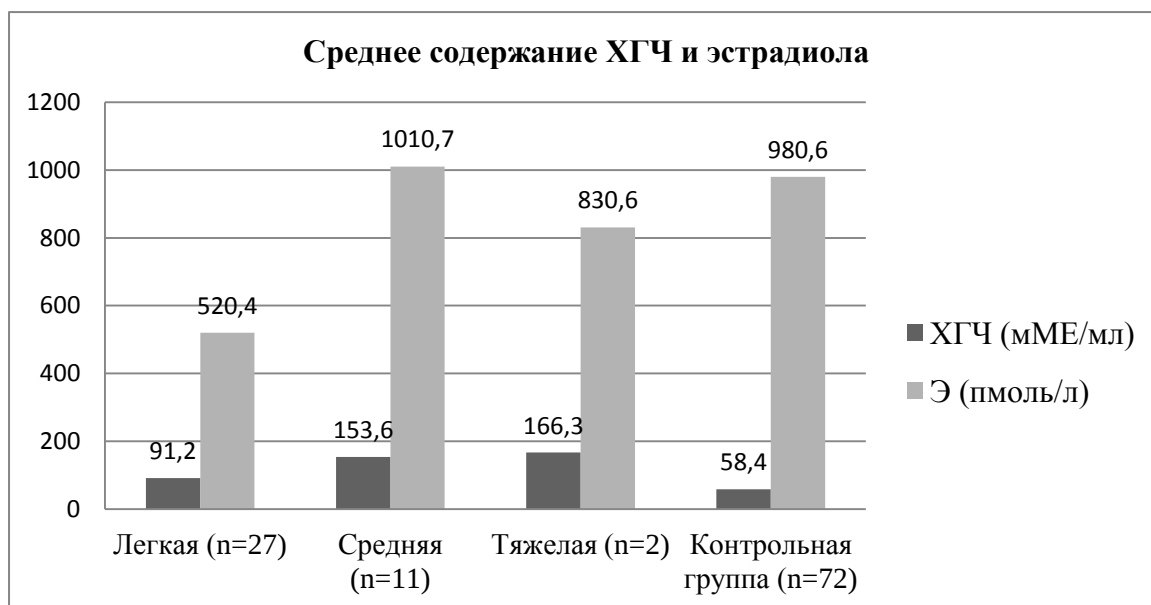


Рис. 12. Показатели содержания ХГЧ и эстрадиола в сыворотке крови у женщин с СГЯ в 14 день от момента ПЭ

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод: у женщин позднего репродуктивного возраста, несмотря на сниженные показатели овариального резерва, при проведении ЭКО возможен гиперактивный ответ, который проявляется в развитии СГЯ. При этом определяющее значение имеет изменение уровня ХГЧ, который повышается почти в 2 раза при прогрессировании беременности.

Далее нами была проведена оценка биохимических и гематологических показателей до проведения протокола ЭКО у женщин основной группы, о чем подробно говорится в следующей подглаве.

3.2. Исследование биохимических показателей крови до проведения протокола ЭКО у женщин в сравниваемых группах

Поскольку основным клиническим признаком СГЯ является накопление жидкости, богатой белком, в полостях, что связано с нарушением проницаемости капилляров и изменением содержания ангиотензина II [35, 49], до проведения у пациенток протокола ЭКО мы исследовали биохимические показатели, отражающие прежде всего работу их печени и почек.

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов обследования тех 40 женщин, у которых впоследствии развился СГЯ, так как именно они представляли интерес в плане дальнейшей разработки профилактических мероприятий. Подчеркнем, что результаты общего анализа крови и мочи у женщин обеих групп не показали существенных различий, все показатели находились в пределах нормы.

Что касается биохимического анализа крови, его результаты представлены в табл. 17.

Таблица 17

**Результаты биохимического анализа крови женщин с СГЯ
до проведения протокола ЭКО ($M \pm m$)**

Название показателя	Группы женщин		p_{1-2}
	Основная подгруппа 2 (n=40)	Контрольная группа (n=72)	
Общий белок (г/л)	65,7 $\pm$ 0,6	71,4 $\pm$ 1,2	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	92,2 $\pm$ 1,1	75,2 $\pm$ 0,5	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	3,3 $\pm$ 0,3	5,9 $\pm$ 0,2	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	4,2 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,3	>0,05
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,6 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,3	>0,05
АЛТ (Ед/л)	31,6 $\pm$ 0,4	17,2 $\pm$ 0,6	<0,001
АСТ (Ед/л)	32,9 $\pm$ 0,3	15,1 $\pm$ 0,4	<0,001
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,8 $\pm$ 0,2	12,3 $\pm$ 0,5	>0,05
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,1	>0,05
Билирубин не прямой	8,6 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,3	>0,05
α -амилаза (Ме/л)	96,1 $\pm$ 0,4	43,9 $\pm$ 1,6	<0,001
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	44,2 $\pm$ 1,9	62,9 $\pm$ 2,1	<0,001

Примечание:

p_{1-2} – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Несмотря на то, что все индивидуальные биохимические показатели у женщин обеих групп не выходили за пределы лабораторной нормы, при сравнении средних величин в группах обнаружилось достоверные различия. Так, средняя концентрация общего белка в группе пациенток с СГЯ составила $65,7 \pm 0,6$ г/л, в то время как в основной группе этот показатель составил $71,4 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). Подобное различие, на наш взгляд, становится понятным при сравнении анамнестических данных и показателей состояния здоровья женщин в группах в текущее время. Поскольку у большинства пациенток основной группы бесплодие было связано с нарушением процессов овуляции (относительная или абсолютная гиперэстрогения) или стало следствием хронического воспалительного процесса органов репродуктивной системы, относительная гипопроотеинемия вполне обоснованна. То же самое касается биохимических показателей, отражающих работу желудочно-кишечного тракта, в частности печени и поджелудочной железы. Так, у женщин с СГЯ были достоверно выше значения АЛТ ($31,6 \pm 0,4$ Ед/л), АСТ ($32,9 \pm 0,3$ Ед/л), α -амилазы ($96,1 \pm 0,4$ Ед/л) по сравнению с пациентками контрольной группы, у которых они составили $17,2 \pm 0,6$ Ед/л, $15,1 \pm 0,4$ Ед/л и $43,9 \pm 1,6$ Ед/л соответственно ($p < 0,001$). Что касается функции почек, то по содержанию креатинина также имелись достоверные различия: в группе женщин с СГЯ средний показатель составил $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, в то время как в контрольной группе $75,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Показатели содержания мочевины у пациенток обеих групп тоже достоверно отличались – $3,3 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,9 \pm 0,23$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживал показатель щелочной фосфатазы, которая является мембранным ферментом. В группе с СГЯ он составил $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а в контрольной группе – $62,9 \pm 2,1$ Ед/л ($p < 0,001$) (рис. 13). Умеренно низкое содержание щелочной фосфатазы может свидетельствовать о гипотиреозе и нарушениях кальциевого обмена в костной ткани, что в сочетании с дефицитом витамина Д характерно для женщин с СГЯ.

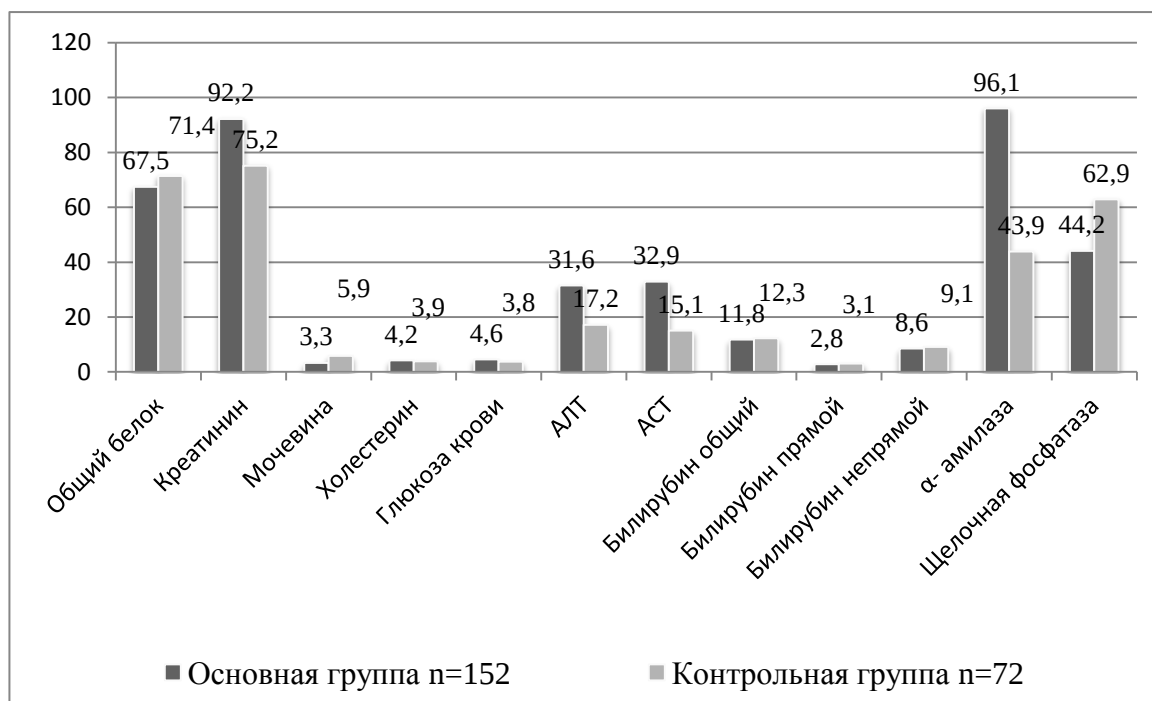


Рис. 13. Показатели биохимического анализа крови женщин сравниваемых групп до проведения протокола ЭКО

Далее нами были исследованы показатели гемостазиограммы. Это исследование также является обязательным при подготовке пациенток к ЭКО, его результаты в какой-то мере отражают адаптационные возможности женского организма, который подвергается гормональной нагрузке в процессе стимуляции гиперовуляции (табл. 18).

Таблица 18

Гемостазиограмма женщин с СГЯ до проведения протокола ЭКО (M±m)

Название показателя	Группы женщин		p ₁₋₂
	Основная подгруппа 2 (n=40)	Контрольная группа (n=72)	
Протромбиновый индекс	82,3±1,4	93,1±0,9	<0,001
Фибриноген	3,9±0,2	2,3±0,1	<0,001
Тромбиновое время	19,2±0,1	21,1±0,1	<0,001
АЧТВ	30,2±0,1	25,8±0,1	<0,001
МНО	1,1±0,1	0,9±0,2	>0,05

Примечание:

p₁₋₂ — показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Отметим, что у всех пациенток полученные результаты находились в рамках референсных значений. Вместе с тем показатели гемостазиограммы женщин с СГЯ также имели определенные отличия от аналогичных показателей женщин контрольной группы. Сопоставление указывало на ряд возможных адаптационных отклонений у пациенток с СГЯ: так, протромбиновый индекс у них до проведения протокола ЭКО был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы, – $82,3 \pm 1,4\%$ против $93,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$), а уровень фибриногена ($3,9 \pm 0,2$ г/л) и АЧТВ ($30,2 \pm 0,1$ с) превышал аналогичный уровень контрольной группы, где показатели составили $2,3 \pm 0,1$ г/л и $25,8 \pm 0,1$ с соответственно ($p < 0,001$).

В тоже время тромбиновое время, которое свидетельствует о скорости образования фибринового сгустка, у женщин с СГЯ было меньше, чем у пациенток контрольной группы, – $19,2 \pm 0,1$ с против $21,1 \pm 0,1$ с ($p < 0,001$) (рис. 14).

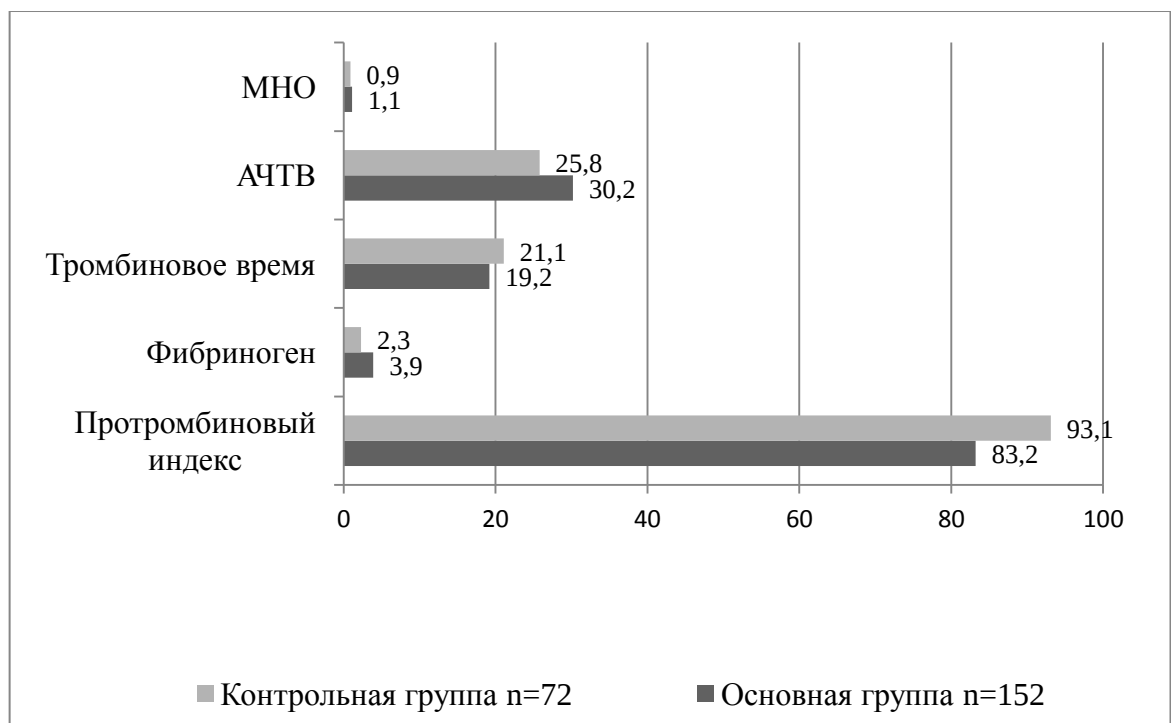


Рис. 14. Показатели свертывающей системы крови у женщин сравниваемых групп

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с СГЯ имелись косвенные признаки относительного дефицита факторов свертывания крови. Еще раз подчеркнем, что все полученные результаты не выходили за рамки нормальных лабораторных значений, но показатели в группах отличались.

На следующем этапе для понимания механизма развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста и разработки мер профилактики его тяжелых проявлений нами были проанализированы изменения биохимических и гемостазиологических показателей после проведения протокола ЭКО. Этому посвящена следующая глава настоящего исследования.

