

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М. ГОРЬКОГО

На правах рукопису

АЙЗЯТУЛОВА ЕЛЬМІРА МАКСУТОВНА

УДК 618.177-089.881.11-06-079-084-092

ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ): ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ПРОВЕДЕННЯ;  
ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант:  
доктор медичних наук, професор  
НОСЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

Лиман – 2016

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	7
РОЗДІЛ 1. ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ): ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ПРОВЕДЕННЯ; ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ...	14
1.1. Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) як ятрогенне ускладнення контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) . .	14
1.1.1. Патофізіологія СГЯ .....	15
1.1.2. Фактори ризику та запобігання СГЯ .....	24
1.2. Кровотеча як ускладнення ЗІВ .....	38
1.3. Позаматкова вагітність як ускладнення ЗІВ .....	39
1.4. Перекрут гіперстимульованих яєчників в циклах ЗІВ .....	51
1.5. Багатопліддя як прямий наслідок технології ЗІВ .....	51
1.6. Венозні тромбоемболічні ускладнення ЗІВ .....	54
1.7. Психопатологічні ускладнення у пацієнток ЗІВ .....	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	63
2.1. Бази, методологія та дизайн дослідження .....	63
2.2. Методи дослідження .....	67
2.3. Загальна клініко-лабораторна характеристика жінок, які увійшли у проспективне дослідження .....	75
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ МЕТОДАМИ ЗІВ .....	88
3.1. Епідеміологія СГЯ .....	88
3.2. Клінічні випадки внутрішньочеревної кровотечі як ускладнення пункції яєчників під час забору яйцеклітин . . . .	105
3.3. Ектопічна та гетеротопічна вагітність після ЗІВ .....	111
3.4. Багатоплідна вагітність після ЗІВ та штучна редукція ембріонів .....	117

3.5. Порівняння перебігу та завершення вагітності при одно- і багатоплідній вагітності, що настали завдяки застосуванню ЗІВ .....	127
---	-----

РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАДИЦІЙНИХ ПРОТОКОЛІВ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (КОС) З АНТАГОНІСТАМИ ТА АГОНІСТАМИ ГОНАДОТРОПІН- РИЛІЗИНГ- ГОРМОНУ У ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК ЗІВ. ....	131
--	-----

4.1. Порівняння результатів КОС, ембріологічних, біохімічних і клінічних показників при різних протоколах ЗІВ в залежності від ризику виникнення СГЯ. ....	131
4.2. Визначення граничних значень показників оваріального резерву для жінок з ризиком СГЯ .....	139
4.3. Ефективність ЗІВ у жінок із застосуванням КОС з використанням антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону (антГнРГ) залежно від вмісту сироваткового прогестерону ..	147

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СГЯ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН .....	150
--	-----

5.1. Морфологічні зміни в яєчниках мишей залежно від дози гонадотропінів .....	150
5.2. Експериментальне обґрунтування застосування синтетичного аналогу вазопресину (СAB) щодо профілактики розвитку ускладнень КОС .....	159
5.3. Особливості морфофункціонального стану внутрішніх органів при синдромі гіперстимуляції яєчників .....	165

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЗІВ .....	187
--	-----

РОЗДІЛ 7. ПАТОГЕНЕЗ УСКЛАДНЕНЬ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ВНАСЛІДОК ЗІВ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА . . .	205
РОЗДІЛ 8. ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОГО ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПРОТОКОЛУ ЗІВ ДЛЯ ЖІНОК З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЗІВ. . . . .	214
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ . . . . .	232
ВИСНОВКИ . . . . .	275
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ . . . . .	278
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ . . . . .	280



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

аГнРГ	— агоністи гонадотропін-релізинг-гормона
АМГ	— антимюллерів гормон
антГнРГ	— антагоністи гонадотропін-релізинг-гормона
АФС	— антифосфоліпідний синдром
ВТУ	— венозні тромбоемболічні ускладнення
ГнРГ	— гонадотропін-релізинг-гормон
ГСЖК	— гонадотропін сироватки жеребих кобил
ДГЕАС	— дегідроепіандростерона-сульфат
ДРТ	— допоміжні репродуктивні технології
E <sub>2</sub>	— естрадіол
ЗЗОМТ	— запальні захворювання органів малого тазу
ЗІВ	— запліднення ін вітро
ІМТ	— індекс маси тіла
КОС	— контрольована оваріальна стимуляція
ЛГ	— лютеїнізуючий гормон
П	— прогестерон
ПВ	— позаматкова вагітність
пКОС	— персоніфікована контрольована оваріальна стимуляція
Прл	— пролактин
РАС	— система ренін-ангіотензину
РКД	— рандомізоване контрольоване дослідження
рЛГ	— рекомбінантний лютеїнізуючий гормон
САВ	— синтетичний аналог вазопресину
СГЯ	— синдром гіперстимуляції яєчників
СПКЯ	— синдром полікістозних яєчників
Т	— тестостерон
ТТГ	— тиреотропний гормон

УЗД	— ультразвукове дослідження
ФСГ	— фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	— хоріонічний гонадотропін людини
25; 75 %	— 25-й і 75-й процентиль
95% ДІ	— 95%-й довірчий інтервал
AMHR2	— рецептор АМГ2
ARR	— зниження абсолютного ризику
cHSP60	— Chlamydia trachomatis протеїн теплового шоку 60
D2-Ag	— агоніст допаміну
IL	— інтерлейкін
Me	— медіана
NNT	— число хворих, яких необхідно лікувати
OR	— відношення шансів
P	— рівень статистичної значущості
PEDF	— виведений фактор оваріального пігментного епітелію
PG	— простагландин
RR	— відносний ризик або відношення ризиків
RRR	— зниження відносного ризику
$r_s$	— коефіцієнт кореляції Спірмена
sICAM-1	— розчинна молекула міжклітинної адгезії-1
Sil-6R $\alpha$	— розчинний ІЛ-6 рецептор- $\alpha$
sVCAM-1	— розчинна молекула адгезії клітин судин-1
TNF- $\alpha$	— фактор некрозу пухлин- $\alpha$
VEGF	— судинно-ендотеліальний фактор росту
VEGFR	— рецептор судинно-ендотеліального фактору росту
vWF	— фактор фон Віллебранда

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Безпліддя є найважливішою медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але й у всьому світі [1–4]. Ефективним методом лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зокрема, запліднення ін вітро (ЗІВ) [5, 6]. На сьогодні у світі завдяки ним народилося 5,4 мільйонів дітей, зокрема, в Україні — понад 40 тисяч [5].

Водночас широке впровадження ЗІВ у клінічну практику не лише допомагає вирішити проблеми безпліддя, але й може супроводжуватися ускладненнями, такими як синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), кровотеча після трансвагінальної пункції фолікулів, багатоплідна вагітність, позаматкова вагітність, перекрут стимульованого яєчника, психоемоційні порушення [7–11]. Вивчення механізмів їх патогенезу, розробка методів діагностики і профілактики сприятимуть безпеці проведення ЗІВ.

Важливим питанням під час проведення ЗІВ є персоніфікація протоколів [12–14]. Урахування факторів ризику розвитку ускладнень ЗІВ, базального рівня сироваткового прогестерону (П), біохімічного профілю фолікулярної рідини, використання для контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) і в якості тригера овуляції їх агоністів (аГнРГ), диференційований підхід до сегментації циклів і проведення комплексної психокорекції можуть стати резервом підвищення ефективності та безпеки проведення ЗІВ.

Таким чином, персоніфікація протоколів ЗІВ, розробка та впровадження системи комплексної, поетапної діагностики та профілактики ускладнень при їх проведенні, є актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології, зокрема, репродуктивної медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є частиною планових науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Вивчення основних факторів жіночого та чоловічого безпліддя та розробка оптимальних підходів

до профілактики та лікування» (державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 р.) (№ держреєстрації 0107U10172, МК 08.06.04) та «Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика» (№ держреєстрації 0110U007771, МК 11.06.03), автор була відповідальним виконавцем даних тем.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність та безпеку лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро шляхом вдосконалення і впровадження персоніфікованих протоколів з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів щодо зниження частоти та тяжкості ускладнень запліднення ін вітро.

**Задачі дослідження:**

1. На підставі ретроспективного дослідження медичної документації вивчити ефективність лікування безпліддя в програмах ЗІВ, характер, частоту і фактори ризику розвитку ускладнень, що виникли внаслідок проведення ЗІВ.

2. Оцінити біохімічні та ультразвукові показники оваріального резерву у пацієнток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень.

3. Визначити рівні естрадіолу, інтерлейкіну-6 і судинно-ендотеліального фактору росту в сироватці крові та в фолікулярній рідині під час трансвагінальної пункції фолікулів для отримання ооцитів у пацієнток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень.

4. На підставі експериментальної моделі синдрому гіперстимуляції яєчників у самиць гібридних мишей вивчити патоморфологічні зміни яєчників та внутрішніх органів, характерні для цього ускладнення ЗІВ.

5. Дослідити вплив вазоконстрикторного синтетичного аналогу гормону задньої долі гіпофізу вазопресину на структуру яєчників самиць гібридних мишей, яким проведено стимуляцію гонадотропінами.

6. Визначити особливості психоемоційного стану пацієнток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку їх ускладнень.

7. Вдосконалити та оцінити ефективність персоніфікованого протоколу ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень ЗІВ.

8. Вивчити ефективність впровадження розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень в практику центру репродуктивної медицини.

*Об'єкт дослідження:* відновлення репродуктивної функції та ускладнення при проведенні запліднення ін вітро у жінок з безпліддям.

*Предмет дослідження:* структура та характер ускладнень у жінок при проведенні ЗІВ, клініко-лабораторні, психоемоційні зміни, оваріальний резерв та ефективність впровадження розроблених персоніфікованих протоколів у жінок з високим ризиком виникнення ускладнень внаслідок ЗІВ, експериментальна модель СГЯ.

*Методи дослідження:* клінічні, клініко-психологічні, інструментальні, радіоімунологічні, електрохемілюмінісцентні, імуноферментні, молекулярно-генетичні (комплексна кількісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), експериментальні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено наукові дані про особливості епідеміології ускладнень ЗІВ і фактори ризику їх розвитку на підставі ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнток, лікування безпліддя у яких проводилося із застосуванням ЗІВ. Виділено предиктори СГЯ, зокрема, наявність синдрому полікістозних яєчників, випадки помірного та важкого СГЯ в анамнезі, число антральних і передовуляторних фолікулів та ооцитів, вміст сироваткового антимюллерового гормону (АМГ), вмісту естрадіолу ( $E_2$ ), судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у фолікулярній рідині та сироватці крові.

Доведено, що базальний рівень прогестерону (П) 1,5 нг/мл та вище сприяє передчасній лютеїнізації фолікулів і десинхронізації розвитку ембріонів та ендометрія, тим самим знижує ймовірність настання індукованої вагітності чи сприятливого завершення ЗІВ.

Вперше в експерименті розроблена, обґрунтована та апробована модель СГЯ у самок гібридних мишей, завдяки якій визначено вплив КОС різними дозами екзогенних гонадотропних гормонів на морфофункціональні зміни яєчників та внутрішніх органів тварин. Вперше експериментально на моделі СГЯ вивчено вплив дії вазоконстрикторного синтетичного аналогу вазопресину (СAB) на структуру яєчників та доведена його профілактична дія щодо розвитку тяжких форм СГЯ і кровотеч.

Вперше визначені особливості психоемоційного стану пацієнток з високим ризиком розвитку ускладнень під час проведення ЗІВ і визначені психопатологічні розлади, які потребують персоніфікованої корекції.

Вперше доведено, що під час трансвагінальної пункції фолікулів яєчників СAB, володіючи вазоконстрикторною дією, перешкоджає крововиливу в жовті тіла, причиною якого є гістіопатичні зміни яєчників і множинна травма пункційною голкою судин яєчника. Відповідно розміри яєчників істотно не збільшуються, ймовірність апоплексії яєчника дуже мала, спазм судин жовтого тіла перешкоджає активному неоангіогенезу, зменшується обсяг судинної мережі лютеїнових тіл яєчників, наслідком якого є зниження судинної проникності. За рахунок цього значно знижується ризик оваріальної кровотечі і СГЯ не переходить у тяжкий ступінь.

Доведено ефективність впровадження вдосконаленого персоніфікованого протоколу ЗІВ з КОС з антГнРГ з урахуванням базального рівня сироваткового П у жінок з високим ризиком розвитку СГЯ. Використання вдосконаленого персоніфікованого протоколу ЗІВ дозволяє зменшити кількість випадків помірних та тяжких форм СГЯ, підвищити частоту настання клінічної маткової вагітності і пологів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено персоніфіковані протоколи для пацієнток високим ризиком СГЯ з урахуванням базального вмісту сироваткового П (Патент на корисну модель (UA) 63153. Спосіб профілактики невдач і синдрому гіперстимуляції яєчників при проведенні допоміжних репродуктивних технологій. — № u201103735 ;

заявл. 28.03.11; опубл. 26.09.11), заходів щодо профілактики оваріальних кровотеч (Патент на корисну модель (UA) № 54949. Спосіб профілактики оваріальних кровотеч при заборі ооцитів під час проведення циклу екстракорпорального запліднення. — №u201007652; заявл. 18.06.10; опубл. 25.11.2010), з урахуванням стану ендометрія (Патент на корисну модель (UA) 53241 Україна, МПК (2009) G01N 33/53. Спосіб діагностики хронічного ендометриту у пацієнок із безпліддям. — № u2010 05020 ; заявл. 26.04.2010; опубл. 27.09.2010).

Результати дослідження впроваджені та використовуються в клінічній практиці медичних закладів міст Слов'янська, Києва, Одеси, Чернівців, Івано-Франківська, про що свідчать акти впровадження.

Результати наукових досліджень за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (м. Лиман) при підготовці студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів.

Для практичної роботи лікарів-гінекологів, репродуктологів розроблено методичні рекомендації «Спосіб застосування антагоністів гонадотропін-релізинг-гормонів при контрольованій стимуляції яєчників для профілактики ускладнень та невдач при допоміжних репродуктивних технологіях», затверджені МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автору належить вибір теми, визначення об'єкта, мети та задач дослідження, аналіз використаних джерел, розробка методології та дизайну дослідження. Відповідно з метою та задачами обрано методи обстеження жінок, проведено збирання матеріалу, викопіювання первинної документації, відбір пацієнок, їх рандомізація та стратифікація на групи. Самостійно здійснено ретроспективний аналіз медичної документації щодо визначення частоти та характеру ускладнень під час лікування безпліддя методами ЗІВ. Значна частина лабораторних досліджень, зокрема проведення експериментальної частини роботи,

проводилася за особистою участю дисертанта. Автором науково обґрунтована і впроваджена в практику охорони здоров'я система діагностичних, профілактичних і організаційних заходів щодо лікування жінок методами ЗІВ, вдосконалений та персоніфікований протокол ЗІВ у жінок з високим ризиком СГЯ. Переважній більшості жінок, що ввійшли в дослідження, ЗІВ проводилося безпосередньо автором. Дисертантом особисто виконувалася статистична обробка даних, інтерпретація отриманих результатів дослідження, зроблені теоретичні висновки та розроблені практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені на Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України і науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні діагностичні та лікувальні технології в акушерській, перинатальній та гінекологічній практиці. Перинатальні інфекції» (Одеса, 2007); «Екстрагенітальна патологія в акушерстві. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» (Ялта, 2010); «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013); «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015); науково-практичній конференції «Нові напрямки допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» (Київ, 2009); Міжнародній теоретичній та практичній конференції «IVF. Yesterday. Today. Tomorrow» (Стамбул, Туреччина, 2010); з'їзді фахівців України з репродуктивної медицини (Київ, 2010); конференції «Актуальні питання діагностики та лікування безпліддя в сучасних умовах» в рамках діючої школи-семінару «Гінекологічна ендокринологія» (Донецьк, 2010); симпозиумі фахівців України з репродуктивної медицини, приуроченому до 20-річчя народження в Україні першої дитини після запліднення ін вітро (Харків, 2011); міжнародному симпозиумі з питань репродуктивної медицини «Від науки до практики» (Київ, 2012); науково-практичній конференції «Прагнення до досконалості в ЕКЗ: практичний підхід» (Київ, 2012); 15-му Всесвітньому конгресі з репродукції людини (Венеція, Італія, 2013); 16-му Всесвітньому



конгресі з гінекологічної ендокринології (Флоренція, Італія, 2014); Міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів — основа здоров'я жінки» (Київ, 2014); на міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015); на науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету» (Київ, 2015); на розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (Лиман, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 37 наукових робіт, з яких 27 наукових статей: 18 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у міжнародних виданнях, 2 монографії, 5 статей в наукових збірниках, 1 стаття в медичній газеті, 3 патенти України на корисну модель; 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України; 1 нововведення; 3 тези наукових конференцій.

## **РОЗДІЛ 1**

### **ЗАПЛІДНЕННЯ ІН ВІТРО (ЗІВ): ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ПРОВЕДЕННЯ; ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Безпліддя є проблемою, яка зачіпає 8–12 % пар у всьому світі [15]. З моменту першого успішного народження після ЗІВ дитини в 1978 році [16], постійно спостерігається збільшення попиту на проведення ДРТ [17]. На сьогоднішній день кількість циклів ЗІВ збільшується у всьому світі в геометричній прогресії [18–20]. Україна не є в цьому процесі винятком [7, 21]. Завдяки ЗІВ в світі з'явилося 5,4 мільйонів дітей, зокрема, в Україні — понад 40 тисяч [5, 22–24].

У той же час ЗІВ є лікувальною процедурою, яка практично на кожному етапі пов'язана з можливими ускладненнями, які загрожують здоров'ю і навіть життю пацієнтки. В процесі проведення КОС найбільш грізним ускладненням є СГЯ; під час забору яйцеклітин і після можливі такі ускладнення, як вагінальна та внутрішньочеревна кровотеча; перекрут гіперстимульованого яєчника; тромбоемболічні ускладнення; позаматкова вагітність; багатопліддя; має місце і поєднання цих ускладнень [7, 20, 25]. Велику роль серед ускладнень ДРТ мають психоемоційні розлади [27].

#### **1.1. Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) як ятрогенне ускладнення контрольованої оваріальної стимуляції (КОС)**

СГЯ зустрічається на практиці як ятрогенне ускладнення КОС. КОС спрямована на виробництво декількох фолікулів в яєчниках у допоміжних циклах зачаття в надії на збільшення кількості ооцитів для колекції. СГЯ, однак, характеризується перебільшеною реакції на цей процес [28, 29].

Частота помірною та тяжкого СГЯ становить від 3,1 до 8 % циклів ЗІВ, але може досягати 20 % у жінок групи високого ризику [30, 31]. Як правило,

СГЯ є явищем, яке пов'язане з використанням гонадотропінів під час КОС. Однак, є випадки, де задокументовано, що СГЯ виникає спонтанно, або на тлі використання кломіфену, або гонадотропін-релізінг-гормонів [29, 32].

### 1.1.1. Патофізіологія СГЯ.

Вважається, що СГЯ проявляється системно в результаті звільнення вазоактивних медіаторів з гіперстимульованих яєчників. Судинні цитокіни такі, як судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), інтерлейкіни (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фібробластний фактор росту- $\beta$ , фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), які продукуються множинними жовтими тілами яєчників, можуть брати участь у розвитку СГЯ [33, 34].

Патофізіологічні зміни, що відбуваються в умовах СГЯ, нагадують системну запальну відповідь, котра агресивно розвивається. Однак дані про роль цитокінів в патогенезі СГЯ вельми суперечливі. Ці низькомолекулярні протеїни проявляють свою активність у вкрай низьких концентраціях і реалізують свої ефекти за допомогою аутокринних, паракринних і ендокринних механізмів. На активність цитокінів впливає функціональний статус цитокінових рецепторів, наявність інгібіторів цитокінів, розчинних рецепторів і зв'язуючих білків. Проте більшість досліджень в цій області вказує на підвищення рівнів медіаторів ранньої фази запалення (IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, IL-18, TNF- $\alpha$  і судинного ендотеліального фактора росту (VEGF)) і на одночасне зниження рівнів імуносупресивних і протизапальних цитокінів (IL-10) на ранніх стадіях розвитку СГЯ [35]. Існує гіпотеза про вроджені дефекти імунної відповіді, які обумовлюють підвищений ризик СГСЯ. Розчинна молекула адгезії клітин судин-1 і розчинна молекула міжклітинної адгезії-1, які належать до суперсімейства імуноглобулінів і є основними медіаторами адгезії лейкоцитів, їх взаємодій з судинною стінкою і екстравазації в процесі імунних і запальних реакцій, також можуть брати участь в патогенезі СГЯ. Це припущення було доведено в одному з

досліджень по типу випадок-контроль за оцінкою рівнів розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 і розчинної молекули адгезії клітин судин-1 в перитонеальній рідині і в плазмі крові [36]. Ще в одному дослідженні в сироватці крові і в асцитичній рідині у пацієнток з СГЯ були виявлені більш високі рівні розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 і більш низькі рівні розчинного Е-селектину — ще однієї молекули, яка контролює ендотеліальну адгезію [36]. Конкретні механізми участі цих медіаторів у патогенезі СГЯ ще належить встановити, проте на даному етапі ясно, що вони мають значення для регуляції судинної проникності.

Запальний цитокін ІЛ-6 пов'язаний з СГЯ, хоча функціональна роль ІЛ-6 в розвитку СГЯ залишається в значній мірі невідомою. Ключовою особливістю реакції ІЛ-6 є те, що його регуляція залежить від ІЛ-6 транс-сигналів за допомогою розчинного ІЛ-6 рецептора- $\alpha$  (Sil-6R $\alpha$ ). Рівні Sil-6R $\alpha$  у фолікулярній рідині підвищені у жінок з високим ризиком розвитку СГЯ. У мишачій моделі СГЯ, стимуляція гонадотропінами значно прискорює експресію оваріального ІЛ-6 і Sil-6R $\alpha$ . У пробірці, ФСГ індукує синтез *de novo* Sil-6R $\alpha$  в гранульозних та лютеїнових клітинах через протеїнкінази С-залежного шляху. Крім того, Sil-6R $\alpha$  продукується лейкоцитами в присутності ХГЛ. Оваріальні ендотеліальні клітини відповідають на Іл-6R $\alpha$ -ІЛ-6 комплекс (Nurag ІЛ-6), але не на ІЛ-6 в поодиночці. При активації перетворювача сигналу і активатора транскрипції 3 (STAT3) і ERK, Nurag ІЛ-6 збільшується експресія VEGF і проникність судин оваріальних ендотеліальних клітин. Вибіркова блокада ІЛ-6 транс-сигналів значно гальмує експресію фактора росту sgp130-Fc ендотелію судин і запобігає СГЯ у мишей [37].

Внаслідок викиду судинних цитокінів проникність капілярів збільшується, що викликає транссудацію рідини з внутрішньосудинного відсіку в третій простір і внутрішньосудинне зневоднення [38, 39]. Гемоконцентрація, котра виникає, приводить в результаті до таких ускладнень, як гіперкоагуляція й зниження перфузії органів [40]. Однак, чому

яєчники паєєнток з СГЯ мають пєдвищену чутливєсть до екзогенних гонадотропєнєв є легко гєперстимулюються, залишається невєдомим [41].

Мєєроциркуляторнє порушення при зниженому обсязє циркулюючої кровє проявляються у виглядє єнтенсивнєй периферичнєй артерєальнєй вазодилатацєй, що призводить до артерєальнєй гєпотензєй, компенсаторного збєльшення серцевого викиду. Вони розвиваються на фонє високого рєвня в плазмє кровє ренєну, норепєнефрєну, антидєуретичного гормону є збєльшення уринарнєй екскрецєй PGE<sub>2</sub> є 6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  (простагландини E<sub>2</sub> є F<sub>1</sub> $\alpha$ ). Як вказує ряд авторєв такє гемодинамєчнє змєни можуть бути опосередкованє TNF- $\alpha$  [42]. Концентрацєя TNF- $\alpha$  в перитонеальнєй рєдинє у паєєнток з тяжкою формою СГЯ в 3 рази перевищує контрольнє показники [43].

До теперєшнього часу немає консенсусу щодо точнєй причини СГЯ. Однак, як вважають, вплив хорєонєчного гонадотропєну людини (ХГЛ) є критичним медєатором синдрому. Це засновано на результатах, за якими СГЯ не розвивається, коли ХГЛ не використовується в якостє овуляторного тригера пєд час КОС, а також з тим, що пєдвищений вплив ХГЛ пов'язаний зє збєльшеним ризиком розвитку СГЯ [14].

Роль ХГЛ може бути додатково з'ясована за допомогою двох рєзних клєнєчних проявєв, якє спостерєгаються при раннєх є пєзнєх формах СГЯ. Раннєй СГЯ вєдбувається протягом дев'яти днєв пєсля призначення ХГЛ як овуляторного тригера є вєдображає вплив екзогенного ХГЛ на яєчники, якє вже були гєперстимульованє гонадотропєнами. Пєзнєй СГЯ, з єншого боку, має мєсце бєльш, нєж через 10 днєв пєсля того, як ХГЛ використовується в якостє овуляторного тригера (при вєдсутностє пєдтримки лютеєннєй фази ХГЛ) є демонструє вєдповєдь яєчникєв на виробку єндогенного ХГЛ трофобластом [268].

ХГЛ, як вважають, вєдєграє ключову роль у патофєзєологєчному механєзми СГЯ шляхом опосередкування вивєльнення VEGF-A. VEGF-A, через його взаємодєю з рецептором VEGF-2, стимулює ангєогенез є судинну гєперпроникнєсть. Його надмєрна експресєя, отже, характеризує пєдвищену

проникність судин, що спостерігається при СГЯ [44]. Було продемонстровано, що концентрації VEGF-A може бути підвищеною після введення ХГЛ і у жінок з або ризиком СГЯ [45].

VEGF є важливим компонентом у розвитку СГЯ [29, 30]. [46] простежували кінетику VEGF в плазмі пацієнтів з СПКЯ і з тяжкою формою СГЯ від часу початку захворювання і до госпіталізації і до моменту клінічного поліпшення. Високі рівні VEGF були виявлені в плазмі у всіх пацієток з тяжкою формою СГЯ в порівнянні з жінками контрольної групи без СГЯ, які отримали схожі схеми стимуляції овуляції. Рівень VEGF поступово знижувався відповідно до клінічного поліпшення, досягав мінімального рівня після абсолютного поліпшення. Статистично значуща кореляція була виявлена між плазмовим рівнем VEGF і біологічними характеристиками СГЯ, капілярною проникністю і збільшенням рівня VEGF. В асцитичній рідині досліджуваних пацієток було також виявлено високий рівень VEGF.

Підвищення судинної проникності з наступним розвитком асциту при СГЯ пов'язано з субстанціями, які накопичуються в фолікулярній рідині, в першу чергу — з VEGF. Існує кілька доказів цієї гіпотези. По-перше, рівні VEGF в фолікулярній рідині перевищують такі в плазмі крові. По-друге, під час овуляції реєструється підвищення концентрації VEGF в крові. Крім того, введення ХГЛ стимулює експресію мРНК VEGF лютеїнізованими клітинами гранульози яєчників [47], що пояснює, чому введення ХГЛ часто є критичним фактором для розвитку СГЯ. Підвищені рівні VEGF в плазмі крові і перитонеальній рідині були виявлені у пацієток з СГЯ в порівнянні з контрольною групою [48]. Посилена експресія мРНК VEGF була описана у пацієток з СПКЯ, для яких характерний підвищений ризик розвитку СГЯ. Проте конкретні патогенетичні механізми, за допомогою яких VEGF обумовлює розвиток СГЯ, залишаються не до кінця відомими.

Великий внесок щодо вивчення ролі VEGF в патогенезі СГЯ вніс В. Rizk et al. (1997) [49]. VEGF являє собою член сімейства гепарин-

зв'язуючих протеїнів, який безпосередньо впливають на ендотеліальні клітини і індукує процеси проліферації і ангиогенезу. VEGF кодується загальним геном з фактором судинної проникності, який сприяє екстравазації білків в судинах злоякісних пухлин. В результаті транскрипції цього гена за участю альтернативного сплайсингу виходять кілька ізоформ VEGF. Сімейство VEGF включає чотири різних димеризованих форми (A-D) і плацентарний фактор росту. Всі члени сімейства VEGF зв'язуються з трьома рецепторами, які експресуються на ендотеліальних клітинах [50]. Було ідентифіковано та клоновано два рецептора VEGF (VEGFR-1 і VEGFR-2), які відносяться до сімейства тирозинкіназних рецепторів. VEGFR-1 експресується на ендотеліальних клітинах, клітинах трофобласта, моноцитах і мезангіальних клітинах в нирках. VEGFR-2 також експресується на гемопоетичних стовбурових клітинах і мегакаріоцитах. Експресія VEGF стимулюється під дією гіпоксії, а також цитокінами і простагландинами. Таким чином, цитокіни та фактори росту, які безпосередньо не стимулюють ангиогенез, можуть модулювати процеси ангиогенезу шляхом впливу на експресію VEGF. Іншими словами цитокіни можуть надавати непрямий ангиогенний і антиангиогенний ефект.

Продукцію VEGF стимулює трансформуючий фактор росту  $\beta$ , фактор росту фіброblastів-4, фактор росту тромбоцитарного походження, інсуліноподібний фактор росту, IL-1 $\beta$  і IL-6, тоді як тромбоспондин і IL-10 пригнічують експресію VEGF. VEGF синтезується і депонується в гранулах T-лімфоцитів, нейтрофілів і мегакаріоцитів. VEGF-A або власне VEGF існує мінімум в 5 ізоформах, що мають різну молекулярну масу. Головне, що відрізняє ці ізоформи одна від одної, це здатність до зв'язування гепарину і гепарин-сульфату [35].

*In vivo* VEGF є потужним медіатором судинної проникності. Він також бере безпосередню участь в ініціації і підтримці ангиогенезу на різних етапах ембріогенезу, а також в тканинах дорослого організму, для яких характерні інтенсивні процеси новоутворення судин, наприклад, в тканини ендометрія і

лютеїнізуючого фолікулах [35]. VEGF може відігравати важливу роль в регуляції циклічних процесів ангиогенезу в яєчниках, а його здатність підвищувати судинну проникність може служити важливим фактором для забезпечення продукції секрету маткових труб і появи фолікулярної рідини, а також рідини в доброякісних пухлинах яєчника, що мають епітеліальну вистилання, яка містить VEGF. VEGF в здорових яєчниках локалізується в шарі тека-клітин, тоді як вміст цього білка в клітинах гранульози мінімальний. VEGF не експресується в фолікулах, які атрезуються, і дегенеруючому жовтому тілі [51]. У той же час високий рівень VEGF виявляється в добре васкуляризованому жовтому тілі.

Молекулярно-біологічні дослідження свідчать про чіткий взаємозв'язок між VEGF і ХГЛ [35]. Було показано, що експресія мРНК VEGF у щурів і в яєчниках приматів відбувається переважно після піку ЛГ. Цей пік ЛГ також є ключовим фактором і для розвитку СГЯ. Крім того, використання антГнРГ в лютеїнову фазу з метою придушення викиду ЛГ призводить до гальмування експресії мРНК VEGF. Звідси ясно, чому використання П для підтримки лютеїнової фази знижує ймовірність розвитку СГЯ в порівнянні з ХГЛ. Експресія VEGF під впливом ХГЛ в яєчниках здійснюється в клітинах гранульози і залежить від його дози. Активність VEGF наростає в процесі росту граафова фолікула і досягає піку при формуванні жовтого тіла. Було показано, що саме підвищена сумарна продукція VEGF на рівні фолікулів обумовлює наростання рівнів VEGF в плазмі крові, що асоціюється з розвитком СГЯ.

Фактор фон Віллебранда (vWF) вважається маркером активації ендотеліальних клітин. Його концентрація підвищується в умовах надлишкової експресії VEGF ендотеліальними клітинами. Було показано, що підвищені рівні vWF в день перенесення ембріонів корелюють з тяжкістю СГЯ, а підвищення рівнів vWF передують розвитку важкого СГЯ [52]. Однак такого підвищення рівнів vWF не було зареєстровано в фолікулярній рідині, що вказує на те, що підвищені рівні vWF не можуть бути яєчникового



походження. По всій видимості, джерелом vWF при СГЯ є ендотелій, а на викид vWF надають вазоактивні медіатори оваріального походження. У пацієнок з СГЯ в порівнянні з жінками з високою відповіддю на стимуляцію було виявлено більш виражене підвищення рівнів vWF за день до забору ооцитів, причому підвищені рівні vWF зберігалися в умовах СГЯ протягом всієї лютеїнової фази, тога як у пацієнок без СГЯ рівні vWF прогресивно знижувалися після забору ооцитів [52]. Зниження рівнів vWF при СГЯ супроводжує клінічне поліпшення. Таким чином, в клінічній практиці підвищені рівні vWF можна розглядати в якості прогностичних для розвитку СГЯ і як для телекомунікацій параметра. Однак, vWF імовірно грає роль в генезі формування патологічного каскаду реакцій в умовах СГЯ в якості вторинного медіатора, який виділяється ендотеліальними клітинами у відповідь на їх стимуляцію фактором яєчникового походження.

Вазоконстриктор ендотелін-1 є ще одним чинником, що підвищує судинну проникність. При СГЯ його концентрація в фолікулярній рідині в 100–300 разів перевищує таку в плазмі крові. У пацієнок з СГЯ виявляється підвищення плазмових рівнів ендотеліну-1, проте його концентрації наростають паралельно з вмістом в крові інших нейрогуморальних вазоактивних факторів і корелюють з тяжкістю СГЯ [35], що може говорити про те, що підвищення рівнів ендотелін-1 є частиною відповіді організму, спрямованого на збереження гомеостазу, а не ініціюючим фактором у розвитку СГЯ.

Було показано, що введення ХГЛ збільшує експресію мРНК VEGF в лютеїнізованих клітинах гранульози [31, 32]. Кілька досліджень спробували уникнути збільшення VEGF призначенням аГнРГ для індукції овуляції. Однак, ця стратегія не повністю уникнула розвитку СГЯ [53], в результаті чого існує потреба в лікуванні, яке блокує VEGF / VEGFR2 сигналізацію повністю.

В регуляції VEGF / VEGFR2 шляху приймає участь допамін. Цікаво відзначити, що високі рівні допаміну присутні в фолікулярній рідині і біоптатах яєчників людини, і дофамінові рецептори були виявлені на

клітинах гранульози людини [54]. Попередні дослідження вказують на роль рецептора агоністів допаміну (D2-Ag) в запобіганні збільшення проникності судин шляхом пригнічення секреції VEGF [55]. Проте, D2-AG блокує початок ранньої форми СГЯ у 50 % жінок з ризиком розвитку захворювання, але він неефективний в запобіганні пізнім формам [56]. У розумінні молекулярних механізмів, що беруть участь в регуляції D2, VEGF має вирішальне значення для з'ясування ролі D2-Ag в запобіганні СГЯ [54]. Виявлено, що D2-Ag пригнічує секрецію VEGF на пост-транскрипційному рівні. Ефекти D2-Ag на трансляцію VEGF і секрецію опосередковані сигнальними шляхами D2, які ще належить описати. Лікування СГЯ слід поєднувати з терапією, яка інгібує транскрипцію VEGF [54].

Встановлено, що виведений фактор оваріального пігментного епітелію (PEDF) є потужним антиангіогенним фактором, який протидіє експресії VEGF. СГЯ корелює з ХГЛ-індукованим ослабленням коефіцієнта PEDF / VEGF в клітинах гранульози. ГнРГ-стимуляція значно збільшує PEDF і знижує мРНК VEGF і рівні білка як в лінії клітин гранульози щурів, так і в людських первинних клітинах гранульози в пробірці. аГнРГ і ХГЛ триггерінг зворотньо модулюють мРНК PEDF і рівень білка в клітинах гранульози людини в природних умовах. аГнРГ-тригер прямо впливає на баланс PEDF / VEGF в клітинах гранульози протилежно до дії ХГЛ [57].

Встановлено, що послаблення сигналізації АМГ збільшує чутливість яєчників до КОС і захворюваність СГЯ у осіб в циклах ЗІВ [58]. Дані експериментальних тварин показують, що АМГ не тільки пригнічує ініціацію зростання примордіальних фолікулів [41], але й виступає в якості негативного регулятора ФСГ-чутливості невеликих зростаючих фолікулів. Ці результати знаходяться у відповідності з попередніми експериментами, які показують, що АМГ інгібує базальну, стимульовану епідермальним фактором росту, проліферацію гранульозних клітин людини. Попередні дослідження показали потенційну роль АМГ в зменшенні чутливості фолікулів до ФСГ-залежного відбору домінування під час фолікулярної фази менструального

циклу жінки. Більш недавнє дослідження показує, що лікування з АМГ значно зменшує ФСГ-стимульовану експресію ароматази, накопичення  $E_2$  і внутрішньоклітинні рівні цАМФ [59]. Крім того, нокдаун рецептора АМГ2 (AMHR2) оказує зворотний вплив АМГ на експресію ароматази. Разом ці дані свідчать за важливу роль, яку відіграє АМГ в ФСГ-стимульованих процесах фолікулярного зростання і селекції. Проте, жінки з підвищеними сироватковими рівнями АМГ, як правило, схильні до вищого ризику СГЯ та зазвичай реагують сильніше на екзогенний ФСГ під час КОС [60]. Ці дані, очевидно суперечать тому, що АМГ гасить фолікулярне реагування на ФСГ. Серед можливих пояснень такої розбіжності є те, що ефективність сигнального шляху АМГ ненормальна у хворих з СГЯ і що кількісне співвідношення між рівнями АМГ і частоти СГЯ може відображати відносно вище периферичне накопичення АМГ, що секретує велике число зростаючих фолікулів у пацієток з СГЯ [41]. АМГ діє через тип II АМГ рецептора для пригнічення ФСГ-індукованої аденілциклазної активності, експресії ароматази і виробництва  $E_2$  в гранульозних та лютеїнових клітинах людини. Виявлено, що експресія AMHR2 в гранульозних клітинах пацієток з СГЯ в день забору яйцеклітин значно нижче, ніж у контрольної групи. Цей патерн експресії AMHR2 у жінок з СГЯ, як вважають, призводить до ослаблення АМГ-сигнального шляху. Отже, гальмівна дія АМГ на фолікулярне зростання послаблюється, що призводить до підвищеної чутливості зростаючих фолікулів до екзогенних гонадотропінів.

Інший патофізіологічний механізм бере участь в СГЯ є інтраоваріальна система ренін-ангіотензину (РАС). Оваріальна РАС бере участь в регуляції проникності судин, ангіогенезі, ендотеліальній проліферації і вивільненні простагландинів. ХГЛ викликає сильну активацію РАС, про що свідчить висока активність реніну в фолікулярній рідині жінок з СГЯ [44, 61]. Гіперстимуляція цього каскаду, разом зі збільшенням рівня VEGF, синергічно потенціює СГЯ [62].

### 1.1.2. Фактори ризику та запобігання СГЯ.

Як свідчить старе прислів'я, профілактика краще, ніж лікування. Як можна помітити, не існує ідеальної стратегії, яка повністю усуває СГЯ. Однак, існують фактори ризику, які ми можемо взяти до уваги, з тим щоб зменшити його частоту. Знання про фактори ризику СГЯ дозволяє лікарям вивантажити його виникнення і тим самим зменшити його частоту під час індукції овуляції гонадотропінами.

Первинні фактори ризику СГЯ включають молодий вік, низьку вагу тіла, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), і попередню історію СГЯ [30, 63, 64].

Гормональні маркери також все частіше використовуються в прогнозуванні відповіді яєчників на стимуляцію [41, 65]. АМГ, зокрема, є маркером, який показує великі надії. В проспективному дослідженні показано, що рівень АМГ  $\leq 0,18$  пмоль/л (1,26 нг/мл) може визначити нормальних відповідачів ( $\geq 4$  ооцитів) при КОС з ймовірністю успіху 98 % [66]. Ця прогностична потужність також поширюється на виявлення жінок з ризиком розвитку СГЯ. Виявлена висока базальна концентрація АМГ  $> 0,47$  пмоль/л (3,36 нг/мл) в якості корисного предиктору розвитку СГЯ (чутливість 90,5 %, специфічність 81,3 %). Крім того, АМГ є більш інформативним, ніж вага, вік, або інші маркери відповіді яєчників у визначенні цих жінок [51]. З урахуванням низької між- та інтрациклової мінливості, АМГ має потенціал, щоб стати відмінним прогностичним інструментом, що потребує підтвердження в подальших дослідженнях [58].

Сироваткові рівні  $E_2$ , однак, виявилися малоефективними у виявленні жінок з ризиком розвитку СГЯ. Це може свідчити про виражену гетерогенність в дослідженнях щодо порогових рівнів  $E_2$ , використовуваних для визначення жінок з високим ступенем ризику СГЯ [53, 67].

Ультразвуковий маркер, такий як число антральних фолікулів, також є ще одним аспектом, який заслуговує на згадку в прогнозі СГЯ. Наявні дані

свідчать про те, що число антральних фолікулів в рівній мірі прогнозує надмірну реакцію на КОС і СГЯ як і базальний сироватковий АМГ [68, 69]. При проспективному дослідженні 1012 суб'єктів, відзначено, що число антральних фолікулів  $\geq 24$  корелює з підвищеним ризиком помірною та тяжкого СГЯ в порівнянні з числом антральних фолікулів  $< 24$  (8,6 проти 2,2 %) [70]. За іншими даними, підвищений ризик розвитку СГЯ спостерігається при числі антральних фолікулів діаметром 2–8 мм  $\geq 12$ . Є, проте, відхилення серед досліджень, що стосуються визначення того, що представляють антральні фолікули на УЗД, що обмежує придатність цього показника [30, 71].

До вторинних факторів ризику відносять яєчникові параметри реагування, пов'язані з КОС, в надії прогнозування СГЯ. Під час КОС, ультразвук і моніторинг сироваткового  $E_2$  вважаються життєво важливими компонентами спостереження за СГЯ. Виходячи з цього, такі параметри, як швидко наростаючий рівень  $E_2$ , велике число фолікулів, що розвиваються в день введення ХГЛ ( $> 14$  фолікулів з діаметром  $> 11$  мм), а також велика кількість аспірованих ооцитів були запропоновані в якості факторів ризику розвитку СГЯ [63]. Жоден з вищевказаних предикторів, однак, як було показано, не залежить один від одного в прогнозуванні СГЯ і може розглядатися, в кращому випадку, як помірний фактор ризику з огляду на широкі варіації показників [28, 30].

Однак, E. G. Paranikolaou et al. (2006) в їх проспективній когорті 2524 циклів з анТГнРГ визначили поєднання  $\geq 18$  фолікулів на УЗД (діаметр  $\geq 11$  мм) і рівень  $E_2 \geq 5000$  пг/мл в день тригера ХГЛ більш корисними для прогнозу (чутливість 83 %, специфічність 84 %), ніж тільки концентрація  $E_2$  в прогнозуванні тяжкого СГЯ [307].

Слід також зазначити, однак, що СГЯ може розвиватися у жінок, які не мають будь-яких факторів ризику, оскільки є деяка ступінь гіперстимуляції у всіх протоколах стимуляції. Можливість СГЯ тому завжди повинна залишатися в розумі клініцистів для будь-якої жінки, котра проходить КОС.

Профілактичні стратегії СГЯ часто класифікуються на первинного та вторинного характеру. Первинна профілактика класифікує жінок на основі їх факторів ризику. Є високий, нормальний або низький первинний ризик СГЯ, потім для них на цій основі персоніфікуються схеми лікування. Вторинна профілактика, з іншого боку, фокусується на методах, які використовуються у пацієнток, які проявили надмірну реакцію на КОС протягом циклу і мають на меті запобігти прогресуванню СГЯ [28].

У жінок з визначеним високим ризиком СГЯ схеми лікування повинні бути модифіковані з урахуванням скорочення понаднадмірної відповіді яєчників.

Як було зазначено вище, жінки з СПКЯ мають підвищений ризик розвитку СГЯ. Оскільки 4–8 % жінок у всьому світі мають синдром, вони є однією з основних субпопуляцій по відношенню до яких повинна бути спрямована первинна профілактика. Мета терапії, тому в цій підгрупі жінок, щоб індукувати монофолікулярну овуляцію при індукції овуляції і тим самим запобігти прогресуванню СГЯ [73]. Маючи це на увазі, аспекти, які заслуговують на увагу наступні.

Найкращі доказові дані свідчать про те, що для індукції овуляції слід використовувати мінімальну дозу гонадотропіну з метою зниження ризику СГЯ. Цьому сприяє підвищувальний («сходінка вгору») режим над знижувальним («сходінка донизу») режимом. У режимі «сходінка вгору», стимуляція яєчників починається з низької дози ФСГ (тобто 75 МО), який згодом буде збільшувати через кожні 7 днів (тобто 37,5 МО), поки буде відзначена реакція яєчників (фолікул > 10 мм). Ця доза потім продовжується до тих пір, поки не з'являться критерії для введення овуляторного тригера [29, 64]. Цей режим пов'язаний з більш низьким ризиком розвитку СГЯ, скасування циклу і більш високою частотою монофолікулярного розвитку, на відміну від інших низькодозових/знижувальних протоколів. В «знижувальному» режимі використовується більш висока доза початкова

ФСГ, який потім титрується в знижувальному режимі на основі реакції яєчників.

Під час індукції овуляції у жінок з СПКЯ, аГнРГ одночасно вводять з гонадотропінами для пригнічення секреції ендogenous ЛГ гіпофізом в надії запобігти передчасній лютеїнізації. Цей процес, однак, здається, збільшує необхідну дозу екзогенних гонадотропінів [28]. У Кохранівському огляді D. Nugent et al. (2000) підкреслили ускладнення цього через більш високу частоту гіперстимуляції (OR 3,15; 95% CI 1,48–6,70). Це в поєднанні зі збільшенням вартості і додаткових незручностей без збільшення частоти настання вагітності спонукали їх зробити рекомендацію щодо його використання [74].

Існує консенсус щодо того, що скорочення тривалості впливу гонадотропінів знижує ризик СГЯ. Одним із способів це досягається за рахунок «м'яких» протоколів стимуляції, в яких затримують введення ФСГ до середньої або пізньої фолікулярної фази [28, 75]. Раніше однією з основних проблем, пов'язаних з цим було раннє скасування циклу через передчасну лютеїнізацію і зниження частоти настання вагітності. Проте, додавання антГнРГ для супресії пізньої фази циклу гонадотропінами призвело до поліпшення клінічних результатів, більш низького ризику СГЯ і багатоплідної вагітності і зробили його економічно ефективним. Об'єднані дані трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показали помірну стимуляцію менш ефективною, ніж звичайні «довгі» протоколи з точки зору показників вагітності за цикл (15 проти 29 %) [76–78].

Ад'ювантне використання метформіну теоретично надає свій вплив при запобіганні СГЯ шляхом пригнічення секреції вазоактивних молекул, таких як VEGF, під час індукції овуляції і тим самим модулює проникність судин [79]. У недавньому Кохранівському огляді L. O. Tso et al. (2014), заснованому на 8 РКД з 798 жінками, було відзначено, що при використанні метформіну існує низький ризик СГЯ (OR 0,29; 95% CI 0,18–0,49). Було також відзначено, що метформін знижує ризик розвитку СГЯ на 63 % і збільшує клінічну

частоту настання вагітності (OR 1,52; 95% CI 1,07–2,15) [80] без впливу на рівень живонароджуваності. Ці результати узгоджуються з раніше системним оглядом S. Palombo et al. (2013), в якому описується значно нижча частота СГЯ при введенні метформіну [81]. На підставі проведених досліджень, його добова доза від 1 000 до 2 000 мг принаймні за 2 місяці до КОС рекомендується з метою профілактики СГЯ [81, 82].

Використання інгібіторів ароматази для індукції овуляції, таких як летрозол, знижує продукцію естрогенів шляхом пригнічення ферментів цитохрому P450. Це призводить до збільшення секреції гіпофізарного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), який сприяє фолікулогенезу. Крім того, центральні негативні механізми зворотного зв'язку, як і раніше залишаються недоторканими, що призводить до думки, що це може призвести до зниження виникнення СГЯ під час КОС [83]. У недавньому Кохрановському огляді S. Franik et al. (2014), однак, не змогли показати різницю в частоті СГЯ за рахунок використання інгібіторів ароматази на відміну від інших методів індукції овуляції [84]. Таким чином, інгібітори ароматази для профілактики СГЯ зазвичай не рекомендується.

Існує все більше доказів того, що персоніфікована КОС (пКОС) може зменшити СГЯ і пов'язані з ним цикли скасування [13, 85]. пКОС передбачає ідентифікацію жінок з ризиком понаднадмірної відповіді через різні біомаркери, з яких поєднання числа антральних фолікулів і АМГ, здається, найбільш перспективним [68, 86]. Засоби КОС (наприклад, починаючи з ФСГ дози або адаптованого протоколу з антГнРГ) можуть потім бути визначені на основі алгоритму цих біомаркерів. Одним із прикладів цього є дослідження A. La Marca et al. (2013), в якому алгоритм пКОС був сформульований на основі віку, числа антральних фолікулів і ФСГ для розрахунку початкової дози ФСГ. Цей алгоритм був можливим для точного передбачення чутливості яєчників і підрахунку для 30 % варіабельностей яєчників до ФСГ. Крім того, це також модель, яка мала легку застосовність в клінічній практиці [87]. Дослідження CONSORT служить ще однією гарною ілюстрацією цієї



концепції, з адекватним виходом ооцитів і хорошими показниками вагітності (34 %) [88]. Висновки з триваючого багатоцентрового дослідження OPTIMIST проливають світло на ефективність витрат, пов'язаних з пКОС [89].

Як можна помітити, однак, пКОС показує велику обіцянку в скороченні СГЯ через адаптовані схеми КОС і, потрібні подальші розробки в цьому напрямку.

Тяжкий СГЯ внаслідок використання в якості тригера ХГЛ може відбуватися з частотою 1–2 % у відносно молодих (віком від 18 до 36 років) жінок при проведенні ЗІВ в протоколах з антГнРГ [4]. Під час КОС, ендogenous концентрації ЛГ значно нижчі через негативний зворотний зв'язок, викликаний супрафізіологічними концентраціями П, які підтримуються за допомогою безлічі жовтих тіл. Це призводить до укорочення лютеїнової фази і бідній рецептивності ендометрія, що веде до скорочення випадків імплантації і вагітності. Таким чином підтримка лютеїнової фази необхідна, щоб поліпшити ці параметри [90, 91]. ХГЛ, який схожий на ЛГ в його фізіологічних процесах, можна ефективно використовувати в цьому сценарії. Кохранівський огляд, однак, зазначив, що це посилює ризик СГЯ (OR 3,62; 95% CI 1,85–7,06), а також не показав ніякого впливу на живонароджуваність і клінічну частоту настання вагітності. На противагу цьому, використання П в два рази знижує ризик СГЯ при цьому значно покращуючи живонароджуваність (OR 2,95; 95% CI 1,02–8,56) і клінічну частоту настання вагітності (OR 1,83; 95% CI 1,29–2,61) [92].

На підставі цих даних, рекомендується звичайне використання П замість ХГЛ для підтримки лютеїнової фази.

Тригер для запуску овуляції повинен бути обраний на основі ризику жінки для розвитку СГЯ. Жоден тригер, тим не менш, повністю не виключає ризик СГЯ.

Екзогенний ХГЛ вже давно використовується для імітації овуляторного викиду ЛГ. Його довгий період напіврозпаду (2,32 днів) викликає тривалі

лютеотрофічні ефекти, розвиток множинних жовтих тіл, і високі концентрації П і  $E_2$  в лютеїнову фазу. Отже, з огляду на його вищий ризик потенціювання СГЯ слід його використовувати при мінімально можливій дозі (тобто 5000 МО) або взагалі уникати у жінок високого ризику [93]. Слід зазначити, що використання більш низьких доз ХГЛ в якості тригера овуляції, на відміну від звичайної дози 10 000 МО, не вплинуло на клінічні результати, але питання дійсно залишається над його здатності зменшити ризик СГЯ [94, 95].

аГнРГ на відміну від ХГЛ виробляють більш сильний і більш короткий сплеск в середині циклу гонадотропінів (24–36 год.) внаслідок стимуляції секреції гіпофізарного ЛГ. Теоретично цього викиду ЛГ має бути просто достатньо, щоб викликати овуляцію, але не продовжуватися досить, щоб викликати гіперстимуляцію. Наявні дані підтверджують цю ідею і демонструють, що СГЯ практично усувається з використанням аГнРГ (при підході «заморозити всі»), що підпадає під мандат розгляду у жінок високого ризику [96, 97]. В дослідженні [98] концентрація в сироватці крові  $E_2$  в день тригера овуляції була значно знижена при використанні аГнРГ в порівнянні з ХГЛ ( $5750,78 \pm 2344,7$  проти  $8076,43 \pm 981,67$  пг/мл); проте, кількість видобутих ооцитів і частота запліднення схожі між групами. Крім того, були знижені концентрації VEGF в плазмі крові на день введення ХГЛ і в фолікулярній рідині в день забору ооцитів після відміни аГнРГ. У свіжих циклах перенесення ембріонів показники клінічної вагітності, імплантації та СГЯ не відрізнялися між групами. Коли відміна аГнРГ супроводжувалася загальною кріоконсервацією ембріонів, частота СГЯ зменшувалася в порівнянні з контрольною групою (0 % проти 8,70 %).

Це, однак, слід приймати в контексті режимів ЗІВ, які розцінюються як гарні. Наприклад, з недавнім збільшенням прихильників режимів подвійних тригерів (додавання 1000–2000 МО ХГЛ до тригера аГнРГ) для поліпшення частоти імплантацій, вагітностей та рівня живонароджуваності, схильність до СГЯ залишається дуже можливою. Слід також зазначити, що СГЯ може

відбуватися заново, як частина циклів з тригерами аГнРГ, але частота цього обмежується малою кількістю конкретних досліджень [99, 100].

Використання рекомбінантного ЛГ (рЛГ) — також інша можлива стратегія профілактики у жінок високого ризику, яка намагається імітувати ендогенний ЛГ. рЛГ має періодом напіврозпаду 10 годин, и більш короткий і / або низький пік ЛГ. Очікується, що повинний бути мінімальний ризик виникнення СГЯ. Кохранівський огляд М. А. Youssef et al. (2011) проте не показав ніякої різниці в ризику для тяжкого СГЯ між рЛГ і сечовим ХГЛ. Крім того, воно рЛГ також був пов'язаний з більш низькою частотою вагітності і поганим співвідношення витрат і вигод. Його регулярне використання тому не може бути рекомендованим [101, 102].

Мінімальна стимуляція при ЗІВ (міні-ЗІВ) складається з м'якої КОС, яка прагне виробляти максимум від п'яти до шести ооцитів. Існує хибна думка, що міні-ЗІВ серйозно ставить під загрозу вагітність і рівень живонароджуваності. Переваги мінімальних протоколів стимуляції представлені з акцентом на використання кломіфену цитрату, аГнРГ в якості тригера для дозрівання ооцитів і кріоконсервації усіх ембріонів. Мінімальні протоколи стимуляції яєчників з тригером аГнРГ і кріоконсервацією усіх ембріонів поряд з переносом одного ембріона виробляють розумну клінічну вагітність і рівень живонароджуваності у гарних і поганих відповідачів. Крім того, міні-ЗІВ пропонує безліч переваг, таких як: зниження вартості і стресу з меншою кількістю відвідувань офісу, уколів і ультразвукових досліджень; зниження частоти СГЯ. Міні-ЗІВ знову виходить в якості рішення для деяких з проблем, пов'язаних зі звичайними ЗІВ, такими як СГЯ, вартість і дискомфорт пацієнта [11].

Вторинна профілактика СГЯ поширюється на жінок, які зазнали КОС і згодом встановлено перебільшену відповідь. Метою заходів в цих обставинах є запобігання прогресуванню СГЯ.

Костінг — профілактична стратегія, за допомогою якого гонадотропіни знімаються, коли досягається певна концентрація  $E_2$  та / або критичне число

фолікулів. Тригер ХГЛ потім затримується до того, як рівні  $E_2$  істотно зменшаться або будуть в фазі плато. Після того, як  $E_2$  досягає «безпечного» рівня вводиться ХГЛ з подальшим забором ооцитів і перенесенням ембріонів або заморожуванням в залежності від концентрації  $E_2$ . Це зазвичай використовується протягом періоду менш, ніж за 3 дні. Костінг широко використовується клініцистами як стратегія першої лінії вторинної профілактики. Знаки питання залишаються, однак про докази за ефективність процедури. А. D'Angelo et al. (2011) [137] в Кохранівському огляді, в якому були визначені 4 РКД, підкреслюють, що не було ніякої різниці в захворюваності помірно та тяжкою формою СГЯ (OR 0,53; 95% CI 0,44–1,08) при костінзі. Крім того, менша кількість ооцитів, отриманих з групи костінгу, спонукала їх рекомендувати, що не має ніякої вигоди костінгу в порівнянні з іншими втручаннями [137].

Раніший мета-аналіз також прийшов до висновку, що костінг може знизити ризик СГЯ у жінок групи високого ризику, але не повністю запобігти його. Костінг, проте, здається, не має ніякого впливу на живонароджуваність і клінічні показники вагітності [104]. Як можна помітити, існує не так багато переконливих доказів, щоб підтримати його загальноприйняте використання і ніяких конкретних критеріїв для початку і припинення костінгу з урахуванням широкої гетерогенності протоколів досліджень, контрольних груп і визначення класів СГЯ [28].

Під час кріоконсервації, КОС і подальше вилучення ооцитів здійснюється з подальшою кріоконсервацією ембріонів. Потім вони передаються в подальший нестимульований цикл ЗІВ, де оваріальна реакція жінки на ХГЛ нормалізувалася [105]. Кохранівський огляд визначив тільки 2 РКД для аналізу і прийшов до висновку, що не було достатніх доказів на підтримку рутинної кріоконсервації [136]. Останні дані свідчать, однак, за рішучу підтримку використання в якості тригера аГнРГ з подальшою кріоконсервацією як найбільш ефективний метод в запобіганні СГЯ, що

найкраще ілюструється P. Devroey, P. Adriaensen (2011) через їх клініку, вільну від СГЯ [107].

Ще одна догма, раніше оточувала кріоконсервовані ембріони, тому що реєструвалися нижчі показники вагітності на відміну від свіжих ембріонів, пов'язані з більш старими повільними методами заморожування [108]. З появою сучасних технологій, таких як вітріфікація, однак, існують переконливі докази того, що кріоконсервація має кращі показники вагітності (32 % більше), ніж свіжі перенесення ембріонів [109–111]. Грунтуючись на цих висновках, рекомендується використовувати тригер аГнРГ з подальшою вітріфікацією для запобігання СГЯ.

Певними методами профілактики СГЯ є тільки скасування циклу і утримання від ХГЛ [112]. Тим не менше, він повинний бути прийнятим в контексті з високим фінансовим впливом і психологічним стресом, який призводить до жінок. Тому, у багатьох випадках, це останній засіб для лікарів [28, 43].

До альтернативних методів профілактики СГЯ відносять інфузію колоїдів. Колоїди вводять навколо часу вилучення ооцитів, оскільки вони теоретично запобігають СГЯ шляхом зв'язування або вимкнення вазоактивних медіаторів СГЯ.

Кохранівський огляд M. A. Youssef et al. (2011) зазначив, що існує погранична статистично нижча частота тяжких СГЯ з використанням альбуміну, але була відзначена гетерогенність в дослідженнях (OR 0,67; 95% CI 0,04–0,40). Подальший аналіз чутливості виконувався після виключення двох неопублікованих досліджень, які не показали ніяких істотних змін в результатах (OR 0,75; 95% CI 0,47–1,21) [113]. Інший систематичний огляд V. C. Jee et al. (2010) також встановив, що внутрішньовенне введення альбуміну не знижує швидкість настання тяжкого СГЯ (RR 0,80; 95% CI 0,57–1,12), а також висловив заклопотаність у зв'язку зі значно зниженими показниками вагітності (RR 0,85; 95% CI 0,74–0,98) [114]. Відсутність профілактики проти тяжкого СГЯ була знову підтверджена в системному

огляді С. А. Venetis et al. (2011) (OR 0,80; 95% CI 0,52–1,22). Крім того, такі фактори, як можливість передачі вірусних інфекцій і хвороба пріонів через альбумін, а також його схильність викликати анафілактичні реакції є ризиками, які не слід випускати з уваги [115]. На підставі цих чинників, не може бути рекомендовано регулярне використання внутрішньовенного альбуміну для запобігання СГЯ.

Гідроксиетилкрохмаль є розширювачем плазми, який мусується в якості альтернативи альбуміну, як небіологічний і, отже, зводить нанівець зазначені вище ризики, пов'язані з використанням альбуміну. Докази за його користь, безумовно, більш надійні, а також Кохранівський огляд М. А. Youssef et al. (2011) зазначив, що існує статистично значуще зниження тяжкого СГЯ (OR 0,12; 95% CI 0,04–0,40) при використанні гідроетилкрохмалю без будь-якого впливу на частоту настання вагітності (OR 1,20; 95% CI 0,49–2,95) [113]. Слід мати на увазі, що ці висновки були засновані тільки трьома РКД і більш переконливі докази слід шукати для рекомендування його рутинного застосування.

Каберголін є антагоністом дофаміну, який запобігає надмірному збільшенню VEGF-опосередкованої проникності судин при СГЯ, яка зустрічається через його антиангіогенні властивості [116-117]. Н. Tang et al. (2012) [118] в Кохранівському огляді 230 жінок в 2 РКД знайшли, що каберголін є ефективним в плані значного зниження захворюваності помірним СГЯ (OR 0,38; 95% CI 0,19–0,78) без істотного впливу на клінічну частоту настання вагітності і частоту викиднів.

Цей захисний ефект, однак, не поширюється на тяжкий СГСЯ, можливо, через кількість досліджень, доступних для порівняння [117]. Недавній системний огляд V. M. Leitaо et al. (2014) з цього питання, який проаналізував 7 РКД, також підтвердив його ефективність у запобіганні виникнення помірного та тяжкого СГЯ (0,38 RR; 95% CI 0,29–0,51), а також без негативного впливу на клінічні вагітності або ооцити [119]. Таким чином,

застосування каберголіну рекомендується, і передбачається, що лікування можна починати в день тригера в дозі 0,5 мг протягом 8 днів.

Серед нових видів профілактики СГЯ досліджується антагоніст рецептора V1a вазопресину, релковаптан. Була вивчена його здатність пригнічувати VEGF шляхом модуляції вазоконстрикції і проліферації судинних гладких м'язів. Релковаптан показав на гіперстимульованих моделях на щурах більш низькі концентрації VEGF-A в перитонеальній рідині, менше збільшення ваги яєчників, значне зниження числа жовтих тіл на відміну від контрольної групи. Подальші дослідження в цій області залишаються дуже перспективним і можуть розширити протоколи менеджменту для клініцистів при СГЯ в найближчому майбутньому [120].

Основні рекомендації для стратегій профілактики СГЯ приведені в табл. 1.1 [14].

Таблиця 1.1

### Резюме рекомендацій для стратегій профілактики СГЯ

Втручання	Рекомендації	Ефективність втручання	Рівень доказів
1	2	3	4
Знижувальний режим гонадотропінів	Рекомендовано	«Підвищувальний режим» («Step-up regimen») має більш низький ризик СГЯ, скасування циклу через гіперстимуляції, а також більш високий рівень моно-фолікулярної овуляції на відміну від інших протоколів	1b, 4
Скорочення тривалості призначення гонадотропінів	Використається як клінічно відповідне	«М'який» протокол стимуляції з антагоністом ГнРГ для пізньої супресії має більш низький ризик СГЯ і багатоплідної вагітності і є економічно ефективним. Він також є менш ефективним з точки зору показників вагітності, ніж «довгий» протокол	1b 1a

1	2	3	4
Персоніфікована КОС (пКОС)	Необхідно проводити подальші дослідження	пКОС може зменшити відсоток СГЯ і пов'язані з ними скасування циклів. Вона також має неабиякий вихід ооцитів і хороші показники вагітності	1b, 2a
аГнРГ як тригер овуляції	Рекомендовано	Використання аГнРГ практично виключає випадки СГЯ	1b
ХГЛ в якості тригера овуляції	Необхідно проводити подальші дослідження	Найнижча доза ХГЛ не здається такою, щоб зменшити частоту СГЯ	2a, 2b, 4
Ад'ювантна терапія метформіном	Рекомендовано	Метформін асоціюється з більш низьким ризиком розвитку СГЯ і збільшенням числа клінічних вагітностей	1a
Каберголін (антагоніст дофаміну)	Рекомендовано	Каберголін знижує частоту СГЯ без впливу на показники вагітності	1a
Гідроксиетилкрохмаль	Використається як клінічно відповідне	Гідроксиетилкрохмаль призводить до зменшення СГЯ без впливу на частоту настання вагітності	1a
Костінг	Необхідно проводити подальші дослідження	Костінг в повному обсязі не запобігає СГЯ, пов'язаний з більш низьким виходом ооцитів, і не має ніяких переваг на відміну від інших заходів. Протоколи також дуже різноманітні	1a, 4
Кріоконсервація	Використається як клінічно відповідна	Заморожування поодинці не знижує частоту СГЯ. аГнРГ з подальшою кріоконсервацією практично виключають СГЯ	1a 1b
Скасування циклу	Використається як клінічно відповідне	Скасування повністю виключає ризик СГЯ, але має високе фінансове і емоційне навантаження	4
Додаткове використання ГнРГ	Не рекомендовано	Використання аГнРГ збільшує пов'язані з цим витрати і швидкість СГЯ при одночасному зниженні частоти настання вагітності	1a



1	2	3	4
Інгібітори ароматази для індукції овуляції	Не рекомендовано	Застосування інгібіторів ароматаз не показало зниження темпів СГЯ на відміну від інших методів індукції овуляції	1a
рЛГ	Не рекомендовано	Використання рЛГ не знижує ризик розвитку СГЯ і має більш високі витрати і більш низькі показники вагітності	1a, 1b
ХГЛ для підтримки лютеїнової фази	Не рекомендовано	Прогестерон значно знижує ризик розвитку СГЯ з поліпшенням клінічних показників вагітності та рівня живонароджуваності в порівнянні з ХГЛ для підтримки лютеїнової фази	1a
Інфузія альбуміну	Не рекомендовано	Альбумін не применшує частоти СГЯ і може привести до більш низьких показників вагітності. Існують також ризики, пов'язані з анафілаксією і передачею захворювань	1a
Антагоніст рецептору вазопресину V1a	Необхідно проводити подальші дослідження	Мабуть він зменшує збільшення оваріальної ваги і розвиток множинних жовтих тіл при СГЯ	2b

Примітки:

1a: систематичний огляд і / або мета-аналіз; 1b:  $\geq 1$  РКД;

2a:  $\geq 1$  добре продуманих контрольованих дослідження без рандомізації;

2b:  $\geq 1$  добре продумане квазіекспериментальне дослідження;

3:  $\geq 1$  добре продуманого описового дослідження;

4: комітет або думки експертів.

## РЕЗЮМЕ

СГЯ є ускладненням, пов'язаним з КОС, для якого лікарі не мають повноцінного шляху профілактики в даний час. За допомогою різних стратегій профілактики, розглянутих в цьому розділі, є агенти, за допомогою яких його частота може бути значно скорочена. Це починається з ідентифікації жінки «високого ризику» через жінку, яка перебуває «під

загрозою», а потім ініціюванням відповідної терапії. Потрібні подальші ініціативи дослідження, які спрямовані в спробі зміцнити існуючі раніше бази даних для доступних методів профілактики і розробки нових методів, щоб допомогти в запобіганні СГЯ.

## **1.2. Кровотеча як ускладнення ЗІВ**

Вагінальна кровотеча становить 2–3 % від кількості процедур ЗІВ. Мають місце випадки травми пункційною голкою сечового міхура, уретри, судин і нервів малого таза, кісток таза і хребта [24, 121]. Слід зазначити, що кровотеча з стінки піхви в місці введення пункційної голки зазвичай незначна, зупиняється самостійно. При підвищеній кровоточивості цілком достатньо недовгого притиснення тканин тампоном на корнцанзі.

Внутрішньочеревна ж кровотеча після пункції яєчників, — друге за значимістю ускладнення, що загрожує здоров'ю жінки, під час проведення програми ЗІВ [7, 21, 23, 122]. Питанню внутрішньочеревної кровотечі після забору яйцеклітин несправедливо приділяється недостатня увага. Ускладнення небезпечне і проявляється не відразу і не в межах клініки, де жінка проходила програму ЗІВ. Відомі випадки, коли пацієнтці видаляли яєчники хірурги або гінекологи, не розібравшись в ситуації, що склалася, в результаті жінка ставала інвалідом. Внутрішньочеревна кровотеча і інфекційні ускладнення, пов'язані з аспірацією яйцеклітин за допомогою пункційної голки під ультразвуковим контролем, можуть стати фатальними для пацієнтки [21].

Тяжка внутрішньочеревна кровотеча відбувається з частотою менше 1 випадку на 1 000 пункцій. У сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі мало інформації про внутрішньочеревну кровотечу після пункції яєчників, дані більше стосуються діагностики та лікування даного ускладнення [7, 23, 24, 122–125]. Пропоновані заходи на сьогоднішній день — проведення

лікувально-діагностичної лапароскопії або лапаротомії і хірургічний гемостаз.

## РЕЗЮМЕ

Методи профілактики внутрішньочеревної кровотечі при ЗІВ практично ніхто не розглядає. Відсутні свідчення і консервативні способи профілактики внутрішньочеревної кровотечі, що вимагає подальшої розробки.

### **1.3. Позаматкова вагітність як ускладнення ЗІВ**

Позаматкова вагітність (ПВ) є формою патологічної вагітності, у якій запліднена яйцеклітина імплантується поза внутрішньоматкової порожнини, а ампулярна область фаллопієвих труб є найбільш поширеним місці імплантації [126]. Питома вага ПВ — 1–2 % серед усіх вагітностей [127–129]. Кровотеча через розрив маткової труби залишається найбільш поширеною причиною материнської смертності в першому триместрі вагітності при ПВ [130].

Позаматкова вагітність (ПВ) — одне з найбільш частих і серйозних ускладнень при використанні ЗІВ [131]. Частота настання ПВ у жінок, що беруть участь в програмі ЗІВ, досягає 2–12 %, що в кілька разів перевищує частоту ПВ в загальній популяції [127, 131]. Двостороння трубна вагітність зустрічається з частотою одна на двадцять тисяч вагітностей [127]. Частота поєднання маткової та позаматкової вагітностей при ЗІВ досягає 1:100 [132]. Асоціації між безпліддям і ПВ є складними, оскільки одне з них може бути одночасно причиною і наслідком [133, 134]. Особливість ПВ після ЗІВ — збільшення рідкісних форм з локалізацією в інтерстиціальному відділі або куксі маткової труби, двосторонніми трубними вагітностями, а також з різними іншими варіантами гетеротопічної вагітності [131, 135].

Ектопічна вагітність є причиною кожного дев'ятого випадку материнської смерті та утримує перше місце серед причин смерті в першому

триместрі вагітності [136]. До теперішнього часу ПВ займає друге місце в структурі гострих гінекологічних захворювань і перше — серед нозологічних форм, що супроводжуються внутрішньочеревними кровотечами [137, 138].

Існує підвищений ризик розвитку ПВ після лікування безпліддя, що може бути пов'язано з ефектами лікування або раніше існуючого розладу [139].

Наше розуміння патофізіології ПВ обмежено [44, 45]. У сучасній літературі підтверджується гіпотезу про те, що основною причиною трубної імплантації є пошкодження самої труби, хоча ембріональні та маткові чинники також можуть бути причетні [61, 62].

Проте, в разі ПВ після ЗІВ, в якому проходження ембріона по матковій трубі не відбувається, додаткові чинники, які запобігають внутрішньо-маткової імплантації повинні передувати ектопічній імплантації заплідненої яйцеклітини. Розмежування механізмів, що беруть участь в природній і після ЗІВ трубній вагітності, важке.

Декілька факторів збільшують ризик ПВ після ЗІВ і вони пов'язані або з історією безпліддя пацієнтки, або зі специфічними факторами, пов'язаними з методами ЗІВ [131].

Кілька дослідницьких груп показали, що ризик ПВ збільшується з віком, особливо у жінок старше 35 років [140, 141]. Стійке зростання також повідомлялося в частоті ПВ зі збільшенням віку матері в момент зачаття від 1,4 % у віці від 21 року до 6,9 % у жінок у віці 44 років і старше [141]. Поясненням такої тенденції з віком може бути існування з більш високою ймовірністю більшості інших факторів ризику з віком, збільшення хромосомних аномалій в трофобластичній тканині і вікових змін в маткових функції [142]. В якості альтернативи, іншим дослідницьким групам не вдалося виявити зв'язок між віком матері і ризиком розвитку ПВ [143–145], тому необхідні додаткові перспективні дослідження з великою кількістю учасників, щоб визначити, чи дійсно існує зв'язок між віком матері і ризиком розвитку ПВ під час ЗІВ.

Трубний фактор безпліддя є одним з основних ризиків для ПВ в порівнянні з іншими причинами безпліддя [127, 128, 139, 146]. ЗІВ спочатку було розроблено саме для подолання трубного фактора безпліддя шляхом розміщення ембріона в порожнині матки. Проте, видається, що ембріон, в деяких випадках, може ще увійти в трубу і мати позаматкову імплантацію [140].

Трубний фактор безпліддя, в порівнянні з іншими причинами безпліддя, збільшує ризик ПВ при ЗІВ з переважанням до 11 % випадків [147]. Аналогічні результати були також зареєстровані при більш пізньому дослідженні, де вивчали фактори ризику ПВ при ЗІВ у 712 жінок з OR 3,99 (95% CI 1,23–12,98) для жінок з трубним фактором безпліддя в порівнянні з тими або з іншими причинами безпліддя [144]. Інше дослідження також описало, що OR для ПВ в 900 жінок з планованою вагітністю було 8,81 (95% CI 1,68–21,21) для жінок з історією трубного фактора безпліддя в порівнянні з 5,82 (95% CI 3,47–9,78] для нетрубного безпліддя.

Історія запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) також бере участь в збільшенні числа випадків ПВ природного або штучного запліднення [82, 128, 146, 148]. Минула історія ЗЗОМТ асоціюється з в 7,5 раза вищим ризиком розвитку ПВ [150, 151].

Хламідійна інфекція є найбільш поширеною інфекцій, що передаються статевим шляхом в усьому світі [152, 153]. Імунна відповідь до цієї інфекції може призвести до трубної оклюзії, ПВ і безпліддя [149, 154, 155]. Незважаючи на спонтанний кліренс інфекції *C. trachomatis*, антитіла проти мікроорганізму і його білка теплового шоку-60 (CHSP60) виявляються протягом багатьох років. Присутність цих антитіл були тісно пов'язані з репродуктивною недостатністю, включаючи ранню втрату вагітності і ПВ після проведення ЗІВ [143, 154].

Наявність IgA антитіл проти хламідіозу була пов'язана з більш низькою частотою імплантації і вагітності серед 235 пацієнтів, що проходили ЗІВ [156]. Було також виявлено, що живонароджуваність в наступних циклах ЗІВ

була нижче у жінок з цервікальними антитілами проти хламідій і анти-CHSP60 IgA в порівнянні з тими, хто були негативними для цих антитіл [154]. Аналогічні результати спостерігалися також для ефекту на частоту імплантації у 253 пацієнток з ЗІВ з анти-CHSP60 антитілами в фолікулярній рідині [157]. Це додатково підтверджується більш недавнім дослідженням, яке показало, що ризик ПВ серед 900 жінок із запланованими вагітності, серед яких були виявлені *C. trachomatis* IgG був приблизно в п'ять разів вище, ніж у осіб з негативною реакцією (95% СІ 3,94–7,04) [143].

На противагу цьому, інші дослідження не підтвердили роль попередньої інфекції *C. trachomatis* в розвитку ПВ [144, 158, 159]. Одне поздовжнє дослідження показало, що не було ніяких істотних відмінностей в частоті настання вагітності у жінок з або без хламідійної інфекції на початковому рівні [158]. Аналогічні результати були також зареєстровані у 712 пацієнток з ЗІВ [144]. Наявність антитіл проти CHSP60 серед 174 жінок з нормальними матковими трубами при лапароскопії також не були пов'язані з більш низькими показниками вагітності протягом трьох наступних років [160]. Недавній огляд тому припустив, що неузгодженість в результатах може бути пов'язана з недоліками в дизайні дослідження і відсутність надійного методу для визначення історії тазової інфекції [161]. Автори також стверджують, що нинішні припущення про ризики, пов'язані з несприятливими наслідками після тазової інфекції при наступній вагітності засновані на ретроспективних дослідженнях випадок-контроль, які схильні до багатьох спотворюючих факторів [161].

Попередня історія ПВ розглядається як головний фактор ризику для подальшого повторення ПВ і кожне наступна поява вагітності значно збільшує ризик [134, 142]. Діапазони частот рецидивів варіюють від 15 до 20 % в разі одної попередньої ПВ, пролікованої методом лінійної сальпінгостомії, в залежності від цілісності контралатеральної труби і частота зростає до 32 % у випадках з двома попередніми ПВ. Проте, проміжна маткова вагітність знижує цю частоту [139, 140, 162].

У ретроспективному дослідженні розраховували ризик ПВ, яка наставала після ЗІВ, у 181 жінок з попередніми ПВ, і визначили значно більш високий ризик рецидиву в порівнянні з 377 жінок з іншими причинами безпліддя. Автори повідомили, що ймовірність розвитку ПВ була в 45 разів більша в групі жінок з попередніми ПВ, і частота ПВ була 8,95 % в порівнянні з 0,75 % в контрольній групі [145]. Аналогічні результати з OR 9,68 (95% CI 6,02–15,56) повідомлялося в дослідженні 900 ПВ в порівнянні з 889 матковими вагітностями у жінок з планованою вагітністю [143]. Інше дослідження також продемонструвало OR 57,93 (95% CI 6,79–494,25) для розвитку ПВ у 150 жінок з діагнозом ПВ в порівнянні з 300 здоровими вагітними жінками [141].

Історія трубної / тазової хірургії є ще одним важливим фактором ризику для розвитку ПВ після попереднього ЗІВ, з рівнем ризику в залежності від ступеня пошкодження і ступеня анатомічного зміни [139, 142]. OR для розвитку ПВ був 8,52 (95% CI 5,91–12,27) для попередньої хірургії придатків; 11,02 (95% CI 5,49–22,15) — для попередніх операцій на фаллопієвих трубах з приводу безпліддя; 5,16 (95% CI 1,25–21,21) — для попередніх операцій з приводу ендометріозу і 17,70 (95% CI 8,11–38,66) — для попередньої черевної / тазової хірургії [141, 143, 144].

Гідросальпінкс є основною причиною трубного безпліддя і також пов'язаний з негативним впливом на результат лікування ЗІВ. Лікування гідросальпінксу перед ЗІВ включає в себе радикальні і консервативні підходи [163, 164]. Частота ПВ для пацієток, що проходили ЗІВ після операції на фаллопієвих трубах для лікування гідросальпінксу, склала близько 9 % [165, 166].

Ендометріоз і його лікування також пов'язані з розвитком ПВ [139, 143, 167]. Ендометріоз призводить до формування тазових і маткових спайок, що може привести до некоректних маткових функцій. Крім того, фаллопієві труби також можуть постраждати від інших, менш чітко зрозумілих ефектів ендометріозу [168, 169], а також ліків, які призначаються, щоб допомогти

викликати овуляцію і поліпшити фертильність у хворих з ендометріозом [144].

Куріння сигарет збільшує ризик ПВ після природного зачаття від 1,6 до 3,5 рази в порівнянні з некурцями, в залежності від дози [127, 143, 170, 171]. Курці також мають більш високий ризик розвитку ПВ після попереднього лікування безпліддя ЗІВ приблизно в 3 рази в порівнянні з некурцями [143, 145, 171]. Лабораторні дослідження, проведені в декількох дослідженнях показали, що куріння призводить до зниження моторики маткових труб і матки [172–175].

У дослідження ролі лейоміоми, яка може бути замішана в розвитку ПВ після ЗІВ, зосередилися на механізмі, за допомогою якого ембріон мігрує в маткові труби після внутрішньоматкового трансферу. Можливі наслідки маткових аномалій при невдачі імплантації були добре вивчені на сьогоднішній день. Нещодавно проведений мета-аналіз [176] прийшов до висновку, що «існує дуже мало доказів того, що лікувальні процедури поліпшують результати, або що ця патологія чинить негативний вплив на ЗІВ». Одне дослідження показало, що інтрамуральна міома пов'язана з більш високою частотою маткової перистальтики в фазі періімплантації [177], але потрібне подальше продовження дослідження. Вплив лейоміоми на ризик ПВ після ЗІВ ще належить з'ясувати.

Збільшення числа випадків і незвичайні форми ПВ були зареєстровані після ЗІВ і, по суті, повідомлена перша вагітність після ЗІВ була позаматковою [178]. Кілька досліджень вивчали розвиток ПВ під час ЗІВ і багато технічних питань лікування було запропоновано в якості факторів ризику для ПВ. Ці фактори ризику включають в себе змінене гормональне середовище через КОС, день і стадію перенесення ембріона, множинне перенесення ембріона, об'єм середовища для трансферу та положення катетера.

Зміна в ендокринному середовищі в стимульованому / свіжому циклі наступному за КОС може бути потенційним фактором ризику для розвитку



ПВ під час ЗІВ. Можливі механізми включають пошкоджену рецептивність ендометрія [139], яка може бути підтримана спостереженнями, що внутрішньоматковий і субендометріальний кровоплин в день триггеру овуляції був значно нижче у пацієнтів ЗІВ з викиднями і ПВ в порівнянні з життєздатним матковими вагітностями [179].

Більш високі концентрації циркулюючого  $E_2$  при вимушеному циклі також можуть бути пов'язані зі зворотними міграційними процесами перенесення ембріона(ів) [180]. Недавнє ретроспективне дослідження показало, що КОС у хворих з СПКЯ була пов'язана з великим ризиком ПВ в свіжих циклах (ARR 3,06; 95% CI 1,34–6,96), але не в розморожених циклах. При подальшому аналізі випадків ПВ у жінок не хворих на СПКЯ, у жінок з рівнями  $E_2 > 4085$  пг/мл був в 2 рази більший ризик розвитку ПВ (95% CI 1,19–3,35). Таким чином, автори припустили, що більш висока поширеність ПВ при КОС може бути пов'язана з гіперфізіологічними рівнями  $E_2$ , пов'язаними з СПКЯ і / або індукцією овуляції.

Інший огляд припустив, що збільшення концентрації П в стимульованих циклах може бути корисним у розвитку ендометріальної імплантації за рахунок зменшення скорочень матки в порівнянні з циклами з переносом заморожених ембріонів [139]. Проте, пізніше мета-аналіз виявив відсутність РКД. Автори рекомендували відповідним РКД порівняти природний цикл ЗІВ зі стандартним ЗІВ, з результатами, включаючи несприятливі події, такі як ПВ [181].

Доступна інформація про можливий ефект підтримки лютеїнової фази під час свіжого циклу або кріоциклу у зв'язку з розвитком ПВ конфліктує. Ретроспективне дослідження показало, що у пацієток з високими концентраціями циркулюючих естрогенів і П в день ін'єкції ХГЛ була найвища частота ПВ в порівнянні з пацієтками з низьким  $E_2$  і низьким рівнем П [182]. Аналогічні спостереження були також зареєстровані іншими ретроспективними дослідженнями, які показують, що кріоцикли були

пов'язані з більш високою частотою ПВ в порівнянні з природними циклами [183–184].

З іншого боку, ретроспективний аналіз 1677 кріоциклів показав незначне розходження в поширеності ПВ в порівнянні з природними запрограмованими циклами [185]. Ця пропозиція була підтримана більш пізніми даними, отриманих з РКД і двох ретроспективних досліджень, які не виявили будь-яких істотних відмінностей щодо використання П в кріоциклах для розвитку ПВ [186–188]. Деякі інші багатоцентрові РКД також вимірювали вплив різних препаратів П для підтримки лютеїнової фази в свіжому і в кріоциклі без будь-яких істотних відмінностей в поширеності ПВ [189–191]. Аналогічні результати були також зареєстрували два останніх мета-аналізи, які включали 91 РКД підтримки лютеїнової фази з П або ХГЛ [92, 192].

У проспективному дослідженні випадок-контроль, який включав 100 ЗІВ циклів, спостерігалася недостовірною тенденцією щодо збільшення поширеності ПВ між використанням аГнРГ в комбінації з ХГЛ для запуску дозрівання ооцитів порівняно з використанням ХГЛ поодиночі [193]. Інше ретроспективне дослідження описує протилежний ефект, зі значно більш високими показниками ПВ з тригером аГнРГ (5,3 %) у порівнянні з рекомбінантним ХГЛ (1,4 %) для дозрівання ооцитів [194]. Проте, недавній Кохранівський огляд прийшов до висновку, що існує відсутність доказів того, що лікування, яке використовується для остаточного дозрівання ооцитів, пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ПВ [195].

Зв'язок між КОС і ПВ досі неясний, і результати вищезгаданих досліджень суперечливі. Наявні на теперішній час дані про ризик розвитку ПВ у категоріях обстеження в основному отримані з ретроспективних досліджень або досліджень випадок-контроль, які не забезпечують високу якість наукових доказів для запропонованої асоціації між КОС і ПВ. Це знайшло своє відображення у висновках кількох систематичних оглядів, які оцінювали різні гормони під час ДРТ про те, що існує брак високоякісних

доказів з РКД, які включають вивчення частоти ПВ в якості первинної або вторинної мети.

Нова концепція протоколу «індивідуалізованої або персоніфікованої КОС», який найкращим чином відповідає потребам кожного пацієнта [196] робить аналіз зв'язку між КОС і ПВ з РКД ще складнішим. Майбутні великі багатоцентрові РКД з контролем за змінними, які втручаються, як і раніше необхідні, щоб досягти твердого висновку про те, чи є КОС фактором ризику для розвитку ПВ.

Асистований хетчинг був запропонований як фактор ризику для розвитку ПВ після ЗІВ [139]. РКД показали, що асистований хетчинг не дає ні підвищення частоти вагітностей, ні підвищення ризику ПВ в 121 жінок < 38 років [197]. Більш пізній ретроспективний аналіз 1126 циклів з асистованим хетчингом також повідомив, що не було ніякого впливу на поширеність ПВ ні застосування антибіотиків, ні стероїдного лікування групи в порівнянні з не пролікованою групою [198].

