

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Петров Ю.А., Палиева Н.В., Аллахьяров Д.З., Московкина А.В.

¹ *ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Бесплодие является актуальной проблемой современной медицины. Методами, применяемыми при бесплодии, являются и методы вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и экстракорпоральное оплодотворение. Однако данная процедура сопряжена с рядом известных осложнений. Одним из распространенных осложнений является синдром гиперстимуляции яичников, который связан со стимуляцией овуляции гормональными препаратами. Обозначены основные группы гормональных препаратов и протоколы, используемые для стимуляции овуляции. Определены основные этапы патогенеза развития синдрома гиперстимуляции яичников. Отмечена важная роль в патогенезе сосудистого эндотелиального фактора роста. Обозначены клиническая картина, критерии оценки степени тяжести течения заболевания, факторы риска его развития, а также факторы, снижающие риск развития заболевания. Сделан акцент на важности гормональных нарушений в патогенезе. Подчеркивается противоречивость данных, связанных с влиянием ожирения на развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Доказано повышение риска развития заболевания у женщин с синдромом поликистозных яичников, инсулинорезистентностью и с синдромом гиперпролактинемии. Также представлены данные, определяющие роль патологии щитовидной железы в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников. Отмечен пороговый уровень антимюллера гормона, значение которого является доказанным фактором риска развития заболевания.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, стимуляция суперовуляции, экстракорпоральное оплодотворение, синдром поликистозных яичников, ожирение, инсулинорезистентность.

THE ROLE OF HORMONAL DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Petrov Yu.A., Palieva N.V., Allakhyarov D.Z., Moskovkina A.V.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Infertility is an urgent problem of modern medicine. One of the methods used in infertility is methods of assisted reproductive technologies, including in vitro fertilization. However, this procedure is associated with a number of known complications. One of the common complications is ovarian hyperstimulation syndrome, which is associated with ovulation stimulation with hormonal drugs. The main groups of hormonal drugs and protocols used to stimulate ovulation are indicated. The main stages of the pathogenesis of the development of ovarian hyperstimulation syndrome have been determined. An important role in the pathogenesis of vascular endothelial growth factor was noted. The clinical picture, criteria for assessing the severity of the course of the disease, risk factors for its development, as well as factors that reduce the risk of developing the disease are indicated. Emphasis is placed on the importance of hormonal disorders in pathogenesis. The inconsistency of data related to the influence of obesity on the development of ovarian hyperstimulation syndrome is emphasized. An increased risk of developing the disease in women with polycystic ovary syndrome, insulin resistance and hyperprolactinemia syndrome has been proven. The data determining the role of thyroid pathology in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome are also presented. The threshold level of anti-Muller hormone, the value of which is a proven risk factor for the development of the disease, was noted.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, stimulation of superovulation, in vitro fertilization, polycystic ovary syndrome, obesity, insulin resistance.

Вопрос бесплодия с каждым годом приобретает все большую значимость. В Российской Федерации число бесплодных пар остается на высоком уровне из года в год и колеблется от 8% до 17%, что в общей картине демонстрирует демографическое старение населения и требует пристального внимания врачей многих специальностей: акушеров-гинекологов, репродуктологов, эндокринологов. Решение данной проблемы заключается в

проведении профилактических и лечебных мероприятий среди населения. Одним из распространенных методов, используемых при бесплодии, стали методы вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе методы экстракорпорального оплодотворения [1]. Использование методов экстракорпорального оплодотворения сопряжено с рисками осложнений, одним из которых является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Частота встречаемости СГЯ колеблется от 0,5% до 23%. Тяжелое течение регистрируется у 4% женщин [2].

Цель работы: систематизация и анализ современных научных данных о роли гормональных нарушений в патогенезе СГЯ.

Синдром гиперстимуляции яичников – патологическое состояние, которое обусловлено неадекватным ответом яичников на введение экзогенных препаратов, действие которых направлено на стимуляцию овуляции при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения [3].

Основной группой препаратов, используемых для стимуляции овуляции, являются гонадотропины, реже используются антиэстрогены и ингибиторы ароматаз. Гонадотропины, используемые для стимуляции овуляции, делятся на две подгруппы: человеческий менопаузальный гонадотропин и рекомбинантный гонадотропин [4].

При использовании гонадотропинов (используется эффект фолликулостимулирующего гормона) может наблюдаться побочная реакция, проявляющаяся в виде раннего пика лютеинизирующего гормона. Негативное действие гонадотропина связано со стимуляцией одновременного созревания нескольких фолликулов и соответствующим повышением уровня эстрогенов в крови. Высокий уровень эстрогенов запускает положительную обратную связь от яичников в гипофиз и провоцирует выброс лютеинизирующего гормона. Эта реакция происходит преждевременно, когда фолликулы еще не созрели. Противодействовать этому побочному эффекту должны препараты агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [4].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона имеют двухфазное действие. В первые 12–14 суток происходит стимуляция гипофиза с усиленной секрецией фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона. Однако при дальнейшем использовании препарата наблюдается потеря чувствительности гипофиза к агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона, следовательно, происходит снижение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона вызывают блокаду рецепторов гипофиза к эндогенному гонадотропин-рилизинг-гормону [5].