Глава 4

ПРОФИЛАКТИКА СГЯ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ПРОТОКОЛАХ ЭКО

4.1. Сравнение биохимических и гемостазиологических параметров у женщин основной группы в программе ЭКО

В процессе проведения ЭКО, как было указано в предыдущих разделах, СГЯ развился у 40 женщин, у 33 из которых наступила беременность.

При появлении клинических симптомов патологии нами было проведено обследование всех 40 пациенток и сравнение их биохимических и гемостазиологических показателей с данными, полученными до начала гиперстимуляции яичников.

Результаты биохимического анализа крови женщин с СГЯ разной степени тяжести представлены в табл. 19.

Полученные результаты свидетельствовали о выраженных биохимических нарушениях при развитии СГЯ, особенно значительных при его тяжелой клинической форме.

Наибольшие различия были получены по такому показателю, как общий белок. До стимуляции его среднее содержание составляло $65,7 \pm 0,6$ г/л, у женщин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось его достоверное снижение – до $52,3 \pm 1,3$ ($p < 0,001$).

Кроме того, отмечалось достоверное повышение уровня креатинина. Если до начала протокола он составлял $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, то у женщин со среднетяжелой формой СГЯ показатель повышался до $108,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, а у пациенток с тяжелой формой – до $118,3 \pm 1,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Из остальных биохимических показателей обращали на себя внимание значения АЛТ. До начала стимуляции суперовуляции он составлял в среднем $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, после стимуляции у женщин с СГЯ средней тяжести –

35,7±0,4 Ед/л, а у пациенток с тяжелой степенью – 41,2±1,2 Ед/л ($p<0,001$). Те же тенденции наблюдались и в отношении АСТ: до стимуляции 32,9±0,3 Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ – 42,3±1,4 Ед/л ($p<0,001$).

Таблица 19

Биохимические показатели периферической крови женщин с СГЯ

Название показателя	Пациентки с СГЯ (М±m)			
	До проведения ЭКО (n=40)	Легкая степень (n=27)	Средняя степень (n=11)	Тяжелая степень (n=2)
Общий белок (г/л)	65,7±0,6	65,2±1,2	63,1±0,9	52,3±1,3**
Креатинин (мкмоль/л)	92,2±1,1	95,4±0,9	108,2±1,3**	118,3±1,6**
Мочевина (ммоль/л)	3,3±0,3	3,5±0,2	3,7±0,4	3,4±0,3
Холестерин (ммоль/л)	4,2±0,5	4,6±0,4	5,1±0,3	4,8±0,3
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,6±0,3	4,4±0,4	4,8±0,3	4,2±0,1
АЛТ (Ед/л)	31,6±0,4	32,8±0,2	35,7±0,4**	41,2±1,2**
АСТ (Ед/л)	32,9±0,3	32,8±	34,1±0,8	42,3±1,4**
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,8±0,2	12,8±0,1	14,2±0,3	12,8±0,5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,8±0,2	3,2±0,2	3,7±0,4	3,3±0,3
Билирубин не прямой	8,6±0,3	8,5±0,4	9,5±0,3	9,4±0,2
α-амилаза (Ме/л)	96,1±0,4	95,8±0,5	98,6±0,3**	105,2±0,3**
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	44,2±1,9	42,1±0,8	40,2±1,2	36,1±0,6**

Примечание:

* – $p<0,05$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

** – $p<0,01$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

*** – $p<0,001$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

Отмечалось и достоверное повышение уровня α -амилазы: до начала протокола содержание фермента составляло $96,1 \pm 0,4$ Ме/л, у женщин со среднетяжелой степенью СГЯ уже $98,6 \pm 0,5$ Ме/л, а с тяжелой формой – $105,2 \pm 0,3$ Ме/л ($p < 0,001$). Что касается уровня щелочной фосфатазы, то его достоверные изменения наблюдались лишь у женщин с тяжелой формой СГЯ: до начала протокола уровень щелочной фосфатазы в крови пациенток составлял $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а у женщин с тяжелым СГЯ – только $36,1 \pm 0,6$ Ед/л ($p < 0,001$) (рис. 15).

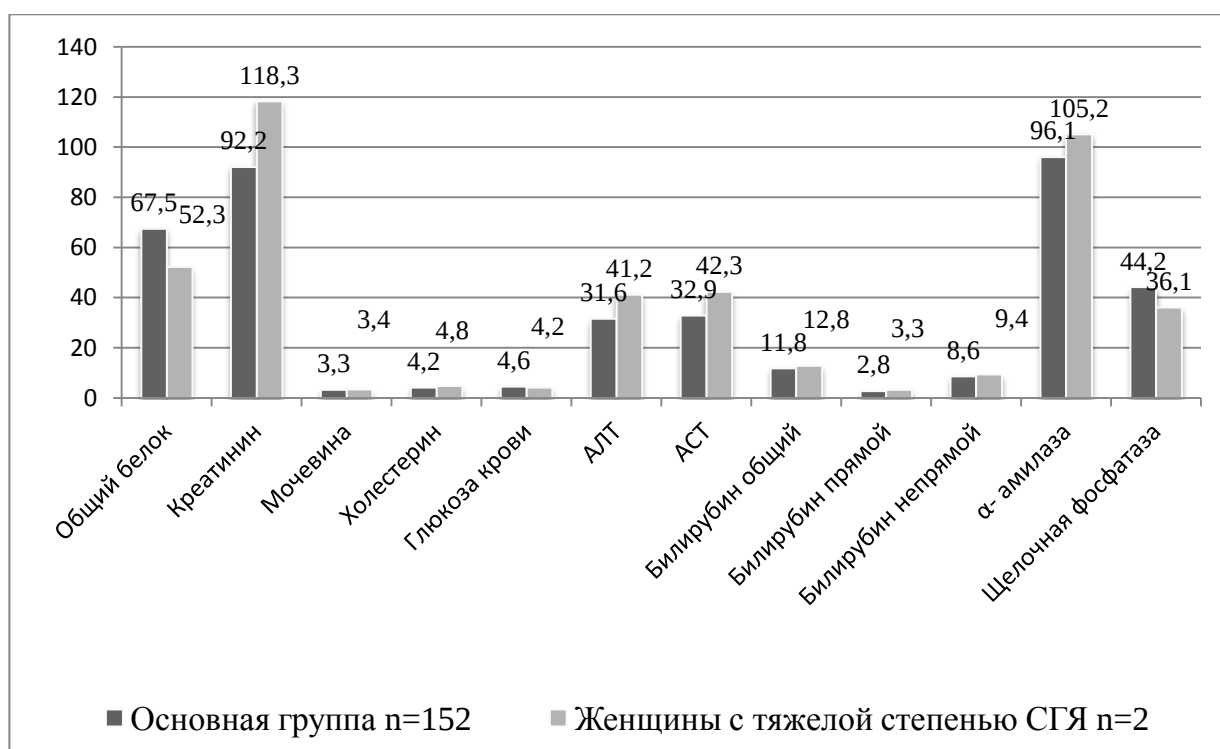


Рис. 15. Показатели биохимического анализа крови у женщин с СГЯ тяжелой степени, развившимся на фоне проведения протокола ЭКО

Все перечисленные изменения наглядно иллюстрируются клиническими проявлениями функциональной несостоятельности органов и систем женского организма при развитии СГЯ.

Далее нами было проведено сравнение гемостазиологических показателей (табл. 20).

Результаты коагулограммы женщин с СГЯ в протоколе ЭКО

Название показателя	Пациентки с СГЯ (М±m)			
	До проведения ЭКО (n=40)	Легкая степень (n=27)	Средняя степень (n=11)	Тяжелая степень (n=2)
Протромбиновый индекс	82,3±1,4	98,3±0,3**	108,4±0,5**	113,2±0,5**
Фибриноген	3,9±0,2	4,0±0,2	4,5±0,3	5,2±0,3**
Тромбиновое время	19,2±0,1	20,3±0,2	17,4±0,3**	15,8±0,4**
АЧТВ	30,2±0,1	29,6±0,2	25,1±0,2**	22,7±0,3**
МНО	1,1±0,1	1,1±0,2	1,4±0,3	2,0±0,2**

Примечание:

* – $p < 0,05$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

** – $p < 0,01$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

*** – $p < 0,001$ – показатель достоверности различия данных женщин подгруппы с показателями женщин до развития СГЯ

Гемостазиологические показатели свидетельствовали о том, что у женщин с тяжелой степенью СГЯ имелись признаки ДВС-синдрома – значительное изменение времени свертывания крови и высокий уровень фибрина. Наиболее чувствительным оказался протромбиновый индекс (ПТИ), который повышался даже при СГЯ легкой степени. Так, до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял 82,3±1,4%, при легком течении синдрома увеличился до 98,3±0,3%, при среднетяжелом – до 108,4±0,5%, а у женщин с СГЯ тяжелой степени повысился до 113,2±0,5% ($p < 0,001$).

Что касается уровня фибриногена, то его существенное повышение отмечалось только у женщин с тяжелым течением СГЯ: до проведения стимуляции показатель составлял 3,9±0,2 г/л, у женщин с тяжелой формой СГЯ – 5,2±0,3 ($p < 0,001$).

Изменения остальных показателей гемостазиограммы также подтверждали процессы гиперкоагуляции и возможного тромбообразования. Так, тромбиновое время у пациенток до проведения протокола ЭКО составляло 19,2±0,1 с,

у женщин со среднетяжелым СГЯ сокращалось до $17,4 \pm 0,3$ с, а с тяжелой формой – до $15,8 \pm 0,4$ с ($p < 0,001$).

Значения АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) также менялись в сторону уменьшения: до стимуляции овуляции они составляли $30,2 \pm 0,1$ с, у женщин со среднетяжелой степенью СГЯ уже $25,1 \pm 0,2$ с, а у пациенток с тяжелым СГЯ – $22,7 \pm 0,3$ с ($p < 0,001$).

Отметим, что МНО (международное нормализованное отношение) имело характерные отклонения только у женщин с тяжелой формой СГЯ, у пациенток из остальных подгрупп этот показатель существенно не менялся – до стимуляции он составлял $1,1 \pm 0,1$ и повышался до $2,0 \pm 0,2$ у женщин с тяжелой степенью СГЯ ($p < 0,001$) (рис. 16).

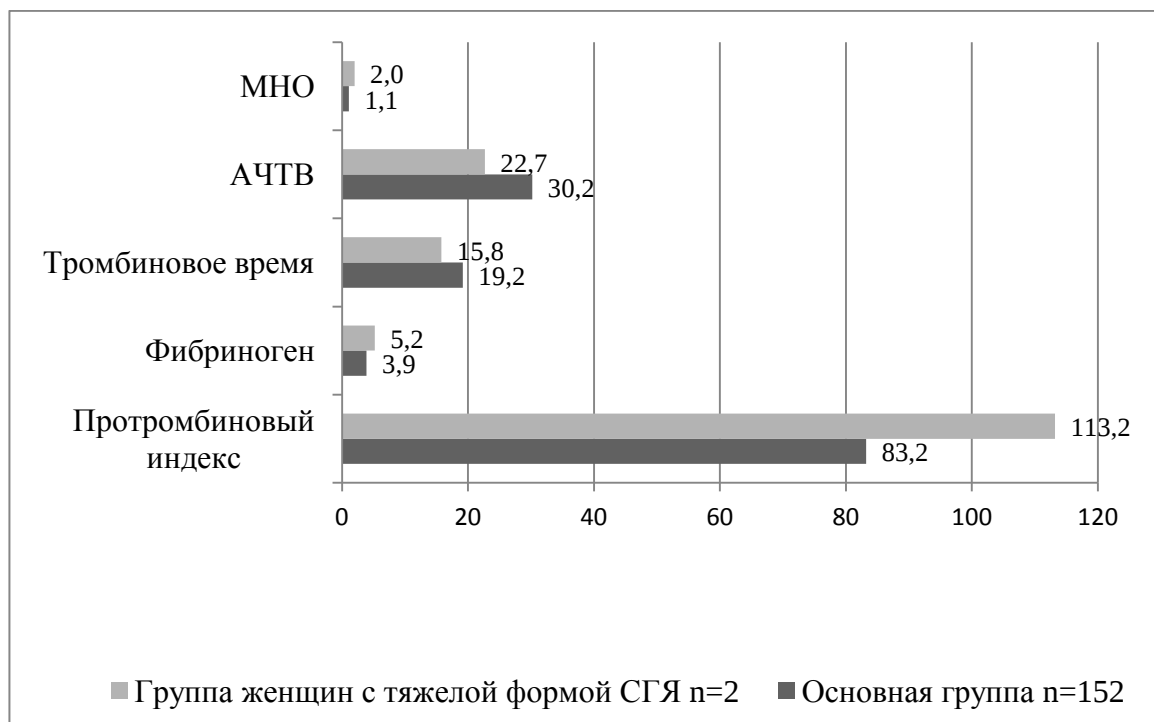


Рис. 16. Коагулограмма женщин с тяжелой формой СГЯ

Таким образом, биохимические и гемостазиологические показатели свидетельствовали о серьезных изменениях гомеостаза женщин со среднетяжелой и тяжелой степенью СГЯ. Для определения условий, при которых возможно развитие указанных нарушений, нами были выделены группы высокого риска женщин по развитию СГЯ, чему посвящена следующая подглава.

4.2. Разработка критериев формирования групп риска по развитию СГЯ в протоколах ЭКО и профилактика его развития у женщин старшего репродуктивного возраста

Подводя итог обследования женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих использование ВРТ, в частности стимуляцию суперовуляции, мы разработали критерии формирования групп повышенного риска по развитию СГЯ, который является достаточно грозным ятрогенным осложнением. Для определения указанных критериев нами использовался расчет относительного риска (ОР) и границ его колебаний (Сi).

Проведенный анализ соматических заболеваний, перенесенных женщинами выделенных групп, позволил установить, что наибольшее значение в развитии СГЯ имеет анемия – ОР 4,7 [Сi 3,0-5,7]. На втором месте находятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно печени и желчевыводящих путей, – ОР 4,04 [Сi 2,5-5,6], далее по степени значимости следует астено-невротический синдром – ОР 3,94 [Сi 2,5-3,95], а на последнем месте – хронический тонзиллит – ОР 3,0 [Сi 2,06-3,54]. Остальные показатели соматического здоровья не оказывали существенного влияния на изменения гомеостаза, приводящие к развитию СГЯ.