Перенесення ембріонів на стадії бластоцисти, як видається, найбільш біологічно відповідний етап для внутрішньоматкової імплантації, ніж більш ранні стадії розвитку ембріона, які відбуваються зазвичай в матковій трубці [199]. Перенос бластоцисти може також теоретично знизити частоту ПВ після ЗІВ, так як може бути зменшена маткова контрактильність на п'ятий день після збору ооцитів [200, 201]. Проте, потенційно більш висока швидкість імплантації ембріона на стадії бластоцисти може збільшити ризик ПВ в порівнянні зі більш ранніми стадіями розщеплення [139], але ряд досліджень показав, що на практиці, немає ніякої різниці в частоті ПВ між бластоцистою і трансфером на стадії дроблення [199, 201–202]. Частота ПВ також була зіставлена між замороженими і свіжими трансферами бластоцисти із замороженим трансфером, який представляє потенціал, щоб зменшити частоту ПВ в порівнянні зі свіжим трансфером [102, 184, 188, 203–205].

«Якість» ембріона може також сприяти ризику ПВ після ЗІВ. Фактори, пов'язані з ооцитом, такі як хромосомні аномалії можуть збільшити ризик ПВ

[206], а в дослідженні з гризунами з використанням моделі донорства ембріонів, суперовуляції з гонадотропінами було підтверджено роль погіршення якості бластоцисти, а також рецептивності ендометрія [207]. Ембріон низької якості має менше шансів пройти еутопічну імплантацію, що призводить як до зниження шансів на розвиток маткової вагітності, а також збільшення ризику ПВ.

Інші можливі ембріональні фактори, які можуть спонукати ПВ після ЗІВ, включають аномальну експресію молекул адгезії як ембріоном, після запліднення в пробірці, так і сайтами трубної імплантації після ЗІВ [208]. Ненормальна експресія пов'язана з впливом на ембріон(и) різних цитокінів та факторів росту середовища в процесі культивування в пробірці в порівнянні з ембріонами, зачатими в природних умовах [161, 208]. Проте, більш складні дослідження необхідні для вивчення можливих змін експресії генів і білків ембріонів в процесі запліднення і / або дозрівання в пробірці.

Інше пояснення розвитку ПВ після ЗІВ пов'язане з індукцією аномальних скорочень матки, що може привести до зворотної міграції ембріонів з порожнини матки в фаллопієві труби і позаматковій імплантації. Досліджена перехідна зона матки під час фіктивних трансферів ембріонів, і повідомлено, що, коли катетер був навмисно торкався дна матки, спостерігалися сильні випадкові хвилі скорочень в області дна матки і рідина переміщувалася безпосередньо в маткові труби [209–210].

Ще одне недавнє дослідження також показало, що маткова перистальтика значно зростає після 30 хвилин проведення ембріотрансферу під час лютеїнової фази природного циклу у 112 жінок з безпліддям. Рух рідини позитивно і значимо корелював з частотою маткової перистальтики і рідина була переміщена до шийки матки, фаллопієвих труб і витекла в 5 (4,5%), 11 (9,8%) і 2 (1,8%) пацієнтів, відповідно. Та ж дослідницька група пізніше опублікувала ще одне дослідження маткової перистальтики, перед ембріотрансфером у 292 безплідних жінок, що проходять свіжі і кріоцикли. Встановлено, що існує значна негативна кореляція між скороченнями матки і

досягненням клінічної вагітності. Крім того, маткова перистальтика з  $> 2$  хвили/хв. була основним фактором ризику розвитку недосягнення клінічної вагітності (OR 0,49; 95% CI 0,34–0,70). Автори припустили, що таким чином висока маткова перистальтика може негативно вплинути на імплантацію ембріона і привести до низької частоти імплантації та / або ПВ [211–212].

Методика ембріотрансферу також може впливати на частоту позаматкової імплантації через форсування ембріона через трубні гирла гідростатичним тиском або з використанням великого обсягу теплоносія [213–215]. Помічено, що пацієнтки з ПВ отримали більший обсяг культурального середовища, ніж ті, які мають нормальну маткову вагітність [216]. Показано, що після введення 50 мкл рентгеноконтрастної рідини через стандартний катетер для ембріотрансферу, матеріал був прийнятий повністю або частково в матковій трубі у 44 % хворих, що свідчить про те, що існує ймовірність ембріона бути проведеним в маткову трубу відразу ж після великого об'єму трансферу [217].

Також були досліджені положення катетера для трансферу і відстань від фундального ендометрія або кінчик катетера або катетер з бульбашкою повітря всередині в якості потенційних факторів ризику для низького рівня вагітності і розвитку ПВ. РКД показало, що маткова вагітність наступила після глибокого фундального трансферу в 12,4 % випадках на цикл з частотою ПВ — 1,5 % на цикл в порівнянні з 14,2 % проти 0,4% на цикл після середнього маткового трансферу. Середня маткова методика була запропонована через більш низький ризику ПВ без якого-небудь зниження частоти маткових вагітностей [214–215]. Це було додатково підтверджено іншими дослідниками, за даними яких розміщення трансферного катетера близько до поверхні дна матки (1 см) призводить до ПВ. Відстань 15–20 мм від маткового дна показує більш високі показники імплантації та вагітності [216–217].

Інші дослідники рекомендували виконувати ембріотрансфер в положенні, в якому дно знаходиться на найвищій точці над горизонтом і виконувати трансфер повільно, протягом не менше 10 сек [218]. Вони також припускають, що розміщення кінчика катетера близько до дна є чинником трансферу ембріонів в маткову трубу, а також, коли трансфер був виконаний швидше, то це що може привести до ПВ і що перенесення ембріонів в стандартну позицію середини порожнини матки призводить до більш низької частоти ПВ [218].

Проте, недавні звіти також показали, що оптимальне розташування трансферу — відстань  $< 10$  мм і  $> 5$  мм від фундального ендометрія призводить до більш високих рівнів вагітності в порівнянні з групами, де кінчик трансферного катетера був поміщений далі від маткового дна. У цьому дослідженні не було жодного випадку ПВ [219–221].

Множинне перенесення ембріонів завжди був пов'язаним з підвищеним ризиком ПВ порівняно з трансфером двох або одного ембріону, що несуть менший ризик, ніж після трьох або більше [222]. В даний час існують правила про кількість ембріонів для трансферу, які засновані на віці матері, тому може буде знижена частота ПВ після ЗІВ особливо у молодих пацієнок з перенесенням одного ембріона [223]. Примітно, що факультативне перенесення одного ембріону пов'язане з більш високим ризиком ПВ (RR 6,40; 95% CI 4,38–9,35) в порівнянні зі спонтанно зачатими синглтонами, як повідомлялося в недавньому мета-аналізу [224]. Крім того, недавнє дослідження, проведене J. Chai et al. (2014) показало, що немає ніякої суттєвої різниці в частоті ПВ між 74 жінками з перенесенням одного ембріона (2,5 %) в порівнянні з 132 жінками з подвійним переносом ембріонів (5,2 %) [225]. Проте, перенос одного ембріона повинен бути кращим вибором для всіх пацієнтів у віці до 40 років, оскільки це знижує ризик ускладнень під час вагітності, особливо передчасних пологів з ризиком подальшого погіршення стану здоров'я потомства [226–227].

## РЕЗЮМЕ

ПВ є всесвітньо поширеною патологією невідкладної медичної допомоги, і її частота збільшується після лікування безпліддя. Гетеротопічна вагітність також частіше зустрічається після ЗІВ. Рання діагностика та оперативне втручання мають вирішальне значення для того, щоб знизити захворюваність і смертність від ПВ та гетеротопічної вагітності. З урахуванням збільшення ризику ПВ / гетеротопічної вагітності, отримані після ЗІВ, подальше спостереження цих пацієнтів з позитивною вагітністю через ранні терміни вагітності має життєво важливе значення. Потрібні подальші дослідження щодо епідеміології, патогенезу та діагностики ПВ / гетеротопічної вагітності після ЗІВ.

### **1.4. Перекрут гіперстимульованих яєчників в циклах ЗІВ**

Причиною перекруту гіперстимульованих яєчників є їх вихід у великій таз і підвищена рухливість. Це дуже рідкісне ускладнення ЗІВ. В.С. Корсак і співавт. (2008) вказують, що за 15-річну практику лише 4 рази зустрілися з перекрутом гіперстимульованого яєчника [213].

### **1.5. Багатопліддя як прямий наслідок технології ЗІВ**

За останні двадцять років значно зросла частота багатоплідних вагітностей [7, 19, 23]. Однією з основних причин цієї тенденції є застосування для лікування безпліддя методів ЗІВ [7]. Багатопліддя є прямим наслідком технології ЗІВ — перенесення кількох ембріонів [7, 122]. Частота багатоплідної вагітності збільшилася при використанні екзогенних гонадотропінів та кломіфен цитрату [228]: з 1,25 % при спонтанних вагітностях до 5–8 % в кломіфен-індукованих циклах і майже 30 % у пацієток з використанням екзогенних гонадотропінів для суперовуляції при субфертиль-

ності. Було вжито різні заходи щодо зниження частоти багатоплідної вагітності, з переходом під час ЗІВ переносу одного якісного ембріона.

У світі накопичені дані, що свідчать про вкрай несприятливі результати вагітності з великим числом плодів. Багатоплідна вагітність асоціюється з підвищеною материнською та перинатальною захворюваністю та смертністю [229–231]. Такі вагітні також часто вимагають оперативного втручання і тривалого перебування в стаціонарі як матері, так і недоношених дітей. Збільшуються економічні затрати в лікарнях порівняно з нормальними пологами одним плодом.

З одного боку, привертають увагу повідомлення, що у жінок, які проходять ЗІВ, має місце обтяжений акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез, що підвищує ймовірність патології вагітності та сприяє її негативному завершенню [232–235]. З іншого боку, багато дослідників вказують, що у жінок з багатоплідною вагітністю збільшується ймовірність розвитку прееклампсії, гестаційного діабету, анемії, передчасних пологів, післяпологової кровотечі, водночас діти від таких вагітностей частіше народжуються передчасно з малою масою тіла, з затримкою внутрішньоутробного росту, перебувають у відділенні інтенсивної терапії [229–231]. Отже з розповсюдженням ЗІВ збільшується частота багатопліддя, через що збільшується кількість чинників, що мають негативний вплив на перебіг вагітності та її завершення [122].

Збільшення множинних вагітностей було головною проблемою в області ЗІВ протягом багатьох років. Це стосується не тільки кілька вагітностей, що відносяться до переносу кількох ембріонів [236], але й монозиготних двієнь, що відносяться до одного ембріотрансферу [237]. Універсальне виникнення монозиготних двієнь в спонтанних циклах оцінюється приблизно 0,4–0,45 % [100, 238]. Це традиційно вважається вище (в 2–12 разів) в популяції ЗІВ [239–244], хоча недавнє дослідження датської когорти вчених повідомило про заспокійливі аналогічні відсотки (0,3 %) в



обох популяціях — як при спонтанних, так і при ЗІВ отриманих вагітностях [245].

Монозиготні вагітності вищого порядку, що визначаються як  $\geq 3$  зародків в результаті одного ембріотрансферу, надзвичайно рідкісні. Наприклад, частота монозиготних триплетів, яка зачіпає приблизно 4,5 % від загального числа триплетних вагітностей, як вважають, буде менше, ніж 0,004 % від усіх спонтанних вагітностей [246–250]. Частота спонтанної монозиготної квадріплетної вагітності ще рідше, що відбуваються в приблизно 1 на 10–15 мільйонів вагітностей [251]. Насправді, було лише кілька випадків, зареєстрованих з ультразвуковим доказом в літературі по всьому світу [126, 129, 257].

З одного боку, щоб уникнути вищевказаних ускладнень, необхідно переносити один ембріон. З іншого боку, ефективність процедури ДРТ вища у разі переносу декількох ембріонів, особливо це стосується жінок старшого віку, з неодноразовими невдалими спробами ДРТ, також враховується індивідуальне бажання подружжя. Через це стратегія, спрямована на покращення результатів ДРТ, включає зменшення частоти багатоплідних вагітностей шляхом штучної редукції ембріонів — операції вибіркового переривання розвитку одного або кількох ембріонів з метою поліпшення перебігу та завершення вагітності [228, 253–254]. Хоча це добре відпрацьовані методика профілактики вищевказаних ускладнень, вона є важким вибором для пар [228]. Дві третини пар, які повинні пройти цю процедуру страждають від гострого емоційного болю, стресу, страху, і 20 % відчують почуття провини і жаху.

## РЕЗЮМЕ

Для профілактики багатопліддя під час ЗІВ потрібно максимально придержуватися стратегії переносу одного якісного ембріона. Потрібна розробка методик психологічного захисту у разі потреби проведення редукції ембріонів. Адекватне консультування є обов'язковим перш ніж приступати до цієї процедури.

## 1.6. Венозні тромбоемболічні ускладнення ЗІВ

У жінок, що включаються в програми ЗІВ, має місце об'єктивно вищий ризик венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТУ) [255]. Це, як правило, пов'язане з їх віком, високою поширеністю метаболічного синдрому і супутньою патологією. Не можна також не враховувати чіткий взаємозв'язок між безпліддям і тромбофілічними станами як генетично зумовленими, так і набутими, включаючи антифосфоліпідний синдром (АФС). Незважаючи на те що частота ВТУ у жінок, включених до програми ЗІВ, згідно зі світовими даними, не висока (0,1–0,3 %), і з огляду на важкі ускладнення ВТУ, в тому числі, й фатальні, а також підвищений ризик ВТУ у жінок з СГЯ, це питання потребує особливої уваги.

Стимуляція овуляції призводить до виникнення стану гіперестрогенії. Рівні  $E_2$  корелюють з концентрацією фібриногену, рівнями D-димеру і резистентністю до активованого протеїну С [256]. Стимуляція овуляції також асоціюється зі збільшенням рівнів деяких факторів згортання крові: фактора V, фібриногену, фактора Фон Віллебранда. Одночасно розвивається порушення функцій ендогенної антикоагулянтної системи, що проявляється зниженням рівнів антитромбіну і протеїну S. Резистентність до антикоагулянтів підвищується при стимуляції овуляції і зберігається на підвищеному рівні при проведенні підтримки лютеїнової фази. Важливо відзначити, що порушення функції природних антикоагулянтів і розвиток резистентності до активованого протеїну С представляє особливий ризик у пацієток з мутацією FV Leiden та АФС, коли вже початково наявна резистентність до активованого протеїну С визначає фонове підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень.

Ще більшою мірою описані зміни гемостазу проявляються при СГЯ. СГЯ супроводжується підвищенням рівнів фібриногену, D-димеру, комплексів тромбінантітромбін і F1 + 2, зниженням рівня прекалікреїн і тканинного фактора [257], причому ці зміни зберігаються протягом декількох

тижнів. Цікаво, що підвищені рівні D-димеру і комплексів тромбін-антитромбін асоціюються з невдачами ЗІВ [256]. Подібний взаємозв'язок між надлишковою активацією коагуляції і невдалими результатами ЗІВ ще раз підтверджує важливість механізмів гемостазу в процесі імплантації.

Слід звернути увагу на те, що клінічна картина ВТУ при стимуляції овуляції рідко розвивається до введення ХГЛ. Це спостереження поставило перед вченими питання про роль ХГЛ в активації системи гемостазу. Було показано, що після призначення ХГЛ відбувається підвищення рівнів фібриногену, факторів II, V, VII, VIII і IX. Слідом за такою активацією прокоагулянтних механізмів з затримкою на два дні запускаються фібринолітичні механізми, пік активності яких настає через вісім днів [257]. Крім того, при використанні очищеного ФСГ сечового походження, які також містять ХГЛ, спостерігається зниження рівнів протеїну С і антитромбіну, в той час як для рекомбінантного ФСГ ці зміни не були статистично достовірними в порівнянні з жінками з нормальним менструальним циклом [258]. Таким чином, гіперкоагуляція, пов'язана з гіперестрогенією, що має місце під час стимуляції овуляції, може посилюватися під дією ХГЛ, що має місце і під час фізіологічної вагітності. Більш того, в даний час ключову роль у розвитку стану гіперкоагуляції відводять саме ефектам ХГЛ.

Незважаючи на описані вище виражені зміни гемостазу, які виникають при використанні ЗІВ, загальна частота ВТУ в абсолютних значеннях залишається невисокою. В цілому ризик ВТУ у жінок, включених до програми ЗІВ, в 10 разів перевищує ризик ВТУ у жінок репродуктивного віку, який складає 2–3 на 10 000 чоловік в рік. У той же час при наявності СГЯ тромбоемболічні ускладнення розвиваються у 4 % жінок, таким чином, ризик ВТУ порівняно з загальною популяцією зростає в 20–40 разів [259]. Згідно з недавнім огляду S. M. Nelson et al. (2008) при літературному пошуку авторам вдалося ідентифікувати 109 описаних випадків тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з використанням ЗІВ [260]. У 70 % мали місце ВТУ. Цікаво, що на відміну від іліофemorальних тромбозів (70 % випадків), які

найбільш часто розвиваються під час вагітності, у цих пацієнток переважали тромбози глибоких вен верхніх кінцівок (60 %), включаючи тромбози підключичної і внутрішньої яремної вени, а також вен головного мозку. В якості одного з можливих патофізіологічних механізмів цього явища вважають особливості дренажу перитонеальної рідини, що містить високі рівні естрогенів, в грудну лімфатичну протоку. У цьому випадку, ймовірно, роль відіграє поєднання декількох чинників: анатомічних особливостей, стану гіперкоагуляції, обумовленого екзогенними факторами, і наявності тромбофілії.

У більшості випадків у пацієнток, включених в програми ЗІВ, розвиваються венозні тромбози, однак у 25% пацієнтів можуть мати місце і артеріальні тромбози (у 65% випадків інсульти). У 85% при ВТУ і в 35 % випадків з артеріальними тромбозами вони виникають у пацієнток з настанням вагітності, більш ніж в 75 % випадків виявляється СГЯ [261].

Було показано, що час до розвитку тромбозу виявилося більше, ніж було прийнято вважати раніше. В середньому тромбоемболічні ускладнення розвиваються через 40 днів після перенесення ембріона і через 27 днів після індукції овуляції [262]. Описані випадки тромбозів на тлі стимуляції овуляції в лютеїнову фазу, а також відстрочені тромботичні ускладнення через 6–7 тижнів після овуляції. У жінок з СГЯ тромбоемболічні ускладнення розвивалися від декількох днів до декількох тижнів після проявів симптомів. Описаний випадок тромбозу після ЗІВ на 20-му тижні вагітності. Все це свідчить про тривалу персистенцію генералізованих змін в системі гемостазу в бік гіперкоагуляції на тлі КОС, про що потрібно завжди пам'ятати при виробленні тактики профілактики тромбозів у жінок, що вступають в програму ЗІВ.

За даними Н. Kodama et al. (1996) маркери активації коагуляції і фібринолізу залишаються підвищеними після індукції овуляції протягом 3–4-х тижнів, у жінок, у яких настала вагітність [257]. Тому розвиток тромбоемболічних ускладнень можливо і після купірування симптомів СГЯ.

Протягом перших двох днів після стимуляції овуляції активується коагуляційний каскад і лише потім — фібринолітична система. Рання активація коагуляції, можливо, є причиною розвитку субклінічних тромбозів. Ймовірно, менший діаметр церебральних судин пояснює більш ранній розвиток клінічних проявів при тромбозах даної локалізації (в середньому через 10 днів після стимуляції овуляції). Множинні тромбози дрібних судин мозку можуть протікати практично безсимптомно або проявлятися у вигляді стертою неврологічної симптоматики [263], крім того, при аутопсії виявляються множинні тромбози із залученням судин мозку різного діаметру [264].

Ризик кровотеч при пункції становить 2–3 % від клінічно значущих вагінальних кровотеч і менше 0,5 % — внутрішньочеревних [265].

#### РЕЗЮМЕ

Ризик тромбозів в програмах ЗІВ може значно перевищувати ризики можливих геморагічних ускладнень і диктувати необхідність в призначенні антикоагулянтної профілактики. Потрібна розробка проколів пКОС з диференційованим призначенням антикоагулянтів.

### 1.7. Психопатологічні ускладнення у пацієток ЗІВ

Безпліддя і сексуальні порушення служать для жінки і чоловіка високозначимою хронічною психотравмою, приводять до виникнення невротичних розладів і порушення взаємин подружжя, що ще більш погіршує їх психічне і сексуальне здоров'я [266–272]. Порушення репродуктивної функції не тільки погіршує якість життя хворих, їх емоційний стан, а й чинить негативний вплив на особистість і міжособистісні відносини жінок, сприяючи психологічній, соціально-психологічній та сексуальній дезадаптації подружньої пари.

Безпліддя як психологічний стрес представляє загрозу для здоров'я безплідних людей; але ступінь її ефектів залежить від когнітивних і

оборонних навичок людей [273, 274]. Безпліддя є однією з основних напруг в житті, накладає багато стресу на пари і може загрожувати психологічному здоров'ю, впливати на якість сімейного життя, підвищувати страх можливого розлучення, зменшує близькість, приводить у відчай і депресію або супроводжується іншими психологічними розладами, такими як тривога, дратівливість, відсутність самоефективності, сексуальні розлади і т.д. [276].

Підходи до лікування для безплідної пари розвиваються; але лікування за допомогою нових технологій має багато стресів. Крім того, вплив цих напруг може вплинути на успіх лікування [272, 277]. Оцінка якості життя та наслідків психологічних лікувальних втручань у безплідних людей можуть зробити ефективний крок для успіху лікування безпліддя [278].

Психологічні ефекти безпліддя на життя безплідної пари супроводжують напруженість між сім'ями, а також незадоволеність їх шлюбом [279]. У зв'язку зі збільшенням світового населення і більш високим шлюбний вік, кількість безплідних пар збільшується. Поширеність безпліддя різна в різних країнах. Деякі дані показують, що близько 80 мільйонів безплідних пар у всьому світі [280].

ВООЗ вказує на те, що безпліддя є основною проблемою в галузі охорони здоров'я народжуваності, яка має різні фізичні, психологічні і соціальні аспекти [181]. Психологічний тиск і побоювання з приводу безпліддя здійснюють прямий вплив на нормальну фізіологію організму і може мати подвійний ефект на показники народжуваності [282, 283]. Люди, які мають спокій і психологічно здорові, менш знаходяться під дією напружень, потім мають більшу ймовірність успішних результатів народжуваності [272, 284].

Незалежно від методу, який пара використовує для лікування безпліддя (ЗІВ, сурогатне материнство), успішний результат може поліпшити якість життя і загальний стан здоров'я [285]. Прогресування методів лікування безпліддя відкрило більшість замків в дорозі проблем безпліддя; але має деякі власні ускладнення теж. Різні дослідження показали, що розвинені

методи лікування, такі як ЗІВ може привести до депресії і симптомів тривоги у 5–10 % жінок [272, 286, 287].

Досвід вагітності, пологів дає любов до власної дитини, це природна потреба в жінці. Як правило, жінки знають свою першу роль, як бути матір'ю і безпліддя може викликати почуття нездатності і некомпетентності. З іншого боку, безплідні жінки більше залучені в довгий час строгих лікарських засобів і високу вартість лікування безпліддя, які можуть мати психо-соціальну реакцію у безплідних жінок [288]. Якщо лікар дасть гарантію того, що пара не зможе мати дитини, це може викликати психологічну кризу, яка може впливати на їх комунікації і навички роботи [289]. Деякі дослідники вважають, що складно переплетена мережа фізичних, психологічних і соціальних факторів може вплинути на безплідних пацієнтів і реакція пацієнта на ці ситуації можуть сформувати картину реакції пацієнта на проблему [290].

Безпліддя має кілька ефектів на безплідні пари. Ефект лікування безпліддя не схожий на всіх людей. Діагноз, спостереження і лікування безпліддя викликають стрес і можуть привести до тривожності, депресії та інших психологічних і фізичних хвороб, а також викликати соціальні відхилення. Показано [270], що середній бал якості життя для соціальної функції вищий, ніж для інших (фізичні, симптоми тривоги, порушення сну і симптоми депресії). Найнижчі показники у жінок мають симптоми депресії. Ці результати супроводжує дослідження, яке показало, що 42 % пацієнтів мають соціальну дисфункцію, але тільки 6 % — депресію [291]. В більшості інших досліджень депресія була однією з найпоширеніших проблем серед жінок з безпліддям [292–294].

Висока поширеність психічних розладів у рамках лікування безплідних жінок пов'язана з культурними факторами теж. Кілька досліджень показали роль функції матері як найбільш важливий фактор, який задовольняє почуття жіночності. Тоді жінки, у яких є проблеми, щоб зробити цю роль, будуть піддаватися впливу більш жорстких напружень.

Безпліддя і стреси від лікування можуть викликати порушення соматизації і соціальну дисфункцію [292]. При цьому симптоми хвороби є більш поширеними, ніж сама хвороба. Депресія це розлад, який може бути представлений розладами сну і тривоги.

Виявлений значущий взаємозв'язок між доходами і депресивними симптомами. Люди, які в основному живуть в міських районах і мають більш високий рівень освіти, мають кращу концепцію про лікування своєї хвороби, а також мають більше фінансових можливостей, які знижують стурбованість з приводу можливих повторних дорогих курсів лікування.

Високий рівень стресу, страх самотності і невдачі лікування викликають тривоги і соматичні симптоми у жінок з безпліддям. Нездатність впоратися з стресовій ситуації заважає пацієнтам розумно думати і вирішувати проблеми подолання стратегії. Зі збільшенням психологічних розладів, ступінь емоційних стратегій виживання буде занадто зростати. Безплідні люди використовують емоційні стратегії виживання більше через відсутність контролю на події життя, низьку самооцінку, низький рівень соціальної підтримки і високий рівень напруги [295]. Інші дослідження показали, що, коли подія має високий рівень загрози, людина оцінює його як більш важливе питання, то увагу буде зосереджено на емоції, а не на саму проблему, то людина використовують адаптаційну емоційну стратегію більше [293].

Емоційна нестабільність переважає також у людей, у яких лікування увінчалось успіхом, і вони потребують професійної консультації [296]. Результати для всіх частин загального опитувальника здоров'я у жінок з безпліддям вище, ніж у чоловіків, особливо після лікування за більшістю шкал. Депресія, страх, занепокоєння, соматичні розлади і почуття ворожості у безплідних жінок більше, ніж у чоловіків з безпліддям [297].

Вказується, що успішне лікування може знизити рівень тривожності як у чоловіків, так і жінок [270]. Ці результати в нашому дослідженні не



підтверджують деякі інші аналогічні дослідження, за якими тривога безплідних жінок не має ніякого впливу на результат лікування [298–299].

За всіма показниками загального стану здоров'я, за винятком соціальної функції, психологічні порушення вище у неписьменних або з низьким і з середнім рівнем освіти пацієнтів, ніж у пацієнтів з високим рівнем освіти [300]. Ймовірно пари з більш високими градаціями, через краще знання про безпліддя, краще справляються з проблемою, їм більш властивий адаптивний механізм і підтримка з боку чоловіка, вони менш схильні до розвитку симптомів депресії. Зі збільшенням віку і тривалості безпліддя, тяжкість депресії зменшується. Це може бути через те, що пацієнти впоралися з цією проблемою через тривалий часу безпліддя.

Психічні розлади є більш серйозними у жінок, які проходять курс лікування ЗІВ [272, 294]. У них не має ніякого зв'язку між тривалістю шлюбу і загальними характеристиками здоров'я. Найнижчі показники спостерігаються у жінок, які були одружені протягом 5–9 років. Показники тривоги і розлади сну кращі для жінок, які були одружені протягом 10–14 років. Депресія спостерігається частіше у жінок, які перебували у шлюбі менше, ніж 5 років. Існує статистично значимий зв'язок між тривалістю шлюбу і депресії та тривожними симптомами [301].

## РЕЗЮМЕ

Психологічний аспект ускладнень ЗІВ практично не вивчений і не висвітлений у вітчизняній та іноземній літературі, незважаючи на те, що він має велике медико-психологічне та соціальне звучання, оскільки порушення адаптації подружжя підриває міцність шлюбу і може, в кінцевому рахунку, стати причиною руйнування сім'ї. У зв'язку з цим, вивчення особливостей особистості і їх поєднання в подружніх парах при безплідному шлюбі представляє дуже актуальну задачу.

## РЕЗЮМЕ ОГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРИ

Проведений огляд літератури показує, що необхідні дослідження щодо підвищення ефективності та безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро. Потребують визначення характер, частота і фактори ризику розвитку ускладнень, що виникли внаслідок проведення ЗІВ; біохімічні і ультразвукові показники оваріального резерву у пацієнток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень; рівні  $E_2$ , IL-6 і VEGF в сироватці крові та в фолікулярній рідині під час трансвагінальної пункції фолікулів для отримання ооцитів; вивчення на експериментальній моделі СГЯ у самиць гібридних мишей патоморфологічних змін яєчників і внутрішніх органів, характерних для цього ускладнення ЗІВ; дослідження впливу вазоконстрикторного САВ на структуру яєчників самиць гібридних мишей, яким проведено стимуляцію гонадотропінами; визначення особливостей психоемоційного стану пацієнток циклів ЗІВ; вдосконалення та оцінка ефективності персоніфікованого протоколу ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень ЗІВ; вивчення ефективності впровадження розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень в практику центру репродуктивної медицини.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Бази, методологія та дизайн дослідження

Робота виконувалася на базі кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (ректор чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Ю. В. Думанський), Українсько-французького центру репродуктивних функцій людини «Сім'я» (директор — В. А. Хуцишвілі), Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (директор — академік НАН України, д.мед.н., професор А. М. Гольцев), Клініки репродуктивної медицини доктора Айзятулової (директор — к.мед.н., с.н.с. Е. М. Айзятулова).

Комісія з питань біоетики при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького вважає, що дана робота відповідає всім етичним вимогам (протокол № 4 від 30.04.10, висновок № 64/16 від 30.04.2010). У висновку зазначено, що робота відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (1997–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та повністю виключає обмеження інтересів хворого і нанесення шкоди його здоров'ю.

Проведення експериментального дослідження було схвалено біоетичним комітетом Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (м. Лиман). Експерименти на тваринах проводили відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених I–V Національними конгресами з біоетики (Київ, 2001–2013 рр.) і погоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які

використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1985 р.).

Дизайн дослідження був побудований наступним чином (рис. 2.1).

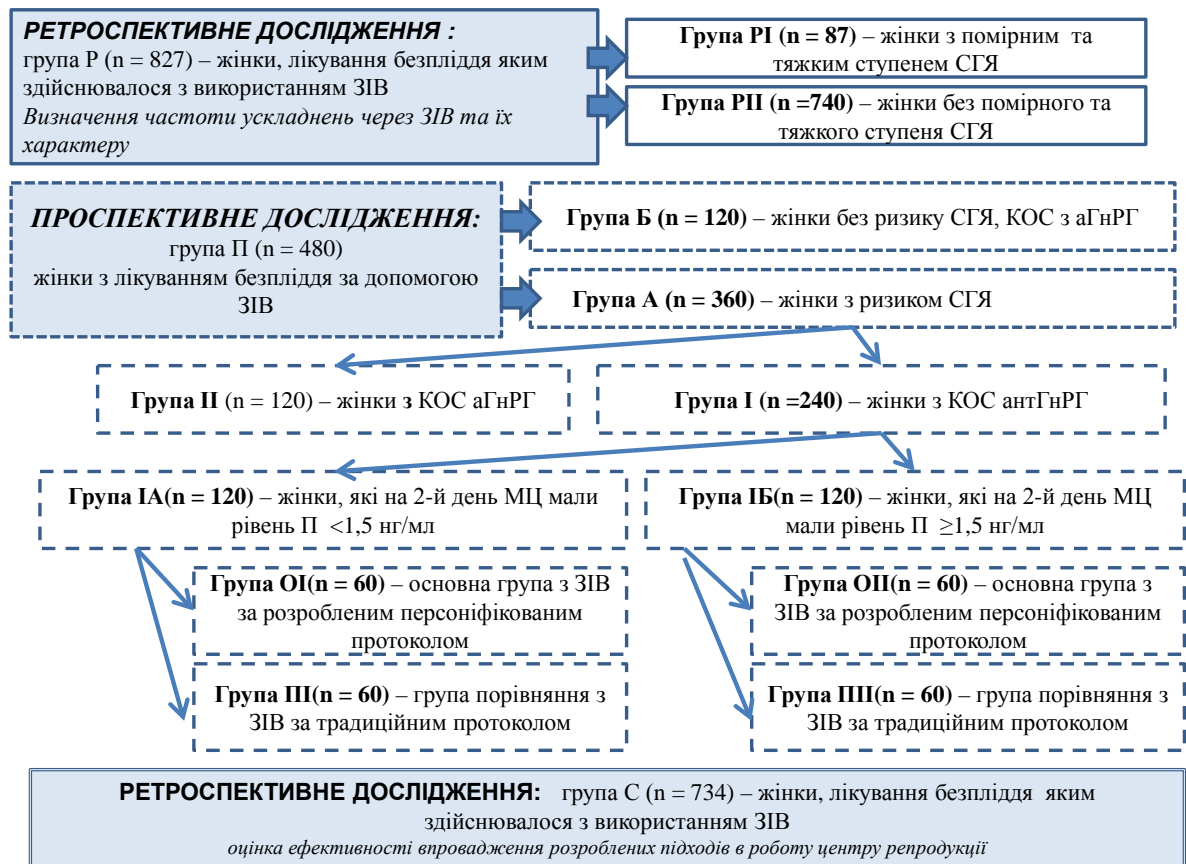


Рис. 2.1. Дизайн проведеного клінічного дослідження.

На початку виконання дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз 827 історій хвороб жінок групи Р, яким через безпліддя проведено ЗІВ в Українсько-французькому центрі репродуктивних функцій людини «Сім'+Я» з 2006 по 2012 роки, для оцінки частоти та характеру ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ. Для визначення групи ризику виникнення СГЯ, як найбільш частого та важкого ускладнення ЗІВ, проаналізовано історії хвороб 87 пацієток з помірним і тяжким ступенем СГЯ (група РІ) та інших 740 пацієток без такого стану (група РІІ) (див. рис. 2.1).

До проспективного дослідження увійшли 480 жінок з лікуванням безпліддя за допомогою ЗІВ (група П), з яких 360 жінок мали ризик СГЯ

(група А) і 120 — без такого ризику (група Б). Група А була рандомізована на групи I і II. 120 пацієток групи I на 2-й день менструального циклу мали рівень сироваткового П нижче за 1,5 нг/мл і 120 жінок групи II — не нижче за 1,5 нг/мл. Групи I і II стратифіковано на 2 групи по 60 осіб — основні (IO і IO) і групи порівняння (III і III). Пацієткам основних груп IO і IO проводили КОС за розробленим персоніфікованим протоколом ЗІВ з антГнРГ з урахуванням рівня сироваткового П і проведенням психопрофілактики, а в групах порівняння III і III — за стандартним протоколом ЗІВ з використанням КОС з антГнРГ.

На останньому етапі проведена ретроспективна оцінка ефективності впровадження розроблених підходів в роботу Українсько-французького центру репродуктивних функцій «Сім'я» у 734 пацієток групи С.

Критеріями включення жінок у проспективне дослідження були: безпліддя; необхідність лікування безпліддя в програмах ЗІВ; інформована згода жінок на участь у дослідженні. Критеріями виключення стали погані відповідачі по Bologna criteria (вік жінки  $\geq 40$  років або будь-який інший фактор поганої відповіді; «погана відповідь» на КОС в анамнезі ( $\leq 3$  ооцитів при застосуванні стандартного протоколу КОС; зниження показників оваріального резерву (кількість антральних фолікулів не більше 5–7, АМГ до 1,1 нг/мл, базальний рівень ФСГ в ранню фолікулінову фазу більше за 10 МО/мл); чоловічий фактор безпліддя; хірургічне втручання на матці, яєчниках; вибуття з-під спостереження.

Експериментальне дослідження проводили на 167 самках гібридних мишей (СВА $\times$ С57BL), у яких створювали експериментальне моделювання СГЯ та оцінювали стан яєчників і внутрішніх органів. Тваринам експериментальної групи EI внутрішньочеревинно вводили гонадотропін сироватки жеребих кобил (ГСЖК) і через 48 годин — хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Введені дози гонадотропних гормонів становили 5 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ (I група); 15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ (II група) і 20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ (III група) відповідно. Контрольну групу I склали 24 тварини на

стадії еструсу, що відповідало спонтанній овуляції. Досліджували морфофункціональні особливості яєчників і внутрішніх органів через 13 (групи ІА, ПА, ША), 24 (групи ІБ, ПБ, ШБ), 48 (групи ІВ, ПВ, ШВ) і 72 (група ІГ, ПГ, ШГ) години після введення ХГЛ. Щодо експериментальної оцінки застосування САВ з метою профілактики розвитку ускладнень ЗІВ, проводили дослідження з контрольною КІ і двома експериментальними групами ТІ і ТІІ. Тваринам групи ТІ внутрішньочеревинно вводили 20 МО ГСЖК і через 48 годин — 20 МО ХГЛ незалежно від стадії естрального циклу тварин. Тваринам групи ТІІ відразу після введення ХГЛ і через 3 години внутрішньочеревинно вводили САВ (рис. 2.2). Оцінювали динаміку морфофункціональних особливостей яєчників і внутрішніх органів мишей груп ЕІ і КІ через 24 (групи ІА і ІАА), 72 (групи ІБ і ІББ) і 144 (групи ІВ і ІВВ) години після введення ХГЛ.



Рис. 2.2. Дизайн проведеного експериментального дослідження.

Дизайн дослідження був схвалений комітетом з біоетики ДонНМУ ім. М. Горького.

## **2.2. Методи дослідження**

Загальноприйняте обстеження пацієнок проводилося згідно наказу МОЗ України № 787 від 09 вересня 2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». Додатково були проведені дослідження естрадіолу, VEGF і IL-6 в сироватці крові та фолікулярній рідині; оцінено психоемоційний стан жінок.

Ехографічне дослідження проводилося з використанням ультразвукової діагностичної системи SSA-790A (APLIO-XG) (Toshiba, Японія) та трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків.

Визначали у сироватці крові у ранню фолікулярну фазу менструального циклу (2–3-й день) концентрації  $E_2$ , лютеїнізуючого гормону (ЛГ), ФСГ, пролактину (Прл), П, кортизолу (К), тестостерону (Т) на автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) із застосуванням електрохемілюмінесцентного методу і реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія).

Сироваткові рівні АМГ вимірювали імуноферментним методом із використанням наборів фірми Beckman Coulter (США) на напівавтоматичному імуноферментному рідері ImmunoChem-2100 (High Tehnology Inc., США).

Стан вагінальної мікробіоти визначали методом полімеразної ланцюгової реакції на апліфікаторі «Rotor-Gene» (Corbett Research, Австралія) з оптичною системою, призначеному для проведення полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу». Наявність TORCH-інфекцій у сироватці крові жінок досліджували імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми Vitrotest (Україна) на рідері ImmunoChem-2100 (High Technology Inc., США).

Визначення VEGF та ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині проводили в день трансвагінальної пункції фолікулів. Фолікулярну рідину отримували з доміантних фолікулів, центрифугували впродовж 5 хв. і відділяли від клітин крові. Концентрацію VEGF досліджували імуноферментним методом реактивами фірми «BIO Tech Lab-S» (США) і ІЛ-6 — фірми «Вектор-Бест» (Росія) на імуноферментному рідері ImmunoChem-2100 (Hight Tehnology, США).

Психічний стан жінок та подружніх пар оцінювали із застосуванням методики стандартизованого особистісного опитувальника ММРІ (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) в адаптації Ф. Б. Березина, М. П. Мирошникова (1989) для виявлення варіантів усередненого профілю особи [302]; методики «Тип відношення до хвороби» А.Е. Личко, Н. Я. Иванова (1980) — для отримання розгорнутої характеристики системи відношення особи, що пов'язана із захворюванням, а також цілісного типу реагування на хворобу [302, 303]; методики Ч. Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна (1976) — для визначення особистісної та реактивної тривожності [302,304]; методики К. Леонгарда-Г. Шмишека (1970) — для діагностики типу акцентуацій особистості [303]; опитувальника А. Е. Личко (1976) — для діагностики типів патологічних девіацій характеру та інших психопатоподібних станів [303]; опитувальнику подружньої комунікації (A. Bienvenu, за С. Schaap, 1982) — для виміру рівня подружнього щастя [304, 305].

Експериментальне дослідження проводили на самицях гібридних мишей (СВА×С57ВL) масою тіла 18–20 г. Розрахункова доза САВ для миші масою 20 г склала 4,8 мг (з розрахунку 150 мкг/кг ваги). Стадію естрального циклу визначали за піхвовими виділеннями, узятими у тварин. Тварин експериментальних груп піддавали гормональній стимуляції яєчників з використанням гонадотропних гормонів (М. Манк, 1990) [306]. Ооцити отримували через 13–14 год після введення ХГЛ.



Для отримання ембріонів самиць після ін'єкції ХГЛ для запліднення підсаджували до самців тієї ж лінії на ніч. Наступного дня перевіряли наявність копуляційних пробок. День виявлення копуляційної пробки вважали першим днем вагітності, двоклітинні ембріони — через 48 год. після введення ХГЛ відповідно. Тварин виводили з експерименту у різні терміни: на першу, другу і третю добу після введення ХГЛ.

Ооцити та ембріони отримували стандартним методом. Самиць забивали дислокацією шийних хребців. Ооцити на стадії мейозу М II у складі ооцит-комулюсних комплексів видаляли шляхом проколювання стінок ампулярного відділу відпрепарованих яйцепроводів. Клітини гранульози видаляли шляхом інкубації (1–2 хв.) ооцит-комулюсних комплексів в теплому (37°C) розчині гіалуронідази («Sigma»). Ембріони отримували шляхом промивання відпрепарованих яйцепроводів теплим розчином Дюльбекко з додаванням 10% фетальної телячої сироватки («Sigma»). Після отримання ооцити та ембріони відмивали тричі середовищем Дюльбекко з додаванням 10% фетальної телячої сироватки. Морфологічну цілісність ооцитів і ембріонів оцінювали за даними мікроскопії. У тварин хірургічно видаляли яєчники з подальшим перенесенням у тепле середовище Дюльбекко з додаванням 10% фетальної телячої сироватки. Яєчники фотографували за допомогою програми AxioVision Rel. 4.8 («Carl Zeiss», Німеччина), проводили їх морфологічну оцінку і визначали геометричні параметри.

Гістологічні препарати яєчників та внутрішніх органів мишей готували за стандартною методикою (Г. А. Меркулов, 1961) [307]. Резектовані тканини фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали в парафін. З отриманих парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм, які потім прояснювали в ксилолі та забарвлювали гематоксиліном і еозином, вивчали за допомогою світлової мікроскопії.

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0 (Statistical Package for the Social Science) [361].

Під час порівняння ознак формулювали дві взаємовиключні гіпотези. Нульова гіпотеза ( $H_0$ ) — ствердження про відсутність різниці, ефекту, змін і таке інше (зазвичай її ми збиралися спростовувати) та альтернативна гіпотеза ( $H_1$ ) — її ми приймали, якщо вдавалося відкинути  $H_0$ . За перевіркою нульової гіпотези розраховували рівень статистичної значимості ( $P$ ). Якщо  $P < 0,05$  нульова гіпотеза відкидалася, тобто знайдено статистично значиму різницю в порівнюваних групах. У разі множинних порівнянь використали поправку Бонферроні (Bonferroni), тобто критичний рівень значущості щодо трьох груп дорівнював 0,017, чотирьох груп — 0,0085.

Порівняння якісних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію  $\chi^2$  Пірсона (Pearson Chi-square). Критичне значення  $\chi^2$  залежало від ступенів свободи, що в тексті наведено у дужках. Щодо чотиріпільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates's correction). У випадках, коли хоча б одне очікуване число спостережень дорівнювало менше 5 для чотирьохпільних таблиць, застосовували точний критерій Фішера (Fisher's exact test), для багатопільних таблиць, коли кількість очікуваних чисел менше 5 перевищувала 20 %, доводилося об'єднувати кілька порядкових значень.

До частоти визначали 95%-й довірчий інтервал (95% CI) за методом Уілсона (Wilson), який є найбільш оптимальним, бо дозволяє оцінити CI не тільки як для дуже малих і дуже великих частот, але й може застосовуватися для малого числа спостережень.

Напрямок та силу взаємозв'язку між кількісними змінними оцінювали за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена (Spearman) ( $r_s$ ), також до нього розраховувався 95% CI. Щодо визначення сили зв'язку між номінальними змінними використовували критерій  $\phi$  для чотирьохпільних таблиць,  $V$  Крамера (Cramer's  $V$ ) — для багатопільних таблиць. Значення обох

критеріїв варіюювали від 0 до 1, зокрема, значення  $< 0,1$  вказувало на несуттєву силу взаємозв'язку,  $0,1 - < 0,2$  — на слабку,  $0,2 - < 0,4$  — на середню,  $0,4 - < 0,6$  — на відносно сильну,  $0,6 - < 0,8$  — на сильну,  $0,8-1,0$  — на дуже сильну.

За допомогою методу бінарної логістичної регресії розраховували ймовірність настання події залежно від значень змінних. Були визначені граничні значення показників, що є факторами ризику розвитку СГЯ. Склали таблиці щодо визначення діагностичної точності показників, що характеризуються чутливістю та специфічністю.

Чутливість вказувала наскільки ймовірний позитивний результат тесту, серед пацієнтів з даною хворобою (у нашому випадку — СГЯ), специфічність — наскільки ймовірний негативний результат тесту, серед пацієнтів, які не страждають на цю хворобу (у нашому випадку без розвитку СГЯ) [308].

Для визначення діагностичної точності прогностичного показника оцінювали площу під ROC-кривою. Діагностуєме значення з нульовим ступенем прогнозу на рисунках зображували лінією під кутом  $45^\circ$  (у нашому дослідженні діагональна пунктирна лінія). Чим більше була вигнута ROC-крива, тим точнішою була площа під ROC-кривою. Отже площа під ROC-кривою з нульовим ступенем прогнозування дорівнювала 0,5, а для випадків з максимальним рівнем прогнозування — 1 [309].

Перевірку розподілу змінних проводили за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov-Smirnov) та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk). У разі, коли змінні не відповідали нормальному розподілу, їх представлено медіаною (Me) та міжквартильною широтою — 25 і 75 центилями (25; 75 %). Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні (U test Mann-Whitney). Множинні порівняння кількісних даних незалежних груп здійснювали за допомогою критерію Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test).

Якщо різниця була виявлена, проводили попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні.

За нормальним розподілом змінних дані представляли у вигляді  $M \pm SE$ . Статистично значиму різницю оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. При цьому СІ обчислювався для ймовірності потрапляння в нього  $P = 0,95$  і  $0,99$ .

У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування, які використовують в проспективних дослідженнях, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини [310].

Під час проведення дослідження результати (наявність ускладнень) є критеріями оцінки ефективності лікувально-профілактичного впливу. Склали таблиці зв'язаності, де наводили результати дослідження, і за допомогою яких розраховували рекомендовані ключові показники (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

#### Чотирьохпільна таблиця зв'язаності

Група	Вивчаємий результат		
	Є	Ні	Разом
Жінки, які отримували запропоновані заходи (I)	A	B	A + B
Жінки, які отримували традиційні заходи (II)	C	D	C + D

Примітки:

1. Частота результатів в групі жінок, які отримували запропоновані систему заходів ( $A / A + B$ ) — ЧРЗ.
2. Частота результатів в групі жінок, які отримували стандартні заходи ( $C / C + D$ ) — ЧРТ.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) — абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групами розробленого способу та традиційного. У разі різниці між групами сприятливих наслідків — підвищення абсолютної користі, через це часто цей

показник називають «терапевтичною користю». Розраховується як  $|\text{ЧРЗ} - \text{ЧРТ}|$ .

Відносний ризик (relative risk, RR) або співвідношення ризиків (risk ratio) — відношення захворюваності серед осіб, які зазнали і не піддавалися певному впливу. Показує силу зв'язку між впливом і захворюванням. У нашому дослідженні відносний ризик показує силу зв'язку між впливом розробленого способу КОС і традиційного на ймовірність виникнення ускладнення та розраховувався наступним чином:  $(A / A + B) / (C / C + D)$ .

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) — відносне зменшення частоти несприятливих наслідків у групі розробленого способу у порівнянні з такою в групі традиційним способом, що розраховується як  $|\text{ЧРЗ} - \text{ЧРТ}| / \text{ЧРЗ}$ . Зниження відносного ризику понад 50 % відповідає клінічно значущому ефекту, від 25 до 50 % — помірному ефекту, менше 25 % — незначному ефекту відносно до традиційних заходів [311].

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT) — спосіб оцінки відносної ефективності двох методів лікування. Показує, яку кількість пацієнток необхідно піддати лікуванню досліджуваним методом щодо попередження несприятливого результату або сприятливого ефекту в одному випадку. Розраховується як  $1 / \text{ARR}$  (зниження абсолютного ризику).

До цих показників розраховували 95 % довірчий інтервал (Confidence interval, CI), який показує в яких межах можуть коливатися дійсні значення в популяції. Так, 95% CI означає, що істинне значення в 95% випадків знаходиться в межах розрахованого інтервалу. Якщо при порівнянні двох груп 95% CI не включав 1, результати вважалися статистично значущими на рівні 0,05. Показники, більше 1, вказували на підвищений ризик в одній групі в порівнянні з іншою; відношення, менше 1, вказує на знижений ризик, відношення рівне 1, вказує на відсутність як підвищеного, так і зниженого ризику. Тільки коли 95% CI знаходиться поза 1, ризик буде підвищеним (чи зниженим) в 95 % випадків.

Визначали відношення шансів (odds ratio, OR) — наприклад, відношення шансів події в групі жінок з СГЯ до шансів події в групі без СГЯ. Рекомендовано щодо досліджень типа «випадок–контроль», зокрема під час проведення ретроспективного дослідження. Значення RR і OR від 0 до 1 відповідає зниженню ризику, більше 1 — його збільшенню, рівний 1 означає відсутність ефекту.

У повідомленнях, які присвячені доказовій медицині, відзначають, що при будь-якому способі подання даних недостатньо вказати на наявність статистично значущої різниці, необхідно розрахувати 95% CI, в межах якого може коливатися величина ефекту.

Отже до визначених показників розраховано 95 % CI, який показує в яких межах можуть коливатися дійсні значення в популяції. Так, 95% CI означає, що істинне значення в 95% випадків знаходиться в межах розрахованого інтервалу та допомагає зорієнтуватися, чи відповідає даний діапазон значень особистому уявленню про клінічну значимість ефекту та яких результатів можна очікувати, застосувавши запропоновані заходи на подібній групі пацієток. Формули розрахунку залежали від типу даних. Величина CI характеризує ступінь доказовості даних, в той час як значення P вказує на ймовірність відхилення нульової гіпотези [310].

Якщо при порівнянні двох груп 95% CI не включав 1, результати вважалися статистично значущими на рівні 0,05. Показники більше 1 вказували на підвищений ризик в одній групі в порівнянні з іншою, відношення менше 1 вказує на знижений ризик, відношення, яке було рівне одиниці, вказувало на відсутність як підвищеного, так і зниженого ризику. Тільки, коли 95% CI знаходився поза одиницею, ризик вважався підвищеним (чи зниженим) в 95 % випадків [308].

### 2.3. Загальна клініко-лабораторна характеристика жінок, які увійшли у проспективне дослідження

Щодо досягнення мети і рішення завдань комплексне клініко-лабораторне обстеження та динамічне спостереження проведено 480 жінкам з безпліддям, які звернулися до центру репродуктивної медицини задля лікування безпліддя технологіями ЗІВ. З цих жінок 360 мали ризик виникнення СГЯ, їх розподілено на такі групи: 120 яким проводилася пКОС з антГнРГ, 120 — стандартна КОС з антГнРГ і 120 — КОС з аГнРГ. Контрольну групу склали жінки без ризику СГЯ КОС яким здійснювалася аГнРГ.

Вік жінок, які увійшли у дослідження, знаходився у діапазоні від 21 до 38 років, розподіл віку у жінок групи пКОС з антГнРГ мав Me (25; 75 %) 29 (27; 31) років, КОС з антГнРГ — 29 (26; 31), КОС з аГнРГ — 29 (27; 31) і у групі без ризику СГЯ — 29 (27; 33) років. За критерієм Краскела-Уолліса не помічено статистичної відмінності між групами ( $P = 0,131$ ).

Абсолютна більшість жінок, які увійшли у дослідження, мешкали у місті та перебували у зареєстрованому шлюбі. За професійною зайнятістю майже половина були службовками, кожна третя — домогосподаркою, низький відсоток студенток спостерігався через віковий склад жінок. Отже за професійною зайнятістю, місцем проживання та сімейним станом групи жінок були однорідними. Побутові та матеріальні умови у всіх жінок були задовільними, виробничі шкідливості відсутніми.

Аналіз антропометричних даних показав, що у більшості жінок, які увійшли у дослідження, ІМТ відповідав нормі (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), у кожної 6–8-ї жінки зареєстровано дефіцит маси тіла (менше за 18,5 кг/м<sup>2</sup>), у 5–10-ї — надмірна маса тіла (25–29,9 кг/м<sup>2</sup>), зокрема мали місце випадки ожиріння першого і другого ступеня (відповідно 30,0–34,9 і 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>), але ж значимої різниці за ІМТ між групами жінок не помічено (табл. 2.2).

За вивченням преморбідного фону відзначено, що половина жінок кожної групи у дошкільному віці перенесла дитячі інфекції (табл. 2.3).

## Розподіл жінок, які увійшли у проспективне дослідження, за ІМТ

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Дефіцит маси тіла	20	16,7	16	13,3	18	15,0	15	12,5	0,734
Нормальна маса тіла	87	72,5	93	77,5	86	71,7	83	69,2	
Надмірна маса тіла	10	8,3	9	7,5	12	10,0	17	14,2	
Ожиріння	3	2,5	2	1,7	4	3,3	5	4,2	

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Таблиця 2.3

## Преморбідний фон жінок, які увійшли у проспективне дослідження

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Дитячі інфекції	71	59,2	56	46,7	58	48,3	63	52,5	0,215
Гострі респіраторні вірусні інфекції	65	54,2	61	50,8	70	58,3	55	45,8	0,258
Захворювання органів дихання	13	10,8	17	14,2	15	12,5	19	15,8	0,696
Медикаментозна алергія	9	7,5	4	3,3	7	5,8	2	1,7	0,137
Харчова алергія	18	15,0	15	12,5	9	7,5	14	11,7	0,334
Захворювання серцево- судинної системи	6	5,0	13	10,8	12	10,0	9	7,5	0,351
Патологія шлунково- кишкового тракту	32	26,7	26	21,7	19	15,8	23	19,2	0,208
Хвороби сечовидільної системи	7	5,8	10	8,3	15	12,5	8	6,7	0,246

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.



Структура екстрагенітальної патології у всіх групах жінок була подібною. Відзначено патологію шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний коліт, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба), захворювання органів дихання (хронічний тонзиліт, хронічний бронхіт, риніт), серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, вади серця, ревматизм, варикозне розширення вен нижніх кінцівок), хвороби сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба), а також наявність медикаментозної та харчової алергії.

Щодо частоти екстрагенітальної захворюваності не було зафіксовано статистично значущих відмінностей між групами (див. табл. 2.3).

Соматичні захворювання на момент включення в програму ЗІВ були в стадії стійкої ремісії, не вимагали терапевтичних заходів і не були протипоказанням для проведення ЗІВ.

Високочутливим індикатором стану репродуктивного здоров'я є менструальна функція, через що проведено досконале вивчення її особливостей у жінок, які увійшли у дослідження.

Визначено, що в жінок з ризиком СГЯ менархе було пізніше, частіше зареєстровано невстановлений менструальний цикл та опсоменорея (тривалість менструального циклу більше за 38 днів), що є характерним для жінок з СПКЯ, який є фактором ризиком СГЯ (табл. 2.4).

За тривалість менструації, об'ємом крововтрати та числом жінок з болісними менструаціями статистично значущої різниці між групами помічено не було (див. табл. 2.4).

Відзначено статистично значиму різницю за частотою СПКЯ, як вказувалося вище, через те що він є одним з факторів ризиків виникнення СГЯ, і отже мав місце у більшості жінок груп з ризиком СГЯ, тоді як у групі жінок без ризику СГЯ такого стану не було (за порівнянням з групою без ризику СГЯ за всіма групами  $P < 0,001$ ). Разом з цим частота СПКЯ у групах з ризиком розвитку СГЯ істотно не різнилася ( $P = 0,706$ ) (табл. 2.5).

Таблиця 2.4

## Менструальна функція жінок, які увійшли у проспективне дослідження

Показник		1		2		3		4		Порівняння груп*
		Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Менархе, років	до 12	4	3,3	3	2,5	4	3,3	10	8,3	P = 0,001 1-2P = 0,647 1-3P = 0,925 2-3P = 0,428 1-4P = 0,001 2-4P = 0,005 3-4P < 0,001
	12–13	56	46,7	63	52,5	53	44,2	77	64,2	
	14 і старше	60	50,0	54	45,0	63	52,5	33	27,5	
Становлення регулярного циклу	одразу	40	33,3	28	23,3	36	30,0	93	77,5	P < 0,001 1-2P = 0,228 1-3P = 0,659 2-3P = 0,373 1-4P < 0,001 2-4P < 0,001 3-4P < 0,001
	протягом року та більше	48	40,0	55	45,8	55	45,8	16	13,3	
	не встановився	32	26,7	37	30,8	29	24,2	11	9,2	
Тривалість циклу, днів	до 24	5	4,2	3	2,5	6	5,0	2	1,7	P = 0,002 1-2P = 0,432 1-3P = 0,565 2-3P = 0,594 1-4P = 0,005 2-4P < 0,001 3-4P < 0,001
	24–38	95	79,2	90	75,0	88	73,3	112	93,3	
	більше 38	20	16,7	27	22,5	26	21,7	6	5,0	
Тривалість менструації, днів	1–2	1	0,8	4	3,3	3	2,5	2	1,7	P = 0,271
	3–5	73	60,8	66	55,0	76	63,3	84	70,0	
	більше 5	46	38,3	50	41,7	41	34,2	34	28,3	
Менструації за об'ємом крововтрати	скудні	7	5,8	11	9,2	8	6,7	5	4,2	P = 0,715
	помірні	86	71,7	78	65,0	83	69,2	81	67,5	
	рясні	27	22,5	31	25,8	29	24,2	34	28,3	
Болісні менструації		44	36,7	50	41,7	48	40,0	60	50,0	P = 0,191

Примітка. \* P — рівень статистичної значущості за всіма групами, далі попарне порівняння (порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона).

**Гінекологічні захворювання у жінок,  
які увійшли у проспективне дослідження**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Доброякісні фонові захворювання шийки матки	30	25,0	28	23,3	32	26,7	25	20,8	0,747
Хронічні запальні захворювання органів малого тазу	43	35,8	50	41,7	39	32,5	57	47,5	0,086
Гіперпластичні процеси ендометрія	68	56,7	81	67,5	70	58,3	75	62,5	0,315
Ендометріоз	19	15,8	14	11,7	12	10,0	21	17,5	0,293
СПКЯ	100	83,3	98	81,7	95	79,2	—	—	< 0,001

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Всім жінкам перед проведенням ЗІВ проведено дослідження урогенітальної мікробіоти. Істотної різниці між групами за спектром урогенітальних інфекцій між групами не виявлено (табл. 2.6).

Усі подружжя з виявленими урогенітальними інфекціями були просановані.

Стан урогенітальної мікробіоти подружжів, які увійшли у дослідження, на час початку КОС відповідав нормі, що підтверджено результатами бактеріоскопії, методами ампліфікації нуклеїнових кислот (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)) та бактеріологічного дослідження.

**Стан урогенітальної мікробіоти жінок,  
які увійшли у проспективне дослідження**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Хламідіоз	11	9,2	8	6,7	11	9,2	9	7,5	0,861
Уреаплазмоз	27	22,5	24	20,0	32	26,7	27	22,5	0,669
Бактеріальний вагіноз	29	24,2	37	30,8	35	29,2	33	27,5	0,694
Токсоплазмоз	8	6,7	10	8,3	6	5,0	9	7,5	0,768
Генітальний мікоплазмоз	11	9,2	9	7,5	5	4,2	7	5,8	0,444
Аеробний вагініт	10	8,3	7	5,8	9	7,5	5	4,2	0,565
Герпесвірусна інфекція	17	14,2	14	11,7	8	6,7	15	12,5	0,289
Папіломавірусна інфекція	14	11,7	10	8,3	16	13,3	18	15,0	0,433
Цитомегаловірусна інфекція	15	12,5	11	9,2	17	14,2	10	8,3	0,427
Кандидоз	19	15,8	27	22,5	29	24,2	21	17,5	0,315

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

В анамнезі у жінок, які увійшли у дослідження, із загальних оперативних втручань мали місце апендектомія, холецистектомія, тонзилектомія. Також відзначено оперативні втручання на органах малого таза, а саме відновлення прохідності маткових труб, сальпінгоектомія та гістероскопія, що асоціюються з безпліддям. За цими показниками між групами не було виявлено статистично значущих відмінностей (табл. 2.7).

**Загальні оперативні втручання та оперативні втручання на органах  
малого таза у жінок, які увійшли у проспективне дослідження**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Апендектомія	12	10,0	17	14,2	9	7,5	10	8,3	0,318
Холецистектомія	4	3,3	7	5,8	4	3,3	6	5,0	0,719
Тонзилектомія	8	6,7	5	4,2	7	5,8	6	5,0	0,846
Відновлення прохідності маткових труб	19	15,8	13	10,8	20	16,7	28	23,3	0,077
Сальпінгоектомія	15	12,5	17	14,2	12	10,0	25	20,8	0,099
Гістероскопія	65	54,2	73	60,8	68	56,7	70	58,3	0,763

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Питома вага жінок з первинним та вторинним безпліддям була майже однаковою (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

**Вид безпліддя у жінок, які увійшли у проспективне дослідження**

Вид безпліддя	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Первинне	80	66,7	76	63,3	71	59,2	69	57,5	0,456
Вторинне	40	33,3	44	36,7	49	40,8	51	42,5	
Трубно-перитонеальне	51	42,5	46	38,3	48	40,0	64	53,3	0,083
Ендокринне	70	58,3	73	60,8	69	57,5	54	45,0	0,062
Ідіопатичне	10	8,3	8	6,7	11	9,2	9	7,5	0,903

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

У структурі чинників безпліддя превалював ендокринний фактор, але й ж відсоток трубно-перитонеального фактору був ледве нижчий. У всіх групах мали місце випадки поєднання цих факторів. Рідкими були випадки ідіопатичного безпліддя. Статистично значущих відмінностей між групами за видом безпліддя не спостерігалось.

Під час звернення жінки щодо лікування безпліддя, перед проведенням ЗІВ, згідно наказу № 787 МОЗ України від 09.09.2013 р., здійснено загальноприйняте гормональне обстеження. За оцінкою вмісту гонадотропних і стероїдних гормонів на 2-й день менструального циклу відзначено наступні особливості (рис. 2.3). Результати порівняння груп за допомогою критерію Краскела-Уолліса показали статистично значиму різницю між групами за вмістом одного з головних маркерів оваріального резерву — АМГ ( $P < 0,001$ ). Подальшим попарним порівнянням груп за допомогою критерію Манна-Уїтні відзначено, що концентрація АМГ у жінок без ризику СГЯ (3,0 (2,6; 4,2) нг/мл) була статистично значуще меншою, ніж у жінок з ризиком розвитку СГЯ (пКОС антГнРГ — 7,1 (5,4; 8,2) нг/мл; КОС антГнРГ — 6,8 (5,0; 7,8) нг/мл і КОС аГнРГ — 6,8 (5,3; 8,2) пг/мг);  $P < 0,001$  за всіма порівняннями з групою без ризику СГЯ) через те, що одним з факторів ризику розвитку СГЯ був саме вміст АМГ вище за 5,0 нг/мл, тобто це було підставою для відбору до груп з ризиком розвитку СГЯ.

Між групами з ризиком розвитку СГЯ статистично значущих відмінностей за вмістом АМГ не спостерігалось, що вказувало на їх однорідність за цим показником.

Визначення гонадотропних гормонів виявило, що за вмістом ЛГ також зареєстровано значущу різницю між групами ( $P < 0,001$  за критерієм Краскела-Уолліса). У пацієток з ризиком виникнення СГЯ вміст ЛГ був статистично значуще більший, ніж в групі жінок без ризику СГЯ (пКОС антГнРГ — 9,1 (7,2; 11,5) мМО/мл; КОС антГнРГ — 9,1 (7,1; 10,9) мМО/мл і КОС аГнРГ — 9,3 (7,8; 11,3) мМО/мл проти 7,2 (6,6; 8,3) мМО/мл;  $P < 0,001$  за всіма порівняннями з групою без ризику СГЯ за критерієм Манна-Уїтні).

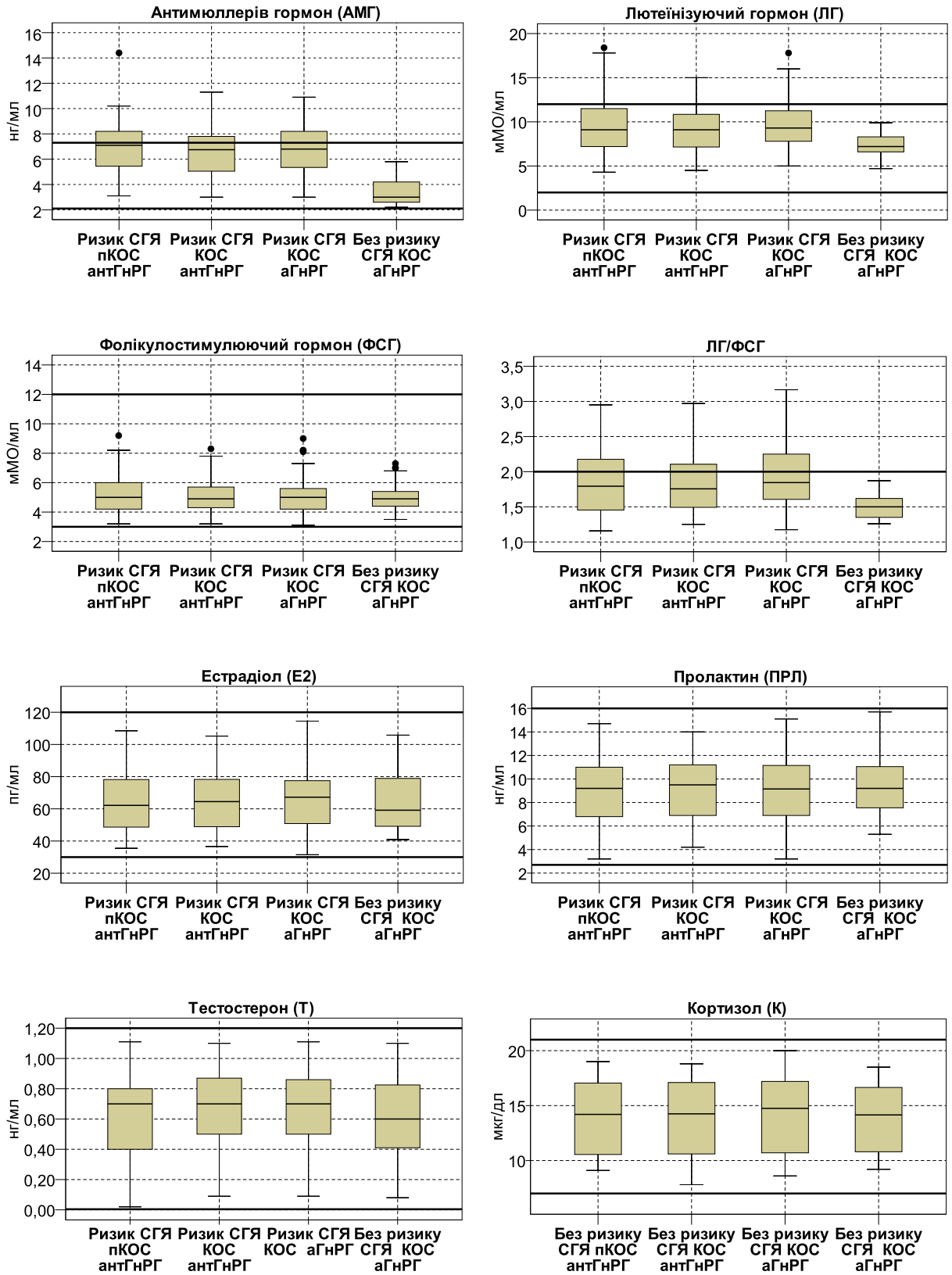


Рис. 2.3. Гормональний фон жінок, які увійшли у проспективне дослідження. Примітка. Щільні лінії — референтні значення показників.

Значення, що перевищували верхню межу норми, зареєстровані у 23 (19,2 %) пацієнток групи пКОС з антГнРГ, у 16 (13,3 %) — КОС з антГнРГ і у 20 (16,7 %) — КОС з аГнРГ, отже частка респондентів з підвищеним вмістом ЛГ у вибірках була статистично однаковою ( $P = 0,472$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона).

Разом з цим вміст ФСГ у всіх жінок знаходився в межах референтних значень і статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось ( $P = 0,851$  за критерієм Краскела-Уолліса). Під час попарного порівняння груп, за допомогою критерію Манна-Уїтні, знов таки відзначено статистично значущу різницю групи жінок без ризику розвитку СГЯ з рештою групи ( $P < 0,001$  за всіма порівняннями), а групи з ризиком СГЯ були подібними (див. рис. 2.3).

Базальний рівень інших визначених гормонів знаходився в межах референтних значень і різниці статистично значущих відмінностей між групами зареєстровано не було (див. рис. 2.3).

Усім жінкам проводилося УЗД органів малого тазу та черевної порожнини. Ехографічним дослідженням визначено, що пацієнтки з ризиком виникнення СГЯ мали більші розміри яєчників, ніж жінки без ризику СГЯ, водночас відсутність статистично значущих різниць між групами з ризиком СГЯ ще раз вказувала на їх однорідність (табл. 2.9).

Розміри матки та товщина ендометрія під час початкового звернення жінок за всіма групами не мали значимої різниці (табл. 2.10).

Під час оцінки оваріального резерву зареєстровано, що число антральних фолікулів в обох яєчниках у жінок груп з ризиком СГЯ пКОС з антГнРГ склало 27 (24; 29), КОС антГнРГ — 26 (23; 29), КОС аГнРГ — 26 (23; 29) і в групі без ризику СГЯ — 15 (12; 16).

За критерієм Краскела-Уолліса відзначено статистично значущу різницю між групами ( $P < 0,001$ ) за цим показником. Це пов'язано з тим, що одним з факторів ризику виникнення СГЯ було число антральних фолікулів  $\geq 20$  в обох яєчниках.



**Розміри яєчників у жінок, які увійшли у проспективне дослідження,  
за даними УЗД (Ме (25; 75 %))**

Показник	1	2	3	4	P*
	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)	Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)	Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	
Довжина правого яєчника, см	4,2 (3,8; 4,4)	4,0 (3,6; 4,6)	4,2 (3,7; 4,6)	3,3 (3,2; 3,5)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,539$ $^{1-3}P = 0,821$ $^{2-3}P = 0,504$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Ширина правого яєчника, см	2,8 (2,3; 3,1)	2,7 (2,3; 3,2)	2,7 (2,4; 3,0)	2,1 (1,9; 2,5)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,647$ $^{1-3}P = 0,816$ $^{2-3}P = 0,522$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Товщина правого яєчника, см	2,4 (1,9; 2,6)	2,2 (1,9; 2,5)	2,2 (1,9; 2,5)	1,6 (1,4; 1,8)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,313$ $^{1-3}P = 0,452$ $^{2-3}P = 0,798$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Об'єм правого яєчника, см <sup>3</sup>	12,9 (10,0; 16,0)	12,0 (9,4; 15,8)	11,8 (10,2; 14,9)	5,6 (4,7; 6,8)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,494$ $^{1-3}P = 0,287$ $^{2-3}P = 0,968$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Довжина лівого яєчника, см	4,0 (3,7; 4,4)	3,9 (3,6; 4,5)	3,9 (3,4; 4,4)	3,3 (3,1; 3,4)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,740$ $^{1-3}P = 0,130$ $^{2-3}P = 0,159$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Ширина лівого яєчника, см	2,7 (2,3; 3,2)	2,7 (2,2; 3,2)	2,7 (2,4; 3,2)	2,1 (1,8; 2,4)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,407$ $^{1-3}P = 0,835$ $^{2-3}P = 0,273$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Товщина лівого яєчника, см	2,3 (2,0; 2,6)	2,3 (2,1; 2,6)	2,3 (2,0; 2,6)	1,6 (1,4; 1,8)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,773$ $^{1-3}P = 0,575$ $^{2-3}P = 0,792$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$
Об'єм лівого яєчника, см <sup>3</sup>	12,2 (10,4; 16,5)	11,9 (9,5; 17,2)	11,8 (9,9; 15,6)	5,0 (4,4; 5,9)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,660$ $^{1-3}P = 0,540$ $^{2-3}P = 0,762$ $^{1-4}P < 0,001$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P < 0,001$

Примітка. \* P — за порівнянням чотирьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна-Уїтні).

**Розміри матки у жінок, які увійшли у проспективне дослідження,  
за даними УЗД (Me (25; 75 %))**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)	Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)	Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	P*
Довжина матки, см	4,5 (4,0; 5,1)	4,5 (4,1; 4,9)	4,4 (4,2; 4,9)	4,6 (4,2; 4,9)	0,294
Товщина матки, см	3,6 (3,2; 3,9)	3,5 (3,2; 3,8)	3,5 (3,2; 3,8)	3,6 (3,4; 3,8)	0,407
Ширина матки, см	4,3 (4,0; 4,8)	4,2 (3,9; 4,6)	4,2 (3,9; 4,6)	4,3 (3,9; 4,8)	0,284
Товщина ендометрія, мм	7 (6; 9)	7 (6; 9)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	0,345

Примітка. \* P — за порівнянням чотирьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса).

Подальше попарне порівняння показало, що в усіх трьох групах з ризиком розвитку СГЯ число антральних фолікулів було статистично значуще вищим, ніж у жінок без ризику ( $P < 0,001$  за усіма попарними порівняннями з групою без ризику СГЯ). Значимої різниці між групами з ризиком виникнення СГЯ зареєстровано не було ( $P$  між пКОС антГнРГ і КОС аГнРГ дорівнював 0,470, КОС антГнРГ і КОС аГнРГ —  $P = 0,398$  та пКОС антГнРГ і КОС антГнРГ —  $P = 0,140$ ), що вказувало на однорідність груп за цим показником, який є одним з факторів ризику виникнення СГЯ.

#### РЕЗЮМЕ

– Групи жінок з ризиком СГЯ — пКОС з антГнРГ, КОС з антГнРГ і КОС з аГнРГ на момент початку проведення стимуляції не мали статистично значущої різниці за жодним клініко-лабораторним показником, що вказує на їх однорідність.

– Група пацієток з СГЯ, порівняно з групою жінок без СГЯ, має випадки СПКЯ, наявності в анамнезі СГЯ, базальний рівень АМГ в сироватці крові у них статистично значуще вищий, як й число антральних фолікулів через те, що ці показники є факторами ризику СГЯ та саме на їх підставі формувалися групи.

– Особливості менструальної функції та розмірів яєчників у осіб з ризиком розвитку СГЯ, порівняно з жінками без ризику СГЯ, пов'язані з високою частотою СПКЯ, який є фактором ризику СГЯ.

## РОЗДІЛ 3

### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ МЕТОДАМИ ЗІВ

#### 3.1. Епідеміологія СГЯ

Під час аналізу медичної документації встановлено, що внаслідок проведення ЗІВ, помірний та тяжкий ступінь СГЯ, через що пацієнтки потребували лікування, а за тяжким ступенем навіть в умовах відділення інтенсивної терапії, зафіксовано у 87 із 827 жінок, що склало 10,5 % (95% СІ 8,6–12,8 %). У жінок з помірним ступенем СГЯ, який розвинувся у 59 (7,1 %; 95% СІ 5,6–9,1 %) випадках, відзначався виражений дискомфорт в області живота, його роздуття, окружність була збільшена як під час вагітності, крім того, з'являлася нудота, блювота, нерідко частий рідкий стілець, спостерігалися випадки значної прибавка маси тіла через затримку рідини, ознаки асцити під час УЗД. Тяжкий ступінь визначали тоді, коли крім зазначених ознак з'являлися задишка, тахікардія, зниження артеріального тиску; живіт збільшений в обсязі за рахунок асцити, мав місце у 28 (3,4 %; 95% СІ 2,4–4,8 %) випадках. У інших жінок мали місце симптоми абдомінального дискомфорту і нудота, збільшення яєчників до 5–12 см, що було проявом СГЯ легкого ступеня, що майже завжди спостерігається після КОС. У таких випадках пацієнткам було не потрібне медикаментозне лікування, достатнім було спостереження за симптомами, призначення рясного пиття мінеральної води та постільного режиму.

Далі з метою визначення факторів ризику СГЯ проаналізовано історії 87 пацієнток з помірним і тяжким ступенем СГЯ та 740 жінок у яких такий стан не спостерігався.

Під час аналізу соціального стану помічено, що більш ніж половина жінок, які увійшли у дослідження, були службовками, майже кожна третя була домогосподаркою, рідше були робітницями і в поодиноких випадках

студентками, що пов'язано з віком пацієнок. Різниці за професійною зайнятістю між жінками з СГЯ та без нього не помічено. Абсолютна більшість жінок як з СГЯ, так й без СГЯ, проживали у місці та перебували у зареєстрованому шлюбі. Різниці за цими показниками між групами також не виявилось (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Професійна зайнятість, місце проживання та сімейний стан**

Показник		СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		φ, V	P*
		n	%	n	%		
Місце проживання	місце	84	96,6	686	92,7	0,05	0,264
	село	3	3,4	54	7,3		
Професійна зайнятість	домогосподарка	26	29,9	223	30,1	0,02	0,692
	службовка	54	62,1	428	57,8		
	робітниця	6	6,9	81	10,9		
	студентка	1	1,1	8	1,1		
Сімейне положення	заміжня	83	95,4	694	93,8	0,02	0,718
	не заміжня	4	4,6	46	6,2		

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

У ході проведеного дослідження було визначено, що вік жінок, у яких розвинувся СГЯ, варіював від 24 до 38 років, а в групі без СГЯ — від 23 до 44 років. Відмінність за віком між групами була статистично значущою, закономірно, тому що молодшими були жінки з СГЯ (29 (27; 31) років проти 31 (28; 34) років у групі без СГЯ;  $P < 0,001$  за критерієм Манна Уїтні).

За допомогою бінарної логістичної регресії нами вирішено за доцільне дослідити залежність розвитку СГЯ від віку жінки. Проте за чутливістю тесту (вірно позитивний результат) отримано нульовий результат, тобто із жінок з істинним СГЯ, тестом не визначено жодної жінки з СГЯ.

Висока частота СГЯ у молодих жінок з позицій патогенезу пояснюється більшим фолікулярним резервом і зростанням значної кількості фолікулів у відповідь на введення гонадотропінів [312], тобто головним фактором є кількість антральних фолікулів. Так, у жінок без СГЯ коефіцієнт кореляції Спірмена  $r_s = -0,52$  (95% СІ від  $-0,57$  до  $-0,46$ ),  $P < 0,001$ ; може свідчити, що з віком число антральних фолікулів зменшується, але у жінок з СГЯ зв'язку між віком жінки і числом антральних фолікулів не помічено ( $r_s = 0,12$  (95% СІ від  $-0,29$  до  $0,32$ ),  $P = 0,913$ ).

Отже під час порівняння числа антральних фолікулів в групах відзначено, що СГЯ розвився у жінок зі статистично значущим переважанням числа антральних фолікулів (27 (23; 32) проти 14 (12; 16) без СГЯ;  $P < 0,001$ ).

Подальшим аналізом визначено, що жінки з числом антральних фолікулів  $\geq 20$  (з двох яєчників) відносяться до категорії з СГЯ. Серед 87 осіб з фактичним СГЯ 78 були вірно розцінені як з СГЯ (вірно позитивний прогноз), а 9 не вірно віднесені до групи без СГЯ (помилково позитивний). Із 740 осіб фактично без СГЯ 734 були вірно віднесені до групи без синдрому (вірно негативний) та 6 не вірно розцінені хворими (помилково позитивний) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення числа антральних фолікул щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)	
	n	%	n	%
СГЯ ( $\geq 20$ антральних фолікулів)	78	89,7	6	0,8
Без СГЯ ( $< 20$ антральних фолікулів)	9	10,3	734	99,2

Отже на високу діагностичну точність цього предиктору вказують чутливість тесту (89,7 %), величина яка характеризує здатність тесту як можна точніше відфільтрувати пацієток з сумнівним розвитком СГЯ, і

специфічність (99,2 %) — здатність тесту виявляти виключно пацієнок з сумнівним розвитком СГЯ (див. табл. 3.2). Так, вірно розпізнано 812 випадків із 827, що складало 98,2 %.

Високу діагностичну ефективність предиктору числа антральних фолікулів відображає ROC-крива. Що більше вигнута ROC-крива, то найточнішим є прогнозування результатів тесту. Індикатором цієї властивості є площа під кривою, яка для тесту з нульовим ступенем прогнозування дорівнює 0,5 (пунктирна лінія на рис. 3.1), а для випадку максимальним ступенем прогнозування складає 1 [361]. Площа розглянутої нами ознаки число антральних фолікулів склала 0,99 (95% СІ 0,98–1,00), тобто практично наближалася до 1 (див. рис. 3.1).

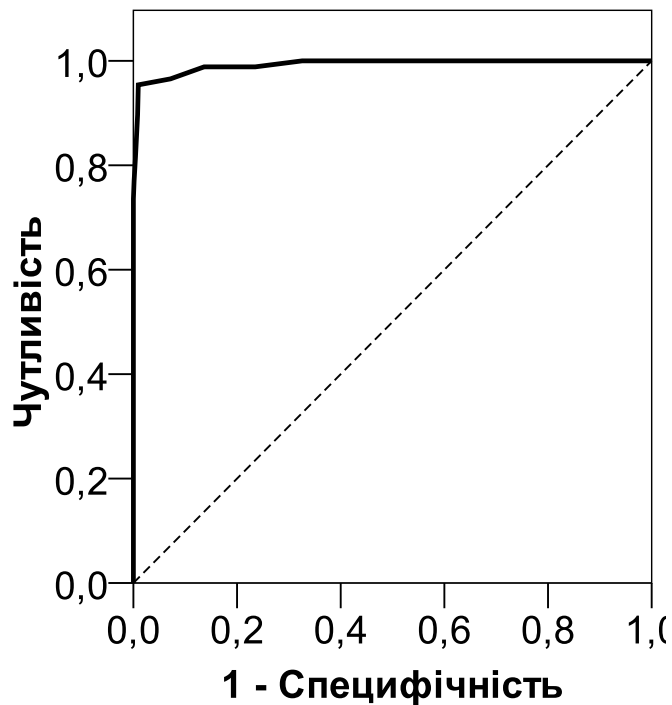


Рис. 3.1. ROC-крива предиктору числа антральних фолікулів щодо розвитку помірною та тяжкою ступеня СГЯ.

За оцінкою ІМТ між групами відзначено статистично значиму різницю ( $P = 0,015$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона), а критерій  $V$  Крамера вказує на несуттєвий взаємозв'язок між розвитком СГЯ та ІМТ ( $V = 0,06$ ). За значенням OR можна припустити, що ожиріння є протективним фактором розвитку СГЯ

(OR 0,3; 95% CI 0,1–0,9). Дефіцит маси тіла мали 20,7 % жінок з СГЯ та 13,0 % — без СГЯ, OR склало 1,8 (95% CI 1,0–3,1), але CI містить 1, а відповідно результат не є статистично значимим (на рівні довірчої ймовірності 95 %). Не помічено різниці між групами за числом жінок з нормальною масою тіла (65,5 % за СГЯ, 58,9 % — без СГЯ; OR 1,3; 95% CI 0,8–2,1) і надмірною масою тіла (відповідно 10,3 і 17,2 %; OR 0,6; 95% CI 0,3–1,1).

У нашому дослідженні на медикаментозну алергію вказали 6,9 % жінок з СГЯ і 2,8 без СГЯ, отже  $\chi^2_{(1)}$  дорівнював 2,877, що відповідало  $P = 0,090$ ; критерій  $\phi = 0,07$  вказував на несуттєву силу взаємозв'язку; шанс виникнення СГЯ у разі медикаментозної алергії збільшується у 2,5 рази, але 95 % CI (1,0–6,5) містив одиницю, тобто помічено тенденцію до розповсюдженості медикаментозної алергії серед жінок з СГЯ, але статистично значущої різниці, у порівнянні з групою жінок без СГЯ, цей показник не досяг. За частотою харчової алергії різниці між групами не зареєстровано (табл. 3.3).

За вивченням преморбідного фону, звертала на увагу наявність різних захворювань у жінок обох груп. Половина жінок як з СГЯ, так й без СГЯ, перенесли дитячі інфекції (кір, вітряна віспа, краснуха, паротит, скарлатина) та гострі респіраторні вірусні інфекції. Провідне місце за поширеністю соматичних захворювань належало патології шлунково-кишкового тракту та порушенням функції щитоподібної залози. Також у жінок мали місце випадки захворювання сечовидільної системи, серцево-судинної системи та органів дихання.

Частота захворювань у жінок з наявністю та без СГЯ майже не різнилася, різниці між групами визначено не було, що підтверджує рівень статистичної значущості за критерієм  $\chi^2$  Пірсона, несуттєва сила взаємозв'язку за критерієм  $\phi$  та той факт, що за усіма показниками 95 % CI до OR містив одиницю (див. табл. 3.3).



## Преморбідний фон в залежності від наявності СГЯ

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		P*	φ	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Дитячі інфекції	49	56,3	361	48,8	0,224	0,05	1,4	0,9–2,1
Гострі респіраторні вірусні інфекції	52	59,8	378	51,1	0,155	0,05	1,4	0,9–2,2
Захворювання органів дихання	13	14,9	85	11,5	0,442	0,03	1,4	0,7–2,5
Медикаментозна алергія	6	6,9	21	2,8	0,090	0,07	2,5	1,0–6,5
Харчова алергія	11	12,6	110	14,9	0,693	0,02	0,8	0,4–1,6
Захворювання серцево-судинної системи	6	6,9	56	7,6	0,992	0,01	0,9	0,4–2,2
Патологія шлунково-кишкового тракту	22	25,3	162	21,9	0,559	0,03	1,2	0,7–2,0
Хвороби сечовидільної системи	10	11,5	55	7,4	0,262	0,05	1,6	0,8–3,3
Порушення функції щитоподібної залози	17	19,5	108	14,6	0,289	0,04	1,4	0,8–2,5

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Загальні оперативні втручання раніше мали жінки як з групи СГЯ, так й без СГЯ, їх доля була майже однаковою, через що групи за цими ознаками не різнилися (табл. 3.4).