Что касается гинекологической заболеваемости, то на первом месте были такие патологии, как сальпингит и оофорит, – ОР 21,72 [Сi 11,79-35,9], на второй и третьей позициях оказались дисфункция яичников – ОР 15,84 [Сi 8,6-23,9] и тазовые перитонеальные спайки – ОР 14,5 [Сi 7,9-23,6]. Четвертое место по значимости заняли воспалительные болезни матки – ОР 12,02 [Сi 6,5-12,85] и последнее – эндометриоз – ОР 11,67 [Сi 6,57-15,5] (рис. 9). Из значимых рисков нами также был выделен дефицит витамина Д – при его выраженном дефиците ОР составил 12,08 [Сi 6,77-16,12]. Графически соотношение нарушений соматического здоровья женщин, которые могут привести к развитию СГЯ, представлено на рис. 17.

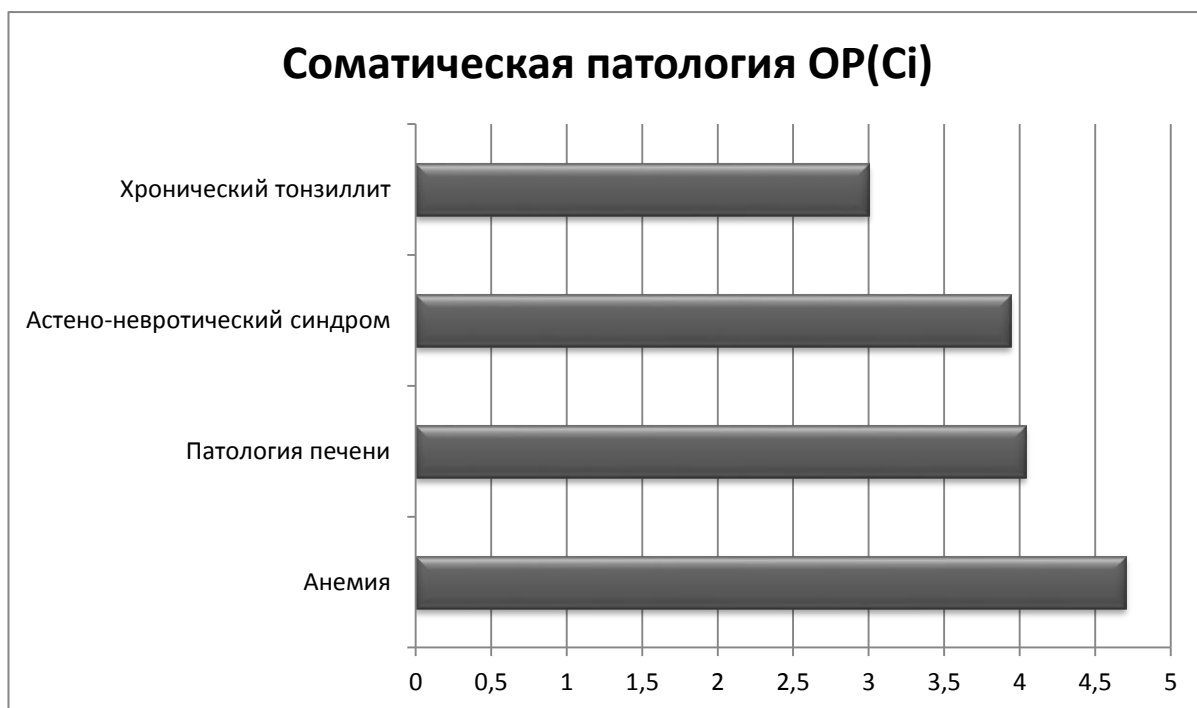


Рис. 17. Распределение соматической патологии в зависимости от показателя ОР (на 100 обследованных)

На рис. 18 приведено распределение гинекологической заболеваемости, значимой в отношении развития СГЯ.

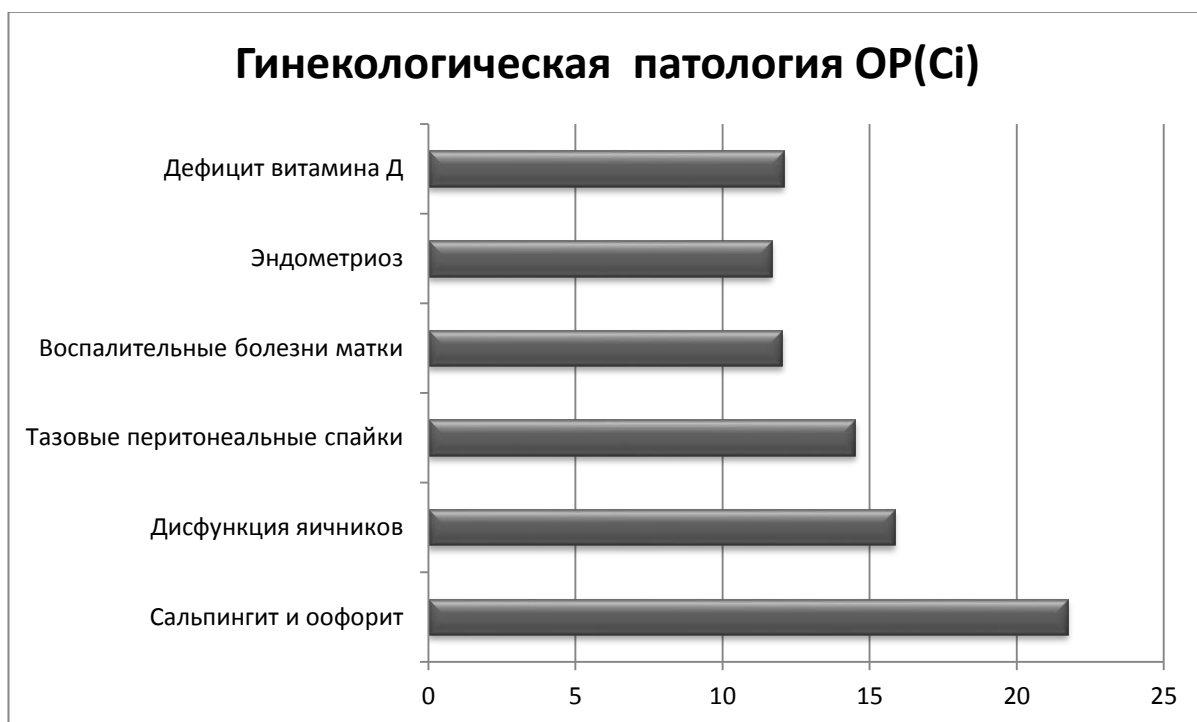


Рис. 18. Распределение гинекологической патологии в зависимости от показателя ОР (на 100 обследованных)

Проведя анализ факторов относительного риска, мы разработали комплекс мер, способствующих предупреждению развития СГЯ. Отметим, что большая их часть направлена на общее оздоровление женщин. Комплекс профилактических мер предусматривал 3 этапа.

I этап:

1. Выделение женщин старшего репродуктивного возраста в группу повышенного риска по развитию СГЯ в протоколе ЭКО в том случае, если имеют место воспалительные состояния матки и придатков, дисфункция яичников, дефицит витамина Д, эндометриоз, анемия, патология печени и желчевыводящих путей, астено-невротический синдром и хронический тонзиллит.

2. Максимальная компенсация и профилактика выявленных нарушений (комплексная витаминотерапия, общее оздоровление женщин, санация очагов инфекции, гепатопротекторы за 2-3 месяца до начала проведения протокола ЭКО).

II этап:

1. Выбор метода стимуляции овуляции, предпочтение «длинному протоколу», использование в качестве триггера овуляции хорионического гонадотропина.

2. Криоконсервация эмбрионов.

3. Отсроченный перенос эмбрионов в последующих за стимуляцией циклах после подготовки эндометрия.

4. Гормональная поддержка лютеиновой фазы цикла при ПЭ и в дальнейшем гормональная поддержка беременности.

III этап:

1. Контроль ХГЧ через 2 недели после ПЭ, коррекция выявляемых нарушений гомеостаза путем индивидуального назначения антикоагулянтов прямого действия (низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия, фраксипарин, клексан и т.д.).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста возможно, осо-

бенно при наличии сохраненного фолликулярного резерва. Вместе с тем мероприятия, направленные на общее оздоровление женщин, и щадящие методы гиперстимуляции практически сводят к минимуму риск развития СГЯ.

Полученные нами данные послужили основой для разработки компьютерной программы оценки готовности пациенток к реализации программы ЭКО (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» (№ 2017615821)). Разработанная программа позволяет быстро анализировать результаты проведенных обследований и получать информацию о степени риска развития СГЯ у пациенток, готовящихся к ЭКО. Автоматизированная система внедрена в работу ГБУЗ «МЦ Династия».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром гиперстимуляции яичников является достаточно грозным осложнением протоколов ЭКО и ПЭ [Д.В. Дмитриев, 2007; И.Е. Коренева, 2007; М.М. Budev, А.С. Arroliga, Т. Falcone, 2005 и др.]. Несмотря на совершенствование фармакологических подходов и расширение возможностей современной эмбриологии, случаи тяжелого проявления СГЯ по-прежнему имеют место и вызывают обоснованные опасения клиницистов и пациентов [Е.А. Калинина, М.В. Эбзеева, Л.Н. Кузьмичев, 2010; К. Fiedler, D. Ezcurra, 2012 и др.]. Для женщин старшего репродуктивного возраста, у которых число попыток ЭКО и ПЭ ограничено фолликулярным резервом, а состояние здоровья и имеющиеся в анамнезе соматические и гинекологические заболевания, приведшие к бесплодию, значительно снижают резервные возможности организма, эта проблема продолжает оставаться крайне актуальной [Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская, Л.А. Подрез, 2012; L. Geng, X. Chen, W.J. Zhu, H. Li, 2014].

В последние годы в литературе появилось множество публикаций, посвященных прогнозу и лечению СГЯ [Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская, Л.А. Подрез, 2010, A.S. Gurbuz, F. Gode, N. Ozcimen, A.Z. Isik, 2014 и др.]. С диагностикой обычно проблем не возникает, поскольку связь с проводимой процедурой очевидна, а клиническая картина позволяет определить степень тяжести процесса [Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников, Е.М. Савельева, 2016; F. Guvenal, T. Guvenal, Y. Timuroglu, T. Timuroglu, M. Cetin, 2006; P. Humaidan, J. Quartarolo, E.G. Papanikolaou, 2010 и др.]. В то же время в публикациях практически отсутствуют данные о развитии СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста, а в группы риска включают преимущественно молодых женщин с высоким фолликулярным резервом [Н.В. Протопопова, Е.Б. Дружинина, Ю.В. Мыльникова, Н.А. Болдонова, Н.Л. Сахьянова, 2012; Т.Н. Lee, С.Н. Liu, С.С. Huang, Y.L. Wu, Y.T. Shih, H.N. Ho et al., 2008 и др.]. В существующих методических рекомендациях по проведению протоколов ЭКО и национальном руководстве также отсутствуют рекомендации по ве-

дению женщин старшего репродуктивного возраста [приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н; А.Г. Сыркашева, М.В. Агаршева, М.Г. Андреева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина, Е.Л. Яроцкая, 2016 и др.]. Однако изменение возрастной и демографической структуры населения обуславливает актуальность прогнозирования и профилактики СГЯ именно у таких женщин. Вышеизложенное послужило теоретической основой настоящего исследования.

Для выполнения поставленных задач нами в период с 2008 по 2017 год были обследованы 224 женщины старшего репродуктивного возраста, из которых 152 бесплодные пациентки, проходившие лечение методом ЭКО, составили основную группу, а 72 женщины аналогичной возрастной группы, планировавшие беременность и затем наблюдавшиеся с наступившей спонтанно беременностью в Центре планирования семьи и репродукции г. Самары (ныне ГБУЗ СО «МЦ «Династия»), составили группу контроля.

При этом объектом исследования являлись женщины обеих групп.

Предметом исследования послужили результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток обеих групп, полученные в результате догестационного обследования, а также в процессе проведения протоколов ЭКО.

Критериями включения в группы являлись: старший репродуктивный возраст (старше 35 лет), для основной группы – первая попытка проведения ЭКО, наличие показаний для реализации программы ЭКО (приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»), для контрольной группы – предполагаемые первые роды.

Критериями исключения из групп являлись: возраст до 35 лет, предыдущие неудачные попытки ЭКО, наличие противопоказаний для проведения ЭКО, СГЯ в анамнезе. Для контрольной группы критерием исключения также служило наличие хронических или гинекологических заболеваний в стадии обостре-

ния, которые могли повлиять на течение беременности или требовали медикаментозной коррекции.

Средний возраст женщин в группах составил $37,4 \pm 0,4$ и $36,2 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$). Большинство пациенток в обеих группах находились в возрасте от 35 до 39 лет – 118 ($77,6 \pm 3,4\%$) и 60 ($83,3 \pm 4,4\%$) соответственно ($p > 0,05$).

Отметим, что в этой возрастной группе, по данным литературы, отмечаются высокая частота сопутствующей гинекологической патологии, нарушения овуляции, которые обуславливают изменения гомеостаза и могут препятствовать наступлению и вынашиванию беременности (Симоновская Х.Ю. и соавт., 2014).

Что касается социальной структуры групп, то образовательный ценз женщин был достаточно высок: так, высшее образование имели 106 пациенток ($47,3\%$), из них 67 ($44,1 \pm 4,0\%$) в основной и 39 ($54,1 \pm 5,9\%$) в контрольной группе ($p > 0,05$). 118 ($52,6\%$) женщин получили среднее специальное образование, из них 85 ($55,9 \pm 4,0\%$) в основной и 33 ($45,8 \pm 5,9\%$) в контрольной группе ($p > 0,05$).

Исследования социального статуса женщин свидетельствовали о том, что большинство пациенток были служащими: 138 ($90,7 \pm 2,4\%$) в основной группе, 63 ($87,5 \pm 3,9\%$) в группе сравнения. Некоторые являлись домашними хозяйками – 14 ($9,2 \pm 2,4\%$) и 9 ($12,5 \pm 3,9\%$) соответственно ($p > 0,05$).

Все женщины состояли в браке. Таким образом, по социально-возрастным параметрам достоверных различий в группах не выявлено, и по этим показателям группы можно считать сопоставимыми.

Что касается состояния здоровья обследуемых, то наиболее часто женщины в основной группе страдали варикозной болезнью, отмеченной у 75 пациенток ($49,3 \pm 4,1\%$), и ожирением – у 58 пациенток ($38,1 \pm 3,9\%$), в контрольной группе эти показатели были достоверно ниже – 22 ($30,6 \pm 5,5\%$) и 15 ($20,8 \pm 4,8\%$) соответственно ($p < 0,05$). Что касается общего числа перенесённых заболеваний,

то в основной группе хронические соматические заболевания имели 116 ($76,3 \pm 3,5\%$) женщин, в контрольной группе – 35 ($48,6 \pm 5,9\%$) ($p < 0,01$).