Важливою характеристикою стану репродуктивного здоров'я жінок є гінекологічна захворюваність. Так, більш, ніж половина жінок з СГЯ мала СПКЯ, в той час як без СГЯ їх було суттєво менше (66,7 проти 2,0 %,  $P < 0,001$ ), тобто найбільша гіперреактивність яєчників при КОС спостерігається при СПКЯ. Це підтверджують критерій  $\phi$ , що складає 0,70 і вказує на сильний зв'язок між виникненням СГЯ за наявністю СПКЯ та коефіцієнт OR 96,7 (95% CI 49,1–190,5).

**Перенесені оперативні втручання в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		P*	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Апендектомія	11	12,6	87	11,8	0,459	1,1	0,6–2,1
Холецистектомія	2	2,3	20	2,7	0,587	0,8	0,2–3,7
Тонзилектомія	5	5,7	47	6,4	0,527	0,9	0,3–2,3

Примітка. \* — за точним одностороннім критерієм Фішера.

Провідне місце у структурі гінекологічних захворювань займала гіперпроліферативна патологія ендометрія (гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія), що була зареєстрована у 69,0 % жінок з СГЯ і у 57,8 % без СГЯ, отже помічено тенденцію більш високої розповсюдженості серед жінок з СГЯ, але 95 % CI OR містив 1, через що даний показник не можна відносити до факторів ризику виникнення СГЯ. Ще одне з провідних місць у структурі гінекологічних захворювань займали хронічні запальні захворювання органів малого таза. Водночас у жінок с СГЯ вони мали місце рідше, ніж без СГЯ (35,6 % проти 78,5 %;  $P < 0,001$ ), і відповідно є протективним фактором щодо розвитку СГЯ (OR 0,2; 95 % CI 0,1–0,2), що можна пояснити зниженою оваріальною відповіддю внаслідок запальних змін оваріальної тканини (табл. 3.5).

Доброякісні фонові захворювання шийки матки мали місце у кожній третьої–четвертої жінки, якій було потрібно лікування ДРТ, значимої різниці між групами з наявністю та без СГЯ за цими показниками не визначено. Також не помічено різниці й за такими показниками як ендометріоз, лейоміома та вади розвитку матки (дворога чи сідлоподібна матка) частота кожного з цих захворювань у групах не перевищувала десять відсотків (див. табл. 3.5).

## Гінекологічні захворювання в залежності від наявності СГЯ

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		P*	φ	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Доброякісні фонові захворювання шийки матки	24	27,6	166	22,4	0,344	0,04	1,3	0,8–2,2
ЗЗОМТ	31	35,6	581	78,5	< 0,001	0,30	0,2	0,1–0,2
Гіперпластичні процеси ендометрія	60	69,0	428	57,8	0,060	0,07	1,6	1,0–2,6
Ендометріоз	8	9,2	127	17,2	0,080	0,07	0,5	0,2–1,0
Лейоміома матки	6	6,9	69	9,3	0,583	0,03	0,7	0,3–1,7
СПКЯ	58	66,7	15	2,0	< 0,001	0,70	96,7	49,1–190,5
Вади розвитку матки	6	6,9	23	3,1	0,131	0,06	2,3	0,9–5,8

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Проведеним дослідженням також встановлено, що операції на яєчниках в анамнезі мали як жінки з СГЯ, так й без нього (табл. 3.6), проте попереднє лікування СПКЯ не є запорукою попередження СГЯ.

Водночас такі втручання як відновлення прохідності маткових труб і сальпінгоектомія, за нашими даними, зменшують шанс виникнення СГЯ (див. табл. 3.6), що пов'язано з запальними змінами придатків.

Під час аналізу перенесеного гінекологічного оперативного втручання слід відзначити високу частоту гістероскопії, яка особливо поширена при наявності гіперпластичних процесів ендометрія, котрі часто зустрічаються у пацієток з СГЯ. Цим пояснюється й відзначена тенденція до збільшення такого втручання у жінок з СГЯ (див. табл. 3. 6).

**Оперативні втручання на органах малого тазу  
в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		P*	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Відновлення прохідності маткових труб	10	11,5	205	27,7	< 0,001	0,3	0,2–0,7
Сальпінгоектомія	11	12,6	171	23,1	0,015	0,5	0,3–0,9
Операції на яєчниках	21	24,1	88	11,9	0,002	2,4	1,4–4,0
Міомектомія	1	1,1	9	1,2	0,716	0,9	0,1–7,5
Коагуляція вогнищ ендометріозу	4	4,6	17	2,3	0,171	2,0	0,7–6,2
Аднексектомія	1	1,1	5	0,7	0,488	1,7	0,2–14,8
Гістероскопія	57	65,5	415	56,1	0,058	1,5	0,9–2,4

Примітка. \* — За точним одностороннім критерієм Фішера

Частота інших оперативних втручань була незначною в обох групах і відповідно не впливала на розвиток чи попередження СГЯ.

Аналіз частоти порушень урогенітальної мікробіоти в анамнезі показав, що кожна третя–п'ята жінка страждала на бактеріальний вагіноз, кандидоз, уреоплазмоз, інші збудники спостерігалися рідше, ніж у кожної десятої жінки. За порівнянням груп жінок з СГЯ та без СГЯ, суттєвої різниці між показниками не помічено (див. табл. 3.6).

Усі інфіковані пацієнтки були сановані за місцем спостереження або перед початком лікування. При проведенні контрольного обстеження перед ЗІВ у жодної пацієнтки не було виявлено будь-якої урогенітальної інфекції.

Аналіз анамнестичних даних, стосовно безпосередньо безпліддя, показав, що на первинне безпліддя страждали 63,2 % жінок групи СГЯ і у 57,8 % — без СГЯ, відповідно на вторинне трохи рідше — 36,8 і 42,1 %, отже за вказаними показниками різниці між групами не зареєстровано (табл. 3.8).

Таблиця 3.7

**Перенесені уrogenітальні інфекції в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		φ	P*	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Хламідіоз	6	6,9	80	10,8	0,04	0,344	0,6	0,3–1,4
Уреазомоз	17	19,5	182	24,6	0,04	0,362	0,7	0,4–1,3
Бактеріальний вагіноз	21	24,1	226	30,5	0,04	0,267	0,7	0,4–1,2
Токсоплазмоз	5	5,7	55	7,4	0,02	0,723	0,8	0,3–2,0
Генітальний мікоплазмоз	6	6,9	57	7,7	0,01	0,957	0,9	0,4–2,1
Аеробний вагініт	4	4,6	61	8,2	0,04	0,325	0,5	0,2–1,5
Герпесвірусна інфекція	5	5,7	92	12,4	0,06	0,098	0,4	0,2–1,1
Папіломавірусна інфекція	10	11,5	113	15,3	0,03	0,437	0,7	0,4–1,4
Цитомегаловірусна інфекція	7	8,0	102	13,8	0,05	0,184	0,5	0,2–1,2
Кандидоз	21	24,1	132	17,8	0,05	0,199	1,5	0,9–2,5

Примітка. \* — За точним одностороннім критерієм Фішера.

Ендокринний фактор безпліддя жінки з СГЯ мали статистично значуще частіше, ніж без СГЯ (60,9 % проти 39,5 %;  $\chi^2 = 13,876$ ,  $P < 0,001$ ), а трубно-перитонеальний, навпаки, рідше (40,2 % проти 63,6 %;  $\chi^2 = 17,005$ ,  $P < 0,001$ ), отже шанс виникнення СГЯ у жінок з ендокринним безпліддям більш ніж удвічі вищий (OR 2,4; 95 % CI 1,5–3,8), а з трубно-перитонеальним — нижчий (OR 0,4; 95 % CI 0,2–0,6). Це можна пояснити наявністю СПКЯ у жінок з СГЯ, що супроводжується ендокринними порушеннями (див. табл. 3.8).

**Вид безпліддя в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		φ	P*	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Первинне безпліддя	55	63,2	428	57,8	0,03	0,396	1,3	0,8–2,0
Вторинне безпліддя	32	36,8	312	42,2				
Трубно-перитонеальне	35	40,2	471	63,6	0,15	< 0,001	0,4	0,2–0,6
Ендокринне	53	60,9	292	39,5	0,13	< 0,001	2,4	1,5–3,8
Ідіопатичне	10	11,5	92	12,4	0,01	0,937	0,9	0,5–1,8
Чоловічий фактор	15	17,2	147	19,9	0,02	0,660	0,8	0,5–1,5

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Також мали місце чоловічий фактор та ідіопатичне безпліддя, але кількість цих випадків в групах була незначною і різниці залежно від розвитку та відсутності СГЯ за цими показниками помічено не було (див. табл. 3.8).

Під час вивчення особливостей попереднього лікування, яке отримували жінки через безпліддя, відзначено, що жінки групи СГЯ корекцію ендокринних порушень отримували частіше, у зв'язку зі збільшенням серед цих жінок частоти ендокринного безпліддя, на які вказано раніше, проте помічено тенденцію до зменшення випадків отримання протизапальної терапії (табл. 3.9).

Кожна четверта–п'ята жінка до розглядаємої спроби ЗІВ, вже мала в анамнезі відновлення фертильності методами ЗІВ (див. табл. 3.9). Слід звернути увагу, що із 19 жінок групи СГЯ з ЗІВ в анамнезі у 13, що склало 68,4 %, вже був випадок СГЯ помірного чи тяжкого ступеня, що було суттєво частіше, ніж в групі без СГЯ, де СГЯ розвився у 7 (3,9 %) із 179 жінок ( $P < 0,001$ ). Отже у разі наявності у жінки в анамнезі помірного чи тяжкого

ступеня СГЯ шанс його повторного виникнення збільшується (OR 53,2; 95 % CI 15,6–181,7).

Таблиця 3.9

**Лікування, що отримували жінки через безпліддя, в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		φ	P*	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Корекція ендокринних порушень	42	48,3	234	31,6	0,11	0,003	2,0	1,3–3,2
Протизапальна терапія	54	62,1	543	73,4	0,08	0,036	0,6	0,4–0,9
ЗІВ в анамнезі	19	21,8	179	24,2	0,02	0,724	0,9	0,5–1,5

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Помічено тенденцію більш високої розповсюдженості куріння серед жінок групи СГЯ, але відмінність від групи без СГЯ не була статистично значущою (34,5 % (30 осіб) проти 25,7 % (190 жінок); P = 0,103; φ = 0,06; OR 1,5; 95 % CI 1,0–2,4).

Одним із проявів складних біологічних процесів в організмі жінки є менструальний цикл, який характеризується циклічними змінами у всіх ланках репродуктивної системи. Отже найбільш характерним проявом дисфункції репродуктивної системи є порушення менструального циклу.

При оцінці менструальної функції жінок, які увійшли у дослідження, визначено, щодо жінок групи СГЯ характерним був пізній вік менархе, їхній менструальний цикл встановився пізніше, або не встановився досі, статистично значуще частіше вони вказували на порушення менструального циклу за типом опсоменореї (тривалість циклу більше 35 днів). Спостерігалася тенденція до збільшення частоти серед цих жінок до скудних і безболісних менструацій, водночас значущої відмінності з групою жінок без СГЯ за цими показниками не зареєстровано (табл. 3.10).

**Характеристика менструальної функції в залежності від наявності СГЯ**

Показник		СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 484)		φ V	P*
		n	%	n	%		
Менархе	до 12	3	3,4	52	7,0	0,16	< 0,001
	12–13	37	42,5	468	63,2		
	14 і старше	47	54,0	220	29,7		
Становлення регулярного циклу	одразу	27	31,0	580	78,4	0,34	< 0,001
	протягом року та більше	39	44,8	89	12,0		
	не встановився	21	24,1	71	9,6		
Тривалість циклу, днів	до 23	3	3,4	11	1,5	0,19	< 0,001
	24–38	66	75,9	689	93,1		
	більше 38	18	20,7	40	5,4		
Тривалість менструації, днів	1–2	1	1,1	9	1,2	0,06	0,190
	3–5	53	60,9	520	70,3		
	більше 5	33	37,9	211	28,5		
Менструації за крововтратою	скудні	8	9,5	43	5,8	0,07	0,145
	помірні	58	69,0	475	64,2		
	рясні	18	21,4	222	30,0		
Болісні менструації	Так	35	40,2	373	50,4	0,06	0,092
	Ні	52	59,8	367	49,6		

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

У жінок групи з СГЯ Me (25; 75 %) віку початку статевого життя склав 18 (17; 20) років, також як і в групі без СГЯ — 18 (17; 20) (P = 0,214).

Репродуктивну функцію оцінено у 32 пацієток з групи СГЯ і у 312 з групи без СГЯ, які в анамнезі мали вагітності. Відзначено, що ПВ мала місце



суттєво частіше в групі без СГЯ. За частотою штучних, мимовільних абортів і пологів групи статистично значимо не різнилися (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Виходи вагітностей в анамнезі у досліджуваних жінок в залежності від наявності СГЯ**

Показник	СГЯ (n = 32)		Без СГЯ (n = 312)		P*	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Позаматкова вагітність	6	18,8	121	38,8	0,017	0,4	0,1–0,9
Штучний аборт	7	21,9	43	13,8	0,164	1,8	0,7–4,3
Мимовільний аборт	5	15,6	42	13,5	0,451	1,2	0,4–3,3
Пологи	2	6,3	9	2,9	0,272	2,2	0,5–10,9

Примітка. \* — За точним одностороннім критерієм Фішера.

Усім жінкам, згідно наказу № 787 МОЗ України від 09.09.2013 р. перед проведенням ДРТ здійснено загальноприйняте попереднє гормональне обстеження. Через те що певна кількість жінок надходила до центру з обстеженнями, які проводилися у різних лабораторіях, тобто із використанням різних тест-систем і обладнання, ми вважали за доцільне розподілити показники кожного гормону на референтні значення та вище і нижче референтних значень.

Розподіл жінок за вищевказаними критеріями показав, що випадки вмісту ЛГ вище за референтні значення в групі жінок з розвитком СГЯ спостерігалися статистично значимо частіше, ніж в групі без СГЯ. Вміст ФСГ у жодної жінки не виходив за межу норми. Отже у 41,4 % жінок з розвитком СГЯ відзначено ЛГ/ФСГ вище 2 проти 1,9 % у групі без СГЯ, що можна пояснити наявністю у групі з СГЯ 58 (66,7 %) випадків СПКЯ. Критерій  $\phi$ , що дорівнював 0,65, вказував на сильний зв'язок високого показника співвідношення ЛГ/ФСГ і розвитком у жінок СГЯ (табл. 3.12). Також

відзначено збільшення ймовірності виникнення СГЯ у разі збільшеного ЛГ/ФСГ при визначенні OR — 73,5; 95 % CI 37,2–144,9.

Таблиця 3.12

### Сироватковий гормональний профіль в залежності від наявності СГЯ

Показник		СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)		Ф V	P*
		n	%	n	%		
ЛГ	норма	62	71,3	635	85,8	0,12	0,001
	вище норми	25	28,7	105	14,2		
ФСГ	норма	87	100,0	740	100,0	—	—
АМГ	норма	34	39,1	732	98,9	0,70	< 0,001
	вище норми	53	60,9	8	1,1		
Пролактин	норма	76	87,4	671	90,7	0,03	0,424
	вище норми	11	12,6	69	9,3		
E <sub>2</sub>	норма	68	78,2	650	87,8	0,09	0,018
	вище норми	19	21,8	90	12,2		
П	нижче норми	34	39,1	213	28,8	0,07	0,063
	норма	53	60,9	527	71,2		
Т	норма	70	80,5	642	86,8	0,06	0,149
	вище норми	17	19,5	98	13,2		
Кортизол	нижче норми	—	—	17	2,3	0,05	0,139
	норма	79	90,8	683	92,3		
	вище норми	8	9,2	40	5,4		
вТ <sub>3</sub>	нижче норми	3	3,4	21	2,8	0,01	1,000
	норма	84	96,6	719	97,2		
вТ <sub>3</sub>	нижче норми	4	4,6	41	5,5	0,01	0,907
	норма	83	95,4	699	94,5		
ТТГ	норма	80	92,0	687	92,8	0,01	0,935
	вище норми	7	8,0	53	7,2		
ДГЕАС	норма	69	79,3	648	87,6	0,08	0,048
	вище норми	18	20,7	92	12,4		

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Одним із головних маркерів оваріального резерву є АМГ, його збільшення за референтні значення мала більш, ніж половина жінок, у яких розвинувся СГЯ. Отже зареєстровано сильну силу зв'язку ( $\phi = 0,70$ ) між виникненням СГЯ та вмістом АМГ, розрахунок OR вказує що у жінок з АМГ вищими за референтні значення збільшується ймовірність виникнення СГЯ (OR 142,6; 95 % CI 62,9–323,6).

Під час порівняння рівню АМГ між групами визначено, що у жінок з СГЯ, його Me (25 і 75 %) дорівнював 7,5 (5,8; 8,3) нг/мл, що було статистично значуще вище, ніж у групі без СГЯ (2,7 (2,3; 2,9) нг/мл ( $P < 0,001$  за критерієм Манна-Уїтні).

Подальшим аналізом визначено, що жінки з вмістом АМГ  $\geq 5,5$  нг/мл відносяться до категорії ризику СГЯ. Серед 87 осіб з фактичним СГЯ 66 були вірно розцінені як з СГЯ (вірно позитивний прогноз), а 21 не вірно віднесені до групи без СГЯ (помилково позитивний). Із 740 осіб фактично без СГЯ 730 були вірно віднесені до групи без синдрому (вірно негативний) та 10 не вірно розцінені з розвитком СГЯ (помилково позитивний) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення вмісту АМГ щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 87)		Без СГЯ (n = 740)	
	n	%	n	%
СГЯ (АМГ $\geq 5,5$ нг/мл)	66	75,9	10	1,4
Без СГЯ (АМГ $< 5,5$ нг/мл)	21	24,1	730	96,3

Отже на високу діагностичну точність цього предиктору вказують чутливість тесту (75,9 %), величина яка характеризує здатність тесту як можна точніше відфільтрувати пацієток з сумнівним розвитком СГЯ, і специфічність (98,6 %) — здатність тесту виявляти виключно пацієток з

сумнівним розвитком СГЯ. Отак, вірно розпізнано 796 випадків із 827, що складало 96,3 % (див. табл. 3.13).

Високу діагностичну ефективність розглядаемого предиктору відображає і ROC-крива, площа якої склала 0,99 (95% СІ 0,98–1,00), тобто практично наближалася до 1 (рис. 3.2).

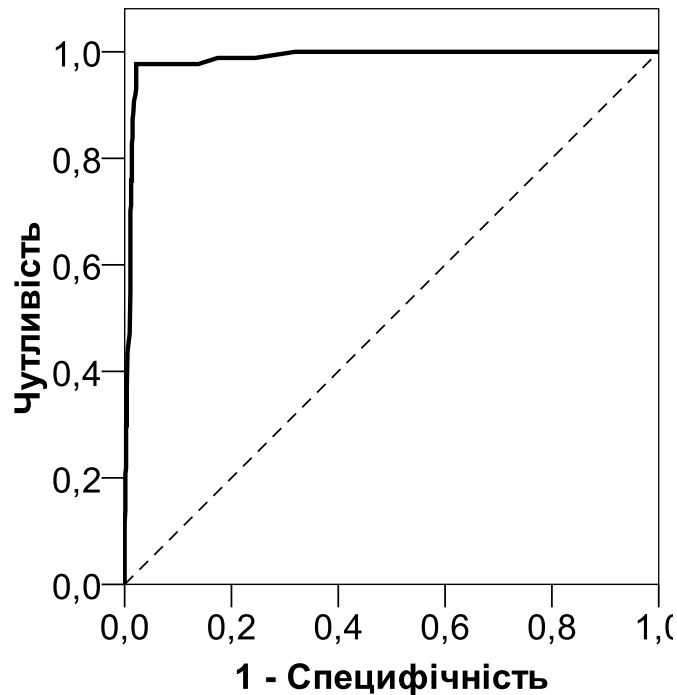


Рис. 3.2. ROC-крива предиктору вмісту АМГ щодо розвитку СГЯ.

Визначена слабка сила зв'язку між виникненням СГЯ і високими показниками  $E_2$  і ДГЕАС і хоча за цими показниками між групами відзначена статистична значуща різниця, 95% СІ OR знаходився на 1, тому ці показники не потрібно розглядати як фактори ризику СГЯ (табл. 3.12).

За значеннями інших гормонів зв'язку з виникненням СГЯ і статистично значимої відмінності між групами не помічено.

Через те, що значення показників у деяких жінок не відповідали референтним щодо пролактину та  $T$ , призначали відповідне лікування та після нормалізації гормонального фону жінкам проводили ЗІВ.

## РЕЗЮМЕ

– Помірні та тяжкі форми СГЯ внаслідок ЗІВ виникають у 10,5 % (95% СІ 8,6–12,8 %) жінок, зокрема помірний ступінь тяжкості має місце у 7,1 % (95% СІ 5,6–9,1 %) випадках, тяжкий ступінь — у 3,4 % (95% СІ 2,4–4,8 %).

– Факторами ризику розвитку СГЯ є число антральних фолікулів  $\geq 20$  (чутливість тесту — 89,7 %; специфічність — 99,2 %; ефективність — 98,2 %; площа під кривою складає 0,99 (95% СІ 0,98–1,00); СПКЯ (OR 96,7; 95% СІ 49,1–190,5); випадок СГЯ помірною чи тяжкою ступеня в анамнезі (OR 53,2; 95 % СІ 15,6–181,7); АМГ вище референтних значень (OR 142,6; 95 % СІ 62,9–323,6).

### **3.2. Клінічні випадки внутрішньочеревної кровотечі як ускладнення пункції фолікулів під час забору яйцеклітин**

Зазвичай під час забору яйцеклітин кровотеча із стінки піхви в місці введення пункційної голки незначна та зупиняється самостійно. Проте у 5 із 827 жінок після аспірації яйцеклітин відбулася внутрішньочеревна кровотеча, що склало 0,6 % (95% СІ 0,3–1,4 %). Цих жінок госпіталізовано у гінекологічне відділення, де їм проведено гемостатичні та протизапальні лікувальні заходи щодо зупинки кровотечі під контролем клініко-лабораторних і ультразвукового методів дослідження. Так, в трьох (0,4 % (95% СІ 0,1–1,1 %)) випадках відбулася повна зупинка кровотечі, а в двох (0,2 % (95% СІ 0,1–0,9 %)) — в ургентному порядку здійснено оперативне втручання.

Необхідно відзначити, що у 4 із 5 жінок з кровотечею, що склало 80,0 %, у подальшому виник СГЯ (2 випадки тяжкого ступеня; 2 — помірною ступеня), у однієї пацієнтки з кровотечею (20,0 %) СГЯ не зареєстровано. Отже частка жінок, у яких кровотеча поєднувалася із СГЯ була статистично більшою, ніж без такого ускладнення (4,6 % (4 випадки із 87 з СГЯ) проти 0,2 % (1 із 484 без СГЯ),  $P = 0,002$ ), виявлено слабкий зв'язок ( $\phi = 0,2$ ) між наявністю кровотечі та розвитком СГЯ.

На особливу увагу заслуговують два випадки внутрішньочеревної кровотечі, які закінчилися оперативним втручанням.

*Випадок 1.* Для проведення ЗІВ до клініки звернулася хвора А., 29 років, з діагнозом: поєднане первинне безпліддя впродовж семи років, трубно-перитонеальний фактор, СПКЯ, ановуляція.

З анамнезу: менструації з 15 років, через 25–90 днів, по 5–6 днів, помірні, безболісні, нерегулярні. Статеве життя з 17 років. У 22 роки перенесено двосторонній аднексит, впродовж п'яти останніх років неодноразово отримувала лікування через загострення хронічного двостороннього аднекситу та трубно-перитонеального безпліддя, що сформувалося на його фоні, підтвердженого даними метросальпінгографії.

Під час звернення пацієнтки до центру репродуктивної медицини через лікування безпліддя було проведено обстеження на уrogenітальні інфекції — виявлено бактеріальний вагіноз, через що проведено відповідне лікування. Гормональний профіль пацієнтки відповідав СПКЯ: вміст ЛГ склав 7,2 МО/л (за нормою 2–12 МО/л), ФСГ — 5,5 МО/л (за нормою 3–12 МО/л), E<sub>2</sub> — 236 пг/мл (за нормою 30–120 пг/мл), Т — 1,2 нг/мл (за нормою 0,04–1,2 нг/мл), Прл — 7,3 нг/мл (за нормою 2,7–16 нг/мл). Завдяки УЗД виявлено двостороннє збільшення яєчників (об'єм правого склав 12,2 см<sup>3</sup>, лівого — 12,3 см<sup>3</sup>), безліч антральних фолікулів діаметром до 9 мм — понад 15 в кожному яєчнику.

З метою підготовки ендометрія на 8-й день менструального циклу жинці проведена гістероскопія. У гістологічній відповіді відмічено, що ендометрій у фазі ранньої проліферації з вогнищевою лімфогістіоцитарною інфільтрацією навколо залоз і фрагменти залозисто-фіброзного поліпа ендометрія гіперпластичного типу. Призначено лікування прогестинами впродовж трьох місяців. Після лікування розпочата КОС по короткому протоколу з антГнРГ. На другий день менструального циклу проведено контрольне УЗД з метою дослідження структури яєчників, оцінки ехоструктури та товщини ендометрія. Відзначено відсутність кіст в яєчниках, а товщина ендометрія

складала 2–3 мм. Розпочата КОС рекомбінантним ФСГ з дози 200 МО впродовж 2 днів, потім 150 МО — 5 днів, 100 МО — 3 дні, 75 МО — 2 дні. На 7-й день КОС був призначений антГнРГ по 0,25 мг підшкірно впродовж 4-х днів. Показанням щодо призначення антГнРГ стала наявність фолікулів до 14 мм в діаметрі. На 11-й день стимуляції під час УЗД виявлено по 10 фолікулів в лівому і правому яєчниках розмірами до 18 мм, призначено тригер овуляції рекомбінантний ХГЛ-альфа в дозі 6500 МО у 23 год. 00 хв. Через 36 годин здійснено забір яйцеклітин. Отримано 19 ооцитів, з яких 16 зрілих, 2 — незрілих, 1 — дегенеративний. Запліднилося 15 яйцеклітин, на 5-ту добу культивації ембріонів до стадії бластоцисти виросло 7 ембріонів, які були заморожені.

Через 14 годин після пункції яєчників у жінки з'явилися скарги на болі внизу живота, нудоту, блювоту, здуття кишечника, загальну слабкість, запаморочення, сухість у роті. Жінку з діагнозом гострий живіт госпіталізовано до районної міської лікарні. Діагностовано внутрішньо-черевну кровотечу у поєднанні з СГЯ тяжкого ступеня. В ургентному порядку здійснено оперативне лікування: лапаротомія, ушивання розривів яєчників, коагуляція судин яєчників, що кровоточили, дренажування черевної порожнини. Крововтрата склала 1500 мл. Резектована тканина яєчників була відправлена на гістологічне дослідження.

За гістологічним дослідженням резектованої частини лівого яєчника, спостерігалось порушення його гістоструктури з утворенням великої кількості переважно дрібних кіст з епітеліальним вистеленням із кубічних клітин, що було розцінено як дрібнокістозне переродження яєчника, в основі якого полягає розвиток кіст з фолікулів, що дегенерували із загибеллю яйцеклітини (рис. 3.3). Такі дегенеративні зміни фолікулів, на наш погляд, є наслідком запальних змін або застійних явищ в яєчнику, що підтверджується стазом і тромбозом кровоносних судин, а також великими крововиливами в строму яєчника. У корковій речовині яєчника виявлялася виражена макрофагальна реакція (рис. 3.4).



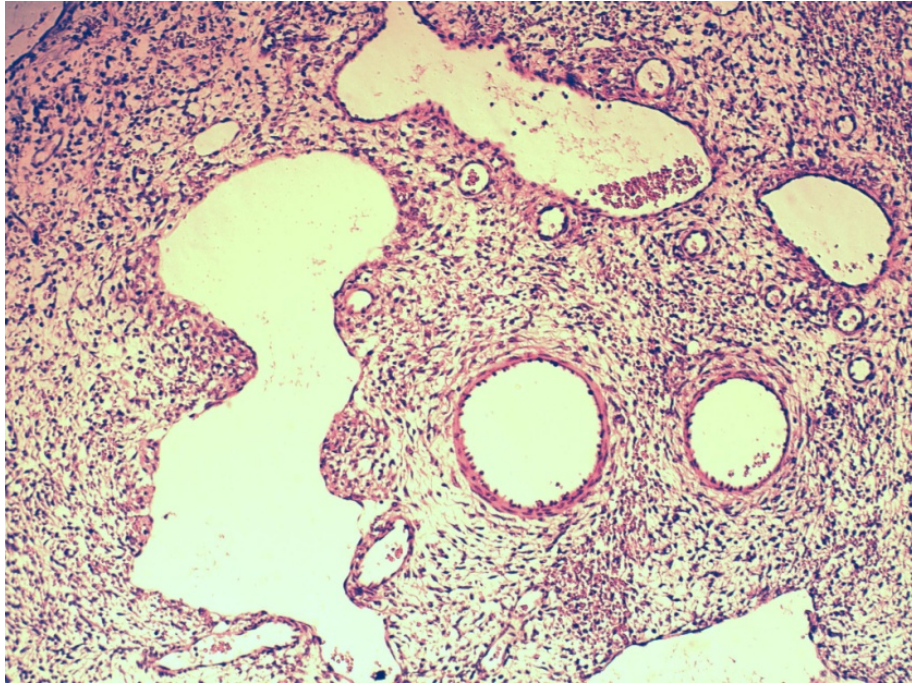


Рис. 3.3. Гістологічний препарат резектованої частини лівого яєчника жінки А. з оваріальною кровотечею після пункції яєчників. Різного розміру множинні фолікулярні кісти з епітеліальним вистиланням з кубічних клітин в кірковій речовині яєчника. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$ .

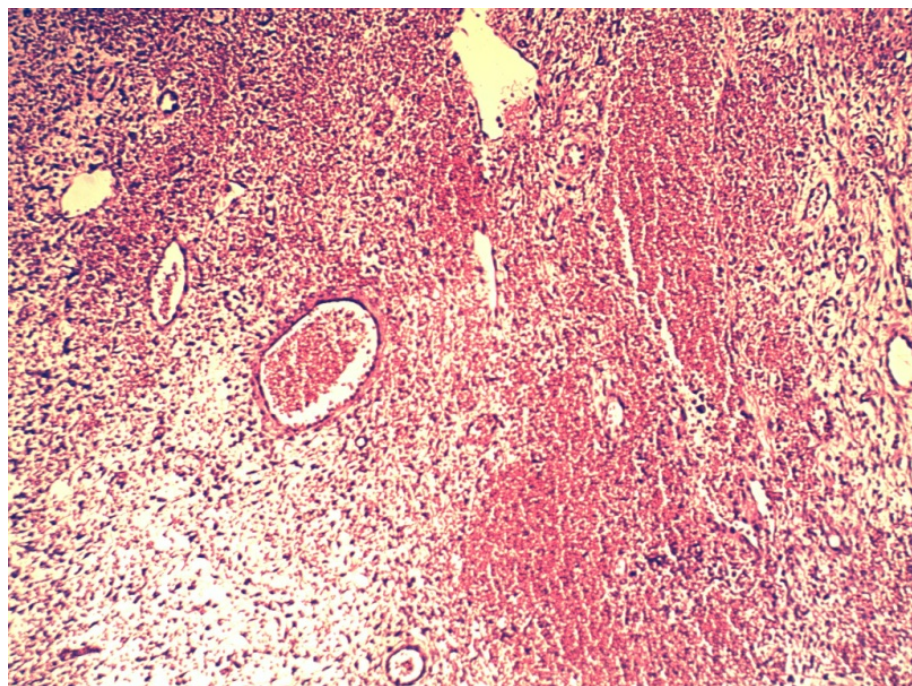


Рис. 3.4. Гістологічний препарат частини резектованої частини лівого яєчника жінки А. з оваріальною кровотечею після пункції яєчників. Великі крововиливи в строму яєчника, тромбоз кровоносних судин. Виражена макрофагальна реакція. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 100$ .



Окрім фолікулярних кіст як в лівому, так і в правому яєчниках пацієнтки, виявлялися кісти жовтого тіла. Стінка їх складалася з гіалінової тканини, що утворює фестончасті виступи, до неї прилягали численні сплюснуті лютеїнові клітини з пікнотичними ядрами, в просвіті виявлялися еритроцити.

У резектованій частині правого яєчника пацієнтки, крім наведених вище змін, в корковій речовині спостерігалися великі атрофічні ділянки з некротизованою тканиною, клітинні елементи якої мали різко пікнотичні ядра і слабо забарвлену цитоплазму.

Таким чином, в результаті проведеного гістологічного дослідження операційних матеріалів виявлений двосторонній полікістоз яєчників з великими крововиливами в строму кіркової речовини та ділянками атрофії, особливо вираженими в правому яєчнику.

Подальше спостереження і лікування СГЯ тяжкого ступеня пацієнтці проводили у відділенні реанімації та інтенсивної терапії за загально-прийнятими протоколами МОЗ України.

На десяту добу жінка виписана з відділення в задовільному стані. Через три місяці в кріоциклі перенесено дві бластоцисти. Через два тижні після перенесення ембріонів здійснено забір крові на  $\beta$ -ХГЛ, за результатами якого встановлена вагітність.

**Випадок 2.** Пацієнтка Б., 30 років звернулася в клініку з діагнозом: вторинне безпліддя, стан після двосторонньої тубектомії через сактосальпінкси. З анамнезу: менструації з 15 років, регулярні, через 28 днів, помірні, болісні. Статеве життя з 18 років. У віці 19 років здійснено штучний аборт в терміні 8 тижнів, що ускладнився гострим двостороннім сальпінгітом, згодом сформувалися сактосальпінкси. У 25 років жінці зроблена лапароскопія, двостороння сальпінгоектомія та рекомендовано лікування ДРТ.

При зверненні пацієнтки в центр з лікування безпліддя було здійснено обстеження на урогенітальні інфекції, виявлено уреоплазмоз, проведено відповідне лікування подружжя. ІМТ пацієнтки склав 18,3 кг/м<sup>2</sup>. Гормональ-

ний профіль пацієнтки відповідав показникам, що не виходять за референтні значення, зокрема, ЛГ дорівнював 6,2 МО/л, ФСГ — 5,5 МО/л, естрадіол — 160 пг/мл, Т — 1,2 нг/мл, пролактин — 7,3 нг/мл. Під час УЗД виявлено збільшення об'єму правого яєчника до 16 см<sup>3</sup>, лівого — до 18 см<sup>3</sup>, наявність антральних фолікулів розмірами від 8–10 мм понад 13 в кожному яєчнику.

З метою підготовки ендометрія на 8-й день менструального циклу пацієнтці проведена гістероскопія. У гістологічному висновку: в матеріалі ендометрій у фазі ранньої проліферації з вогнищевою лімфогістіоцитарною інфільтрацією навколо залоз.

Розпочата КОС за довгим протоколом, на 21-й день попереднього циклу жінці підшкірно введено 3,75 мг аГнРГ, через 14 і 18 днів проведено контрольне УЗД з метою дослідження структури яєчників і товщини ендометрія. За візуалізацією відсутності кіст в яєчниках і висоти ендометрія 2–3 мм розпочата стимуляція суперовуляції рекомбінантним гонадотропіном з дози 225 МО впродовж 2 днів, потім 150 МО — 5 днів, 100 МО — 3 дні, 75 МО — 2 дні. На 12-й день стимуляції під час УЗД виявлено по 14 фолікулів в лівому і правому яєчниках розмірами до 18 мм, призначено тригер овуляції рекомбінантним ХГЛ в дозі 6500 МО в 23 г 00 хв. Через 36 годин здійснено забір яйцеклітин, отримано 18 ооцитів, з яких 14 зрілих, 2 — незрілих, 2 — дегенеративних. Запліднилося 14 яйцеклітин. Після пункції яєчників через 3 години жінка відпущена додому в задовільному стані.

Через 6 годин у хворої з'явилися скарги, характерні для внутрішньочеревної кровотечі: загальна слабкість, нудота, запаморочення, сухість у роті, здуття кишечника, болі внизу живота, у зв'язку з чим пацієнтка була госпіталізована в стаціонар. Проведений огляд жінки та клініко-лабораторні дослідження підтвердили передбачуваний діагноз: внутрішньочеревна кровотеча. Жінка була переведена до операційної. За оглядом органів малого тазу: яєчники величиною до 15 см, рихлі, з множинними гематомами та місцями розривів, в черевній порожнині до 1500 мл крові. Зроблена коагуляція судин і біопсія яєчників.

У гістологічних препаратах яєчників у кірковій речовині визначалися множинні фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла. Наслідком розриву великої кісти жовтого тіла та ушкодження кровоносних судин був великий крововилив в строму яєчника.

Подальше спостереження та лікування СГЯ пацієнці проводили у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Перенесення заморожених ембріонів в кріоциклі було безуспішним.

### РЕЗЮМЕ

– Внутрішньочеревна кровотеча після пункції фолікулів під час ЗІВ зустрічається в 0,6 % (95% СІ 0,3–1,4 %) випадків.

– Зусилля репродуктологів мають бути спрямовані на профілактику ускладнень в програмі ДРТ, що може бути досягнуто завдяки правильно підібраній схемі стимуляції овуляції яєчників з урахуванням можливих ускладнень у різних груп пацієнток.

– Пункція фолікулів яєчників під час забору ооцитів в циклі ЗІВ повинна проводитися обережно і дбайливо. Завжди необхідно пам'ятати про можливість оваріальної кровотечі. Після забору яйцеклітин, особливо у жінок з великою кількістю фолікулів в кожному яєчнику, слід проводити профілактику кровотечі судинозвужувальними препаратами.

– Важливо мати контакт з пацієнткою, особливо іногородньою, щодо вибору тактики надання своєчасної допомоги у разі виникнення ускладнення.

### **3.3. Ектопічна та гетеротопічна вагітність після ЗІВ**

Ще одним ускладненням, що має місце під час використання методів ЗІВ та вимагає оперативного лікування, є ектопічна вагітність, яка склала 21 випадок — 2,5 % (95% СІ 1,7–3,9 %). Так, під час УЗД в динаміці у 3 пацієнток зареєстровано наявність ектопічної вагітності з локалізацією в культі маткової труби і у 19 — в матковій трубі різної локалізації. У всіх випадках проведено лапароскопічне лікування ектопічної вагітності.

Особливий інтерес привертають 3 (0,4 %; 95% СІ 0,1–1,1 %) випадки гетеротопічної вагітності, зокрема, у однієї пацієнтки спостерігали двох живих ембріонів у матці та двох в культурі маткової труби, у другої — одного ембріона в матці та одного в культурі маткової труби, у третьої — одного ембріона в матці та двох в матковій трубці. Після проведення лікування лапароскопічним доступом у всіх трьох жінок з гетеротопічною вагітністю спостерігали подальший розвиток вагітності в матці. Нажаль, у однієї пацієнтки через два тижні після оперативного лікування трубної вагітності, маткова вагітність завершилася мимовільним абортom у терміні 9 тижнів, у двох жінок з гетеротопічними вагітностями маткові вагітності завершилися народженням живих дітей без вад розвитку (в одному випадку народилися двійнята), далі представлено досвід спостереження за цими жінками.

**Випадок 1.** Пацієнтка П., 27 років, страждала вторинним безпліддям упродовж 9 років. З анамнезу: менструації з 13 років, встановилися відразу, регулярні, через 29 днів по 2 дні, помірні, болісні. Статеве життя з 16 років. У 1991 році у віці 17 років зроблено штучний аборт при вагітності 8 тижнів, який ускладнився гострим двостороннім сальпінгітом. Впродовж подальших шістьох років неодноразово проходила курси протизапального лікування з приводу загострень хронічного двостороннього сальпінгіту і трубно-перитонеального безпліддя, що сформувалося на його фоні.

У 1997 році проведена перша безуспішна спроба ЗІВ, у 1998 році — друга спроба ЗІВ, що завершилася розвитком лівобічної трубної вагітності, через що зроблена лапаротомія, лівобічна аднексектомія, правосторонній сальпінголізис, резекція правого яєчника. У 1998 році при контрольному дослідженні прохідності правої маткової труби методом метросальпінгографії встановлена її часткова прохідність. У тому ж році жінці був проведений курс гідротубацій з метою відновлення прохідності маткової труби, а потім інсемінація спермою чоловіка. Вагітність не настала. У 1999 році — третя безуспішна спроба ЗІВ. При зверненні жінки у зв'язку з безпліддям у 2001 році було проведено її усебічне обстеження. Під час обстеження

виявлена генітальна мікоплазмова інфекція, через що проведена специфічна терапія. Антитіла до ХГЛ не виявлено. У клінічних аналізах — без патології. За консультаціями суміжних спеціалістів — ендокринолога, психіатра, терапевта — здорова. Молочні залози без патології. За кольпоскопічним дослідженням — без патології. Каріотип дружини — 46 XX, чоловіка — 46 XY. Рівень гормонів сироватки крові пацієнтки в динаміці менструального циклу від норми не відрізнявся. Базальна температура носила двофазний характер з овуляторним піком в середині менструального циклу.

Враховуючи відсутність імплантації ембріонів в попередніх циклах ЗІВ пацієнтці вивчено ідентичність антигенів за HLA-системою, завдяки чому виявлено сумісність подружньої пари за локусами A і B, що стало показанням до проведення лімфоцитотерапії після перенесення ембріонів при теперішній спробі ЗІВ.

Для КОС застосовувався короткий протокол з щоденним підшкірним введенням аГнРГ в дозі 500 мкг впродовж чотирьох днів, а потім зі зниженням дози до 200 мкг. Введення гонадотропіну розпочато наступного дня введення аГнРГ в дозі по 150 МО з 3-го по 9-й день менструального циклу, по 75 МО — з 10-го по 11-й день менструального циклу. На 12-й день менструального циклу була введена овуляторна доза ХГЛ — 10 000 ОД.

На 14-й день менструального циклу зроблена аспірація ооцитів. Отримано 10 яйцеклітин, які запліднені спермою чоловіка. У матку перенесено 3 ембріони на стадії бластомерів на третю добу і 2 ембріони на стадії бластоцисти — на п'яту добу. Через 14 днів встановлено настання вагітності. Отже рівень  $\beta$ -ХГЛ сироватки крові склав 280,5 МО/л.

На 16-й день після перенесення ембріонів у жінки з'явилися кров'яні виділення із статевих шляхів і незначні болі внизу живота, у зв'язку з чим вона була госпіталізована у відділення патології вагітності. При обстеженні відмічено наростання рівня  $\beta$ -ХГЛ у сироватки крові у порівнянні з початковим — 625,5 МО/л. Під час УЗД в порожнині матки визначалося плідне яйце з середнім внутрішнім діаметром 0,9 см, по верхньому полюсу його ділянка

відшарування до 3 мм в діаметрі. Виставлено діагноз загрози переривання вагітності. Пацієнтці призначена зберігаюча і гемостатична терапія.

Під час проведення лікування здійснювався динамічний моніторинг за рівнем  $\beta$ -ХГЛ у сироватки крові, вміст якого на 23-й день після перенесення склав 18 000 МО/л, на 29-й — 26 265 МО/л, на 35-й — 48 940 МО/л.

На 52-й день від перенесення стан вагітної значно погіршав, з'явилися скарги на різкі болі внизу живота, що іррадіюванням у задній прохід, посилення кров'яних виділень із статевих шляхів, загальну слабкість. Під час огляду загальний стан жінки середньої тяжкості, артеріальний тиск — 90/60 мм рт. ст, пульс — 95 уд/хв, ритмічний. Живіт м'який, болісний під час пальпації нижніх відділів справа. За вагінальним дослідженні визначається тіло матки, збільшене до 8–9 тижнів вагітності, а у ділянці правих придатків тістувате утворення розміром до 5 × 6 см в діаметрі, різко болісне при дослідженні.

Для уточнення діагнозу здійснено УЗД. У порожнині матці візуалізовано плодове яйце, що відповідає 7 тижням вагітності, серцебиття плода визначається; права маткова труба видима на усьому протязі, змінена, розширена до 5 см, в ній плодове яйце з ембріоном, серцебиття плода в трубці визначається, в позаматковому просторі незначна кількість рідини. Діагноз: гетеротопічна вагітність, маткова вагітність 7 тижнів, загроза переривання маткової вагітності, правостороння трубна вагітність, що переривається, 7 тижнів.

В ургентному порядку вагітної проведено оперативне втручання з використанням лапароскопічного доступу. При огляді органів малого тазу виявлено: тіло матки збільшено до 7 тижнів вагітності, права маткова труба розширена на усьому протязі до 5 см в діаметрі, синюшно-багрового кольору, правий яєчник розмірами 4 × 3 × 3 см, в ньому жовте тіло вагітності, лівий яєчник 3 × 2 × 2 см. Виражений спайковий процес в ділянці правих придатків і лівого яєчника. Зроблено адгезіолізис, правостороння сальпінгоектомія. Післяопераційний період пройшов без ускладнень.

При подальшому перебігу вагітності спостерігалася періодична загроза переривання. Вагітність завершилася пологамі в терміні 37 тижнів шляхом операції кесарського розтину. Народилася жива доношена дівчинка масою 3 400 г, з оцінкою за шкалою Апгар 7/7 балів, без вад розвитку.

**Випадок 2.** Пацієнтка Х., 32 років, страждала вторинним безпліддям упродовж двох років. З анамнезу: менструації з 14 років, встановилися відразу, регулярні, через 30 днів по 3 дні, мізерні, болісні. Статеве життя з 21 року. У 1993 році у віці 19 років прооперована через гострий катаральний апендицит. З 1995 року знаходилася на обліку у зв'язку із хронічним двостороннім аднекситом. У 2001 році через переривання лівобічної трубної вагітності були здійснені лапаротомія, лівобічна сальпінгоектомія, гемотрансфузія, а в 2005 році через переривання правосторонньої трубної вагітності — лапароскопія, адгезіолізис, правостороння сальпінгоектомія.

У 2006 році жінка звернулася для лікування безпліддя методом ЗІВ. При обстеженні пацієнтки виявлено, що рівень гормонів у сироватці крові в динаміці менструального циклу від норми не відрізнявся. Базальна температура носила двофазний характер з овуляторним піком в середині менструального циклу. Антитіла до ХГЛ не виявлено. У клінічних аналізах без патології. За висновками суміжних спеціалістів, зокрема, ендокринолога, психіатра, терапевта, інфекціоніста — здорова. Молочні залози без патології. Під час кольпоскопічного обстеження патології не відзначено. Каріотип пацієнтки — 46 XX, чоловіка — 46 XY. Під час соноскопії були відзначені ознаки спайкового процесу в порожнини малого тазу, ознаки хронічного ендометриту та гіпоплазії матки першого ступеня.

Для КОС застосовували довгий протокол. На 21-й день менструального циклу жінці введено аГнРГ 3,75. Під час здійснення фолікулометрії виявлено персистуючі фолікули. Розпочато введення гонадотропіну зі стартової дози 200 ОД. На 13-й день стимуляції введена овуляторна доза 10 000 ОД ХГЛ. Під час трансвагінальної аспірації фолікулів яєчників отримано 15 ооцитів, які були запліднені спермою чоловіка. Від кріоконсервації надмірних ембріонів

жінка відмовилася.  $E_2$  сироватки крові у день трансвагінальної аспірації склав 415,1 пг/мл, що свідчило про низький ризик гіперстимуляції яєчників. За наполяганням жінки в порожнину матки перенесено 4 ембріони А-8. Підтримка лютеїнової фази здійснювалася препаратами прогестерону. Рівень  $\beta$ -ХГЛ сироватки крові на 14-й день після переносу ембріонів склав 569,5 МО/л.

На 21-й день після переносу ембріонів під час планового динамічного огляду загальний стан жінки задовільний, скарг немає. При соноскопії в порожнині матки зареєстровано плідне яйце з середнім внутрішнім діаметром 7 мм, жовтковим мішком 3 мм, що відповідало 3 тижням вагітності від зачаття. Правий яєчник був розмірами  $3,6 \times 2,4 \times 3,4$  см<sup>3</sup>, лівий —  $4,2 \times 3,2 \times 4,0$  см<sup>3</sup>, обидва з множинними лютеїновими кістами. Враховуючи високі цифри вмісту  $\beta$ -ХГЛ в сироватці крові на 14-й день після переносу ембріонів, щодо виключення багатоплідної вагітності рекомендовано контрольне УЗД.

Під час контрольної соноскопії на 21-й день після переносу ембріонів в порожнині матки виявлено два плідних яйця з ембріонами: середній внутрішній діаметр першого ембріона склав 15 мм, куприко-тім'яний розмір — 13 мм, констатовано серцебиття, середній внутрішній діаметр другого ембріона — 8 мм, куприко-тім'яний розмір — 2–3 мм, серцебиття (+). Ще два плідні яйця зі середнім внутрішнім діаметром 9 і 6 мм і серцебиттям (+) були зареєстровані в куксі лівої маткової труби. Правий яєчник був розмірами  $3,9 \times 2,6 \times 3,6$  см<sup>3</sup>, лівий —  $4,3 \times 3,4 \times 4,2$  см<sup>3</sup>, обидва з множинними лютеїновими кістами. У черевній порожнині виявлено до 1 000 мл вільної рідини. Висновки: маткова вагітність терміном 4–5 тижнів від зачаття, двійнята. Ектопічна вагітність в куксі лівої маткової труби.

Здійснено оперативну лапароскопію. За оглядом органів малого тазу виявлено: тіло матки збільшене до 7–8 тижнів вагітності, кукса лівої маткової труби розширена в істмічному відділі до  $2 \times 1$  см, синюшно-багрового кольору, кукса правої маткової труби довжиною до 1 см, не змінена, правий яєчник розмірами  $6 \times 5 \times 6$  см<sup>3</sup>, лівий яєчник —  $6 \times 5 \times 4$  см<sup>3</sup>. В малому тазу



до 1500 мл рідини солом'яного кольору. Здійснено видалення кукси лівої маткової труби з ембріонами, резекція кукси правої маткової труби. Післяопераційний період пройшов без ускладнень.

При контрольному УЗД через два тижні після операції в порожнині матки реєструвалися два плідних яйця: з куприко-тім'яним розміром 21 і 14 мм, констатовано серцебиття. Висновки: маткова вагітність, що розвивається, після ЗІВ. Двійнята.

Надалі вагітність протікала з періодичною загрозою мимовільного абортів та закінчилася достроковими пологами в терміні 32 тижнів через природні пологові шляхи. Народився живий доношений хлопчик масою 2 400 г і дівчинка масою 2 600 г, з оцінкою за шкалою Апгар 7/7 і 6/7 балів, без вад розвитку.

#### РЕЗЮМЕ

- Після переносу ембріонів в циклах ЗІВ у 2,5 % (95% СІ 1,7–3,9 %) пацієнток розвивається ектопічна вагітність і у 0,4 % (95% СІ 0,1–1,1 %) — гетероопічна.
- Після переносу ембріонів слід проводити ретельний соноскопічний моніторинг через високий ризик настання ектопічної вагітності.
- У випадках гетеротопічної вагітності після ЗІВ можлива успішна пролонгація маткової вагітності в умовах бережного лапароскопічного видалення ектопічної вагітності.

### **3.4. Багатоплідна вагітність після ЗІВ та штучна редукція ембріонів**

Із 827 жінок, пролікованих із використанням ЗІВ, вагітність настала у 238 (28,8 %; 95% СІ 25,8–32,0 %), в свою чергу у 67 (28,2 %; 95% СІ 22,8–34,2 %) із цих жінок під час проведення УЗД відзначено багатопліддя, зокрема, два ембріона у 45 (18,9 %; 95% СІ 14,4–24,4 %), три й більше — у 22

(9,2 %; 95% CI 6,2–13,6 %), через що редукцію ембріонів здійснено у 19 випадках 8,0 % (95% CI 5,2–12,1 %).

З інших лікарень до Українсько-французького центру репродуктивних функцій людини «Сім'я» на редукцію ембріонів було спрямовано ще 14 жінок, задля більшої достовірності дослідження щодо оцінки наслідків штучної редукції залежно від та кількості редукованих ембріонів і терміну її проведення ці жінки також увійшли у подальше дослідження.

Отже надалі проаналізовано перебіг і завершення вагітності у 33 жінок, у яких через лікування безпліддя методами ЗІВ настала багатоплідна вагітність та через це проведено штучну редукцію ембріонів.

Маніпуляція проводилася вагінальним доступом за допомогою ультразвукового дослідження з використанням спеціального вагінального датчика з адаптером. Використовувалася аспіраційна голка фірми «Cook» (Австралія) діаметром 17 G зі шприцом на зовнішньому кінці голки.

Редукція проводилася в період, коли за даними УЗД вже чітко візуалізувалася кількість плодів та їх серцева діяльність.

Щодо редукції відбирали ембріони найменші за розміром, які не відповідали терміну вагітності, нерегулярною серцевою діяльністю (наприклад, брадикардія), та ті, що мали невдале розташування у порожнині матці, наприклад, найближче до внутрішнього зіву.

В асептичних умовах в малої операційної, з використанням внутрішньовенного наркозу, за проведення кольорового доплерівського картування судин візуалізували місце склепіння піхви, стінки матки з найменшим кровопостачанням, де здійснювався прокол, за завчасно виставленому курсору на екрані апарату УЗД, що проходить через грудну клітину та серце плода.

У разі терміну 4–5 тижнів від переносу ембріонів голкою проколуювався ембріон і за рахунок руху поршня шприца аспірирувався в голку до появи кров'яної тканини в шприці.

У терміні 7–8 тижнів від переносу ембріонів голкою входили в серце плода, руйнуючи його до зупинки серцебиття. Вміст плідного яйця до кінця не аспірувався, щоб не викликати скорочувальну діяльність матки. Отриманий матеріал досліджувався ембріологом з метою виявлення елементів ембріональної тканини.

Наприкінці процедури призначалася профілактична зберігаюча та гемостатична терапія.

Через 3 години після процедури і контрольного УЗД жінку відпускали додому з рекомендаціями про продовження антибактеріальної, зберігаючої та гемостатичної терапії впродовж 3–5 днів і контрольне УЗД через тиждень. Антибактеріальна та зберігаюча терапія з метою профілактики пізніх інфекційних ускладнень і переривання вагітності також проводилася в терміні 16–20 тижнів гестації.

Під час проведення дослідження визначено, що найчастіше здійснено штучну редукцію одного ембріона з трійні — у 17 випадках (51,5 %) та двох з четверні — у 9 (27,3 %) (відповідні приклади на рис. 3.5 і 3.6).

Незважаючи на той факт, що перед переносом ембріонів подружжя попереджають про високу можливість настання багатоплідної вагітності, дві (6,1 %) жінки наполягли на редукції одного ембріона з двійні та одна (3,0 %) — двох з трійні.

В інших 2 (6,1 %) випадках проведено редукцію трьох ембріонів з п'ятірні (рис. 3.7) і по одному випадку (по 3,0 %) чотирьох з шістьох та п'ятьох з сімох.

Таким чином, після проведення штучної редукції абсолютна більшість жінок (30 осіб — 90,9 %) виношувала двійнят і тільки три (9,1 %) — одноплідну вагітність.



Рис. 3.5. Пацієнтка А., через 3–4 тижні після переносу ембріонів в циклі ЗІВ з трьохплідною вагітністю (а) та після редукції одного ембріона, яку здійснено через 4–5 тижнів після переносу (б).

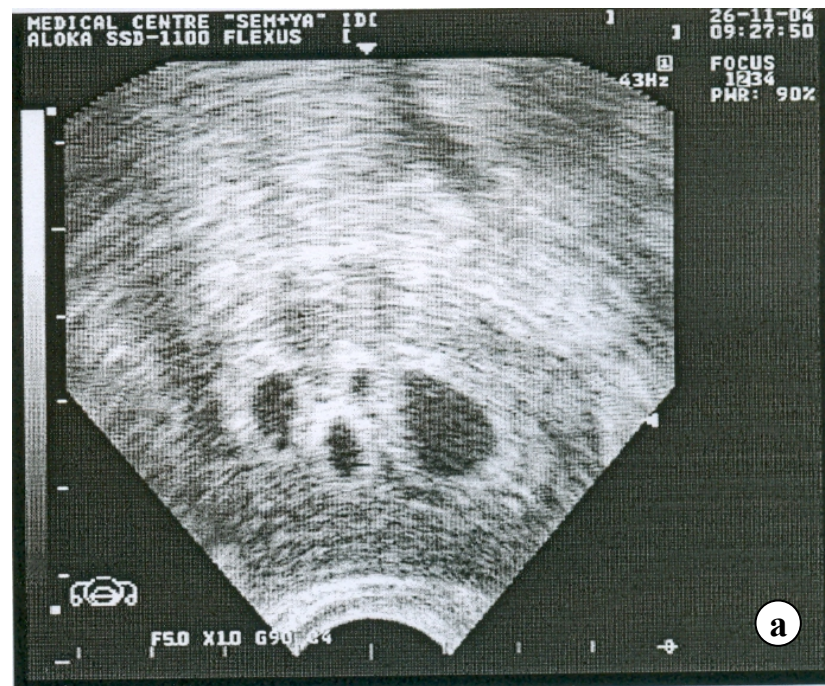


Рис. 3.6. Пацієнтка Б., через 3–4 тижні після переносу ембріонів в циклі ЗІВ з чотирьохплідною вагітністю (а) та після редукції двох ембріонів, яку здійснено через 4–5 тижнів після переносу (б).



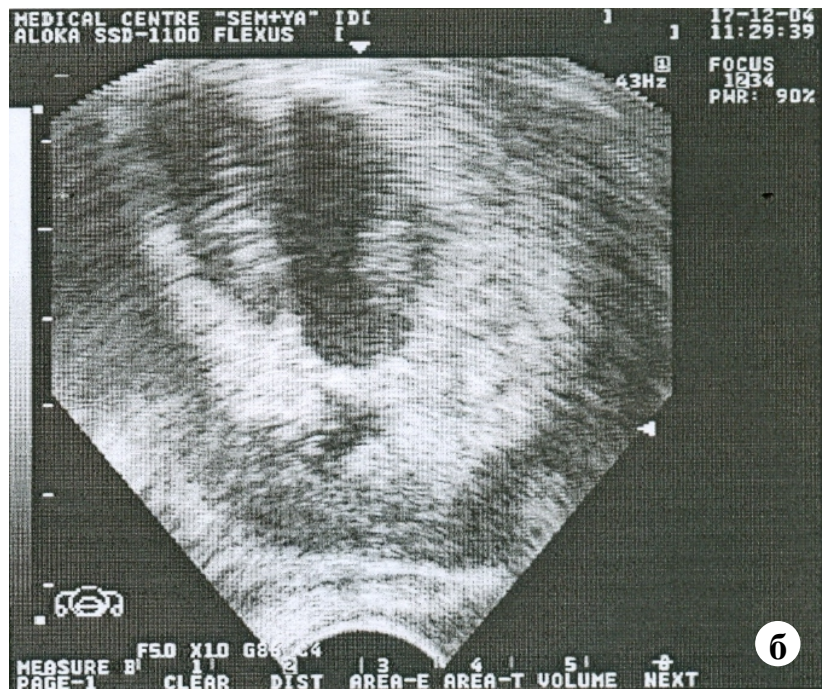


Рис. 3.7. Пацієнтка В., через 3–4 тижні після переносу ембріонів в циклі ЗІВ з вагітністю п'ятьма плодами (а) та після редукції трьох ембріонів, яку здійснено через 6–7 тижнів після переносу (б).

Далі проаналізовано перебіг та завершення вагітності у 19 жінок після редукції одного ембріона та у 14 після редукції двох і більше ембріонів. Абсолютна більшість з цих жінок виношувала двійнят, що поряд із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом і соматичними захворюваннями, які часто мають місце у жінок з безпліддям, суттєво збільшує

ризик розвитку ускладнень, як для матері, так й для плода. Так, у більшості випадків, особливо після редукції двох і більше ембріонів, відзначено загрозу мимовільного аборту (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Редукція, виношування та завершення вагітності залежно від кількості редукованих ембріонів**

Показник	Редукція 1-го ембріона (n = 19)		Редукція 2-х і більше ембріонів (n = 14)		P*
	n	%	n	%	
Редукція в 4–5 тижнів	12	63,2	9	64,3	0,619
Редукція в 7–8 тижнів	7	36,8	5	35,7	
Одноплідна вагітність	2	10,5	1	7,1	0,616
Двійня	17	89,5	13	92,9	
Загроза мимовільного аборту	14	73,7	13	92,9	0,171
Завмер один з двох плодів	—	—	2	14,3	0,172
Мимовільний аборт	4	21,1	8	57,1	0,039
Пологи	15	78,9	6	42,9	
Пологи передчасні **	12	80,0	6	100	0,342
Пологи своєчасні **	3	20,0	—	—	

Примітки:

1. \* — за точним одностороннім критерієм Фішера;
2. \*\* — відсоток розраховано на кількість пологів.

Водночас мимовільне переривання вагітності частіше відбулося в групі жінок після редукції двох і більше ембріонів (57,1 проти 21,1 % після редукції одного ембріона,  $P = 0,039$ ), більшість цих випадків відбувалася до 12 тижнів гестації (відповідно 6 (42,9 %) і 2 (10,5 %);  $P = 0,042$ ).

Значної різниці між групами за показником пізнього мимовільного аборту помічено не було (після редукції одного ембріона 2 (10,5 %) випадки, двох і більше ембріонів — 2 (14,3 %);  $P = 0,574$ ).

За оцінкою перебігу раннього фетального періоду у жінок з пролонгованою вагітністю відзначено тенденцію до збільшення частоти загрози пізнього абортів серед жінок після редукції двох та більше ембріонів (87,5 % (у 7 із 8 жінок) проти 52,9 % (у 9 із 17) жінок після редукції одного ембріона,  $P = 0,107$ ).

У двох випадках в групі жінок після редукції двох і більше ембріонів в 12 і 22 тижні гестації зареєстровано завмирання одного плода, тоді як другий плід продовжував розвиватися (див. табл. 3.14).

Таким чином, вагітність завершилася пологамі у жінок з редукцією одного ембріона частіше, ніж після редукції двох і більше ембріонів. За розрахунком OR визначено, що ймовірність завершення вагітності пологамі після редукції одного ембріона в 5,0 (95% CI 1,1–23,1) разів вища, ніж після редукції двох і більше ембріонів. Критерій  $\phi$ , що дорівнює 0,4, також вказує на відносно сильний зв'язок між кількістю редукованих ембріонів і завершенням вагітності.

У всіх жінок розродження відбулося шляхом операції кесарів розтин. Необхідно вказати, що у кожній п'ятій жінки після редукції одного ембріона пологи були своєчасними, в той час як після редукції двох і більше ембріонів — тільки передчасними. Більш ніж у половини жінок пологи відбулися у 28–36 тижнів гестації (після редукції одного ембріона 60,0 % (9 із 15), двох і більше ембріонів — 66,7 % (4 із 6)), у кожній 3–5 роділлі — у 22–27 тижнів (20,0 % (3 із 15) і 33,3 % (2 із 6) відповідно).

Головним критерієм сприятливого завершення вагітності та пологів у жінок з вилікуваним безпліддям є народження життєздатної дитини. Так, в групі після редукції одного ембріона усі 29 дітей народилися живими (100 %), зокрема, 1 (3,4 %) дитина була з одноплідної вагітності (редукція одного ембріона з двійні) та 28 (96,6 %) — з двійнят; 5 (17,2 %) доношених і 24 (82,8 %) — недоношених. Перинатальної смертності в цієї групі не було.

В групі після редукції двох і більше ембріонів народилося 11 дітей, з яких 10 (90,9 %) були живими недоношеними. Перинатальна смертність в цієї



групі склала 2 (181,8 %) випадки. В одному випадку відбулася, вказана раніше, антенатальна смертність в 22 тижні одного з двійнят. Інший випадок ранньої неонатальної смертності стався у жінки з вагітністю четвернею та редукцією двох ембріонів через 7 тижнів після переносу ембріонів. Під час пологів двома плодами у однієї дівчинки виявлені множинні вади, не сумісні з життям, у вигляді «горба» на спині, деформації верхніх і нижніх кінцівок, деформації кісток обличчя, множинних вад розвитку внутрішніх органів, що не відповідали загальноприйнятій класифікації вад розвитку плода, що ймовірно пов'язано з механічним ушкодженням під час проведення редукції. Тому фахівець, який проводить таку процедуру повинен досконало володіти цією методикою, бо крім техніки проведення редукції, дуже важливим моментом є велика ймовірність ушкодження сусідніх ембріонів, що може привести до народження дітей з вадами розвитку.

Через те, що редукція ембріонів здійснювалася у різні терміни гестації, а саме через 4–5 і 7–8 тижнів після переносу ембріонів, та враховуючи той факт, що кількість жінок за вказаними термінами між групами залежно від кількості редукованих ембріонів не різнилася, ми вирішили за доцільне оцінити завершення вагітності залежно від терміну редукції.

Найчастіше гестаційне ускладнення, що відзначалося у жінок після ЗІВ, є загроза мимовільного переривання вагітності. Отже лікувально-профілактичні заходи через загрозу мимовільного абортів отримали 71,4 % (15 із 21) пацієнток у яких здійснено редукцію через 4–5 тижнів після переносу ембріонів та усі 100 % (12 осіб) після редукції, яку здійснено через 7–8 тижнів гестації ( $P = 0,049$ ).

Як було вказано раніше більшість випадків мимовільного абортів відбулася у терміні до 12 тижнів гестації (через 4–5 тижнів після переносу ембріонів — 14,3 % (3 із 21),  $P = 0,091$ ; через 7–8 тижнів — 41,7 % (5 із 12)), але були й випадки переривання вагітності у 12–22 тижнів (відповідно 4,8 % (1 із 21) і 25,0 % (3 із 12),  $P = 0,125$ ).

Відповідно мимовільний аборт у жінок, яким штучну редукцію здійснено раніше, відбувся рідше (19,0 проти 66,7 %), а пологи — частіше (відповідно 81,0 проти 33,3 %,  $P = 0,009$ ). Одержаними результатами помічено відносно сильний зв'язок ( $\phi = 0,5$ ) між терміном штучної редукції та завершенням вагітності. OR завершення вагітності пологамі після редукції через 4–5 тижнів в 8,5 рази (95% CI 1,7–43,0) вище, ніж через 7–8 тижнів.

Слід також вказати, що раннє виявлення багатопліддя у пацієток (4–5 тижнів від переносу ембріонів), дозволяє проводити редукцію в ранні терміни вагітності, що значно знижує постредукційні ускладнення, такі як інфекційні та акушерські, тому УЗД краще проводити через 4–5 тижнів після переносу ембріонів. Водночас кращий прогноз в ракурсі акушерських ускладнень та завершення вагітності у тих пацієток, у кого редуковано менше ембріонів, тобто менше проколів на матці.

#### РЕЗЮМЕ

– Багатоплідна вагітність у жінок, відновлення фертильності яких проводиться із використанням ЗІВ, має місце у 28,8 % (95% CI 25,8–32,0 %), зокрема, два ембріона спостерігаються у 18,9 % (95% CI 14,4–24,4 %), три і більше — у 9,2 % (95% CI 6,2–13,6 %), через що редукція ембріонів здійснюється у 8,0 % (95% CI 5,2–12,1 %) випадках.

– Визначено, що найчастіше здійснюють штучну редукцію одного ембріона з трійні (51,5 %; 95% CI 35,2–67,5 %) та двох з четверні (27,3 %; 95% CI 15,4–44,2 %), найрідшими є випадки редукції трьох і більше ембріонів (12,1 %; 95% CI 4,8–27,3 %).

– У жінок після штучної редукції одного ембріона рідше, ніж після редукції двох і більше ембріонів, відбувається мимовільний аборт (21,1 проти 57,1 %) і відповідно частіше вагітність завершується пологамі (78,9 проти 42,9 %,  $P = 0,039$ ).

– Після редукції ембріонів, яку здійснено через 4–5 тижнів після переносу ембріонів, рідше, ніж після редукції через 7–8 тижнів після

переносу, реєструється мимовільний аборт (19,0 проти 66,7 %), а пологи відбуваються частіше (відповідно 81,0 проти 33,3 %  $P = 0,009$ ).

– Раннє виявлення багатоплідності у пацієнок, а саме через 4–5 тижнів після переносу ембріонів, дозволяє проводити редукцію в ранні терміни вагітності, що значно знижає постредукційні ускладнення та сприятливо впливає на завершення вагітності.

– Шанс завершення вагітності пологами вищий після редукції одного ембріона, ніж після редукції двох і більше ембріонів (OR 5,0; 95 % CI 1,1–23,1) та якщо редукція здійснюється через 4–5 тижнів після переносу ембріонів, ані через 7–8 тижнів (OR 8,5; 95 % CI 1,7–43,0).

– Щодо профілактики багатоплідної вагітності краще переносити не більше 1–2 ембріонів і намагатися вдосконалювати роботу ембріологічної служби.

### **3.5. Порівняння перебігу та завершення вагітності при одно- і багатоплідній вагітності, що настали завдяки застосуванню ЗІВ**

Порівняно перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених при одно- і багатоплідних вагітностях.

Універсальною, інтегрованою відповіддю жіночого організму на будь-які порушення, є прояви загрози невиношування вагітності. Ця патологія гестації була переважною для жінок з індукованою вагітністю, водночас у жінок з багатопліддям зустрічалася статистично значуще частіше, ніж у жінок з одноплідною вагітністю (табл. 3.15).

У жінок з багатоплідною вагітністю статистично значимо частіше, ніж з одноплідною, мали місце випадки ранньої блювоти вагітних, прееклампсії середнього та тяжкого ступеня, плацентарної дисфункції, затримки росту плода, істміко-цервікальної недостатності та анемії. У кожній шостій жінки (16,4 %) з багатопліддям відмічався дискондартний ріст плодів; у двох випадках (3,0 %) — синдром фето-фетальної трансфузії.

**Гестаційні ускладнення у жінок з багато- та одноплідними вагітностями після ЗІВ**

Показник	Багатоплідна вагітність (n = 67)		Одноплідна вагітність (n=171)		P	φ	OR (95% CI)
Загроза мимовільного аборт	65	97,0	109	63,7	< 0,001	0,3	18,5 (4,4–78,1)
Мимовільний аборт	23	34,3	25	14,6	0,001	0,2	3,1 (1,6–5,9)
Рання блювота вагітних	28	41,8	31	18,1	<0,001	0,2	3,2 (1,7–6,0)
Прееклампсія середнього, тяжкого ступеня	13	19,4	15	8,8	0,022	0,1	2,5 (1,1–5,6)
Плацентарна дисфункція	39	58,2	30	17,5	< 0,001	0,4	6,5 (3,5–12,2)
Затримка росту плода	22	32,8	15	8,8	< 0,001	0,3	5,1 (2,4–10,6)
Істміко-цервікальна недостатність	15	22,4	12	7,0	0,002	0,2	3,8 (1,7–8,7)
Анемія	26	38,8	28	16,4	0,001	0,2	3,2 (1,7–6,1)

Примітка. \* — порівняння груп за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Кожна третя багатоплідна вагітність завершилася мимовільним перериванням, що значно частіше, ніж за одноплідною вагітністю (34,3 % (23 із 67) проти 14,6 % (25 із 171);  $\chi^2 = 10,422$ ,  $P = 0,001$ ). Отже після відновлення фертильності ЗІВ ймовірність невиношування вагітності при багатоплідді втричі вища (95% CI 1,6–5,9), ніж при одному плоді.

Необхідно також вказати, що у 42 із 44 породіль з багатоплідною вагітністю пологи сталися передчасно, що склало 95,5 %, а своєчасно — лише у 2 (4,5 %), тоді як при одноплідній вагітності їх було відповідно 16 (11,0 %) і 130 (89,0 %) ( $\chi^2 = 68,973$ ,  $P < 0,001$ ), тобто багатопліддя істотно збільшує шанс виникнення передчасних пологів (OR 170,6; 95% CI 37,7–

772,8), критерій  $\phi$ , що дорівнює 0,8, також вказує на дуже сильну силу взаємозв'язку між багатопліддям і передчасною пологовою діяльністю.

Абсолютна більшість жінок як з багато- (97,7 %), так і одноплідною (97,9 %) вагітністю, були розроджені шляхом операції кесаревий розтин за сукупністю показань.

У чотирьох вагітних з двійнею відбулася антенатальна загибель одного плода. У трьох випадках вагітність була пролонгована та завершилася народженням живої дитини, а в одному випадку зареєстрована антенатальна гибель другого плода. В одному випадку при вагітності четвернею жінці була зроблена редукція двійні, потім у терміні 12 тижнів один плід замер, а один продовжував розвиватися та вагітність завершилася народженням живої дитини.

Таким чином, у 64,2 % (43 із 67) жінок, які мали багатоплідні вагітності народилися живі немовля, що значуще менше, ніж за одноплідною вагітністю — 83,0 % (142 із 171) ( $\phi = 0,2$ ,  $P = 0,003$ ; OR 0,37; 95% CI 0,19–0,069). Отже в групі жінок з багатоплідними вагітностями народилися живими 83 немовля, зокрема у 5 (7,5%) жінок народилася одна жива дитина, у 36 (53,7%) — двійнята, та у 2 (3,0%) — трійнята.

Через термін настання пологів своєчасно народилися лише 3 (3,6 %) дитини при багатоплідді, а недоношених було 80 (96,4 %), тоді як для одноплідної вагітності характерною була зворотна тенденція — 130 (89,0 %) і 16 (11,0 %) ( $\phi = 0,8$ ;  $P < 0,001$ ; OR 216; 95% CI 61–767).

Найважливішим критерієм сприятливого завершення пологів є задовільний стан дитини, який при багатоплідді відзначався значимо рідше (6 (7,2 %) проти 114 (80,3 %);  $\phi = -0,7$ ,  $P < 0,001$ ; OR 0,02; 95% CI 0,01–0,05). Несприятливим був той факт, що більше половини дітей з багатоплідних вагітностей через асфіксію середнього та тяжкого ступеня потребували реанімаційних заходів (45 (54,2 %) проти 18 (12,7 %);  $\phi = 0,4$ ,  $P < 0,001$ ; OR 8,2; 95% CI 4,2–15,7).

Таким чином, у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала після ЗІВ, статистично значимо частіше, ніж з одноплідною, виникають гестаційні ускладнення, у тому числі переривання вагітності, пологи частіше відбуваються передчасно, що негативно відбивається на стані новонароджених.

#### РЕЗЮМЕ

– У жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала завдяки ЗІВ, статистично значимо частіше, ніж з одноплідною, мають місце випадки мимовільного абортів, ранньої блювоти вагітних, прееклампсії середнього та тяжкого ступеня, плацентарної дисфункції, затримки росту плода, істміко-цервікальної недостатності, анемії.

– Після відновлення фертильності методами ЗІВ мимовільний аборт у разі багатопліддя відбувається статистично значуще частіше, ніж у разі одноплідної вагітності (34,3 % проти 14,6 %,  $P = 0,001$ ). Шанс мимовільного абортів у разі багатопліддя у 3,1 (95% СІ 1,6–5,9) рази вищий, ніж у разі одноплідної вагітності. У жінок з багатопліддям статистично значуще рідше, ніж з однопліддям, вагітність завершується народженням живої дитини (64,2 % проти 83,0 %;  $P=0,003$ ).

– Пологи у жінок з багатопліддям в абсолютній більшості відбуваються передчасно (95,5 % проти 11,0 % за одноплідною вагітністю;  $P<0,001$ ), тобто багатопліддя суттєво збільшує шанс настання передчасних пологів (OR 170,6; 95% СІ 37,7–772,8), через що діти народжувалися недоношеними та потребують реанімаційних заходів та інтенсивної терапії (54,2 % проти 12,7 %;  $P < 0,001$ ; OR 8,2; 95% СІ 4,2–15,7).

– Під час застосування ЗІВ щодо профілактики багатоплідної вагітності та відповідно редукції ембріонів, що мають негативний вплив на перебіг і завершення вагітності та стан плода краще переносити не більше 1–2 ембріонів і намагатися вдосконалювати роботу ембріологічної служби.

**РОЗДІЛ 4**  
**ПОРІВНЯННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАДИЦІЙНИХ ПРОТОКОЛІВ**  
**КОНТРОЛЬОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ (КОС) З**  
**АНТАГОНІСТАМИ ТА АГОНІСТАМИ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-**  
**ГОРМОНУ У ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ**  
**УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК ЗІВ**

**4.1. Порівняння результатів КОС, ембріологічних, біохімічних і клінічних показників при різних протоколах ЗІВ в залежності від ризику виникнення СГЯ**

Під час вивчення особливостей відповідної реакції яєчників на КОС визначено, що число передовуляторних фолікулів діаметром понад 11 мм у жінок з ризиком виникнення СГЯ було значно більшим у разі стимуляції з аГнРГ, ніж з антГнРГ. Водночас у разі проведення стимуляції за довгими протоколом з використанням аГнРГ передовуляторні фолікули були різного розміру, а з антГнРГ виявилися більш однорідними, частіше діаметром понад 18 мм. У жінок без ризику розвитку СГЯ, не дивлячись на те, що КОС проводилася з використанням аГнРГ число передовуляторних фолікулів було суттєво меншим. Разом з цим число ооцитів, отриманих під час пункції фолікулів, у групах жінок з ризиком СГЯ було майже однаковим, а в групі без ризику СГЯ статистично значуще меншим, але відсоток ооцитів від передовуляторних фолікулів меншим був серед жінок з КОС на фоні аГнРГ. За нашою думкою, це пов'язано з тим, що пул передовуляторних фолікулів у жінок, стимуляцію яких проводили з антГнРГ був більш однорідним, ніж у жінок з КОС з аГнРГ, у яких при більшому числі передовуляторних фолікулів, значна кількість була незрілою. Число зрілих ооцитів, здатних до запліднення, значуще більшим було в групах жінок з ризиком СГЯ, ніж в групі без ризику. Відсоток зрілих ооцитів від загальної кількості ооцитів за групами не різнився на що вказував критерій Краскела-Уолліса (табл. 4.1).

**Показники ЗІВ жінок з ризиком розвитку СГЯ за різними схемами  
(Ме (25; 75 %))**

Показник	1	2	3	Порівняння груп*
	Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)	Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	
Число передовуляторних фолікулів	20 (18; 24)	27 (21; 30)	17 (15; 19)	$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
Число ооцитів	16 (14; 18)	16 (13; 19)	12 (11; 13)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,812$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
Відсоток ооцитів від передовуляторних фолікулів	76,7 (66,7; 84,2)	64,6 (53,7; 73,0)	75,0 (66,7; 81,7)	$P < 0,001$ $^{1-2}P < 0,001$ $^{1-3}P = 0,112$ $^{2-3}P < 0,001$
Число зрілих ооцитів	12 (10; 14)	12 (10; 13)	10 (8; 10)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,269$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
Відсоток зрілих ооцитів від загальної кількості ооцитів	76,7 (68,3; 87,3)	75,0 (63,7; 85,7)	80,0 (72,7; 85,7)	$P = 0,070$
Число ембріонів	10 (8; 11)	9 (7; 11)	9 (7; 10)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,028$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P = 0,097$
Відсоток ембріонів від загальної кількості ооцитів	60,0 (50,0; 71,4)	56,3 (48,0; 62,5)	69,2 (61,8; 76,9)	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,002$ $^{1-3}P < 0,001$ $^{2-3}P < 0,001$
Число ембріонів відмінної та доброї якості	7 (5; 8)	6 (4; 7)	7 (5; 7)	$P = 0,015$ $^{1-2}P = 0,005$ $^{1-3}P = 0,068$ $^{2-3}P = 0,248$
Відсоток ембріонів відмінної та доброї якості від загальної кількості ембріонів	71,4 (58,3; 83,3)	66,7 (54,8; 80,0)	75,0 (63,6; 85,7)	$P = 0,029$ $^{1-2}P = 0,265$ $^{1-3}P = 0,181$ $^{2-3}P = 0,006$

Примітка. \* P — за порівнянням трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна-Уїтні).



В групах жінок з ризиком розвитку СГЯ число ембріонів незалежно від протоколу стимуляції значимо не різнилося. Водночас при порівнянні змінних з групою без ризику СГЯ відзначено, що число ембріонів у групі з коротким протоколом КОС з антГнРГ статистично перевищувало таке за КОС з аГнРГ у жінок без ризику СГЯ. Не дивлячись на це, відсоток ембріонів від загальної кількості ооцитів найвищим був серед жінок без ризику СГЯ (див. табл. 4.1).

Число ембріонів відмінної (АА, АВ і ВА) та доброї якості (ВВ) від загальної кількості ембріонів, які можна переносити у даному циклі, або кріоконсервувати, у жінок, яким проводили стимуляцію з антГнРГ склало 7 (5; 8), що було більше, ніж у жінок з ризиком розвитку СГЯ, але КОС яких здійснювали аГнРГ 6 (4; 7) ( $P = 0,005$ ), але ж при порівнянні цих груп з групою жінок без ризику СГЯ значимої різниці не помічено. За подальшим порівнянням змінних, зафіксовано, що у разі КОС аГнРГ у жінок з ризиком розвитку СГЯ частота ембріонів відмінної та доброї якості від загальної кількості ембріонів була нижча, ніж без ризику СГЯ. Отже можна говорити про перевагу короткого протоколу КОС з антГнРГ порівняно з аГнРГ щодо жінок з ризиком розвитку СГЯ.

Відповідно до поставлених задач дослідження проведено визначення рівнів біохімічних показників у сироватці крові та фолікулярній рідині залежно від проведених схем КОС і ризику виникнення СГЯ.

Під час множинних порівнянь змінних за всіма визначеними біохімічними показниками в сироватці крові та фолікулярній рідині за критерієм Краскела-Уолліса відзначено статистично значущу різницю ( $P < 0,001$ ). Відповідно далі проводилися попарні порівняння за критерієм Манна-Уїтні.

За оцінкою вмісту  $E_2$  у сироватці крові відзначено наступні особливості (рис. 4.1). Найвищим він був у жінок з ризиком розвитку СГЯ, стимуляцію яким проводили за довгим протоколом з використанням аГнРГ, склавши 3874 (2952; 5419) пг/мл, а за використанням короткого протоколу з антГнРГ суттєво меншим 3017 (2299; 4110) пг/мл ( $P < 0,001$ ).

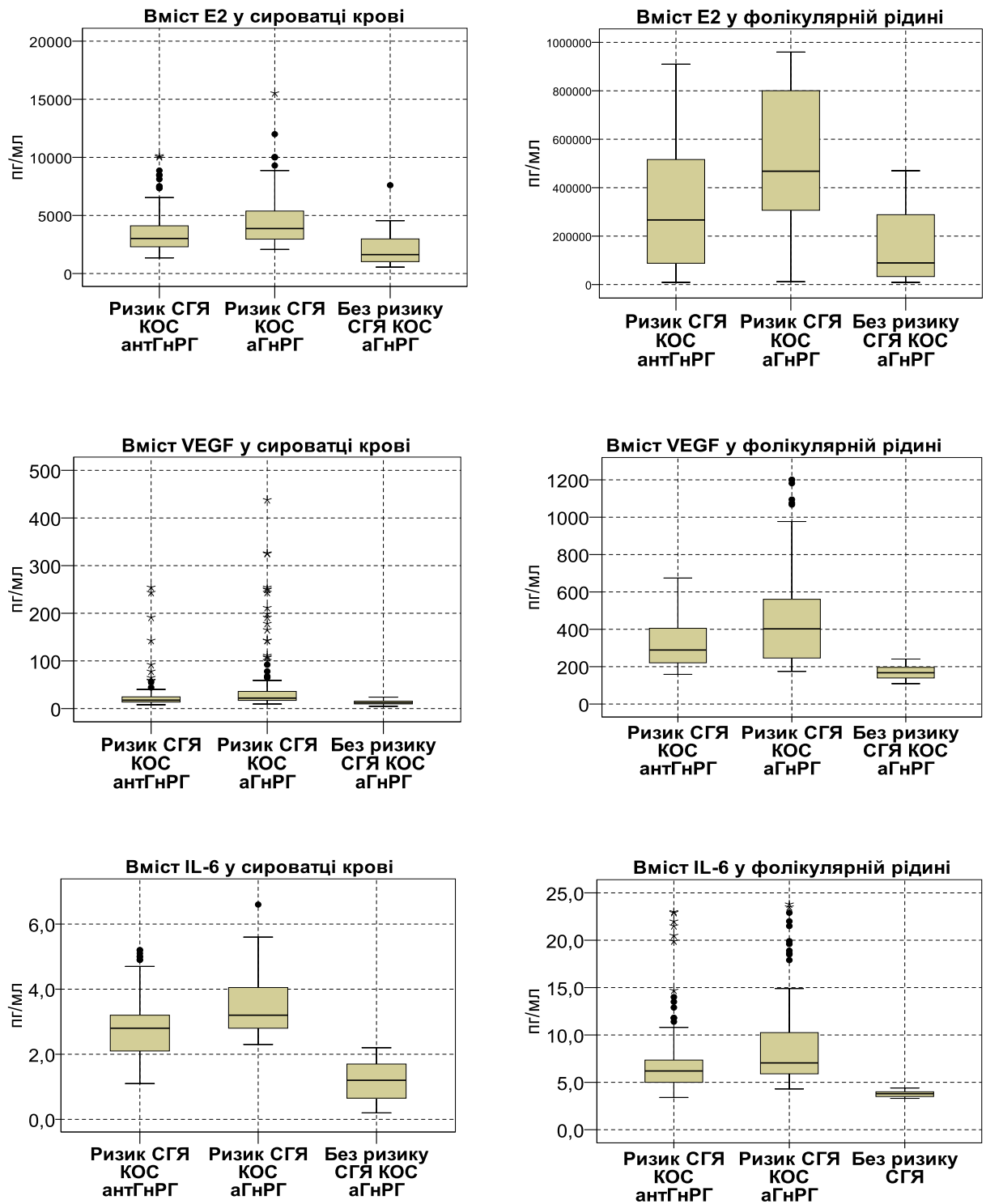


Рис. 4.1. Вміст E<sub>2</sub>, VEGF і IL-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок залежно від схем КОС і ризику розвитку СГЯ.

У групі жінок без ризику СГЯ, КОС хоча й проводилася за довгим протоколом з аГнРГ, концентрація E<sub>2</sub> у сироватці крові була найнижчою (1628

(1022; 3006) пг/мл) і статистично менше, порівняно з групами з ризиком СГЯ ( $P < 0,001$  за обома порівняннями).

Дані вмісту  $E_2$  у фолікулярній рідині мали подібну тенденцію. Отже найвищим він був у жінок з ризиком розвитком СГЯ, яким проводили КОС з аГнРГ, склавши 468000 (302050; 800425) пг/мл, а за використанням КОС з антГнРГ статистично значуще меншим 266750 (88000; 534300) пг/мл ( $P < 0,001$ ). У групі жінок без ризику СГЯ знову показник  $E_2$  був найнижчим, досягаючи 89300 (32800; 288750) пг/мл, що було менше, ніж у групах жінок з ризиком СГЯ ( $P < 0,001$  за обома порівняннями) (див. рис. 4.1).