Достаточно часто женщины указывали на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – 29 ($19,1 \pm 3,2\%$) женщин в основной группе и достоверно меньше – 4 ($5,6 \pm 2,7\%$) – в контрольной группе ($p < 0,01$), а также заболевания полости рта и зубов – 22 ($14,5 \pm 2,9\%$) и 14 ($18,1 \pm 4,6\%$) ($p > 0,05$) соответственно. Каждая десятая женщина основной группы указывала на заболевания щитовидной железы – 17 ($11,1 \pm 2,6\%$), анемию – 18 ($11,8 \pm 2,6\%$), в контрольной группе таких женщин было 6 ($8,3 \pm 3,2\%$) и 2 ($2,8 \pm 1,9\%$) соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, специфическая структура перенесенной соматической патологии, значительная часть нозологических форм которой носила хронический характер, характеризовала определенным образом и репродуктивное здоровье пациенток. Это особенно относится к таким формам, как ожирение, патология щитовидной железы или патология желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем особого внимания заслуживала перенесенная гинекологическая патология, которая послужила основной причиной нарушения фертильности и определила показания к применению ВРТ.

Было установлено, что большинство женщин страдало воспалительными заболеваниями матки и придатков. Так, в основной группе пациенток с хроническим сальпингитом и оофоритом было 94 ($61,8 \pm 4,0\%$), с воспалительными заболеваниями матки – 22 ($14,5 \pm 2,9\%$), в то время как в контрольной группе таких женщин 5 ($14,5 \pm 2,9\%$) и 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) ($p < 0,001$). На перитонеальный спаечный процесс как следствие перенесенного воспаления и хирургических вмешательств на органах малого таза указали 79 ($52,0 \pm 4,0\%$) пациенток основной группы и только 5 ($6,4 \pm 3,0\%$) группы контроля. Перенесенные половые инфекции, которые также могли служить причиной развития хронических воспали-

тельных заболеваний, отметили 59 ($38,8 \pm 3,9\%$) женщин основной группы и только 12 ($16,7 \pm 4,4\%$) контрольной ($p < 0,001$).

Следующая подгруппа гинекологических заболеваний – эндокринные нарушения. На дисфункцию яичников, сопровождающуюся гипер- или гипострогенемией, указали 62 ($40,8 \pm 4,0\%$) женщины основной группы и 3 ($4,2 \pm 2,4\%$) контрольной группы ($p < 0,001$). Такие состояния, как адреногенитальные расстройства, отметили 7 ($4,6 \pm 1,7\%$) пациенток, гиперпролактинемия – 9 ($5,9 \pm 1,9\%$), апоплексия яичника – 3 ($2,0 \pm 1,1\%$) и ятрогенные нарушения функции яичников – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$) пациентки основной группы. В группе контроля женщин с такой патологией не было.

В отдельную подгруппу выделены женщины, имеющие в анамнезе опухоли органов репродуктивной системы. В частности, на эндометриоз указала четверть пациенток основной группы – 38 ($25,0 \pm 3,5\%$) – и только 2 ($2,8 \pm 2,0\%$) женщины группы сравнения. Полипы половых органов и гиперплазия эндометрия регистрировались только в основной группе – у 8 ($5,2 \pm 1,8\%$) и 4 ($2,6 \pm 1,3\%$) женщин соответственно. Функциональные кисты яичников: фолликулярная киста имела в анамнезе у 18 ($11,8 \pm 2,6\%$) женщин основной группы и только у 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) женщины контрольной группы ($p < 0,01$), киста «желтого тела» – у 11 ($7,2 \pm 2,1\%$) пациенток основной группы и также у 1 пациентки ($1,4 \pm 1,4\%$) группы контроля ($p < 0,05$). Что касается миомы матки, то клинически значимая миома матки была в анамнезе у 9 ($5,9 \pm 1,9\%$) пациенток основной группы и у 3 ($4,1 \pm 2,4\%$) группы контроля ($p > 0,05$).

Достаточно часто встречалась невоспалительная патология шейки матки (эрозия и эктропион шейки матки): в основной группе женщин с такой патологией было 93 ($61,1 \pm 4,0\%$), в группе контроля – 18 ($25,0 \pm 5,1\%$) ($p < 0,001$).

Что касается нарушений менструальной функции, то наиболее часто женщины в обеих группах отмечали дисменорею – в основной группе таких пациенток было 89 ($58,6 \pm 4,0\%$), в группе контроля – 5 ($7,0 \pm 3,0\%$) ($p < 0,001$). Обильные, частые и нерегулярные менструации наблюдались у 29 ($19,1 \pm 3,2\%$) женщин в основной и у 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) в группе контроля ($p < 0,001$). На дисфунк-

циональные маточные кровотечения указали 22 ($14,5 \pm 2,8\%$) и 2 ($2,8 \pm 2,0\%$) пациентки соответственно ($p < 0,001$).

Что касается характера менструальной функции, следует отметить, что у женщин обеих групп возраст менархе в большинстве случаев соответствовал среднероссийским показателям и составил в основной группе $13,8 \pm 0,2$ года, а в контрольной – $14,2 \pm 0,2$ года. Различия в группах были выявлены только по одному параметру: позднее менархе регистрировалось у 12 ($7,9 \pm 2,2\%$) женщин, планирующих ЭКО, что достоверно больше, чем в группе контроля, в которой была только 1 такая женщина ($1,4 \pm 1,4\%$), $p < 0,05$.

У женщин в основной группе достоверно чаще определялись обильные менструации продолжительностью более 4 дней. Таких женщин в этой группе было 63 ($41,4 \pm 4,0\%$), в то время как в группе контроля только 8 ($11,1 \pm 3,7\%$), $p < 0,001$. В группе контроля достоверно больше женщин с умеренными менструациями продолжительностью 4-5 дней – 38 ($52,8 \pm 5,9\%$), в основной группе таких женщин было всего 29 ($19,7 \pm 3,2\%$). По остальным параметрам, характеризующим десквамационную фазу менструального цикла, достоверных различий в группах не выявлено.

Что касается длительности менструального цикла, которая также имеет значение для определения сроков и выбора методов стимуляции суперовуляции, то нами отмечены существенные различия у женщин сравниваемых групп. У каждой четвертой женщины основной группы (39 – $25,6 \pm 3,6\%$) продолжительность цикла составляла более 31 дня, в то время как в контрольной группе женщин с такой продолжительностью цикла было только 4 ($5,6 \pm 2,7\%$). У подавляющего большинства женщин в обеих группах цикл характеризовался как нормопонирующий – его длительность от 25 до 30 дней. В основной группе женщин с нормопонирующим циклом было 107 ($70,4 \pm 3,7\%$), в контрольной – 66 ($91,7 \pm 3,2\%$), $p < 0,001$.

Среднее число беременностей, приходившихся на женщину основной группы, составило $0,2 \pm 0,01$, в то время как в группе контроля – $2,6 \pm 0,1$.

Отметим, что в основной группе первичное бесплодие было диагностировано у 123 ($80,9 \pm 3,2\%$) женщин, а вторичное – у 29 ($19,1 \pm 3,2\%$).

Таким образом, анализ основных показателей репродуктивного и соматического здоровья женщин выделенных групп свидетельствует, что у пациенток, планирующих ЭКО, имелся ряд хронических экстрагенитальных заболеваний, таких как ожирение, патология щитовидной железы, гипертония, заболевания желудочно-кишечного тракта (в частности, патология печени и желчевыводящих путей), которые не служили противопоказаниями к ЭКО, но в то же время могли определенным образом влиять на состояние репродуктивной системы и исходы экстракорпорального оплодотворения.

Гормональный профиль женщин, планирующих ЭКО, определялся по показателям содержания эстрадиола, ЛГ и MIS в сыворотке крови. При задержке менструации после переноса эмбрионов определяли уровень ХГЧ. Кроме того, нами проводилось исследование 25(OH)D до проведения протокола. Все полученные результаты сопоставляли с данными УЗ-исследования и оценивали в пределах референсных значений, предоставляемых лабораториями, в которых проводились исследования.

Значения ХГЧ после переноса эмбриона отражены в таблице приложения 2.

До начала стимуляции у всех женщин определялся уровень MIS, поскольку все пациентки находились в старшем репродуктивном возрасте и возникала необходимость оценить состояние овариального резерва, а также назначить адекватную схему проведения стимуляции.

Отметим, что критично низких значений MIS (менее 0,3 нг/мл) не выявлено ни у одной из женщин, а в нормальных репродуктивных пределах содержание гормона находилось у большинства женщин как в основной ($86 - 56,6 \pm 4,0\%$), так и в контрольной группе ($63 - 87,5 \pm 3,9\%$), при $p < 0,001$. Почти у четверти женщин основной группы отмечалось пониженное содержание гормона – 39 ($25,6 \pm 3,6\%$), в то время как в контрольной группе таких женщин было только 2 ($2,8 \pm 2,0\%$), $p < 0,001$. Что касается повышенного содержания MIS, то в основной группе оно наблюдалось у 27 пациенток ($17,7 \pm 3,1\%$), а в кон-

трольной – у 7 ($9,7 \pm 3,5\%$), $p > 0,05$. Повышенное содержание MIS регистрировалось в основной группе преимущественно у женщин с СПКЯ, а в контрольной – у пациенток с функциональными кистами в анамнезе.

Кроме того, полученные значения MIS полностью соответствовали определяемому по УЗИ фолликулярному резерву (ПАФ – подсчет антральных фолликулов) обследуемых женщин. У пациенток с содержанием MIS $0,3 - 1,0$ нг/мл количество антральных фолликулов меньше 10; у тех женщин, у которых MIS находился в пределах $1,1 - 2,5$ нг/мл, КАФ составляло $11 - 25$; у женщин с $MIS > 2,6$ КАФ больше 26.

Определение содержания эстрадиола проводилось нами в сопоставлении с данными ПАФ на 2-3 день менструального цикла, а также при достижении доминантным фолликулом размера 15-17 мм.

У женщин основной группы со сниженным числом антральных фолликулов среднее содержание эстрадиола-17-β составило $88,4 \pm 2,6$ пмоль/л, что практически не отличалось от данных контрольной группы в аналогичный день цикла – $93,2 \pm 3,1$ пмоль/л ($p > 0,05$). Что касается женщин с нормальным содержанием антральных фолликулов, то в основной группе у таких женщин уровень эстрадиола-17-β был достоверно ниже, чем в группе контроля, и составил $211,3 \pm 2,8$ пмоль/л против $265,4 \pm 4,1$ пмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Те же тенденции отмечались и в отношении женщин с высоким фолликулярным резервом: в основной группе среднее содержание эстрадиола-17-β составляло $327,2 \pm 2,1$ пмоль/л, в контрольной – $341,3 \pm 3,2$ пмоль/л ($p < 0,001$).

Сопоставляя уровень эстрадиола-17-β с уровнем MIS, мы выявили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = + 0,71 \pm 0,11$ при $t_r = 6,45$) между этими показателями – чем выше индивидуальный уровень эстрадиола, тем выше MIS.

Примечание:

r_{xy} – коэффициент линейной корреляции

m_r – средняя ошибка коэффициента корреляции

t_r – критерий достоверности

Кроме фолликулярного резерва при подготовке к ЭКО нами также учитывалось состояние эндометрия.

Поскольку в настоящее время ведется поиск новых маркеров фолликулярного резерва, который позволяет прогнозировать исходы протоколов экстракорпорального оплодотворения, а витамин Д предположительно относится к субстратам, способным улучшить результаты ЭКО, и влияет на содержание MIS, нами проведено определение содержания витамина Д в сыворотке крови женщин обеих групп. Показатели содержания витамина Д также сопоставлялись с данными фолликулометрии.

Согласно полученным результатам у всех женщин, вошедших в программу ЭКО, отмечался дефицит витамина Д, причем у женщин, чей фолликулярный резерв, по данным УЗИ, снижен, дефицит был критическим ($5,2 \pm 0,3$ нг/мл). У женщин с умеренным или высоким фолликулярным резервом наблюдался умеренный дефицит витамина Д ($22,6 \pm 0,4$ нг/мл и $28,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно). Что касается контрольной группы, то у женщин с сохраненной фертильностью и низким фолликулярным резервом дефицит витамина Д был умеренным, а при нормальном и высоком овуляторном резерве дефицита витамина Д не отмечалось ($32,8 \pm 0,4$ нмоль/мл и $41,5 \pm 0,5$ нмоль/мл соответственно). Содержание витамина Д у женщин основной группы (во всех подгруппах) было достоверно ниже, чем у женщин группы контроля ($p < 0,001$). Гипервитаминоза в группах обследуемых пациенток не выявлено.

Наименьшее значение содержания эстрадиола у женщин в группах – 76,4 пмоль/л, наибольшее – 621,5 пмоль/л.

Сопоставляя значения дефицита витамина Д с содержанием эстрадиола в сыворотке крови, мы установили прямую умеренную корреляционную зависимость ($r_{xy} = + 0,59 \pm 0,08$ при $t_r = 7,34$), которая не зависела от принадлежности женщины к основной или контрольной группе.

Примечание:

r_{xy} – коэффициент линейной корреляции

m_r – средняя ошибка коэффициента корреляции

t_r – критерий достоверности

Таким образом, проведенное исследование позволяет обосновать назначение витамина Д в рамках подготовки женщин к гестации, независимо от планирования протокола ЭКО.

Далее для понимания механизмов развития СГЯ у женщин старшей репродуктивной группы в протоколах ЭКО нами сопоставлялись уровни эстрадиола, ЛГ и ХГЧ у пациенток в процессе стимуляции овуляции. Отметим, что схема стимуляции овуляции подбиралась индивидуально, в зависимости от овуляторного резерва, показателей MIS, анамнестических указаний на гинекологическую патологию.

В качестве триггера овуляции у всех женщин использовались препараты ХГЧ в стандартных дозировках. Вместе с тем, в зависимости от ответа на стимуляцию, подсадка эмбрионов у части женщин (65 – 42,8%) осуществлялась не в стимулируемом цикле, а в следующем за ним для предотвращения СГЯ в процессе развития гестации.

Всем женщинам в протоколе проводилась поддержка лютеиновой фазы цикла препаратами прогестерона.

Беременность наступила у 59 женщин основной группы (38,8%). СГЯ в процессе стимуляции овуляции и последующей беременности развился у 40 пациенток (26,3%).

В легкой форме (тяжесть внизу живота, УЗ-признаки наличия жидкости в заднем своде влагалища, объем яичников менее 5 см³, повышение массы тела до 2 кг) СГЯ диагностирован у 27 (17,7%) пациенток, средняя степень тяжести (тошнота, рвота, повышение массы тела до 3 кг, видимые отеки, боли внизу живота, объем яичников 6-12 см³, диарея) отмечалась у 11 (7,2%) женщин, тяжелая степень СГЯ (диспептические расстройства, асцит, объем яичников более 12 см³, лабораторные изменения гемостаза, биохимических показателей) – у 2 (1,3%) женщин. Кроме того, ранний СГЯ был определен у 14 пациенток, из которых у 7 наступила и прогрессировала беременность, поздний – у 24 женщин (беременность наступила у всех).