Визначення вмісту VEGF у сироватці крові також показало, що найвищі значення мали жінки з ризиком виникнення СГЯ та стимуляцією аГнРГ (22,0 (17,2; 36,3) пг/мл), статистично перевищуючи такі у разі КОС з антГнРГ (17,6 (13,5; 24,7) пг/мл,  $P < 0,001$ ). У жінок без ризику СГЯ вміст VEGF у сироватці крові відповідав 12,1 (9,7; 15,5) пг/мл і наново був статистично меншим, ніж у групах без ризику СГЯ, як у разі використанні довгого, так й короткого протоколу КОС ( $P < 0,001$  за обома порівняннями) (див. рис. 4.1).

Значення концентрації VEGF у фолікулярній рідині також продемонстрували, що найвищі показники були у жінок, КОС яким проводили з використанням аГнРГ, і які мали ризик виникнення СГЯ (402,4 (244,4; 562,6) пг/мл), а за застосуванням антГнРГ статистично значуще менше (289,1 (220,3; 407,3) пг/мл,  $P < 0,001$ ). Найменший вміст зареєстровано у групі жінок без ризику СГЯ (167,4 (139,2; 196,3) пг/мл; за порівнянням з групами без ризику СГЯ  $P < 0,001$  в обох випадках) (див. рис. 4.1).

За визначенням рівнів ІЛ-6 у сироватці крові найвищі значення відзначено у групі жінок з ризиком виникнення СГЯ, КОС яким проводили з використанням аГнРГ, вони досягли 3,2 (2,8; 4,1) пг/мл. У разі використання антГнРГ у жінок з ризиком СГЯ, вміст даного показника був статистично значуще меншим (2,8 (2,1; 3,2) пг/мл,  $P < 0,001$ ). У жінок без ризику виникнення СГЯ, як й за попередніми змінними, вміст ІЛ-6, що вивчався, був

істотно нижче, порівняно з групами жінок без ризику СГЯ (1,2 (0,6; 1,7),  $P < 0,001$  з обома групами) (див. рис. 4.1).

Подібна картина візуалізувалася за оцінкою вмісту ІЛ-6 у фолікулярній рідині, тобто найвищим він був у жінок з ризиком розвитку СГЯ і КОС аГнРГ (7,1 (5,9; 10,4) пг/мл), а за використанням короткого протоколу з антГнРГ статистично меншим (6,2 (5,0; 7,4) пг/мл,  $P < 0,001$ ). У групі жінок без ризику СГЯ з КОС аГнРГ значення знову були найменшими (3,8 (3,5; 4,0) пг/мл) і статистично різнилися з групами жінок, які мали ризик виникнення СГЯ ( $P < 0,001$  за обома порівняннями) (див. рис. 4.1).

Під час розрахунку кореляції між змінними відзначено сильну кореляцію змінних між вмістом біохімічних показників у сироватці крові та у фолікулярній рідині, отже за  $E_2$  коефіцієнт склав  $r_s = 0,83$  (95% СІ 0,79–0,86),  $P < 0,001$ ; за VEGF —  $r_s = 0,79$  (95% СІ 0,74–0,83),  $P < 0,001$ ; за ІЛ-6 —  $r_s = 0,86$  (95% СІ 0,82–0,89),  $P < 0,001$  (рис. 4.2).

Висока пряма кореляційна залежність між змінними фолікулярної рідини та сироватки крові за визначеними показниками вказує на прагнення змінних зростати або спадати одночасно, що, за нашою думкою, дає змогу визначати у разі недоступності на практиці визначення усіх лабораторних значень, визначати тільки ті показники, які доступні у конкретній лабораторії, сироватковій чи фолікулярній рідині. Таким чином, за визначеними показниками  $E_2$ , VEGF і ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині відзначено, що вони були статистично вищими у жінок з ризиком розвитку СГЯ, ніж без ризику СГЯ ( $P < 0,001$ ). Водночас у жінок з ризиком виникнення СГЯ у разі КОС з використанням короткого протоколу з антГнРГ вміст  $E_2$ , VEGF і ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині був статистично значуще нижчим, ніж за використанням довгого протоколу із застосуванням аГнРГ.

Головним показником визначення найбезпечнішої схеми КОС є менша частота розвитку СГЯ помірного та важкого ступеня, які у жінок з використанням антГнРГ в схемах КОС виникли у 15,0 і 2,5 %, а у групі із

застосуванням при КОС аГнРГ — у 26,7 і 8,3 % (табл. 4.2). Отже разом помірний та тяжкий ступінь СГЯ, у разі використання антГнРГ зареєстровано статистично значуще рідше, ніж за аГнРГ (17,5 % проти 35,0 %,  $P = 0,002$ ), зниження абсолютного ризику склало 17,5 % (95% СІ 6,6–28,4 %).

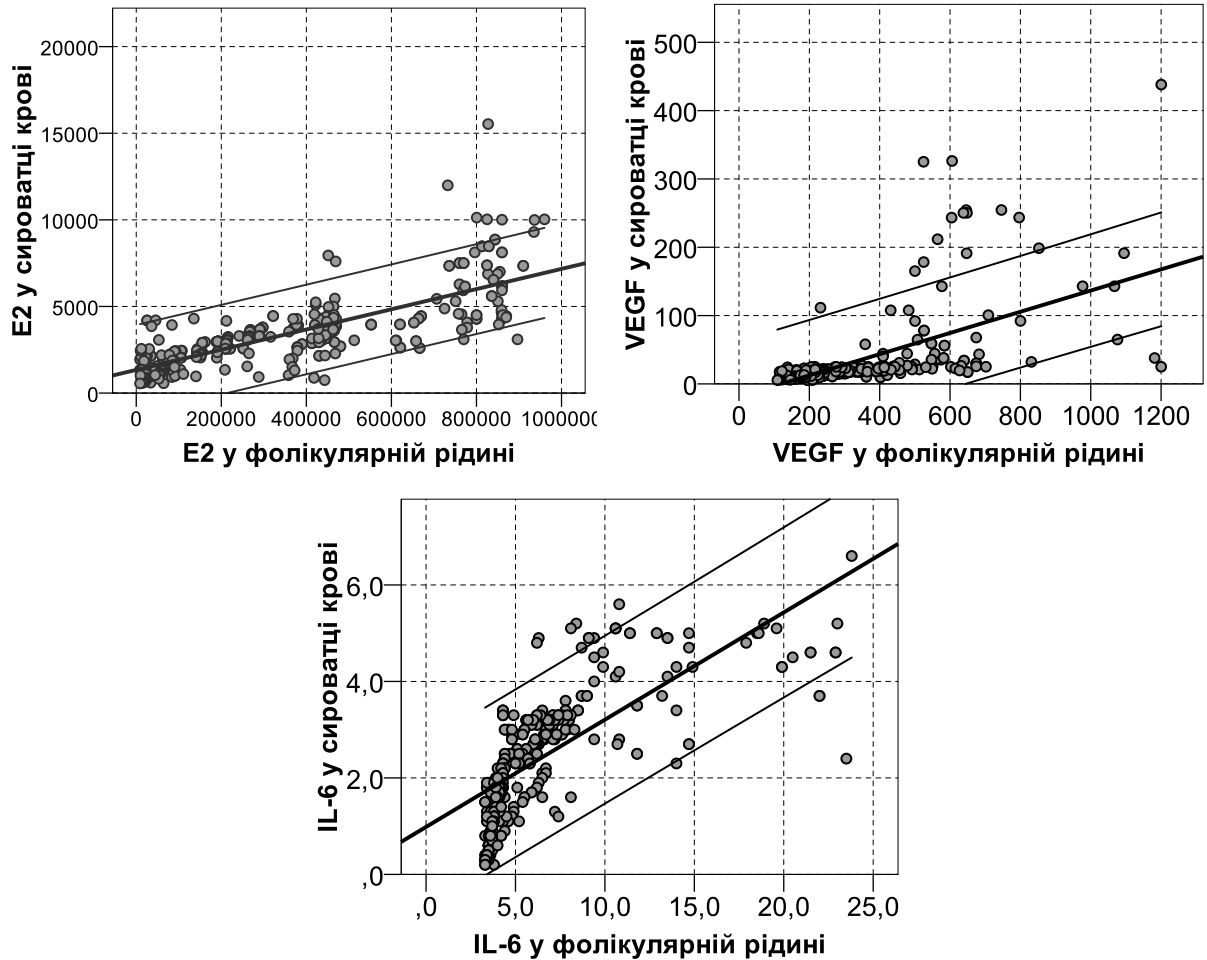


Рис. 4.2. Кореляційні зв'язки між рівнями біохімічних показників у сироватці крові та фолікулярній рідині.

За коефіцієнтом відносного ризику можна стверджувати, що ризик виникнення помірних та тяжких форм СГЯ у жінок, які отримали КОС з антГнРГ, удвічі нижчий, ніж при КОС з аГнРГ. Використання антГнРГ дозволило знизити відносний ризик помірних та тяжких форм СГЯ на 50,0 %, що відповідало клінічно помірному ефекту (25–50 %).

Таблиця 4.2

## Порівняння клінічних результатів КОС з антГнРГ та аГнРГ в циклах ЗІВ

Показник	КОС антГнРГ (n = 120)		КОС аГнРГ (n = 120)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% CI), %	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% CI), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% CI)
	n	%	n	%					
СГЯ помірного та тяжкого ступеня	21	17,5	42	35,0	0,002	0,50 (0,32–0,79)	50,0 (20,9–68,4)	17,5 (6,6–28,4)	5,7 (3,5–15,2)
СГЯ помірного ступеня	18	15,0	32	26,7	0,019	0,56 (0,34–0,95)	43,8 (5,5–66,5)	11,7 (1,5–21,8)	8,6 (4,6–66,8)
СГЯ тяжкого ступеня	3	2,5	10	8,3	0,042	0,30 (0,09–1,06)	70,0 (-6,3–91,5)	5,8 (0,2–11,5)	17,1 (8,7–650,5)
Клінічна вагітність	26	21,7	30	25,0	0,324	0,87 (0,55–1,37)	13,3 (-37,3–45,3)	3,3 (-7,4–14,0)	30,0 (7,1–13,6)
Мимовільний аборт	6	5,0	11	9,2	0,157	0,55 (0,21–1,43)	45,5 (-42,7–79,2)	4,2 (-2,3–10,6)	24,0 (9,4–43,4)
Пологи	20	16,7	19	15,8	0,500	1,05 (0,59–1,87)	-5,3 (-87,0–40,7)	-0,8 (-10,2–8,5)	-120,0 (11,8–9,8)

З клінічної точки зору показник числа хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчить, що при ЗІВ для запобігання одного випадку помірною або тяжкого ступеня СГЯ антГнРГ при КОС необхідно додатково використати у 5,7 (95% СІ 3,5–15,2) пацієнток, що за нашою думкою, є добрим результатом і свідчить про ефективність антГнРГ у жінок з ризиком розвитку СГЯ (див. табл. 4.2).

За частотою клінічної вагітності у жінок з ризиком розвитку СГЯ у разі КОС із застосування антГнРГ порівняно з аГнРГ не було виявлено відмінностей (відповідно 21,7 і 25,0 %,  $P = 0,324$ ). Завершення вагітності у групах також було подібним, отже не відзначено статистично значимої різниці за числом мимовільних абортів, що відбулися до 12 тижнів вагітності, і пологів (див. табл. 4.2).

#### РЕЗЮМЕ

– Відповідно до критеріїв доказової медицини показано, що використання у жінок з ризиком розвитку СГЯ схем КОС із застосування антГнРГ, більш безпечно, ніж із аГнРГ. Використання антГнРГ при КОС, у порівнянні з аГнРГ, дозволяє уникнути випадків помірною та тяжкого ступеня СГЯ у кожній шостій пацієнтки. Про більшу безпечність використання антГнРГ свідчить зниження відносного ризику на 50 %.

– Очевидно, що вибір схеми КОС відіграє одну з визначальних ролей у можливості розвитку СГЯ. Схема КОС з використанням аГнРГ є певним фактором ризику розвитку СГЯ.

#### **4.2. Визначення граничних значень показників оваріального резерву для жінок з ризиком СГЯ**

Визначення граничних значень клініко-лабораторних параметрів, які потенційно можуть впливати на виникнення СГЯ, та оцінка їх діагностичної значущості проведена методом бінарної логістичної регресії серед жінок з ризиком СГЯ. Отже 240 жінок з ризиком розвитку СГЯ поділено на групи

залежно від наявності СГЯ (помірний та тяжкий ступені) та без СГЯ — 63 і 177 осіб відповідно. СГЯ розвився у 21 жінки групи КОС з антГнРГ і у 42 за КОС аГнРГ, відповідно у 99 і 78 жінок такого стану не було. Ці пацієнтки не різнилися за клініко-анамнестичними даними, тому для подальшого порівняння сформовано єдину групу з СГЯ із 63 жінок і порівняли їх параметри з параметрами жінок без ознак СГЯ.

Під час проведеного дослідження методом бінарної логістичної регресії були визначені граничні значення незалежних змінних щодо ймовірності настання СГЯ. Визначали чутливість прогностичного тесту (вірно позитивний результат), тобто доля вірно позитивних прогнозів СГЯ від кількості пацієнток з СГЯ, і специфічність тесту (вірно негативний результат), тобто здатність тесту вірно ідентифікувати жінок, у яких СГЯ не виник із кількості осіб без СГЯ. Також наводили діагностичну ефективність — вірно позитивні та вірно негативні результати, поділені на загальну кількість жінок. Надавали ROC-криві, що є переважним показником точності, площа під ними вказує на точність тесту. Значення, яке діагностували з нульовим ступенем прогнозу, на рисунках зображували діагональною пунктирною лінією. Отже, як чим більше була вигнута ROC-крива, тобто площа під нею, то більш точнішим було прогнозування тесту.

Під час проведеного дослідження визначено, що граничним значенням щодо розвитку СГЯ стало число передовуляторних фолікулів 30 і більше на два яєчника. Далі обчислено характеристики діагностичного тесту. Отже із загальної кількості жінок з СГЯ, що дорівнює 63, тестом були визнані такими 29, тобто чутливість даного тесту склала 46,0 %. Решта 34 були помилково негативними вони були визнані тестом без СГЯ, хоча були з наявністю СГЯ. Із загального числа без СГЯ, рівного 177, тестом були визнані такими 161, тобто специфічність складала 91,0 %, а 16 визнані з СГЯ, хоча вони були без синдрому — помилково позитивні (табл. 4.3). Загалом, вірно розпізнано 190 випадків із 240, що складало 79,2 %.



**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
передовуляторних фолікулів щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (≥ 30 передовуляторних фолікулів)	29	46,0	16	9,0
Без СГЯ (< 30 передовуляторних фолікулів)	34	54,0	161	91,0

За оцінкою кількості ооцитів визначено, що граничним значенням щодо розвитку СГЯ є число ооцитів 19 і більше. Чутливість 87,3 % вказувала, що із 63 осіб з верифікованим діагнозом тест, розпізнав 55 (частота вірно позитивних результатів), інші 8 (12,7 %) були помилково негативними. Специфічність 91,0 % означала, що із 177 жінок, у яких не розвився СГЯ, результат тесту був дійсно негативним для 161 (частота вірно негативних результатів), а інші 16 (9,0 %) були помилково позитивними (табл. 4.4). Діагностична точність склала 95,0 % (228 вірних прогнозів із 240).

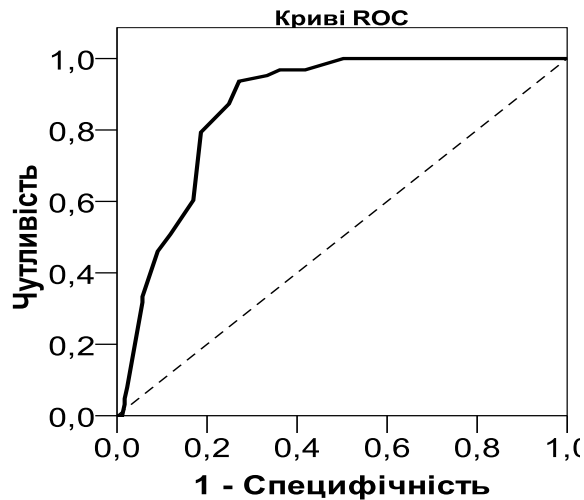
Таблиця 4.4

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
числа отриманих ооцитів щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (≥ 19 ооцитів)	55	87,3	4	2,3
Без СГЯ (< 19 ооцитів)	8	12,7	173	97,7

Високу діагностичну ефективність таких предикторів, як число передовуляторних фолікулів і число ооцитів, відображають й ROC-криві, їх площі відповідно склали 0,87 (95% СІ 0,82–0,91) і 0,97 (0,95–0,99) (рис. 4.3).

### Число передовуляторних фолікулів



### Число ооцитів

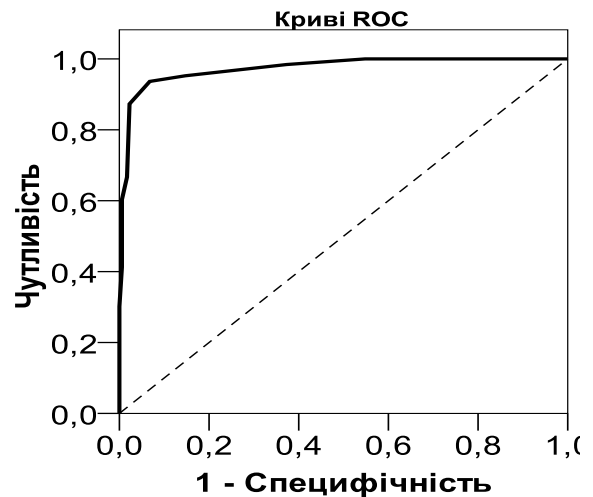


Рис. 4.3. ROC-криві числа передовуляторних фолікулів і числа ооцитів як предикторів розвитку СГЯ.

У ході подальшого дослідження визначалися граничні значення щодо біохімічних показників, які досліджували в день трансвагінальної аспірації фолікулів яєчників. Так, граничним значенням щодо розвитку СГЯ став вміст  $E_2$  у сироватці крові 4 800 пг/мл і вище. Серед 63 жінок, у яких фактично розвився СГЯ, 47 були розцінені як з розвитком СГЯ, а 16 невірно віднесені до групи без СГЯ. Із 177 осіб фактично без СГЯ 171 були вірно віднесені до групи без СГЯ, проте 6 не вірно розцінені як з СГЯ. Отже чутливість тесту склала 74,6 %, специфічність — 96,6 % (табл. 4.5). Разом із 240 пацієток вірними результати були у 218, що склало 90,8 %.

Граничними значеннями щодо розвитку СГЯ був вміст  $E_2$  у фолікулярній рідині 725 000 пг/мл і вище. Такі показники мали 62 із 63 жінок, тобто чутливість тесту склала 98,4 %, а помилково негативний був лише один випадок. Концентрацію  $E_2$  у фолікулярній рідині менше 725 000 пг/мл зареєстровано у 173 жінок серед тих, у кого СГЯ не розвинувся, отже специфічність склала 97,7 % (див. табл. 4.5). Доля вірних результатів дорівнювала 97,9 % (235 із 240).

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
E<sub>2</sub> у сироватці крові щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (E <sub>2</sub> у сироватці крові ≥ 4 800 пг/мл)	47	74,6	6	3,4
Без СГЯ (E <sub>2</sub> у сироватці крові < 4 800 пг/мл)	16	25,4	171	96,6

Граничними значеннями щодо розвитку СГЯ був вміст E<sub>2</sub> у фолікулярній рідині 725 000 пг/мл і вище. Такі показники мали 62 із 63 жінок, тобто чутливість тесту склала 98,4 %, а помилково негативний був лише один випадок. Концентрацію E<sub>2</sub> у фолікулярній рідині менше 725 000 пг/мл зареєстровано у 173 жінок серед тих, у кого СГЯ не розвинувся, отже специфічність склала 97,7 % (табл. 4.6). Доля вірних результатів дорівнювала 97,9 % (235 із 240).

Таблиця 4.6

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
E<sub>2</sub> у фолікулярній рідині щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (E <sub>2</sub> у фолікулярній рідині ≥ 725 000 пг/мл і вище)	62	98,4	4	2,3
Без СГЯ (E <sub>2</sub> у фолікулярній рідині < 725 000 пг/мл)	1	1,6	173	97,7

Наступним проаналізованим показником був VEGF у сироватці крові, граничні значення якого щодо розвитку СГЯ склали 30 пг/мл і вище. СГЯ серед

жінок з дійсним синдромом був вірно розпізнаним у 48 пацієток проте 15 були визнані як без розвитку СГЯ. Серед жінок без розвитку СГЯ тестом були визнані такими 174, а 3 як з розвитком СГЯ. Отже чутливість і специфічність даного предиктору складала 76,2 і 98,3 % відповідно (табл. 4.7). Із 240 жінок вірний результат зареєстровано у 222, тобто діагностична ефективність тесту склала 92,5 %.

Таблиця 4.7

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
VEGF у сироватці крові щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (VEGF у сироватці крові ≥ 30 пг/мл)	48	76,2	3	1,7
Без СГЯ (VEGF у сироватці крові < 30 пг/мл)	15	23,8	174	98,3

Вивчення VEGF у фолікулярній рідині виявило граничне значення щодо розвитку СГЯ 500 пг/мл і вище. Отже такі значення мали 55 жінок, яких розвився СГЯ, і 5 — без синдрому. Вміст VEGF у фолікулярній рідині нижче за 500 пг/мл мали 172 пацієтки без СГЯ та 8, у яких синдром виник. Таким чином, чутливість даного предиктору склала 87,3 %, специфічність — 97,2 % (табл. 4.8). Взагалі вірно були розпізнані 227 випадків із 240, що складало 94,6 %.

Подальшим аналізом визначено, що пацієтки з вмістом ІЛ-6 у сироватці крові 4 пг/мл і вище відносяться до категорії з СГЯ. Серед осіб з фактичним СГЯ 41 була вірно розцінена як з СГЯ, а 2 не вірно віднесені до групи без СГЯ. Із осіб фактично без СГЯ 175 були вірно віднесені до групи без синдрому проте 22 не вірно розцінені з розвитком СГЯ. Так, чутливість тесту склала 65,1 %,

специфічність — 98,9 % (табл. 4.9). Вірно розпізнано 216 випадків із 240, що складало 90,0 %.

Таблиця 4.8

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
VEGF у фолікулярній рідині щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (VEGF у фолікулярній рідині ≥ 500 пг/мл)	55	87,3	5	2,8
Без СГЯ (VEGF у фолікулярній рідині < 500 пг/мл)	8	12,7	172	97,2

Таблиця 4.9

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
ІЛ-6 у сироватці крові щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (ІЛ-6 у сироватці крові ≥ 4 пг/мл)	41	65,1	2	1,1
Без СГЯ (ІЛ-6 у сироватці крові < 4 пг/мл)	22	34,9	175	98,9

Останньою проаналізованою змінною був ІЛ-6 у фолікулярній рідині, порогові значення якого щодо розвитку СГЯ дорівнювали 8,5 пг/мл і вище. Такі значення мали 57 жінок з дійсним СГЯ і 3 без синдрому. Вміст фолікулярного ІЛ-6 нижче за 8,5 пг/мл, що розцінюється як значення, нехарактерні для СГЯ, зареєстровано у 174 без СГЯ й у 6 — з СГЯ. Отже чутливість тесту склала

65,1 %, специфічність — 98,9 % (табл. 4.10). Діагностична ефективність тесту склала 96,3 % ; (231 випадок із 240).

Таблиця 4.10

**Визначення чутливості та специфічності прогностичного значення  
ІЛ-6 у фолікулярній рідині щодо розвитку СГЯ**

Результат тесту	СГЯ (n = 63)		Без СГЯ (n = 177)	
	n	%	n	%
СГЯ (ІЛ-6 у фолікулярній рідині ≥ 8,5 пг/мл і вище)	57	90,5	3	1,7
Без СГЯ (ІЛ-6 у фолікулярній рідині < 8,5 пг/мл)	6	9,5	174	98,3

Побудовані ROC-криві вказували на високу діагностичну ефективність розглядаємих предикторів (рис. 4.4).

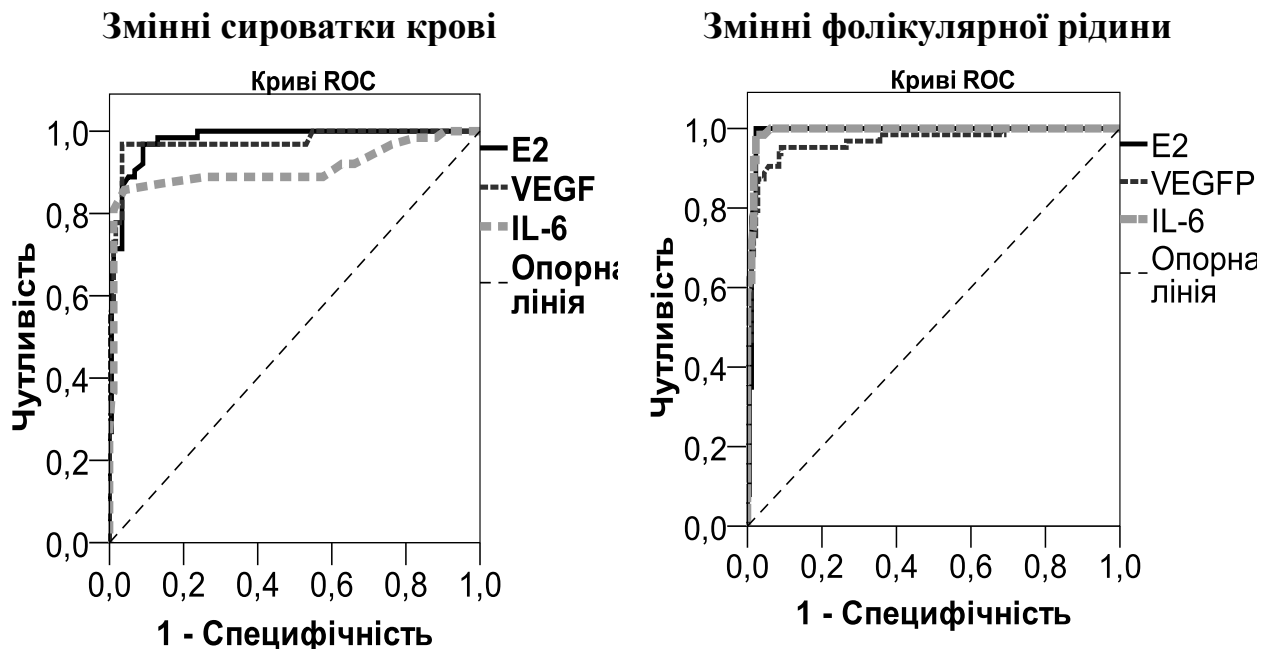


Рис. 4.4. ROC-криві рівня E<sub>2</sub>, VEGF та ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у пацієток з ризиком розвитку СГЯ.

Так площа під ROC-кривою задля вмісту  $E_2$  у сироватці крові склала 0,98 (95% CI 0,96–0,99),  $E_2$  у фолікулярній рідині — 0,99 (95% CI 0,97–1,00), VEGF у сироватці крові — 0,97 (95% CI 0,95–1,00), VEGF у фолікулярній рідині — 0,97 (95% CI 0,94–0,99), IL-6 у сироватці крові — 0,91 (95% CI 0,85–0,97), VEGF у фолікулярній рідині — 0,99 (95% CI 0,98–1,00), тобто усі показники наближалися до 1, навіть 95% CI

#### РЕЗЮМЕ

– На підставі проведеного дослідження вважаємо за доцільне до вторинних факторів ризику у жінок з ризиком розвитку СГЯ відносити число передовуляторних фолікулів  $\geq 30$  на два яєчника, число ооцитів  $\geq 19$ , вміст  $E_2$  у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, VEGF —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, IL-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл відповідно.

#### **4.3. Ефективність ЗІВ у жінок із застосуванням КОС з використанням антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ант ГнРГ) залежно від вмісту сироваткового прогестерону**

Існують повідомлення, що недоліками застосування антГнРГ при КОС під час ЗІВ є значне зниження частоти настання вагітності у разі підвищеного початкового рівня сироваткового П [313–314].

Отже під час проведення ЗІВ із застосуванням КОС з використанням антГнРГ у жінок з базальним вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл зареєстровано тенденцію до збільшення частоти розвитку помірною та тяжкого ступеня СГЯ. Відносне порівняння цих показників показало, що ризик розвитку СГЯ у разі вмісту П  $\geq 1,5$  нг/мл, вдвічі вищий, ніж у жінок з вмістом П  $< 1,5$  нг/мл, але 95% CI відносного ризику містить одиницю, що вказує на відсутність статистичної значимості цього показника (табл. 4.11).

**Результати проведення ЗІВ із застосуванням КОС з використанням  
антГнРГ залежно від базального вмісту сироваткового П**

Показник	П $\geq$ 1,5 нг/мл (n = 60)		П < 1,5 нг/мл (n = 60)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)
	n	%	n	%		
СГЯ помірного та тяжкого ступеня	14	23,3	7	11,7	0,074	2,00 (0,87–4,60)
СГЯ помірного ступеня	12	20,0	6	10,0	0,100	2,00 (0,80–4,98)
СГЯ тяжкого ступеня	2	3,3	1	1,7	0,500	2,00 (0,19–21,47)
Клінічна вагітність	8	13,3	18	30,0	0,022	0,44 (0,21–0,94)
Мимовільний аборт	4	6,7	2	3,3	0,340	2,00 (0,38–10,51)
Пологи	4	6,7	16	26,7	0,003	0,25 (0,09–0,70)

Після ЗІВ із застосуванням антГнРГ за КОС настання клінічної вагітності у жінок з базальним вмістом П < 1,5 нг/мл, зареєстровано статистично значимо частіше, ніж у жінок з вмістом П  $\geq$  1,5 нг/мл (30,0 проти 13,3 %; P = 0,022). Отже ймовірність настання індукованої вагітності у жінок з базальним вмістом П  $\geq$  1,5 нг/мл зменшується (RR 0,44; 95% CI 0,21–0,94), що пов'язано з десинхронізацією розвитку ендометрія та ембріона. Таку ж картину спостерігали й за завершенням вагітності пологами — ймовірність завершення ЗІВ пологами у жінок зі значеннями П  $\geq$  1,5 нг/мл, порівняно з П < 1,5 нг/мл, у чотири рази (RR 0,25; 95% CI 0,09–0,70) (див. табл. 4.11).

Частота мимовільного абортів у жінок з різним початковим вмістом П значимо не різнилася.

Таким чином, у пацієток із застосування антГнРГ за КОС під час ЗІВ з базальним вмістом П  $\geq$  1,5 нг/мл спостерігається зменшення ймовірності випадків настання вагітності та пологів.



Це вказує на необхідність розробки заходів, що будуть враховувати початковий вміст сироваткового П та сприятимуть сприятливому завершенню ЗІВ.

## РЕЗЮМЕ

– У жінок з ризиком розвитку СГЯ, КОС яким проводять антГнРГ, число передовуляторних фолікулів менше, ніж за КОС аГнРГ (20 (18; 24) проти 27 (21; 30),  $P < 0,001$ ), а число ооцитів не відрізняється (16 (14; 18) і 16 (13; 19),  $P = 0,812$ ), зокрема зрілих (12 (10; 14) і 12 (10; 13),  $P = 0,269$ ), і ембріонів (10 (8; 11) і 9 (7; 11),  $P = 0,028$ ), а число ембріонів відмінної та доброї якості є статистично значуще більшим (7 (5; 8) і 6 (4; 7),  $P = 0,005$ ).

– Показники  $E_2$ , VEGF і IL-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок з ризиком розвитку СГЯ статистично вищі ( $P < 0,001$ ), ніж без ризику СГЯ. У жінок з ризиком виникнення СГЯ у разі КОС з використанням антГнРГ їх вміст  $E_2$ , VEGF і IL-6 статистично значуще нижчий ( $P < 0,001$ ), ніж за використанням КОС з аГнРГ.

– Використання у жінок з ризиком розвитку СГЯ схем КОС із застосування антГнРГ, більш безпечно, ніж із аГнРГ, сприяє зниженню відносного ризику на 50,0 % (95% СІ 20,9–68,4), абсолютного ризику — на 17,5 (95% СІ 6,6–28,41).

– Вторинними факторами ризику виникнення СГЯ є число передовуляторних фолікулів  $\geq 30$  на два яєчника, число ооцитів  $\geq 19$ , вміст  $E_2$  у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, VEGF —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, IL-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл відповідно.

– У пацієток із застосування антГнРГ за КОС під час ЗІВ з базальним вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл у порівнянні з вмістом П  $< 1,5$  нг/мл спостерігається зменшення ймовірності випадків настання вагітності (RR 0,44; 95% СІ 0,21–0,94) та пологів (RR 0,25; 95% СІ 0,09–0,70).

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СГЯ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

#### 5.1. Морфологічні зміни в яєчниках мишей залежно від дози гонадотропінів

Для оцінки стану яєчників у разі розвитку СГЯ була створена експериментальна модель такого синдрому з використанням лабораторних самоць гібридних мишей.

Як видно з рис. 5.1, введення ГСЖК і ХГЛ всіх досліджуваних доз вже в першу добу призводило до істотного збільшення яєчників тварин.

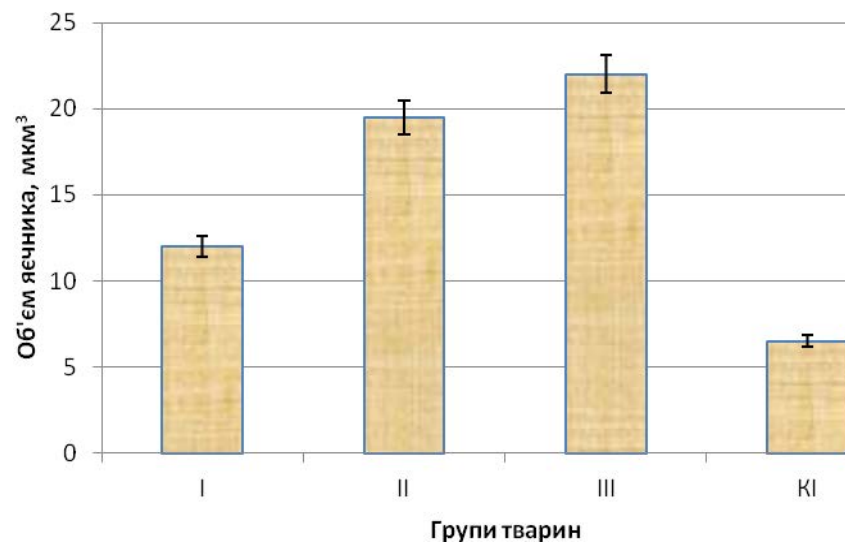


Рис. 5.1. Залежність об'єму яєчників мишей від дози гонадотропіних гормонів через 13 годин після введення ХГЛ.

Яєчники мишей експериментальних груп значуще перевищували за своїми розмірами яєчники мишей контрольної групи ( $P < 0,01$ ) і в групах II і III були значуще більше розмірів яєчників мишей I групи ( $P < 0,01$ ). Відмінності між розмірами яєчників мишей II і III груп також були значимі ( $P < 0,05$ ).

Як видно з рис. 5.2 Б, у тварин I групи спостерігалася поява невеликих геморагічних крововиливів — характерних ознак розвитку СГЯ

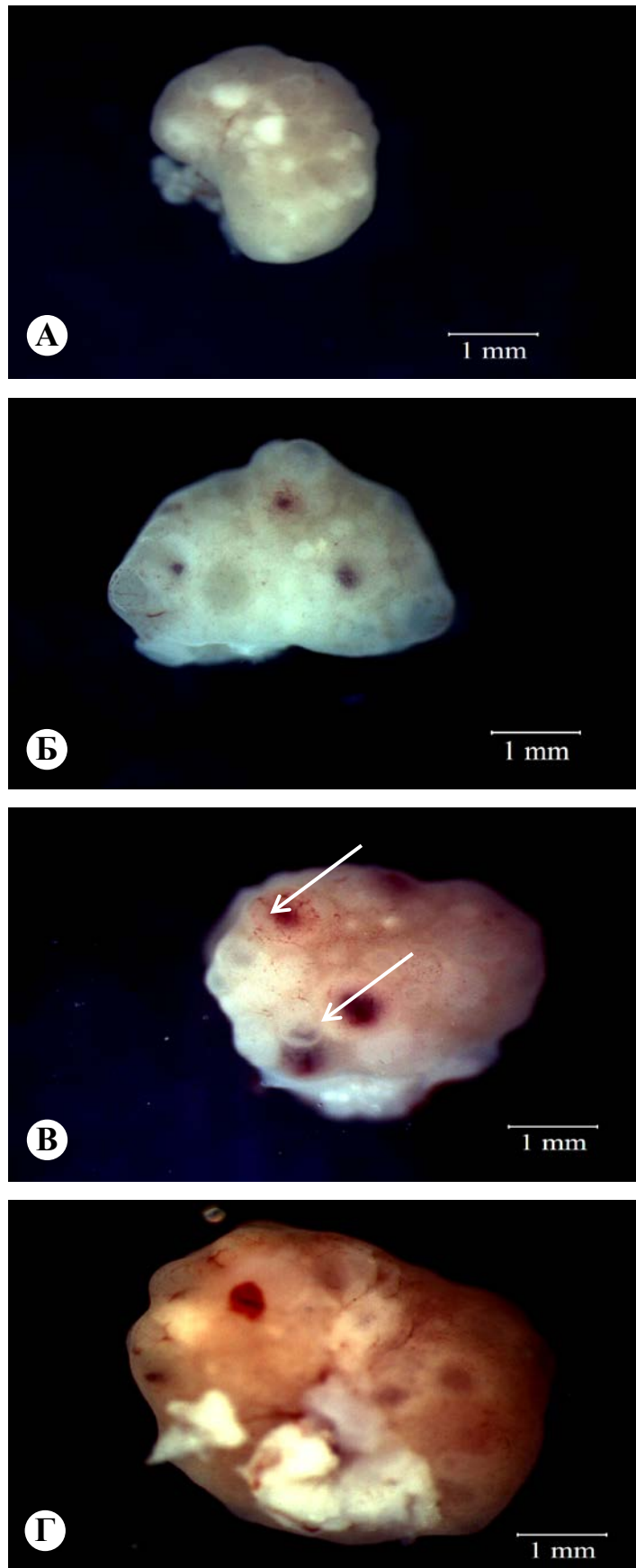


Рис. 5.2. Яєчники мишей після гормональної стимуляції через 13 годин після введення ХГЛ: А — контроль; Б — I група; В — II група; Г — III група. Примітка. Стрілками вказані геморагічні фолікули.

Найбільш виражені ці ознаки були у тварин III експериментальної групи (рис. 5.2 Г), при цьому спостерігається виражена гіперемія та набряк яєчників.

Результати гістологічних досліджень показали, що у контрольних тварин (рис. 5.3 А) поверхня яєчника була покрита одношаровим кубічним епітелієм (шар зародкового епітелію), під яким була видна дуже тонка сполучнотканинна пластинка — білкова оболонка.

В яєчнику добре розрізнялися кіркова та мозкова зони. Мозкова частина яєчника була представлена пухкою сполучною тканиною з великою кількістю кровоносних судин. У корковій зоні знаходилися різні структури: примордіальні фолікули (зародкові яйцеклітини, оточені шаром сплосчених клітин); фолікули, оточені одним шаром гранульозних клітин; фолікули, що розвиваються, з різним ступенем зрілості (з двома і більше шарами гранульозних клітин); фолікули на різних стадіях атрезії; функціонуюче жовте тіло; рубці після інволюції жовтого тіла. Сполучнотканинна основа коркової речовини яєчника була представлена веретеноподібними клітинами, що часто заповнювали міжклітинний простір.

В яєчниках мишей I експериментальної групи спостерігалися дрібні крововиливи в строму їх коркової зони, гіперплазія клітин *theca interna*, а також крововиливи в порожнину фолікулів. Крім того, реєструвалася дегенерація зародкового епітелію та початок кістозного переродження фолікулів, а також набряк мозкової зони (рис. 5.3 Б).

При мікроскопічному дослідженні яєчників мишей III групи через 24 години після введення гонадотропних гормонів виявляли дилатацію і повнокров'я кровоносних судин і множинні порожнини, як в кірковій, так і в мозковій речовині яєчників, що можна розцінити як набряк цих органів. У зрілих фолікулах визначали дегенерацію зародкового епітелію (рис. 5.3 В). Збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових і еластинових волокон свідчила про розростання строми. Виявлялося кістозне переродження фолікулів і жовтого тіла.

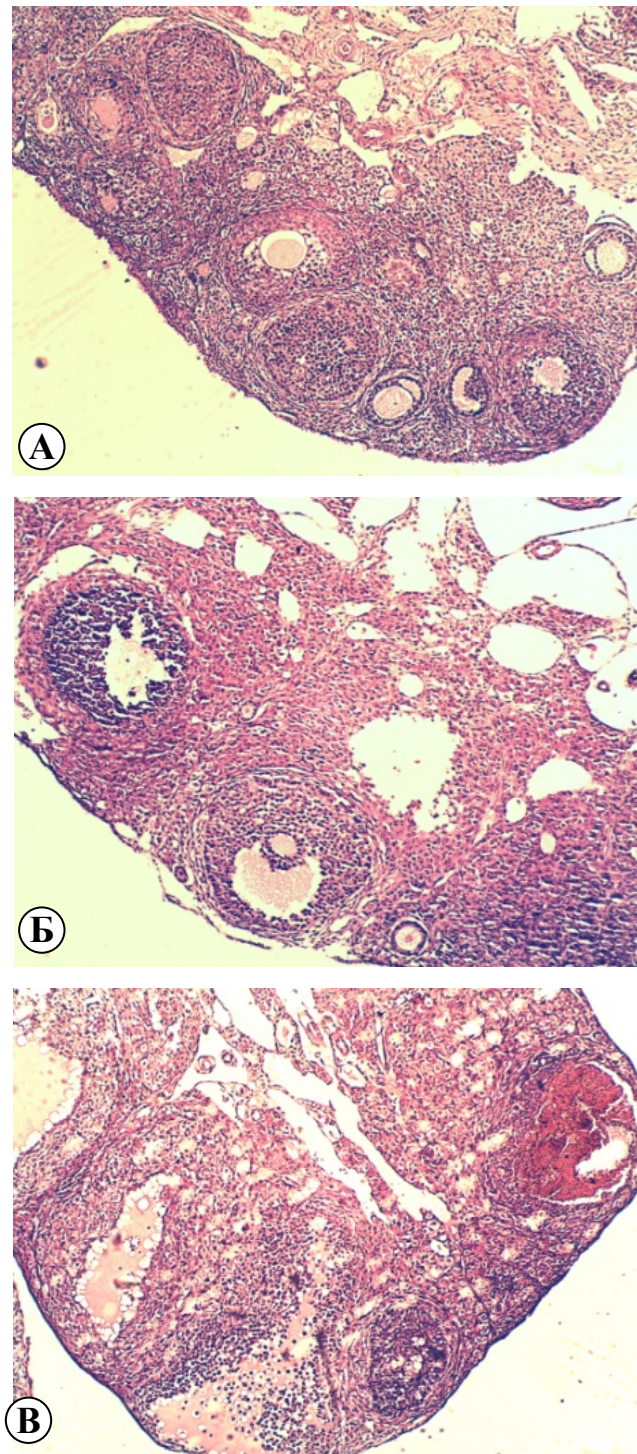


Рис. 5.3. Гістологічні препарати яєчників мишей через 24 години після введення гонадотропних гормонів: А — контроль (спостерігаються генеративні структури на різних стадіях розвитку); Б — I експериментальна група. Відмічається дегенерація зародкового епітелію, кістозне переродження фолікулів, крововилив в їх порожнину; гіперплазія клітин theca interna, набряк мозкової зони; Б — III експериментальна група (реєструється розростання строми, кістозне переродження фолікулів і жовтих тіл; дегенерація зародкового епітелію, набряк коркового і мозкового речовини яєчника). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 200$ , Б —  $\times 200$ .

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що у лабораторних мишей даної лінії введення екзогенних гонадотропних гормонів в досліджуваних дозах вже на першу добу призводить до розвитку основних ознак СГЯ, при цьому, чим вище доза гормонів, тим більш виражені ознаки СГЯ.

Відомо, що СГЯ на тлі вагітності протікає особливо тяжко. У зв'язку з цим представляло інтерес простежити часову динаміку досліджуваних параметрів яєчників мишей на тлі вагітності.

Як видно з рис. 5.4, на третю добу яєчники мишей всіх досліджуваних груп дещо зменшилися в розмірах у порівнянні з першою добою після введення гормонів.

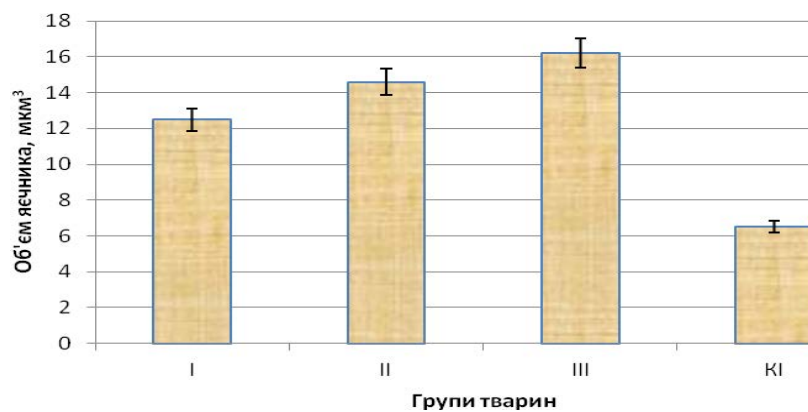


Рис. 5.4. Об'єм яєчників мишей через 72 годин після введення ХГЛ.

Статистично значущі відмінності в розмірах яєчників спостерігалися між експериментальними тваринами та тваринами контрольної групи ( $P < 0,05$ ), але не між самими експериментальними групами. Гіперемія, набряк яєчників і геморагічні фолікули зберігалися через 72 години після введення гормонів і найбільш виражені були в III групі (рис. 5.5).

Мікроскопічна побудова яєчників мишей I групи через 72 години після введення гонадотропних гормонів досягла норми (рис. 5.5 А). Змін структур яєчника мишей, видимих при мікроскопії у вигляді дегенерації зародкового епітелію і розростання строми не було виявлено. Візуально спостерігалася незначно збільшена кількість інтерстиціальної тканини, що свідчила про зміну фону стероїдної активності органу. На зрізах визначалася підвищена кількість



зростаючих і зрілих фолікулів, а також жовтих тіл на різній стадії функціонування. Атретичних фолікулів було візуально менше.

Через 72 години після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей III групи виявлялися переважно жовті тіла на різній стадії функціонування, деякі містили зсідки крові або порожнини, заповнені ексудатом, що свідчило про його кістозне переродження. Набряк паренхіми яєчників був набагато слабкішим, ніж в попередні терміни дослідження. Фібробластів також було менше, тобто розростання строми припинилося (рис. 5.5 Б).

Беручи до уваги морфологічні відмінності в яєчниках між досліджуваними групами тварин і структурні зміни під впливом високих доз гонадотропних гормонів, в наступній серії експериментів ми досліджували вплив досліджуваних доз гормонів на репродуктивні показники мишей даної лінії. Як видно з даних табл. 5.1, підвищення дози введених гормонів призводить до збільшення кількості ооцитів, проте в III групі спостерігався істотний розкид цього показника між окремими тваринами в порівнянні з іншими групами.

Такий феномен виявили й інші дослідники. Звісно, що залежність кількості ооцитів у щурів від дози гонадотропних гормонів має «дзвіноподібну» форму [315]. Кількість зрілих ооцитів на стадії МІІ мейозу з полярним тільцем було порівняно між цими групами і статистично значуще вище в контрольній і I експериментальній групі в порівнянні з іншими ( $P < 0,05$ ).

Між останніми значущих відмінностей за цим показником не спостерігали. За кількістю ооцитів з ознаками дегенерації (лізис, фрагментація) не відзначили статистично значущих відмінностей між контрольною та I групою, а також між II і III експериментальними групами. Кількість ооцитів з морфологічними порушеннями було статистично значуще нижче в I експериментальній групі, ніж в II і III.

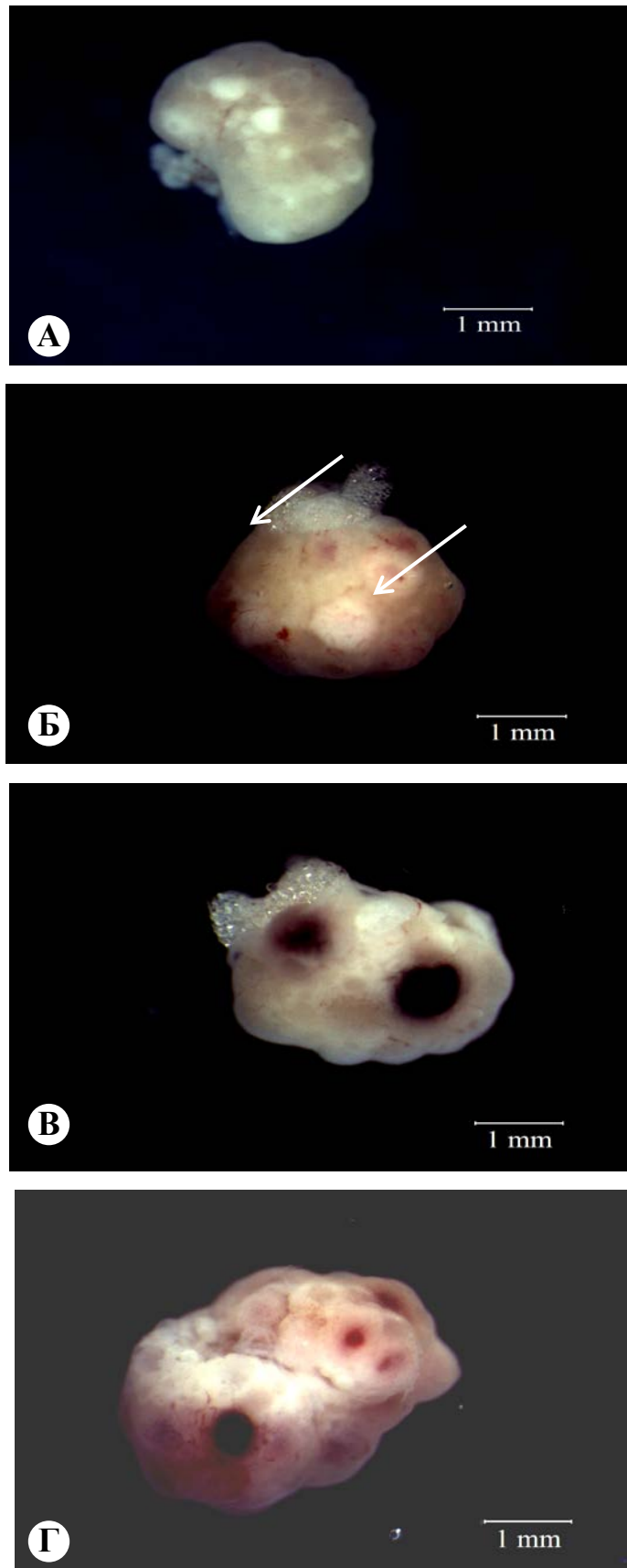


Рис. 5.5. Яєчники мишей після гормональної стимуляції через 72 години після введення ХГЛ: А — контроль; Б — I експериментальна група; В — II експериментальна група; Г — III експериментальна група.

Примітка. Стрілками вказані геморагічні фолікули.



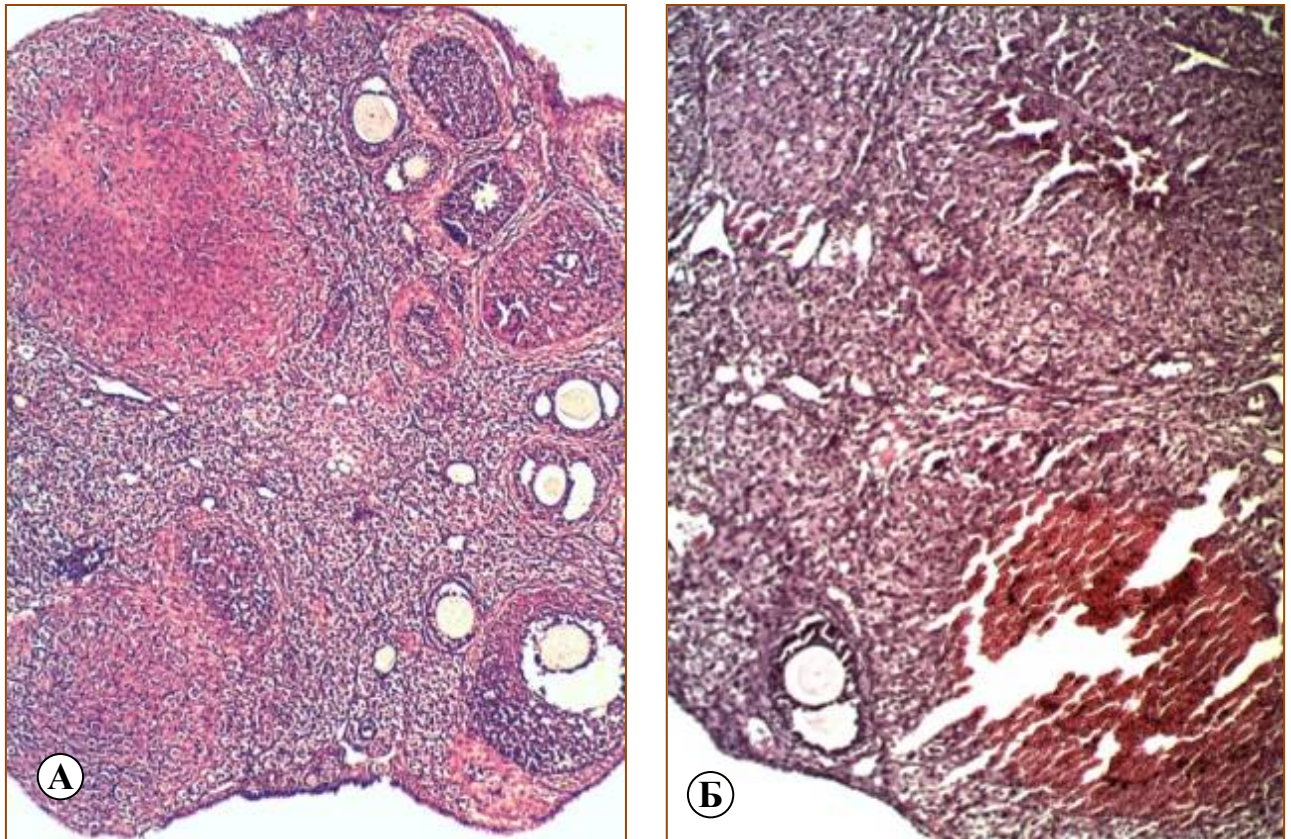


Рис. 5.6. Гістологічні препарати яєчників мишей через 72 годин після введення гонадотропних гормонів: А — в яєчнику миші І групи генеративні структури на різних стадіях розвитку, збільшена кількість інтерстиціальної тканини; Б — в яєчнику миші ІІІ групи зсідок крові в жовтому тілі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

Таблиця 5.1

**Вплив дози гонадотропних гормонів на рівень виходу і морфологічні показники ооцитів миші через 13 годин після введення ХГЛ**

Група	Кількість тварин	Кількість ооцитів МІІ			
		загальна, n	на 1 тварину, n	з полярним тілом	дегенеративні
Контроль	6	39	$6,3 \pm 1,0^a$	32 (82,0 %) <sup>e</sup>	4 (10,2 %) <sup>i</sup>
І	8	163	$18,4 \pm 8,2^b$	128 (78,5 %) <sup>f</sup>	24 (14,7 %) <sup>j</sup>
ІІ	6	174	$29,0 \pm 9,2^c$	68 (39,1 %) <sup>g</sup>	38 (21,8 %) <sup>k</sup>
ІІІ	8	176	$22,0 \pm 11,5^d$	62 (35,2 %) <sup>h</sup>	43 (21,6 %) <sup>l</sup>

Примітка. a:b —  $P < 0,05$ ; a:c —  $P < 0,05$ ; b:c —  $P < 0,05$ ; c:d —  $P > 0,05$ ; e:f —  $P > 0,05$ ; e:g —  $P < 0,05$ ; g:h —  $P > 0,05$ ; i:j, k:l —  $P < 0,05$ .

Як видно з даних табл. 5.2, кількість двоклітинних ембріонів, отриманих від однієї самки, було статистично значуще вище в експериментальних групах у порівнянні з контрольною ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 5.2

**Вплив дози гонадотропних гормонів на рівень виходу і морфологічні показники двоклітинного ембріонів миші через 48 годин після введення ХГЛ**

Група	Кількість тварин	Кількість ембріонів			
		загальна	на 1 мишу	нормальної морфології	анормальної морфології
Контроль	8	52	$6,5 \pm 1,3^a$	48 (92,3 %) <sup>e</sup>	4 (7,6 %) <sup>i</sup>
I	6	117	$20,4 \pm 4,4^b$	95 (81,25 %) <sup>f</sup>	22 (18,8 %) <sup>j</sup>
II	6	146	$26,0 \pm 5,9^c$	105 (71,9 %) <sup>g</sup>	41 (28,1 %) <sup>k</sup>
III	8	167	$20,8 \pm 3,8^d$	121 (73,0 %) <sup>h</sup>	46 (27,5 %) <sup>l</sup>

Примітка. a:b —  $P < 0,001$ ; a:c —  $P < 0,001$ ; b:c —  $P > 0,05$ ; e:f —  $P < 0,05$ ; g:h —  $P > 0,05$ ; i:j —  $P < 0,05$ ; j:k,l —  $P < 0,05$ .

Однак статистично значущих розходжень між показниками II і III груп не спостерігали. Відсоток ембріонів нормальної морфології ( $P < 0,05$ ) був статистично значуще вище в контролі в порівнянні з експериментальними групами. Між експериментальними групами статистично значущі відмінності за цим параметром спостерігалися між I групою і іншими, а групи II і III не мали значущих відмінностей. Серед експериментальних груп кількість ембріонів з ознаками фрагментації в II і III групах була статистично значуще вище в порівнянні з групою I ( $P < 0,05$ ).

### РЕЗЮМЕ

– Отримані результати свідчать про приховані функціональні порушення ооцитів при експериментальному моделюванні СГЯ, що виражаються в появі ембріонів з морфологічними порушеннями апоптотичного типу й

підтверджують гіпотезу про дозозалежний вплив гонадотропних препаратів на якість гамет і ембріонів.

## 5.2. Експериментальне обґрунтування застосування синтетичного аналогу вазопресину щодо профілактики розвитку ускладнень КОС

На наступному етапі експериментального дослідження тваринам групи ТІ внутрішньочеревинно вводили 20 МО ГСЖК і через 48 годин — 20 МО ХГЛ незалежно від стадії естрального циклу тварин (рис. 5.7). Тваринам групи ТІІ відразу після введення ХГЛ і через 3 години внутрішньочеревинно вводили САВ (рис. 5.8).

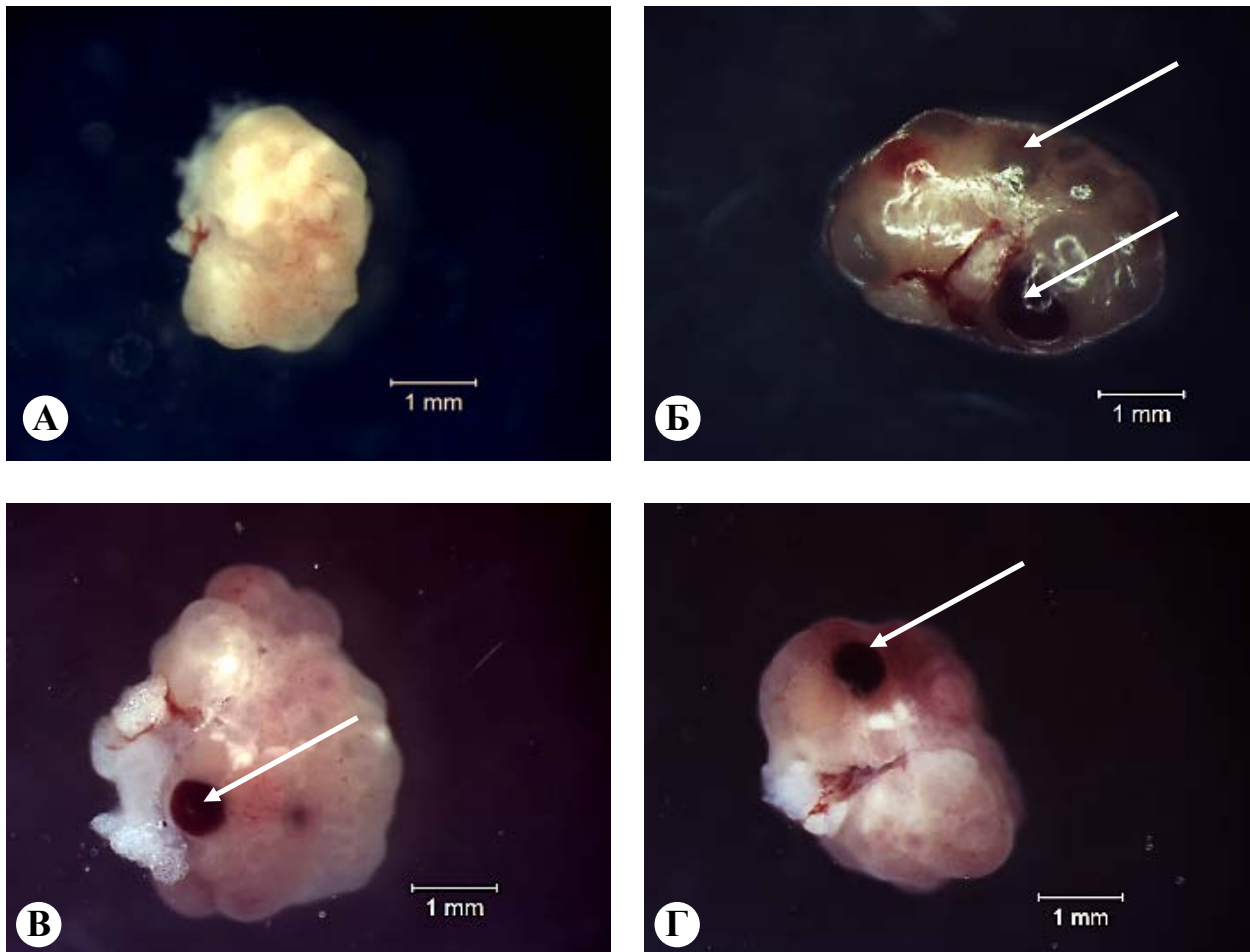


Рис. 5.7. Яєчники мишей після гормональної стимуляції в різні терміни спостереження: А — контроль; Б — група ТІА; В — група ТІБ; Г — група ТІВ. Примітка. Стрілками вказані геморагічні фолікули.

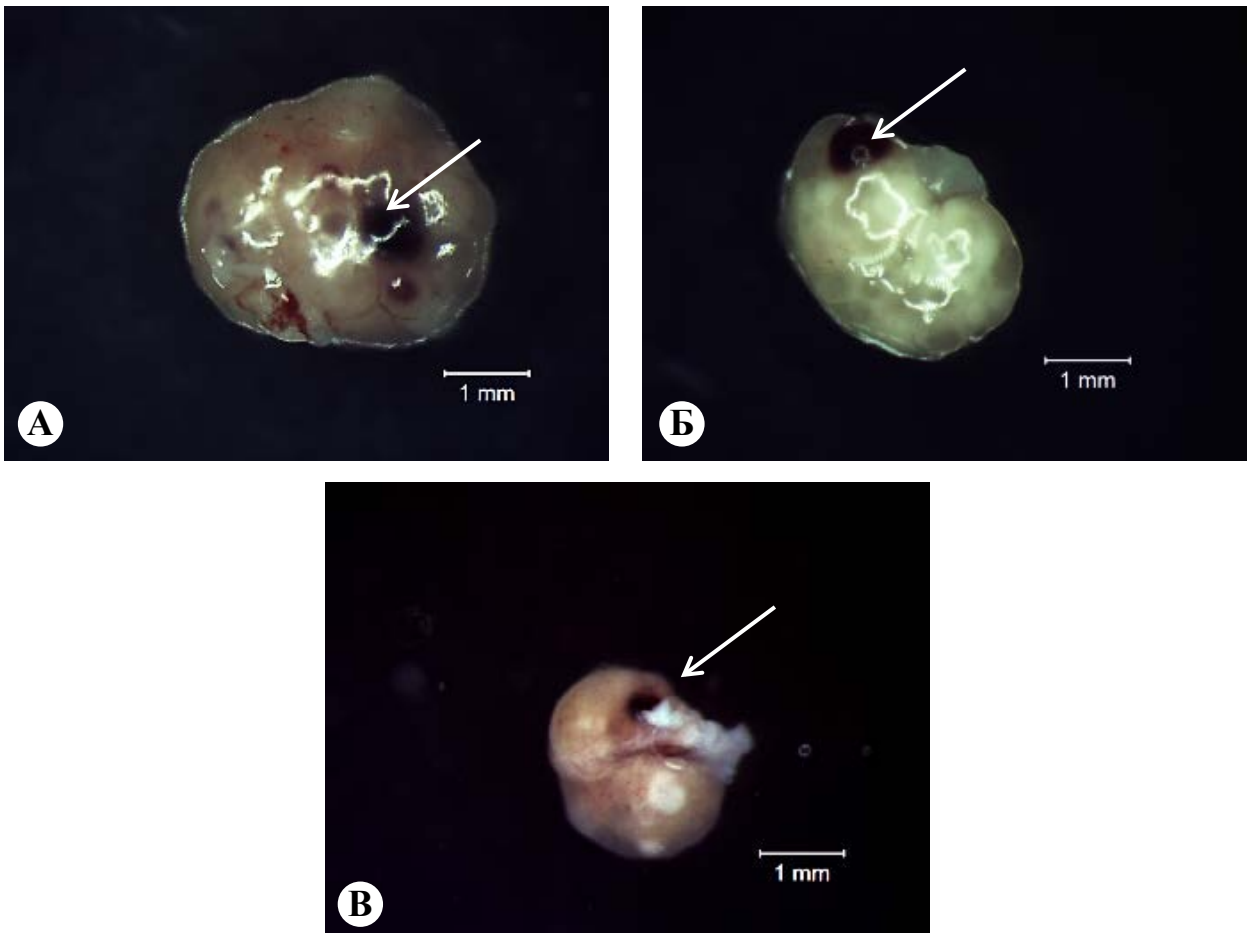


Рис. 5.8. Яєчники мишей після гормональної стимуляції тварин і введення САВ: А — експериментальна група Т1А; Б — експериментальна група Т1Б; В — експериментальна група Т1В.

Примітка. Стрілками вказані геморагічні фолікули.

Оцінювали динаміку морфофункціональних особливостей яєчників і внутрішніх органів мишей груп ЕІ і КІ через 24 (групи Т1А і Т1А, К1А), 72 (групи Т1Б, Т1Б, К1Б) і 144 (групи Т1В, Т1В, К1В) години після введення ХГЛ.

Як видно з представлених даних яєчники мишей Т1А, Т1Б і Т1В експериментальної групи значно перевищували за розмірами яєчники мишей контрольної групи. Гіперемія, набряклість і наявність геморагічних фолікулів свідчили про розвиток у тварин експериментальних груп основних ознак СГЯ. У Т1 експериментальній групі тварин після ведення САВ вже на першу добу після введення ХГЛ помітно знижувалася гіперемія яєчників (рис. 5.8), хоча геморагічні фолікули зберігалися.

Введення ГСЖК і ХГЛ в зазначених дозах вже на першу добу призвело до істотного збільшення яєчників тварин (рис. 5.9). Розміри яєчників мишей експериментальних груп ТІА на першу і ТІБ на третю добу спостереження статистично значуще не відрізнялися між собою, але значуще перевищували розміри яєчники мишей контрольної групи ( $P < 0,01$ ). На шосту добу спостереження розміри яєчників тварин ТІВ експериментальної групи суттєво зменшувалися і, практично, не відрізнялися від розмірів яєчників тварин контрольної групи. При цьому спостерігалися статистично значущі відмінності за цим показником між експериментальними групами ( $P < 0,01$ ).

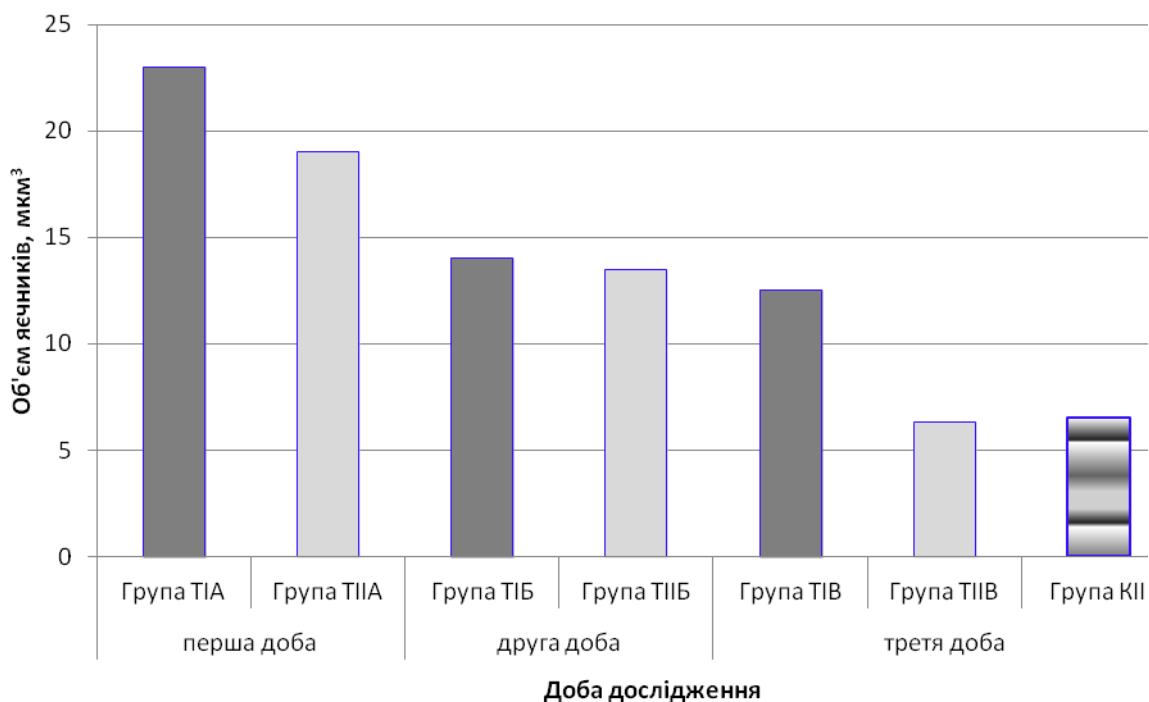


Рис. 5.9. Залежність об'єму яєчників мишей від часу після введення ХГЛ та САВ.

Стимуляція яєчників тварин ГСЖК і ХГЛ в зазначених дозах призвела до розвитку у експериментальних тварин усіх ознак СГЯ: набряку яєчників і збільшення їх розмірів, гіперемії, появи геморагічних фолікулів. Всі ознаки СГЯ зберігалися протягом усього часу спостереження як в ТІ, так і в ТІІ експериментальній групі тварин, хоча спостерігалася деяка тенденція до зменшення розмірів. Введення САВ дозволило прискорити цей процес і,



мабуть, запобігти віддалених наслідків розвитку даного синдрому, про що свідчить практично повне відновлення розмірів яєчників тварин ТП експериментальної групи на шосту добу спостереження.

При мікроскопічному дослідженні в яєчниках мишей групи зустрічалися усі типові генеративні елементи яєчника на різних стадіях розвитку. Співвідношення генеративних елементів відповідало фізіологічній нормі. У паренхімі яєчників зустрічалися ніжні колагенові волокна, забарвлені пікрофуксином при фарбуванні препаратів за методом ван Гізона. Зростання та дозрівання фолікулів в яєчниках тварин даної групи були виявлені в достатній мірі й так само відповідали фізіологічній нормі.

Під час гістологічного дослідження препаратів яєчника мишей з експериментальною моделлю СГЯ (ТІА експериментальна група) на першу добу після введення ХГЛ виявлялися дилатація та повнокров'я кровоносних судин і множинні порожнини, як в кірковій, так і в мозковій речовині яєчників, що розцінювалося як їх набряк.

У зрілих фолікулах визначалася дегенерація зародкового епітелію. Збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових і еластинових волокон свідчила про розростання строми. Виявлявся початок кістозного переродження фолікулів і жовтих тіл (рис. 5.10 А). У паренхімі яєчників мишей ТІА експериментальної групи дилатація та повнокров'я кровоносних судин не виявлялися. Порожнини в кірковій і в мозковій речовині яєчників значно менше, що свідчило про зменшення набряку. Дегенерація зародкового епітелію в зрілих фолікулах проявлялася в значно меншому ступені. Кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових волокон не вказувала на розростання строми (рис. 5.10 Б).

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей ТІБ експериментальної групи, як в кірковій, так і в мозковій речовині виявляється набряк і повнокров'я ділатованих кровоносних судин.

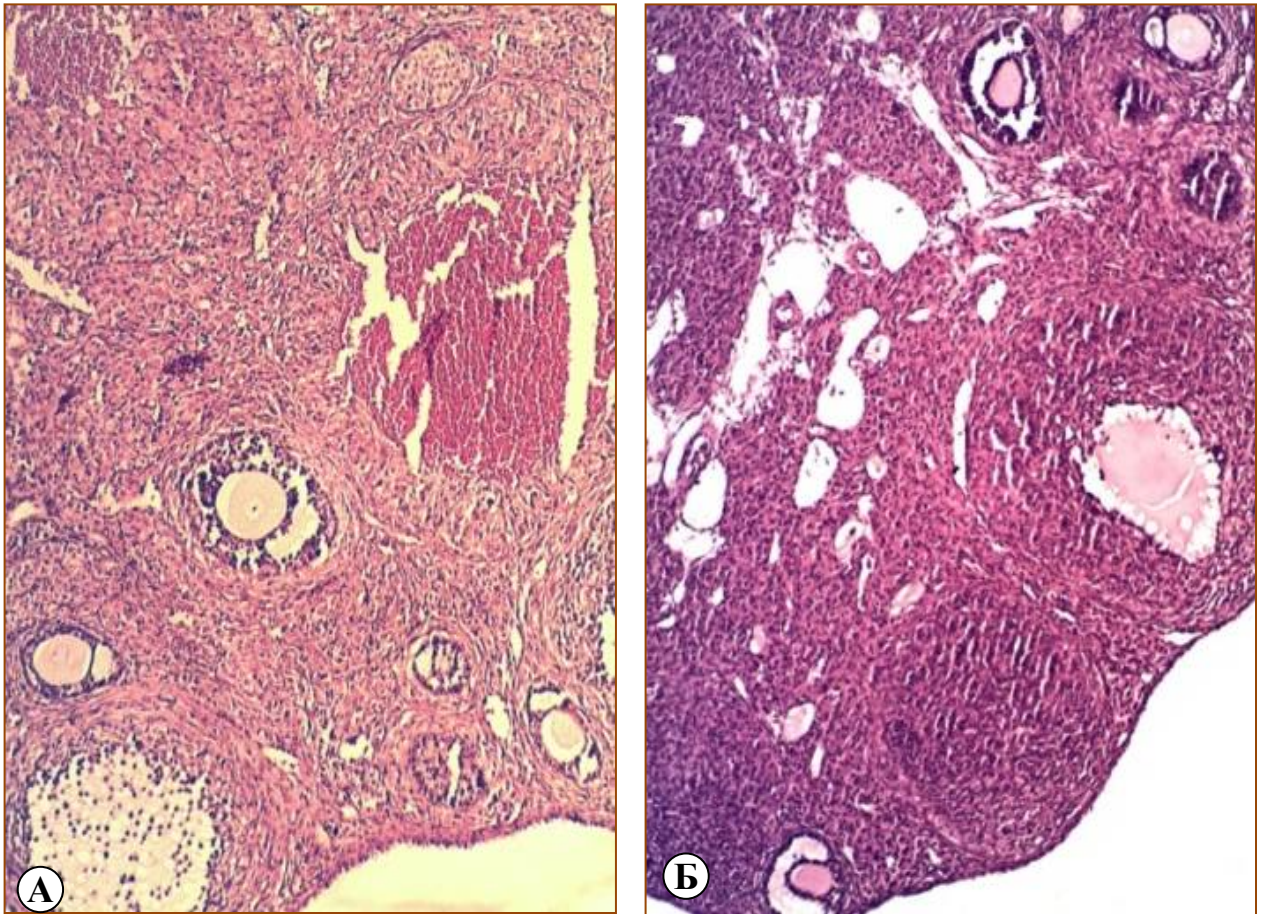


Рис. 5.10. Гістологічні препарати яєчників мишей на першу добу після введення гонадотропних гормонів: А — ТІА експериментальна група; Б — ТІБ експериментальна група. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

У паренхімі яєчників виявлялися переважно жовті тіла на різній стадії функціонування, багато з них містили згустки крові або порожнини, заповнені ексудатом, що свідчило про їх кістозне переродження. набряк паренхіми яєчника був виражений сильніше, ніж в попередній термін дослідження. У атретичних фолікулах і жовтих тілах часто визначалися зсідки крові. Спостерігалися дегенерація зародкового епітелію і гіпертрофія інтерстиціальних клітин (рис. 5.11 А).

При мікроскопічному дослідженні на третю добу в паренхімі яєчників мишей ТІБ групи виявлялося значне зменшення набряку в порівнянні з яєчниками мишей групи ТІА в цей же термін спостереження. Збільшувалася кількість примордіальних фолікулів, зростаючих фолікулів і жовтих тіл, що



значно перевищувало ці показники у тварин ТІВ групи. Дилатація кровоносних судин не спостерігалася, їх просвіт був вільний від формених елементів крові. Дегенерація зародкового епітелію та гіпертрофія інтерстиціальних клітин не виявлялися (рис. 5.11 Б).

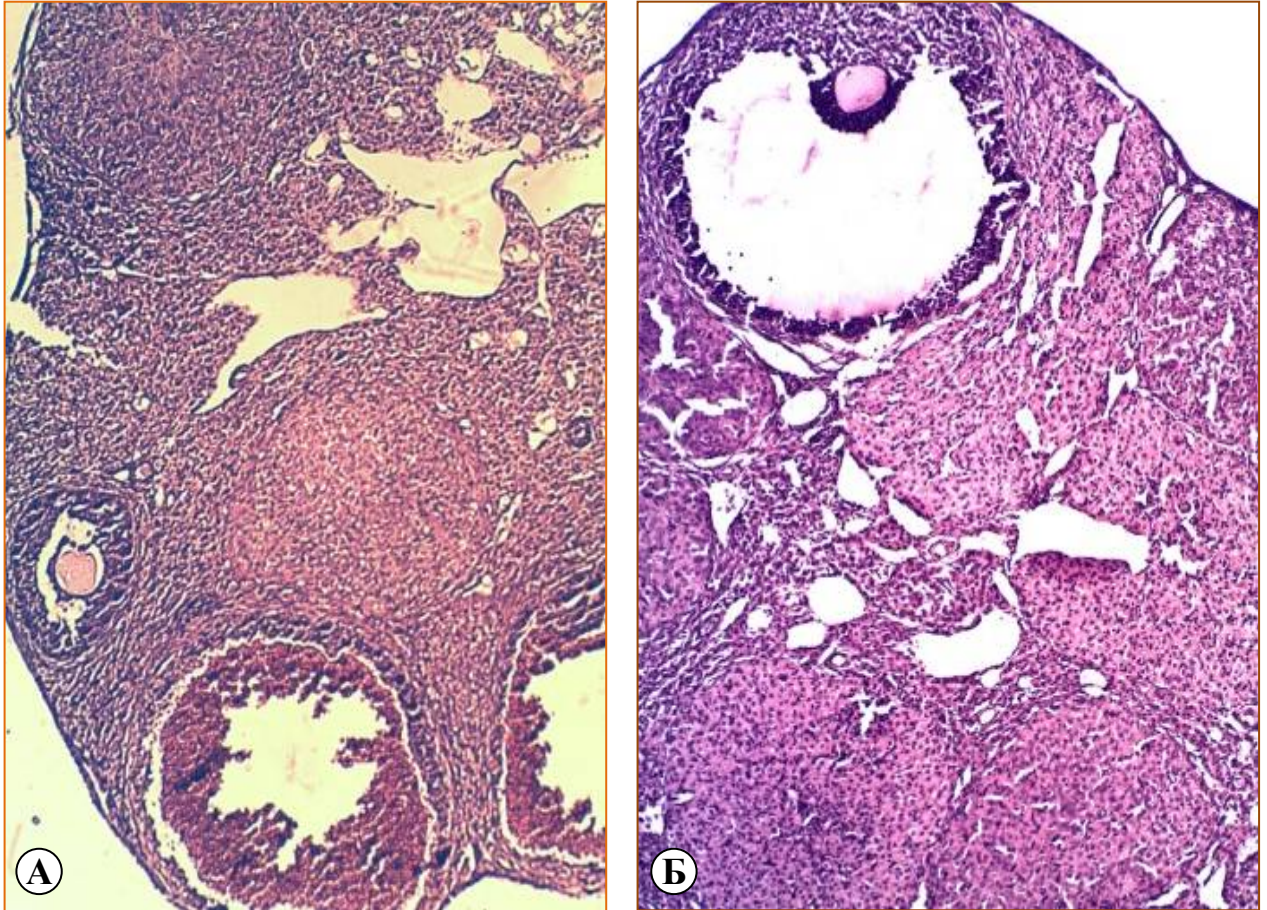


Рис. 5.11. Гістологічні препарати яєчників мишей на третю добу після введення гонадотропних гормонів: А — ТІВ експериментальна група; Б — ТІВ експериментальна група. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

Мікроскопічно на шосту добу після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей ТІВ групи спостерігалася зменшення кількості фолікулів на всіх стадіях розвитку при істотному збільшенні кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів, що свідчило про «старіння» і виснаження яєчників як віддаленого наслідку гормональної стимуляції високими дозами гонадотропних гормонів. Дозріваючі фолікули визначалися в поодиноких випадках. Зустрічалися дрібні кисти з дегенерованих фолікулів.



У паренхімі яєчників мишей ТІВ групи визначалася нормальна кількість генеративних елементів, що являли собою примордіальні, зростаючі, зрілі та атретичні фолікули, а також жовті тіла, що знаходилися в фізіологічному співвідношенні.

#### РЕЗЮМЕ

– Синтетичний аналог гормону задньої долі гіпофіза вазопресину, введений мишам з експериментальною моделлю СГЯ, нормалізував стан паренхіми яєчників, очевидно, за рахунок гемодинамічного ефекту та дії на гладкі м'язи, тобто судинозвужувального ефекту, що дозволило уникнути наслідків травмуючої дії набряку тканини. Нормалізація будови паренхіми яєчників виражалася в її здатності зберігати паренхіматозно-стромальні співвідношення і генеративні елементи, такі як примордіальні, зростаючі, зрілі, атретичні фолікули і жовті тіла на різній стадії функціонування, відповідні фізіологічній нормі.

### **5.3. Особливості морфофункціонального стану внутрішніх органів при СГЯ**

Поміпна і тяжка форми СГЯ супроводжуються добре відомими поліорганными порушеннями, такими як асцит; збільшення внутрішньочеревного тиску; дихальні розлади (задишка, нижньодольова пневмонія, односторонній або двобічний гідроторакс); зниження ниркової перфузії, що наводять до олігурії внаслідок гіповолемії; дисфункція печінки, яка проявляється підвищенням рівня білірубину та трансаміназ на тлі гіпопротеїнемії; тромбоемболічні ускладнення внаслідок гемоконцентрації; серцеві порушення; набряк мозку і кишківника.

Оскільки дослідження морфології внутрішніх органів у людини при СГЯ утруднено, а часом і неможливо через морально-етичні і методичні проблеми, актуальним є створення експериментальної моделі СГЯ з використанням лабораторних тварин.

Під час гістологічного дослідження м'язів передньої черевної стінки мишей експериментальної групи ІІГ (15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявлявся пласт м'язових волокон з поперечною смугастістю, розділених пухкою сполучною тканиною. Поперечна смугастість м'язових волокон була виражена помірно, місцями дуже слабо. Цитоплазма клітин нерівномірно забарвлена еозином — переважали зони помірної еозинофілії (рис. 5.12 А).

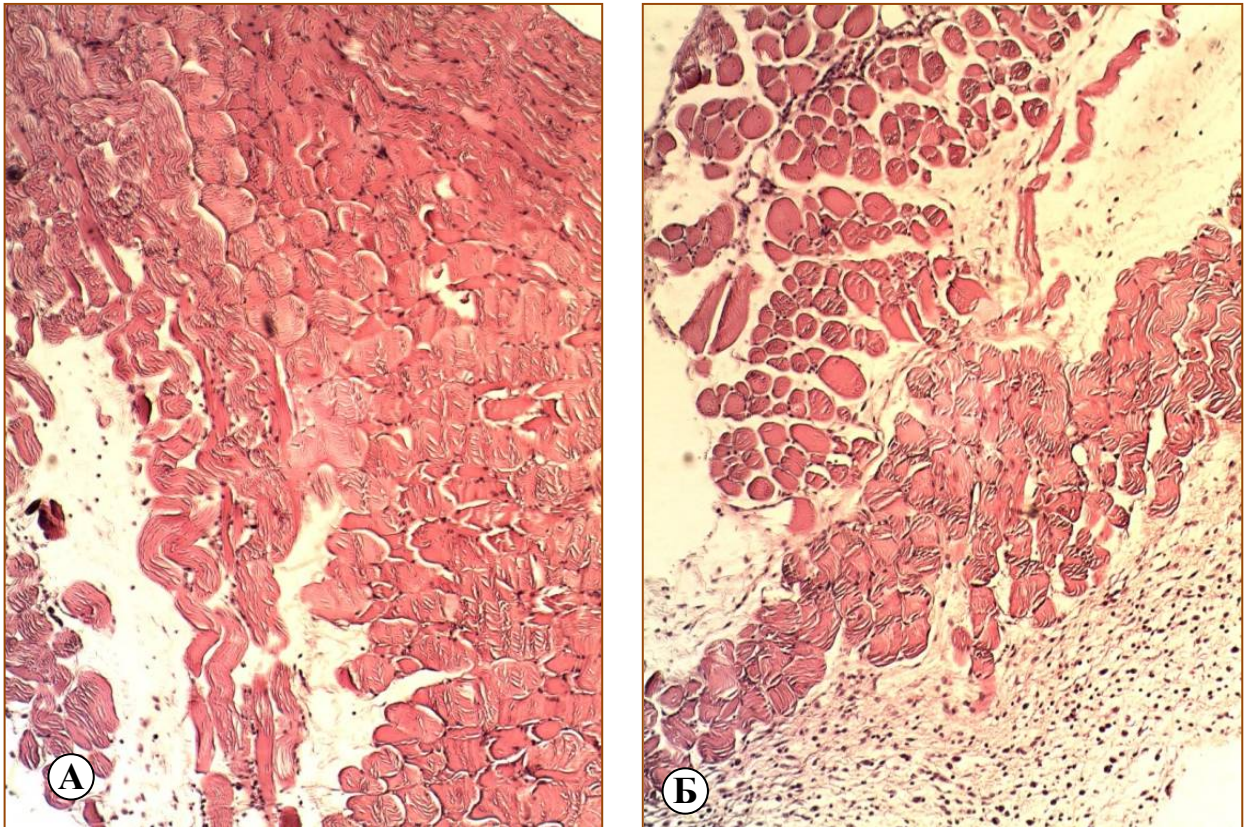


Рис. 5.12. А — М'язи передньої черевної стінки миші групи ІІ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Поперечна смугастість м'язових волокон виражена помірно, місцями дуже слабо, цитоплазма клітин м'язових волокон нерівномірно забарвлена еозином, між ними видно прошарки пухкої сполучної тканини. Б — М'язи передньої черевної стінки миші групи ІІБ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Поперечний зріз. Стоншений шар поперечносмугастих м'язових волокон різного діаметру, м'язові волокна вдаються в підшкірну клітковину, між ними видно прошарки пухкої сполучної тканини. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

Мікроскопічно в передній черевній стінці мишей групи ІІБ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на третю добу після введення гонадотропних гормонів



виявлявся нерівномірної товщини м'язовий шар, який складався з поперечно-смугастих м'язових волокон (рис. 5.12 Б), що прилягають до підшкірної клітковині. Діаметр м'язових волокон був різним. Між м'язовими волокнами визначалася пухка сполучна тканина з великою кількістю кровоносних судин і капілярів. М'язові волокна йшли в різних напрямках, створювали щось схоже на мережу.