Среднетяжелые и тяжелые формы СГЯ были преимущественно поздними и развивались вместе с прогрессирующей беременностью.

ХГЧ на 14 день после ПЭ составлял в среднем $56,3 \pm 2,8$ мМЕ/мл.

Поскольку именно ХГЧ считается пусковым механизмом в развитии СГЯ, его значения у женщин основной группы с развившимся СГЯ рассматривались нами в сопоставлении с показателями эстрадиола и в зависимости от успешности проведенного протокола ЭКО.

На 2-3 день цикла у пациенток основной группы уровень эстрадиола-17-β ($115,3 \pm 11,5$ пмоль/л) был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($186,4 \pm 12,4$ пмоль/л), $p < 0,001$.

В дальнейшем, по мере проведения процедур протокола ЭКО, уровень эстрадиола у женщин в основной группе постепенно увеличивался пропорционально фолликулярному ответу на стимуляцию и в среднем составил $3562,7 \pm 118,2$ пмоль/л, в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже – $1020,6 \pm 126,3$ пмоль/л ($p < 0,001$), что обусловлено числом фолликулов, достигших 15-17 мм в диаметре. Закономерно, что у женщин в естественном цикле число фолликулов, достигших зрелости, достоверно меньше.

К моменту пункции уровень эстрадиола в основной группе достиг $3894,6 \pm 104,5$ пмоль/л, что достоверно не отличалось от предыдущего показателя. На 3-5-7 день после ПЭ значение эстрадиола у женщин основной группы снизилось практически в 2 раза и составило $1732,1 \pm 98,7$ пмоль/л. Мы связываем это снижение с отсутствием беременности у части женщин основной группы, а именно у 93 (61,2%) пациенток.

К 14 дню цикла ситуация изменилась на противоположную: у женщин контрольной группы наступила беременность и уровень эстрадиола сохранялся в пределах $980,6 \pm 68,4$ пмоль/л, в то время как у женщин основной группы за счет того, что у 93 (61,2%) пациенток попытка ПЭ была неудачной, уровень эстрадиола значительно снизился и в среднем составил $524,4 \pm 18,2$ пмоль/мл ($p < 0,001$).

Исследование содержания ЛГ на 4 день от начала стимуляции и ХГЧ на 14 день от дня переноса эмбриона показало: уровень ЛГ в основной группе составил $37,5 \pm 1,5$ мМЕ/мл. Данные о среднем содержании ХГЧ у женщин основной группы были малоинформативны, поскольку у 93 (61,2%) из них беременность не наступила и никаких клинических проявлений СГЯ не отмечалось.

У женщин основной группы, у которых развился СГЯ, значения ХГЧ достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы. Так, у женщин с СГЯ легкой степени значение ХГЧ в среднем составило $91,2 \pm 1,8$ мМЕ/мл, в то время как в контрольной группе оно было $58,4 \pm 4,1$ мМЕ/мл ($p < 0,001$). Что касается среднетяжелой формы, то тут среднее значение ХГЧ достигало $153,6 \pm 1,4$ мМЕ/мл, а у пациенток с тяжелой формой синдрома оно еще выше – $166,3 \pm 1,6$ мМЕ/мл. У пациенток, у которых отмечена среднетяжелая и тяжелая форма позднего СГЯ, уровень ХГЧ почти в 2 раза выше аналогичного показателя контрольной группы.

У женщин с СГЯ (все женщины со средними и тяжелыми проявлениями синдрома) при наступлении беременности определяющее значение имеет уровень хорионического гонадотропина, в то время как концентрация эстрадиола достоверно не отличалась от аналогичного показателя пациенток контрольной группы. Что касается СГЯ легкой степени, то низкие значения эстрадиола у небеременных женщин компенсируются высокими значениями пациенток с наступившей гестацией и подтверждают предположение о том, что именно уровень ХГЧ играет ключевую роль в развитии СГЯ.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что у женщин позднего репродуктивного возраста, несмотря на сниженный овариальный резерв, при проведении ЭКО возможен гиперактивный ответ, который проявляется в развитии СГЯ. При этом определяющее значение имеет изменение уровня ХГЧ, который повышается почти в 2 раза при прогрессировании беременности.

Поскольку основным клиническим признаком СГЯ является накопление жидкости, богатой белком, в полостях, что связано с нарушением проницаемо-

сти капилляров и изменением содержания ангиотензина II, до проведения у пациенток протокола ЭКО мы исследовали биохимические показатели, отражающие прежде всего работу их печени и почек.

Результаты общего анализа крови и мочи у женщин обеих групп не показали существенных различий, все показатели находились в пределах нормы.

Несмотря на то, что все индивидуальные биохимические показатели у женщин обеих групп не выходили за пределы лабораторной нормы, при сравнении средних величин в группах обнаружилось достоверное различие. Так, средняя концентрация общего белка в группе пациенток с СГЯ составила $65,7 \pm 0,6$ г/л, в то время как в основной группе этот показатель составил $71,4 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). На наш взгляд, поскольку у большинства пациенток основной группы бесплодие было связано с нарушением процессов овуляции (относительная или абсолютная гиперэстрогения) или стало следствием хронического воспалительного процесса органов репродуктивной системы, относительная гипопроотеинемия вполне обоснованна. То же самое касается биохимических показателей, отражающих работу желудочно-кишечного тракта, в частности печени и поджелудочной железы. Так, у женщин с СГЯ были достоверно выше значения АЛТ ($31,6 \pm 0,4$ Ед/л), АСТ ($32,9 \pm 0,3$ Ед/л), α -амилазы ($96,1 \pm 0,4$ Ед/л) по сравнению с пациентками контрольной группы, у которых они составили $17,2 \pm 0,6$ Ед/л, $15,1 \pm 0,4$ Ед/л и $43,9 \pm 1,6$ Ед/л соответственно ($p < 0,001$).

Что касается функции почек, то по содержанию креатинина также имелись достоверные различия: в группе женщин с СГЯ средний показатель составил $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, в то время как в контрольной группе – $75,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Показатели содержания мочевины у пациенток обеих групп тоже достоверно отличались – $3,3 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,9 \pm 0,23$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживал показатель щелочной фосфатазы, которая является мембранным ферментом. В группе с СГЯ он составил $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а в контрольной группе – $62,9 \pm 2,1$ Ед/л ($p < 0,001$). Умеренно низкое содержание

щелочной фосфатазы может свидетельствовать о гипотиреозе и нарушениях кальциевого обмена в костной ткани, что в сочетании с дефицитом витамина Д характерно для женщин с СГЯ.

Показатели гемостазиограммы женщин с СГЯ также имели определенные отличия от аналогичных показателей женщин контрольной группы. Сопоставление указывало на ряд возможных адаптационных отклонений у пациенток с СГЯ: так, протромбиновый индекс у них до проведения протокола ЭКО был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы, – $82,3 \pm 1,4\%$ против $93,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$), а уровень фибриногена ($3,9 \pm 0,2$ г/л) и АЧТВ ($30,2 \pm 0,1$ с) превышал аналогичный уровень контрольной группы, где показатели составили $2,3 \pm 0,1$ г/л и $25,8 \pm 0,1$ с соответственно ($p < 0,001$).

В то же время тромбиновое время, которое свидетельствует о скорости образования фибринового сгустка, у женщин с СГЯ было меньше, чем у пациенток контрольной группы, – $19,2 \pm 0,1$ с против $21,1 \pm 0,1$ с ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с СГЯ имелись косвенные признаки гипокоагуляции и дефицита факторов свертывания.

Далее для понимания механизма развития СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста и разработки мер профилактики его тяжелых проявлений нами были проанализированы изменения биохимических и гемостазиологических показателей после проведения протокола ЭКО.

При появлении клинических симптомов патологии нами было проведено обследование всех 40 пациенток и сравнение их биохимических и гемостазиологических показателей с данными, полученными до начала гиперстимуляции яичников.

Полученные результаты свидетельствовали о выраженных биохимических нарушениях при развитии СГЯ, особенно значительных при его тяжелой клинической форме.

Наибольшие различия были получены по такому показателю, как общий белок. До стимуляции его среднее содержание составляло $65,7 \pm 0,6$ г/л, у жен-

щин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось его достоверное снижение до $52,3 \pm 1,3$ г/л ($p < 0,001$). Кроме того, отмечалось достоверное повышение уровня креатинина. Если до начала протокола он составлял $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, то у женщин со среднетяжелой формой СГЯ показатель повышался до $108,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, а у пациенток с тяжелой формой – до $118,3 \pm 1,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Из остальных биохимических показателей обращали на себя внимание значения АЛТ. До начала стимуляции суперовуляции он составлял в среднем $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, после стимуляции у женщин с СГЯ средней тяжести – $35,7 \pm 0,4$ Ед/л, а у пациенток с тяжелой степенью – $41,2 \pm 1,2$ Ед/л ($p < 0,001$). Те же тенденции наблюдались и в отношении АСТ: до стимуляции $32,9 \pm 0,3$ Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ – $42,3 \pm 1,4$ Ед/л ($p < 0,001$).

Отмечалось и достоверное повышение уровня α -амилазы: до начала протокола содержание фермента составляло $96,1 \pm 0,4$ Ме/л, у женщин со среднетяжелой степенью СГЯ уже $98,6 \pm 0,5$ Ме/л, а с тяжелой формой – $105,2 \pm 0,3$ Ме/л ($p < 0,001$). Что касается уровня щелочной фосфатазы, то его достоверные изменения наблюдались лишь у женщин с тяжелой формой СГЯ: до начала протокола уровень щелочной фосфатазы в крови пациенток составлял $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, а у женщин с тяжелым СГЯ – только $36,1 \pm 0,6$ Ед/л ($p < 0,001$).

Все перечисленные изменения наглядно иллюстрируются клиническими проявлениями функциональной несостоятельности органов и систем женского организма при развитии СГЯ.

Гемостазиологические показатели свидетельствовали о том, что у женщин с тяжелой степенью СГЯ имелись признаки ДВС-синдрома – значительное изменение времени свертывания крови и высокий уровень фибрина. Наиболее чувствительным оказался протромбиновый индекс (ПТИ), который повышался даже при СГЯ легкой степени. Так, до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял $82,3 \pm 1,4\%$, при легком течении синдрома увеличился до $98,3 \pm 0,3\%$, при среднетяжелом – до $108,4 \pm 0,5\%$, а у женщин с СГЯ тяжелой степени повысился до $113,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$).

Что касается уровня фибриногена, то его существенное повышение отмечалось только у женщин с тяжелым течением СГЯ: до проведения стимуляции показатель составлял $3,9 \pm 0,2$ г/л, у женщин с тяжелой формой СГЯ – $5,2 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Изменения остальных показателей гемостазиограммы также подтверждали процессы гиперкоагуляции и возможного тромбообразования. Так, тромбиновое время у женщин до проведения протокола ЭКО составляло $19,2 \pm 0,1$ с, у пациенток со среднетяжелым и тяжелым СГЯ сокращалось до $17,4 \pm 0,3$ с, а при тяжелой форме – до $15,8 \pm 0,4$ с ($p < 0,001$).

АЧТВ также изменялось в сторону уменьшения: до стимуляции овуляции его значения составляли $30,2 \pm 0,1$ с, у женщин с СГЯ средней тяжести уже $25,1 \pm 0,2$ с, а у пациенток с тяжелым СГЯ – $22,7 \pm 0,3$ с ($p < 0,001$).

МНО имело характерные отклонения только у женщин с тяжелой формой СГЯ, у пациенток из остальных подгрупп этот показатель существенно не менялся – до стимуляции он составлял $1,1 \pm 0,1$ и повышался до $2,0 \pm 0,2$ у женщин с тяжелой степенью СГЯ ($p < 0,001$).

Таким образом, биохимические и гемостазиологические показатели свидетельствовали о серьезных изменениях гомеостаза женщин со среднетяжелой и тяжелой степенью СГЯ.

Подводя итог обследования женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих использование ВРТ, в частности стимуляцию суперовуляции, мы разработали критерии формирования групп повышенного риска по развитию СГЯ, который является достаточно грозным ятрогенным осложнением. Для определения указанных критериев нами использовался расчет относительного риска (ОР) и границ его колебаний (Сi).

Проведенный анализ соматических заболеваний, перенесенных женщинами выделенных групп, позволил установить, что наибольшее значение в развитии СГЯ имеет анемия – ОР 4,7 [Сi 3,0-5,7]. На втором месте находятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно печени и желчевыводящих путей, – ОР 4,04 [Сi 2,5-5,6], далее по степени значимости

следует астено-невротический синдром – ОР 3,94 [Сi 2,5-3,95], а на последнем месте – хронический тонзиллит – ОР 3,0 [Сi 2,06-3,54]. Остальные показатели соматического здоровья не оказывали существенного влияния на изменения гомеостаза, приводящие к развитию СГЯ.

Что касается гинекологической заболеваемости, то на первом месте были такие патологии, как сальпингит и оофорит, – ОР 21,72 [Сi 11,79-35,9], на второй и третьей позициях оказались дисфункция яичников – ОР 15,84 [Сi 8,6-23,9] и тазовые перитонеальные спайки – ОР 14,5 [Сi 7,9-23,6]. Четвертое место по значимости заняли воспалительные болезни матки – ОР 12,02 [Сi 6,5-12,85] и последнее – эндометриоз – ОР 11,67 [Сi 6,57-15,5] (рис. 9). Из значимых рисков нами также был выделен дефицит витамина Д – при его выраженном дефиците ОР составил 12,08 [Сi 6,77-16,12].

Анализ факторов относительного риска позволил разработать комплекс мер, способствующих предупреждению развития СГЯ. Большая их часть направлена на общее оздоровление женщин. Комплекс профилактических мер предусматривал 3 этапа.

I этап:

1. Выделение женщин старшего репродуктивного возраста в группу повышенного риска по развитию СГЯ в протоколе ЭКО в том случае, если имеют место воспалительные состояния матки и придатков, дисфункция яичников, дефицит витамина Д, эндометриоз, анемия, патология печени и желчевыводящих путей, астено-невротический синдром и хронический тонзиллит.

2. Максимальная компенсация и профилактика выявленных нарушений (комплексная витаминотерапия, общее оздоровление женщин, санация очагов инфекции, гепатопротекторы за 2-3 месяца до начала проведения протокола ЭКО).

II этап:

1. Выбор метода стимуляции овуляции, предпочтение «длинному протоколу», использование в качестве триггера овуляции хорионического гонадотропина.

2. Криоконсервация эмбрионов.
3. Отсроченный перенос эмбрионов в последующих за стимуляцией циклах после подготовки эндометрия.
4. Гормональная поддержка лютеиновой фазы цикла при ПЭ и в дальнейшем гормональная поддержка беременности.