Під час гістологічного дослідження *легенів* контрольних мишей в їх паренхімі виявлялося будова, відповідна морфологічній нормі (рис. 5.13 А).

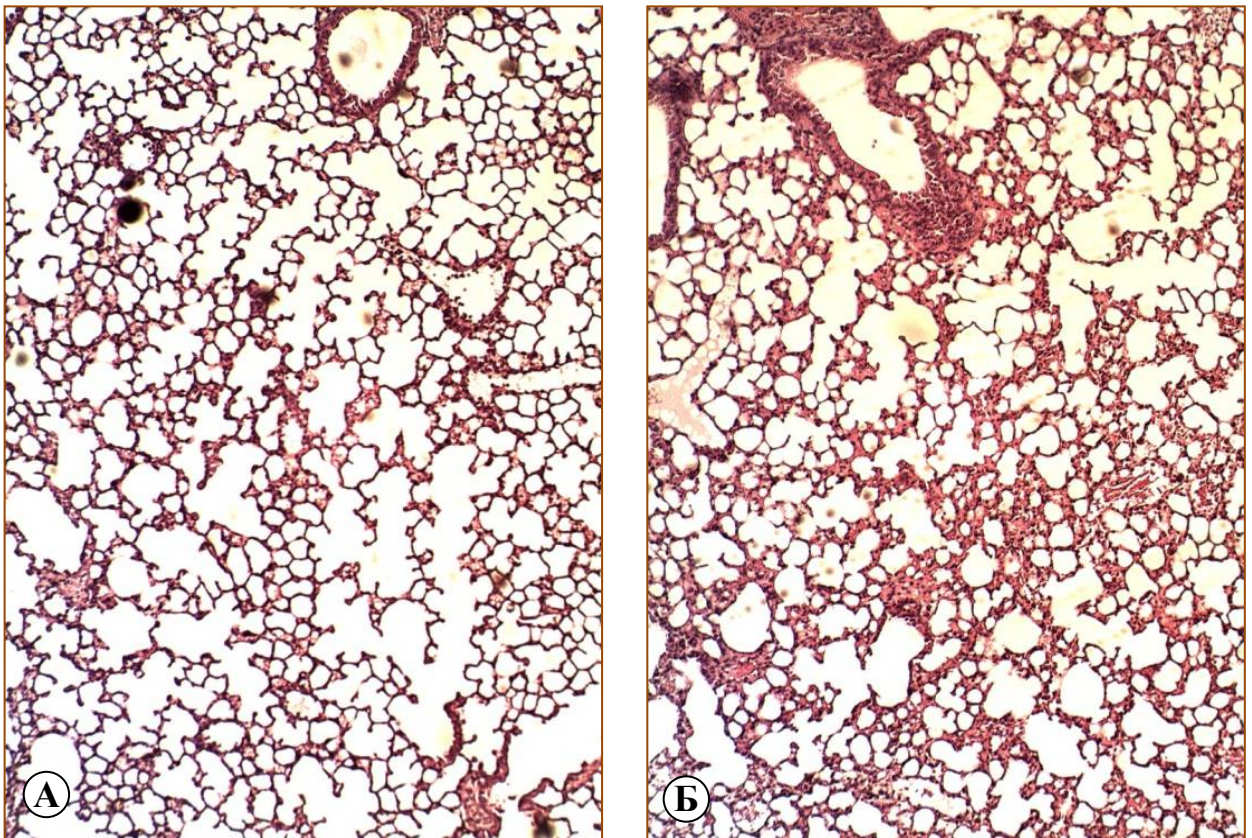


Рис. 5.13. А — Паренхіма легенів інтактних мишей. Малі бронхи з бронхіальними артеріями, ацинуси з альвеолярними бронхіолами. Б — Паренхіма легенів мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Невеликі ділянки опечініння з помірною моноцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією. Еритроцити в альвеолярних ходах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

Тканина легенів на препаратах мала ажурний вид внаслідок множинних розрізів тонкостінних кінцевих альвеол. Малі бронхи були вистелені кубічним епітелієм, за власною їх оболонкою виявлявся кільцевої шар гладких м'язів. У підслизовому шарі малих бронхів зустрічалися окремі

невеликі пакети залоз. При меншому калібрі бронхів залози не виявлялися. Малі бронхи супроводжувалися бронхіальними артеріями, розрізи яких постійно зустрічалися біля них. Легеневі вени, що містять в своїх стінах велику кількість гладких м'язів, були подібні за будовою з артеріями, але розташовувалися незалежно від бронхів. Респіраторні відділи легень (ацинуси) починалися альвеолярними бронхіолами, в які переходили найдрібніші бронхи. Альвеолярні бронхіоли представляли собою ділянки ацинусу, вистелені кубічним епітелієм і чергуються з альвеолярними випинаннями, мають дуже тонку стінку без м'язів. Велика частина зрізів легких була зайнята розрізами альвеолярних ходів і кінцевих альвеол, розтягнутих у різному ступені. На внутрішній поверхні альвеол і в їх порожнини зустрічалися альвеолярні макрофаги.

У паренхімі легенів мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлялося порушення нормальної структури, що виражається в тому, що їх губчаста будова переживалося невеликими ділянками опечініння. При цьому альвеоли були і розтягнуті, і стиснуті, в деяких місцях спостерігалися розриви їх стінок. Ендотелій альвеолярних капілярів був переважно збережений. В альвеолярних ходах іноді спостерігалися еритроцити. У паренхімі легенів визначалася помірна моноцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. На внутрішній поверхні альвеол і в їх порожнинах зустрічалися альвеолярні макрофаги. Стінки кровоносних судин були декілька потоншені, в деяких з них спостерігалися стази (рис. 5.13 Б).

Мікроскопічно в легенях мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів губчаста будова паренхіми було більш збереженою, проте альвеоли місцями були розтягнуті, а місцями — мали розриви стінок. Безперервний ендотелій альвеолярних капілярів лише в деяких місцях був збережений. У більшості випадків він був погано виражений, в результаті чого спостерігалися множинні крововиливи і заповнення альвеол кров'ю. Спостерігалися невеликі ділянки опечініння з



моноцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією. У внутрішньолегевених бронхах і бронхіолах виявлялися десквамація епітелію, витончення стінок бронхіальних артерій і вен, а також стази кровоносних судин (рис. 5.14 А).

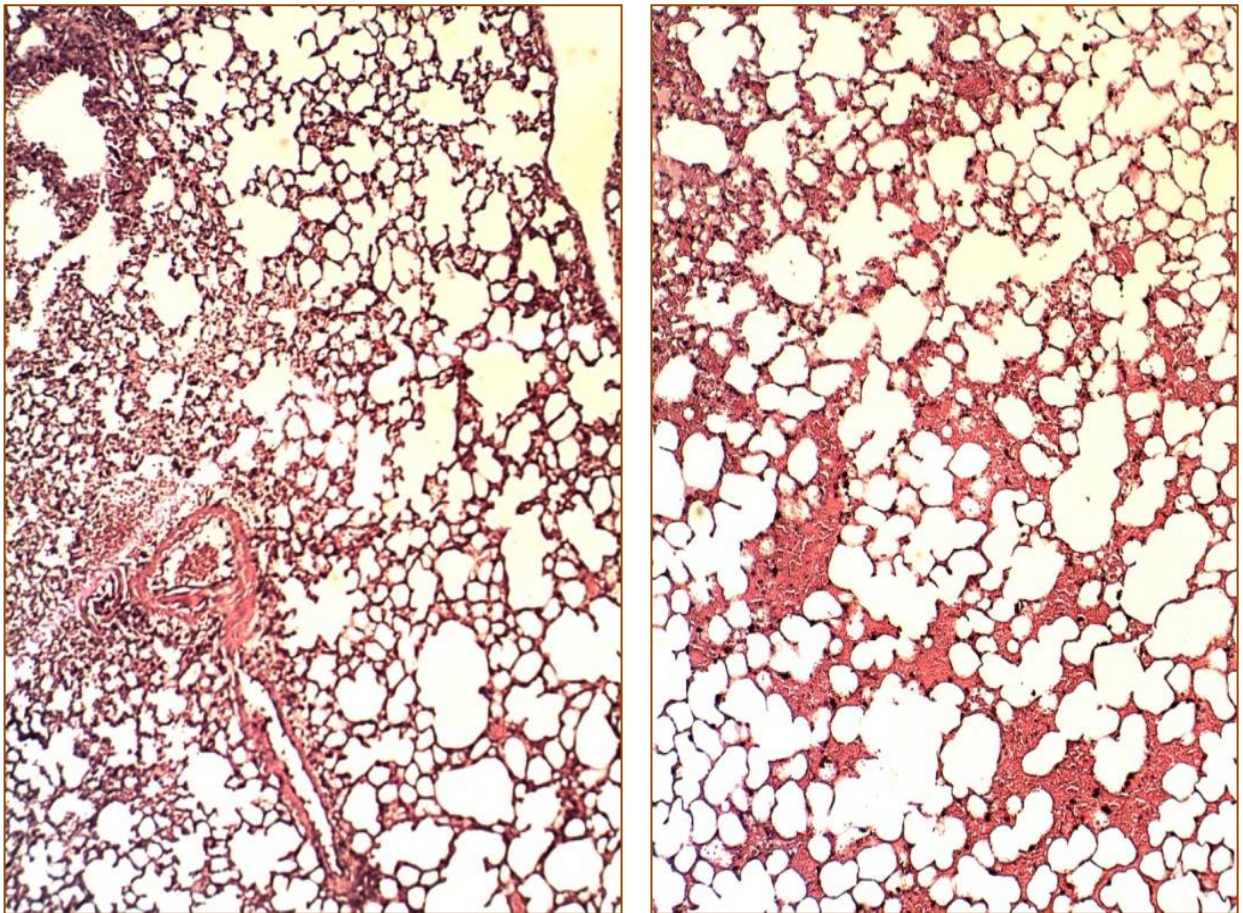


Рис. 5.14. А — Паренхіма легенів миші групи ПБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Губчата будова, невеликі ділянки опечінення з моноцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією, розриви альвеолярних стінок, стази кровоносних судин. Б — Паренхіма легенів миші групи ШБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Розтягнуті і звужені альвеоли, скупчення еритроцитів в альвеолярних ходах, помірна моноцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .

У паренхімі легенів у мишей групи ШБ через одну добу після введення гонадотропних гормонів тільки на невеликих ділянках по краях легенів була збережена губчаста будова, проте альвеоли були розтягнуті, а місцями — мали розриви стінок. Безперервний ендотелій альвеолярних капілярів тільки в деяких місцях був збережений. У більшості випадків він злущувався, був погано виражений, в результаті чого спостерігалися множинні крововиливи і заповнення альвеол кров'ю (рис. 5.14 Б).



У паренхімі легенів мишей групи ІІІ на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявлялася більш-менш губчаста її будова. Альвеолярні мішечки місцями були звужені, місцями — розтягнуті. Ендотелій альвеолярних капілярів був збережений. Однак при цьому виявлялися ділянки паренхіми з опечинінням, де спостерігалася моноцититарно-лімфоцитарна інфільтрація. Ділатовані кровоносні судини з тонкою стінкою часто були заповнені еритроцитами. На внутрішній поверхні альвеол зустрічалася велика кількість альвеолярних макрофагів. Епітелій внутрішньолегеневих бронхів і термінальних бронхіол місцями був злущений, а місцями зберігав свою цілісність (рис. 5.15 А).

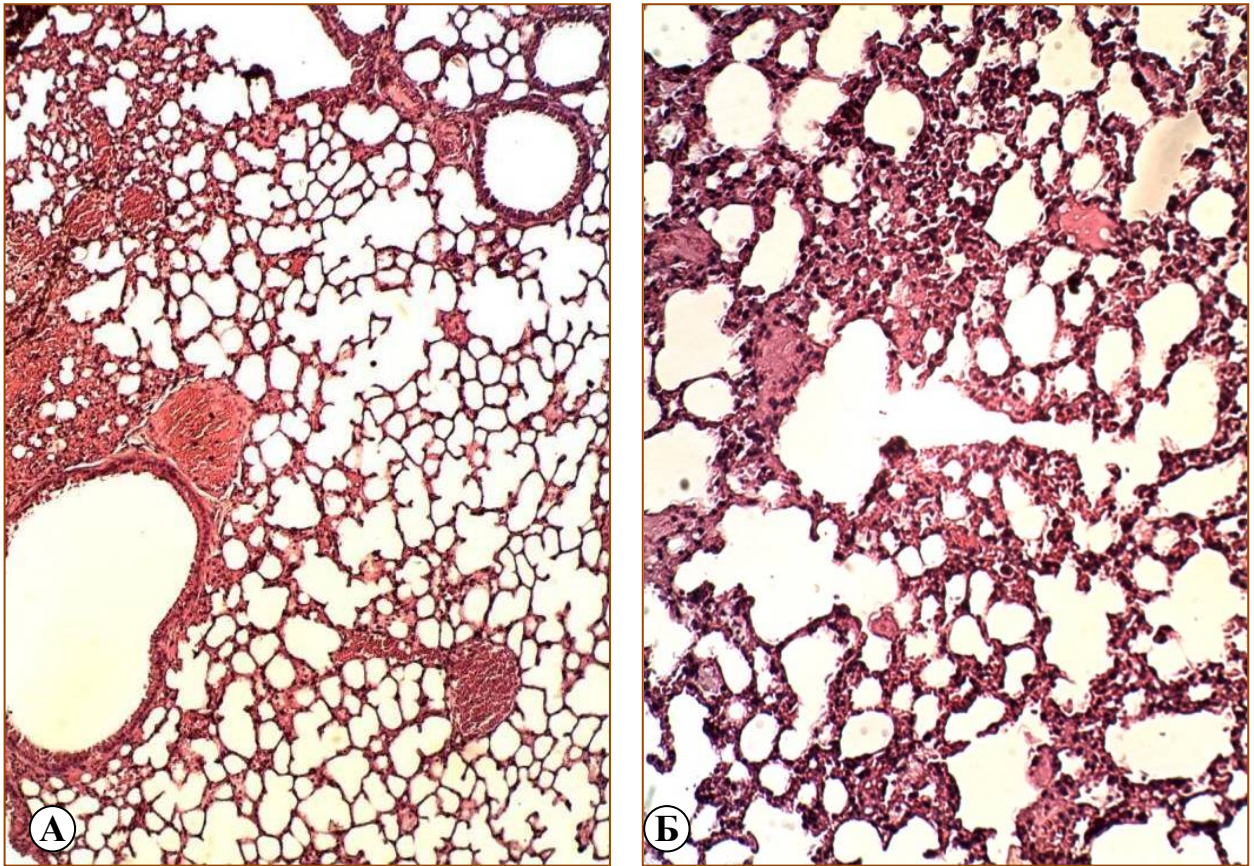


Рис. 5.15. А — Паренхіма легені миші групи ІІІ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Десквамація епітелію внутрішньолегеневих бронхів. Ділянки паренхіми з опечинінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Б — Паренхіма легені миші групи ІІІ на третю добу після введення гонадотропінів. деструкція альвеол в центральних відділах легенів та їх опечиніння, розтягнуті та звужені альвеоли, скупчення еритроцитів в альвеолярних ходах, моноциттарно-лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 200$ .

У паренхімі легенів у мишей групи ШГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів визначалася деструкція альвеол в центральних відділах легенів та їх опечиніння (геморагічна пневмонія) (рис. 5.15 Б). У внутрішньолегеневих бронхах різного калібру і бронхіолах також виявлялася десквамація епітелію, витончення стінок бронхіальних артерій і вен, стази кровоносних судин. У паренхімі легенів мала місце моноцитарно-лімфоцитарна інфільтрація, маса нуклеарів, серед яких зустрічалися сегментоядерні клітини.

Таким чином, можна стверджувати, що ступінь тяжкості патологічного процесу в легенях мишей з моделлю СГЯ була прямо пропорційна дозі гормонів, що вводиться, а сам патологічний процес висловлювався в порушення мікроциркуляції крові, злущуванні ендотелію капілярів, десквамації альвеолярного епітелію, і при високих дозах гонадотропнів розвитку геморагічної анемії.

Мікроскопічне дослідження *печінки* контрольних мишей виявило нормальну будову печінкової тканини, що виражалася в правильній організації печінкових часточок, регулярній трабекулярній будові паренхіми печінки, правильній організації і нормальному діаметрі капілярів синусоїдного типу (рис. 5.16). Подекуди судини венозного типу були помірно ділатовані. Міждолькова сполучна тканина містила обмежену кількість фібробластичних клітинних елементів і подекуди була інфільтрована лімфоцитами. У портальних зонах междолькові артерії, вени і жовчні протоки були вільними. Поблизу портальних зон виявлялися регенеруючі гепатоцити з великими світлими ядрами, що знаходилися в стадії мітотичного поділу.

У паренхімі печінки мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлялося порушення нормальної структури, що виражалось в тому, що порушувалася трабекулярна будова часточок печінки. Печінкові вени були сильно ділятовані (рис. 5.17 А). Часто виявлялися перивазальні крововиливи (рис. 5.17 Б).



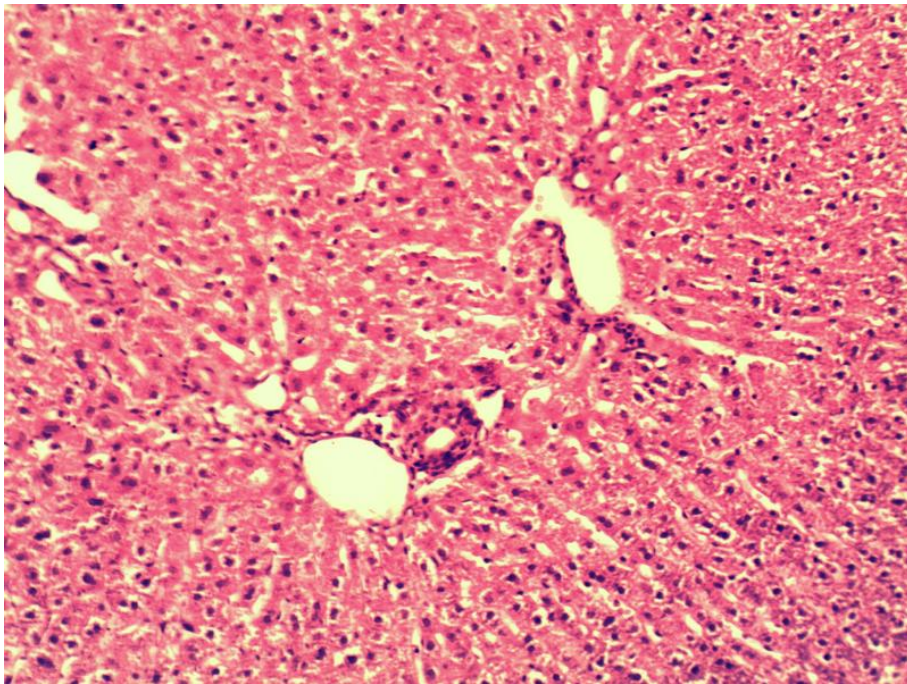


Рис. 5.16. Печінка контрольних мишей. Регулярна трабекулярна будова паренхіми печінки. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.  $\times 200$ .

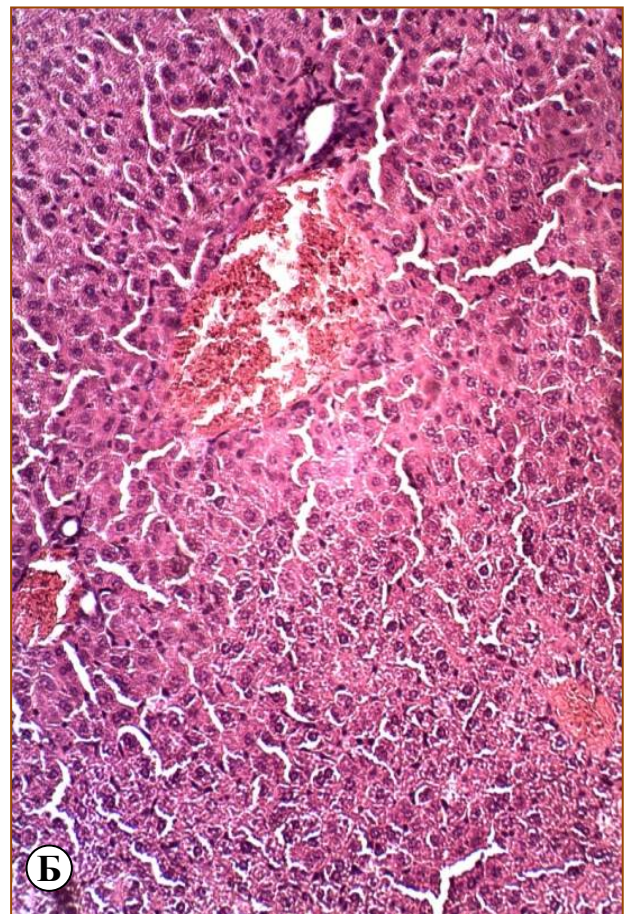
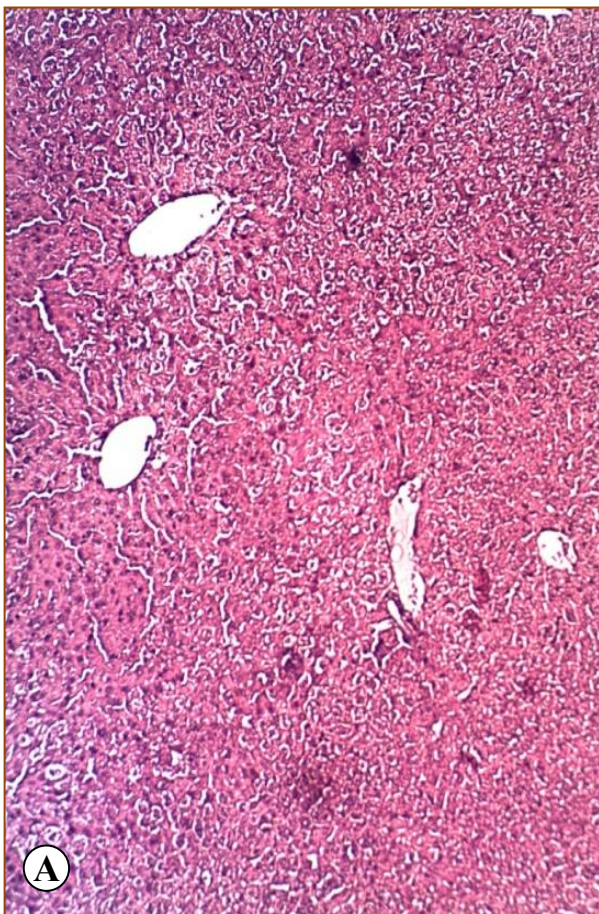


Рис. 5.17. Паренхіма печінки мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. А — дилатація печінкових вен. Б — перивазальні крововиливи. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 200$ .



Ознаками патологічного процесу в печінці мишей цієї групи були некротичні прояви, жирова дистрофія, клітинна інфільтрація. Поширення зон деструкції виявлялося по всій паренхімі печінки.

Мікроскопічно в печінці мишей групи ІІБ і ІІГ, як на першу, так і на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявлялися пошкодження паренхіми, які проявлялися у вигляді порушень морфоструктури печінки, що виражалося в зникненні трабекулярного малюнку, значних розладів мікроциркуляції (тромбоз і стаз кровеносних судин або різка дилатація центральних вен), некротичних порушень, а також жирової дистрофії (рис. 5.18 А, рис. 5.18 Б, рис. 5.19 А, рис. 5.19 Б).

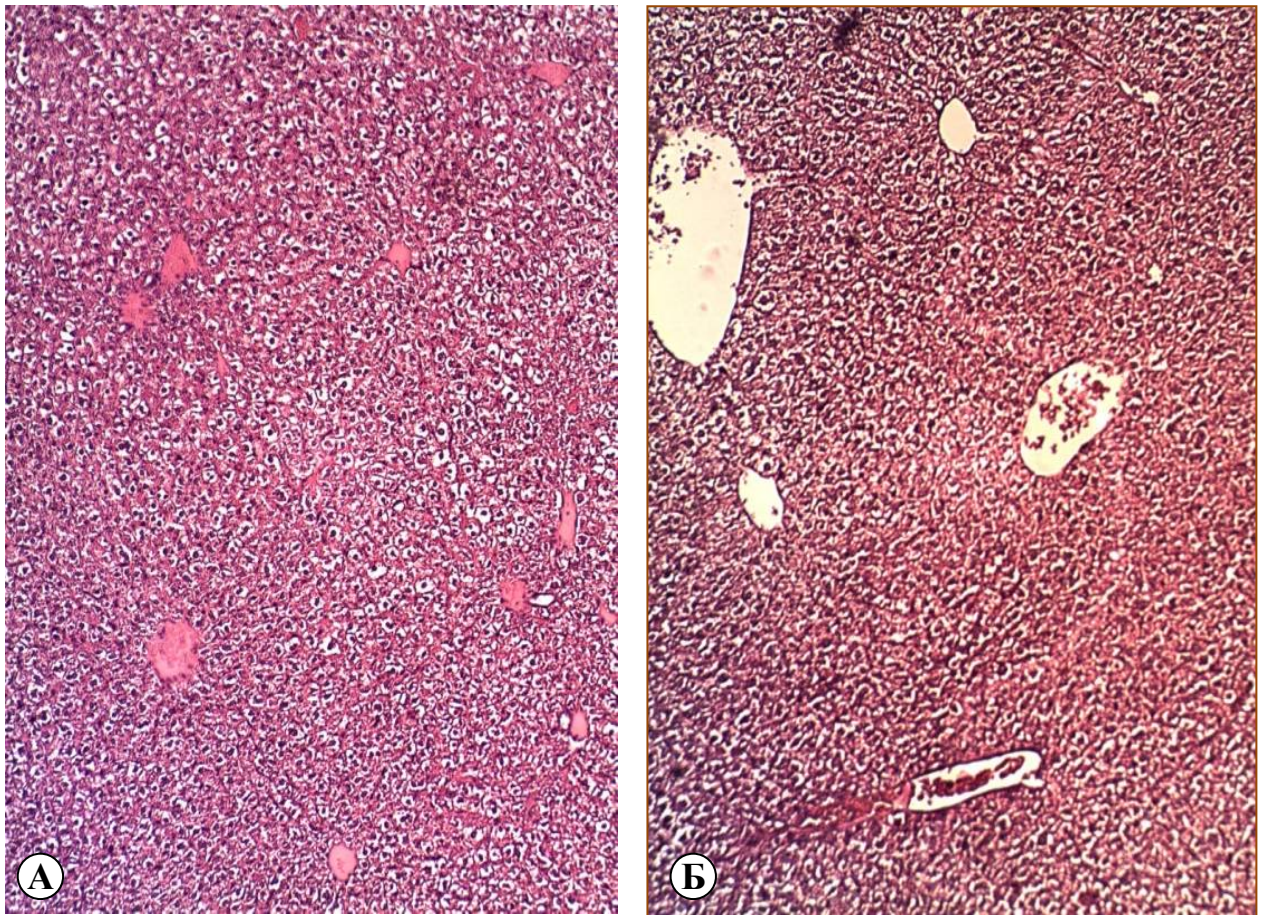


Рис. 5.18. Паренхіма печінки мишей групи ІІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. А — тромбоз і стаз кровеносних судин; Б — різка дилатація центральних вен. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 100$ .



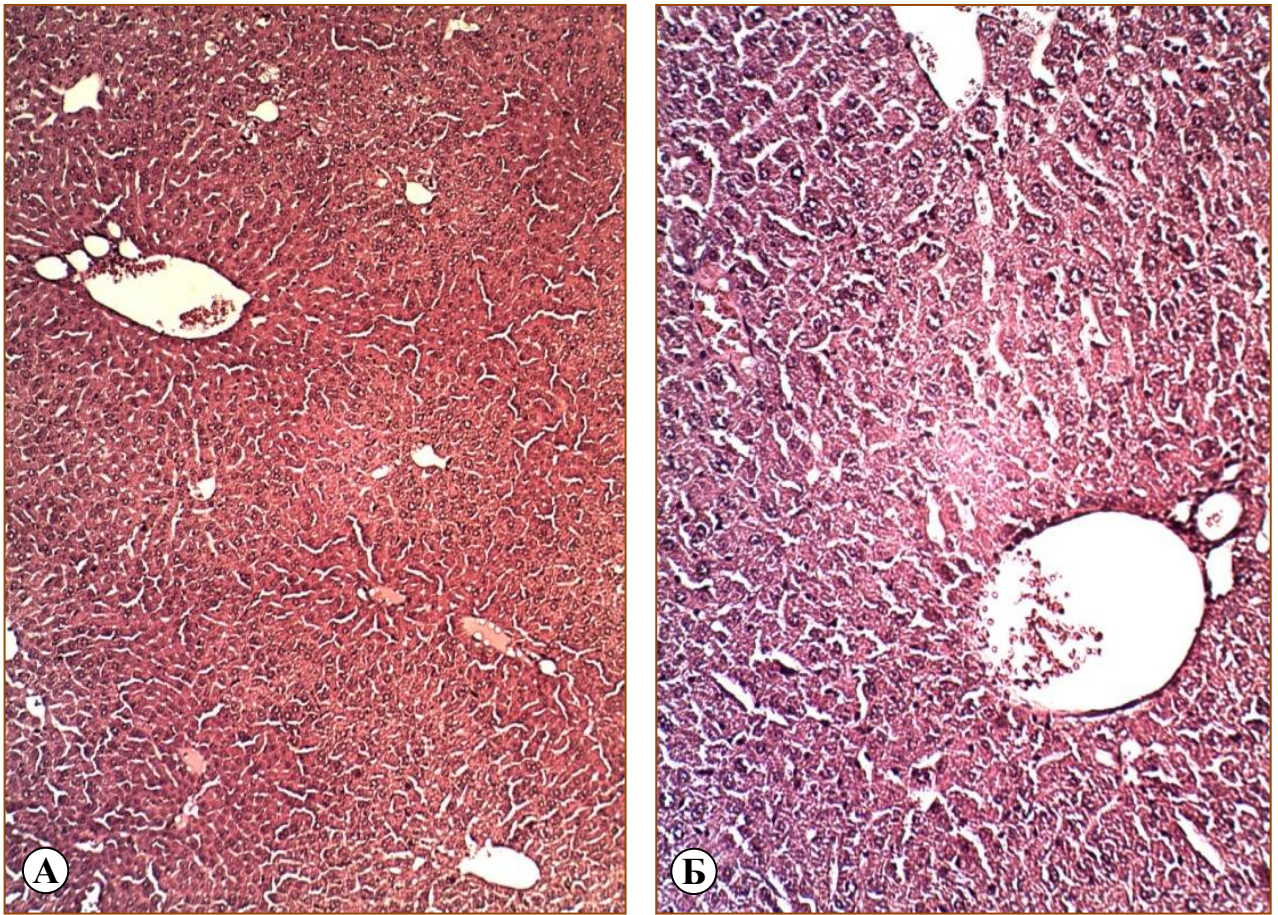


Рис. 5.19. Паренхіма печінки мишей групи ІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. А — дилатація печінкових вен, тромбоз артерій. Б — жирова дистрофія гепатоцитів, розрив стінки дилатованої центральної вени і крововилив. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 200$ .

Поряд з дистрофічними і некротичними порушеннями в печінці тварин цієї групи відзначалися початкові ознаки репарації. Про це свідчило збільшення кількості клітин, які перебували у фазі синтезу ДНК, мітотичних клітин. Однак ці репаративні процеси не могли компенсувати загибелі досить значних ділянок паренхіми органу.

У печінці мишей групи ІІБ через добу після введення гонадотропних гормонів розвивалося гостре пошкодження паренхіми, яке виявлялося у вигляді жирової дегенерації, некротичних порушень, різких розладів мікроциркуляції, слабо вираженою запальною клітинною реакцією. Гістоархітектоніка печінки втрачала трабекулярний малюнок, характерний



для часточок, виявлялися ділянки некрозів і крововиливів (рис. 5.20 А). В гепатоцитах (переважно на перивазальних ділянках) спостерігалася жирова або помірно виражена гідропічна дистрофія. Пул двоядерних гепатоцитів візуально був знижений, мітози не виявлялися, що свідчило про відсутність спонтанних репаративних процесів.

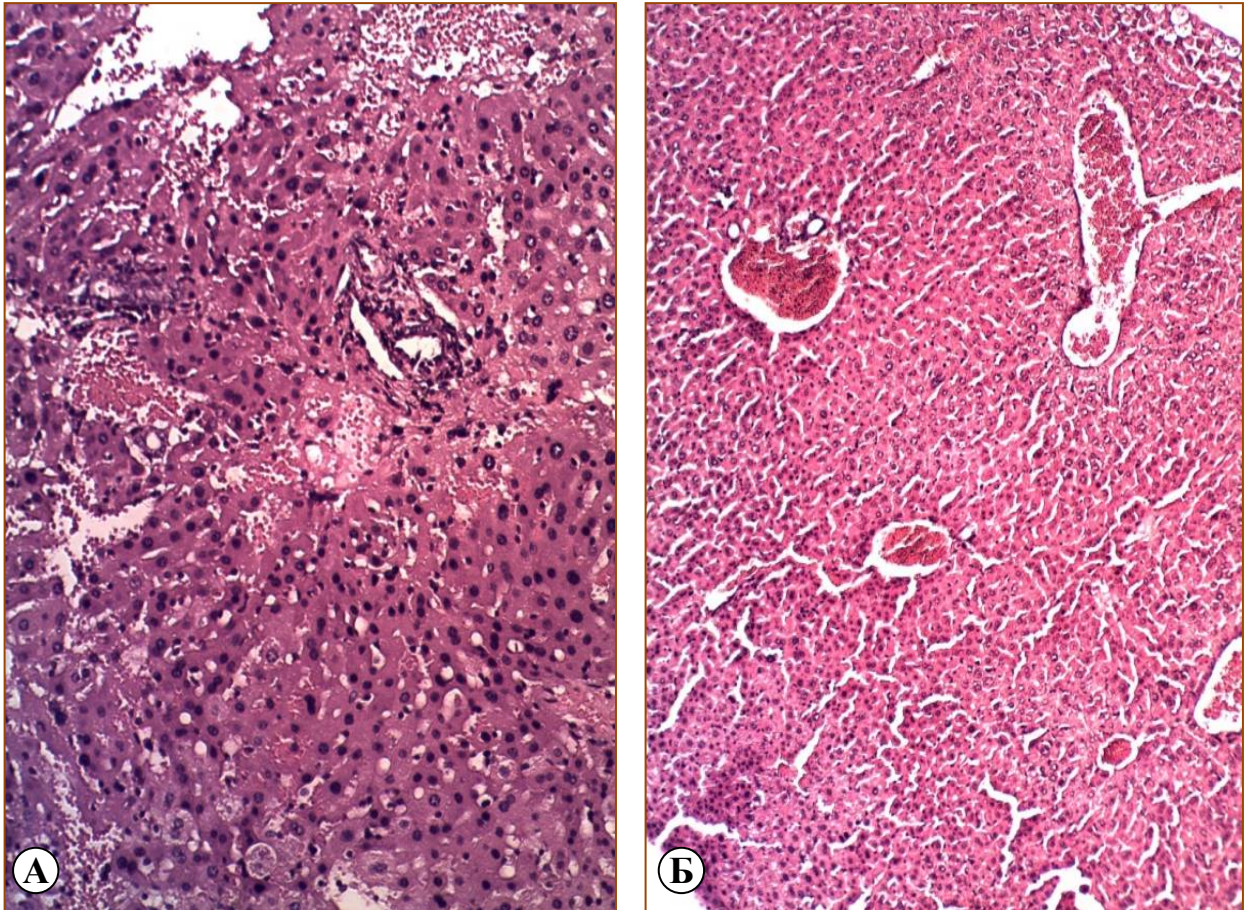


Рис. 5.20. А —Паренхіма печінки мишей групи ШБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Ділянки некрозів і перивазальних крововиливів. Жирова дистрофія в гепатоцитах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Б —Паренхіма печінки мишей групи ШГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Грудкуваті тромби в кровоносних судинах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 200$ , Б —  $\times 100$ .

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в печінці мишей групи ШГ мікроскопічна картина гострого пошкодження паренхіми зберігалася. Звертало на себе увагу різке порушення гемодинаміки печінки — розповсюджений тромбоз кровоносних судин (рис. 5.20 Б).

Таким чином, встановлено, що ступінь тяжкості патологічного процесу в печінці мишей з моделлю СГЯ майже не залежав від дози отриманих гормонів. Патологічний процес, головним чином, виражався в гемодинамічних розладах цього органу, що приводило до порушення гістоархітектоніки печінки, а також дистрофічних і некротичних пошкоджень паренхіми.

Мікроскопічно в тканини *нирок* інтактних контрольних мишей спостерігалася нормальна морфоструктура як кіркової, так і мозкової речовини нирки. У кірковій речовині були присутні ниркові тільця, що мали овальну форму і склалися з капілярного клубочка і його епітеліальної капсули (капсула Шумлянського-Боумена), а також — звивистих каналців (проксимальні та дистальні). Ниркові каналці також мали просвіт, епітелій — трохи нижче нормального, оскільки апікальний край епітеліоцитів виглядав «рваним»; ядра епітеліоцитів ниркових каналців були округло-овальної форми, середнього ступеня гетерохромності. Інтерстиційна та периваскулярна колагенізація були мало виражені. У мезангіумі капілярного клубка досить часто зустрічалися макрофаги, фіброласти та поодинокі колагенові волокна. Що знаходиться під кірковим мозкову речовину було представлено паралельними спадними і висхідними частинами петлі Хенлі, колективними трубочками і кровонесними капілярами. Товстий відділ низхідної частини петлі складався з високого кубічного каймистого епітелію. Клітини товстого відділу висхідної частини петлі мали меншу висоту і світлішу цитоплазму, щіточкова облямівка була відсутня. Тонкий відділ петлі був утворений плоским епітелієм. Збірні трубочки мали відносно широкий просвіт; їх стінка була утворена циліндричними клітинами зі світлою цитоплазмою (рис. 5.21 А).

У тканині нирки мишей групи ІБ (5 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів відбувалися порушення морфоструктури, що виражалось в тому, що просвіт капсули Шумлянського-Боумена в більшості випадків був розширений, що могло бути наслідком



зморщування ниркових клубочків через пікноз ядер ендотеліоцитів клубочкових капілярів (рис. 5.21 Б). Виявлялися різкі дистрофічні зміни в звивистих канальцях; вони були розширені, епітелій частиною атрофічний, частиною набряклий. Строма набрякла, іноді в ній біля канальців зустрічалися лімфоцити і лейкоцити. Дрібні судини були розширені і переповнені кров'ю, спостерігалися стази і крововиливи (див. рис. 5.22 Б).

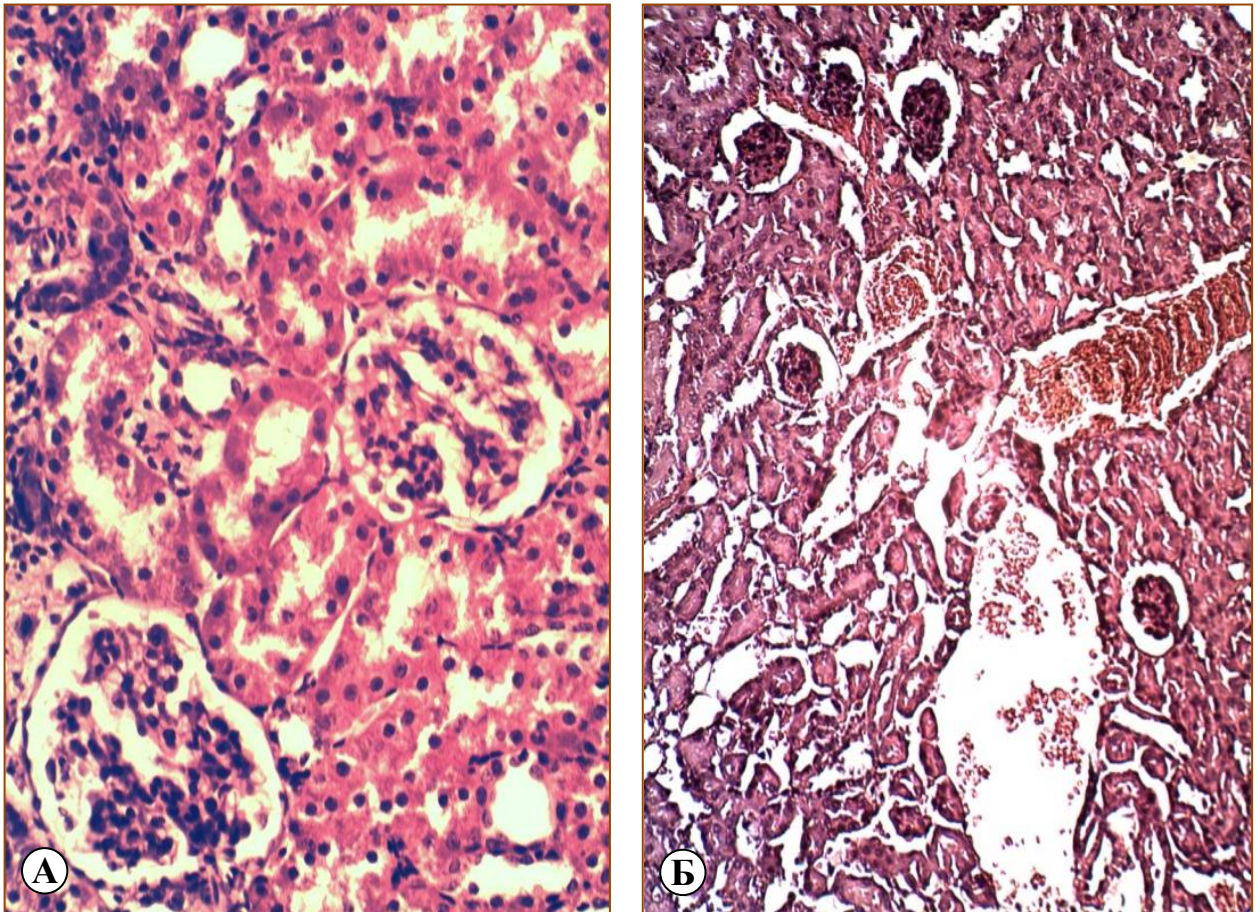


Рис. 5.21. А — Нирка миші контрольної групи. Наявність просвіту капсули Шумлянського-Боумена. Прояв «лапчастого» клубочка. Канальцевий епітелій морфофункціонально активний. Забарвлення гематоксином та еозином. Б — Нирка миші групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Зморщування ниркових клубочків і розширення просвіту капсули Шумлянського-Боумена; розширені кровоносні судини, стази і крововиливи. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. А —  $\times 400$ , Б —  $\times 200$ .

На першу добу після введення гонадотропних гормонів в нирці мишей групи 2Б (15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) були виявлені істотна редукція гломерулярних капілярів, збільшення кількості мезангіальних клітин, склероз як мезангіуму, так і базальної мембрани капсули Шумлянського-Боумена.



Зустрічалися окремі клубочки з повним склерозом. В епітелії ниркових каналців виявлялися явища гідропічної дистрофії з деструкцією апікальної частини багатьох епітеліоцитів і відсутністю щіткової облямівки, в просвіті каналців визначалися об'ємні еозинofilні маси, що можна вважати детритом десквамованого каналцевого епітелію. Кровоносні судини часто були розширені і переповнені кров'ю, іноді спостерігалися стази і крововиливи. Строма набрякла, в ній близько каналців зустрічалися лімфоцити і лейкоцити (рис. 5.22 А).

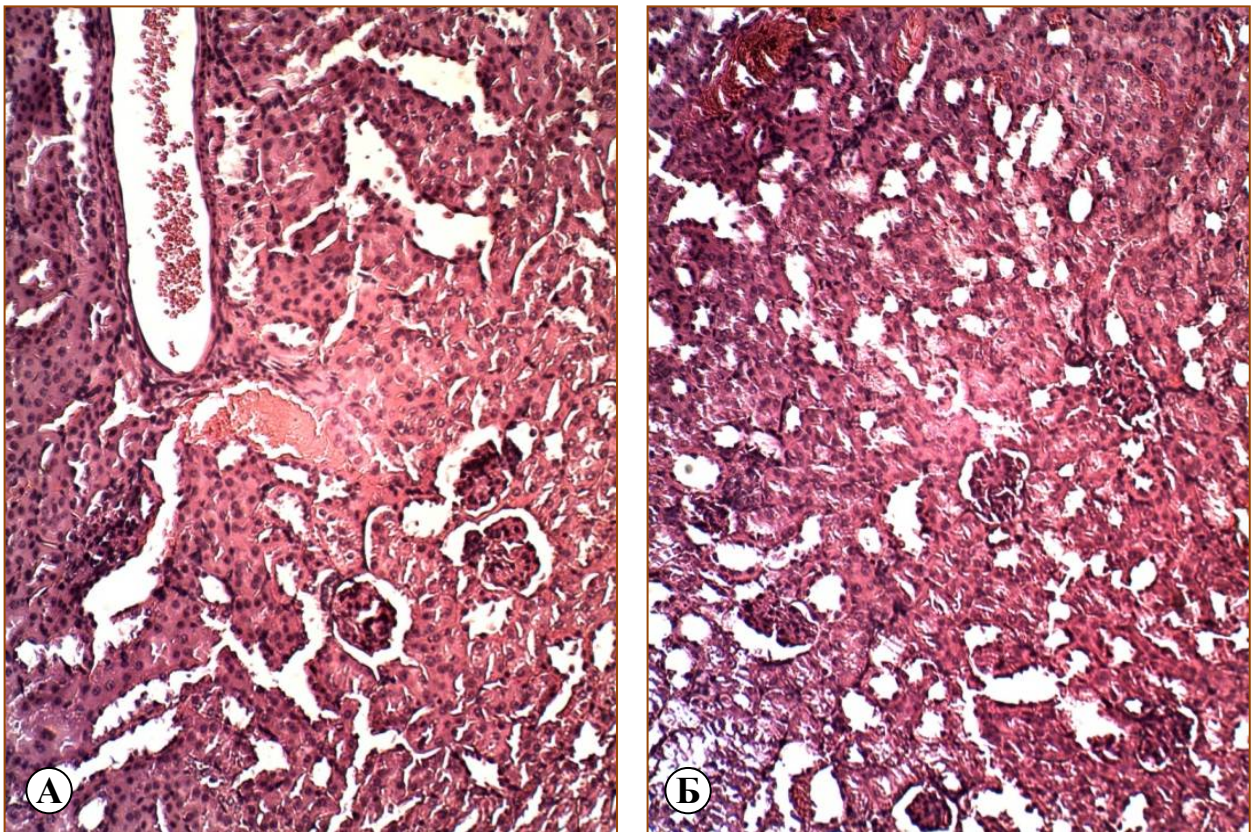


Рис. 5.22. А — Нирка миші групи IIБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Склерозування ниркового тільця; розширені кровоносні судини; детрит десквамованого каналцевого епітелію. Б — Нирка миші групи IIIБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. У клубочках збільшено кількість капілярних ендотеліоцитів. Просвіт порожнини капсули Шумлянського-Боумена частково редукований. Морфофункціональний стан каналцевого епітелію інгібований. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 200$ , Б —  $\times 200$ .

Під час гістологічного дослідження нирок мишей групи IIIБ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів

були виявлені характерні порушення їх морфоструктури (рис. 5.22 Б). Відзначалися виражені зміни у вигляді збільшення розміру частини ниркових тілець (гломерул). Такі клубочки іноді займали всю капсулу, в деяких з них простежували компенсаторну проліферацію ендотеліальних клітин. У цих же експериментальних тварин, приблизно в третині клубочків спостерігали безкровність частини клубочкових петель, а іноді практично всіх петель. Просвіт капілярів у таких клубочків був звужений, клітини ендотелію розрізнялися за розміром, частина їх була набряклою, базальна мембрана потовщеною і розшарованою з нечіткими контурами, що свідчило про ішемізацію клубочків, а також про гемодинамічні порушення в самому органі.

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в нирках мишей групи ІІІГ були виявлені зміни фільтраційного апарату у вигляді змін гістоархітекtonіки клубочків (редукція гломерулярних капілярів, збільшення кількості мезангіальних клітин, склероз мезангіуму і базальної мембрани капсули Шумлянського-Боумена, іноді повний склероз окремих клубочків) (рис. 5.23 А). У каналцевої системі відзначалися підвищений рівень розпушення апікальних відділів, набряк цитоплазми епітеліальних клітин дистальних і проксимальних каналців. У більшості випадків спостерігалися дрібні вогнищеві дистрофічні зміни епітелію проксимальних звивистих каналців (зерниста дистрофія). Зберігалися явища порушення ниркової гемодинаміки. Мікроскопічне дослідження нирок мишей групи ІІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявило, що ниркові клубочки були різко зменшені в розмірах у зв'язку з тим, що їх капіляри перебували в спавшомуся стані, і, майже, був відсутній просвіт порожнини капсули Шумлянського-Боумена (рис. 5.23 Б). Просвіт каналців також практично не визначався, що в сумі з мікроскопічним видом ниркових клубочків свідчило про припинення сечоутворення. При цьому відбувалася різка десквамація каналцевого епітелію. Нирки були різко набряклі, в інтерстиції відзначалися венозне повнокров'я і стаз крові в капілярах.



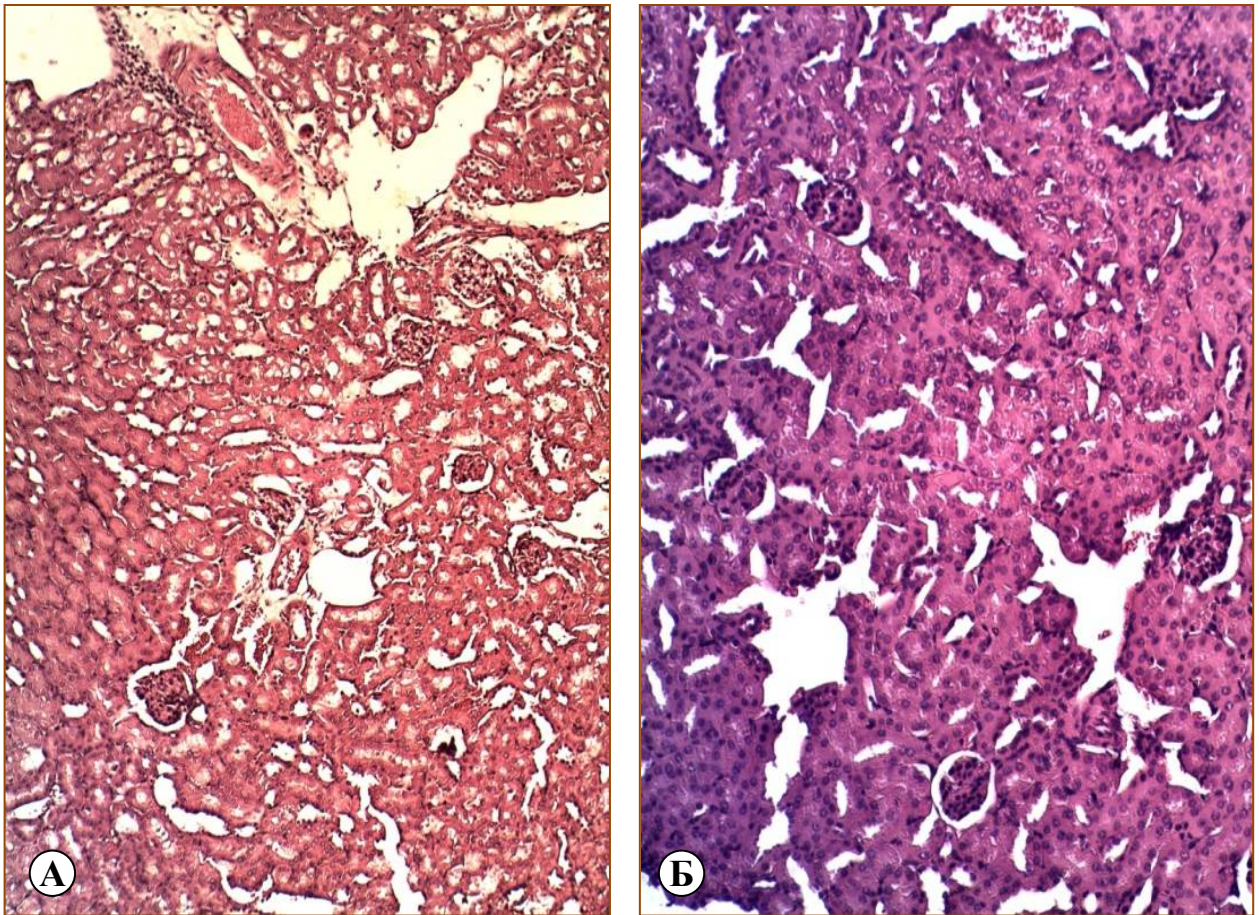


Рис. 5.23. А — Нирка миші групи ІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Зміни гістоархітекτονіки клубочків; порушення ниркового кровообігу. Б — Нирка миші групи ІІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Клубочки ішемізовані; різкий набряк; просвіт каналців не визначається. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 200$ .

Таким чином, було встановлено, що патологічний процес в нирках мишей виявлявся, головним чином, в гемодинамічних розладах цього органу, що наводило до порушень гістоархітекτονіки клубочків та їх ішемізації, а також сприяло інгібуванню морфофункціонального стану каналцевого епітелію.

Гістологічна картина *міокарду* мишей інтактного контролю була представлена впорядковано розташованими міокардіоцитами з характерною поперечною смугастістю та наявністю базофільних ядер (5.24 А). Ядра з дифузним дрібнодисперсним хроматином мали овальну форму, були орієнтовані уздовж поздовжньої осі волокон і займали центральне положення. Цитоплазма клітин була помірно еозинофільною. Сарколема і вставні диски



(клітинні контакти, за допомогою яких об'єднувалися міокардіоцити) добре визначалися при значному збільшенні. На поперечному зрізі м'язові волокна мали округлу форму. Коронарна мікроваскулярна мережа була добре розвинена, при мікроскопічному дослідженні між кардіоміоцитами позначалися довгасті гіперхромні ядра ендотелію капілярів, які іноді були заповнені форменими елементами крові.

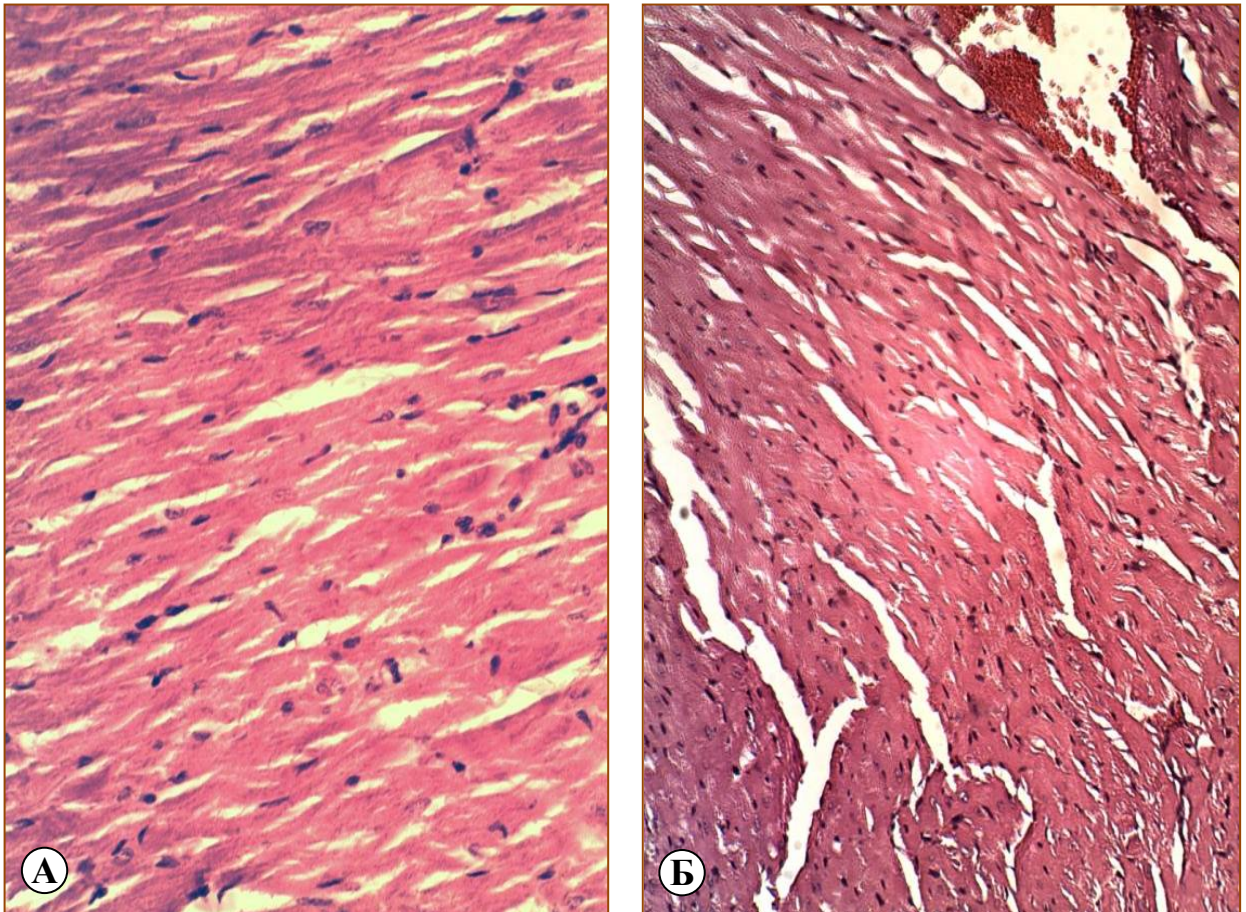


Рис. 5.24. А — Міокард миші контрольної групи. Ядра кардіоміоцитів довгасті, світлі, з центральним розташуванням. Між кардіоміоцитами видно довгасті гіперхромні ядра ендотелію капілярів. Б — Міокард миші групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Інтерстиціальний набряк; гіперхромні, зменшені в розмірах ядра кардіоміоцитів; дилатована вена. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. А —  $\times 200$ , Б —  $\times 200$ .

При мікроскопічному дослідженні міокарду мишей групи ІБ (5 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлявся інтерстиціальний набряк, місцями зникала поперечна смугастість, до того ж саркоплазма кардіоміоцитів набувала зернистий вид, ядра їх були гіперхромними, зменшеними в розмірах (5.24 Б). Це свідчило про первинну



дегенерацію і загибель кардіоміоцитів, що супроводжувалося колапсом строми і відповідною реакцією у вигляді інтерстиціального набряку і нерівномірної гіпертрофії м'язових волокон, що призводило до серцевої недостатності. При цьому виявлялися повнокровні вени й спалі капіляри.

При мікроскопічному дослідженні міокарду мишей групи ПБ (15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів звертало на себе увагу порушення впорядкованості розташування кардіоміоцитів (рис. 5.25 А).

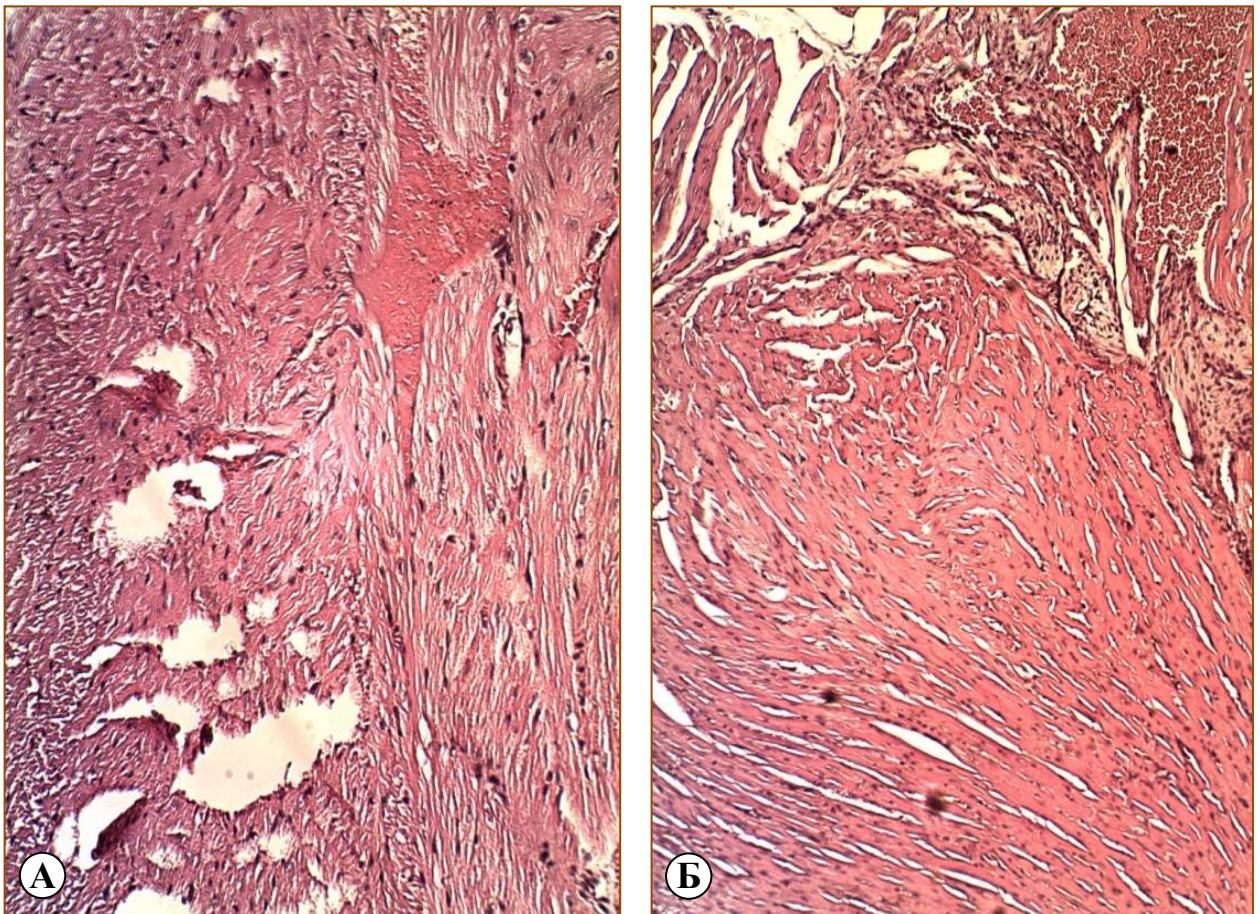


Рис. 5.25. А — Міокард миші групи ПБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Порушення впорядкованості розташування кардіоміоцитів; пікноз їх ядер; крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Б — Міокард миші групи ПБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів. Пікноз ядер кардіоміоцитів. Венозне повнокров'я. Крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 200$ , Б —  $\times 100$ .

У більшості спостережень відзначався інтерстиціальний набряк. Поперечнополосата смугастість м'язових волокон була виражена дуже слабо.

Цитоплазма клітин нерівномірно забарвлена еозином — переважали зони помірної еозинофілії, проте спостерігалися і скупчення кардіоміоцитів зі слабо еозинофільною цитоплазмою. Ядра були гіперхромними, зменшеними в розмірах, часто пікнотичними. У міокарді виявлялися застійні явища і крововиливи, які ведуть до зниження кровопостачання і зниження обміну речовин в ньому, внаслідок чого з'являлися дистрофічні зміни в м'язовій тканині серця.

Мікроскопічне дослідження міокарда мишей групи ІІБ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів показав аналогічний морфофункціональний стан серцевого м'яза, тобто мала місце наявність вираженого проміжного і периваскулярного набряку та діapedезних крововиливів, що виникає через підвищення проникності стінок кровоносних судин (артеріол, венул і капілярів). Міокардіоцити розташовувалися компактно, поперечна смугастість в них була відсутня, саркоплазма мала зернистий вид, ядра були пікнотичними (рис. 5.25 Б).

У тканині серця мишей групи ІІБ (15 МО ГСЖК и 7,5 МО ХГЛ) на третю добу після введення гонадотропних гормонів відзначалися виражений набряк інтерстицію міокарда, з'являлися маргінації хроматину в ядрах кардіоміоцитів, а також повнокров'я венул і капілярів, яке супроводжувалося вазомоторними розладами у вигляді діapedезних крововиливів, що носили генералізований характер (рис. 5.26 А). На третю добу після введення гонадотропних гормонів в міокарді мишей групи ІІІГ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) виявлені аналогічні мікроскопічні ознаки перерозподілу крові, що призводили до розвитку гострої серцевої недостатності. Також мали місце венозне повнокров'я і стаз судин з діapedезними крововиливами. Виявлялися великі ділянки з мертвою м'язовою тканиною, де кардіоміоцити відрізнялися темним фарбуванням і були позбавлені ядер. Ядра ендотеліоцитів коронарних капілярів були пікнотичними (рис. 5.26 Б).



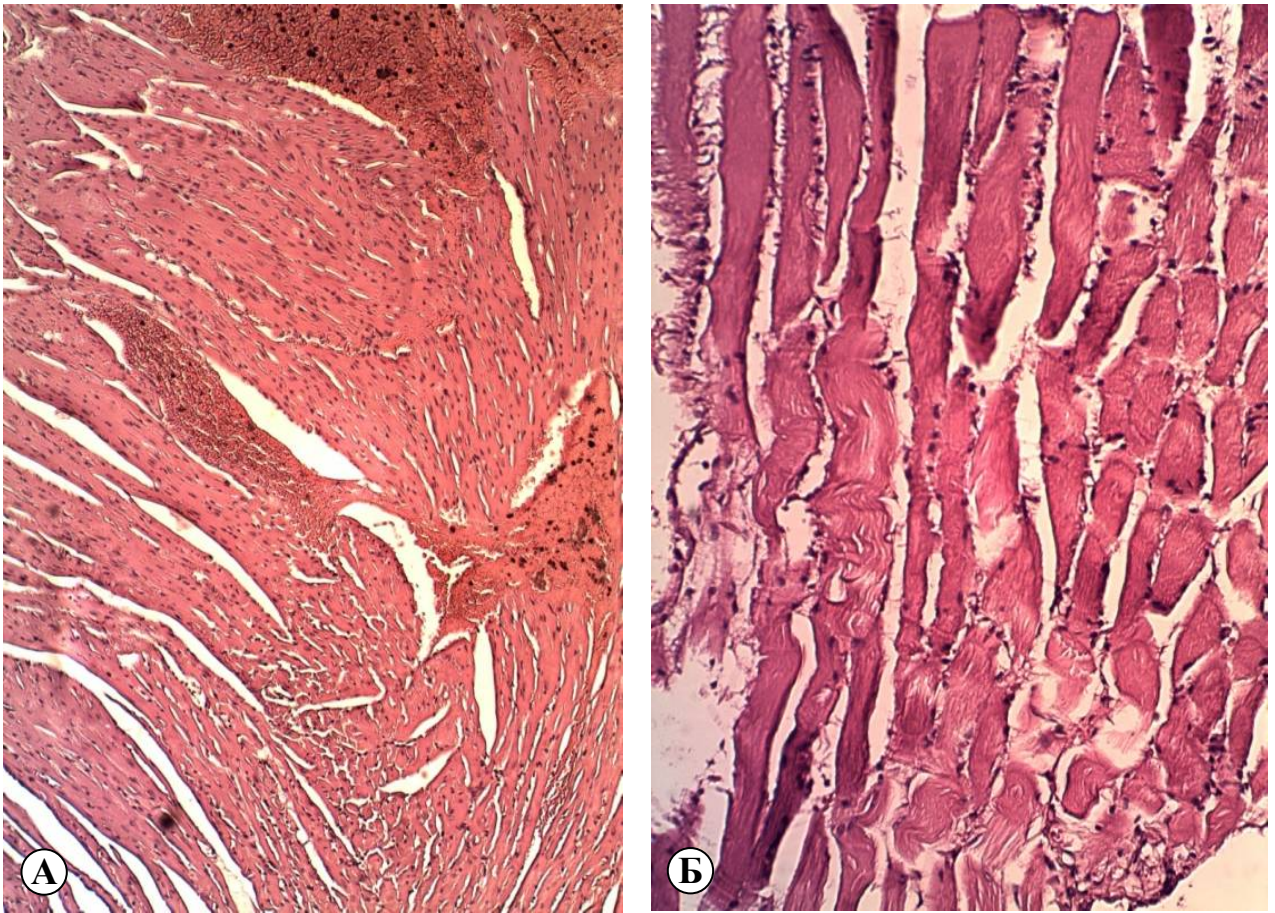


Рис. 5.26. А — Міокард миші групи ІІБ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Виразений набряк інтерстицію міокарда; діapedезні крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Б — Міокард миші групи ІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів. Мертва м'язова тканина. Кардіоміоцити з темним фарбуванням, позбавлені ядер. Ядра ендотеліоцитів коронарних капілярів пікнотичні. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. А —  $\times 100$ , Б —  $\times 400$ .

Таким чином, тяжкість патологічного процесу в міокарді мишей з моделлю СГЯ виражалася, головним чином, в гемодинамічних розладах, а саме — в крововиливах шляхом діapedезу, що виникають у зв'язку з підвищенням проникності стінок кровоносних судин. Діapedез виникав при станах кровообігу, які були близькі до стазу або безпосередньо слідували за ним (перед- і постстатичні кровотечі).

Причинами діapedезних крововиливів можна вважати ангіоневротичні порушення, пошкодження судин мікроциркуляторного русла, тканинну гіпоксію, зміну реологічних і згортувальних властивостей крові.

## РЕЗЮМЕ

– Гормональна стимуляція яєчників лабораторних мишей з використанням різних доз гонадотропних гормонів сприяє розвитку у тварин всіх ознак СГЯ: набряку та гіперемії яєчників, порушення їх структури, появи кістозних змін жовтого тіла і геморагічних фолікулів, гемодинамічним розладам в кірковій і мозковій речовині, що виражаються в повнокров'ї дилатованих кровоносних судин, порушеннях фолікулогенезу, морфології овоцитів і передімплантаційних ембріонів. Ступінь вираженості ознак СГЯ залежить від дози гонадотропних гормонів, що вводяться. На третій день після введення ХГЛ всі ознаки СГЯ у експериментальних тварин зберігаються, що свідчить про тривалу персистенцію цього синдрому.

– Встановлено, що в паренхімі яєчників мишей з експериментальною моделлю СГЯ, які лікувалися САВ, в порівнянні з яєчниками нелікованих мишей, виявляється значне зменшення набряку, не спостерігається дилатація кровоносних судин, не виявляються дегенерація зародкового епітелію фолікулів і гіпертрофія інтерстиціальних клітин яєчників.

– М'язи передньої черевної стінки при експериментальній моделі СГЯ стоншуються, набрякають, втрачають виражену поперечно-полосату смугастість.

– Ступінь тяжкості патологічного процесу в легенях мишей з моделлю СГЯ була прямо пропорційна дозі гормонів, що вводиться, а сам патологічний процес висловлюється в гемодинамічних розладах, які на третю добу після введення високих доз гонадотропінів можуть приводити до опечініння легенів, розвитку геморагічної пневмонії.

– Ступінь тяжкості патологічного процесу в печінці мишей з моделлю СГЯ майже не залежить від дози отриманих гормонів. Патологічний процес, виражається в гемодинамічних розладах цього органу, що наводить до порушення гістоархітекtonіки печінки, а також дистрофічних і некротичних пошкоджень паренхіми.

– Патологічний процес в нирках мишей виявляється, головним чином, в гемодинамічних розладах цього органу, що наводить до порушень гістоархітектоніки клубочків та їх ішемізації, а також сприяє інгібуванню морфофункціонального стану канальцевого епітелію.

– Тяжкість патологічного процесу в міокарді мишей з моделлю СГЯ виражається в гемодинамічних розладах, а саме — крововиливах шляхом діapedезу, що виникають у зв'язку з підвищенням проникності стінок кровоносних судин. Діapedез виникає при станах кровообігу, які близькі до стазу або безпосередньо слідує за ним (пре- і постстатичні кровотечі). Причинами діapedезних крововиливів можна вважати ангіоневротичні порушення, пошкодження судин мікроциркуляторного русла, тканинну гіпоксію, зміну реологічних і згортаючих властивостей крові.

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЗІВ

Проведено психодіагностичне та психопатологічне обстеження усіх жінок — 360 пацієнток з ризиком розвитку СГЯ та 120 пацієнток без ризику СГЯ.

Вивчення психічного стану жінок, лікування безплідності яких необхідно здійснювати за допомогою ЗІВ, дозволило виявити у них ряд невротичних розладів. До того ж серед жінок з ризиком розвитку СГЯ частота невротичних розладів була статистично значуще більшою, ніж серед жінок без ризику (76,9 проти 60,8 %,  $P = 0,001$ ). Частка жінок в групах з ризиком СГЯ була однаковою (пКОС антГнРГ — 76,7 % (92 із 120); КОС антГнРГ — 76,7 % (92 із 120) і КОС аГнРГ — 77,5 % (93 із 120);  $P = 0,896$ ).

Клінічними особливостями неврастенії, що найчастіше зустрічалася у пацієнток, як з ризиком розвитку СГЯ, так й без такого (рис. 6.1), були підвищена стомлюваність, особливо виражена при розумовій роботі, роботі на комп'ютері, яка швидко призводила до зниження працездатності та неможливості зосередитися на виконанні операцій, а також непродуктивність мислення. Жінки скаржилися на фізичну слабкість і швидко виснажуваність. Неврастенічні симптоми частіше виникали на тлі нервово-психічного виснаження, спричиненого перевтомою. Усвідомлення наявності у жінки безпліддя, яке ставало для неї особистісно високозначимим психотравмуючим фактором, наводило до розвитку внутрішньоособистісного конфлікту. Ситуація різкого збільшення мотивації, підвищення особистої відповідальності не лише за процес лікування, але й за його результат, викликала у жінок стан стійкої психоемоційної напруженості. Пацієнтки з неврастенією практично знаходилися в стані психоемоційного стресу в умовах загрози збереженню генеративної функції, продовженню роду та їх особистісному і громадському престижу. Цей стан психоемоційної

напруженості та стресу значною мірою посилювався за відсутності достатньої інформації як про перебіг самого лікувально-діагностичного процесу, так й про можливі перспективи отримання реального позитивного результату. З боку психічної сфери у таких жінок спостерігалися відволікання уваги, уповільнення та точність індивідуальних реакцій і, відповідно, отримання інформації з пам'яті, а отже, зменшувалася ефективність їх психологічної та психічної діяльності. У таких ситуаціях усе більш активно проявлялися негативні емоційні реакції: тривога, хвилювання, очікування невдачі у сексуальній і репродуктивній сферах. Ці стани психологічного, психічного та емоційного дискомфорту погіршували процес міжособистісної комунікації, гармонізації сімейних стосунків і не сприяли збереженню особистісної і статусної адаптації.



Рис. 6.1. Види невротичних розладів у жінок з ризиком СГЯ та без такого.



Короткочасна депресивна реакція, яка спостерігалася у 15,3 % жінок з ризиком СГЯ і у 10,8 % без ризику, проявлялася транзиторним м'яким депресивним станом і тривала не більше місяця.

При тривожному депресивному розладі, що спостерігався у 8,6 % жінок з ризиком СГЯ і у 10,8 % без ризику, в клінічній картині була присутньою симптоматика як тривоги, так й депресії. Одночасно у частини обстежених з тривожно-депресивними симптомами відзначалися вегетативні реакції, такі як серцебиття, тремор рук, пітливість, сухість у роті. Стан тривоги у жінок відзначався через можливе майбутнє обстеженням і особливо посилювався перед майбутньою маніпуляцією. Слід зазначити, що депресивний фон настрою домінував у переважаючої більшості жінок з тривожно-депресивним розладом.

У жінок з дистимією, що мала місце у кожній десятій пацієнтки, спостерігався переважно її дисфоричний варіант. У більшості випадків пацієнтки скаржилися на поганий настрій, переривчастий сон, почуття втоми. Як правило, вираженість депресії виявляла певний взаємозв'язок з думками про безпліддя. Жінки зазнавали певні труднощі як в постановці цілей та завдань, так і в їх реалізації. Слід зазначити, що знижений настрій і дуже часто дисфорії відзначалися у пацієнток після сексуального контакту. Аналіз зон конфлікту у жінок з дистимією показав, що найчастіше вони були пов'язані з сімейними стосунками, особистими побоюваннями через нереалізованої репродуктивної функції та можливе погіршення стосунків з чоловіком. У тимчасовому аспекті областю конфлікту у жінок з дисфоричним варіантом дистимії було майбутнє.

При обсесивно-компульсивному розладі, встановленому у 7,5 % жінок з ризиком СГЯ і у 5,0 % без ризику, спостерігалися нав'язливі думки або компульсивні дії. У структурі нав'язливих думок відмічено як сам факт наявності у жінки безпліддя, так й можливий безперспективний характер самого лікування. Компульсивні дії, що приймали в деяких випадках характер ритуалів, являли собою повторювані вчинки, які зрештою не приносили жінці

ні полегшення, ні задоволення. У наших спостереженнях це були як повторні процедури здачі аналізів найчастіше в різних лікувальних закладах, так й дотримання певного ритуалу перед повторною задачею того ж аналізу. Стереотипні думки, ідеї, образи і потяги, які часто повторювалися та приймали характер obsesivних, часто мали для жінок обтяжливий характер, і вони довго та безуспішно намагалися боротися з ними. У більшості випадків ні obsesivні ідеї, потяги і думки, ані компульсивні дії не наводили до адекватного рішення поставлених завдань і зрештою не доставляли жінці задоволення.

За видами невротичних розладів статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами жінок виявлено не було ( $P = 0,302$ ) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

#### Розподіл невротичних розладів у жінок обстежених груп

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Неврастенія	24	20,0	21	17,5	27	22,5	17	14,2
Obsesivно-компульсивний розлад	10	8,3	9	7,5	8	6,7	6	5,0
Помірний депресивний епізод	9	7,5	12	10,0	12	10,0	8	6,7
Дистимія	16	13,3	14	11,7	10	8,3	11	9,2
Короткочасна депресивна реакція	17	14,2	15	12,5	23	19,2	13	10,8
Ізольовані фобії	8	6,7	6	5,0	5	4,2	4	3,3
Тривожний депресивний розлад	8	6,7	15	12,5	8	6,7	14	11,7
Відсутність невротичних розладів	28	23,3	28	23,3	27	22,5	47	39,2

Для встановлення типу акцентуації характеру нами проводилося обстеження жінок за методикою Г. Шмішека [302]. Враховуючи важливе значення виховання у визначенні акцентуйованих рис характеру, ми з'ясовували типи виховання по А. Є. Личко [303]. У 277 обстежених нами жінок з невротичними розладами та ризиком розвитку СГЯ та у 73 з невротичними розладами та без ризику виникнення СГЯ були виявлені демонстративні, збудливі, тривожні, дистимічні, емотивні, педантичні та застрягаючі типи акцентуації (рис. 6.2). Статистично значущої відмінностей не спостерігалось. У інших пацієнок яскраво виражені типи акцентуації характеру визначені не були.

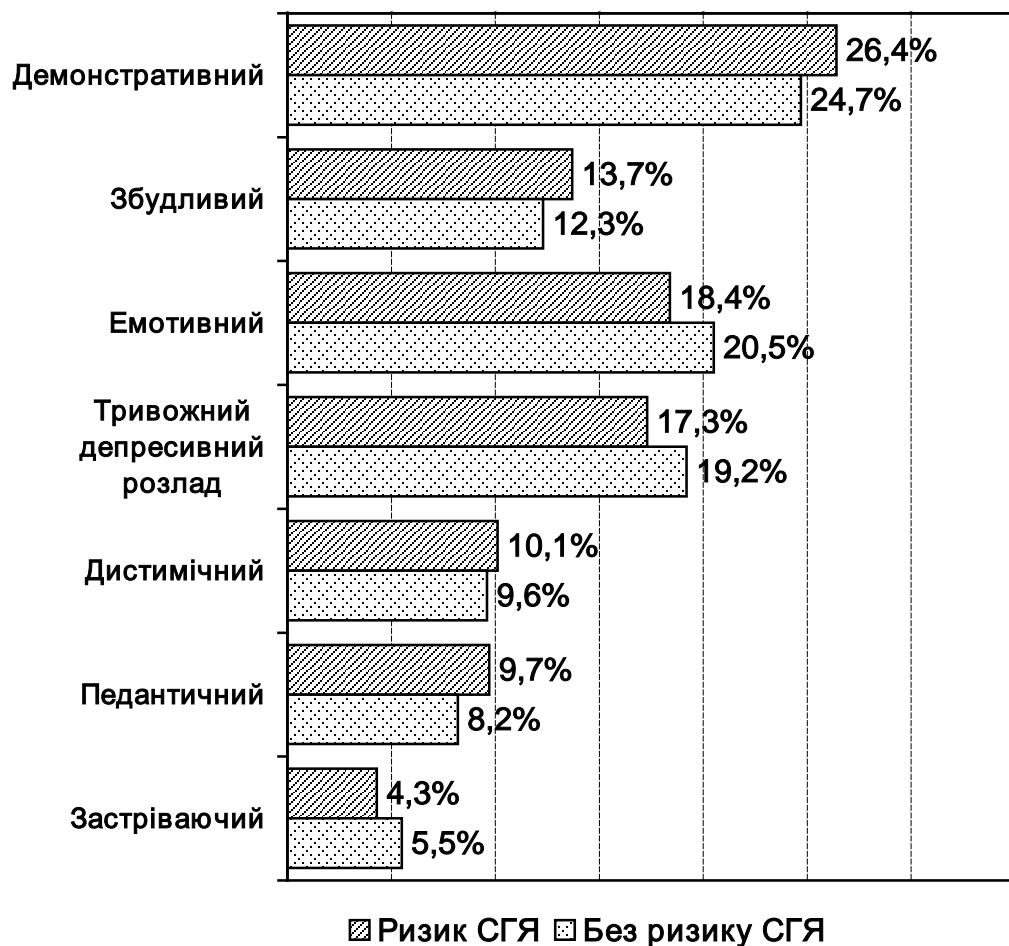


Рис. 6.2. Типи акцентуацій характеру у жінок з ризиком СГЯ та без такого.

Жінки з демонстративним типом акцентуації, що найчастіше зустрічалися серед обстежених пацієнок, завжди намагалися знаходитися в

центрі уваги і не виносили байдужого відношення до себе. Вони були егоцентричні, ждали постійного визнання, вимагали миттєвого виконання своїх бажань. Як правило, сам факт безпліддя вони вважали не їх провиною та звинувачували в сексуальній і репродуктивній неспроможності своїх чоловіків. Вони багато фантазували, були балакучі, особливо якщо їх слухали з цікавістю. Пацієток з емотивним типом акцентуації, навпаки, відрізняли чутливість і чуйність, вони дуже серйозно сприймали будь-яку подію. Основними рисами жінок з педантичною акцентуацією були боязливість і нерішучість, вони боялися майбутніх діагностичних і лікувальних маніпуляцій та були нерішучі у виборі місця і термінів проведення процедур. На відміну від пацієток з демонстративним типом акцентуації вони, в основному, в усьому винили себе та постійно шукали підтримки з боку родичів і знайомих.

У пацієток із застрягаючим типом акцентуації відзначалася патологічна стійкість афекту, вони ніколи не забували образи, були злопам'ятні і мстиві. Тому у ряді випадків, затаївши образу на свого чоловіка, жінки переносили її й на репродуктивну сферу, будучи не занадто активними та цілеспрямованими у виконанні рекомендацій лікаря.

Для жінок з тривожним типом акцентуації були характерні різноманітні страхи, що найчастіше досягали досить високого ступеня. Пацієнтки відчували страх перед виконанням майбутніх діагностичних і лікувальних маніпуляцій. Дуже характерними для них були боязкість і покірність. У жінок з дистимічним типом акцентуації характеру відзначався знижений настрій, дещо уповільнене мислення. Вони часто були похмурі, усім незадоволені та пасивні. У них спостерігався деякий песимізм відносно можливих перспектив майбутнього обстеження та лікування.

Пацієнтки зі збудливим типом акцентуації, навпаки, відрізнялися відкритістю, привітністю, дружелюбністю. Вони вірили в успішний результат майбутнього лікування та найчастіше вселяли оптимізм у свого партнера.