III этап:

1. Контроль ХГЧ через 2 недели после ПЭ, коррекция выявляемых нарушений гомеостаза путем индивидуального назначения антикоагулянтов прямого действия (низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия, фраксипарин, клексан и т.д.).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие СГЯ у женщин старшего репродуктивного возраста возможно, особенно при наличии сохраненного фолликулярного резерва. Вместе с тем мероприятия, направленные на общее оздоровление женщин, и щадящие методы гиперстимуляции сводят к минимуму риск развития СГЯ.

Прогнозировать риск возникновения СГЯ у пациенток, готовящихся к ЭКО, позволяет разработанная нами программа ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» (свидетельство о государственной регистрации № 2017615821), внедренная в работу ГБУЗ «МЦ Династия».

ВЫВОДЫ

1. Оценка медико-социальных параметров женщин свидетельствовала о том, что у пациенток, составивших основную группу, значимое влияние на формирование СГЯ в протоколах ЭКО оказывают такие соматические патологии, как анемия – ОР 4,7 [Сi 3,0-5,7], хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно печени и желчевыводящих путей, – ОР 4,04 [Сi 2,5-5,6], астено-невротический синдром – ОР 3,94 [Сi 2,5-3,95] и хронический тонзиллит – ОР 3,0 [Сi 2,06-3,54]. Из гинекологических заболеваний наиболее значимыми в плане формирования СГЯ являются сальпингит и оофорит – ОР 21,72 [Сi 11,79-35,9], дисфункция яичников – ОР 15,84 [Сi 8,6-23,9], тазовые перитонеальные спайки – ОР 14,5 [Сi 7,9-23,6], воспалительные болезни матки – ОР 12,02 [Сi 6,5-12,85] и эндометриоз – ОР 11,67 [Сi 6,57-15,5].

2. В группу риска по развитию среднетяжелых и тяжелых форм СГЯ в протоколах ЭКО необходимо включить тех пациенток старшего возраста, у которых при нормальном или низком уровне фолликулярного резерва и средних или низких показателях эстрадиола-17-β через 2 недели после ПЭ уровень ХГЧ более чем в 2 раза превышает средние показатели при нормальной беременности.

3. У женщин старшего репродуктивного возраста определяющее значение для возникновения СГЯ имеют наступление беременности и уровень хорионического гонадотропина.

4. У женщин с СГЯ имеются значительные изменения биохимических показателей, которые отклоняются от нормы по мере увеличения степени тяжести синдрома. Наибольшие изменения касаются таких параметров, как общий белок (до стимуляции среднее его содержание составляло $65,7 \pm 0,6$ г/л, у женщин с тяжелой степенью СГЯ отмечалось его достоверное снижение до $52,3 \pm 1,3$ ($p < 0,001$)); креатинин (до начала протокола $92,2 \pm 1,1$ мкмоль/л, у женщин со среднетяжелой формой СГЯ $108,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, а с тяжелой формой – до $118,3 \pm 1,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$)); АЛТ (до начала протокола $31,6 \pm 0,4$ Ед/л, у женщин с СГЯ средней тяжести – $35,7 \pm 0,4$ Ед/л, а у пациенток с тяжелой степенью – $41,2 \pm 1,2$ Ед/л ($p < 0,001$)). Те же тенденции наблюдались и в отношении

АСТ – до стимуляции $32,9 \pm 0,3$ Ед/л, после стимуляции у женщин с тяжелым СГЯ – $42,3 \pm 1,4$ Ед/л ($p < 0,001$). Отмечалось также достоверное повышение уровня α -амилазы, который до начала протокола составлял $96,1 \pm 0,4$ Ме/л, у женщин с среднетяжелой СГЯ уже $98,6 \pm 0,5$ Ме/л, а с тяжелой формой – $105,2 \pm 0,3$ Ме/л ($p < 0,001$). Уровень щелочной фосфатазы достоверно изменился только у женщин с тяжелой формой СГЯ: до начала протокола он составлял в среднем $44,2 \pm 1,9$ Ед/л, у женщин с тяжелым СГЯ равнялся $36,1 \pm 0,6$ Ед/л ($p < 0,001$).

5. Изменения гемостазиограммы у женщин с тяжелыми формами СГЯ свидетельствуют о развитии хронического ДВС-синдрома и проявляются в значительном изменении времени свертывания крови (до проведения протокола ЭКО ПТИ составлял $82,3 \pm 1,4\%$, при легком течении его увеличивался до $98,3 \pm 0,3\%$, при среднетяжелом – до $108,4 \pm 0,5\%$, а у женщин с тяжелым СГЯ – до $113,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$)), и высоком уровне фибрина (до проведения стимуляции уровень фибриногена составлял $3,9 \pm 0,2$ г/л, у женщин с тяжелой формой СГЯ – $5,2 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$)).

6. Беременность в результате ЭКО наступила у 59 (38,8%) женщин старшего репродуктивного возраста, СГЯ развился у 40 пациенток (26,3%): в легкой форме – у 27 (17,7%), средняя степень тяжести отмечена у 11 (7,2%) женщин, тяжелая степень – у 2 (1,3%) женщин. Ранний СГЯ был диагностирован у 14 женщин (из них у 7 наступила и прогрессировала беременность), поздний – у 24 женщин (беременность наступила у всех). Среднетяжелые и тяжелые формы СГЯ были преимущественно поздними и развивались вместе с прогрессирующей беременностью.

7. Профилактика СГЯ предусматривает поэтапную подготовку женщин к ЭКО, предусматривающую общее оздоровление и нормализацию основных биохимических и гемостазиологических параметров организма на догестационном этапе. Предпочтение отдается длинным протоколам с отсроченным ПЭ, которые обеспечивают высокую результативность ЭКО у женщин с низким и средним фолликулярным резервом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы развития СГЯ у женщин в протоколах ЭКО, в связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по разработке эффективных мер медикаментозной профилактики синдрома.

Требуют дальнейшего изучения вопросы патогенеза рассматриваемой патологии, а также разработки тактики ведения пациенток с СГЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До начала протокола ЭКО у всех женщин старшего репродуктивного возраста определять содержание витамина Д, дефицит которого коррелирует с MIS и влияет в определенной степени на фолликулярный ответ яичников на стимуляцию.

2. При планировании ЭКО всем женщинам старшего репродуктивного возраста необходимо проводить курс общего оздоровления, включающий воздействия на гепато-билиарную систему (в частности, использование растительных гепатопротекторов), витаминотерапию и коррекцию гемограммы.

3. Выбор протокола у женщин старшего репродуктивного возраста должен основываться на ультразвуковой оценке фолликулярного резерва и определении содержания MIS. Содержание эстрадиола имеет меньшее значение. Предпочтение следует отдавать «длинному» протоколу с индивидуальной дозировкой гонадотропинов в процессе стимуляции. В качестве триггера овуляции предпочтение следует отдать ХГЧ, поскольку при сниженном фолликулярном резерве ХГЧ позволяет четко прогнозировать время овуляции и обеспечивает получение качественных ооцит-кумулюсных комплексов.

4. У женщин старшего репродуктивного возраста оправдано широкое использование криоконсервации эмбрионов и отсроченный ПЭ в последующих циклах с предварительной подготовкой эндометрия.

5. Во всех протоколах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста необходима гормональная поддержка лютеиновой фазы менструального цикла с последующим переходом в гормональную поддержку беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, М.Л. Хорионический гонадотропин. Структура, функция, диагностическая значимость / М.Л. Алексеева, Е.В. Екимова, В.Г. Колодько, Н.Д. Фанченко, Т.С. Понкратова // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 3. – С. 7-14.
2. Амирова, А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 72-73.
3. Апресян, С.В. Медико-психологические аспекты бесплодия / С.В. Апресян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 1. – С. 8-10.
4. Боярский, К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы) / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, А.С. Чкуасели // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 58. – Вып. 2. – С. 65.
5. Ванян, Р.Э. «Бедный» овариальный ответ в программах вспомогательных репродуктивных технологий: связь с аутоиммунным поражением яичников / Р.Э. Ванян, И.В. Менжинская, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 51-58.
6. Виноградова, Л.В. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинатным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона / Л.В. Виноградова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров, Л.А. Левков, М.В. Мартынова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 88-95.
7. Владимирова, И.В. Ассоциация полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий / И.В. Владимирова, Е.А. Калинина, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 53-58.
8. Гончарова, Н.Н. Медико-генетические аспекты бесплодия / Н.Н. Гончарова, Е.Ю. Мартышкина, Т.В. Казначеева, К.Н. Арсланян, Л.В. Адамян, Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, В.Б. Черных // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 35-40.

9. Давудова, А.Г. Значение оценки критериев недостаточности лютеиновой фазы у пациенток с эндокринными формами бесплодия / А.Г. Давудова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 2. – С. 24-30.
10. Дмитриев, Д.В. Прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников при использовании методов вспомогательной репродукции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Дмитриев. – М., 2007. – 26 с.
11. Зазерская, И.Е. К вопросу о выборе дозы и метода оценки активности низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в комплексной терапии синдрома гиперстимуляции яичников / И.Е. Зазерская, Н.А. Осипова, Т.В. Вавилова, Л.В. Барабанова, К.С. Конради // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 3. – С. 53-58.
12. Калинина, Е.А. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.А. Калинина, А.Е. Донников, И.В. Владимирова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 21-25.
13. Калинина, Е.А. Опыт применения «мягких» схем стимуляции суперовуляции у пациенток группы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников / Е.А. Калинина, М.В. Эбзеева, Л.Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 60-64.
14. Калинина, Е.А. Применение «мягкого» протокола стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская, Л.А. Подрез // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4 (2). – С. 51-56.
15. Калинкина, О.Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 55-61.
16. Козырева, Е.В. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – <http://www.science-education.ru/127-20811>

17. Корнеева, И.Е. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. Федеральные клинические рекомендации / И.Е. Корнеева, Е.А. Калинина, Т.Т. Сароян, В.Ю. Смольникова, К.Г. Серебренникова, А.В. Пырегов, Г.Т. Сухих. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013.
18. Корнеева, И.Е. Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников: учебно-метод. пособие / И.Е. Корнеева, С.Г. Перминова, А.В. Пырегов, С.В. Павлович, В.Ю. Смольникова, Н.Г. Мишиева и др. – М., 2016. – 156 с.
19. Корнеева, И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников / И.Е. Корнеева // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 6. – С. 59-63.
20. Корнеева, И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников / И.Е. Корнеева, Н.А. Веряева, Т.Т. Сароян // Практическое руководство для акушеров-гинекологов, репродуктологов, анестезиологов, хирургов, врачей интенсивной терапии. – М., 2007. – С. 138-140.
21. Корнеева, И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы) / И.Е. Корнеева, А.В. Иванова, Н.В. Баркалина // Проблемы репродукции. – 2004. – № 10 (1). – С. 43-50.
22. Корнеева, И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение / И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 50-53.
23. Корсак, В.С. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2011 год / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 7-21.
24. Кузнецова, И.В. Подготовка к беременности женщин со сниженной фертильностью / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 15-21.
25. Кузьмичев, Л.Н. Бесплодный брак / Л.Н. Кузьмичев, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова // Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. – С. 849-923.

26. Кулагин, А.В. Лечение бесплодной пары / А.В. Кулагин, Л.С. Целкович, С.А. Вдовенко, В.А. Пономарев // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 138-142.
27. Кулаков, В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов. – М., 2004. – 469 с.
28. Кулаков, В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичев. – М.: МИА, 2005. – 592 с.
29. Кулаков, В.И. Лечение синдрома гиперстимуляции яичников как осложнения программы ЭКО и ПЭ / В.И. Кулаков, Е.А. Калинина, И.Е. Корнеева // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: МИА, 2005. – С. 62-78.
30. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И. Кулаков, Т.В. Лопатина // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 10-19.
31. Липатов, И.С. Содержание ангиогенных факторов, маркеров апоптоза и пролиферации у новорожденных от матерей с синдромом плацентарной стимуляции яичников / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.В. Мартынова, А.Д. Протасов, А.А. Букреева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25184>
32. Макаров, И.О. УЗ-диагностика при бесплодии / И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова, Т.В. Шеманаева, И.А. Куликов, Т.Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 2. – С. 20-22.

33. Мартазанова, Б.А. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, И.А. Ведихина, А.А. Аксененко, С.М. Ипен, М.Х. Ибрагимова, Т.Ю. Иванец, А.Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 6. – С. 84-90.
34. Мартазанова, Б.А. Замена триггера овуляции как метод профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 5. – С. 15-18.
35. Мартазанова, Б.А. Содержание ангиогенных факторов и интерлейкина-8 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников при замене триггера овуляции / Б.А. Мартазанова, В.В. Вторушина, С.М. Ипен, Н.Г. Мишиева, Л.В. Кречетова, А.М. Грачева, М.В. Мартынова, С.М. Муллабаева, А.Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 1. – С. 58-65.
36. Мартынова, М.В. Эффективность применения комбинированных оральных контрацептивов, эстрадиола валерата и антагониста гонадотропин-рилизинг гормона с целью программирования циклов ЭКО / М.В. Мартынова, Н.Г. Мишиева, Л.А. Левков, Б.А. Мартазанова, В.С. Лапина, Х.А. Богатырева, А.Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 11. – С. 46-52.
37. Мельников, В.А. Особенности репродуктивного здоровья супружеских пар с учетом социоэкологических факторов / В.А. Мельников, Е.В. Ермолаева, С.В. Стулова, Д.М. Юсупов // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2012. – Т. 14. – № 5-2. – С. 479-482.
38. Миронова, М.П. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников / М.П. Миронова, Э.А. Фазлыева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 3. – С. 9-12.