За типами акцентуацій характеру жінки усіх груп були подібними, статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось ( $P = 0,843$ ) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

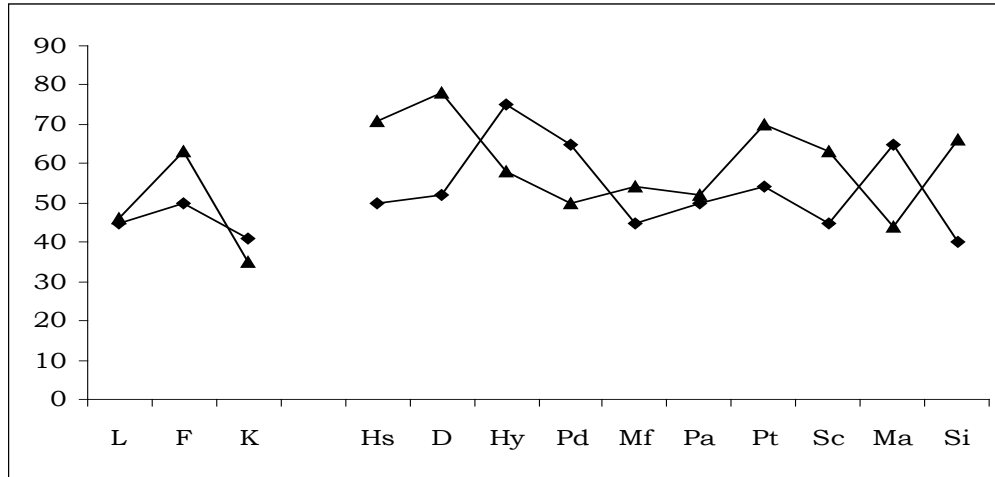
**Типи акцентуацій характеру у жінок обстежених груп  
з невротичними розладами**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 92)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 92)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 94)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 73)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Демонстративний	24	26,1	22	24,2	27	28,7	18	24,7
Збудливий	9	9,8	12	13,2	17	18,1	9	12,3
Емотивний	21	22,8	14	15,4	16	17,0	15	20,5
Тривожний депресивний розлад	19	20,7	18	19,8	11	11,7	14	19,2
Дистимічний	11	12,0	9	9,9	8	8,5	7	9,6
Педантичний	6	6,5	12	13,2	9	9,6	6	8,2
Застрагаючий	2	2,2	4	4,4	6	6,4	4	5,5

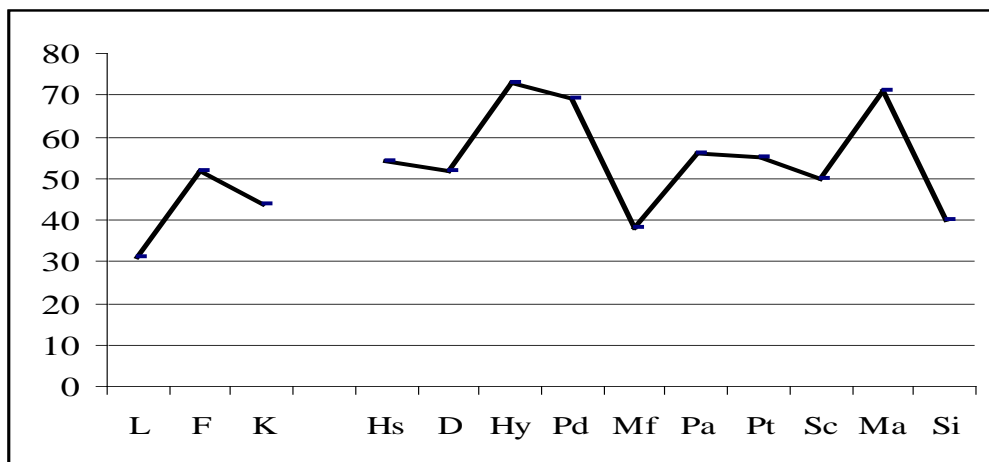
При дослідженні особливостей особи за адаптованою методикою ММРІ у жінок в обох групах були виділені три варіанти усередненого профілю їх особистості (рис. 6.3).

Перший варіант (рис. 6.3 А) характеризувався максимальним підвищенням показників другої шкали (тривоги і депресивних тенденцій), які поєднувалися з високими показниками першої (соматизації, тривоги, надконтролю), сьомої (фіксації тривоги та обмежувальної поведінки), нульової (соціальної інтроверсії) шкал при низьких показниках за дев'ятою шкалою (заперечення тривоги та песимістичного сприйняття). Такий профіль був характерним для осіб з вираженими тривожно-недовірливими рисами, які відрізнялися емоційним напруженням, тривожністю, пригніченим настроєм,

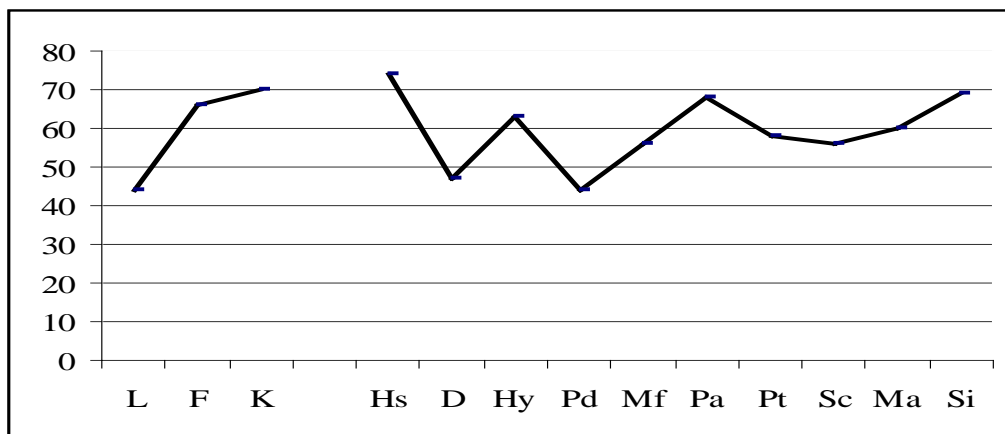
іпохондричною фіксацією на патологічних відчуттях, невпевненістю, соромливістю, нерішучістю, замкнутістю, невпевненістю в спілкуванні. Для цих хворих були характерні песимізм, понижена самооцінка, невпевненість в собі, напруженість і тривога.



А



Б



В

Рис. 6.3. Варіанти усереднених профілів особистості жінок у безплідному шлюбі (з ризиком СГЯ та без такого) : А — перший, Б — другий, В — третій варіант.

Другий варіант профілю особистості (рис. 6.3 Б) характеризувався підвищенням показників на третій (витіснення причин, що спричиняють тривогу), четвертій (імпульсивності), дев'ятій (заперечення тривоги та песимістичного сприйняття) і зниженням показників на п'ятій (мужність — жіночість) і нульовій (соціальної інтроверсії) шкалах, що характеризувало пацієнток як емоційно незрілих осіб. Їх демонстративність і орієнтація на зовнішню оцінку заважали прямим проявам соціальної поведінки, тому агресія, протест, неможливість і небажання враховувати інтереси оточення, визначалися частіше в стосунках з близькими людьми.

Другий варіант профілю особистості був виявлений лише у пацієнток з акцентуацією збудливого і демонстративного типів. Будучи вимогливими до інших, вони, в той же час, поблажливо відносилися до власних недоліків; конформність і самоконтроль у них були низькими. Отримані дані мали середній рівень ( $P \leq 0,05$ ) позитивної кореляції.

Третій варіант профілю особистості (рис. 6.3 В) мав місце у значній частині обстежених з педантичним і застрягаючим типами акцентуації характеру, в поодиноких випадках — з дистимічним її типом (рис. 6.5). Цих жінок відрізняли внутрішня напруженість, соціальна невпевненість, підозрілість, ригідність, конформність, педантичність, замкнутість, афективна образливість, упертість, а також знижений настрій, тривога, пов'язана з думками про стан свого здоров'я і пригноблення, які ускладнювали соціальні контакти. Отримані дані мали середній рівень ( $P < 0,05$ ) позитивної кореляції.

Важливу роль в процесі психічної, міжособистісної та соціальної адаптації відіграє рівень тривожності на даний момент (реактивна тривожність і особова тривожність). З метою вивчення стану особистісної і реактивної тривожності у всіх обстежених була використана методика Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханіна [302].

Встановлено, що у жінок з безпліддям переважали особи з середнім рівнем ситуативної і особистісної тривожності. Серед пацієток з ризиком СГЯ було менше осіб з низьким рівнем тривожності, зокрема за ситуативною тривожністю — 10,3 % (37 із 360) проти 29,2 % (35 із 120);  $P < 0,001$ ; за особистісною тривожністю — 10,0 % (36 із 360) проти 26,7 % (32 із 120);  $P < 0,001$ . За показниками середнього та високого рівня тривожності статистично значущої різниці між групами не зареєстровано (рис. 6.4).

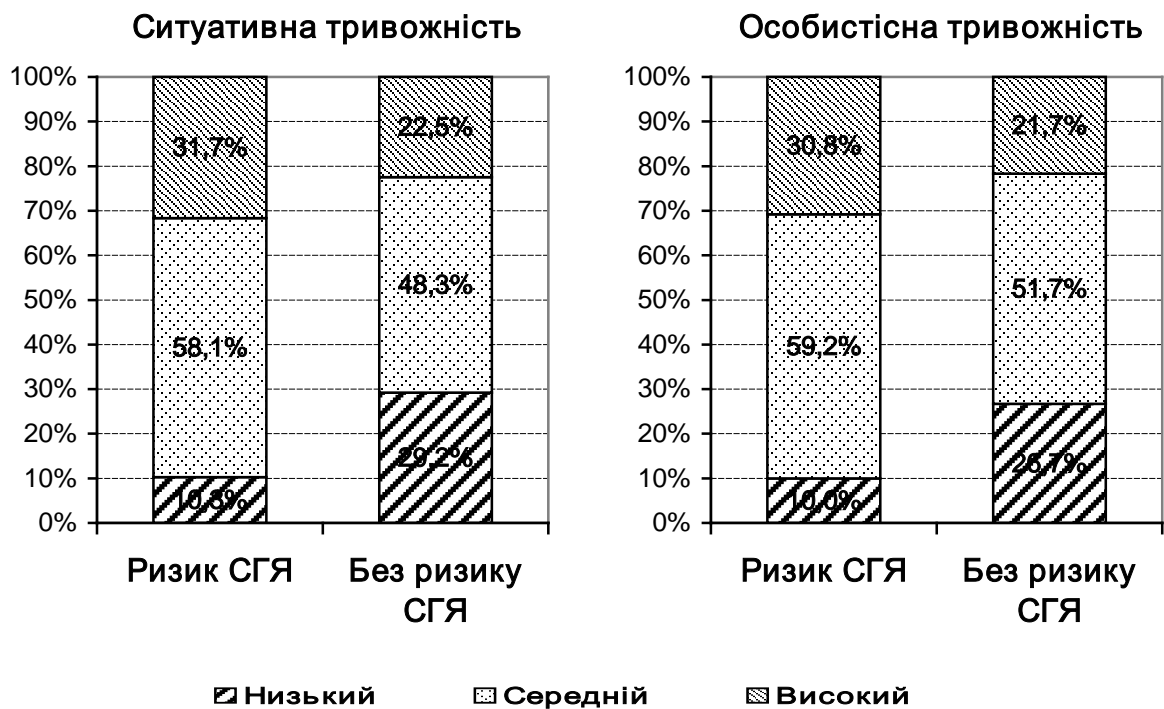


Рис. 6.4. Рівень тривожності у жінок, які увійшли до програми ЗІВ (з ризиком СГЯ та без такого).

Під час порівняння усіх груп визначено, що групи з ризиком СГЯ за ситуативною та особистісною тривожністю були подібними, на що вказує відсутність статистично значущих відмінностей між ними, водночас зафіксовано статистично значущу відмінність цих груп з групою жінок без ризику розвитку СГЯ (табл. 6.3).



**Рівень ситуативної та особистісної тривожності у жінок обстежених груп**

Показник		1		2		3		4		Порівняння груп
		Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ситуативна тривожність	Висока	38	31,7	40	33,3	36	30,0	27	22,5	$P < 0,001$ $^{1-2}P = 0,570$ $^{1-3}P = 0,753$ $^{2-3}P = 0,810$ $^{1-4}P = 0,005$ $^{2-4}P < 0,001$ $^{3-4}P = 0,001$
	Середня	67	55,8	70	58,3	72	60,0	58	48,3	
	Низька	15	12,5	10	8,3	12	10,0	35	29,2	
Особистісна тривожність	Висока	36	30,0	38	31,7	37	30,8	26	21,7	$P = 0,002$ $^{1-2}P = 0,846$ $^{1-3}P = 0,958$ $^{2-3}P = 0,960$ $^{1-4}P = 0,002$ $^{2-4}P = 0,005$ $^{3-4}P = 0,003$
	Середня	73	60,8	69	57,5	71	59,2	62	51,7	
	Низька	11	9,2	13	10,8	12	10,0	32	26,7	

Такий розподіл, на нашу думку, був пов'язаний з більшою чутливістю пацієнок з репродуктивною патологією до сприйняття певних соціальних і міжособистісних оцінок, які складають загрозу для особової самооцінки і самоповаги.

З метою вивчення відношення пацієнок до свого захворювання нами була використана методика «Тип відношення до хвороби», що дозволяє отримати розгорнуту характеристику системи стосунків особи, пов'язаних із захворюванням, а також цілісний тип реагування на хворобу [304]. Ця методика передбачає тринадцять типів відношення до хвороби, у обстежених нами пацієнок були виявлені вісім з них.

Необхідно відмітити, що гармонійний тип, що відрізняється тверезою оцінкою свого стану без схильності до перебільшення його важкості; апатичний, що характеризується байдужістю до своєї долі, до наслідків

хвороби і результатів лікування; ейфорійний — з необґрунтовано підвищеним настроєм, нерідко награним, легковажним відношенням до захворювання не були виявлені у жодної обстеженої жінки.

Не були також виявлені анозогнозичний тип, при якому відкидається будь-яка думка про хворобу, про можливі її наслідки, і ергопатичний тип — «відхід чи занурювання від хвороби в роботу», у разі якого пацієнтки, незважаючи на тяжкість захворювання, продовжують виконувати роботу та віддавати їй значний час.

У жінок з ризиком СГЯ найчастіше відзначалися неврастенічний, змішаний, тривожний типи реагування, рідше — егоцентричний, іпохондричний, сенситивний (рис. 6.5).

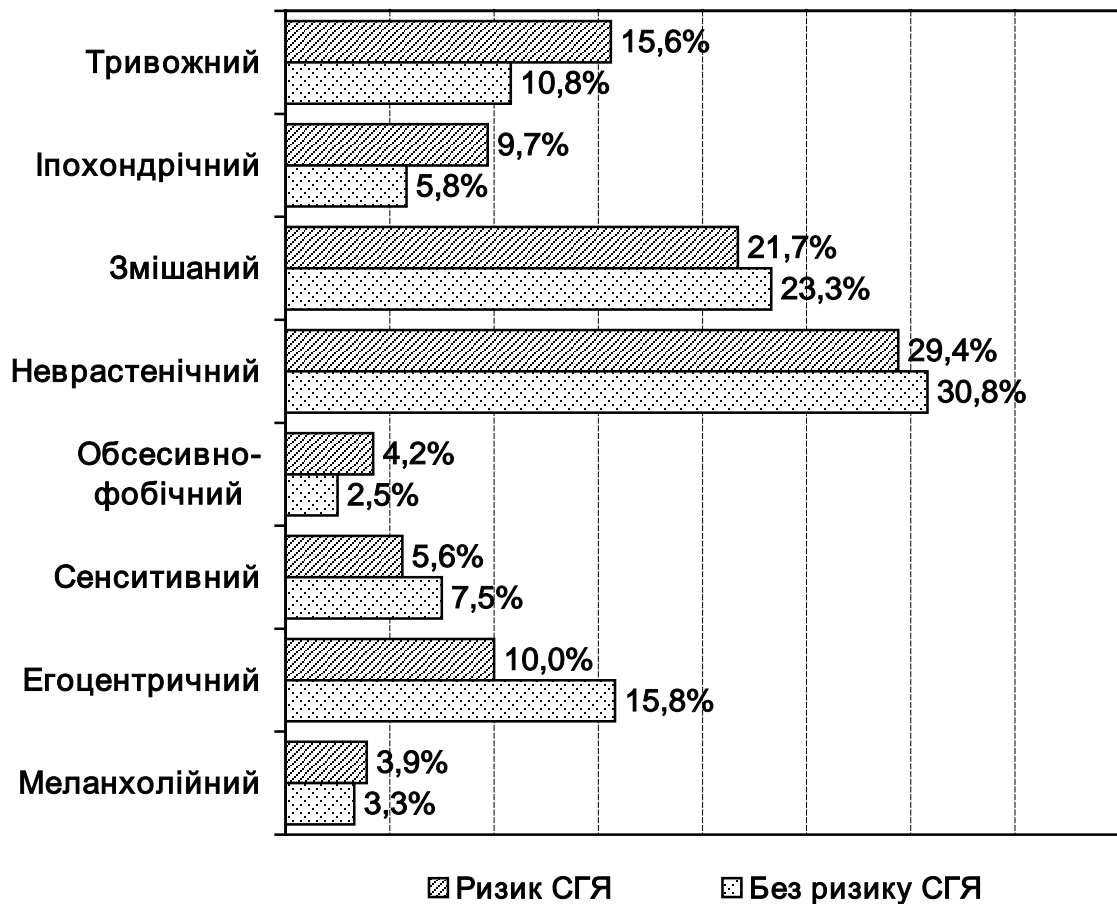


Рис. 6.5. Типи відношення пацієток ЗІВ до хвороби.

Тривожний тип відношення до хвороби характеризувався постійним занепокоєнням і недовірливістю відносно несприятливого перебігу розладу,

можливих ускладнень, неефективності застосування ЗІВ. Пацієнти шукали нові способи лікування та додаткову інформацію про репродуктивні порушення. Їх більше цікавили об'єктивні дані про наявність репродуктивного порушення, ніж суб'єктивні скарги, тому вони вважають за краще не пред'являти свої скарги, хоча настрій у них був тривожний і пригнічений.

У разі неврастенічного типу реагування на репродуктивну проблему спостерігалися виражена нетерплячість, нестриманість пацієнток відносно свого стану. Їх поведінка характеризувалася поведінкою «дратівливою слабкістю» зі спалахами гніву у відповідь на появу неприємних або больових відчуттів, необхідність обстеження. Роздратування нерідко виливалося на першого зустрічного, частіше на родичів і завершувалося розкаянням за занепокоєння та нестриманість.

Іпохондричний тип відношення до репродуктивного порушення характеризувався тим, що жінки були зосереджені на суб'єктивних хворобливих відчуттях. Їм властиві постійні скарги на свій стан навколишнім оточуючим, вони перебільшували дійсні і вишукували неіснуючі хвороби і проблеми. Для них характерно бажання вирішити репродуктивну проблему і одночасно невіра в успіх лікування.

Жінки без ризику СГЯ найчастіше і однаковою мірою реагували на свою хворобу за змішаним, неврастенічним і дещо рідше егоцентричним типом і найрідше, по меланхолійному і obsесивно-фобічному типу.

Пацієнтки з егоцентричним типом відношення до хвороби демонстративно проявляли свої страждання та переживання, прагнучи притягнути увагу близьких і оточуючих, вимагали виняткової турботи про себе. Будь-які розмови оточуючих вони прагнули перекласти «на себе», підкреслювали свою винятковість, як людини, що має серйозну проблему. Усі інші, що потребують уваги і турботи, викликали у них неприязнь і негативізм.

Obsесивно-фобічний тип реагування на репродуктивне порушення відрізнявся тривожною недовірливістю, яка передусім відносилися не до реаль-

них, а маловірогідних ускладнень захворювання, невдачам лікування, а також невдач в житті та особливо в подружніх стосунках. Надумані труднощі їх хвилювали більше, ніж реальні.

Змішаний тип відношення до хвороби у обстежених нами жінок відзначався досить часто.

Особливістю жінок з сенситивним типом реагування на хворобу були надмірна тривога відносно несприятливих реакцій оточення на їх проблему. У них були побоювання, що оточення їх уникатиме, вважатиме неповноцінними, відноситься до них зневажливо. Найбільше вони побоювалися недоброзичливого відношення з боку своїх близьких.

Щодо меланхолійного типу відношення до хвороби характерними були пригніченість хворобою, невіра в успіх лікування та одужання. Для хворих були властиві депресивні висловлювання та песимістичний погляд на усе навкруги. Вони не вірили в успіх лікування.

Під час інтерпретації відношення до хвороби ми звертали увагу на цілісний тип реагування, що відповідає трьом блокам. До перший блоку увійшли гармонійний, ергопатичний і анозогнозичний типи відношення, при яких психічна і соціальна адаптація істотно не порушується. Цей тип реагування не відзначався у обстежених нами жінок.

До другого блоку увійшли типи реагування з інтрапсихічною спрямованістю: тривожний, іпохондричний, неврастенічний, меланхолійний і апатичний. Цей тип був виявлений у жінок з ризиком СГЯ і характеризувався порушенням соціальної адаптації хворих. Емоційно-афективна сфера стосунків у них проявлялася дезадаптивною поведінкою: реакціях за типом «дратівливої слабкості», тривожним, пригніченим станом, капітуляцією перед розладом, «відходом або занурюванням в хворобу».

Порівняння усіх груп за типами відношення до хвороби статистично значущих відмінностей між групами не виявило ( $P = 0,835$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона) (табл. 6.4).

**Типи відношення до хвороби у жінок обстежених груп**

Показник	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Тривожний	17	14,2	18	15,0	21	17,5	13	10,8
Іпохондричний	11	9,2	15	12,5	9	7,5	7	5,8
Змішаний	27	22,5	26	21,7	25	20,8	28	23,3
Неврастеничний	32	26,7	34	28,3	40	33,3	37	30,8
Обсесивно-фобічний	6	5,0	5	4,2	4	3,3	3	2,5
Сенситивний	7	5,8	6	5,0	7	5,8	9	7,5
Егоцентричний	17	14,2	10	8,3	9	7,5	19	15,8
Меланхолійний	3	2,5	6	5,0	5	4,2	4	3,3

Таким чином, виявлені особистісні особливості, типи відношення до захворювання, особливості реактивної та особистісні тривожності, характерні для репродуктивного порушення жінок з ризиком СГЯ та без такого, їх психопатологічне, патосиндромологічне ранжирування, клінічні варіанти, причини, механізми розвитку клінічних проявів у обстежених жінок були використані при розробці системи психотерапевтичної корекції. Акцентуація характеру, особистісні особливості обстежених жінок сприяли формуванню клінічного типу розладу.

Виявлені нами в результаті проведення психологічного і психопатологічного обстеження чинники, що сприяють порушенню міжособистісної комунікації при безплідді у жінок, особливо у разі ризику СГЯ, і можливої ефективності проведення ЗІВ, слід враховувати при проведенні психотерапевтичної корекції і лікувально-діагностичних заходів, які повинні носити індивідуальний, диференційований характер.

Враховуючи значення індивідуальних особливостей психосексуального розвитку у формуванні загальної і сексуальної поведінки, порушення сімейної адаптації, ми детально вивчили особливості психосексуального розвитку жінок.

Більш ніж у половини жінок психосексуальний розвиток був порушений, до того ж передчасний і затримка зустрічалося майже з однаковою частотою. Не було виявлено статистично значущої відмінності між групою жінок з ризиком розвитку СГЯ та без ризику ( $P = 0,719$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона).

Частка пацієток за групами з ризиком СГЯ і без ризику СГЯ також була статистично однаковою в чотирьох вибірках ( $P = 0,941$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Характеристика темпів психосексуального розвитку  
у жінок обстежених груп**

Розвиток	Ризик СГЯ пКОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС антГнРГ (n = 120)		Ризик СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)		Без ризику СГЯ КОС аГнРГ (n = 120)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Передчасний	39	32,5	40	33,3	35	29,2	37	30,8
Затримка (ретардація)	43	35,8	38	31,7	44	36,7	38	31,7
Нормальний	38	31,7	42	35,0	41	34,2	45	37,5

У осіб з передчасним психосексуальним розвитком спостерігався ранній прояв інтересу до статевої різниці між людьми. Серед вірогідних причин соматичного і соціального характеру в передчасному психосексуальному розвитку головна роль належала психогенному чиннику, а саме психопатологічним особливостям особи жінок [316].

Обумовлений наявністю психопатологічних чинників передчасний психосексуальний розвиток наводив до порушення процесу комунікації та через це — до формування і закріплення замісних і сурогатних форм сексуальної активності.

Формування статевої самосвідомості, усвідомлення своєї статевої приналежності та її безповоротності в два роки відбулося у 60 (16,7 %) осіб з групи ризику СГЯ і у 14 (11,7 %) — без ризику СГЯ; у три роки — у 252 (70,0 %) і 95 (79,2 %), у чотири роки — у 48 (13,3 %) і 11 (9,2 %) відповідно, не було зафіксовано статистично значущих відмінностей між групами ( $P = 0,151$ , за критерієм  $\chi^2$  Пірсона).

У усіх обстежених жінок, як з ризиком розвитку СГЯ, так і без ризику, спостерігалися поєднані порушення сексуальної функції: оргазмічна дисфункція, сексуальна гіпестезія, рідше гіполідемія, диспареунія; у 9 % випадків виявлена сексуальна аверсія, у 11 % — замісна мастурбація.

#### РЕЗЮМЕ

– У 76,9 % жінок з ризиком розвитку СГЯ і у 60,8 % без ризику розвитку СГЯ виявили невротичні розлади, серед яких були неврастенії, obsesивно-компульсивні розлади, помірні депресивні епізоди, дистимії, короткочасні депресивні реакції, ізольовані фобії, тривожні депресивні розлади.

– У жінок з невротичними розладами були виявлені демонстративні, збудливі, тривожні, дистимічні, емотивні, педантичні та застрягаючі типи акцентуації. У інших пацієнток яскраво виражені типи акцентуації характеру визначені не були.

– Серед пацієнток з ризиком СГЯ було менше осіб з низьким рівнем тривожності, зокрема за ситуативною тривожністю — 10,3 % проти 29,2 % випадків без ризику СГЯ ( $P < 0,001$ ); за особистісною тривожністю — 10,0 % проти 26,7 % ( $P < 0,001$ ).

– У жінок з безпліддям, лікування безпліддя яких здійснювалося за допомогою ЗІВ, відзначені типи реагування на захворювання з інтрапсихічною спрямованістю. Емоційно-афективна сфера відносин у них проявляється в дезадаптивній поведінці: реакціях за типом дратівливої слабкості, тривожному, пригніченому стані, капітуляції перед розладом, «відхід та занурювання у хворобу».



## РОЗДІЛ 7

### ПАТОГЕНЕЗ УСКЛАДНЕНЬ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ВНАСЛІДОК ЗІВ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА

На основі отриманих даних була розроблена схема розвитку найбільш частих ускладнень проведення ЗІВ (рис. 7.1).

Для визначення патогенетичних механізмів розвитку ускладнень внаслідок лікування безпліддя методом ЗІВ, процедура ЗІВ була умовно розділена на три етапи проведення: перший — КОС з ГнРГ в залежності від обраного протоколу; другий — трансвагінальна аспірація фолікулів з метою отримання ооцитів; третій — перенесення ембріонів в порожнину матки пацієнтки. Для кожного етапу проведення ЗІВ були характерні визначені ускладнення.

На першому етапі ЗІВ застосування медикаментозної КОС може привести до формування найбільш загрозливого ускладнення ЗІВ, яким є ранній або пізній СГЯ. В основі патогенезу СГЯ полягає надмірна відповідь яєчників на стимуляцію суперовуляції у пацієток з рівнем АМГ 5,5 нг/мл і більше, кількістю антральних фолікулів, виявлених під час УЗД, понад 20 на два яєчника, і наявність в анамнезі СГЯ при попередніх спробах ЗІВ.

На другому етапі процедури ЗІВ у разі, якщо кількість аспірованих ооцитів перевищувала 19, об'єм отриманої фолікулярної рідини складав більше 60 мл, проводилося дослідження фолікулярної рідини і сироватки крові пацієнтки для визначення рівнів концентрацій  $E_2$ , VEGF і IL-6. Саме цим речовинам належить провідна роль у розвитку асцити, гідротораксу, гідроперикарду, анасарки, так як під їх впливом підвищується проникність судинної стінки яєчників, очеревини, сальника, перикарда, плеври і т.д. За нашими даними, якщо рівні  $E_2$  у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, VEGF —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, IL-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл відповідно, то можна з високою ймовірністю говорити про виникнення СГЯ тяжкого ступеня.

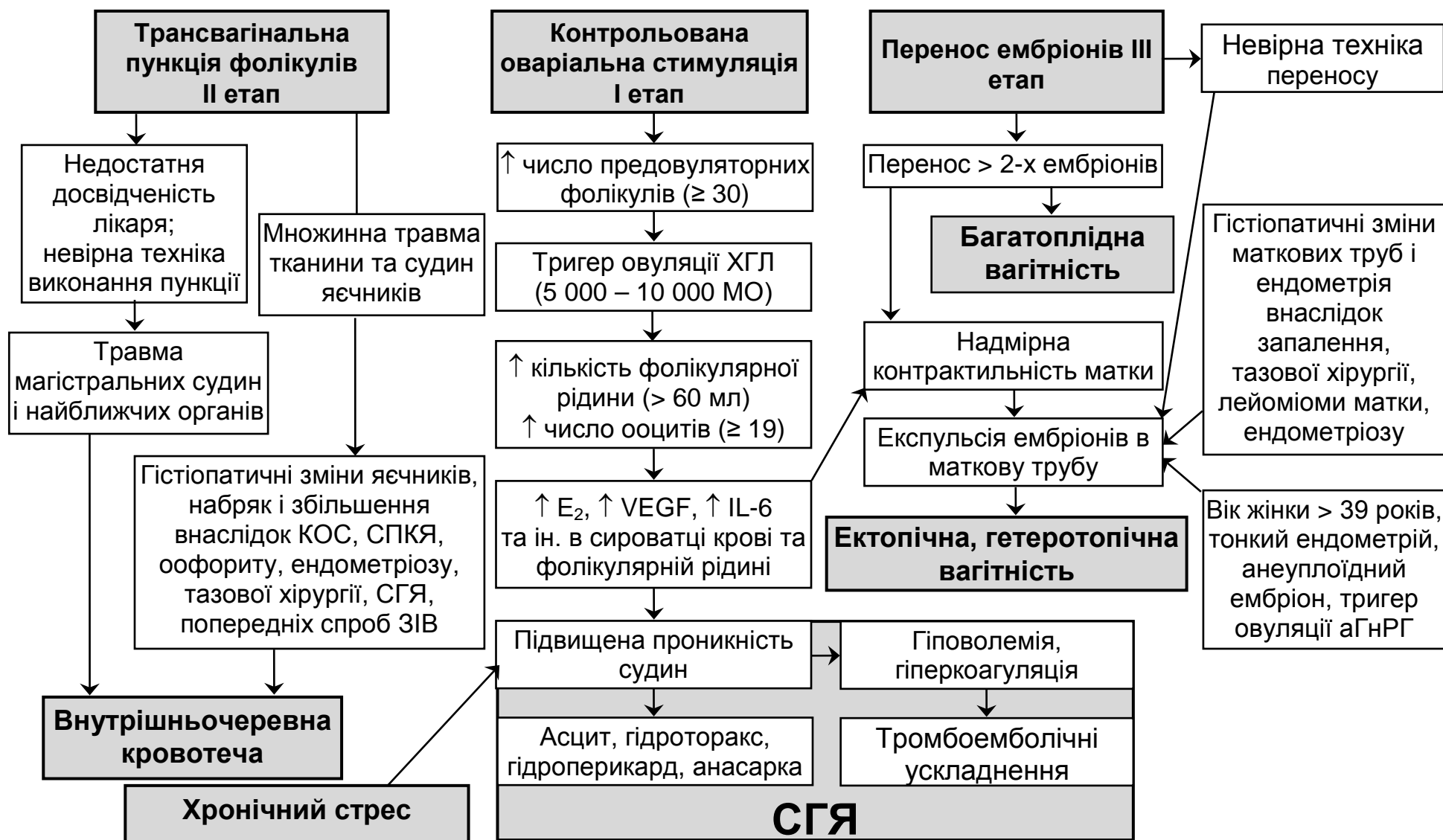


Рис. 7.1. Схема розвитку основних ускладнень під час проведення ЗІВ.

Ключовим моментом у розвитку СГЯ є введення з метою тригеру овуляції ХГЛ. Швидка фільтрація рідкої частини крові в черевну і/або плевральну порожнину, перикард веде до гіповолемії та гемоконцентрації. Гіповолемія спричиняє зниження ниркової перфузії з розвитком олігурії, порушенням електролітного балансу, з гіперкаліємією і азотемією; виникає гіпотензія, тахікардія, збільшення гематокриту, гіперкоагуляція. На підставі отриманих даних, подальша тактика ЗІВ, що стосується перенесення ембріонів (3-й етап) полягала в скасуванні ембріотрансферу і проведенні кріоконсервації всіх отриманих ембріонів.

Під час проведення другого етапу ЗІВ можливо виникнення не менш небезпечного для життя пацієнтки ускладнення, такого як внутрішньочеревна кровотеча. В основі її патогенезу лежить множинна травма досить рихлої тканини і багата кількість судин гіперстимульованих яєчників внаслідок численних проколів аспіраційною голкою в процесі пункції фолікулів. Ризик кровотечі підвищується у жінок з великою кількістю передовуляторних фолікулів, у яких більш збільшені розміри і більш виражений набряк яєчників; у хворих з СПКЯ; з СГЯ в анамнезі; з перенесеними оофоритами, операціями на яєчниках; з ендометріозом; унаслідок наявності кіст різного походження; повторними спробами ЗІВ; віком понад 35 років за рахунок склерозу тканин яєчників. Важливе значення має досвід і техніка проведення трансвагінальної пункції гінекологом-репродуктологом. Всі перераховані вище причини є гістіопатичною основою для розвитку післяпункційних черевних кровотеч.

На третьому етапі ЗІВ, при перенесенні більше одного ембріону може виникнути багатоплідна вагітність.

Найбільш цікавим, на наш погляд є патогенез розвитку ектопічної і гетеротопічної вагітності, так як ризик настання даного виду ускладнення збільшується внаслідок ЗІВ. Надлишкова контрактильність матки внаслідок підвищених рівнів стероїдних гормонів і цитокінів і вазоактивних речовин, тонкого ендометрія, менш за 7 мм, перенесення анеуплоїдних ембріонів,

перенесення більше двох ембріонів, наявності хронічних запальних захворювань статевих органів, ендометріозу матки і маткових труб, тазової хірургії і ПВ в анамнезі, наявності гідросальпінксів, СПКЯ, СГЯ, використання в якості тригера овуляції аГнРГ, віку жінки більше за 35 років, міоматозних вузлів, неправильної техніки перенесення ембріонів можуть привести до експульсії ембріона з порожнини матки в маткову трубу і спровокувати розвиток ектопічної вагітності.

Хронічний стрес, пов'язаний з безпліддям, у жінок циклів ЗІВ супроводжується психовегетативними розладами, і підсилює судинні порушення, що підсилює порочне коло розвитку СГЯ.

З урахуванням вищевикладеного був розроблений персоніфікований протокол ЗІВ, який мінімізує вплив на різні патогенетичні ланки виникнення ускладнень ЗІВ і спрямований на підвищення частоти клінічної вагітності і зниження частоти ускладнень у жінок з високим ризиком їх розвитку.

Перед початком проведення ЗІВ необхідно ідентифікувати жінок, що входять до групи ризику за розвитком СГЯ, за такими чинниками як: рівень АМГ більше за 5,5 нг/мл, кількість антральних фолікулів, виявлених при УЗД, понад 20 на два яєчника, і наявність в анамнезі СГЯ при попередніх спробах ЗІВ.

Для таких пацієнток необхідно використовувати схему стимуляції суперовуляції із застосуванням антГнРГ з урахуванням рівня П. З 2-го дня менструального циклу починають введення гонадотропінів в середній стартовій дозі ФСГ 75–150 МО. На 6–8-й день виконується УЗД, при виявленні фолікула розміром  $> 14$  мм призначається антГнРГ в дозі 0,25 мг/день протягом 4–5 днів и триває стимуляція гонадотропінами до досягнення лідируючого фолікула  $> 18$  мм в діаметрі та не менше трьох фолікулів розмірами  $> 16$  мм. Потім призначається тригер овуляції — аГнРГ в дозі 0,1–0,2 мг, через 34–36 годин виконується забір яйцеклітин. У разі бідної відповіді з боку яєчників призначення аГнРГ може бути відкладено до тих

пiр, поки один з фолiкулiв не досягне дiаметру  $> 14$  мм. У разi вираженостi зростання фолiкулiв введення антГнРГ може бути розпочато з 5-го дня КОС.

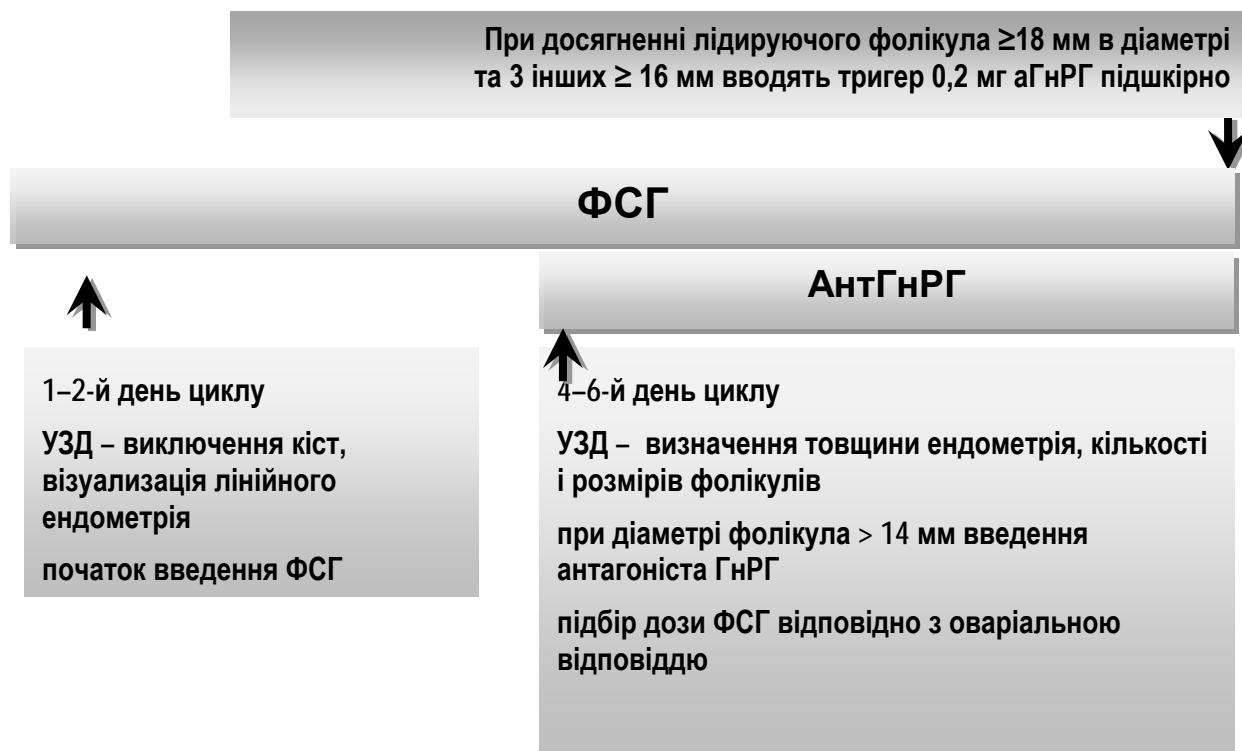


Рис. 7.2. Схема протоколу ЗiВ з КОС антГнРГ.

Перевагами цього протоколу є: скорочення тривалості стимуляції в циклі ЗiВ на 1–2 днi; набагато швидше збільшення розмірів фолікулів в перші дні після стимуляції гонадотропінами; можливість отримання помірної кількості яйцеклітин и ембріонів у пацієнок з СПКЯ; потенційна можливість у частини пацієнок відмовитися від підтримки функції жовтого тіла в посттрансферному періоді; зниження випадків помірних і тяжких форм СГЯ. Зниження доз необхідного екзогенного ФСГ внаслідок відсутності супресії ендогенного ФСГ під час раннього фолікулярного розвитку призводять до: зниження тривалості и вартості лікування за рахунок зменшення доз гонадотропінів.

Перед початком стимуляції на 2-й дeнь менструального циклу необхідно вимірювати рівень П. У разі виявлення підвищення показників  $\geq 1,5$  нг/мл протягом 3-х днів призначається антГнРГ з подальшим контролем

рівня П. Досягнення вмісту П менше за 1,5 нг/мл служить початком КОС гонадотропінами (рис. 7.3).

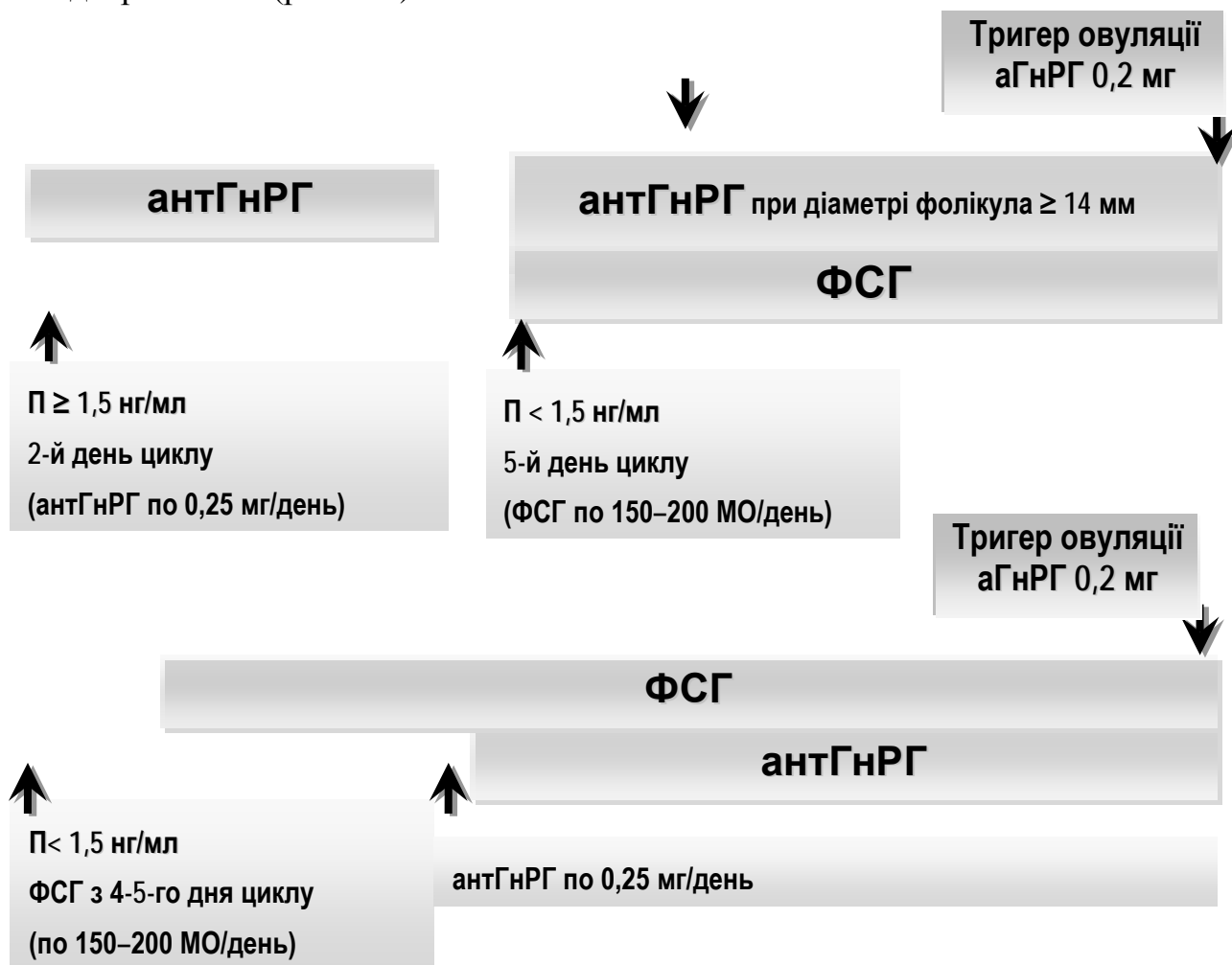


Рис. 7.3. Схема протоколу пКОС з антГнРГ з урахуванням рівня П.

На другому етапі ДРТ призначення тригера овуляції і забору ооцитів необхідно враховувати число передовуляторних фолікулів. Якщо кількість передовуляторних фолікулів перевищує 20 необхідно використовувати аГнРГ в дозі 0,2 мг і призначати селективний агоніст  $\beta 2$ -дофамінових рецепторів квінаголід в дозі 0,025–0,6 мг щоденно протягом 8 днів. При трансвагінальній пункції в разі забору більше 19 ооцитів необхідно визначати вміст  $E_2$ , VEGF і ІЛ-6 в сироватці крові і фолікулярній рідині. У разі перевищення граничного значення даних показників ембріони необхідно кріоконсервувати, а перенесення вітріфікованих бластоцист проводити в наступних нестимульованих циклах.

З огляду на ризик виникнення кровотечі при заборі яйцеклітин жінкам з кількістю передовуляторних фолікулів більше за 20, внаслідок чого збільшуються розміри і набряк яєчників; у хворих з СПКЯ; з СГЯ в анамнезі під час попередніх циклів ЗІВ; з перенесеними оофоритами, операціями на яєчниках, повторними спробами ЗІВ і віком понад 35 років для профілактики даного ускладнення в ході трансвагінальної пункції доцільним є внутрішньовенне введення 0,2 мг аналогу вазопресину — САВ. Він надає дію, схожу з дією гормону задньої долі гіпофізу вазопресину. Являє собою синтетичний поліпептид, який метаболізується в організмі в ліпресин, який є синтетичним аналогом вазопресину. САВ підвищує тонус гладкої мускулатури судин і шлунково-кишкового тракту, викликає судинозвужувальний і гемостатичний ефекти.

На нашу думку, при введенні САВ спазм судин жовтого тіла перешкоджає активному неоангіогенезу, таким чином сприяє зменшенню обсягу судинної мережі лютеїнових тіл яєчників, наслідком якого є зниження судинної проникності. Завдяки такому ефекту СГЯ не переходить у тяжку форму.

У той же час введення САВ в період забору яйцеклітин перешкоджає крововиливу в жовті тіла і фолікули, причиною якого є множинна травма пункційною голкою дрібних судин яєчника, відповідно їх розміри істотно не збільшуються і ймовірність апоплексії яєчника різко знижується. Це обґрунтовує використання САВ для профілактики кровотечі.

Важливе значення має досвід і техніка гінеколога-репродуктолога у виконанні трансвагінальної пункції яєчників.

При проведенні даної процедури дуже важливо завжди візуалізувати кінчик голки в межах пунктуемого яєчника, різко не змінювати напрямок голки в уникненні масивної травми яєчників, в таких випадках краще переколоти для зміни напрямку голки. Зовнішні прийоми для фіксації яєчників через черевну стінку асистентом повинні бути розумними і

помірними при натисканні з метою профілактики пошкодження магістральних судин малого таза.

Ризик настання ектопічної та гетеротопічної вагітностей збільшується внаслідок ЗІВ. Для профілактики надлишкової контрактильності матки внаслідок підвищених рівнів стероїдних гормонів і вазоактивних речовин у жінок з високим ризиком розвитку СГЯ застосується протокол з антГнРГ.

Мінімальна товщина ендометрія для перенесення ембріонів — не менше 7 мм. У разі діагностики тонкого ендометрія робляться спроби його нарощування. Що стосується неефективності лікування, з метою профілактики ектопічної вагітності, ембріони вітріфікуються.

Нормальний ендометрій матки здатний ідентифікувати неякісні анеуплоїдні ембріони. Для уникнення експульсії ембріона з порожнини матки в маткову трубу, певній групі пацієнток у віці старше 39 років доцільно проводити передімплантаційну діагностику.

Перенесення одного селективно відібраного ембріона знижує ризик виникнення гетеротопічної і ектопічної вагітностей.

Для жінок, які перенесли запальні захворювання статевих органів, едометріоз матки і маткових труб, тазову хірургію, ПВ або з наявністю гідросальпінксу, міоматозних вузлів профілактика ектопічної вагітності полягає в правильній техніці перенесення ембріонів. Проте оптимальне розташування трансферу — відстань  $< 10$  мм і  $> 5$  мм від фундального ендометрія, при невеликому обсязі середовища.

Щоб уникнути багатоплідних вагітностей та відповідно редуkcії ембріонів доцільно переносити 1–2 ембріона відмінної і гарної якості, а решту кріоконсервувати. На сьогоднішній день рекомендується переносити не більш одного селективно відібраного ембріону.

Програма медико-психологічної допомоги жінкам при лікуванні безплідного шлюбу з допомогою ЗІВ має бути поетапною, послідовною системою психокоригуючих заходів.



Система психокорекції повинна базуватися на прийнятих в сучасній психотерапії принципах комплексності, диференційованій, послідовності та етапності й відповідно до структури міжособистісної взаємодії містити чотири компоненти — інформаційний, емоційний, поведінковий і особистісний, і адресуватися до трьох підсистем особи — інтраіндивідної, інтеріндивідної та метаіндивідної.

Вибір психотерапевтичних методик і їх зміст повинні залежати від форми дезадаптації пацієнток, її причин, механізмів розвитку і клінічних проявів. Психокорекцію слід проводити в два етапи — розробки установки і навчання. При усіх формах доцільно застосовувати когнітивно-орієнтовані методи психотерапії (роз'яснювальну, раціональну, когнітивну, раціонально-емоційну) і, за необхідністю, персоналістичну психотерапію. Корисними є індивідуальні та групові форми роботи, тренінги, з додаткових методів — бібліо- і синематотерапію.

## РОЗДІЛ 8

### ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОГО ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПРОТОКОЛУ ЗІВ ДЛЯ ЖІНОК З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЗІВ

Щодо оцінки безпечності та ефективності розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ з КОС із застосуванням антГнРГ і урахуванням вмісту сироваткового П проведено аналіз клініко-лабораторних показників у порівнянні зі стандартними протоколами з антГнРГ.

Під час проведення КОС доза гонадотропінів у жінок як за персоніфікованими, так й за стандартними протоколами ЗІВ складала від 800 до 1500 МО. Індукція овуляції в обох групах продовжувалася від 8 до 12 днів.

Оваріальна відповідь яєчників на проведену КОС за числом передовуляторних фолікулів, отриманих ооцитів була однаково вираженою в обох групах. Число зрілих ооцитів, здатних до запліднення, між групами також не різнилося. Це пояснюється більшим відсотком зрілих ооцитів від загальної кількості ооцитів у жінок з персоніфікованою КОС, ніж за стандартною. Число ембріонів відмінної та доброї якості (АА, АВ і ВА), які придатні до імплантації та подальшого розвитку до стадії бластоцисти задля кріоконсервації, між групами не різнилося (табл. 8.1).

Таким чином, у разі використання пКОС антГнРГ число фолікулів і ооцитів, що є показниками вторинного ризику виникнення СГЯ, було статистично значуще меншим, ніж за стандартною КОС антГнРГ, але ж число зрілих ооцитів, ембріонів, зокрема, відмінної та доброї якості між групами не різнилося, що вказує на ефективність розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ.

Далі вивчено вплив застосування персоніфікованих протоколів КОС з антГнРГ, у порівнянні зі стандартними КОС з антГнРГ, на біохімічні показники, що визначалися у сироватці крові та фолікулярній рідині, отриманій під час трансвагінальної аспірації фолікулів яєчників.

**Фолікулогенез, фертилізація ооцитів і морфометричний аналіз ембріонів  
у жінок з персоніфікованими і стандартними протоколами КОС з  
антГнРГ (Me (25; 75 %))**

Показник	пКОС антГнРГ (n = 120)	КОС антГнРГ (n = 120)	P*
Число передовуляторних фолікулів	21 (18; 23)	20 (18; 24)	0,502
Кількість аспіованих ооцитів	16 (14; 17)	16 (14; 18)	0,822
Відсоток ооцитів від передовуляторних фолікулів	78,2 (70,8; 88,3)	76,7 (66,7; 84,2)	0,167
Кількість зрілих ооцитів	12 (11; 13)	12 (10; 14)	0,982
Відсоток зрілих ооцитів від загальної кількості ооцитів	77,8 (70,6; 84,6)	76,7 (68,3; 87,3)	0,772
Число ембріонів	10 (8; 11)	10 (8; 11)	0,880
Відсоток ембріонів від загальної кількості ооцитів	61,1 (52,9; 69,5)	60,0 (50,0; 71,4)	0,755
Число ембріонів відмінної та доброї якості	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0,707
Відсоток ембріонів відмінної та доброї якості від загальної кількості ембріонів	70,0 (60,0; 83,3)	71,4 (58,3; 83,3)	0,601

Примітка. \* Порівняння груп за критерієм Манна-Уїтні.

Згідно отриманим даним, вміст  $E_2$  у сироватці крові у жінок групи пКОС антГнРГ склав 2514 (1910; 3372) пг/мл, що було статистично значуще нижче, ніж за стандартною стимуляцією 3017 (2299; 4110) пг/мл ( $P < 0,001$ ) (рис. 8.1). Слід відзначити, що у 6 (5,0 %) жінок, яким проводили пКОС, вміст  $E_2$  у сироватці крові перевищував 4 800 пг/мл — граничне значення щодо розвитку СГЯ, а в групі зі стандартними протоколами таких пацієнток було 4 (15,8 %), відмінність статистично значуща ( $P = 0,005$ ). Отже у разі використання пКОС антГнРГ ризик випадку показників  $E_2$  у сироватці крові вище граничних значень зменшується утричі (RR 0,32; 95% CI 0,13–0,76).

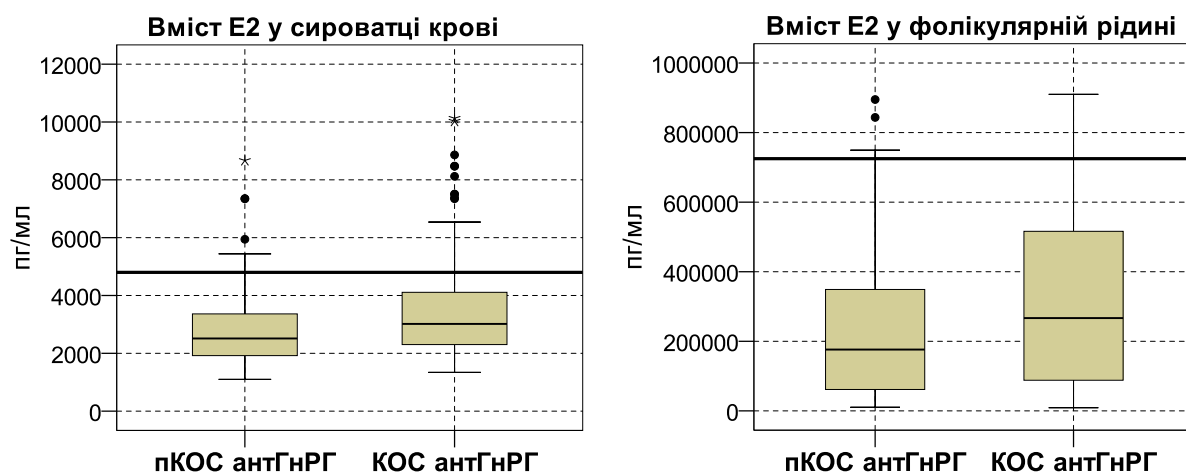


Рис. 8.1. Вміст E<sub>2</sub> у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок, яким проводили персоналізовані та стандартні КОС антГнРГ.

Подібну картину спостерігали й за визначенням E<sub>2</sub> у фолікулярній рідині, його рівень у разі пКОС антГнРГ був меншим, ніж за стандартними КОС антГнРГ (176250 (61250; 349000) проти 266750 (88000; 534300) пг/мл,  $P < 0,001$ ) (рис. 8.1). Також відзначено, що концентрацію E<sub>2</sub> 725 000 пг/мл і вище зареєстровано відповідно у 3 (2,5 %) і 20 (16,7 %) жінок ( $P < 0,001$ ), тобто за використанням пКОС антГнРГ спостерігається зниження відносного ризику випадків значень вказаного показника, що перевищують порогові значення (RR 0,15; 95% CI 0,05–0,42).

Визначення VEGF у сироватці крові показало, що його вміст за пКОС антГнРГ склав 14,4 (10,6; 18,0) і був нижчим, порівняно зі стандартними КОС антГнРГ — 17,6 (13,5; 24,7) пг/мл ( $P < 0,001$ ) (рис. 8.2). Граничне значення щодо виникнення СГЯ до даного показнику складає 30 пг/мл і вище, такий вміст мали 4 (3,3 %) жінки у разі персоналізованої стимуляції, а за стандартною стимуляцією статистично значуще частіше (16 (13,3 %),  $P = 0,004$ ), отже персоналізований підхід до стимуляції дозволяє чотирьохкратно знизити випадки підвищених концентрацій VEGF у сироватці крові (RR 0,25; 95% CI 0,09–0,73).

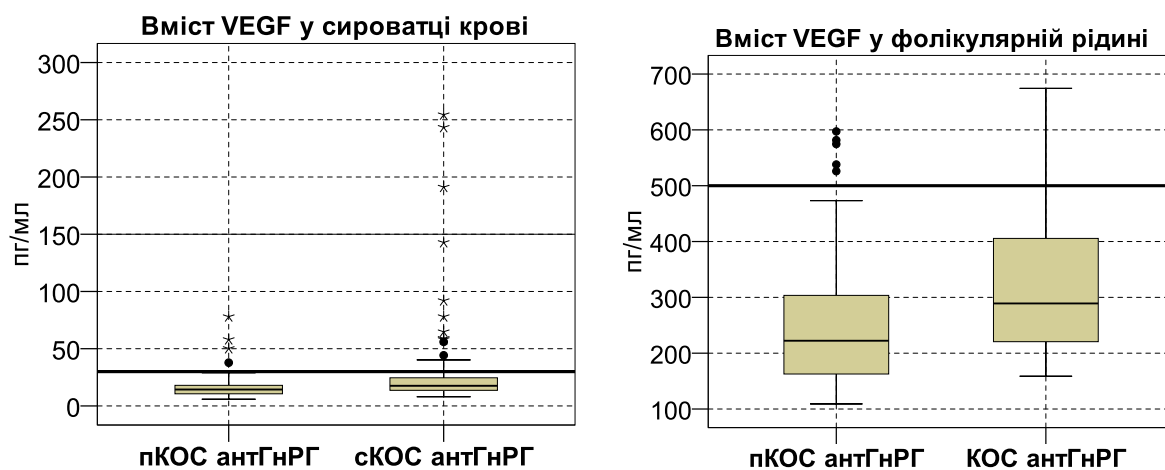


Рис. 8.2. Вміст VEGF у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок, яким проводили персоніфіковані та стандартні КОС антГнРГ.

Вміст VEGF у фолікулярній рідині мав аналогічну тенденцію. Так відзначено статистично значущу різницю між групами за персоніфікованими і стандартними КОС антГнРГ (відповідно 222,3 (162,4; 305,8) проти 289,1 (220,3; 407,3) пг/мл,  $P < 0,001$ ) (рис. 8.2). Також мали місце випадки значень  $E_2$  у фолікулярній рідині, перевищуючих граничні, що свідчили про вторинний ризик СГЯ, але ж у разі пКОС антГнРГ їх було менше (5 (4,2 %) проти 20 (16,7 %),  $P = 0,001$ ).

Аналогічну тенденцію зареєстровано й під час оцінки вмісту ІЛ-6, концентрація якого у сироватці крові жінок з пКОС антГнРГ була суттєво меншою, ніж у разі традиційної стимуляції овуляції (відповідно 2,2 (1,1; 2,5) проти 2,8 (2,1; 3,2) пг/мл,  $P < 0,001$ ). Число жінок з підвищеними граничними значеннями, тобто  $\geq 4$  пг/мл, помічено у 4 (3,3 %) жінок з пКОС антГнРГ і у 12 (10,0 %) — з КОС антГнРГ, що мало статистично значущу різницю ( $P = 0,034$ ) (рис. 8.3). Так, застосування пКОС антГнРГ дозволяє утримати зменшити випадки вище граничних значень ІЛ-6 у сироватці крові (RR 0,33; 95% CI 0,11–1,00), але ж той факт що 95% довірчий інтервал містить одиницю не дозволяє вважати цей показник статистично значущим.

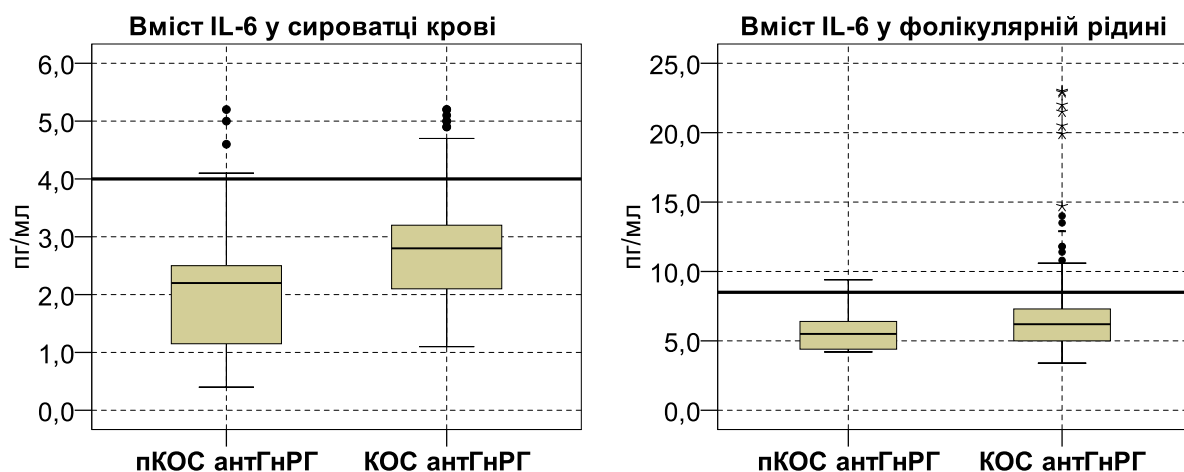


Рис. 8.3. Вміст ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок, яким проводили персоналізовані та стандартні КОС антГнРГ.

Аналіз результатів вмісту ІЛ-6 у фолікулярній рідині також визначив статистично значущу різницю між групами (пКОС антГнРГ 5,5 (4,4; 6,4) проти 6,2 (5,0; 7,4) пг/мл,  $P < 0,001$ ) (див. рис. 8.3). Відмінність між групами помічена також й за числом жінок з підвищеними граничними значеннями, тобто  $\geq 8,5$  пг/мл (відповідно 3 (2,5 %) проти 20 (16,7 %),  $P < 0,001$ ) Отже у разі використання пКОС антГнРГ ризик випадку показників ІЛ-6 у фолікулярній рідині вище порогових значень зменшується (RR 0,15; 95% CI 0,05–0,49).

Головною оцінкою ефективності пКОС із застосування антГнРГ з урахуванням вмісту сироваткового П був аналіз результатів ЗІВ.

За результатами клінічних досліджень в результаті КОС із застосуванням антГнРГ за розробленими персоналізованими протоколами у жінок з вмістом П нижче за 1,5 нг/мл на 2-й день менструального циклу (табл. 8.2) СГЯ помірного ступеня тяжкості виник у однієї жінки, що було нижче, у порівнянні зі стандартними протоколами (1,7 % проти 10,0 %,  $P = 0,057$ ), СГЯ тяжкого ступеня у разі КОС за розробленими протоколами не відбувся в жодному випадку і в одному — за стандартними. Отже, за розробленими протоколами КОС виражені клінічні прояви СГЯ зареєстровано у 1,7 %, в той час як за стандартними протоколами статистично значимо частіше (11,7 %,

Таблиця 8.2

**Результати проведення ЗІВ в досліджуваних підгрупах у жінок  
з вмістом П < 1,5 нг/мл на другий день менструального циклу**

Показник	пКОС антГнРГ (n = 60)		КОС антГнРГ (n = 60)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)	Зниження відносного ризика (RRR) (95% CI), %	Зниження абсолютного ризика (ARR) (95% C), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% CI)
	n	%	n	%					
СГЯ помірного та тяжкого ступеня	1	1,7	7	11,7	0,031	0,14 (0,02–1,13)	85,7 (-12,6–98,2)	10,0 (1,2–18,7)	10,0 (5,3–79,7)
СГЯ помірного ступеня	1	1,7	6	10,0	0,057	0,17 (0,02–1,34)	83,3 (-34,3–97,9)	8,3 (0,08–16,6)	12,0 (6,0–1249,8)
СГЯ тяжкого ступеня	—	—	1	1,7	0,500	0	100	1,7 (-1,6–4,9)	60,0 (20,4–63,6)
Клінічна вагітність	22	36,7	18	30,0	0,281	1,22 (0,73–2,03)	-22,2 (-103,5–26,6)	-6,7 (-23,5–10,2)	-15,0 (9,8–4,3)
Мимовільний аборт	—	—	2	3,3	0,248	0	100	3,3 (-1,2–7,9)	30,0 (12,7–82,7)
Пологи	22	36,7	16	26,7	0,163	1,38 (0,80–2,35)	-37,5 (-134,9–19,5)	-10,0 (-26,5–6,5)	-10,0 (15,3–3,7)

$P = 0,031$ ), тобто зниження абсолютного ризику за розробленими протоколами склало 10,0 % (95% СІ 1,2–18,7 %). У порівнянні з використанням стандартних протоколів, запропоновані, дозволяють уникнути розвитку тяжких форм СГЯ у кожної десятої жінки з нормальними значеннями П.

Порівняльний аналіз ефективності розроблених і стандартних протоколів КОС з використанням антГнРГ відносно настання клінічної вагітності та її завершення не виявив істотної різниці. Так клінічна вагітність настала у 36,7 % жінок після КОС за розробленими протоколами і у 30,0 % — за стандартними ( $P = 0,281$ ). Мимовільний аборт не відбувся у жодної жінки, яким застосовували розроблені протоколи, а у групі з використанням стандартних протоколів мимовільне переривання відбулося у 2 жінок, що склало 3,3 %, статистичної значимості між значеннями не відзначено ( $P = 0,248$ ). Хотілося б відзначити тенденцію до збільшення частоти пологів на перенос серед жінок, КОС яким здійснювали за запропонованим підходом (36,7 % проти 26,7 %,  $P = 0,163$ ).

Подальшим аналізом вивчено ефективність розроблених персоналізованих протоколів КОС з використанням антГнРГ, порівняно зі стандартними, у жінок з вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл на 2-й день менструального циклу (табл. 8.3). За клінічною порівняльністю підгруп відзначено, що у жінок, КОС яким проводили за розробленими протоколами, СГЯ помірного ступеня тяжкості розвився у 3,3 %, а за стандартними — у 20,0 %, що мало статистично значиму різницю ( $P = 0,004$ ). Відносний ризик показника склав 0,17 (95% СІ 0,04–0,71), відповідно зниження відносного ризику — 83,3 % (95% СІ 27,7–96,1 %), що відповідало клінічно значимому ефекту, а показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору, свідчив про те, що задля попередження такого стану у жінки з високим ризиком СГЯ і вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл необхідно провести запроповану стимуляцію у 6 жінок (табл. 8.2). Тяжкий ступінь СГЯ мав місце тільки у пацієток за використанням традиційних протоколів з антГнРГ у 2 (3,3 %) випадках.



Таблиця 8.3

**Результати проведення ЗІВ в досліджуваних групах у жінок  
з вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл на другий день менструального циклу**

Показник	пКОС антГнРГ (n = 60)		КОС антГнРГ (n = 60)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)	Зниження відносного ризичу (RRR) (95% CI), %	Зниження абсолютного ризичу (ARR) (95% CI), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% CI)
	n	%	n	%					
СГЯ помірного та тяжкого ступеня	2	3,3	14	23,3	0,001	0,14 (0,03–0,60)	85,7 (39,8–96,6)	20,0 (8,4–31,6)	5,0 (3,2–11,9)
СГЯ помірного ступеня	2	3,3	12	20,0	0,004	0,17 (0,04–0,71)	83,3 (27,7–96,1)	16,7 (5,6–27,8)	6,0 (3,6–17,9)
СГЯ тяжкого ступеня	—	—	2	3,3	0,248	0	100	3,3 (-1,2–7,9)	30,0 (12,7–82,7)
Клінічна вагітність	20	33,3	8	13,3	0,008	2,50 (1,20–5,23)	-150,0 (-422,8–19,6)	-20,0 (-34,7–5,3)	-5,0 (-18,9–2,9)
Мимовільний аборт	2	3,3	4	6,7	0,340	0,50 (0,09–2,63)	50,0 (-162,8–90,5)	3,3 (-4,4–11,1)	30,0 (9,0–22,5)
Пологи	18	30,0	4	6,7	0,001	4,50 (1,62–12,51)	-350,0 (-1151,2–61,8)	-23,3 (-36,5–10,1)	-4,3 (-9,9–2,74)

Таким чином, обговорюючи помірний та тяжкий ступінь СГЯ у якості несприятливого завершення ЗІВ у жінок з підвищеним вмістом П і ризиком розвитку СГЯ, були отримані наступні результати (табл. 8.4). За використанням розроблених персоніфікованих протоколів СГЯ зареєстровано у 2 жінок, за стандартних — у 14, що відповідно склало 3,3 і 23,0 % ( $P = 0,001$ ), тобто зниження абсолютного ризику складало 20,0 % (95% СІ 8,4–31,6 %). Видно, що використання розроблених протоколів знижує ризик несприятливого завершення у якості виникнення помірних і тяжких форм СГЯ у 7 разів, відповідно зниження відносного ризику складало 85,7 %, що відповідало клінічно значимому ефекту. Показник число хворих, яким необхідно лікування, вказує, що для попередження розвитку випадку СГЯ КОС з використанням розроблених протоколів необхідно провести 5 (95% СІ 3,2–11,9) пацієнткам.

Оцінка ефективності проведених ЗІВ з використанням антГнРГ за розробленими персоніфікованими та стандартними протоколами КОС у пацієток з підвищеним вмістом П і ризиком розвитку СГЯ показала, що клінічна вагітність настала відповідно у 33,3 і 13,3 % ( $P = 0,008$ ) випадках, отже терапевтична користь запропонованих протоколів склала 20,0 %. Коефіцієнт відносного ризику ілюструє, що ймовірність настання клінічної вагітності у жінок з базальним вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл і високим ризиком розвитку СГЯ більш, ніж у півтори рази збільшується за використанням розроблених персоніфікованих протоколів КОС, показник зниження відносного ризику, у даному випадку підвищення відносної користі, свідчить про клінічно значущий ефект. Показник числа хворих, яким необхідно лікування, показує, що для настання клінічної вагітності у жінки з базальним вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл необхідно провести персоніфіковану КОС п'яти пацієнткам (див. табл. 8.4).

Мимовільний аборт відбувся у 3,3 % жінок, яким застосовували розроблені протоколи, а у групі з використанням стандартних протоколів — у 6,7 % ( $P = 0,340$ ).

Таблиця 8.4

## Порівняння результатів проведення ЗІВ у разі КОС за розробленими та стандартними протоколами з антГнРГ

Показник	пКОС антГнРГ (n = 120)		КОС антГнРГ (n = 120)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% CI), %	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% CI), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% CI)
	n	%	n	%					
СГЯ помірного та тяжкого ступеня	3	2,5	21	17,5	< 0,001	0,14 (0,04–0,46)	85,7 (53,4–95,6)	15,0 (7,7–22,4)	6,7 (4,5–13,1)
СГЯ помірного ступеня	3	2,5	18	15,0	< 0,001	0,17 (0,05–0,55)	83,3 (44,9–95,0)	12,5 (5,5–19,5)	8,0 (5,1–18,1)
СГЯ тяжкого ступеня	—	—	3	2,5	0,123	0	100	2,5 (-0,3–5,3)	40 (2,4–13,7)
Клінічна вагітність	42	35,0	26	21,7	0,016	1,62 (1,06–2,46)	-61,5 (-145,5–-6,3)	-13,3 (-24,6–-2,1)	-7,5 (-48,6–-4,1)
Мимовільний аборт	2	1,7	6	5,0	0,140	0,33 (0,07–1,61)	66,7 (-61,9–93,1)	3,3 (-1,2–7,9)	30,0 (12,7–84,1)
Пологи	40	33,3	20	16,7	0,006	2,00 (1,25–3,21)	-100 (-221,1–-24,6)	-16,7 (-27,4–-5,9)	-6,0 (-16,9–-3,7)

Оцінка ефективності ЗІВ з використанням розроблених персоніфікованих протоколів, проведена на підставі визначення пологів, відображенням чого є показник «take home baby». Сприятливе завершення вагітності, відбулося у 30,0 % жінок з вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл на 2-й день менструального циклу, яким проводилася розроблена пКОС, що було статистично значуще частіше, ніж за стандартними протоколами — 6,7 % ( $P = 0,001$ ), тобто підвищення абсолютної користі складало 23,3 %. Так, у разі використання розроблених протоколів пКОС ймовірність завершення ЗІВ пологоми збільшувалася у 4,5 рази, показник підвищення відносної користі також вказує на клінічно значущий ефект розроблених протоколів. Число пацієнток яким необхідно проводити КОС розробленими протоколами, щоб досягнути пологів у однієї жінки додатково, дорівнює 4,3.

За результатами клінічних досліджень, відзначено, що у жінок, у яких використали розроблені протоколи ЗІВ з пКОС із застосуванням антГнРГ і урахуванням П, СГЯ помірного ступеня розвився у 3 (2,5 %) жінок, позитивним моментом є відсутність жодного випадку у цієї групі СГЯ тяжкого ступеня. Водночас у групі порівняння, тобто за стандартними протоколами з антГнРГ, СГЯ помірного ступеня зареєстровано у 18 (15,0 %) випадках, тяжкого ступеня — у 3 (2,5 %). Отже сумарна частота розвитку СГЯ помірного та тяжкого ступеня при проведенні ЗІВ складає 2,5 % (3 із 120), а в групі порівняння — 17,5 % (21 із 120), тобто застосування антГнРГ за розробленими КОС з урахуванням рівня сироваткового П сприяло зниженню абсолютного ризику розвитку СГЯ помірного та тяжкого ступеня на 15,0 % (95% СІ 7,7–22,4 %). За коефіцієнтом відносного ризику можна стверджувати, що ризик виникнення помірного та тяжкого ступеня СГЯ у жінок, які отримали розроблений спосіб застосування антГнРГ при КОС з урахуванням сироваткового П, у сім разів нижчий, порівняно з традиційним способом. Запропонований спосіб дозволяє знизити відносний ризик СГЯ помірного та тяжкого ступеня на 85,7 %, що вказує на клінічно значиму ефективність (більше 50 %).

З клінічної точки зору показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчить, що при ЗІВ для запобігання одного такого випадку СГЯ запропонований спосіб необхідно використати у 6,7 (95% СІ 4,5–13,1) пацієток (див. табл. 8.4).

Слід вказати, що у 2 пацієток пКОС антГнРГ і 8 групи КОС антГнРГ перенесення ембріонів в порожнину матки було скасовано через високий ризик розвитку СГЯ. У цих випадках проведено кріоконсервацію ембріонів з подальшим їх перенесенням в порожнину матки в природному циклі.

Результати проведеного дослідження свідчать про високий відсоток запліднення в групі з використанням розроблених персоніфікованих протоколів, що може вказувати на добру якість ооцитів і ембріонів, отриманих при використанні розробленого способу стимуляції. Так, клінічну вагітність, індуковану ЗІВ, зареєстровано у 35,0 % жінок групи пКОС ГнРГ і у 21,7 % КОС ГнРГ, отже «терапевтична користь» запропонованого способу застосування антГнРГ при КОС з урахуванням рівня сироваткового П складала 13,3 %. Подальшим дослідженням відзначено, що ймовірність настання вагітності, що розвивається, у разі використання розробленого способу у 1,62 (1,06–2,46) рази вища, ніж за стандартним протоколом КОС з антГнРГ. Показник підвищення відносної користі, склавши 61,5 %, відповідав клінічно значимому ефекту розробленого способу (більше 50 %). Число хворих, яким необхідно лікування, вказує на те, що на кожних 7,5 жінок, яким проводили КОС за розробленим способом, у однієї жінки буде індукована вагітність (див. табл. 8.4).

Мимовільним абортom вагітність завершилася у 2 (1,7 %) жінок, у яких використали пКОС антГнРГ, і у 6 (5,0 %) — стандартні КОС антГнРГ, отже зниження абсолютного ризику склало лише 3,3 % і СІ цього показника містив 1, що вказувало про відсутність статистичної та відповідно клінічної значущості між групами. Така ж картина спостерігалася й за іншими коефіцієнтами даного показника. Число хворих, яких необхідно лікувати, було вищим, ніж за попередніми показниками, що також вказувало на

незначну перевагу розробленого способу порівняно з традиційним щодо зниження мимовільних абортів (див. табл. 8.4).

Як вказувалося раніше інтегральним критерієм оцінки завершення вагітності після ЗІВ є показник «take home baby». Слід вказати, що завершення ЗІВ пологоми з народженням живої дитини склало 33,3 %, а в групі порівняння — 16,7 %, тобто підвищення абсолютної користі склало 16,7 %. За коефіцієнтом відносного ризику можна стверджувати, що ймовірність пологів народження дитини у жінок після застосування розроблених протоколів з антГнРГ з урахуванням рівня сироваткового П удвічі вища, ніж у разі традиційних протоколів. Використання розроблених протоколів дозволяє підвищити частоту сприятливого завершення лікування методами ЗІВ на 100 %, що вказує на клінічно значиму ефективність (більше 50 %). Коефіцієнт число хворих, яким необхідно лікування, означає, що з кожних 6 жінок, яким проводилася розроблена КОС, у однієї жінки відбулися пологи.

Відповідно до критеріїв доказової медицини визначено, що розроблені персоніфіковані протоколи КОС, основані на використанні антГнРГ з визначенням П на 2-й день менструального циклу, є ефективнішими, ніж стандартні з антГнРГ. У порівнянні зі стандартними протоколами, персоніфікований підхід, дозволяє знизити абсолютний ризик розвитку помірних та тяжких форм СГЯ на 15,0 % (95 % СІ 7,7–22,4 %), відносний ризик — на 85,7 % (95 % СІ 53,4–95,6 %), що відповідало клінічно значущому ефекту, а також підвищити абсолютну користь завершення ЗІВ народженням живої дитини на 16,7 % (95 % СІ 5,9–27,4), відносну користь — на 100 % (95 % СІ 24,6–221,1).

Проведення ретроспективного аналізу медичної документації (827 жінок, у яких лікували безпліддя проведенням ЗІВ) шостирічний досвіду роботи центру репродуктивної медицини виявило види ускладнень, що відбуваються внаслідок ЗІВ (табл. 8.5). Через це були розроблені заходи, що сприятимуть зниженню їх частоти. Тому на кінцевому етапі проведеного

дослідження було вирішено оцінити двохрічну роботу центру репродукції вже після впровадження запропонованих заходів (734 жінки, у яких лікували безпліддя проведенням ЗІВ).

За двохрічний період роботи центру з використанням розроблених заходів, зокрема персоніфікованих протоколів, СГЯ помірного ступеня виник у 25 із 734 жінок, в той час як до їх впровадження у 59 із 827, що відповідно склало 3,4 і 7,1 % і мало статистично значиму різницю ( $P = 0,001$ ). Отже зниження абсолютного ризику дорівнювало 3,7 % (1,5–5,9 %). Відносний ризик склав 0,48 (95% СІ 0,30–0,75), відповідно зниження відносного ризику, склавши 52,3 %, відповідало клінічно значущому ефекту. З клінічної точки зору показник число хворих, яким необхідно лікування, в нашому дослідженні свідчив про те, що для попередження несприятливого завершення, у нашому випадку СГЯ помірного ступеня, у однієї жінки запропонованими заходами необхідно пролікувати, тобто провести КОС, 26,8 пацієнткам. За розвитком тяжкого ступеня даного ятрогенного стану, відзначалася подібна картина. Він розвинувся у 12 жінок після роботи центру за запропонованими заходами, а раніше — у 28 випадках, що склало 1,6 і 3,4 % відповідно ( $P = 0,001$ ), і зниження абсолютного ризику дорівнювало 1,8 % (0,2–3,3 %). Відносний ризик, як й за попереднім показником, склав 0,48 (95% СІ 0,25–0,94) і зниження відносного ризику також відповідало клінічно значущому ефекту — 51,7 %. Показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору вказував на те, що задля попередження одного випадку СГЯ тяжкого ступеня запропоновані заходи необхідно використати у 57,1 пацієнток.

Таким чином, після впровадження запропонованих підходів відзначено статистично значуще зниження частоти помірного та тяжкого ступенів СГЯ (5,0 % проти 10,5 %,  $P < 0,001$ ). Зниження абсолютного ризику такого тяжкого ускладнення склало 5,5 % (95% СІ 2,9–8,1 %).

Таблиця 8.5

## Показники роботи центру репродуктивної медицини до та після впровадження розроблених заходів

Показник	До впровадження розроблених заходів (n = 734)		Після впровадження розроблених заходів (n = 827)		P	Відносний ризик (RR) (95% CI)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% CI), %	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% CI), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% CI)
	n	%	n	%					
СГЯ помірного і тяжкого ступеня	37	5,0	87	10,5	< 0,001	0,48 (0,33–0,70)	52,1 (30,5–67,0)	5,5 (2,9–8,1)	18,3 (12,3–35,0)
СГЯ помірного ступеня	25	3,4	59	7,1	0,001	0,48 (0,30–0,75)	52,3 (24,6–69,8)	3,7 (1,5–5,9)	26,8 (16,9–65,0)
СГЯ тяжкого ступеня	12	1,6	28	3,4	0,020	0,48 (0,25–0,94)	51,7 (5,7–75,3)	1,8 (0,2–3,3)	57,1 (30,4–466,8)
Кровотеча	—	—	5	0,6	0,041	0	100	0,6 (0,1–1,1)	165,4 (88,3–1311,5)
Ектопічна вагітність	5	0,7	21	2,5	0,003	0,27 (0,10–0,71)	73,2 (29,2–89,8)	1,9 (0,6–3,1)	53,8 (32,4–158,3)
Гетеротопічна вагітність	—	—	3	0,4	0,148	0	100	0,4 (-0,05–0,78)	275,7 (129,4–2127,8)
Клінічна вагітність	281	38,3	238	28,8	< 0,001	1,33 (1,16–1,53)	-33,0 (-53,2–-15,5)	-9,5 (-14,2–-4,8)	-10,5 (-20,7–-7,1)
Багатопліддя	19	6,8	67	28,2	< 0,001	0,24 (0,15–0,39)	76,0 (61,2–85,1)	21,4 (15,0–27,8)	4,7 (3,6–6,7)
Редукція	6	2,1	19	8,0	0,002	0,27 (0,11–0,66)	73,3 (34,1–89,1)	5,8 (2,0–9,7)	17,1 (10,3–49,7)
Живонародження	257	35,0	190	23,0	< 0,001	1,52 (1,30–1,79)	-52,4 (-78,7–-30,0)	-12,0 (-16,5–-7,6)	-8,3 (-13,2–-6,1)



Коефіцієнт відносного ризику склав 0,48 (95% СІ 0,33–0,70), через що зниження відносного ризику складало 52,1 % і відповідало клінічно значущому ефекту, а показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору свідчив, що задля попередження одного несприятливого завершення, у вигляді випадку СГЯ, запропоновані заходи необхідно використати у 18,3 пацієток. Таких результатів, поперед усе, вдалося досягти завдяки роботі за розробленими персоніфікованими протоколами КОС з антГнРГ і визначенням П на 2-й день менструального циклу щодо жінок з високим ризиком СГЯ.

Іншим тяжким ускладненням, що може виникнути після трансвагінальної пункції фолікулів яєчників є кровотеча, яка завдяки розробленим заходам, зокрема використанню САВ, не відбулася за два роки в жодному випадку проти 0,6 % (5 випадків із 827) у попередні роки ( $P = 0,041$ ) (див. табл. 8.5).

Відзначено значуще зменшення випадків ектопічної вагітності (з 2,5 до 0,7 %,  $P = 0,003$ ), зниження абсолютного ризику дорівнювало 1,9 % (95% СІ 0,6–3,1). Після роботи за впровадженням підходом зниження відносного ризику, порівнянні з попередніми роками, склало 73,2 %, тобто відповідало клінічно значущому ефекту. Гетеротопічна вагітність за два роки роботи за розробленим підходом не відбулася у жодної жінки, що у порівнянні з 3 (0,4 %) випадками попередньої роботи, можна вважати тенденцією до зниження ( $P = 0,148$ ) (див. табл. 8.5).

Водночас сприятливим є факт підвищення частоти клінічних вагітностей (38,3 % проти 28,8 % робота до впровадження розробленого підходу), отже підвищення абсолютної користі досягло 9,5 % (95% СІ 4,8–14,2 %). Таким чином, ймовірність настання вагітності, що розвивається, у разі використання розроблених заходів була у 1,33 (1,16–1,53) рази вища, ніж до їх впровадження. Показник підвищення відносної користі, склавши 33,0 %, відповідає помірно значимому (25–50 %) клінічному ефекту.

Після введення правила переносу не більше 1–2 ембріонів зафіксовано зменшення випадків багатопліддя (з 28,2 до 6,8 %,  $P < 0,001$ ), зниження абсолютного ризику склало 21,4 % (95% СІ 15,0–27,8 %). Відносний ризик склав 0,24 (95% СІ 0,15–0,39), а зниження відносного ризику, склавши 76,0 %, відповідало клінічно значущому ефекту. Число хворих, яким необхідно лікування, вказує на те, що число жінок, яким необхідно перенести 1–2 ембріона, щоб запобігти багатопліддю у однієї додаткової жінки, дорівнює 4,7. Також рішення щодо переносу 1–2 ембріонів сприяло статистично значущому зменшенню числа редукцій (з 8,0 до 2,1 %,  $P = 0,002$ ). Зниження абсолютного ризику редукцій склало 5,8 % (95% СІ 2,0–9,7 %). Коефіцієнт відносного ризику склав 0,27 (95% СІ 0,11–0,66), через що зниження відносного ризику складало 73,3 % і відповідало клінічно значущому ефекту, а показник число хворих, яким необхідно лікування, з клінічної точки зору свідчив, що задля попередження однієї додаткової редукції, запропоновані заходи необхідно використати у 17,1 пацієнтки (див. табл. 8.5).

Наведені показники доводять, що впровадження запропонованого підходу до роботи центру репродуктивної медицини, що ґрунтується на розроблених персоніфікованих протоколах ЗІВ щодо жінок з ризиком ускладнень ЗІВ є ефективним відповідно до критеріїв доказової медицини.