39. Митюрина, Е.В. Влияние повышенных концентраций прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами ГнРГ / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Т.Ю. Иванец, А.Н. Абубакиров // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 6. – С. 53-59.
40. Монастырная, О.А. Индивидуализация оценки гормонального профиля пациенток с эндокринными формами бесплодия при подготовке к проведению ЭКО / О.А. Монастырная // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – № 2. – С. 110-115.
41. Назаренко, Т.А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 80 с.
42. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. – М., 2008. – С. 271.
43. Петров, И.А. Ответ яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий при трубном бесплодии / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, А.С. Фатеева, И.И. Куприянова, М.Л. Дмитриева, С.В. Логвинов // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 1. – С. 33-39.
44. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
45. Протопопова, Н.В. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников / Н.В. Протопопова, Е.Б. Дружинина, Ю.В. Мыльникова, Н.А. Болдонова, Н.Л. Сахьянова // *Профилактическая медицина: Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 3 (85). – Ч. 1. – С. 63-70.
46. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

47. Ревишвили, Н.А. Особенности течения лютеиновой фазы индуцированного цикла и принципы медикаментозной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Ревишвили. – М., 2005. – 24 с.
48. Сафронова, Е.В. Использование coasting для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников / Е.В. Сафронова, Е.А. Пастухова, В.А. Пекарев // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 21-24.
49. Сафронова, Е.В. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (прогнозирование, профилактика): дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Сафронова. – Ростов-на-Дону, 2008. – 150 с.
50. Симоновская, Х.Ю. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2014. – 16 с.
51. Стрельченко, Д.А. Генетическая предрасположенность к развитию синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в программе ЭКО у пациентки с нормальным овариальным ответом: клиническое наблюдение / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников, Е.М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 149-153.
52. Стрельченко, Д.А. Молекулярно-генетические предикторы развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников, В.В. Кадочникова, Д.Д. Абрамов, И.Е. Корнеева, Т.Т. Сароян, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 56-63.
53. Стрельченко, Д.А. Предикторы синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 19-26.
54. Сумина, Н.В. Стимуляция функции яичников при бесплодии на фоне хронической ановуляции / Н.В. Сумина, Е.П. Шатунова, Г.А. Михайлова, О.В. Буханова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки

- к здоровому материнству и крепкой семье: матер. научно-практ. конф., посвящ. 30-летию перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина / Под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – 2015. – С. 360-364.
55. Сухих, Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – 2-е изд. / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
 56. Сухих, Г.Т. Иммунные аспекты патофизиологии синдрома гиперстимуляции яичников / Г.Т. Сухих, Т.Т. Сароян, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 3-6.
 57. Сыркашева, А.Г. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО / А.Г. Сыркашева, М.В. Агаршева, М.Г. Андреева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина, Е.Л. Яроцкая // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 38-43.
 58. Таскина, О.А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников: обзор литературы / О.А. Таскина // Проблемы репродукции. – 2007. – № 4. – С. 42-48.
 59. Тезиков, Ю.В. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В. Приходько // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 20-30.
 60. Тезиков, Ю.В. Патоморфологические особенности состояния яичников при беременности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, В.А. Мельников, В.А. Плохова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 50-57.
 61. Тюмина, О.В. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием / О.В. Тюмина, В.А. Мельников. – М., 2016. – С. 204.
 62. Шифман, Е.М. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников / Е.М. Шифман, О.К. Погодин, Е.Г. Гуменюк, О.О. Погодин // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 77-81.

63. Элдер, К. Экстракорпоральное оплодотворение: пер. с англ. / К. Элдер, Б.М. Дэйл. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 276 с.
64. Alama, P. GnRH analogues in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / P. Alama, J. Bellver, C. Vidal, J. Giles // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Spring. – V. 11(2). – P. 107-116.
65. Al-Inany, H.G. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology / H.G. Al-Inany, M.A. Youssef, R.O. Ayeleke, J. Brown, W.S. Lam, F.J. Broekmans // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – V. 4. – P. 1750.
66. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Hum. Reprod.* – 2011; 26(6): 1270-83.
67. Altmae, S. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? / S. Altmae, O. Hovatta, A. Stavreus-Evers, A. Salumets // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – V. 17(6). – P. 813-828.
68. Alviggi, C. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols / C. Alviggi, P. Humaidan, D. Ezcurra // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – V.10. – P. 9.
69. American Society of Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* – 2008. – V. 90 (5, Suppl.). – P. 188-193.
70. Andersen, A.N. Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment / A.N. Andersen, H. Witjes, K. Gordon, B. Mannaerts // *Hum. Reprod.* – 2011. – V. 26 (12). – P. 3413-3423.
71. Ashrafi, M. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model / M. Ashrafi, A. Bahmanabadi, M.R. Akhond, A. Arabipoor // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – V. 292 (5). – P. 1145-1152.
72. Beckers, N.G. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing

- hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment / N.G. Beckers, N.S. Macklon, M.J. Eijkemans, M. Ludwig, R.E. Felberbaum, K. Diedrich et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – T. 88. – P. 4186-4192.
73. Behre, H.M. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation / H.M. Behre, R.R. Greb, A. Mempel, B. Sonntag, L. Kiesel, P. Kaltwasser et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – V. 15 (7). – P. 451-456.
74. Bermejo, A. The impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity / A. Bermejo, C. Iglesias, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa, C. Simón, A. Pellicer, J. García-Velasco // *Hum. Reprod.* – 2014. – V. 29 (6). – P. 1271-1278.
75. Blockeel, C. Administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist during the 3 days before the initiation of the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycle: impact on ovarian stimulation. A pilot study / C. Blockeel, A. Riva, M. De Vos, P. Haentjens, P. Devroey // *Fertil. Steril.* – 2011. – V. 95 (5). – P. 1714-1719.
76. Bontis, J.N. Laparoscopic management of hydrosalpinx / J.N. Bontis, T.D. Theodoridis, N.Y. Ann // *Acad. Sci.* – 2006. – 1092. – P. 199-210.
77. Bosch, E. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles / E. Bosch, E. Labarta, J. Crespo, C. Simón, J. Remohí, J. Jenkins, A. Pellicer // *Hum. Reprod.* – 2010. – V. 25 (8). – P. 2092-2100.
78. Boudjenah, R. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI / R. Boudjenah, D. Molina-Gomes, A. Torre, M. Bergere, M. Bailly, F. Boitrelle et al. // *PloS One.* – 2012. – V. 7 (6). – P. 387.

79. Brien, O.T. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation / O.T. Brien, M.M. Kalmin, A.F. Harralson, A.M. Clark, I. Gindoff, S.J. Simmens, D. Frankfurter, P. Gindoff // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – T. 11 (1). – P. 71.
80. Brodin, T. Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund, M. Olovsson, J. Holte // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – T. 94 (10). – P. 1056-1063.
81. Broekmans, F.J. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization / F.J. Broekmans, D. de Ziegler, C.M. Howles, A. Gougeon, G. Trew, F. Olivennes // *Fertil. Steril.* – 2010. – T. 94 (3). – P. 1044-1051.
82. Budev, M.M. Ovarian hyperstimulation syndrome / M.M. Budev, A.C. Arroliga, T. Falcone // *Crit. Care Med.* – 2005. – T. 3 (10, Suppl.). – P. 301-306.
83. Cakmak, H. A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders / H. Cakmak, N. Tran, M. Zamah, M. Cedars, M. Rosen // *Fertil. Steril.* – 2014. – T. 101 (5). – P. 1308-1314.
84. Cédric-Durnerin, I. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol / I. Cédric-Durnerin, B. Bständig, I. Parneix, V. Bied-Damon., C. Avril, C. Decanter, J.N. Hugues // *Hum. Reprod.* – 2007. – T. 22 (1). – P. 109-116.
85. Cédric-Durnerin, I. Groupe d'Etude en Médecine et Endocrinologie de la Reproduction. Pretreatment with estrogen does not affect IVF-ICSI cycle outcome compared with no pretreatment in GnRH antagonist protocol: a prospective randomized trial / I. Cédric-Durnerin, A. Guivarc'h-Levêque, J.N. Hugues // *Fertil. Steril.* – 2012. – T. 97 (6). – P. 1359-1364.
86. Cerrillo, M. Effect of GnRH agonist and hCG treatment on VEGF, angiopoietin-2, and VE-cadherin: trying to explain the link to ovarian hyperstimulation syn-

- drome / M. Cerrillo, A. Pacheco, S. Rodriguez, R. Gomez, F. Delgado, A. Pellicer, J.A. Garcia-Velasco // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95 (8). – P. 2517-2519.
87. Chang, X.X. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation / X.X. Chang, Q. Liu, L.Q. Wu, X.G. Shao // *J. Reprod. Med.* – 2012. – V. 21. – P. 162-165.
 88. Chen, S.U. Signal mechanisms of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian hyperstimulation syndrome: dopamine targets their common pathways / S.U. Chen, C.H. Chou, C.W. Lin, H. Lee, J.C. Wu, H.F. Lu et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – T. 25 (3). – P. 757-767.
 89. Choi, J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference / J. Choi, J. Smits // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2014. – T. 383 (1-2). – P. 203-213.
 90. Copperman, A.B. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature / A.B. Copperman, C. Benadiva // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – V. 11. – P. 20.
 91. D'Arpe, S. Management of hydrosalpinx before IVF: a literature review / S. D'Arpe, S. Franceschetti, J. Caccetta, D. Pietrangeli, L. Muzii, P.B. Panici // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – T. 35 (6). – P. 547-550.
 92. De Leener, A. Identification of the first germline mutation in the extracellular domain of the follitropin receptor responsible for spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome / A. De Leener, G. Caltabiano, S. Erkan, M. Idil, G. Vassart, L. Pardo, S. Costagliola // *Hum. Mutat.* – 2008. – T. 29 (1). – P. 91-98.
 93. Delbaere, A. Prorenin and active renin concentrations in plasma and ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome / A. Delbaere, P.J.M. Bergmann, C. Gervy-Decoster et al. // *Hum Reprod.* – 1997. – 12:236 40.
 94. Demir, B. The impact of unilateral salpingectomy on antral follicle count and ovarian response in ICSI cycles: comparison of contralateral side / B. Demir, G. Bozdog, O. Sengul, I. Kahyaoglu, S. Mumusoglu, D. Zengin // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – T. 32 (9). – P. 741-744.

95. Desai, S.S. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (G-29A) is associated with altered level of receptor expression in Granulosa cells / S.S. Desai, S.K. Achrekar, B.R. Pathak, S.K. Desai, V.S. Mangoli, R.V. Mangoli, S.D. Mahale // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – T. 96 (9). – P. 2805-2812.
96. Dieterich, M. Two different entities of spontaneous ovarian hyperstimulation in a woman with FSH receptor mutation / M. Dieterich, M. Bolz, T. Reimer, S. Costagliola, B. Gerber // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – V. 20 (6). – P. 751-758.
97. Edwards-Silva, R.N. Spontaneous ovarian hyperstimulation in a naturally conceived pregnancy with uncontrolled hypothyroidism / R.N. Edwards-Silva, C.S. Han, Y. Hoang, L.C. Kao // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – T. 111 (2, Pt 2). – P. 498-501.
98. Eijkemans, M.J. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations / M.J. Eijkemans, F. van Poppel, D.F. Habbema, K.R. Smith, H. Leridon, E.R. te Velde // *Hum. Reprod.* – 2014. – T. 29 (6). – P. 1304-1312.
99. El-Mazny, A. Effect of hydrosalpinx on uterine and ovarian hemodynamics in women with tubal factor infertility / A. El-Mazny, W. Ramadan, A. Kamel, S. Gad-Allah // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – T. 199. – P. 55-59.
100. Engmann, L. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study / L. Engmann, A. DiLuigi, D. Schmidt, J. Nulsen, D. Maier, C. Benadiva // *Fertil. Steril.* – 2008. – T. 89 (1). – P. 84-91.
101. Faddy, M.J. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause / M.J. Faddy, R.G. Gosden, A. Gougeon, S.J. Richardson, J.F. Nelson // *Hum Reprod.* – 1992. – Vol. 7. – P. 1342.

102. Fan, M. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis / M. Fan, L. Ma // *Fertil. Steril.* – 2016. – T. 106 (2). – P. 322-329.
103. Fauser, B.C.J.M. Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation / B.C.J.M. Fauser, K. Diedrich, P. Devroey // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – T. 14 (1). – P. 1-14.
104. Ferraretti, A.P. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, L. Gianaroli // *Hum. Reprod.* – 2011. – T. 26 (7). – P. 1616-1624.
105. Fiedler, K. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment / K. Fiedler, D. Ezcurra // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – T. 10. – P. 32.
106. Fréour, T. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART) / T. Fréour, S. Mirallié, K. Bach-Ngohou, M. Denis, P. Barrière, D. Masson // *Clin. Chim. Acta.* – 2007. – T. 375 (1-2). – P. 162-164.
107. Friedman, C.I. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker of diminished pregnancy potential / C.I. Friedman, D.B. Seifer, E.A. Kennard // *Fertil. Steril.* – 1998. – 64:268 72.
108. Garcia-Velasco, J.A. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial / J.A. Garcia-Velasco, A. Bermejo, F. Ruiz, J. Martinez-Salazar, A. Requena, A. Pellicer // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 96 (3). – P. 590-593.
109. Gaunt, T.R. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX' / T.R. Gaunt, S. Rodriguez, I.N. Day // *BMC Bioinformatics.* – 2007. – T. 8. – P. 428.

110. Geng, L. Clinical evaluation of two protocols with controlled ovarian hyperstimulation in poor response / L. Geng, X. Chen, W.J. Zhu, H. Li // *Reprod. Contracept.* – 2014. – T. 34. – P. 281-286.
111. Geva, E. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology / E. Geva, R.B. Jaffe // *Fertil. Steril.* – 2000; 74:429–38.
112. Gerasimova, T. Identification and in vitro characterization of follicle stimulating hormone (FSH) receptor variants associated with abnormal ovarian response to FSH / T. Gerasimova, M.N. Thanasoula, D. Zattas, E. Seli, D. Sakkas, M.D. Lalioti // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – T. 95 (2). – P. 529-536.
113. Gleicher, N. Definition by FSH, AMH and embryo numbers of good-, intermediate- and poor-prognosis patients suggests previously unknown IVF outcome-determining factor associated with AMH / N. Gleicher, V.A. Kushnir, A. Sen, S.K. Darmon, A. Weghofer, Y.G. Wu et al. // *J. Transl. Med.* – 2016. – T. 14 (1). – P. 172.
114. Gnoth, C. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program / C. Gnoth, A.N. Schuring, K. Friol, J. Tigges, P. Mallmann, E. Godehardt // *Hum. Reprod.* – 2008. – T. 23 (6). – P. 1359-1365.
115. Griesinger, G. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis / G. Griesinger, C.A. Venetis, T. Marx, K. Diedrich, B.C. Tarlatzis, E.M. Kolibianakis // *Fertil. Steril.* – 2008. – T. 90 (4). – P. 1055-1063.
116. Griesinger, G. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis / G. Griesinger, E.M. Kolibianakis, C. Venetis, K. Diedrich, B. Tarlatzis // *Fertil. Steril.* – 2010. – T. 94 (6). – P. 2382-2384.
117. Griffin, D. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders // D. Griffin, C. Benadiva, N. Kummer,

- T. Budinetz, J. Nulsen, L. Engmann // *Fertil. Steril.* – 2012. – 97 (6). – P. 1316-1320.
118. Grow, D. GnRH agonist and GnRH antagonist protocols: comparison of outcomes among good-prognosis patients using national surveillance data / D. Grow, J.F. Kawwass, A.D. Kulkarni, T. Durant, D.J. Jamieson, M. Macaluso // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – T. 29 (3). – P. 299-304.
 119. Grynnerup, A.G. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility / A.G. Grynnerup, A. Lindhard, S. Sorensen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2013. – T. 92 (11). – P. 1297-1303.
 120. Gurbuz, A.S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases / A.S. Gurbuz, F. Gode, N. Ozcimen, A.Z. Isik // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – T. 29 (5). – P. 541-544.
 121. Guvenal, F. Spontaneous ovarian hyperstimulation-like reaction caused by primary hypothyroidism / F. Guvenal, T. Guvenal, Y. Timuroglu, T. Timuroglu, M. Cetin // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2006. – T. 85 (1). – P. 124-125.
 122. Hanevik, H.I. A single nucleotide polymorphism in BMP15 is associated with high response to ovarian stimulation / H.I. Hanevik, H.T. Hilmarsen, C.F. Skjelbred, T. Tanbo, J.A. Kahn // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – T. 23 (1). – P. 97-104.
 123. Hanevik, H.I. Increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome following controlled ovarian hyperstimulation in patients with vascular endothelial growth factor +405 cc genotype / H.I. Hanevik, H.T. Hilmarsen, C.F. Skjelbred // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – T. 28 (11). – P. 845-849.
 124. Hsu, A. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance / A. Hsu, M. Arny, A.B. Knee, C. Bell, T. E. Cook, A.L. Novak, D.R. Grow // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95 (2). – P. 474-479.

125. Huirne, J.A. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? / J.A. Huirne, R. Homburg, C.B. Lambalk // Hum. Reprod. – 2007. – T. 22 (11). – P. 2805-2813.
126. Humaidan, P. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients / P. Humaidan, N.P. Polyzos, B. Alsbjerg, K. Erb, A.L. Mikkelsen, H.O. Elbaek et al. // Hum. Reprod. – 2013. – T. 28 (9). – P. 2511-2521.
127. Humaidan, P. Levels of the epidermal growth factor-like peptide amphiregulin in follicular fluid reflect the mode of triggering ovulation: a comparison between gonadotrophin-releasing hormone agonist and urinary human chorionic-gonadotrophin / P. Humaidan, L.G. Westergaard, A.L. Mikkelsen, M. Fukuda, C. Yding Andersen // Fertil. Steril. – 2011. – T. 95 (6). – P. 2034-2038.
128. Humaidan, P. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician / P. Humaidan, J. Quartarolo, E.G. Papanikolaou // Fertil. Steril. – 2010. – T. 94 (2). – P. 389-400.
129. Humaidan, P. Reply: GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider / P. Humaidan, E.G. Papanikolaou, B.C. Tarlatzis // Hum. Reprod. – 2010. – T. 25 (3). – P. 807-808.
130. Iliodromiti, S. Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study / S. Iliodromiti, C. Blockeel, K.P. Tremellen, R. Fleming, H. Tournaye, P. Humaidan, S.M. Nelson // Hum. Reprod. – 2013. – T. 28 (9). – P. 2529-2536.
131. Itskovitz, J. Localization of renin gene expression in monkey ovarian theca cells by in situ hybridization / J. Itskovitz, P. Bruneval, F. Soubrier et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – 75:1374 80.

132. Jin, P.Y. Co action of CFTR and AQP1 increases permeability of peritoneal epithelial cells on estrogen-induced ovarian hyperstimulation syndrome / P.Y. Jin, Y.C. Lu, L. Li, Q.F. Han // BMC Cell Biol. – 2012. – T. 13. – P. 23.
133. Johnson, N.P. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization / N.P. Johnson, S. van Voorst, M.C. Sowter, A. Strandell, B. W. Mol // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 1. – CD002125.
134. Kamal, E.M. Ovarian performance after laparoscopic salpingectomy or proximal tubal division of hydrosalpinx / E.M. Kamal // Mid. East Fertil. Soc. J. – 2012. – T. 18. – P. 53-57.
135. Knauff, E.A. Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure / E.A. Knauff, M.J. Eijkemans, C.B. Lambalk, M.J. ten Kate-Booij, A. Hoek, C.C. Beerendonk et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – T. 94 (3). – P. 786-792.
136. Kuang, Y. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) / Y. Kuang, Q. Chen, Q. Hong, Q. Lyu, A. Ai, Y. Fu et al. // Reprod. Biomed. Online. – 2014. – T. 29 (6). – P. 684-691.
137. Kwee, J. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve / J. Kwee, R. Schats, J. McDonnell, A. Themmen, F. de Jong, C. Lambalk // Fertil. Steril. – 2008. – T. 90 (3). – P. 737-743.
138. La Marca, A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology / A. La Marca, S. Giulini, A. Tirelli et al. // Hum. Reprod. – 2007. – 22 (3). – P. 766-771.
139. La Marca, A. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice / A. La Marca, S.K. Sunkara // Hum. Reprod. Update. – 2014. – T. 20 (1). – P. 124-140.
140. La Marca, A. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in vitro fertilization / A. La Marca,

- G. Sighinolfi, C. Argento, V. Grisendi, L. Casarini, A. Volpe, M. Simoni // *Fertil. Steril.* – 2013. – T. 99 (4). – P. 970-978.
141. Lee, T.H. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles / T.H. Lee, C.H. Liu, C.C. Huang, Y.L. Wu, Y.T. Shih, H.N. Ho et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – T. 23 (1). – P. 160-167.
 142. Leth-Moller, K. The luteal phase after GnRHa trigger-understanding an enigma / K. Leth-Moller, S. Hammer Jagd, P. Humaidan // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2014. – T. 8 (3). – P. 227-234.
 143. Li, H.W. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination / H.W. Li, E.H. Ng, B.P. Wong, R.A. Anderson, P.C. Ho, W.S. Yeung // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – T. 29 (12). – P. 1443-1446.
 144. Levin, E.R. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome / Levin E.R., Rosen G.F., Cassidenti D.L., Yee B., Meldrum D., Wisot A. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – 102: 1978–85.
 145. Lledo, B. Pharmacogenetics of ovarian response / B. Lledo, J.A. Ortiz, J. Llacer, R. Bernabeu // *Pharmacogenomics.* – 2014. – T. 15 (6). – P. 885-893.
 146. McClure, N. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome / N. McClure, D.L. Healy, P.A. Rogers et al. // *Lancet.* – 1994. – 344:235-6.
 147. Madill, J.J. Ovarian hyperstimulation syndrome: a potentially fatal complication of early pregnancy / J.J. Madill, N.B. Mullen, B.P. Harrison // *Emerg. Med.* – 2008. – T. 35 (3). – P. 283-286.
 148. Marzal, A. Future developments to minimize ART risks / A. Marzal, H. Holzer, T. Tulandi // *Semin. Reprod. Med.* – 2012. – T. 30 (2). – P. 152-160.
 149. Mascarenhas, M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 healthsurveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma, S. Vanderpoel, G.A. Stevens // *PLoS Med.* – 2012. – T. 9 (12). – P. 1001356.

150. Meng, X.H. Effect of salpingectomy on ovarian function / X.H. Meng, Y.M. Zhu // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2006. – T. 35 (5). – P. 555-559.
151. Moron, F.J. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers / F.J. Moron, A. Ruiz // *Pharmacogenomics.* – 2010. – T. 11 (11). – P. 1613-1618.
152. Nardo, L.G. Conventional ovarian stimulation no longer exists: welcome to the age of individualized ovarian stimulation / L.G. Nardo, R. Fleming, C.M. Howles, E. Bosch, S. Hamamah, F.M. Ubaldi et al. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – T. 23 (2). – P. 141-148.
153. Nastri, C.O. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention / C.O. Nastri, R.A. Ferriani, I.A. Rocha, W.P. Martins // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2010. – T. 27 (2-3). – P. 121-128.
154. Navot, D. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome / D. Navot, E. Margalioth, N. Laufer // *Fertil. Steril.* – 1987. – 48:57-61.
155. Nouri, K. Polymorphisms of VEGF and VEGF receptors are associated with the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) – a retrospective case-control study / K. Nouri, P. Haslinger, L. Szabo, M. Sator, M. Schreiber, C. Schneeberger et al. // *J. Ovarian Res.* – 2014. – T. 7. – P. 54.
156. Oehninger, S. Ovulation induction in IVF / S. Oehninger // *Minerva Ginecologica.* – 2011. – T. 63 (2). – P. 137-156.
157. Neulen, J. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome / J. Neulen, Z. Yan, S. Raczek, K. Weindel, C. Keek, H.A. Weich et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995; 80:1967–71.
158. Orvieto, R. Does salpingectomy affect the ipsilateral ovarian response to gonadotropin during in vitro fertilization-embryo transfer cycles? / R. Orvieto, B. Saar-Ryss, G. Morgante, O. Gemer, E.Y. Anteby, A. Meltzer // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95 (5). – P. 1842-1844.

159. Orvieto, R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori / R. Orvieto, R. Homburg, S. Meltzer, J. Rabinson, E.Y. Anteby, S. Scharf // *Fertil. Steril.* – 2009. – T. 91 (4, Suppl.). – P. 1378-1380.
160. Orvieto, R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate / R. Orvieto, P. Patrizio // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – T. 26 (1). – P. 4-8.
161. Papanikolaou, E.G. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome / E.G. Papanikolaou, P. Humaidan, N.P. Polyzos, B. Tarlatzis // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – T. 28 (6). – P. 458-462.
162. Papanikolaou, E.G. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles / E.G. Papanikolaou, C. Pozzobon, E.M. Kolibianakis, M. Camus, H. Tournaye, H.M. Fatemi et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – T. 85 (1). – P. 112-120.
163. Pau, E. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome / E. Pau, I. Alonso-Muriel, R. Gómez, E. Novella, A. Ruiz, J.A. García-Velasco et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – T. 21 (6). – P. 1453-1460.
164. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2008. – T. 90 (5, Suppl.).
165. Pundir, J. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? / J. Pundir, S.K. Sunkara, T. El-Toukhy, Y. Khalaf // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – T. 24 (1). – P. 6-22.
166. Qin, F. The effect of salpingectomy on ovarian reserve and ovarian function / F. Qin, D.F. Du, X.L. Li // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2016. – T. 71 (6). – P. 369-376.
167. Rizk, B. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Genetics of ovarian hyperstimulation syndrome / B. Rizk // *Reprod. Biomed. Online.* – 2009. – T. 19 (1). – P. 14-27.

168. Rombauts, L. Orgalutran Scheduling Study Group. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth an hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients / L. Rombauts, D. Healy, R.L. Norman // *Hum. Reprod.* – 2006. – T. 21 (1). – P. 95-103.
169. Shapiro, B.S. Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization / B.S. Shapiro, S.T. Daneshmand, F.C. Garner, M. Aguirre, R. Ross, S. Morris // *Fertil. Steril.* – 2005. – T. 84 (1). – P. 93-98.
170. Sobotka, V. Steroids pretreatment in assisted reproduction cycles / V. Sobotka, R. Streda, T. Mardesic, J. Tosner, J.J. Heracek // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – T. 139. – P. 114-121.
171. Stimpfel, M. Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients / M. Stimpfel, E. Vrtacnik-Bokal, B. Pozlep, I. Virant-Klun // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – N 1. – P. 385049.
172. Taher, B.M. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by hypothyroidism in an adult / B.M. Taher, R.A. Ghariabeh, N.S. Jarrah, A.M. Hadidy, A.M. Radaideh, K.M. Ajlouni // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – T. 112 (1). – P. 107-109.
173. Te Velde, E.R. The variability of female reproductive ageing / E.R. Te Velde , P.L. Pearson // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – Vol. 8. – P. 141-154.
174. Tobler, K.J. Worldwide survey of IVF practices: trigger, retrieval and embryo transfer techniques / K.J. Tobler, Y. Zhao, A. Weissman, A. Majumdar, M. Leong, Z. Shoham // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – T. 290 (3). – P. 561-568.
175. Tsiami, A. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to IVF-ET: a network meta-analysis / A. Tsiami, A. Chaimani, D. Mavridis, M. Siskou, E. Assimakopoulos, A. Sotiriadis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – T. 48 (4). – P. 434-445.

176. Van der Linden, M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles / M. Van der Linden, K. Buckingham, C. Farquhar, J.A. Kremer, M. Metwally // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – T. 10. – CD009154.
177. Van Blerkom, J. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics / J. Van Blerkom, M. Antczak, R. Schrader // Hum. Reprod. – 1997 May; 12(5): 1047-55.
178. Wang, T.H. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor / T.H. Wang, S.G. Horng, C.L. Chang et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – 87:3300-8.
179. Westergaard, L.W. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles / L.W. Westergaard, P.M. Bossuyt, F. Van der Veen, M. van Wely // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – T. (2). – CD003973.
180. Xi, W. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy / W. Xi, F. Gong, Y. Tang, H. Zhang, G. Lu // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012. – T. 116 (2). – P. 93-96.
181. Yao, Y. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis / Y. Yao, C.H. Ma, H.L. Tang, Y.F. Hu // Mol. Genet. Metab. – 2011. – T. 103 (4). – P. 388-393.
182. Ye, X.P. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve / X.P. Ye, Y.Z. Yang, X.X. Sun // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – T. 212 (1). – P. 53-63.
183. Yoldemir, T. Does the duration of gonadotropin stimulation affect embryo quality on post-retrieval day 3? / T. Yoldemir // Gynecol. Endocrinol. – 2011. – T. 27 (5). – V. 324-330.

184. Younis, J.S. "Premature luteinization" in the era of GnRH analogue protocols: time to reconsider / J.S. Younis // Assist. Reprod. Genet. – 2011. – V. 28 (8). – P. 689-692.
185. Younis, J.S. Early and short follicular gonadotropin-releasing hormone antagonist supplementation improves the meiotic status and competence of retrieved oocytes in in vitro fertilization-embryo transfer cycles / J.S. Younis, S. Soltsman, I. Izhaki, O. Radin, S. Bar-Ami, M. Ben-Ami // Fertil. Steril. – 2010. – T. 94 (4). – P. 1350-1355.
186. Youssef, M.A. GnRH agonist for final oocyte maturation in GnRH antagonist co-treated IVF/ICSI treatment cycles: systematic review and meta-analysis / M.A. Youssef, H.I. Abdelmoty, M.A. Ahmed, M.J. Elmohamady // Adv. Res. – 2015. – T. 6 (3). – P. 341-349.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АМГ	Антимюллеров гормон
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг гормон
ЛГ	Лютропин
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ - X	Международная классификация болезней 10 пересмотра
МНО	Международное нормализованное соотношение
НМЦ	Нарушения менструального цикла
ОР	Относительный риск
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЭ	Подсадка эмбриона
СГЯ	Синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
СЭФР	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фоллитропин
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
MIS	Mullerian-Inhibitory Substance