## РЕЗЮМЕ

– У разі використання пКОС антГнРГ, у порівнянні зі стандартною КОС антГнРГ, не відзначено різниці між числом передовуляторних фолікулів (відповідно 20 (17; 21) і 20 (18; 24),  $P = 0,380$ ), ооцитів (15 (14; 16) і 16 (14; 18),  $P = 0,160$ ) та ембріонів (10 (8; 11) і 10 (8; 11),  $P = 0,880$ ), зокрема, відмінної та доброї якості (7 (5; 8) і 7 (5; 8),  $P = 0,707$ ), що вказує на однорідність розроблених персоніфікованих і стандартних протоколів КОС антГнРГ за фолікуло-, оогенезом та морфометричною характеристикою ембріонів.

– Завдяки застосуванню розроблених пКОС з антГнРГ і визначенням П відбувається зменшення частоти випадків помірних і тяжких форм СГЯ у жінок з вмістом П  $< 1,5$  нг/мл 1,7 % проти 11,7 % за стандартними протоко-

лами з антГнРГ ( $P = 0,031$ ), зниження абсолютного ризику складає 10,0 % (95 % СІ 1,2–18,7 %), у жінок з підвищеним вмістом П — 3,3 % проти 23,3 % ( $P = 0,001$ ), зниження абсолютного ризику складає 20,0 % (95 % СІ 8,2–31,6 %).

– Використання розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ з КОС з антГнРГ у жінок з вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл порівняно з традиційними підвищує частоту завершення ЗІВ народженням живої дитини (30,0 % проти 6,7 %,  $P = 0,001$ ), підвищення абсолютної користі складає 23,3 % (95 % СІ 10,1–36,5).

– Відзначено, що розроблені персоніфіковані протоколи КОС з антГнРГ і визначенням П, у порівнянні зі стандартними протоколами з антГнРГ, дозволяють знизити абсолютний ризик розвитку помірних та тяжких форм СГЯ на 15,0 % (95 % СІ 7,7–22,4 %), відносний ризик — на 85,7 % (95 % СІ 53,4–95,6 %); підвищити абсолютну користь завершення ЗІВ народженням живої дитини на 16,7 % (95 % СІ 5,9–27,4), відносну користь — на 100 % (95 % СІ 24,6–221,1).

## РОЗДІЛ 9

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування безпліддя в даний час набуває не тільки великого медичного, а й соціально-демографічного значення [317–324]. Як найпрогресивніший, все більшого поширення в світі отримує метод лікування безпліддя шляхом екстракорпорального запліднення передовуляторних ооцитів і перенесення ембріонів на стадії дроблення в порожнину матки. Використання методу ЗІВ надає можливість реалізувати функцію дітонародження при таких формах жіночого безпліддя, які раніше вважалися абсолютно безперспективними для лікування, наприклад, при відсутності або повної непрохідності маткових труб на тлі їх анатомічних змін [325–330].

Широке впровадження в клінічну практику методів ЗІВ не тільки допомагає жінкам вирішити проблеми безпліддя, але й може супроводжуватися ускладненнями. Найпоширенішим з яких є СГЯ, що може виникати внаслідок КОС. Водночас існують й інші, не менш небезпечні ускладнення ДРТ, такі як багатоплідна вагітність і пов'язана з нею необхідність редукції ембріонів, ускладнення, що вимагають оперативного лікування, а саме розвиток ПВ та виникнення внутрішньочеревної кровотечі після пункції ооцитів. Ризик розвитку таких ускладнень є вищим порівняно із загальною популяцією [8, 18, 331–333].

Тому метою проведеного дослідження стало підвищення ефективності та безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро шляхом вдосконалення і впровадження персоніфікованих протоколів з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів щодо зниження частоти та тяжкості ускладнень запліднення ін вітро.

Для вирішення поставленої мети на підставі ретроспективного дослідження медичної документації була вивчена ефективність лікування безпліддя в програмах ЗІВ, характер, частота і фактори ризику розвитку

ускладнень, що виникли внаслідок проведення ЗІВ; оцінені біохімічні та ультразвукові показники оваріального резерву у пацієток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень; вивчені рівні  $E_2$ , IL-6 і VEGF в сироватці крові та в фолікулярній рідині під час трансвагінальної пункції фолікулів для отримання ооцитів у пацієток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень; на підставі експериментальної моделі СГЯ у самиць гібридних мишей вивчені патоморфологічні зміни яєчників та внутрішніх органів, характерні для цього ускладнення ЗІВ; досліджений вплив вазоконстрикторного синтетичного аналогу гормону задньої долі гіпофізу вазопресину на структуру яєчників самиць гібридних мишей, яким проведено стимуляцію гонадотропінами; визначені особливості психоемоційного стану пацієток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку їх ускладнень; вдосконалений та персоніфікований протокол ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень ЗІВ, оцінена його ефективність; вивчена ефективність впровадження розроблених персоніфікованих протоколів ЗІВ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень в практику центру репродуктивної медицини.

Використовували клінічні, клініко-психологічні, інструментальні, радіоімунологічні, електрохемілюмінісцентні, імуноферментні, молекулярно-генетичні (комплексна кількісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), експериментальні, морфологічні, статистичні методи дослідження.

На початку виконання дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз 827 історій хвороб жінок, яким через безпліддя проведено ЗІВ, для оцінки частоти та характеру ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ. Найчастішим ускладненням ЗІВ був СГЯ, через який пацієнтки потребували лікування, за тяжким ступенем — навіть в умовах відділення інтенсивної терапії. Помірний ступінь СГЯ розвинувся у 7,1 % (95% СІ 5,6–9,1 %) випадках, тяжкий — у 28 (3,4 %; 95% СІ 2,4–4,8 %).

Далі для визначення факторів ризику СГЯ проаналізовано історії 87 пацієнток з помірним і тяжким ступенем СГЯ та 740 жінок, у яких такий стан не спостерігався.

В літературних повідомленнях відзначають, що більш молодий вік пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку СГЯ [334–337]. У найбільшому в цих досліджень відзначено, що 60 % жінок, у яких розвився СГЯ, були молодше 35 років. Разом з цим нами визначено, що молодше 35 років були 95,4 % (83 із 87) жінок з СГЯ проти 42,3 % (313 із 740) без СГЯ ( $P < 0,001$ ; OR 28,3 95% CI 10,3–78,0). Не дивлячись на вказане, а також статистично значуще знижений вік у жінок з розвитком СГЯ (29 (27; 31) років проти 31 (28; 34) років у групі без СГЯ;  $P < 0,001$  за критерієм Манна Уїтні), на противагу даним існуючих досліджень, де вказують граничні значення віку [325, 334–325], нами під час проведення логістичного регресійного аналізу чутливість тесту (вірно позитивний результат) мала нульовий результат, тобто із жінок з істинним СГЯ, тестом не визначено жодної жінки з СГЯ.

Висока частота СГЯ у молодих жінок з позицій патогенезу пояснюється більшим фолікулярним резервом і зростанням значної кількості фолікулів у відповідь на введення гонадотропінів [7, 325], тобто головним фактором є висока кількість антральних фолікулів. Так, СГЯ розвився у жінок зі статистично значущим переважанням антральних фолікулів (27 (23; 32) проти 14 (12; 16) без СГЯ;  $P < 0,001$ ). Далі було відзначено, що пацієнтки з числом антральних фолікулів понад 20 на обидва яєчника відносяться до категорії з СГЯ (чутливість тесту склала 89,7 %, специфічність — 99,2 %; площа під ROC-кривою — 0,99 (95% CI 0,98–1,00)). Отримані результати дослідження, співпадають з літературними [7, 198, 228, 335, 338], у яких велике число антральних фолікулів відносять до факторів ризику розвитку СГЯ.

У роботах, що присвячені факторам ризику СГЯ, вказують, що низький ІМТ є фактором ризику виникнення СГЯ [325, 335], іншими дослідниками [339–341] не помічено зв'язку між індексом маси тіла та розвитком СГЯ. За нашими даними, шанс виникнення СГЯ у жінок з дефіцитом маси тіла майже

вдвічі вищий (OR 1,8; 95% CI 1,0–3,1), але довірчий інтервал містив 1, а відповідно результат не є статистично значимим (на рівні довірчої ймовірності 95 %). Також помічено, що ожиріння є протективним фактором розвитку СГЯ (OR 0,3; 95% CI 0,1–0,9), що поєднується з даними, наведеними в інших дослідженнях [335, 338].

Існують повідомлення у яких згадується, що медикаментозна алергія є фактором ризику виникнення СГЯ [342]. У нашому дослідженні помічено тенденцію до розповсюдженості медикаментозної алергії серед жінок з СГЯ, але статистично значущої різниці, у порівнянні з групою жінок без СГЯ, цей показник не досяг (відповідно 6,9 проти 2,8 %,  $P = 0,090$ ; OR 2,5; 95 % CI 1,0–6,5).

Під час аналізу гінекологічної захворюваності жінок відзначено, що більш, ніж половина жінок з СГЯ мала СПКЯ, в той час як без СГЯ їх було суттєво менше (66,7 % (58/87) за СГЯ проти 2,0 % (15/740) без СГЯ,  $P < 0,001$ ; OR 96,7 (95% CI 49,1–190,5), тобто найбільша гіперреактивність яєчників спостерігається при СПКЯ. Отримані дані підтверджують повідомлення [198, 323, 325, 335, 336, 338, 341, 343], що СПКЯ є важливим фактором ризику розвитку СГЯ. СПКЯ відноситься до числа найбільш серйозних і розповсюджених в сучасній репродуктивній медицині патологічних станів, що незмінно привертає увагу численних як вітчизняних, так й іноземних дослідників. За нашою думкою, на особливу увагу привертають дослідження [198, 323, 325, 335, 336, 338, 341, 343], які вказують, що одним з механізмів «вибухової» реакції полікістозних яєчників у відповідь на екзогенну гонадотропну стимуляцію є наявність великої кількості фолікулів, що знаходяться на різних стадіях розвитку, але чутливих до дії гонадотропнів, що обумовлює їх готовність до мультифолікулярної реакції та може спричинити СГЯ, відповідно жінки з цією ендокринопатією входять до групи високого ризику розвитку СГЯ в програмах ЗІВ. Проведеним дослідженням також встановлено, що операції на яєчниках в анамнезі у жінки з СГЯ відзначені статистично значуще частіше, ніж без СГЯ (24,1 % (21/87) проти

11,9 % (88/740),  $P = 0,002$ ; OR 2,4 (95% CI 1,4–4,0), тобто наші дані співпадають з даними інших дослідників [344], що попереднє лікування СПКЯ не є запорукою попередження СГЯ.

Вивченням особливостей попереднього лікування, яке отримували жінки через безпліддя, відзначено, що кожна четверта–п'ята жінка до розглядаємої спроби ЗІВ, вже мала в анамнезі відновлення фертильності методами ДРТ. Слід звернути увагу, що із 19 жінок групи СГЯ з ДРТ в анамнезі у 13, що склало 68,4 %, вже був випадок СГЯ помірного чи тяжкого ступеня, що було суттєво частіше, ніж в групі без СГЯ, де СГЯ розвився у 7 (3,9 %) із 179 жінок ( $P < 0,001$ ). Отже у разі наявності у жінки в анамнезі помірного чи тяжкого ступеня СГЯ шанс його повторного виникнення збільшується (OR 53,2; 95% CI 15,6–181,7).

Зустрічаються повідомлення, що куріння є визнаним фактором ризику розвитку безпліддя [345, 346], отже ми вважали за доцільне розглянути його як фактор до СГЯ, але за нашими даними, хоча й помічено тенденцію більш високої розповсюдженості куріння серед жінок групи СГЯ, але відмінність від групи без СГЯ не була статистично значущою (34,5 % (30 осіб) проти 25,7 % (190 жінок);  $P = 0,103$ ; OR 1,5; 95 % CI 1,0–2,4).

Визначення вмісту АМГ стало вже рутинним дослідженням щодо пацієнток, яким необхідно відновлювати репродуктивну функцію. Вчені та клініцисти велику увагу приділяють ролі АМГ як маркера оваріального резерва та найточнішого прогнозу для передбачення реакції яєчників на КОС [37, 430, 447]. До того ж підвищений рівень АМГ відзначають у пацієнток з СПКЯ, для яких характерна надмірна відповідь на КОС [343, 347, 348]. У ході дослідження визначено, що збільшення у жінок з АМГ вищими за референтні значення збільшується ймовірність виникнення СГЯ (OR 142,6; 95 % CI 62,9–323,6). Подальшим аналізом визначено, що жінки з вмістом АМГ  $\geq 5,5$  нг/мл відносяться до категорії з СГЯ (чутливість тесту склала 75,9 %, специфічність — 98,6 %; площа під ROC-кривою — 0,99 (чутливість тесту — 75,9 %, специфічність — 96,3 %; площа під ROC-кривою 0,99 (95% CI 0,98–1,00).



Наші дані цілком співпадають з численними літературними як вітчизняними, так й іноземними, що високий вміст АМГ як маркер оваріального резерву також доцільно використати щодо оцінки ризику СГЯ [228, 229, 343, 349, 350].

Таким чином, первинними факторами ризику виникнення СГЯ є СПКЯ, СГЯ помірного чи тяжкого ступеня при попередніх спробах ЗІВ, число антральних фолікулів  $\geq 20$  на обидва яєчника, сироватковий вміст АМГ більше  $\geq 5,5$  нг/мл.

Нажаль, досі не знайдено реального і ефективного способу запобігання розвитку СГЯ. Аналіз літератури, присвяченої даному ускладненню, дозволяє говорити про те, що заходи, спрямовані на його профілактику, полягають в уточненні факторів ризику щодо виділення жінок групи високого ризику розвитку СГЯ і відповідно в модифікації для них протоколів КОС.

Іншим, не менш небезпечним ускладненням ДРТ, було виникнення внутрішньочеревної кровотечі після пункції ооцитів. Зазвичай під час забору яйцеклітин кровотеча із стінки піхви в місці введення пункційної голки незначна та зупиняється самостійно. Проте у 5 із 827 жінок після аспірації яйцеклітин відбулася внутрішньочеревна кровотеча, що склало 0,6 % (95% СІ 0,3–1,4 %). Цих жінок госпіталізовано у гінекологічне відділення де їм проведено гемостатичні та протизапальні лікувальні заходи щодо зупинки кровотечі під контролем клініко-лабораторних і ультразвукових методів дослідження. Так, в 3 (0,4 % (95% СІ 0,1–1,1 %)) випадках відбулася повна зупинка кровотечі, а в двох (0,2 % (95% СІ 0,1–0,9 %)) — в ургентному порядку здійснено оперативне втручання.

Необхідно відзначити, що у 4 із 5 жінок з кровотечею, що склало 80,0 % (95% СІ 37,6–96,4 %), у подальшому виник СГЯ (2 випадки тяжкого ступеня; 2 — помірного ступеня). На таку ж поєднаність у разі кровотечі вказали й [64].

Слід зауважити, що пункція яєчників для забору яйцеклітин в циклі ДРТ повинна проводитися обережно та дбайливо. Завжди необхідно

пам'ятати про можливість оваріальної кровотечі. Після забору яйцеклітин, особливо у жінок з кількістю фолікулів більше 15 в кожному яєчнику, слід проводити профілактику кровотечі судинозвужувальними препаратами. Враховуючи, що прогнозувати ймовірність розвитку внутрішньочеревної кровотечі після забору яйцеклітин дуже складно у разі щонайменшої підозри на кровотечу та погіршенні самопочуття жінки, необхідно провести ультразвукове дослідження органів малого тазу з подальшим рішенням про госпіталізацію пацієнтки в стаціонар. Ці заходи допоможуть зменшити величину крововтрати при кровотечі, що почалася, і прийняти своєчасне рішення про необхідність оперативного лікування. Важливо мати контакт з пацієнткою, особливо іногородньою, щодо вибору тактики надання своєчасної допомоги, якщо ускладнення все ж сталося.

Ще одним ускладненням, що має місце під час використання методів ДРТ є ектопічна вагітність, яка склала 21 випадок 2,5 % (95% СІ 1,7–3,9 %). Так, під час ультразвукового дослідження в динаміці у 3 пацієнток зареєстровано наявність ектопічної вагітності з локалізацією в культурі маткової труби і у 19 — в матковій трубі різної локалізації. У всіх випадках проведено лапароскопічне лікування трубної вагітності. Особливий інтерес набули 3 (0,4 %; 95% СІ 0,1–1,1 %) випадки гетеротопічної вагітності, зокрема, у однієї пацієнтки спостерігали двох живих ембріонів у матці і двох в культурі маткової труби, у другій — одного ембріона в матці та одного в культурі маткової труби, у третій — одного ембріона в матці та двох в матковій трубі. Після проведення лікування лапароскопічним доступом у всіх трьох жінок з гетеротопічною вагітністю спостерігали подальший розвиток вагітності в матці. У двох жінок с гетеротопічними вагітностями маткові вагітності завершилися народженням живих дітей без вад розвитку (в одному випадку народилися двійнята), у однієї пацієнтки через два тижні після оперативного лікування трубної вагітності, маткова вагітність завершилася мимовільним абортom у терміні 9 тижнів. Таким чином, після переносу ембріонів слід проводити ретельний соноскопічний моніторинг через високий ризик

настання ектопічної вагітності. У випадках гетеротопічної вагітності після ДРТ можлива успішна пролонгація маткової вагітності в умовах бережного лапароскопічного видалення ектопічної вагітності.

Відомо, що у разі використання технологій ДРТ суттєво збільшується частота багатопліддя. Із 827 жінок, пролікованих із використанням методик ДРТ, вагітність настала у 238 (28,8 %; 95% СІ 25,8–32,0 %), в свою чергу у 67 (28,2 %; 95% СІ 22,8–34,2 %) із цих жінок під час проведення ультразвукового дослідження відзначено багатопліддя, зокрема, два ембріона у 45 (18,9 %), три і більше — у 22 (9,2 %), через що редукцію ембріонів здійснено у 19 випадках 8,0 % (95% СІ 5,2–12,1 %).

Мимовільне переривання вагітності частіше відбулося у жінок після редукції двох і більше ембріонів (57,1 проти 21,1 % після редукції одного ембріона,  $P = 0,039$ ), більшість цих випадків відбувалася до 12 тижнів гестації (відповідно 6 (42,9 %) і 2 (10,5 %);  $P = 0,042$ ).

Необхідно вказати, що більш ніж у половини жінок пологи відбулися у 28–36 тижнів гестації (після редукції одного ембріона 60,0 % (9 із 15), двох і більше ембріонів — 66,7 % (4 із 6)), у кожної 3–5 роділлі — у 22–27 тижнів (20,0 % (3 із 15) і 33,3 % (2 із 6) відповідно). Наші дані співпадають з даними інших дослідників [229, 331, 347, 351, 352], які вказують на високий відсоток передчасних пологів серед жінок після штучної редукції ембріонів.

Таким чином, шанс завершення вагітності пологами вищий після редукції одного ембріона, ніж після редукції двох і більше ембріонів (OR 5,0; 95% СІ 1,1–23,1), та якщо редукція здійснюється через 4–5 тижнів після переносу ембріонів, ніж через 7–8 тижнів (OR 8,5; 95% СІ 1,7–43,0). Завдяки призначенню жінкам антибактеріальної терапії у день редукції та у 16 тижнів гестації, гнійно-септичних ускладнень, що виникають при редукції ембріонів, не було.

В останні роки індуковані вагітності стали привертати пильну увагу через збільшення їх частоти завдяки застосуванню ЗІВ, а також через часті акушерські, перинатальні та неонатальні ускладнення особливо у разі

багатопліддя [316, 330, 353–355]. Тому разом із визначенням частоти ускладнень ДРТ здійснено оцінку перебігу та завершення вагітності, зокрема, порівняно перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених при одно- і багатоплідних вагітностях. Це дозволило відзначити, що в абсолютній більшості жінок з багатоплідною вагітністю відбуваються прояви загрози невиношування вагітності, що є універсальним, інтегрованою відповіддю жіночого організму на будь-які порушення. Так, при порівнянні перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при одно- і багатоплідних вагітностях виявлено, що у разі багатопліддя шанс невиношування вагітності вище в 2,5 рази (95% CI 1,2–5,1), істотно збільшується ризик виникнення передчасних пологів (OR 42; 95% CI 13,4–131,8). Це співпадає з даними інших авторів, які вказують, що саме на ембріональний період індукованих багатоплідних вагітностей припадає найвищий відсоток загрози переривання, мимовільних абортів і передчасних пологів, що пов'язано із багатоплідністю, ускладненим анамнезом жінок і гормональним навантаженням, що проводиться під час ДРТ [329, 331, 356–358]. У жінок з багатоплідною вагітністю частіше мали місце випадки ранніх гестозів (38,3 проти 16,1 %,  $P = 0,002$ ; OR 3,2; 95% CI 1,6–6,5), прееклампсії помірного та важкого ступеня (19,1 проти 7,8 %,  $P = 0,041$ ; OR 2,8; 95% CI 1,1–6,9), плацентарної дисфункції (55,3 проти 16,1 %,  $P < 0,001$ ; OR 6,4; 95% CI 3,2–12,8), істміко-цервікальної недостатності (23,4 проти 6,8 %,  $P = 0,002$ ; OR 4,2; 95% CI 1,7–10,1). Головним критерієм сприятливого завершення пологів є задовільний стан дитини. У разі багатопліддя він був зареєстрований значимо рідше (8,5 % проти 79,1 %,  $P < 0,001$ ; OR 0,02; 95% CI 0,01–0,07). Більше половини дітей від багатоплідних вагітностей через асфіксію помірного та важкого ступеня потребували реанімаційних заходів (52,5 % проти 12,4 %,  $P < 0,001$ ; OR 7,8; 95% CI 3,9–15,8).

Отримані дані підтверджують, що під час застосування ЗІВ для запобігання багатоплідної вагітності та відповідно редукції ембріонів, що мають негативний вплив на перебіг і завершення вагітності та стан плода,

краще переносити не більше 1–2 ембріонів і намагатися вдосконалювати роботу ембріологічної служби.

Проведене дослідження вказує на необхідність розробки щодо жінок, яким проводять ДРТ, системи заходів для своєчасної профілактики, діагностики та корекції ускладнень, впровадження яких при збереженому здоров'ї жінки буде сприяти настанню вагітності, її сприятливому перебігу та завершенню і отже позитивно позначатися на кінцевих результатах лікування безпліддя в цілому.

Під час вивчення особливостей відповідної реакції яєчників на КОС визначено, що число передовуляторних фолікулів у жінок з ризиком виникнення СГЯ було значно більшим у разі стимуляції аГнРГ, ніж антГнРГ (27 (21; 30) проти 20 (18; 24),  $P < 0,001$ ). У жінок без ризику розвитку СГЯ, не дивлячись на те, що КОС проводилася з використанням аГнРГ, число передовуляторних фолікулів було суттєво меншим (17 (15; 19),  $P < 0,001$  для обох груп з ризиком СГЯ). Разом з цим, число ооцитів, отриманих під час пункції фолікулів, у групах жінок з ризиком СГЯ було однаковим (16 (14; 18) і 16 (13; 19),  $P = 0,812$ ), а в групі без ризику СГЯ статистично значуще меншим (12 (11; 13),  $P < 0,001$  порівняно з обома групами). Число зрілих ооцитів, здатних до запліднення, значуще більшим було в групах жінок з ризиком СГЯ (антГнРГ — 12 (10; 14), аГнРГ — (12 (10; 13)), ніж в групі без такого ризику (10 (8; 10),  $P < 0,001$  з обома групами).

В групах жінок з ризиком розвитку СГЯ число ембріонів незалежно від протоколу стимуляції значимо не різнилося (антГнРГ — 10 (8; 11), аГнРГ — 9 (7; 11). Водночас число ембріонів при КОС антГнРГ статистично перевищувало таке при КОС аГнРГ у жінок без ризику СГЯ (10 (8; 11) проти 9 (7; 10),  $P < 0,001$ ). У жінок з ризиком розвитку СГЯ число ембріонів відмінної (АА, АВ і ВА) та доброї якості (ВВ), які можна переносити у даному циклі, або кріоконсервувати, при КОС антГнРГ склало 7 (5; 8), що було більше, ніж при КОС аГнРГ 6 (4; 7) ( $P = 0,005$ ). Отримані дані збігаються з літературними [359, 360], які вказують на той факт, що при максимальній відповіді

спостерігається мінімальний відсоток якісних ооцитів. При порівнянні цих груп з групою жінок без ризику СГЯ значимої різниці не визначено (7 (5; 7),  $P = 0,068$  до КОС антГнРГ і  $P = 0,248$  до КОС аГнРГ з ризиком СГЯ). Отже, можна говорити про перевагу протоколу КОС антГнРГ порівняно з довгим протоколом з аГнРГ у жінок з ризиком розвитку СГЯ.

Відповідно до поставлених завдань дослідження проведено визначення рівнів біохімічних показників у сироватці крові та фолікулярній рідині залежно від проведених схем КОС і ризику виникнення СГЯ.

За визначеними показниками  $E_2$ , VEGF і IL-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині відзначено, що вони були статистично вищими у жінок з ризиком виникнення СГЯ, ніж без ризику СГЯ ( $P < 0,001$ ). Водночас у жінок з ризиком виникнення СГЯ у разі КОС з антГнРГ, вміст означених показників був статистично значуще нижчим, ніж при використанні довгого протоколу із аГнРГ ( $P < 0,001$ ). Відзначено позитивну кореляційну залежність між вмістом у сироватці крові та у фолікулярній рідині  $E_2$  ( $r_s = 0,83$  (95% СІ 0,79–0,86,  $P < 0,001$ ); VEGF ( $r_s = 0,79$  (95% СІ 0,74–0,83,  $P < 0,001$ ); IL-6 ( $r_s = 0,86$  (95% СІ 0,82–0,89,  $P < 0,001$ ), що, за нашою думкою, дає змогу відмовитися у разі недоступності на практиці визначення усіх лабораторних значень, і використовувати тільки ті показники, які доступні у конкретній лабораторії, — сироваткові або фолікулярної рідини.

Головним показником визначення найбезпечнішої схеми КОС є менша частота розвитку СГЯ помірного і тяжкого ступеня, який у жінок з використанням антГнРГ при КОС виник у 15,0 і 2,5 % осіб, а в групі із застосуванням при КОС аГнРГ — у 26,7 і 8,3 %. Отже, помірний та тяжкий ступінь СГЯ зареєстрований статистично значуще рідше у разі використання при КОС антГнРГ, ніж аГнРГ (17,5 проти 35,0 %,  $P = 0,002$ ). Зниження абсолютного ризику склало 17,5 % (95% СІ 6,6–28,41 %), відносного ризику помірних та тяжких форм СГЯ — на 50,0 % (95% СІ 20,9–68,4), що відповідає клінічно помірному ефекту. Таким чином, відповідно до критеріїв доказової медицини, використання у жінок з ризиком розвитку СГЯ схем КОС з

антГнРГ більш безпечно, ніж із аГнРГ. Отримані результати збігаються з відомостями інших дослідників [334, 343, 361–364]. Водночас слід зазначити й думку [365], що за наявності факторів ризику розвитку СГЯ, вибір протоколів стимуляції овуляції з аГнРГ чи з антГнРГ, а також стартові та курсові дози препаратів гонадотропінів, що використовуються не є визначальними.

Під час проведеного дослідження методом бінарної логістичної регресії були визначені граничні значення незалежних змінних щодо ймовірності настання СГЯ. Відзначено, що вторинними факторами ризику виникнення СГЯ у жінок в циклах ЗІВ є число передовуляторних фолікулів  $\geq 30$  на два яєчника, число ооцитів  $\geq 19$ , вміст  $E_2$  у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, VEGF —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, IL-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл відповідно. За їхнім тестуванням відзначено високий відсоток чутливості і специфічності та площі під побудованими ROC-кривими. Останнім часом з'явилися роботи, у яких йдеться про суттєву роль у розвитку СГЯ таких предикторів, як число ооцитів, передовуляторних фолікулів, вміст  $E_2$  і VEGF [229, 334, 337, 340, 341, 366].

Існують повідомлення, що недоліками застосування антГнРГ за КОС під час ЗІВ є значне зниження частоти настання вагітності у разі підвищеного базального рівня сироваткового П [313, 314]. Отже, настання клінічної вагітності у жінок групи II з базальним вмістом П  $< 1,5$  нг/мл зареєстровано частіше, ніж у жінок групи I з базальним рівнем П  $\geq 1,5$  нг/мл (30,0 проти 13,3 %;  $P = 0,022$ ). Тобто, ймовірність настання індукованої вагітності у жінок з базальним вмістом П  $\geq 1,5$  нг/мл зменшується (RR 0,44; 95% CI 0,21–0,94), що, мабуть, пов'язано з десинхронізацією розвитку ендометрія та ембріону. Таку ж картину спостерігали й при аналізі результатів завершення вагітності пологами (26,7 проти 6,7%;  $P = 0,003$ ; RR 0,25; 95% CI 0,09–0,70).

Розвиток СГЯ характеризується значним збільшенням яєчників, іноді їх розривом і кровотечею; наявністю рідини в черевній і плевральній порожнинах; виникненням тромбоемболії магістральних судин; багатоплідної

вагітності [60, 62, 143, 367–369]. Спостерігається також прямий зв'язок між дозою гонадотропних препаратів і тривалістю їх прийому. Найчастіше тяжкі форми СГЯ відзначаються при застосуванні аГнРГ. Клінічні симптоми СГЯ проявляються через 3–8 діб після введення препаратів ХГЛ — тригера овуляції [187]. Встановлено, що при настанні вагітності СГЯ протікає тяжче [370]. Це дозволило припустити, що в розвитку СГЯ ХГЛ відіграє особливу роль [60, 187]. Це обумовлює необхідність проведення експериментальних і клінічних досліджень, які дозволять уточнити особливості розвитку СГЯ при ЗІВ.

Оскільки дослідження даного синдрому у людини утруднене, а часом і неможливо через морально-етичні та медичні проблеми, актуальним стало створення експериментальної моделі СГЯ з використанням лабораторних тварин.

Відомо, що лабораторна миша є адекватною клінічної моделлю для вивчення одного з основних етапів ЗІВ — ембріологічного етапу процедури, впливу екзогенних гонадотропних гормонів, що застосовуються для індукції суперовуляції, на якість гамет і розвиток ембріонів [62, 309, 368, 369, 371, 372]. Що стосується моделювання СГЯ, в літературі є окремі повідомлення про вивчення даного феномена на лабораторних щурах і мишах [373–375]. Розроблені моделі, як правило, обмежені використанням трансгенних тварин, що дозволяє вивчити роль деяких молекулярних факторів у розвитку СГЯ [374]. Разом з тим в запропонованих експериментальних моделях немає достатньої інформації про вплив різних доз гормонів і тривалості їх прийому на розвиток цієї патології. Крім того, миші різних ліній володіють різною чутливістю до дії екзогенних гонадотропних гормонів, що обумовлено генетичними особливостями тварин [203, 309, 372, 376]. Накопичений експериментальний досвід вимагає систематизації та доповнення. У зв'язку з цим для оцінки стану яєчників у разі розвитку СГЯ була створена його експериментальна модель з використанням лабораторних самиць гібридних мишей.



Введення ГСЖК і ХГЛ всіх досліджуваних доз вже в першу добу призводило до істотного збільшення яєчників тварин. Яєчники мишей експериментальних груп значуще перевищували за своїми розмірами яєчники мишей контрольної групи ( $P < 0,01$ ) і в групах II і III були значуще більше розмірів яєчників мишей I групи ( $P < 0,01$ ). Відмінності між розмірами яєчників мишей II і III груп також були значимі ( $P < 0,05$ ).

У тварин I групи спостерігалася поява невеликих геморагічних крововиливів — характерних ознак розвитку СГЯ. Найбільш виражені ці ознаки були у тварин III експериментальної групи, при цьому спостерігається виражена гіперемія та набряк яєчників.

Результати гістологічних досліджень показали, що у контрольних тварин поверхня яєчника була покрита одношаровим кубічним епітелієм (шар зародкового епітелію), під яким була видна дуже тонка сполучнотканинна пластинка — білкова оболонка. В яєчнику добре розрізнялися кіркова та мозкова зони. Мозкова частина яєчника була представлена пухкою сполучною тканиною з великою кількістю кровоносних судин. У корковій зоні знаходилися різні структури: примордіальні фолікули; фолікули, оточені одним шаром гранульозних клітин; фолікули, що розвиваються, з різним ступенем зрілості; фолікули на різних стадіях атрезії; функціонуюче жовте тіло; рубці після інволюції жовтого тіла. Сполучнотканинна основа коркової речовини яєчника була представлена веретеноподібними клітинами, що часто заповнювали міжклітинний простір.

В яєчниках мишей I експериментальної групи спостерігалися дрібні крововиливи в строму їх коркової зони, гіперплазія клітин *theca interna*, а також крововиливи в порожнину фолікулів. Крім того, реєструвалася дегенерація зародкового епітелію та початок кістозного переродження фолікулів, а також набряк мозкової зони.

При мікроскопічному дослідженні яєчників мишей III групи через 24 години після введення гонадотропних гормонів виявляли дилатацію і повнокров'я кровоносних судин і множинні порожнини, як в кірковій, так і в

мозковій речовині яєчників, що можна розцінити як набряк цих органів. У зрілих фолікулах визначали дегенерацію зародкового епітелію. Збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових і еластинових волокон свідчила про розростання строми. Виявлялося кістозне переродження фолікулів і жовтого тіла.

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що у лабораторних мишей даної лінії введення екзогенних гонадотропних гормонів в досліджуваних дозах вже на першу добу призводить до розвитку основних ознак СГЯ, при цьому, чим вище доза гормонів, тим більш виражені ознаки СГЯ. Відомо, що СГЯ на тлі вагітності протікає особливо тяжко. У зв'язку з цим представляло інтерес простежити часову динаміку досліджуваних параметрів яєчників мишей на тлі вагітності.

На третю добу яєчники мишей всіх досліджуваних груп дещо зменшилися в розмірах у порівнянні з першою добою після введення гормонів. Статистично значущі відмінності в розмірах яєчників спостерігалися між експериментальними тваринами та тваринами контрольної групи ( $P < 0,05$ ), але не між самими експериментальними групами. Гіперемія, набряк яєчників і геморагічні фолікули зберігалися через 72 години після введення гормонів і найбільш виражені були в III групі.

Мікроскопічна побудова яєчників мишей I групи через 72 години після введення гонадотропних гормонів досягла норми. Змін структур яєчника мишей, видимих при мікроскопії у вигляді дегенерації зародкового епітелію і розростання строми не було виявлено. Візуально спостерігалася незначно збільшена кількість інтерстиціальної тканини, що свідчила про зміну фону стероїдної активності органу. На зрізах визначалася підвищена кількість зростаючих і зрілих фолікулів, а також жовтих тіл на різній стадії функціонування. Атретичних фолікулів було візуально менше.

Через 72 години після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей III групи виявлялися переважно жовті тіла на різній стадії функціонування, деякі містили зсідки крові або порожнини, заповнені

ексудатом, що свідчило про його кістозне переродження. Набряк паренхіми яєчників був набагато слабкішим, ніж в попередні терміни дослідження. Фібробластів також було менше, тобто розростання строми припинилося.

Беручи до уваги морфологічні відмінності в яєчниках між досліджуваними групами тварин і структурні зміни під впливом високих доз гонадотропних гормонів, в наступній серії експериментів ми досліджували вплив досліджуваних доз гормонів на репродуктивні показники мишей даної лінії. Підвищення дози введених гормонів призводило до збільшення кількості ооцитів, проте в III групі спостерігався істотний розкид цього показника між окремими тваринами в порівнянні з іншими групами.

Такий феномен виявили й інші дослідники. Звісно, що залежність кількості ооцитів у щурів від дози гонадотропних гормонів має «дзвіноподібну» форму [199]. Кількість зрілих ооцитів на стадії МІІ мейозу з полярним тільцем було порівняно між цими групами і статистично значуще вище в контрольній і I експериментальній групі в порівнянні з іншими ( $P < 0,05$ ).

Між останніми значущих відмінностей за цим показником не спостерігали. За кількістю ооцитів з ознаками дегенерації (лізис, фрагментація) не відзначили статистично значущих відмінностей між контрольною та I групою, а також між II і III експериментальними групами. Кількість ооцитів з морфологічними порушеннями було статистично значуще нижче в I експериментальній групі, ніж в II і III. Кількість двоклітинних ембріонів, отриманих від однієї самки, було статистично значуще вище в експериментальних групах у порівнянні з контрольною ( $P < 0,05$ ).

Однак статистично значущих розходжень між показниками II і III груп не спостерігали. Відсоток ембріонів нормальної морфології ( $P < 0,05$ ) був статистично значуще вище в контролі в порівнянні з експериментальними групами. Між експериментальними групами статистично значущі відмінності за цим параметром спостерігалися між I групою і іншими, а групи II і III не мали значущих відмінностей. Серед експериментальних груп кількість

ембріонів з ознаками фрагментації в II і III групах була статистично значуще вище в порівнянні з групою I ( $P < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про приховані функціональні порушення ооцитів, отриманих в результаті гормональної стимуляції, що виражаються в появі ембріонів з морфологічними порушеннями, головним чином, апоптотичного типу. Ці результати узгоджуються з даними літератури [375–379] і підтверджують гіпотезу про дозозалежний вплив гонадотропних препаратів на якість гамет і ембріонів [376, 377].

Враховуючи морфологічні зміни в яєчниках, що проявлялись у вигляді безлічі геморагічних фолікулів і жовтих тіл при введенні високих доз гонадотропінів, було вирішено за доцільне застосування судинозвужувального САВ для профілактики кровотечі при СГЯ.

Тваринам групи ТІ внутрішньочеревинно вводили 20 МО ГСЖК і через 48 годин — 20 МО ХГЛ незалежно від стадії естрального циклу тварин. Тваринам групи ТІІ відразу після введення ХГЛ і через 3 години внутрішньочеревинно вводили САВ. Оцінювали динаміку морфофункціональних особливостей яєчників і внутрішніх органів мишей груп ЕІ і КІІ через 24 (групи ТІА і ТІА, КІА), 72 (групи ТІБ, ТІБ, КІБ) і 144 (групи ТІВ, ТІВ, КІВ) години після введення ХГЛ.

Яєчники мишей ТІА, ТІБ і ТІВ експериментальної групи значно перевищували за розмірами яєчники мишей контрольної групи. Гіперемія, набряклість і наявність геморагічних фолікулів свідчили про розвиток у тварин експериментальних груп основних ознак СГЯ. У ТІІ експериментальній групі тварин після введення САВ вже на першу добу після введення ХГЛ помітно знижувалася гіперемія яєчників, хоча геморагічні фолікули зберігалися. Введення ГСЖК і ХГЛ в зазначених дозах вже на першу добу призвело до істотного збільшення яєчників тварин. Розміри яєчників мишей експериментальних груп ТІА на першу і ТІБ на третю добу спостереження статистично значуще не відрізнялися між собою, але значуще перевищували розміри яєчники мишей контрольної групи ( $P < 0,01$ ). На

шосту добу спостереження розміри яєчників тварин ТІВ експериментальної групи суттєво зменшувалися і, практично, не відрізнялися від розмірів яєчників тварин контрольної групи. При цьому спостерігалися статистично значущі відмінності за цим показником між експериментальними групами ( $P < 0,01$ ).

Стимуляція яєчників тварин ГСЖК і ХГЛ в зазначених дозах призвела до розвитку у експериментальних тварин усіх ознак СГЯ: набряку яєчників і збільшення їх розмірів, гіперемії, появи геморагічних фолікулів. Всі ознаки СГЯ зберігалися протягом усього часу спостереження як в ТІ, так і в ТІІ експериментальній групі тварин, хоча спостерігалася деяка тенденція до зменшення розмірів. Введення САВ дозволило прискорити цей процес і, мабуть, запобігти віддалених наслідків розвитку даного синдрому, про що свідчить практично повне відновлення розмірів яєчників тварин ТІІ експериментальної групи на шосту добу спостереження.

При мікроскопічному дослідженні в яєчниках мишей групи зустрічалися усі типові генеративні елементи яєчника на різних стадіях розвитку. Співвідношення генеративних елементів відповідало фізіологічній нормі. У паренхімі яєчників зустрічалися ніжні колагенові волокна, забарвлені пікрофуксином при фарбуванні препаратів за методом ван Гізона. Зростання та дозрівання фолікулів в яєчниках тварин даної групи були виявлені в достатній мірі й так само відповідали фізіологічній нормі.

Під час гістологічного дослідження препаратів яєчника мишей з експериментальною моделлю СГЯ (ТІА експериментальна група) на першу добу після введення ХГЛ виявлялися дилатація та повнокров'я кровоносних судин і множинні порожнини, як в кірковій, так і в мозковій речовині яєчників, що розцінювалося як їх набряк.

У зрілих фолікулах визначалася дегенерація зародкового епітелію. Збільшена кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових і еластинових волокон свідчила про розростання стромы. Виявлявся початок кістозного переродження фолікулів і жовтих тіл. У

паренхімі яєчників мишей ТПА експериментальної групи дилатація та повнокров'я кровоносних судин не виявлялися. Порожнини в кірковій і в мозковій речовині яєчників значно менше, що свідчило про зменшення набряку. Дегенерація зародкового епітелію в зрілих фолікулах проявлялася в значно меншому ступені. Кількість фібробластичних клітинних елементів, а також колагенових волокон не вказувала на розростання стромы.

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей ТІБ експериментальної групи, як в кірковій, так і в мозковій речовині виявляється набряк і повнокров'я ділатованих кровоносних судин.

У паренхімі яєчників виявлялися переважно жовті тіла на різній стадії функціонування, багато з них містили згустки крові або порожнини, заповнені ексудатом, що свідчило про їх кістозне переродження. Набряк паренхіми яєчника був виражений сильніше, ніж в попередній термін дослідження. У атретичних фолікулах і жовтих тілах часто визначалися зсідки крові. Спостерігалися дегенерація зародкового епітелію і гіпертрофія інтерстиціальних клітин

При мікроскопічному дослідженні на третю добу в паренхімі яєчників мишей ТІБ групи виявлялося значне зменшення набряку в порівнянні з яєчниками мишей групи ТІБ в цей же термін спостереження. Збільшувалася кількість примордіальних фолікулів, зростаючих фолікулів і жовтих тіл, що значно перевищувало ці показники у тварин ТІБ групи. Дилатація кровоносних судин не спостерігалася, їх просвіт був вільний від формених елементів крові. Дегенерація зародкового епітелію та гіпертрофія інтерстиціальних клітин не виявлялися.

Мікроскопічно на шосту добу після введення гонадотропних гормонів в паренхімі яєчників мишей ТІБ групи спостерігалася зменшення кількості фолікулів на всіх стадіях розвитку при істотному збільшенні кількості жовтих тіл і атретичних фолікулів, що свідчило про «старіння» і виснаження яєчників як віддаленого наслідку гормональної стимуляції високими дозами

гонадотропних гормонів. Дозріваючі фолікули визначалися в поодиноких випадках. Зустрічалися дрібні кисти з дегенерованих фолікулів.

У паренхімі яєчників мишей ТІВ групи визначалася нормальна кількість генеративних елементів, що являли собою примордіальні, зростаючі, зрілі та атретичні фолікули, а також жовті тіла, що знаходилися в фізіологічному співвідношенні.

Помірна і тяжка форми СГЯ супроводжуються добре відомими поліорганными порушеннями, такими як асцит; збільшення внутрішньочеревного тиску; дихальні розлади (задишка, нижньодольова пневмонія, односторонній або двобічний гідроторакс); зниження ниркової перфузії, що наводять до олігурії внаслідок гіповолемії; дисфункція печінки, яка проявляється підвищенням рівня білірубину та трансаміназ на тлі гіпопротеїнемії; тромбоемболічні ускладнення внаслідок гемоконцентрації; серцеві порушення; набряк мозку і кишківника [380].

Під час гістологічного дослідження *легенів* контрольних мишей в їх паренхімі виявлялося будова, відповідна морфологічній нормі.

У паренхімі легенів мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлялося порушення нормальної структури, що виражається в тому, що їх губчаста будова перемежовувалися невеликими ділянками опечініння. При цьому альвеоли були і розтягнуті, і стиснуті, в деяких місцях спостерігалися розриви їх стінок. Ендотелій альвеолярних капілярів був переважно збережений. В альвеолярних ходах іноді спостерігалися еритроцити. У паренхімі легенів визначалася помірна моноцитарно-лімфоцитарна інфільтрація. На внутрішній поверхні альвеол і в їх порожнинах зустрічалися альвеолярні макрофаги. Стінки кровоносних судин були декілька потоншені, в деяких з них спостерігалися стази.

Мікроскопічно в легенях мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів губчаста будова паренхіми було більш збереженою, проте альвеоли місцями були розтягнуті, а місцями — мали розриви стінок. Безперервний ендотелій альвеолярних капілярів лише в

деяких місцях був збережений. У більшості випадків він був погано виражений, в результаті чого спостерігалися множинні крововиливи і заповнення альвеол кров'ю. Спостерігалися невеликі ділянки опечініння з моноцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією. У внутрішньолегенових бронхах і бронхіолах виявлялися десквамація епітелію, витончення стінок бронхіальних артерій і вен, а також стази кровоносних судин.

У паренхімі легенів у мишей групи ШБ через одну добу після введення гонадотропних гормонів тільки на невеликих ділянках по краях легенів була збережена губчаста будова, проте альвеоли були розтягнуті, а місцями — мали розриви стінок. Безперервний ендотелій альвеолярних капілярів тільки в деяких місцях був збережений. У більшості випадків він злущувався, був погано виражений, в результаті чого спостерігалися множинні крововиливи і заповнення альвеол кров'ю.

У паренхімі легенів мишей групи ШГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявлялася більш-менш губчаста її будова. Альвеолярні мішечки місцями були звужені, місцями — розтягнуті. Ендотелій альвеолярних капілярів був збережений. Однак при цьому виявлялися ділянки паренхіми з опечінінням, де спостерігалася моноцититарно-лімфоцитарна інфільтрація. Ділатовані кровоносні судини з тонкою стінкою часто були заповнені еритроцитами. На внутрішній поверхні альвеол зустрічалася велика кількість альвеолярних макрофагів. Епітелій внутрішньолегенових бронхів і термінальних бронхіол місцями був злущений, а місцями зберігав свою цілісність.

У паренхімі легенів у мишей групи ШГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів визначалася деструкція альвеол в центральних відділах легенів та їх опечініння (геморагічна пневмонія). У внутрішньолегенових бронхах різного калібру і бронхіолах також виявлялася десквамація епітелію, витончення стінок бронхіальних артерій і вен, стази кровоносних судин. У паренхімі легенів мала місце моноцитарно-



лімфоцитарна інфільтрація, маса нуклеарів, серед яких зустрічалися сегментоядерні клітини.

Таким чином, можна стверджувати, що ступінь тяжкості патологічного процесу в легенях мишей з моделлю СГЯ була прямо пропорційна дозі гормонів, що вводиться, а сам патологічний процес висловлювався в порушення мікроциркуляції крові, злущуванні ендотелію капілярів, десквамації альвеолярного епітелію, і при високих дозах гонадотропінів розвитку геморагічної анемії.

Мікроскопічне дослідження *печінки* контрольних мишей виявило нормальну будову печінкової тканини, що виражалася в правильній організації печінкових часточок, регулярній трабекулярній будові паренхіми печінки, правильній організації і нормальному діаметрі капілярів синусоїдного типу.

У паренхімі печінки мишей групи ІБ на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлялося порушення нормальної структури, що виражалася в тому, що порушувалася трабекулярна будова часточок печінки. Печінкові вени були сильно дилатовані. Часто виявлялися перивазальні крововиливи.

Ознаками патологічного процесу в печінці мишей цієї групи були некротичні прояви, жирова дистрофія, клітинна інфільтрація. Поширення зон деструкції виявлялося по всій паренхімі печінки.

Мікроскопічно в печінці мишей групи ІБ і ІІГ, як на першу, так і на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявлялися пошкодження паренхіми, які проявлялися у вигляді порушень морфоструктури печінки, що виражалася в зникненні трабекулярного малюнку, значних розладів мікроциркуляції (тромбоз і стаз кровоносних судин або різка дилатація центральних вен), некротичних порушень, а також жирової дистрофії.

Поряд з дистрофічними і некротичними порушеннями в печінці тварин цієї групи відзначалися початкові ознаки репарації. Про це свідчило збільшення кількості клітин, які перебували у фазі синтезу ДНК, мітотичних

клітин. Однак ці репаративні процеси не могли компенсувати загибелі досить значних ділянок паренхіми органу.

У печінці мишей групи ІІБ через добу після введення гонадотропних гормонів розвивалося гостре пошкодження паренхіми, яке виявлялося у вигляді жирової дегенерації, некротичних порушень, різких розладів мікроциркуляції, слабо вираженою запальною клітинною реакцією. Гістоархітектоніка печінки втрачала трабекулярний малюнок, характерний для часточок, виявлялися ділянки некрозів і крововиливів. В гепатоцитах (переважно на перивазальних ділянках) спостерігалася жирова або помірно виражена гідропічна дистрофія. Пул двоядерних гепатоцитів візуально був знижений, мітози не виявлялися, що свідчило про відсутність спонтанних репаративних процесів.

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в печінці мишей групи ІІГ мікроскопічна картина гострого пошкодження паренхіми зберігалася. Звертало на себе увагу різке порушення гемодинаміки печінки — розповсюджений тромбоз кровоносних судин.

Таким чином, встановлено, що ступінь тяжкості патологічного процесу в печінці мишей з моделлю СГЯ майже не залежав від дози отриманих гормонів. Патологічний процес, головним чином, виражався в гемодинамічних розладах цього органу, що приводило до порушення гістоархітектоніки печінки, а також дистрофічних і некротичних пошкоджень паренхіми.

Мікроскопічно в тканини *нирок* інтактних контрольних мишей спостерігалася нормальна морфоструктура як кіркової, так і мозкової речовини нирки. У тканині нирок мишей групи ІБ (5 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів відбувалися порушення морфоструктури, що виражалася в тому, що просвіт капсули Шумлянського-Боумена в більшості випадків був розширений, що могло бути наслідком зморщування ниркових клубочків через пікноз ядер ендотеліоцитів клубочкових капілярів. Виявлялися різкі дистрофічні зміни в звивистих

канальцях; вони були розширені, епітелій частиною атрофічний, частиною набряклий. Строма набрякла, іноді в ній біля канальців зустрічалися лімфоцити і лейкоцити. Дрібні судини були розширені і переповнені кров'ю, спостерігалися стази і крововиливи.

На першу добу після введення гонадотропних гормонів в нирці мишей групи 2Б (15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) були виявлені істотна редукція гломерулярних капілярів, збільшення кількості мезангіальних клітин, склероз як мезангіуму, так і базальної мембрани капсули Шумлянського-Боумена. Зустрічалися окремі клубочки з повним склерозом. В епітелії ниркових канальців виявлялися явища гідропічної дистрофії з деструкцією апікальної частини багатьох епітеліоцитів і відсутністю щіткової облямівки, в просвіті канальців визначалися об'ємні еозинофільні маси, що можна вважати детритом десквамованого канальцевого епітелію. Кровоносні судини часто були розширені і переповнені кров'ю, іноді спостерігалися стази і крововиливи. Строма набрякла, в ній близько канальців зустрічалися лімфоцити і лейкоцити.

Під час гістологічного дослідження нирок мишей групи ІІБ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів були виявлені характерні порушення їх морфоструктури. Відзначалися виражені зміни у вигляді збільшення розміру частини ниркових тілець (гломерул). Такі клубочки іноді займали всю капсулу, в деяких з них простежували компенсаторну проліферацію ендотеліальних клітин. У цих же експериментальних тварин, приблизно в третині клубочків спостерігали безкровність частини клубочкових петель, а іноді практично всіх петель. Просвіт капілярів у таких клубочків був звужений, клітини ендотелію розрізнялися за розміром, частина їх була набряклою, базальна мембрана потовщеною і розшарованою з нечіткими контурами, що свідчило про ішемізацію клубочків, а також про гемодинамічні порушення в самому органі.

На третю добу після введення гонадотропних гормонів в нирках мишей групи ІІГ були виявлені зміни фільтраційного апарату у вигляді змін гістоархітекtonіки клубочків (редукція гломерулярних капілярів, збільшення кількості мезангіальних клітин, склероз мезангіуму і базальної мембрани капсули Шумлянського-Боумена, іноді повний склероз окремих клубочків). У каналцевої системі відзначалися підвищений рівень розпушення апікальних відділів, набряк цитоплазми епітеліальних клітин дистальних і проксимальних каналців. У більшості випадків спостерігалися дрібні вогнищеві дистрофічні зміни епітелію проксимальних звивистих каналців (зерниста дистрофія). Зберігалися явища порушення ниркової гемодинаміки. Мікроскопічне дослідження нирок мишей групи ІІГ на третю добу після введення гонадотропних гормонів виявило, що ниркові клубочки були різко зменшені в розмірах у зв'язку з тим, що їх капіляри перебували в спавшомуся стані, і, майже, був відсутній просвіт порожнини капсули Шумлянського-Боумена. Просвіт каналців також практично не визначався, що в сумі з мікроскопічним видом ниркових клубочків свідчило про припинення сечоутворення. При цьому відбувалася різка десквамація каналцевого епітелію. Нирки були різко набрякли, в інтерстиції відзначалися венозне повнокров'я і стаз крові в капілярах.

Таким чином, було встановлено, що патологічний процес в нирках мишей виявлявся, головним чином, в гемодинамічних розладах цього органу, що наводило до порушень гістоархітекtonіки клубочків та їх ішемізації, а також сприяло інгібуванню морфофункціонального стану каналцевого епітелію.

Гістологічна картина *міокарду* мишей інтактного контролю була представлена впорядковано розташованими міокардіоцитами з характерною поперечною смугастістю та наявністю базофільних ядер.

При мікроскопічному дослідженні міокарду мишей групи ІБ (5 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів виявлявся інтерстиціальний набряк, місцями зникала поперечна смугастість,

до того ж саркоплазма кардіоміоцитів набувала зернистий вид, ядра їх були гіперхромними, зменшеними в розмірах. Це свідчило про первинну дегенерацію і загибель кардіоміоцитів, що супроводжувалося колапсом строми і відповідною реакцією у вигляді інтерстиціального набряку і нерівномірної гіпертрофії м'язових волокон, що призводило до серцевої недостатності. При цьому виявлялися повнокровні вени й спалі капіляри.

При мікроскопічному дослідженні міокарду мишей групи ІБ (15 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів звертало на себе увагу порушення впорядкованості розташування кардіоміоцитів. У більшості спостережень відзначався інтерстиціальний набряк. Поперечнополосата смугастість м'язових волокон була виражена дуже слабо. Цитоплазма клітин нерівномірно забарвлена еозином — переважали зони помірної еозинофілії, проте спостерігалися і скупчення кардіоміоцитів зі слабо еозинофільною цитоплазмою. Ядра були гіперхромними, зменшеними в розмірах, часто пікнотичними. У міокарді виявлялися застійні явища і крововиливи, які ведуть до зниження кровопостачання і зниження обміну речовин в ньому, внаслідок чого з'являлися дистрофічні зміни в м'язовій тканині серця.

Мікроскопічне дослідження міокарда мишей групи ІІБ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) на першу добу після введення гонадотропних гормонів показав аналогічний морфофункціональний стан серцевого м'яза, тобто мала місце наявність вираженого проміжного і периваскулярного набряку та діapedезних крововиливів, що виникає через підвищення проникності стінок кровоносних судин (артеріол, венул і капілярів). Міокардіоцити розташовувалися компактно, поперечна смугастість в них була відсутня, саркоплазма мала зернистий вид, ядра були пікнотичними.

У тканині серця мишей групи ІБ (15 МО ГСЖК и 7,5 МО ХГЛ) на третю добу після введення гонадотропних гормонів відзначалися виражений набряк інтерстицію міокарда, з'являлися маргінації хроматину в ядрах кардіоміоцитів, а також повнокров'я венул і капілярів, яке супроводжувалося

вазомоторними розладами у вигляді діapedезних крововиливів, що носили генералізований характер. На третю добу після введення гонадотропних гормонів в міокарді мишей групи ІІІГ (20 МО ГСЖК і 7,5 МО ХГЛ) виявлені аналогічні мікроскопічні ознаки перерозподілу крові, що призводили до розвитку гострої серцевої недостатності. Також мали місце венозне повнокров'я і стаз судин з діapedезними крововиливами. Виявлялися великі ділянки з мертвою м'язовою тканиною, де кардіоміоцити відрізнялися темним фарбуванням і були позбавлені ядер. Ядра ендотеліоцитів коронарних капілярів були пікнотичними.

Таким чином, тяжкість патологічного процесу в міокарді мишей з моделлю СГЯ виражалася, головним чином, в гемодинамічних розладах, а саме — в крововиливах шляхом діapedезу, що виникають у зв'язку з підвищенням проникності стінок кровоносних судин. Діapedез виникав при станах кровообігу, які були близькі до стазу або безпосередньо слідували за ним (перед- і постстатичні кровотечі).

Причинами діapedезних крововиливів можна вважати ангіоневротичні порушення, пошкодження судин мікроциркуляторного русла, тканинну гіпоксію, зміну реологічних і згортувальних властивостей крові.

Таким чином, при проведенні експериментальних досліджень на мишах встановлено, що в паренхімі яєчників тварин, пролікованих САВ, у порівнянні з яєчниками непролікованих мишей, значно зменшувався набряк, були практично відсутні ділятовані кровоносні судини, не виявлялася дегенерація зародкового епітелію в фолікулах і гіпертрофія інтерстиціальних клітин яєчників. За нашою думкою, у разі введення САВ спазм судин жовтого тіла перешкоджає активному неоангіогенезу, зменшується обсяг судинної сіті лютеїнових тіл яєчників, знижується судинна проникність. Завдяки такому ефекту СГЯ не переходить в тяжку форму. В той же час введення САВ в період забору ооцитів перешкоджає крововиливу у жовті тіла і фолікули, причиною якого є множинна травма пункційною голкою дрібних судин яєчника. Відповідно ймовірність апоплексії яєчника різко знижується. Це

показує доцільність використання САВ для профілактики кровотечі при пункції фолікулів [381–384].

Сумісно з психологом проведено психодіагностичне та психопатологічне обстеження усіх жінок групи П. Встановлено, що частота невротичних розладів була статистично значуще більшою серед жінок групи А з ризиком розвитку СГЯ, ніж в групі Б без такого ризику (76,9 проти 60,8 %;  $P < 0,001$ ). Ймовірно це пов'язано із наявністю у жінок групи А СПКЯ, який є причиною психологічних розладів, психічних порушень, особистісних розладів та є фактором ризику щодо розвитку психосоціальних та емоційних проблем [385–388]. У 277 жінок групи А та у 73 осіб групи Б з невротичними розладами були виявлені демонстративні, збудливі, тривожні, дистимічні, емотивні, педантичні та застрягаючі типи акцентуації. Акцентуація характеру, як відомо, є одним з найважливіших психологічних параметрів, від якого залежать міжособистісні відношення особи.

Неврастенічні симптоми частіше виникали на тлі нервово-психічного виснаження, спричиненого перевтомою. Усвідомлення наявності у жінки безпліддя, яке ставало для неї особистісно високозначимим психотравмуючим фактором, наводило до розвитку внутрішньоособистісного конфлікту. Ситуація різкого збільшення мотивації, підвищення особистої відповідальності не лише за процес лікування, але й за його результат, викликала у жінок стан стійкої психоемоційної напруженості. Пацієнтки з неврастенією практично знаходилися в стані психоемоційного стресу в умовах загрози збереженню генеративної функції, продовженню роду та їх особистісному і громадському престижу.

При дослідженні за адаптованою методикою ММРІ у жінок в обох групах були виділені три варіанти усередненого профілю їх особистості.

Перший варіант характеризувався максимальним підвищенням показників другої шкали (тривоги і депресивних тенденцій), які поєднувалися з високими показниками першої (соматизації, тривоги, надконтролю), сьомої (фіксації тривоги та обмежувальної поведінки), нульової (соціальної

інтроверсії) шкал при низьких показниках за дев'ятою шкалою (заперечення тривоги та песимістичного сприйняття). Такий профіль був характерним для осіб з вираженими тривожно-недовірливими рисами, які відрізнялися емоційним напруженням, тривожністю, пригніченим настроєм, іпохондричною фіксацією на патологічних відчуттях, невпевненістю, соромливістю, нерішучістю, замкнутістю, невпевненістю в спілкуванні. Для цих хворих були характерні песимізм, понижена самооцінка, невпевненість в собі, напруженість і тривога.

Другий варіант профілю особистості характеризувався підвищенням показників на третій (витіснення причин, що спричиняють тривогу), четвертій (імпульсивності), дев'ятій (заперечення тривоги та песимістичного сприйняття) і зниженням показників на п'ятій (мужність — жіночість) і нульовій (соціальної інтроверсії) шкалах, що характеризувало пацієнток як емоційно незрілих осіб. Їх демонстративність і орієнтація на зовнішню оцінку заважали прямим проявам соціальної поведінки, тому агресія, протест, неможливість і небажання враховувати інтереси оточення, визначалися частіше в стосунках з близькими людьми. Другий варіант профілю особистості був виявлений лише у пацієнток з акцентуацією збудливого і демонстративного типів. Будучи вимогливими до інших, вони, в той же час, поблажливо відносилися до власних недоліків; конформність і самоконтроль у них були низькими. Отримані дані мали середній рівень ( $P \leq 0,05$ ) позитивної кореляції.

Третій варіант профілю особистості мав місце у значній частині обстежених з педантичним і застрягаючим типами акцентуації характеру, в поодиноких випадках — з дистимічним її типом. Цих жінок відрізняли внутрішня напруженість, соціальна невпевненість, підозрілість, ригідність, конформність, педантичність, замкнутість, афективна образливість, упертість, а також знижений настрій, тривога, пов'язана з думками про стан свого здоров'я і пригноблення, які ускладнювали соціальні контакти. Отримані дані мали середній рівень ( $P < 0,05$ ) позитивної кореляції.



Важливу роль в процесі психічної, міжособистісної та соціальної адаптації відіграє рівень тривожності на даний момент (реактивна тривожність і особова тривожність).

Встановлено, що у жінок з безпліддям переважали особи з середнім рівнем ситуативної і особистісної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера — Ю. Л. Ханіна. Серед пацієток з ризиком СГЯ було менше осіб з низьким рівнем тривожності, зокрема за ситуативною тривожністю — 10,3 проти 29,2 % ( $P < 0,001$ ), за особистісною тривожністю — 10,0 проти 26,7 % ( $P < 0,001$ ). За показниками середнього та високого рівня тривожності статистично значущої різниці між групами не зареєстровано

Було проаналізовано відношення пацієток до свого захворювання за методикою «Тип відношення до хвороби».

До першого блоку, за цією методикою, увійшли гармонійний, ергопатичний і анозогнозичний типи відношення, за якими психічна і соціальна адаптація істотно не порушується. Такі типи реагування не відзначали у жодної з обстежених жінок. Другий блок включав типи реагування з інтрапсихічним спрямуванням, зокрема, тривожний, іпохондричний і неврастенічний. Такі типи були виявлені у жінок з ризиком розвитку СГЯ і характеризувалися порушенням соціальної адаптації хворих: реакціях за типом дратівливої слабкості, тривожному, пригніченому, пригнобленому стані, капітуляції перед розладом, «відходу та занурення в хворобу». У жінок з ризиком СГЯ найчастіше відзначалися неврастенічний, змішаний, тривожний типи реагування, рідше — егоцентричний, іпохондричний, сенситивний.

Соматосексуальний розвиток у 1/4 жінок був уповільненим і більш ніж у половини, причому у всіх пацієток з ризиком розвитку СГЯ, мала місце ретардація психосексуального розвитку. Вона спостерігалася частіше при пролонгованих депресивних, тривожних і депресивних реакціях. При короткочасних депресивних реакціях темпи психосексуального розвитку частіше були нормальними.

Акцентуація характеру, як відомо, є одним з найважливіших психологічних параметрів, від якого багато в чому залежать міжособові стосунки людини. У досліджуваних жінок з ризиком розвитку СГЯ найчастішою була акцентуація демонстративного типу, дещо рідше зустрічалася гіпертимна, у разі ризику розвитку СГЯ — збудлива акцентуація характеру. Рідше серед жінок зустрічалися емотивні та тривожні особи. Найрідше спостерігався застриваючий параноїчний тип акцентуації характеру. У жінок без ризику виникнення СГЯ явна акцентуація характеру виявлена не була.

Враховуючи, що для адаптації подружжя важлива не стільки наявна у них акцентуація характеру, скільки поєднання цієї акцентуації в парі, ми провели відповідне дослідження. Отримані дані показали, що при соціально-психологічному варіанті дезадаптації у більшості випадків поєднання акцентуації в подружній парі було несприятливим, а саме спостерігався збіг однакової акцентуації або поєднання демонстративного і тривожного, збудливого і демонстративного, тривожного і гіпертимного типів. При сексуальній дезадаптації частіше зустрічалися сприятливі поєднання акцентуації, доповнюючих один одного: демонстративною і педантичною, застряючою; збудливою і емотивною.

У всіх обстежених жінок з ризиком розвитку СГЯ спостерігалися поєднані порушення сексуальної функції: оргазмічна дисфункція, сексуальна гіпестезія, рідше гіполідемія, диспареунія; у 9 % випадків виявлена сексуальна аверсія, у 11 % — замісна мастурбація.

Результати проведених досліджень показали, що при лікуванні безплідного браку із використанням ЗІВ, у жінок розвиваються різні варіанти і форми подружньої дезадаптації. Розлади адаптації були представлені короткочасними депресивними реакціями (10 %), пролонгованими депресивними реакціями (8 %) і змішаними тривожно-депресивними реакціями (13 %). В подружніх парах з соціально-психологічною дезадаптацією у жінок

частіше спостерігалися тривожні і депресивні реакції, при сексуальній дезадаптації — короточасні і пролонговані депресивні реакції.

Отже отримані нами дані збігаються з літературними повідомленнями [7], що безплідний шлюб, як правило, знижує якість життя подружжя, тяжко відбавається на жінкці та часто веде до розвитку у них невротичних і особистісних розладів. Невротичні розлади, як особистісна реакція на порушення генеративної, а нерідко й сексуальної функції у одного чи обох подружжів змінюють психологічне та соціальне функціонування сім'ї та підривають прочність шлюбних відношень [359]. Психологічні проблеми, що виникають у сім'ї з порушенням репродуктивної функції, стають причиною розторгнення шлюбу приблизно в 25 % випадків.

Виявлені особливості, характерні для пацієток з порушенням репродуктивної функції, були використані при розробці системи психокорекції в персоніфікованих протоколах.

На підставі отриманих даних була розроблена схема розвитку головних ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ.

Для визначення патогенетичних механізмів розвитку ускладнень внаслідок лікування безпліддя методом ЗІВ уся процедура була умовно розділена на три етапи: перший — КОС з аналогами ГнРГ в залежності від обраного протоколу; другий — трансвагінальна пункція фолікулів з метою аспірації ооцитів; третій — перенесення ембріонів в порожнину матки пацієнтки. Для кожного етапу проведення ЗІВ були визначені характерні ускладнення.

На першому етапі ЗІВ застосування гормональної КОС може привести до формування найбільш загрозливого ускладнення ЗІВ, яким є ранній або пізній СГЯ.

В основі патогенезу СГЯ полягає надмірна відповідь яєчників на стимуляцію суперовуляції у пацієток з рівнем АМГ більше за 5,5 нг/мл, кількістю антральних фолікулів більше за 20 на два яєчника, і наявністю в анамнезі СГЯ при попередніх спробах ЗІВ.

На другому етапі процедури ЗІВ у разі, якщо кількість аспірованих ооцитів перевищувала 19, об'єм отриманої фолікулярної рідини складав більше 60,0 мл, проводилося дослідження фолікулярної рідини і сироватки крові пацієнтки для визначення рівнів концентрацій  $E_2$ , VEGF і IL-6, тому що саме цим речовинам належить провідна роль у розвитку асцити, гідротораксу, гідроперикарду, анасарки.  $E_2$  у сироватці крові були  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, VEGF —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, IL-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл відповідно, то можна з високою ймовірністю говорити про виникнення СГЯ тяжкого ступеня.

Ключовим моментом у розвитку СГЯ є введення з метою тригера овуляції ХГЛ. Швидка фільтрація рідкої частини крові в черевну і/або плевральну порожнину, перикард, веде до гіповолемії та гемоконцентрації. Гіповолемія спричиняє зниження ниркової перфузії з розвитком олігурії, порушенням електролітного балансу з гіперкаліємією та азотемією; виникає гіпотензія, тахікардія, збільшення гематокриту, гіперкоагуляція.

На підставі отриманих даних, подальша тактика ЗІВ, що стосується перенесення ембріонів (3-й етап) полягала в скасуванні ембріотрансферу і проведенні кріоконсервації всіх отриманих ембріонів.

Під час проведення другого етапу ЗІВ можливо виникнення не менш небезпечного для життя пацієнтки ускладнення, такого як внутрішньочеревна кровотеча. В основі її патогенезу лежить множинна травма гістіопатично зміненої, досить рихлої і багатой судинами тканини гіперстимульованих яєчників внаслідок КОС і численних проколів аспіраційною голкою в процесі пункції фолікулів.

Ризик кровотечі підвищується у жінок з великою кількістю передовуляторних фолікулів, у яких більш збільшені розміри і більш виражений набряк яєчників: у хворих з СПКЯ; з СГЯ в анамнезі; з перенесеними оофоритами, операціями на яєчниках; з ендометріозом; з кістами різного генезу; у осіб з повторними спробами ЗІВ; віком понад 35 років (за рахунок більш вираженого склерозу тканини яєчників). Важливе

значення має досвід і техніка проведення трансвагінальної пункції гінекологом-репродуктологом. Всі перераховані вище причини є основою для розвитку гістіопатичних післяпункційних оваріальних кровотеч в черевну порожнину.

На 3-му етапі ЗІВ, при перенесенні більше за один ембріон може виникнути багатоплідна вагітність.

Дуже психоемоційно травмуючим для пацієнток був розвиток після переносу ембріонів ектопічної та гетеротопічної вагітності, причому ризик настання даного виду вагітності збільшується внаслідок ЗІВ. Надлишкова контрактильність матки із-за підвищених рівнів стероїдних гормонів, цитокінів і вазоактивних речовин, а також стоншений ендометрій менше за 7 мм, перенесення анеуплоїдних ембріонів, перенесення більше за 2 ембріони, наявність хронічних запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), ендометріозу, тазової хірургії і ПВ в анамнезі, СПКЯ, СГЯ, використання в якості тригера овуляції аГнРГ, вік жінки більший за 39 років, міоматозні вузли, неправильна техніка перенесення ембріонів, — можуть привести до експульсії ембріона з порожнини матки в маткову трубу і спровокувати розвиток ектопічної вагітності.

Хронічний стрес, пов'язаний з безпліддям, у жінок циклів ЗІВ супроводжувався психовегетативними розладами і поглиблював судинні порушення, що, в свою чергу, підсилювало порочне коло розвитку СГЯ.

З урахуванням вищевикладеного, проведено вдосконалення стандартного протоколу ЗІВ шляхом його персоніфікації, що мінімізувало вплив на різні патогенетичні ланки виникнення ускладнень ЗІВ, підвищило частоту настання клінічної вагітності і знизило питому вагу ускладнень ЗІВ у жінок з високим ризиком їх розвитку.

Суттєвою характеристикою вдосконаленого персоніфікованого протоколу було поетапне виявлення встановлених в роботі тригерних ланок розвитку ускладнень при проведенні ЗІВ. Для цього, перед початком проведення ЗІВ ідентифікували жінок, що входять до групи ризику за

розвитком СГЯ, за такими чинниками як: рівень АМГ більше за 5,5 нг/мл, кількість антральних фолікулів, виявлених при УЗД, більше за 20 на два яєчника, і наявність в анамнезі СГЯ при попередніх спробах ЗІВ.

У таких пацієнток використовували схему КОС із застосуванням антГнРГ з урахуванням рівня П. З 2-го дня менструального циклу починали введення гонадотропінів в середній стартовій дозі ФСГ 75–150 МО. На 6–8-й день виконували УЗД, при виявленні фолікула розміром > 14 мм призначали антГнРГ в дозі 0,25 мг/день протягом 4–5 днів і продовжували стимуляцію гонадотропінами до досягнення лідируючим фолікулом > 18 мм в діаметрі та не менше, ніж 3 фолікулами розмірів > 16 мм. Потім призначали тригер овуляції аГнРГ в дозі 0,1–0,2 мг. Через 34–36 годин виконували забір яйцеклітин.

Перевагами такого протоколу є: скорочення тривалості стимуляції в циклі ЗІВ на 1–2 дня; набагато швидше збільшення розмірів фолікулів в перші дні після стимуляції гонадотропінами; можливість отримання помірної кількості яйцеклітин і ембріонів у пацієнток з СПКЯ; зниження випадків помірних і тяжких форм СГЯ. Зниження дози необхідного екзогенного ФСГ внаслідок відсутності супресії продукції ендogenousого ФСГ під час раннього фолікулярного розвитку призводять до зниження тривалості і вартості лікування (за рахунок зменшення доз гонадотропінів).

Перед початком стимуляції на 2-й день менструального циклу вимірювали рівень П. У разі виявлення його рівня 1,5 нг/мл та більше протягом 3-х днів, призначали антГнРГ з подальшим контролем рівня П. Зниження концентрації П менше за 1,5 нг/мл було сигналом для початку КОС гонадотропінами.

На другому етапі ЗІВ, при призначенні тригера овуляції і забору ооцитів враховували число передовуляторних фолікулів. Якщо кількість передовуляторних фолікулів перевищувала 30, вводили жінці аГнРГ в дозі 0,2 мг і призначати селективний агоніст  $\beta$ 2-дофамінових рецепторів в дозі 0,025–0,6 мг щоденно протягом восьми днів. У разі забору при

трансвагінальній пункції фолікулів більше за 19 ооцитів визначали вміст E<sub>2</sub>, VEGF і IL-6 в сироватці крові і фолікулярній рідині. При перевищенні встановленого нами граничного значення даних показників ембріони кріоконсервувати, а перенесення вітріфікованих бластоцист проводили в наступних нестимульованих циклах.

З огляду на ризик виникнення кровотечі при заборі яйцеклітин, жінкам з кількістю передовуляторних фолікулів більше за 20, внаслідок чого збільшуються розміри і набряк яєчників; у хворих з СПКЯ; з СГЯ в анамнезі під час попередніх циклів ЗІВ; з перенесеними оофоритами, операціями на яєчниках, повторними спробами ЗІВ і віком понад 35 років для профілактики даного ускладнення в ході трансвагінальної пункції вважали доцільним внутрішньовенне введення 0,2 мг САВ, який має судинозвужувальний і гемостатичний ефекти. На нашу думку, при введенні САВ спазм судин жовтого тіла перешкоджає активному неоангіогенезу, таким чином сприяє зменшенню обсягу судинної мережі лютеїнових тіл яєчників, наслідком якого є зниження судинної проникності. Завдяки такому ефекту СГЯ не переходить у тяжку форму. У той же час введення САВ в період забору яйцеклітин перешкоджає крововиливу в жовті тіла і фолікули, причиною якого є множинна травма пункційною голкою дрібних судин яєчника, відповідно їх розміри істотно не збільшуються і ймовірність апоплексії яєчника різко знижується. Це обґрунтовує використання САВ для профілактики кровотечі.

При проведенні ЗІВ збільшується ризик настання ектопічної і гетеротопічної вагітностей [389–394]. Для профілактики надлишкової контрактильності матки внаслідок підвищених рівнів стероїдних гормонів і вазоактивних речовин у жінок з високим ризиком розвитку СГЯ ми пропонуємо застосовувати протокол з антГнРГ. Крім того, за нашими даними, перенесення одного селективно відібраного ембріона знижує ризик виникнення гетеротопічної і ектопічної вагітностей.

Доведено, що мінімальна товщина ендометрія для перенесення ембріонів — не менше за 7 мм. У разі діагностики тонкого ендометрія ми

проводили його нарощування, а отримані ембріони вітріфікували і переносили в наступних циклах.

Програма медико-психологічної допомоги жінкам була поетапною, послідовною системою психокоригуючих заходів і базувалася на прийнятих в сучасній психотерапії принципах комплексності, диференційованості, послідовності та етапності й відповідно до структури міжособистісної взаємодії містила чотири компоненти — інформаційний, емоційний, поведінковий і особистісний, і адресувалася до трьох підсистем особи — інтраіндивідної, інтеріндивідної та метаіндивідної. Вибір психотерапевтичних методик і їх зміст залежали від форми дезадаптації пацієнток, її причин, механізмів розвитку і клінічних проявів. Психокорекцію проводили в два етапи — розробки установки і навчання. При усіх формах застосовували когнітивно-орієнтовані методи психотерапії (роз'яснювальну, раціональну, когнітивну, раціонально-емоційну) і, за необхідністю, персоналістичну психотерапію. Використовували індивідуальні та групові форми роботи, тренінги, з додаткових методів — бібліо- і сінематотерапію.

Для оцінки безпечності та ефективності вдосконаленого персоніфікованого протоку КОС із застосування антГнРГ і урахуванням вмісту сироваткового П, проведено порівняльний аналіз його результатів з такими при стандартних протоколах з антГнРГ.

Відзначено, що у разі використання при пКОС антГнРГ, у порівнянні зі стандартним протоколом з антГнРГ, не виявлено різниці між числом перед-овуляторних фолікулів (відповідно 21 (18; 23) і 20 (18; 24),  $P = 0,502$ ), ооцитів (16 (14; 17) і 16 (14; 18),  $P = 0,822$ ) та ембріонів (10 (8; 11) і 10 (8; 11),  $P = 0,880$ ), зокрема, відмінної та доброї якості (AA, AB і BA), які придатні до імплантації та подальшого розвитку до стадії бластоцисти задля кріоконсервації (7 (5; 8) і 7 (5; 8),  $P = 0,707$ ). Ці дані вказують на однорідність розроблених персоніфікованих і стандартних протоколів КОС антГнРГ за фолікуло-, оогенезом та характеристикою ембріонів.



Згідно отриманим даним, вміст  $E_2$  у сироватці крові у жінок групи пКОС антГнРГ склав 2514 (1910; 3372) пг/мл, що було статистично значуще нижче, ніж за стандартною КОС — 3017 (2299; 4110) пг/мл ( $P < 0,001$ ). Подібну картину спостерігали й при визначенні  $E_2$  у фолікулярній рідині (176250 (61250; 349000) проти 266750 (88000; 534300) пг/мл,  $P < 0,001$ ). Визначення VEGF у сироватці крові показало, що його вміст при пКОС антГнРГ складав 14,4 (10,6; 18,0) і був нижчим, порівняно зі стандартними КОС антГнРГ — 17,6 (13,5; 24,7) пг/мл ( $P < 0,001$ ). Вміст VEGF у фолікулярній рідині мав аналогічну тенденцію (відповідно 222,3 (162,4; 305,8) проти 289,1 (220,3; 407,3) пг/мл,  $P < 0,001$ ). Таку ж тенденцію зареєстрували й під час оцінки ІЛ-6, як за концентрацією у сироватці крові жінок (відповідно 2,2 (1,1; 2,5) проти 2,8 (2,1; 3,2) пг/мл,  $P < 0,001$ , так у фолікулярній рідині (5,5 (4,4; 6,4) проти 6,2 (5,0; 7,4) пг/мл,  $P < 0,001$ ).

За результатами клінічних досліджень в результаті КОС з антГнРГ за розробленим персоніфікованим протоколом у жінок з вмістом П нижче за 1,5 нг/мл на 2-й день менструального циклу СГЯ помірного ступеня тяжкості виник у однієї жінки, що було нижче, у порівнянні з КОС зі стандартним протоколом (1,7 проти 10,0 %,  $P = 0,057$ ), СГЯ тяжкого ступеня у разі КОС за вдосконаленим протоколом не відбувся в жодному випадку, і в одному — за стандартним. Отже, за розробленим протоколом КОС виражені клінічні прояви СГЯ зареєстровано у 1,7 % осіб, в той час як за стандартними протоколами — у 11,7 % ( $P = 0,031$ ), тобто зниження абсолютного ризику за розробленими протоколами склало 10,0 % (95% СІ 1,2–18,7 %). Порівняльний аналіз ефективності вдосконалених і стандартних протоколів КОС з використанням антГнРГ відносно настання клінічної вагітності та її успішного завершення не виявив істотної різниці — 36,7 проти 30,0 % ( $P = 0,281$ ).

Далі ми проаналізували ефективність розроблених персоніфікованих протоколів КОС з використанням антГнРГ порівняно зі стандартними у жінок з вмістом  $P \geq 1,5$  нг/мл. Відзначено, що у жінок групи ОП СГЯ помірного

ступеня тяжкості розвився у 3,3 %, а осіб групи ІІІ — у 20,0 %, що мало статистично значиму різницю ( $P = 0,004$ ). Відносний ризик показника склав 0,17 (95% СІ 0,04–0,71), відповідно зниження відносного ризику — 83,3 % (95% СІ 27,7–96,1 %), що відповідало клінічно значимому ефекту. Тяжкий ступінь СГЯ мав місце тільки у 3,3 % пацієток групи ІІІ.

Оцінка ефективності проведених ЗІВ у пацієток групи ІБ з рівнем  $P \geq 1,5$  нг/мл і ризиком розвитку СГЯ показала, що клінічна вагітність настала відповідно у 33,3 % випадків в групі ОІ і у 13,3 % — в групі ІІІ ( $P = 0,008$ ), отже клінічна ефективність вдосконаленого протоколу ЗІВ у 2,5 рази перевищила таку при застосуванні стандартного протоколу. Мимовільний аборт в групі ОІ відбувся у 3,3 % жінок, а у групі ІІІ — у 6,7 % ( $P = 0,340$ ).

За результатами клінічних досліджень, відзначено, що у жінок груп ОІ і ОІІ, у яких пКОС була проведена з урахуванням рівня П, СГЯ помірного ступеня розвинувся у 2,5 % випадках, позитивним моментом у цієї групи хворих була відсутність формування СГЯ тяжкого ступеня в жодному випадку. Водночас, у пацієток груп ІІ і ІІІ, пролікованих за стандартними протоколами з антГнРГ, виникнення СГЯ помірного ступеня зареєстровано у 15,0 % і тяжкого — у 2,5 % випадків. Отже, сумарна частота розвитку СГЯ помірного та тяжкого ступеня при пКОС з антГнРГ склала 2,5 % (3 із 120), а за стандартними протоколами була вище в 7,0 рази — 17,5 % (21 із 120). Таким чином, використання вдосконаленого протоколу ЗІВ сприяло зниженню абсолютного ризику розвитку (ARR) СГЯ помірного та тяжкого ступеня на 15,0 % (95% СІ 7,7–22,4 %). Застосування вдосконаленого протоколу дозволило знизити відносний ризик (RRR) СГЯ помірного та тяжкого ступеня на 85,7 % (95% СІ 53,4–95,6 %), що вказує на клінічно значиму ефективність. Слід вказати, що у 2 пацієток пКОС антГнРГ і 8 групи пКОС антГнРГ перенесення ембріонів в порожнину матки було скасовано через високий ризик розвитку СГЯ. У цих випадках проведено кріоконсервацію ембріонів з подальшим їх перенесенням в порожнину матки

в природному циклі. На доцільність кріоконсервації як заходу зменшення випадків СГЯ та отримання високої кумулятивної частоти настання вагітності вказують й інші дослідники [395–401], але існують й повідомлення про те, що немає достатньо доказів щодо підтримки кріоконсервації як заходу зменшення випадків СГЯ [59].

Результати проведеного дослідження свідчать про високий відсоток запліднення в групах ОІ і ОІІ з використанням вдосконаленого персоналізованого протоколу ЗІВ. Так, клінічну вагітність, індуковану ЗІВ, зареєстровано у 35,0 % жінок груп ОІ і ОІІ з пКОС антГнРГ і у 21,7 % осіб груп ІІІ і ІІІІ з КОС з антГнРГ, «терапевтична користь» запропонованого способу застосування антГнРГ при КОС з урахуванням сироваткового рівня П склала 13,3 % (95% СІ 2,1–24,6 %). Показник підвищення відносної користі склав 61,5 % (95% СІ 6,3–145,5 %), що відповідає клінічно значимому ефекту вдосконаленого протоколу ЗІВ.

Кількість мимовільних переривань вагітності у осіб (1,7 %) жінок, у яких використали ЗІВ с пКОС антГнРГ, значимо не відрізнялася від такої у пацієнток, яким проводилось традиційне ЗІВ з КОС з антГнРГ (5,0 %).

Інтегральним критерієм оцінки завершення вагітності після ДРТ є показник «take home baby». Слід вказати, що завершення ЗІВ пологами з народженням живої дитини склало 33,3 %, а в групі порівняння — 16,7 %, тобто підвищення абсолютної користі склало 16,7 % (95% СІ 5,9–27,4 %). Використання персоналізованих протоколів дозволило підвищити частоту сприятливого завершення лікування методами ДРТ на 100 % 95% СІ (24,6–221,1%), що вказує на його клінічно значиму ефективність.

Таким чином, відповідно до критеріїв доказової медицини визначено, що розроблені персоналізовані протоколи ЗІВ, основані на використанні при КОС антГнРГ з визначенням П на 2-й день менструального циклу, є значно ефективнішими, ніж стандартні протоколи із антГнРГ.

На кінцевому етапі проведеного дослідження було вирішено оцінити дворічну роботу Українсько-французького центру репродуктивних функцій

людини «Сім'я» вже після впровадження запропонованих заходів (734 жінки, у яких лікували безпліддя проведенням ЗІВ).

За дворічний період роботи центру з використанням розроблених заходів, зокрема персоніфікованих протоколів, СГЯ помірного ступеня виник у 25 із 734 жінок, в той час як до їх впровадження у 59 із 827, що відповідно склало 3,4 і 7,1 % і мало статистично значиму різницю ( $P = 0,001$ ). Отже, зниження абсолютного ризику дорівнювало 3,7 % (95% СІ 1,5–5,9 %). Відносний ризик склав 0,48 (95% СІ 0,30–0,75), відповідно зниження відносного ризику, склало 52,3 %, що відповідало клінічно значущому ефекту. За розвитком тяжкого ступеня даного ятрогенного стану, відзначалася подібна картина. Він розвинувся у 12 жінок після роботи центру за запропонованими заходами, а раніше — у 28 випадках, що склало 1,6 і 3,4 % відповідно ( $P = 0,001$ ), і зниження абсолютного ризику дорівнювало 1,8 % (95% СІ 0,2–3,3 %). Відносний ризик, як й за попереднім показником, склав 0,48 (95% СІ 0,25–0,94) і зниження відносного ризику також відповідало клінічно значущому ефекту — 51,7 %.

Іншим тяжким ускладненням, що може виникнути після трансвагінальної пункції фолікулів яєчників є кровотеча, яка завдяки розробленим заходам, зокрема використанню САВ, не відбулася за два роки в жодному випадку проти 0,6 % (5 випадків із 827) у попередні роки ( $P = 0,041$ ).

Відзначено значуще зменшення випадків ектопічної вагітності (з 2,5 до 0,7 %,  $P = 0,003$ ), зниження абсолютного ризику дорівнювало 1,9 % (95% СІ 0,6–3,1). Після роботи за впровадженим підходом зниження відносного ризику, у порівнянні з попередніми роками, склало 73,2 %, тобто, відповідало клінічно значущому ефекту. Гетеротопічна вагітність за два роки роботи за розробленим підходом не відбулася у жодної жінки, що у порівнянні з 3 (0,4 %) випадками попередньої роботи, можна вважати тенденцією до зниження ( $P = 0,148$ ).

Водночас, сприятливим є факт підвищення частоти клінічних вагітностей (38,3 % проти 28,8 % робота до впровадження розробленого підходу), отже, підвищення абсолютної користі досягло 9,5 % (95% СІ 4,8–14,2 %). Таким чином, ймовірність настання вагітності, що розвивається, у разі використання розроблених заходів була у 1,33 (1,16–1,53) рази вища, ніж до їх впровадження. Показник підвищення відносної користі, склавши 33,0 %, відповідає помірно значимому (25–50 %) клінічному ефекту.

Після впровадження рішення про перенос не більше 1–2 ембріонів зафіксовано зменшення випадків багатопліддя (з 28,2 до 6,8 %,  $P < 0,001$ ), зниження абсолютного ризику склало 21,4 % (95% СІ 15,0–27,8 %), відносного ризику — 76,0 %, що відповідало клінічно значущому позитивному ефекту. Число хворих, яким необхідно лікування, вказує на те, що кількість жінок, яким необхідно перенести 1–2 ембріона, щоб запобігти багатопліддю у однієї додаткової жінки, дорівнює 4,7. Також, це сприяло статистично значущому зменшенню числа редукцій (з 8,0 до 2,1 %,  $P = 0,002$ ). Так, зниження абсолютного ризику редукцій склало 5,8 % (95% СІ 2,0–9,7 %), відносного ризику — 73,3 % і відповідало клінічно значущому ефекту. Коефіцієнт відносного ризику склав 0,27 (95% СІ 0,11–0,66), через що зниження відносного ризику складало 73,3 % і відповідало клінічно значущому позитивному ефекту.

Таким чином, основною метою персоніфікації протоколів ЗІВ є запропонування кожній жінці кращого протоколу з урахуванням її власних унікальних характеристик, тим самим максимізація шансів на вагітність і усунення ятрогенних і запобіжних ризиків, пов'язаних з КОС [402–403]. Персоналізація лікування при ЗІВ повинна бути заснована на прогнозуванні відповіді яєчників для кожної жінки. Відправною точкою є визначення, чи жінка може мати нормальну, погану, або гіпервідповідь і вибрати ідеальний протокол ЗІВ з урахуванням цього прогнозу.

Отримані в проведеній роботі результати переконливо доводять, що впровадження запропонованого підходу до роботи центру репродуктивної медицини, який ґрунтується на застосуванні вдосконалених в дисертаційній роботі персоніфікованих протоколів ЗІВ, є безпечним та ефективним, відповідає критеріям доказової медицини.

## ВИСНОВКИ

1. Безпліддя відноситься до прямих репродуктивних втрат і зустрічається з частотою від 10–15 % до 18–20 %. Найефективнішим методом лікування безпліддя на сьогодні вважається ЗІВ. Ведучою проблемою проведення ЗІВ є підвищення його ефективності та безпеки. Для вирішення цієї проблеми потребується патогенетично та експериментально обґрунтоване вдосконалення та персоніфікація проколів ЗІВ.

2. Під час ЗІВ частота випадків помірною ступеня СГЯ складає 7,1 % (95% СІ 5,6–9,1 %), тяжкого — 3,4 % (95% СІ 2,4–4,8 %); внутрішньочеревної кровотечі після аспірації яйцеклітин — 0,6 % (95% СІ 0,3–1,4 %); ектопічна вагітність — 2,5 % (95% СІ 1,7–3,9 %), зокрема, гетеротопічна — 0,2 % (95% СІ 0,1–0,9 %); багатопліддя — 28,2 % (95% СІ 22,8–34,2 %), через що потрібна редукція ембріонів у 8,8 % (95% СІ 5,8–13,1 %) пацієнток. Факторами ризику СГЯ є синдром полікістозних яєчників, СГЯ помірною та тяжкого ступеня при попередніх спробах ЗІВ і рівні сироваткового антимюллерового гормону вище референтних значень.

3. Оваріальний резерв пацієнток циклів ЗІВ з високим ризиком розвитку ускладнень характеризується кількістю антральних фолікулів понад 20 і рівнем сироваткового антимюллерового гормону  $\geq 5,5$  нг/мл. Базальний рівень прогестерону  $\geq 1,5$  нг/мл сприяє передчасній лютеїнізації фолікулів і десинхронізації розвитку ембріонів та ендометрія.

4. Вміст судинно-ендотеліального фактору росту, інтерлейкіну-6 і естрадіолу в фолікулярній рідині безплідних пацієнток групи ризику з СГЯ, які перебувають на довгому протоколі контрольованої стимуляції овуляції з агоністами ГнРГ, статистично значуще вище, ніж при стимуляції антагоністами ГнРГ. У пацієнток з високим ризиком розвитку ускладнень в циклах ЗІВ в день пункції спостерігається підвищення в день пункції кількості ооцитів  $\geq 19$ , вмісту естрадіолу у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, судинно-ендотеліального фактору

роста —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, інтерлейкіну-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл, — відповідно. Відзначено позитивну кореляційну залежність між вмістом у сироватці крові та у фолікулярній рідині естрадіолу ( $r_s = 0,83$ , 95% CI 0,79–0,86,  $P < 0,001$ ); судинно-ендотеліального фактору росту ( $r_s = 0,79$ , 95% CI 0,74–0,83,  $P < 0,001$ ); інтерлейкіну-6 ( $r_s = 0,86$ , 95% CI 0,82–0,89,  $P < 0,001$ ).

5. При створенні експериментальної моделі СГЯ у лабораторних мишей в їх яєчниках та внутрішніх органах розвиваються дозозалежні від використаних гонадотропінів персистуючі порушення ангіо- та гістоархітектоніки, розлади мікроциркуляції, які приводять до гіперемії, ішемізації, запалення органів, трансудації та накопичення рідини в тканинах та міжтканинних просторах. Зміни оваріального фолікулогенезу та морфології ооцитів при СГЯ викликають розвиток ембріонів з морфологічними порушеннями апоптотичного типу.

6. Встановлено, що в паренхімі яєчників мишей з експериментальною моделлю СГЯ після введення синтетичного аналогу вазопресину, в порівнянні з яєчниками нелікованих мишей, виявляється значне зменшення набряку, дилатації кровоносних судин, відсутня дегенерація зародкового епітелію фолікулів і гіпертрофія інтерстиціальних клітин яєчників.

7. Серед пацієток циклів ЗІВ з ризиком розвитку СГЯ на тлі нервово-психічного виснаження у 76,9 % випадків і у 60,8 % без такого ризику розвиваються невротичні розлади з формуванням різних типів акцентуації; для всіх типів усередненого профілю особистості характерний середній рівень ситуативної та особистісної тривожності; реагування на хворобу найчастіше відзначається за неврастенічним, змішаним і тривожним типом. При пролонгованих тривожних і депресивних реакціях має місце ретардація психосексуального розвитку.

8. Використання вдосконаленого персоніфікованого протоколу ЗІВ з антГнРГ у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень внаслідок ЗІВ порівняно з традиційним дозволяє зменшити кількість випадків помірних та тяжких форм СГЯ (2,5 проти 17,5%; RR 0,14; 95% CI 0,04–0,46), підвищити



частоту настання клінічної маткової вагітності (35,0 проти 21,7 %; RR 1,62; 95% CI 1,06–2,46) та живонародження (33,3 проти 16,7 %; RR 2,00; 95% CI 1,25–3,21).

9. Впровадження в практику репродуктивного центру розробленого персоналізованого протоколу ЗІВ призводить до статистично значущого зменшення помірних і тяжких форм СГЯ в 2,1 рази; зниження кількості ектопічних вагітностей — в 3,6; відсутності черевних кровотеч, які потребують оперативного втручання та гетеротопічних вагітностей; підвищення частоти настання клінічної маткової вагітності в 1,3 рази, зниження багатоплідних вагітностей — в 4,2 і редукцій ембріонів — в 3,8, збільшення частоти живонароджень — в 1,5.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні ЗІВ необхідно враховувати можливість розвитку ускладнень на різних етапах проведення процедури, пов'язаних з контрольованою оваріальною стимуляцією, трансвагінальною пункцією передовуляторних фолікулів і перенесенням ембріонів.

2. Подружні пари потребують проведення передконцепційної психокорекції та подальшої психоемоційної підтримки під час проведення ЗІВ в залежності від виявлених психоемоційних порушень.

3. Жінкам з підвищеним числом антральних фолікулів (більше за 20 на два яєчника), високим рівнем антимюллерового гормону ( $\geq 5,5$  нг/мл), необхідно використовувати протокол ЗІВ із застосуванням антГнРГ, починаючи з дня виявлення фолікула розміром до 14–15 мм внаслідок стимуляції гонадотропінами в дозі 75–150 МО з 2–3-го дня менструального циклу.

4. Перед початком стимуляції на 2-й день менструального циклу необхідно вимірювати сироватковий рівень прогестерону. У разі виявлення підвищення його рівня 1,5 нг/мл та більше рекомендується призначення антагоністів ГнРГ з подальшим контролем рівня прогестерону. Зниження сироваткового вмісту прогестерону менше за 1,5 нг/мл є початком контрольованої стимуляції овуляції гонадотропінами.

5. При динамічному УЗД-моніторингу контрольованої стимуляції овуляції в разі виявлення більше за 30 передовуляторних фолікулів в якості тригера овуляції, рекомендується призначення аГнРГ в дозі 0,2 мг, а трансвагінальну пункцію фолікулів рекомендується проводити через 36–37 годин.

6. Жінки з високою кількістю передовуляторних фолікулів, з хронічним оофоритом, багаторазовими спробами ЗІВ, оперативними втручаннями на яєчниках, оваріальним ендометріозом входять в групу ризику по виникненню внутрішньочеревної кровотечі, внаслідок множинних проколів гістіопатично змінених яєчників. Таким пацієнткам рекомендується вводити розчин синтетичного аналогу вазопресину в дозі 0,2 мг активної речовини довенно одноразово в процесі трансвагінальної пункції фолікулів.

7. Критеріями відбору пацієток для проведення вторинних методів профілактики СГЯ у вигляді призначення агоністів дофамінових рецепторів і скасування перенесення ембріонів в свіжому циклі з наступною кріоконсервацією є отримання 19 й більше ооцитів при проведенні трансвагінальної пункції, вмісту естрадіолу у сироватці крові  $\geq 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $\geq 725\ 000$  пг/мл, рівнів судинно-ендотеліального фактору росту —  $\geq 30$  пг/мл та  $\geq 500$  пг/мл, інтерлейкіну-6 —  $\geq 4$  пг/мл та  $\geq 8,5$  пг/мл, — відповідно.

8. Для профілактики багатоплідної вагітності рекомендується переносити в порожнину матки не більше одного селективно відібраного ембріона.

9. У жінок з кількістю отриманих ооцитів  $< 19$ , вмісту естрадіолу у сироватці крові  $< 4\ 800$  пг/мл та у фолікулярній рідині —  $< 725\ 000$  пг/мл, судинно-ендотеліального фактору росту —  $< 30$  пг/мл та  $< 500$  пг/мл, інтерлейкіну-6 —  $< 4$  пг/мл та  $< 8,5$  пг/мл відповідно ембріони можна переносити в свіжому циклі.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Камінський В. В. Оцінка фетоплацентарного комплексу у жінок-носіїв цитомегаловірусної інфекції та інфекції генітального герпесу після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Текст] / В. В. Камінський, І. М. Шипко // Ліки України. — 2013. — № 1 (14). — С. 28–33.
2. Профілактика тромботичних ускладнень у гінекології з допомогою комплексного використання прямих антикоагулянтів і препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії [Текст] / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович, Л. П. Кропивницька, І. Г. Киричинська // Здоров'є жінчини. — 2015. — № 2. — С. 49–52.
3. Безпліддя : Навчальний посібник / А. Ю. Щербаков, В. Ю. Щербаков, О. О. Новикова, Д. М. Шаповал. — Харків : В. В. Петров. — 2016. — 95 с.
4. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol [Electronic resource] / G. Griesinger, P. J. Verweij, D. Gates [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, No. 3. — e0149615.
5. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України — 25 років успіху / О. М. Юзько // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К. : ЮСТОН, 2016. — Вип. 2 (38). — С. 393–396.
6. Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic [Text] / D. L. Wright, N. C. Afeiche, S. Ehrlich [et al.] // Reprod Toxicol. — 2015. — Vol. 51. — P. 125–132.
7. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя [Текст] : [навч. посібник] / В. В. Камінський, О. М. Юзько, Ф. В. Дахно [та ін.]; за ред. проф. Ф. В. Дахна, проф. О. М. Юзька. — К. : [Б. в.], 2011. — 339 с.

8. Щербина М. О. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М. О. Щербина, М. І. Антонян // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 1 (62). — С. 258–260.

9. Носенко О. М. Інтерлейкін (IL)-6 як прогностичний маркер синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) при проведенні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [Текст] / О. М. Носенко, Е. М. Айзятупова, Д. Р. Айзятупова // Імунологія та алергологія : наука і практика. — 2015. — № 2. Додаток 1. — С. 13–14.

10. Psychological distress and in vitro fertilization outcome [Text] / L. A. Pasch, S. E. Gregorich, P. K. Katz [et al.] // Fertil. Steril. — 2012. — Vol. 98, No. 2. — P. 459–464.

11. Zhang J. Resurgence of Minimal Stimulation In Vitro Fertilization with A Protocol Consisting of Gonadotropin Releasing Hormone-Agonist Trigger and Vitrified-Thawed Embryo Transfer [Text] / J. Zhang // Int. J. Fertil. Steril. — 2016. — Vol. 10, No. 2. — P. 148–153.

12. Грищенко Н. Г. Поддержка лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: теория и практика [Текст] / Н. Г. Грищенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 2 (38). — С. 1–3.

13. La Marca A. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice [Text] / A. La Marca, S. K. Sunkara // Hum. Reprod. Update. — 2014. — Vol. 20, No. 1. — P. 124–140.

14. Smith V. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review [Electronic resource] / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven // Obstet. Gynecol. Int. — 2015. — Vol. 2015. — Article 514159.

15. Refaat B. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies [Electronic resource] / B. Refaat, E. Dalton, W. L. Ledger // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 13. — Article 30.

16. Steptoe P. C. Birth after the reimplantation of a human embryo [Text] / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // *Lancet*. — 1978. — Vol. 2, No. 8085. — P. 366.
17. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART) [Text] / E. R. Myers, D. C. McCrory, A. A. Mills [et al.] // *Evid Rep. Technol. Assess. (Full Rep)*. — 2008. — No. 167. — P. 1–195.
18. Effectiveness of assisted reproductive technology (ART) [Text] / E. R. Myers, D. C. McCrory, A. A. Mills [et al.] // *Evid Rep. Technol. Assess. (Full Rep)*. — 2008. — No. 167. — P. 1–195.
19. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE [Text] / European IVF-Monitoring Consortium (EIM); European Society of Hum. Reprod. and Embryology (ESHRE); M. S. Kupka, T. D’Hooghe, A. P. Ferraretti [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2016. — Vol. 31, No. 2. — P. 233–248.
20. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE [Text] / European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Hum. Reprod. and Embryology (ESHRE); C. Calhaz-Jorge, C. de Geyter, M. S. Kupka [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2016. — Vol. 31, No. 8. — P. 1638–1652.
21. Юзько А. М. Лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Украине / А. М. Юзько, Н. Г. Руденко // *Здоровье женщины*. — 2014. — № 3 (89). — С. 153–157.
22. Пальчик Е. А. Течение беременности и родов после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки [Текст] / Е. А. Пальчик, О. П. Дуянова, Е. Е. Булохова // *Материалы VIII Регионального науч. форума «Мать и дитя»*, (Сочи, 29 июня – 01 июля 2015 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2015. — С. 44–45.
23. Осложнения ВРТ/ЭКО [Текст] / В. С. Корсак, О. Е. Васильева, Э. В. Исакова [и др.] // *Жіночий лікар*. — 2008. — № 2. — С. 10–17.

24. Schenker J. G. Complications of Assisted Reproductive Technology [Text] / J. G. Schenker // *Giorn. It. Gin : 15th congress on human reproduction (Venezia Italy, Hilton Molino Stucky, 13–16 March 2013)*. — 2013. — Vol. XXXV [Gennaio-Febbraio]. — No. 1. — P. 110–112.

25. Корнеева И. Е. Синдром гиперстимуляции яичников [Текст] / И. Е. Корнеева // *Анестезиология и реаниматология*. — 2007. — № 6. — С. 59–63.

26. Грищенко Н. Г. Современные аспекты профилактики синдрома гиперстимуляции яичников [Текст] / Н. Г. Грищенко // *Международный медицинский журнал*. — 2013. — № 1. — С. 67–73.

27. Филиппова Г. Г. Психологическое состояние женщины на разных этапах программы ЭКО [Текст] / Г. Г. Филиппова // *Мат-лы XVIII ежегодной междунар. конф. РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»*. Самара, 4–6 сентября 2008 г. — Самара, 2008. — С. 89–90.

28. Humaidan P. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician [Text] / P. Humaidan, J. Quartarolo, E. G. Papanikolaou // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, No. 2. — P. 389–400.

29. Tan B. K. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. Produced on behalf of the BFS policy and practice committee [Text] / B. K. Tan, R. Mathur // *Hum. Fertil. (Camb)*. — 2013. — Vol. 16, No. 3. — P. 151–159.

30. Delvigne A. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review [Text] / A. Delvigne, S. Rozenberg // *Hum. Reprod. Update*. — 2002. — Vol. 8, No. 6. — P. 559–577.

31. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention [Text] / C. O. Nastri, D. M. Teixeira, R. M. Moroni [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 45, No. 4. — P. 377–393.

32. Case report: a most peculiar family with spontaneous, recurrent ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / C. Di Carlo, F. Savoia, C. Ferrara [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 28, No. 8. — P. 649–651.

33. Correlation Between Oocyte Number and Follicular Fluid Concentration of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Women After Superovulation Treatment [Text] / M. Koppan, A. Varnagy, D. Reglodi [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* — 2012. — Vol. 48, No. 3. — P. 617–622.

34. Синдром гиперстимуляции яичников: роль иммунных факторов [Текст] / П. Н. Веропотвелян, И. В. Гужевская, Н. П. Веропотвелян [и др.] // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* — 2013. — № 1 (64). — С. 34–43.

35. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / С. В. Акиншина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2014. — № 2. — С. 89–96.

36. Soluble endothelial and platelet selectins in serum and ascitic fluid of women with ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / Y. Daniel, E. Geva, A. Amit [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45, No. 3. — P. 154–160.

37. The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model [Text] / L. H. Wei, C. H. Chou, M. W. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, No. 3. — P. 472–484.

38. Chen C. D. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / C. D. Chen, S. U. Chen, Y. S. Yang // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2012. — Vol. 26, No. 6. — P. 817–827.

39. Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / I. Evbuomwan // *Hum. Fertil. (Camb).* — 2013. — Vol. 16, No. 3. — P. 162–167.

40. The risk of hypercoagulability in ovarian hypercoagulability in ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / D. Danolić, M. Kasum, M. Puljiz [et al.] // *Acta Clin. Croat.* — 2015. — Vol. 54, No. 2. — P. 186–192.



41. Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / Lan Wang, Li. Hemei, Ai. Jihui [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* — 2015. — Vol. 7, No. 10. — P. 1925–1938.

42. Cardiovascular dysfunction in offspring of ovarian-hyperstimulated women and effects of estradiol and progesterone: a retrospective cohort study and proteomics analysis [Text] / G. F. Xu, J. Y. Zhang, H. T. Pan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99, No. 12. — P. 2494–2503.

43. Mathur R. S. British Fertility Society Policy and Practice Committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / R. S. Mathur, B. K. Tan // *Hum. Fertil. (Camb.)*. — 2014. — Vol. 17, No. 4. — P. 257–268.

44. Naredi N. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: current status [Text] / N. Naredi, P. Talwar, K. Sandeep // *Med. J. Armed. Forces India.* — 2014. — Vol. 70, No. 1. — P. 58–63.

45. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / S. R. Soares, R. Gómez, C. Simón [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2008. — Vol. 14, No. 4. — P. 321–333.

46. The Higher Response of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiotensin-II to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome [Text] / J. Qu, Y. Che, P. Xu [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 8, No. 4. — P. 373–378.

47. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro / Z. Yan, H. A. Weich, W. Bernart [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, No. 6. — P. 1723–1725.

48. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / C. Albert, N. Garrido, A. Mercader [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 8, No. 5. — P. 409–418.

49. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / B. Rizk, M. Aboulghar, J. Smitz, R. Ron-El // Hum. Reprod. Update. — 1997. — Vol. 3, No. 3. — P. 255–266.

50. Тромбофилия и тромбозмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / С. В. Акиншина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — № 2. — С. 89–96.

51. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles [Text] / T. H. Lee, C. H. Liu, C. C. Huang [et al.] // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23, No. 1. — P. 160–167.

52. A rise of the serum level of von Willebrand factor occurs before clinical manifestation of the severe form of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / S. Ogawa, H. Minakami, S. Araki [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2001. — Vol. 18, No. 2. — P. 114–119.

53. Aboulghar M. A. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures [Text] / M. A. Aboulghar, R. T. Mansour // Hum. Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, No. 3. — P. 275–289.

54. Dopamine agonist inhibits vascular endothelial growth factor protein production and secretion in granulosa cells [Electronic resource] / H. Ferrero, C. M. García-Pascual, N. Pellicer [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 13. — Article 104.

55. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists [Text] / H. Ferrero, C. M. García-Pascual, R. Gómez [et al.] // Fertil. Steril. — 2014. — Vol. 101, No. 5. — P. 1411–1418.

56. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis [Text] / M. A. Youssef, M. Van Wely, M. A. Hassan [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — Vol. 16, No. 5. — P. 459–466.

57. GnRH Agonist Triggering Modulates PEDF to VEGF Ratio Inversely to hCG in Granulosa Cells [Text] / I. Miller, D. Chuderland, R. Ron-El [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100, No. 11. — P. 1428–1436.

58. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women [Text] / D. Dewailly, C. Y. Andersen, A. Balen [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2014. — Vol. 20, No. 3. — P. 370–385.

59. Chang H. M. Antimullerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells [Text] / H. M. Chang, C. Klausen, P. C. Leung // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 100, No. 2. — P. 585–592.

60. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count [Text] / S. L. Broer, B. W. Mol, D. Hendriks, F. J. Broekmans // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, No. 3. — P. 705–714.

61. Kasum M. New insights in mechanisms for development of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / M. Kasum // *Coll. Antropol.* — 2010. — Vol. 34, No. 3. — P. 1139–1143.

62. Herr D. Local Renin-Angiotensin system in the reproductive system [Electronic resource] / D. Herr, I. Bekes, C. Wulff // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2013. — Vol. 4, article 150.

63. Ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM) // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90, No. 5. — P. 188–193.

64. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / Joint SOGC-CFAS Clinical Practice Guideline; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC; Executive and Council of the Society of Obstetricians [et al.] ; D. Shmorgun, P. Claman, M. Gysler [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2011. — Vol. 33, No. 11. — P. 1156–1162.
65. Cut-Off Levels of Anti-Mullerian Hormone for The Prediction of Ovarian Response, In Vitro Fertilization Outcome and Ovarian Hyperstimulation Syndrome [Text] / A. Salmassi, L. Mettler, J. Hedderich [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 9, No. 2. — P. 157–167.
66. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program [Text] / C. Gnoth, A. N. Schuring, K. Friol [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, No. 6. — P. 1359–1365.
67. Orvieto R. Ovarian hyperstimulation syndrome- an optimal solution for an unresolved enigma [Electronic resource] / R. Orvieto // *J. Ovarian Res.* — 2013. — Vol. 6. — Article 77.
68. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis [Text] / S. L. Broer, M. Dólleman, B. C. Opmeer [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2011. — Vol. 17, No. 1. — P. 46–54.
69. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles [Text] / P. Ocal, S. Sahmay, M. Cetin [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2011. — Vol. 28, No. 12. — P. 1197–3.
70. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women [Text] / K. Jayaprakasan, Y. Chan, R. Islam [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98, No. 3. — P. 657–663.
71. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / E. G. Papanikolaou, P. Humaidan, N. P. Polyzos, B. Tarlatzis // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28, No. 6. — P. 458–462.

72. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles [Text] / E. G. Papanikolaou, C. Pozzobon, E. M. Kolibianakis [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, No. 1. — P. 112–120.

73. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review [Text] / I. Tummon, L. Gavrilova-Jordan, M. C. Allemand, D. Session // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2005. — Vol. 84, No. 7. — P. 611–616.

74. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome [Electronic resource] / D. Nugent, P. Vandekerckhove, E. Hughes [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — No. 4. — CD000410.

75. Mahajan N. Should mild stimulation be the order of the day? [Text] / N. Mahajan // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2013. — Vol. 6, No. 4. — P. 220–226.

76. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome [Text] / M. A. Karimzadeh, S. Ahmadi, H. Oskouian, E. Rahmani // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2010. — Vol. 281, No. 4. — P. 741–746.

77. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetrorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study [Text] / M. J. Pelinck, N. E. A. Vogel, A. Hoek [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, No. 3. — P. 642–648.

78. MILD ovarian stimulation with GnRH-antagonist vs. long protocol with low dose FSH for non-PCO high responders undergoing IVF: a prospective, randomized study including thawing cycles / S. Casano, D. Guidetti, A. Patriarca [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. — Vol. 29, No. 12. — P. 1343–1351.

79. Metformin decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study [Electronic resource] / E. M. Elia, R. Quintana, C. Carrere [et al.] // *J. Ovarian Res.* — 2013. — Vol. 6. — P. 62.

80. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome [Electronic resource] / L. O. Tso, M. F. Costello, L. E. Albuquerque [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — No. 11. — CD006105.

81. Palomba S. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [Text] / S. Palomba, A. Falbo, G. La Sala // *BJOG*. — 2013. — Vol. 120, No. 3. — P. 267–276.

82. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study [Text] / European Recombinant LH Study Group. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, No. 6. — P. 2607–2618.

83. Lee V. C. Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation [Text] / V. C. Lee, W. Ledger // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2011. — Vol. 74, No. 5. — P. 537–546.

84. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome [Electronic resource] / S. Franik, J. A. Kremer, W. L. Nelen, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — No. 2. — CD010287.

85. Fiedler K. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment [Electronic resource] / K. Fiedler, D. Ezcurra // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 10. — Article 32.

86. Bosch E. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients [Text] / E. Bosch, D. Ezcurra // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 82.

87. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count [Electronic resource] / A. La Marca, V. Grisendi, S. Giulini [et al.] // *J. Ovarian Res.* — 2013. — Vol. 6. — Article 11.

88. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study [Text] / F. Olivennes, C. M. Howles, A. Borini [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 18, No. 2. — P. 195–204.

89. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial [Electronic resource] / T. C. van Tilborg, M. J. Eijkemans, J. S. Laven E. [et al.] // *BMC Women's Health.* — 2012. — Vol. 12. — Article 29.

90. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial [Text] / H. M. Fatemi, E. M. Kolibianakis, M. Camus [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, No. 10. — P. 2628–2632.

91. Young S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity [Electronic resource] / S. L. Young // *Reprod. Biomed. Online.* — 2013. — Vol. 27, No. 5. — P. 497–505.

92. Luteal phase support for assisted reproduction cycles [Electronic resource] / M. van der Linden, K. Buckingham, C. Farquhar [Electronic resource] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 10. — CD009154.

93. Evaluation of dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin in improving oocyte maturity rates: A prospective randomized study [Text] / N. Mahajan, S. Sharma, P. R. Arora [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2016. — Vol. 9, No. 2. — P. 101–106.

94. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: reducing the human chorionic gonadotropin trigger dose [Text] / S. Kashyap, K. Parker, M. I. Cedars, Z. Rosenwaks // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28, No. 6. — P. 475–485.

95. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone [Text] / E. M. Kolibianakis, E. G. Papanikolaou, H. Tournaye [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88, No. 5. — P. 1382–1388.

96. Kol S. GnRH agonist triggering: recent developments [Electronic resource] / S. Kol, P. Humaidan // *Reprod. Biomed. Online.* — 2013. — Vol. 26, No. 3. — P. 226–230. 242

97. Хміль С. В. Профілактика синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників [Текст] / С. В. Хміль, М. С. Хміль, Р. П. Микула // *Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України.* — 2015. — Вип. 2 (36). — С. 277.

98. Withdrawal of GnRH agonist decreases oestradiol and VEGF concentrations in high responders [Electronic resource] / L. J. Ding, B. Wang, X. Y. Shen [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2013. — Vol. 27, No. 2. — P. 131–139.

99. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and ‘freeze-all’ approach in GnRH antagonist protocol [Text] / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic, P. Humaidan [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101, No. 4. — P. 1008–1011.

100. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders [Text] / D. Griffin, C. Benadiva, N. Kummer [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97, No. 6. — P. 1316–1320.



101. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study [Text] / European Recombinant LH Study Group. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, No. 6. — P. 2607–2618.

102. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles [Electronic resource] / M. A. Youssef, H. G. Al-Inany, M. Aboulghar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — No. 4. — CD003719.

103. D'Angelo A. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / A. D'Angelo, J. Brown, N. Amso // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Jun 15, No. 6. — CD002811.

104. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / R. Mansour, M. Aboulghar, G. Serour [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, No. 11. — P. 3167–3172.

105. D'Angelo A. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos [Text] / A. D'Angelo // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28, No. 6. — P. 513–518.

106. D'Angelo A. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / A. D'Angelo, N. Amso // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Jul 18, No. 3. — CD002806.

107. Devroey P. OHSS free clinic [Text] / P. Devroey, P. Adriaensen // *Facts Views Vis. ObGyn.* — 2011. — Vol. 3, No. 1. — P. 43–45.

108. Howles C. M. Ovarian stimulation protocols in assisted reproductive technology: an update [Text] / C. M. Howles, D. Ezcurra, R. Homburg // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 7, No. 3. — P. 319–330.

109. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes [Electronic resource] / M. Dolmans, M. Marotta, C. Pirard [et al.] // *J. Ovarian Res.* — 2014. — Vol. 7. — Article 80.

110. Redina O. E. Induction of superovulation in DD mice at different stages of the oestrous cycle [Text] / O. E. Redina, S. Ya. Amstislavsky, L. F. Maksimovsky // *J. Reprod. Fertil.* — 1994. — Vol. 102, No. 2. — P. 263–267.

111. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Roque, K. Lattes, S. Serra [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99, No. 1. — P. 156–162.

112. Mathur R. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / R. Mathur, W. Sumaya // *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* — 2008. — Vol. 18, No. 1. — P. 18–22.

113. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / M. A. Youssef, H. G. Al-Inany, J. L. Evers, M. Aboulghar // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — No. 2. — CD001302.

114. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis [Text] / B. C. Jee, C. S. Suh, Y. B. Kim [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2010. — Vol. 70, No. 1. — P. 47–54.

115. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis [Text] / C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, K. A. Toulis [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, No. 1. — P. 188–196.

116. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / M. A. Youssef, H. G. Al-Inany, J. L. Evers, M. Aboulghar // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — No. 2. — CD001302.

117. Garcia-Velasco J. A. How to avoid ovarian hyperstimulation syndrome; a new indication for dopamine agonists [Electronic resource] / J. A. Garcia-Velasco // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 71–75.

118. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource] / H. Tang, T. Hunter, Y. Hu [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — No. 2. — CD008605.

119. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / V. M. Leitao, R. M. Moroni, L. M. Seko [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101, No. 3. — P. 664–675.

120. Dopamine agonists in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / M. Kasum, H. Vrčić, P. Stanić [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 30, No. 12. — P. 845–849.

121. A potential novel strategy, inhibition of vasopressin-induced VEGF secretion by relcovaptan, for decreasing the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in the hyperstimulated rat model [Text] / C. Cenksoy, P. O. Cenksoy, O. Erdem [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 174, No. 1. — P. 86–90.

122. Ureteral Trauma During Transvaginal Ultrasound-Guided Oocyte Retrieval: A Case Report [Text] / T. Catanzarite, L. A. Bernardi, E. Confino, K. Kenton // *Fema Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* — 2015. — Vol. 21, No. 5. — P. 44–45.

123. Романенко Т. Г. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд (клінічна лекція) [Текст] / Т. Г. Романенко, А. В. Ткаченко, О. І. Чайка // Здоровье женщины. — 2015. — № 6 (102). — С. 11–15.

124. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles [Text] / D. Bodri, J. J. Guillén, A. Polo [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2008. — Vol. 17, No. 2. — P. 237–243.

125. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material [Text] / A. J. Jakimiuk, A. Fritz, W. Grzybowski [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2007. — Vol. 45, Suppl 1. — S. 105–108.

126. Thrombocytopenia and hemoperitoneum after transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization [Text] / S. A. El-Shawarby, R. A. Margara, G. H. Trew [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 82, No. 3. — P. 735–737.

127. Ectopic pregnancy [Text] / J. L. Shaw, E. P. Diamandis, A. W. Horne [et al.] // *Clin. Chem.* — 2012. — Vol. 58, No. 9. — P. 1278–1285.

128. Айзятупова Э. М. Экспериментальное моделирование синдрома гиперстимуляции яичников у лабораторных животных [Текст] / Э. М. Айзятупова, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко, Е. И. Смольянинова [и др.] // *Лікарська справа*. — 2013. — № 6 (1123). — С. 96–104.

129. Чернова И. С. Современные подходы к лечению женщин с эктопической беременностью различной локализации [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. С. Чернова; Федеральное гос. учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова». — М., 2011. — 24 с.

130. Лялина Е. А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после органосохраняющих операций по поводу эктопической беременности [Текст] / Е. А. Лялина, Н. П. Лапочкина, М. В. Козина // *Здоровье женщины*. — 2014. — № 4 (90). — С. 88–90.

131. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review [Text] / K. S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367, No. 9516. — P. 1066–1074.
132. Исмаилова М. К. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения [Текст] / М. К. Исмаилова // *Практическая медицина*. — 2013. — № 7 (76). — С. 161–162.
133. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France [Text] / J. Bouyer, J. Coste, T. Shojaei [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 157, No. 3. — P. 185–194.
134. Jurkovic D. Diagnosis and management of ectopic pregnancy [Text] / D. Jurkovic, H. Wilkinson // *BMJ*. — 2011. — Vol. 342. — P. 3397.
135. Diagnosis and management of ectopic pregnancy [Text] / V. N. Sivalingam, W. C. Duncan, E. Kirk [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care*. — 2011. — Vol. 37, No. 4. — P. 231–240.
136. Янушко Т. В. Прогрессирующая эктопическая беременность: современная диагностика и методы лечения [Текст] / Т. В. Янушко, А. Р. Плоцкий, А. Е. Костяхин [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2012. — № 2 (20). — С. 52–58.
137. Махотин А. А. Оптимизация протокола ранней неинвазивной диагностики эктопической беременности [Текст] / А. А. Махотин, Н. Е. Махотина, А. И. Шевела // *Вестник НГУ*. — 2011. — Т. 9, вып. 2. — С. 82–85.
138. Фаткуллин И. Ф. Результаты комплексного лечения трубной беременности с применением миниинвазивных эндоскопических технологий и современного противоспаечного барьера [Текст] / И. Ф. Фаткуллин, Ш. А. Алыев // *Медицинский альманах*. — 2009. — № 4 (9). — С. 86–89.
139. Alkatout I. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy [Text] / I. Alkatout, U. Honemeyer, A. Strauss [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2013. — Vol. 68, No. 8. — P. 571–581.

140. Chang H. J. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? [Text] / H. J. Chang, C. S. Suh // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 22, No. 3. — P. 202–207.

141. Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment [Text] / M. Patil // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2012. — Vol. 5, No. 2. — P. 154–165.

142. Parashi S. Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women [Text] / S. Parashi, S. Moukhah, M. Ashrafi // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 8, No. 2. — P. 147–154.

143. Ectopic pregnancy: a review [Text] / P. Rana, I. Kazmi, R. Singh [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2013. — Vol. 288, No. 4. — P. 747–457.

144. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization treatment [Text] / M. Malak, T. Tawfeeq, H. Holzer, T. Tulandi // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2011. — Vol. 33, No. 6. — P. 617–619.

145. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case-control study [Text] / C. Li, C. X. Meng, W. H. Zhao [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 181. — P. 176–182.

146. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in in vitro fertilization-embryo transfer patients [Text] / M. Weigert, D. Gruber, E. Pernicka [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2009. — Vol. 26, No. 1. — P. 13–17.

147. Kazandi M. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy [Text] / M. Kazandi, V. Turan // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38, No. 1. — P. 67–70.

148. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures [Text] / H. B. Clayton, L. A. Schieve, H. B. Peterson [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2006. — Vol. 107, No. 3. — P. 595–604.

149. Анализ пролеченных больных с внематочной беременностью в условиях экстренного гинекологического отделения [Текст] / Л. В. Бондарева, С. Я. Дубошина, Н. Н. Кузнецова, А. А. Лемешко // Медицина в Кузбассе. — 2006. — № 4. — С. 37–38.

150. Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for practice [Text] / V. Akande, C. Turner, P. Horner, Horne A, Pacey A. // Hum. Fertil. (Camb.). — 2010. — Vol. 13, No. 3. — P. 115–25.

151. Gradison M. Pelvic inflammatory disease [Text] / M. Gradison // Am. Fam. Physician. — 2012. — Vol. 85, No. 8. — P. 791–796.

152. Mitchell C. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment [Text] / C. Mitchell, M. Prabhu // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2013. — Vol. 27, No. 4. — P. 793–809.

153. Chlamydia control activities in Europe: cross-sectional survey [Text] / N. Low, J. A. Cassell, B. Spencer [et al.] // Eur. J. Public. Health. — 2012. — Vol. 22, No. 4. — P. 556–561.

154. Newby K. V. How do young adults perceive the risk of chlamydia infection? A qualitative study [Text] / K. V. Newby, L. M. Wallace, D. P. French // Br. J. Health. Psychol. — 2012. — Vol. 17, No. 1. — P. 144–154.

155. Stephens A. J. Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage [Electronic resource] / A. J. Stephens, M. Aubuchon, D. J. Schust // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 2011. — Article 525182.

156. El Hakim E. A. The relationship between serum Chlamydia antibody levels and severity of disease in infertile women with tubal damage [Text] / E. A. El Hakim, U. D. Gordon, V. A. Akande // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — Vol. 281, No. 4. — P. 727–733.

157. Autoimmune response to *Chlamydia trachomatis* infection and in vitro fertilization outcome [Text] / A. Pacchiarotti, M. Sbracia, M. A. Mohamed [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, No. 3. — P. 946–948.

158. Antibody to the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome [Text] / S. Jakus, A. Neuer, S. Dieterle [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2008. — Vol. 59, No. 2. — P. 85–89.

159. Fertility in adolescent women previously treated for genitourinary chlamydial infection [Text] / B. P. Katz, S. Thom, M. J. Blythe [et al.] // *Adolescent Pediatr. Gynecol.* — 1994. — Vol. 7, No. 3. — P. 147–152.

160. Risser W. L. The incidence of pelvic inflammatory disease in untreated women infected with *Chlamydia trachomatis*: a structured review [Text] / W. L. Risser, J. M. Risser // *Int. J. STD AIDS.* — 2007. — Vol. 18, No. 11. — P. 727–731.

161. Significance of positive *Chlamydia* serology in women with normal-looking Fallopian tubes [Text] / E. A. El Hakim, M. Epee, T. Draycott [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 19, No. 6. — P. 847–851.

162. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy [Text] / J. L. Shaw, S. K. Dey, H. O. Critchley [et al.] // *Hum. Reprod Update.* — 2010. — Vol. 16, No. 4. — P. 432–444.

163. Karaer A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case–control study [Text] / A. Karaer, F. A. Avsar, S. Batioglu // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 46, No. 6. — P. 521–527.

164. Tubal surgery before IVF [Text] / N. Johnson, S. Van Voorst, M. C. Sowter [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2011. — Vol. 17, No. 1. — P. 3.

165. Comparison of IVF-ET outcomes in patients with hydrosalpinx pretreated with either sclerotherapy or laparoscopic salpingectomy [Text] / E. D. Na, D. H. Cha, J. H. Cho, M. K. Kim // *Clin. Exp. Reprod. Med.* — 2012. — Vol. 39, No. 4. — P. 182–186.



166. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases [Text] / A. Audebert, J. L. Pouly, B. Bonifacie, C. Yazbeck // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 102, No. 4. — P. 1203–1208.

167. The risk of ectopic pregnancy following tubal reconstructive microsurgery and assisted reproductive technology procedures [Text] / C. Schippert, P. Soergel, I. Staboulidou [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 285, No. 3. — P. 863–871.

168. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study [Text] / M. V. Hjor dt Hansen, T. Dalsgaard, D. Hartwell [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol Scand.* — 2014. — Vol. 93, No. 5. — P. 483–489.

169. Bogdanskiene G. Association between ectopic pregnancy and pelvic endometriosis [Text] / G. Bogdanskiene, P. Berlingieri, J. G. Grudzinskas // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2006. — Vol. 92, No. 2. — P. 157–158.

170. Immunohistochemical alterations of cajal-like type of tubal interstitial cells in women with endometriosis and tubal ectopic pregnancy [Text] / X. J. Yang, J. Y. Xu, Z. J. Shen, J. Zhao // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2013. — Vol. 288, No. 6. — P. 1295–300.

171. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative [Text] / A. Hyland, K. M. Piazza, K. M. Hovey [et al.] // *Tob Control.* — 2014. — Vol. 24, No. 4. — P. 328–335.

172. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis [Text] / A. L. Waylen, M. Metwally, G. L. Jones [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2009. — Vol. 15, No. 1. — P. 31–44.

173. The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube [Text] / A. W. Horne, J. K. Brown, J. Nio-Kobayashi [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, Issue 2. — article e89400.

174. Shao R. Cigarette smoking effect on oviductal ciliation and ciliogenesis [Text] / R. Shao // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99, No. 2. — P. 5.

175. Revealing the hidden mechanisms of smoke-induced fallopian tubal implantation [Text] / R. Shao, S. Zou, X. Wang [et al.] // *Biol. Reprod.* — 2012. — Vol. 86, No. 4. — P. 131.

176. Talbot P. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke [Text] / P. Talbot, K. Riveles // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 52.

177. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? [Text] / D. Galliano, J. Bellver, C. Diaz-Garcia [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 2015. — Vol. 21, No. 1. — P. 13–38.

178. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids [Text] / O. Yoshino, T. Hayashi, Y. Osuga [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, No. 10. — P. 2475–2479.

179. Steptoe P. C. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy [Text] / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // *Lancet.* 1976. — Vol. 1, No. 7965. — P. 880–882.

180. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles [Electronic resource] / L. Wang, J. Qiao, R. Li [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 8. — Article 122.

181. The role of estrogen in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy [Text] / R. Shao, Y. Feng, S. Zou [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* — 2012. — Vol. 4, No. 3. — P. 269–278.

182. Allersma T. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples [Electronic resource] / T. Allersma, C. Farquhar, A. E. Cantineau // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — No. 8. — CD010550.

183. Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles [Text] / Z. Wu, R. Li, Y. Ma [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2012. — Vol. 24, No. 5. — P. 511–520.

184. Ectopic pregnancy in frozen-thawed embryo transfer: a retrospective analysis of 4,034 cycles and related factors [Text] / Y. L. Zhang, J. Sun, Y. C. Su [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* — 2013. — Vol. 59, No. 1. — P. 34–37.

185. Study on the incidence and influences on ectopic pregnancy from embryo transfer of fresh cycles and frozen-thawed cycles [Text] / Y. L. Zhang, J. Sun, Y. C. Su [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2012. — Vol. 47, No. 9. — P. 655–658.

186. Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers [Electronic resource] / C. R. Givens, L. C. Markun, I. P. Ryan [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 19, No. 3. — P. 380–384.

187. Eftekhar M. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized controlled trial [Text] / M. Eftekhar, M. Rahsepar, E. Rahmani // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 7, No. 1. — P. 13–20.

188. Patients undergoing frozen-thawed embryo transfer have similar live birth rates in spontaneous and artificial cycles [Text] / K. Hancke, S. More, R. Kreienberg, J. M. Weiss // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. — Vol. 29, No. 5. — P. 403–407.

189. Comparison of clinical outcomes between fresh embryo transfers and frozen-thawed embryo transfers [Text] / C. Shen, D. Shu, X. Zhao [et al.] // *Iran J. Reprod. Med.* — 2014. — Vol. 12, No. 6. — P. 409–414.

190. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization [Text] / V. L. Baker, C. A. Jones, K. Doody [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29, No. 10. — P. 2212–2220.

191. Lockwood G. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study [Text] / G. Lockwood, G. Griesinger, B. Cometti // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101, No. 1. — P. 112–119.

192. Progesterone vaginal ring versus vaginal gel for luteal support with in vitro fertilization: a randomized comparative study [Text] / L. Stadtmauer, K. M. Silverberg, E. S. Ginsburg [et al.] // *Fertil Steril.* — 2013. — Vol. 99, No. 6. — P. 1543–1549.

193. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes [Electronic resource] / D. Glujovsky, R. Pesce, G. Fiszbajn // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — No. 1. — CD006359.

194. Effect of Pre-ovulatory Single Dose GnRH agonist Therapy on IVF Outcome in GnRH Antagonist Cycles; A Prospective Study [Text] / H. Kaur, D. Krishna, N. Shetty [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* — 2012. — Vol. 13, No. 4. — P. 225–231.

195. The risk of ectopic pregnancy following GnRH agonist triggering compared with hCG triggering in GnRH antagonist ivf cycles [Text] / S. Sahin, A. Ozay, E. Ergin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2015. — Vol. 291, No. 1. — P. 185–191.

196. The risk of ectopic pregnancy following GnRH agonist triggering compared with hCG triggering in GnRH antagonist ivf cycles [Text] / S. Sahin, A. Ozay, E. Ergin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2015. — Vol. 291, No. 1. — P. 185–191.

197. Howles C. M. Ovarian stimulation protocols in assisted reproductive technology: an update [Text] / C. M. Howles, D. Ezcurra, R. Homburg // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 7, No. 3. — P. 319–330.

198. A prospective, randomized, double-blinded study of assisted hatching in women younger than 38 years undergoing in vitro fertilization [Text] / A. R. Hagemann, S. E. Lanzendorf, E. S. Jungheim [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93, No. 2. — P. 586–591.

199. Effect of steroid and antibiotic treatment during assisted hatching on IVF outcomes [Text] / F. S. Karipcin, V. A. Moragianni, B. Milette [et al.] // *Hum. Fertil. (Camb).* — 2012. — Vol. 15. — P. 205–209.

200. Wang S. S. Blastocyst transfer ameliorates live birth rate compared with cleavage-stage embryos transfer in fresh in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection cycles: reviews and meta-analysis [Text] / S. S. Wang, H. X. Sun // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55, No. 3. — P. 815–825.

201. Comparative study of pregnancy outcomes between day 3 embryo transfer and day 5 blastocyst transfer in patients with progesterone elevation [Text] / R. R. Li, Y. Z. Dong, Y. H. Guo [et al.] // *J. Int. Med. Res.* — 2013. — Vol. 41, No. 4. — P. 1318–1325.

202. Milki A. A. Ectopic pregnancy rates with day 3 versus day 5 embryo transfer: a retrospective analysis [Text] / A. A. Milki, S. H. Jun // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2003. — Vol. 3, No. 1. — P. 7.

203. Sadeghin E. Comparison of psychiatric problems in infertile men and women referring to infertility clinic of Hamadan Fatemyeh Hospital [Text] / E. Sadeghin, A. Heidarian-poor, F. Abed // *Arak. Univ. Med. Sci. J.* — 2006. — Vol. 9. — P. 31–39.

204. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles [Text] / B. Huang, D. Hu, K. Qian [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 102, No. 5. — P. 1345–1349.

205. Ishihara O. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan [Text] / O. Ishihara, A. Kuwahara, H. Saitoh // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, No. 6. — P. 1966–1969.

206. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy [Text] / B. S. Shapiro, S. T. Daneshmand, L. De Leon [et al.] // *Fertil Steril.* — 2012. — Vol. 98, No. 6. — P. 1490–1494.

207. Chromosomal abnormalities and ectopic pregnancy? New directions for aetiological research [Text] / N. Job-Spira, J. Coste, J. Bouyer [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11, No. 2. — P. 239–242.

208. Ertizeid G. The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice [Text] / G. Ertizeid, R. Storeng // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16, No. 2. — P. 221–225.

209. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF [Text] / A. Revel, I. Ophir, M. Koler [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, No. 6. — P. 1372–1376.

210. Embryo transfer—can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? [Text] / P. Lesny, S. R. Killick, R. L. Tetlow [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13, No. 6. — P. 1540–1546.

211. Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles [Text] / P. Lesny, S. R. Killick, R. L. Tetlow [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* — 1998. — Vol. 4, No. 4. — P. 440–445.

212. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles [Text] / L. Zhu, H. S. Che, L. Xiao, Y. P. Li // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29, No. 6. — P. 1238–1243.

213. Uterine peristalsis exerts control over fluid migration after mock embryo transfer [Text] / L. Zhu, L. Xiao, H. S. Che [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29, No. 2. — P. 279–285.

214. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) : the possible role of the ET technique [Text] / F. Azem, Y. Yaron, A. Botchan [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 1993. — Vol. 10, No. 4. — P. 302–304.

215. Low ectopic pregnancy rates after in vitro fertilization: do practice habits matter? [Text] / D. A. Keegan, S. S. Morelli, N. Noyes [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88, No. 3. — P. 734–736.

216. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization [Text] / A. Nazari, H. A. Askari, J. H. Check, A. O'Shaughnessy // *Fertil. Steril.* — 1993. — Vol. 60, No. 5. — P. 919–921.

217. Marcus S. F. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer [Text] / S. F. Marcus, P. R. Brinsden // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10, No. 1. — P. 199–203.

218. Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before in vitro fertilization and embryo transfer: a descriptive study [Text] / V. Knutzen, C. J. Stratton, G. Sher [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1992. — Vol. 57, No. 1. — P. 156–162.

219. Eytan O. Evaluation of the embryo transfer protocol by a laboratory model of the uterus [Text] / O. Eytan, D. Elad, A. J. Jaffa // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88, No. 2. — P. 485–493.

220. The importance of the length of uterine cavity, the position of the tip of the inner catheter and the distance between the fundal endometrial surface and the air bubbles as determinants of the pregnancy rate in IVF cycles [Text] / P. O. Cenksoy, C. Ficicioglu, M. Yesiladali [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 172. — P. 46–50.

221. The effect of air bubble position after blastocyst transfer on pregnancy rates in IVF cycles [Text] / B. E. Friedman, R. B. Lathi, M. B. Henne [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, No. 3. — P. 944–7.

222. IVF outcome is optimized when embryos are replaced between 5 and 15 mm from the fundal endometrial surface: a prospective analysis on 1184 IVF cycles [Text] / V. Rovei, P. Dalmaso, G. Gennarelli [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 114.

223. Refaat B. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies [Electrone resource] / B. Refaat, E. Dalton, W. L. Ledger // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 13. — Article 30.

224. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome [Text] / D. M. Kissin, A. D. Kulkarni, V. A. Kushnir, D. J. Jamieson // *Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 123, No. 2, Pt. 1. — P. 239–247.

225. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Grady, N. Alavi, R. Vale [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97, No. 2. — P. 324–331.

226. Live birth rate, multiple pregnancy rate, and obstetric outcomes of elective single and double embryo transfers: Hong Kong experience [Text] / J. Chai, T. W. Yeung, V. C. Lee [et al.] // *Hong. Kong. Med. J.* — 2014. — Vol. 20, No. 2. — P. 102–106.

227. Chambers G. M. The economic implications of multiple pregnancy following ART [Text] / G. M. Chambers, W. Ledger // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2014. — Vol. 19, No. 4. — P. 254–261.

228. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011 [Text] / K. M. Perkins, S. L. Boulet, D. M. Kissin, D. J. Jamieson // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 125, No. 1. — P. 70–78.

229. Pregnancy outcomes of different methods for multifetal pregnancy reduction: a comparative study [Text] / J. R. Lee, S. Y. Ku, B. C. Jee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* — 2008. — Vol. 23, No. 1. — P. 111–116.



230. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів [Текст] / В. В. Камінський, А. А. Суханова, Л. І. Воробей [та ін.] // Здоровье женщины. — 2009. — № 6 (42). — С. 34–40.

231. Козленко К. С. Особенности течения беременности и родов у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / К. С. Козленко // Материалы XV Всерос. науч. форума «Мать и дитя» (Москва, 23–26 сент. 2014 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2014. — С. 84–85.

232. Feuer S. From Embryos to Adults: A DOHaD Perspective on In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproductive Technologies [Text] / S. Feuer, P. Rinaudo // Healthcare (Basel). — 2016. — Vol. 4, No. 3. — pii: E51.

233. Evaluation of growth in very low birth weight preterm babies [Text] / S. Yeşinel, E. Y. Aldemir, S. Kavuncuoğlu [et al.] // Turk Pediatri Ars. — 2014. — Vol. 49, No. 4. — P. 289–298.

234. Features of multiple pregnancies obtained by in vitro fertilization or spontaneously [Text] / E. Çakar, S. Kavuncuoğlu, E. Y. Aldemir [et al.] // Pediatr Int. — 2014. — Vol. 56, No. 5. — P. 735–741.

235. Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy [Electronic resource] / M. Ramoğlu, S. Kavuncuoğlu, E. Aldemir [et al.] // Pediatr. Int. — 2016.

236. Perinatal and somatic growth properties of preterm babies born from spontaneous and in vitro fertilization multiple pregnancies [Text] / M. G. Ramoğlu, S. Kavuncuoğlu, S. Özbek, E. Aldemir // Turk Pediatri Ars. — 2014. — Vol. 9, No. 1. — P. 17–24.

237. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization [Text] / A. Thurin, J. Hausken, T. Hillensjo [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, No. 23. — P. 2392–2402.

238. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization [Text] / A. Thurin, J. Hausken, T. Hillensjo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, No. 23. — P. 2392–2402.

239. MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy [Text] / I. MacGillivray // *Semin. Perinatol.* — 1986. — Vol. 10, No. 1. — P. 4–8.

240. Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases [Text] / M. Alikani, N. A. Cekleniak, E. Walters, J. Cohen // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1937–1943.

241. Blickstein I. Zygotic-splitting rates after single-embryo transfers in in vitro fertilization [Text] / I. Blickstein, C. Jones, L. G. Keith // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, No. 23. — P. 2366–2367.

242. Edwards R. G. Identical twins and in vitro fertilization [Text] / R. G. Edwards, L. Mettler, D. E. Walters // *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.* — 1986. — Vol. 3, No. 2. — P. 114–117.

243. Sills E. S. Assisted reproductive technologies and monozygous twins: implications for future study and clinical practice [Text] / E. S. Sills, M. J. Tucker, G. D. Palermo // *Twin Res.* — Vol. 2000, No. 4. — P. 217–223.

244. Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction [Text] / K. D. Wenstrom, C. H. Syrop, D. G. Hammitt [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1993. — Vol. 60, No. 3. — P. 510–514.

245. Infertility, infertility treatment and twinning: the Danish National Birth Cohort [Text] / J. L. Zhu, O. Basso, C. Obel [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22, No. 4. — P. 1086–1090.

246. Monochorionic triplet and monoamniotic twins gestation after intracytoplasmic sperm injection and laser-assisted hatching [Text] / K. Pantos, G. Kokkali, K. Petroutsou [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2009. — Vol. 25, No. 1. — P. 144–147.

247. Allen G. A differential method for estimation of type frequencies in triplets and quadruplets [Text] / G. Allen // *Am. J. Hum. Genet.* — 1960. — Vol. 12. — P. 210–224.

248. Allen G. Quantitative variation in sets of triplets and quadruplets: a simulation [Text] / G. Allen // *Hum. Biol.* — 1995. — Vol. 67. — P. 251–263.

249. Imaizumi Y. A comparative study of zygotic twinning and triplet rates in eight countries, 1972–1999 [Text] / Y. Imaizumi // *J. Biosoc. Sci.* — 2003. — Vol. 35, No. 2. — P. 287–302.

250. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990 [Text] / B. Luke // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 84, No. 1. — P. 101–106.

251. Feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic quadruplets [Text] / B. M. O'Brien, H. M. Feltovich, S. R. Carr, F. I. Luks // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 115, No. 2, Pt. 2. — P. 470–472.

252. Monochorionic quadruplet pregnancy without severe complications: sonographic work-up and placental findings [Text] / S. Faber, S. Risse, H. Steinke [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 41, No. 6. — P. 707–708.

253. Monochorionic quadramniotic quadruplets: sonographic workup [Text] / I. E. Timor-Tritsch, A. Fleischer, A. Monteagudo [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 1997. — Vol. 12, No. 6. — P. 363–367.

254. Embryo reduction: our experience [Text] / P. Talwar, R. K. Sharma, K. Sandeep [et al.] // *Med. J. Armed. Forces India.* — 2011. — Vol. 67, No. 3. — P. 241–244.

255. Embryo reduction: our experience [Text] / P. Talwar, R. K. Sharma, K. Sandeep [et al.] // *Med. J. Armed. Forces India.* — 2011. — Vol. 67, No. 3. — P. 241–244.

256. The mechanism of thromboembolism in the course of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / M. Jóźwik // *Med. Wieku Rozwoj.* — 2012. — Vol. 16, No. 4. — P. 269–271.

257. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome [Text] / A. Rogolino, M. E. Coccia, S. Fedi [et al.] // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 2003. — Vol. 14, No. 3. — P. 277–282.

258. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / H. Kodama, J. Fukuda, H. Karube [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 66, No. 3. — P. 417–224.

259. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial [Text] / G. Ricci, F. Cerneca, R. Simeone [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19, No. 4. — P. 838–848.

260. Rao A. K. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report [Text] / A. K. Rao, U. Chitkara, A. A. Milki // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, No. 12. — P. 3307–3312.

261. Nelson S. M. The potential role of heparin in assisted conception [Text] / S. M. Nelson, I. A. Greer // *Hum. Reprod. Update.* — 2008. — Vol. 14, No. 6. — P. 623–45.

262. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report [Text] / Y. C. Ou, Y. L. Kao, S. L. Lai [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18, No. 11. — P. 2375–2381.

263. Chan W. S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ART behind the clot [Text] / W. S. Chan, J. S. Ginsberg // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, No. 8. — P. 1673–1677.

264. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / F. Yoshii, N. Ooki, Y. Shinohara [et al.] // *Neurology*. 1999. — Vol. 53, No. 1. — P. 225–227.

265. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial [Text] / S. Colazingari, M. Treglia, R. Najjar, A. Bevilacqua // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2013. — Vol. 288, No. 6. — P. 1405–1411.

266. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Text] / S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141, No. 2 Suppl. — e691S–736S.

267. Айзятупова Э. М. Особенности личности супругов при бесплодном браке [Текст] / Э. М. Айзятупова // *Дерматовенерология, косметология, сексопатология*. — 2008. — № 1–2 (11). — С. 257–261.

268. Айзятупова Э. М. Психотравмирующие факторы и характерологические особенности женщин в бесплодном браке [Текст] / Э. М. Айзятупова // *Медицинская психология*. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 31–34.

269. Айзятупова Э. М. Расстройства адаптации у женщин репродуктивного возраста, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Э. М. Айзятупова // *Архив психіатрії*. — 2008. — Т. 14, № 2 (53). — С. 20–23.

270. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Frederiksen, I. Farver-Vestergaard, N. G. Skovgård [et al.] // *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 5. — e006592.

271. Mental health status of infertile couples based on treatment outcome [Text] / M. H. Baghianimoghadam, A. H. Aminian, B. Baghianimoghadam [et al.] // Iran. J. Reprod. Med. — 2013. — Vol. 11, No. 6. — P. 503–510.

272. Psychological Disturbances and Quality of Life in Obese and Infertile Women and Men [Text] / P. Kocelak, J. Chudek, B. Naworska [et al.] // Int. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 236217.

273. Гарданова Ж. Р. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Ж. Р. Гарданова // Вестник ОГУ. — 2006. — № 12. — С. 171–177.

274. Psychological distress and in vitro fertilization outcome [Text] / L. A. Pasch, S.E. Gregorich, P.K. Katz [et al.] // Fertil Steril. — 2012. — Vol. 98, № 2. — P. 459–464.

275. Bokaie M. Sexual behavior of infertile women: a qualitative study [Text] / M. Bokaie, M. Simbar, S. M. Y. Ardekani // Iran. J. Reprod. Med. — 2015. — Vol. 13, № 10. — P. 645–656.

276. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in vitro fertilization [Text] / P. Aramwit, K. Pruksananonda, N. Kasettrat, K. Jammeechai // Am. J. Health. Syst. Pharm. — 2008. — Vol. 65, No. 12. — P. 1148–1153.

277. Jafarzadeh-Kenarsari F. Exploration of Infertile Couples' Support Requirements: A Qualitative Study [Text] / F. Jafarzadeh-Kenarsari, A. Ghahiri, M. Habibi, A. Zargham-Boroujeni // Int. J. Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 9, No. 1. — P. 81–92.

278. Mosalanejad L. Effect of cognitive behavioral therapy in mental health and hardiness of infertile women receiving assisted reproductive therapy (ART) [Text] / L. Mosalanejad, A. Khodabakshi Koolae, S. Jamali // Iran J. Reprod. Med. — 2011. — Vol. 10, No. 5. — P. 483–488.

279. Wischmann T. Implications of psychosocial support in infertility — a critical appraisal [Text] / T. Wischmann // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 29, No. 2. — P. 83–90.

280. Mental health status of infertile couples based on treatment outcome [Text] / M. H. Baghianimoghadam, A. H. Aminian, B. Baghianimoghadam [et al.] // Iran. J. Reprod. Med. — 2013. — Vol. 11, No. 6. — P 503–510.

281. Mental Health and Its Personal and Social Predictors in Infertile Women [Text] / S. Hasanpour, S. Bani, M. Mirghafourvand, F. Y. Kochaksarayie // J. Caring. Sci. — 2014. — Vol. 3, No. 1. — P. 37–45.

282. Cousineau T. M. Psychological impact of infertility [Text] / T. M. Cousineau, A. D. Domar // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2007. — Vol. 21, No. 2. — P. 293–308.

283. Prevalence and predictors of infertility-specific stress in women diagnosed with primary infertility: A clinic-based study [Text] / A. Patel, P. S. V. N. Sharma, P. Narayan [et al.] // J. Hum.Reprod. Sci. — 2016. — Vol. 9, No. 1. — P. 28–34.

284. Вигівська Л. М. Профілактика перинатальних ускладнень після допоміжних репродуктивних технологій [Текст] / Л. М. Вигівська, В. О. Бенюк // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. — 2015. — Вип. 2 (36). — С. 30–33.

285. Does infertility history affect the emotional adjustment of couples undergoing assisted reproduction? the mediating role of the importance of parenthood [Text] / M. Moura - Ramos, S. Gameiro, M. C. Canavarro [et al.] // Br. J. Health. Psychol. — 2016. — Vol. 21, No. 2. — P. 302–317.

286. Дьячкова Е. С. Психологические особенности семей с нарушениями репродуктивного здоровья [Текст] / Е. С. Дьячкова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. — 2013. — Вып. 9 (125). — P. 199–207.

287. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4–5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment [Text] / M. Johansson, A. Adolfsson, M. Berg [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2010. — Vol. 89, No. 5. — P. 683–691.

288. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients [Text] / H. E. Rockliff, S. L. Lightman, E. Rhidian [et al.] // *Hum Reprod Update.* — 2014. — Vol. 20, No. 4. — P. 594–613.

289. Psychosocial treatment and demographic predictor of the stress associated with infertility [Text] / A. Galhardo, M. Moura-Ramos, M. Cunha, J. Pinto-Gouveia // *Hum Reprod.* — 2016. — Vol. 31, No. 2. — P. 419–426.

290. A multimedia psychosocial support program for couples receiving infertility treatment: a feasibility study [Text] / T. M. Cousineau, S. E. Lord, A. R. Seibring [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 81, No. 3. — P. 532–538.

291. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? [Text] / B. D. Peterson, C. S. Sejbaek, M. Pirritano, L. Schmidt // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29, No. 1. — P. 76–82.

292. Halvani G. H. H. Determining the general health status of workers of Kuushk mine [Text] / G. H. H. Halvani, M. A. Morvati Sharifabad, M. Baghiani Moghadam // *Koomesh.* — 2007. — Vol. 8, No. 4. — P. 261–268.

293. Khosravi Z. Predictors of psychological health in infertile couples [Text] / Z. Khosravi // *J. Reprod. Infertil.* — 2004. — Vol. 3. — P. 56–64.

294. Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples [Text] / C. J. Nelson, A. W. Shindel, C. K. Naughton [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2008. — Vol. 5, No. 8. — P. 1907–1914.



295. Assessment of general health, stress coping and marital satisfaction in infertile women undergoing IVF treatment [Text] / J. Shaker, M. Hoseini, S. Golshani [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* — 2007. — Vol. 7. — P. 269–275.

296. Perception of control, coping and psychological stress of infertile women undergoing IVF [Electronic resource] / K. Gourounti, F. Anagnostopoulos, G. Potamianos [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2012. — Vol. 24, No. 6. — P. 670–679.

297. Ghorbani B. Consultable psychosocial experiences in infertile women [Text] / B. Ghorbani, Z. Behjati ardakani, M. M. Akhondi // *Payesh J.* — 2007. — Vol. 6. — P. 373–377.

298. Sadeghin E. Comparison of psychiatric problems in infertile men and women referring to infertility clinic of Hamadan Fatemyeh Hospital [Text] / E. Sadeghin, A. Heidarian-poor, F. Abed // *Arak. Univ. Med. Sci. J.* — 2006. — Vol. 9. — P. 31–39.

299. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART [Text] / C. S. Sejbaek, I. Hageman, A. Pinborg [et al.] // *Hum Reprod.* — 2013. — Vol. 28, No. 4. — P. 1100–1109.

300. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment [Text] / A. M. Listsen, C. M. Verhaak, M. J. Eijkemans [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24, No. 5. — P. 1092–1098.

301. The infertility trap: how defeat and entrapment affect depressive symptoms [Text] / A. Galhardo, M. Moura-Ramos, M. Cunha, J. Pinto-Gouveia // *Hum. Reprod.* — 2016. — Vol. 31, No. 2. — P. 419–426.

302. Cserepes R. E. Impact of depressive symptomatology in Hungarian infertile couples [Text] / R. E. Cserepes, A. Bugán // *Psychiatr Hung.* — 2015. — Vol. 30, No. 1. — P. 50–59.

303. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов [Текст] / А. Карелин. — М. : Эксмо, 2007. — 416 с.

304. Личко А. Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков [Текст] / Под ред. Ю. Б. Гиппенрейтер, В. Я. Романова. — СПб. : Речь, 2009. — 256 с.

305. Акимова М. К. Психологическая диагностика [Текст] / М. К. Акимова. — СПб. : Питер, 2005. — 304 с.

306. Астахов В. М. Психодиагностика в репродуктивной медицине [Текст] / В. М. Астахов, О. В. Бацылева, И. В. Пузь. — Винница : Нилан ЛТД, 2016. — 380 с.

307. Биология развития млекопитающих. Методы [Текст] / К. Хедерингтон, Х. Прагг, Р. Бэддингтон и др. ; под ред. М. Манк; пер. с англ. Д. Г. Полтевой; под ред. В. С. Баранова. — М. : Мир, 1990. — 406 с.

308. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники [Текст] / Г. А. Меркулов. — Л. : Медгиз, 1961. — 340 с.

309. Ланг Т. А. Как описать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов [Текст] / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.

310. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей : пер с нем. [Текст] / А. Бююль, П. Цёфель. — СПб. : ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.

311. Котельников Г. П. Доказательная медицина. Научно-доказательная медицинская практика [Текст] / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. — Самара : СамГМУ, 2000. — 116 с.

312. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. II: Replicate variability and comparison of studies that agree and disagree [Text] / T. C. Chalmers, J. Berrier, H. S. Sacks [et al.] // Stat. Med. — 1987. — Vol. 6, No. 7. — P. 733–744.

313. Щербакова Л. Н. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения. Клиническое течение и репродуктивные потери [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л. Н. Щербакова ; Московский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова». — М., 2010. — 23 с.

314. Basal progesterone level as the main determinant of progesterone elevation on the day of hCG triggering in controlled ovarian stimulation cycles [Text] / E. Papaleo, L. Corti, V. S. Vanni [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2014. — Vol. 290, No. 1. — P. 169–176.

315. Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles [Text] / C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, J. K. Bosdou [et al.] // Hum. Reprod. — 2016. — Vol. 31, No. 8. — P. 1859–1865.

316. Prevention of the onset of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the rat after ovulation induction with a low molecular weight agonist of the LH receptor compared with hCG and rec-LH [Text] / R. van de Lagemaat, B. C. Raafs, C. van Koppen [et al.] // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152, No. 11. — P. 4350–4357.

317. Луценко А. Г. Асинхронии психосексуального развития [Текст] / А. Г. Луценко. — Х. : Основа, 1997. — 207 с.

318. Сделано в МЦРМ: Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов [Текст] / под ред. В. С. Корсака. — М. : Свитчайлд-Медиа, 2008. — 280 с.

319. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE [Text] / J. de Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya [et al.] // Hum. Reprod. — 2012. — Vol. 27, No. 4. — P. 954–966.

320. Юзько Т. А. Історія впровадження допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя на Буковині [Текст] / Т. А. Юзько, О. М. Юзько, А. Б. Жебчук [ті інш.] // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 1. — С. 229-231.

321. Фетисова С. В. Современные подходы к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / С. В. Фетисова; Федеральное гос. бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова». — М., 2014. — 20 с.

322. Подольський В. В. Клініко-епідеміологічна та соціологічна характеристика жінок фертильного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я [Текст] / В. В. Подольський, А. Л. Каграманян, Вл. В. Подольський // Перинатология и педиатрия. — 2015. — № 2. — С. 32–37.

323. Подольський В. В. Прегравідарна підготовка жінок фертильного віку з безпліддям [Текст] / В. В. Подольський, В. В. Подольський // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 3. — С. 53–57.

324. Феськов А. М. Результативность лечения пациенток с тромбофилиями в программах ВРТ [Текст] / А. М. Феськов, И. М. Безпечная, Н. А. Чумакова, Е. В. Сомова, Е. С. Жилкова // Здоровье женщины. — 2013. — № 4. — С. 147–148.

325. Застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя в Україні / О. М. Юзько, В. В. Камінський, Т. А. Юзько [та ін.] // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — К., 2008. — Т. 18, кн. 2. — С. 647–656.

326. Загребельна І. В. Особливості патогенезу ендокринного безпліддя та негормональні методи його лікування (клініко-експериментальне дослідження) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / І. В. Загребельна; Харк. нац. мед. ун-т. — Х., 2010. — 19 с.

327. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology : A Retrospective Cohort Study [Text] / L. Zhu, Y. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 35141.

328. Вітюк А. Д. Аналіз факторів розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [Текст] / А. Д. Вітюк // *Зб. наук. пр. співр. НМАПО імені П. Л. Шупика.* — 2013. — Вип. 22, кн. 5 (ч. 2). — С. 103–109.

329. Вітюк А. Д. Підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / А. Д. Вітюк; Держ. вищ. навч. закл. «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського». — Т., 2008. — 18 с.

330. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review [Electronic resource] / S. Palomba, R. Homburg, S. Santagni [Electronic resource] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 14. — Article 76.

331. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review [Electronic resource] / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven // *Obstet. Gynecol. Int.* — 2015. — Vol. 2015. — Article 514159.

332. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China [Text] / J. Wei, Qi. J. Wu, T. N. Zhang [et al.] // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7, No. 21. — P. 30797–30803.

333. In vitro fertilization in women under 35: counseling should differ by age [Text] / K. C. Humm, L. E. Dodge, L. H. Wu [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2015. — Vol. 32, No. 10. — P. 1449–1457.

334. Щербина М. О. Сучасні підходи до лікування ускладнень вагітності після застосування ДРТ [Текст] / М. О. Щербина, В. В. Лазуренко, А. О. Щедров // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* — 2015. — № 1. — С. 199–201.

335. Амниоредукция в лечении осложненной многоплодной беременности [Текст] / А. М. Стыгар, К. В. Костюков, К. А. Гладкова [и др.] // Материалы XII Всерос. науч. форума «Мать и дитя», (Москва, 27–30 сент. 2011 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2011. — С. 205–206.

336. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE [Text] / J. de Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya [et al.] // Hum. Reprod. — 2012. — Vol. 27, No. 4. — P. 954–966.

337. Юзько О. М. Використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні [Текст] / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. — 2014. — К. : Поліграф плюс. — С. 321–324.

338. Фетисова С. В. Возможности медикаментозной профилактики синдрома гиперстимуляции яичников [Текст] / С. В. Фетисова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. — 2013. — №3. — С. 14–20.

339. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников [Текст] / Н. В. Протопопова, Е. Б. Дружинина, Ю. В. Мыльникова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3 (85), Ч. 1. — С. 65–70.

340. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome [Text] / B. Luke, M. B. Brown, D. E. Morbeck [et al.] // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94, No. 4. — P. 1399–1404.

341. Relationship between human chorionic gonadotropin serum levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / M. D. Johnson, S. L. Williams, C. K. Seager [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2014. — Vol. 30, No. 4. — P. 294–297.

342. Дмитриев Д. В. Прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников при использовании методов вспомогательной репродукции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Д. В. Дмитриев; Федеральное гос. учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий». — М., 2007. — 26 с.

343. Оценка влияния массы тела на эффективность программ ЭКО/ИКСИ при использовании фоллитропина- $\beta$  и ганиреликса [Текст] / Н. М. Подзолкова, М. Б. Аншина, Ю. А. Колода [и др.] // Материалы XVIII ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»: Тезисы, (Самара, 4–6 сент. 2008 г.). — Самара, 2008. — С. 24.

344. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model [Text] / M. Ashrafi, A. Bahmanabadi, M. R. Akhond, A. Arabipoor // Arch. Gynecol. Obstet. — 2015. — Vol. 292, No. 5. — P. 1145–1152.

345. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles [Text] / M. Sousa, M. Cunha, J. Teixeira da Silva // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 13. — P. 66.

346. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников [Текст] / В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина, М. Д. Андреева, А. Д. Макацария // Практическая медицина. — 2013. — № 7 (76). — P. 20–31.

347. Яковець Г. М. Тактика ведення пацієнток з безплідністю після хірургічної стимуляції овуляції з приводу кломіфен-резистентної форми синдрому полікістозних яєчників [Текст]: автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.00.01 / Г. М. Яковець; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. проблем сім'ї. — Донецьк, 2011. — 20 с.

348. Калинина Е. А. Программа оптимизации экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с синдромом поликистозных яичников (клинические и эмбриологические аспекты) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Е. А. Калинина ; Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. — М., 2002. — 42 с.

349. Чеботникова Т. В. Обсуждение консенсуса по восстановлению фертильности у больных с СПКЯ [Текст] / Т. В. Чеботникова // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — № 2. — С. 13–19.

350. Obesity and reproductive disorders in women [Text] / R. Pasquali, C. Pelusi, S. Genghini [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, No. 4. — P. 359–372.

351. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии [Текст] / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. — М. : МИА, 2005. — 592 с.

352. Вододюк О. В. Антимюлерів гормон в діагностиці синдрому полікістозних яєчників, вікові зміни [Текст] / О. В. Вододюк, Д. О. Лук'янчук // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. — 2013. — К. : Поліграф плюс. — С. 51–53.

353. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes [Text] / R. Tal, D. B. Seifer, M. Khamov [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 211, No. 1. — P. 59. e1-8.

354. Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization [Text] / G. S. Nakhuda, M. C. Chu, J. G. Wang [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85, No. 5. — P. 1541–1543.



355. Хомінська З. Б. Гормональні маркери перебігу гестаційного процесу після селективної редукції ембріонів у програмі екстракорпорального запліднення [Текст] / З. Б. Хомінська, Л. Є. Туманова, О. П. Рябенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 2. — С. 115–118.

356. A comparison of the outcomes between twin and reduced twin pregnancies produced through assisted reproduction [Text] / C. U. Cheang, L. S. Huang, T. H. Lee [et al.] // Fertil. Steril. — 2007. — Vol. 88, No. 1. — P. 47–52.

357. Мельник О. В. Клінічні аспекти перебігу вагітності та пологів при багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Текст] / О. В. Мельник // Здоров'є жінчини. — 2016. — № 3 (109). — С. 80–82.

358. Теличко Л. В. Перинатальні аспекти багатоплідної вагітності [Текст] / Л. В. Теличко // Здоров'є жінчини. — 2015. — № 5 (101). — С. 163–164.

359. Говоруха І. Т. Клінічні та соціальні аспекти багатоплідної вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям в анамнезі. Розвиток та стан здоров'я їхніх дітей [Текст] / І. Т. Говоруха // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. — 2008. — Т. 144, Ч. IV. — С. 26–28.

360. Хомич Л. С. Фактори ризику небажаних результатів вагітностей. Оглядова стаття [Текст] / Л. С. Хомич, Т. І. Андреева // Здоров'є жінчини. — 2011. — № 2 (58). — С. 90–94.

361. Хорионический гонадотропин и редукция эмбрионов [Текст] / В. А. Бахарев, Н. А. Каретникова, М. Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. — 2007. — № 1. — С. 68–71.

362. Василевская С. Е. Зависимость качества полученных при стимуляции суперовуляции ооцитов от их количества [Текст] / С. Е. Василевская, О. М. Ступишина, А. В. Иванов // Материалы XVII ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»: Тезисы, (Казань, 6–8 сент. 2007 г.). — Казань, 2007. — С. 60.

363. Мамедова Н. Р. Роль экзогенного лютеинизирующего гормона в фолликуло- и оогенезе при проведении программ вспомогательной репродуктивной технологии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н. Р. Мамедова; Гос. учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский ин-т акушерства и гинекологии». — М., 2012. — 22 с.

364. Осина Е. А. Эффективность применения антагониста гонадотропин-рилизинг гормона ганиреликса в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е. А. Осина; Гос. учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. — М., 2004. — 20 с.

365. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART [Text] / R. D. Firouzabadi, S. Ahmadi, H. Oskouian, R. Davar // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — Vol. 281, No. 1. — P. 81–85.

366. Xiao J. S. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarianresponders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / J. S. Xiao, C. M. Su, X. T. Zeng // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, No. 9. — e106854.

367. Сучасні принципи контрольованої стимуляції яєчників: метод. рекомендації [Електронний ресурс] / С. І. Жук, М. Г. Грищенко, Г. В. Стрелко [та ін.]. — К., 2012. — <http://medstrana.com/articles/5110>.

368. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in vitro fertilization [Text] / P. Aramwit, K. Pruksananonda, N. Kasettrat, K. Jammeechai // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2008. — Vol. 65, No. 12. — P. 1148–1153.

369. Синдром гиперстимуляции яичников [Текст] / В. В. Ветров, В. Е. Васильев, Д. О. Иванов [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 61–65.

370. Strain-dependent differences in the efficiency of transgenic mouse production [Text] / A. B. Auerbach, R. Norinsky, W. Ho [et al.] // *Transgenic Res.* — 2003. — Vol. 12, No. 1. — P. 59–69.

371. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention [Text] / C. O. Nastro, R. I. Ferriani, I. A. Rocha, W. P. Martins // *Assist. Reprod. Genetic.* — 2010. — Vol. 27, No. 2–3. — P. 121–128.

372. Ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / P. Kumar, S. F. Sait, S. A. Sharma, M. Kumar // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2011. — Vol. 4, No. 2. — P. 70–75.

373. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary [Text] / H. Peters, A. G. Biskov, R. Himmelstein-Braw, M. Faber // *J. Reprod. Fertil.* — 1975. — Vol. 45, No. 3. — P. 559–566.

374. Ovarian hyperstimulation syndrome [Text] / P. Kumar, S. F. Sait, S. A. Sharma, M. Kumar // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2011. — Vol. 4, No. 2. — P. 70–75.

375. Byers S. L. Performance of 10 inbred mouse strains following assisted reproductive technologies (ARTS) [Text] / S. L. Byers, S. J. Payson, R. A. Taft // *Theriogenology.* — 2006. — Vol. 65, No. 9. — P. 1716–1726.

376. Superovulation strategies for 6 commonly used mouse strains [Text] / C. Luo, J. Zuñiga, E. Edison [et al.] // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* — 2011. — Vol. 50, No. 4. — P. 471–478.

377. Van der Auvera I. Superovulation of female mice delays embryonic and fetal development [Text] / I. Van der Auvera, T. D'Hooghe // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16, No. 6. — P. 1237–1243.

378. Ertizeid G. Adverse effects of gonadotrophin treatment on pre- and postimplantation development in mice [Text] / G. Ertizeid, R. Storeng // *J. Reprod. Fertil.* — 1992. — Vol. 96, No. 2. — P. 649–655.

379. Haouzi D. Pertinence of apoptosis markers for the improvement of in vitro fertilization (IVF) [Text] / D. Haouzi, S. Hamamah // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, No. 15. — P. 1905–1916.

380. Krisher R. L. The effect of oocyte quality on development [Text] / R. L. Krisher // *J. Anim. Sci.* — 2004. — Vol. 82, E-Suppl. — E14–E23.

381. Айзятупова Е. М. Види та частота ускладнень, що виникли внаслідок лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій [Текст] / Е. М. Айзятупова // *Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України.* — 2016. — № 1 (37). — С. 5–8.

382. Айзятупова Э. М. Экспериментальное обоснование применения терлипрессина для предотвращения развития осложнений стимуляции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / Э. М. Айзятупова // *Проблемы репродукции.* — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 47–52.

383. Aiziatulova E. M. Experimental justification of terlipressin application for prevention of ovary stimulation complication in assisted reproductive treatment [Текст] / D. R. Aiziatulova, E. M. Aiziatulova // *Gornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* — 2014. — Vol. XXXVI, N 1. — P. 62–67.

384. Айзятупова Э. М. Динамика изменений в эндометрии и миометрии маток мышей при экспериментальном моделировании синдрома гиперстимуляции яичников и влияние на них терлипрессина [Текст] / Э. М. Айзятупова, Е. Н. Носенко, В. В. Волина [и др.] // *Архів клінічної та експериментальної медицини.* — 2014. — Т. 23, № 2. — С. 144–148.

385. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany [Text] / S. Benson, S. Hahn, S. Tan [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24, No. 6. — P. 1446–1451.

386. Довженко Т. В. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников [Текст] / Т. В. Довженко, Н. А. Ильина, Е. Э. Гродницкая // *Социальная и клиническая психиатрия.* — 2015. — Т. 25, № 2. — С. 94–100.

387. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study [Text] / A. Kerchner, W. Lester, S. P. Stuart, A. Dokras // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, No. 1. — P. 207–212.

388. Increased risk of depressive discords in women with polycystic ovary syndrome [Text] / E. Hollinrake, A. Abreu, M. Maifeld [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 87, No. 6. — P. 1369–1376.

389. Refaat B. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies [Electronic resource] / B. Refaat, E. Dalton, W. Ledger // *Reprod Biol Endocrinol.* — 2015. — Vol. 13. — Article 30.

390. Ectopic pregnancy risk factors for ART patients undergoing the GnRH antagonist protocol: a retrospective study [Electronic resource] / A. Weiss, R. Beck-Fruchter, J. Golan [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 14. — Article 12.

391. Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011 [Text] / K. M. Perkins, S. L. Boulet, D. M. Kissin et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 125, No. 1. — P. 70–78.

392. Heterochronic bilateral ectopic pregnancy after ovulation induction [Text] / B. Zhu, G. Xu, Y. Liu [et al.] // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* — 2014. — Vol. 15, No. 8. — P. 750–755.

393. Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment [Text] / M. Patil // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2012. — Vol. 5, No. 2. — P. 154–165.

394. Wang S. S. Blastocyst Transfer Ameliorates Live Birth Rate Compared with Cleavage-Stage Embryos Transfer in Fresh In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: Reviews and Meta-Analysis [Text] / S. S. Wang, H. X. Sun // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55, No. 3. — P. 815–825.

395. Optimization of cryoprotectant treatment for the vitrification of immature cumulus-enclosed porcine oocytes: comparison of sugars, combinations of permeating cryoprotectants and equilibration regimens [Text] / T. Somfai, N. T. Men, J. Noguchi [et al.] // *J. Reprod. Dev.* — 2015. — Vol. 61, No. 6. — P. 571–579.

396. Emerging technologies in medical applications of minimum volume vitrification [Text] / X. Zhang, P. N. Catalano, U. Atakan Gurkan [et al.] // *Nanomedicine (Lond)*. — 2011. — Vol. 6, No. 6. — P. 1115–1129.

397. Neonatal outcomes after the implantation of human embryos vitrified using a closed-system device [Text] / H. Iwahata, S. Hashimoto, M. Inoue [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2015. — Vol. 32, No. 4. — P. 521–526.

398. Interstitial Pregnancy after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Following Bilateral Salpingectomy: Report of Two Cases and Literature Review [Text] / E. Garavaglia, L. Quaranta, A. Redaelli [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 6, No. 2. — P. 131–134.

399. Vitrification of day 3 cleavage-stage embryos yields better clinical outcome in comparison with vitrification of day 2 cleavage-stage embryos [Text] / F. Chi, C. Luo, P. Yin [et al.] // *Zygote*. — 2015. — Vol. 23, No. 2. — P. 169–176.

400. Survival, re-expansion and cell survival of human blastocysts following vitrification and warming using two vitrification systems [Text] / A. S. Lopes, V. Frederickx, G. Van Kerkhoven [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2015. — Vol. 32, No. 1. — P. 83–90.

401. Lierman S. Vitrification of human blastocysts previously cryopreserved by slow controlled-rate freezing at the cleavage stage [Text] / S. Lierman, E. Van den Abbeel, P. De Sutter // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2014. — Vol. 31, No. 4. — P. 447–451.

402. Allahbadia G. N. The Ideal Stimulation Protocol: Is There One? [Text] / G. N. Allahbadia // *J. Obst. Gynaecol. India.* — 2015. — Vol. 65, No. 6. — P. 357–361.

403. Bosch E. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients [Electronic resource] / E. Bosch, D. Ezcurra // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 21, No. 9. — Article 82.