В зависимости от используемых препаратов выделяют протоколы стимуляции овуляции с антагонистами или с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. При использовании протокола с антагонистами введение препарата гонадотропинов начинают со 2–3-го дня менструального цикла. Введение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона начинают с 5–6-го дня менструального цикла. При достижении тремя фолликулами диаметра более 17 мм вводят триггер – препарат хорионического гонадотропина или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона [6].

Протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона может быть коротким, длинным и ультрадлинным. При коротком протоколе препарат гонадотропина и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона начинают вводить одновременно со 2–3-го дня менструального цикла [7]. Данный подход предполагает дополнительную стимуляцию фолликулогенеза вследствие стимулирующего действия агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в первые дни применения. Длинный протокол предусматривает первоначальное введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (с 20-го дня предшествующего менструального цикла), и лишь в момент снижения чувствительности гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону (2–3-й день менструального цикла) начинают введение препаратов гонадотропина [7]. Ультрадлинный протокол предусматривает введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия в течение 3–6 месяцев с дальнейшим переходом на одновременное использование препаратов гонадотропинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в форме для ежедневного приема. Дополнительной особенностью протоколов с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона является возможность использовать в качестве триггера только препараты хорионического гонадотропина [7].

Патогенез развития СГЯ сложен. Его изучение происходит на протяжении многих лет, и даже сейчас остается много нерешенных вопросов. Центральным звеном развития СГЯ считается генерализованное повреждение эндотелия сосудов, сопровождающееся повышенной сосудистой проницаемостью. Пусковыми механизмами развития этого осложнения могут служить генетическая предрасположенность, и, что более важно, – системный асептический воспалительный ответ эндотелия на высокие концентрации половых гормонов [8].

Высокий уровень хорионического гонадотропина, воздействуя на гранулезные клетки желтого тела, способен вызывать повышенное образование сосудистого эндотелиального фактора роста. Активность сосудистого эндотелиального фактора роста увеличивается прямо пропорционально росту доминантного фолликула. Также хорионический гонадотропин по мере роста своей концентрации увеличивает количество рецепторов к сосудистому

эндотелиальному фактору роста. Последний, в свою очередь, является мощным стимулятором ангиогенеза, а также фактором, повышающим сосудистую проницаемость [9].

Повышение сосудистой проницаемости вызывает появление таких состояний, как асцит, гидроторакс, гидроперикард и анасарка. Однако в результате выхода жидкой части плазмы из сосудистого русла развивается гемоконцентрация, что является фактором повышенного тромбообразования. Во время стимуляции овуляции в организме женщины развивается состояние гиперэстрогении, что также повышает свертывающий потенциал крови. Совокупность данных факторов может приводить к летальным исходам, которые обусловлены возникновением тромбоэмболических осложнений [10].

В научной литературе обозначены факторы, которые снижают и повышают риск развития СГЯ. К факторам, снижающим риск развития заболевания, относятся [11, 12]:

- возраст женщины более 35 лет;
- индекс массы тела более 30 кг/м²;
- уровень эстрадиола менее 4000 пг/мл;
- «спокойные» яичники, слабо отвечающие на стимуляцию;
- менее 15 фолликулов после стимуляции овуляции;
- бесплодный цикл до начала лечения.

Факторы, повышающие риск развития СГЯ [11, 12]:

- возраст менее 33 лет;
- индекс массы тела менее 18,5 кг/м²;
- синдром поликистозных яичников и инсулинорезистентность;
- более 20 фолликулов после стимуляции овуляции;
- уровень эстрадиола более 4000 пг/мл;
- проведение поддержки лютеиновой фазы с помощью препаратов хорионического гонадотропина;
- стимуляция суперовуляции с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Клиническая картина СГЯ зависит от степени тяжести. Вздутие живота, незначительная боль в животе и тошнота характерны для легкой формы. Размер яичников при этом менее 8 см, а лабораторные показатели остаются в пределах нормы. Для средней степени тяжести характерно усиление вышеописанных жалоб, а также присоединение рвоты и асцита, определяемого при ультразвуковом исследовании. Размер яичников может достигать 12 см, а в лабораторных данных появляются признаки лейкоцитоза и гемоконцентрации. Уровень эстрадиола 1500–4000 пг/мл. Тяжелое течение СГЯ диагностируется при выявлении дополнительных симптомов: одышки, артериальной гипотонии, ортостатической олигурии

(диурез менее 0,5 мл/кг/ч). Размер яичников может быть более 12 см. К вышеописанным лабораторным данным присоединяются гипопроотеинемия, гипонатриемия, гипоосмолярность, гиперкалиемия, повышение уровня трансаминаз, уровень эстрадиола 4000–6000 пг/мл. Если у пациента регистрируются массивные отеки, вплоть до анасарки, напряженный асцит, тампонада сердца, аритмия, нарушение сознания, тромбэмболические осложнения, говорят о критически тяжелом варианте течения СГЯ. Стоит отметить, что не всегда размер яичников соответствует степени тяжести. При установке степени тяжести СГЯ в первую очередь руководствуются клинической картиной и лабораторными данными [13].

Среди факторов риска развития СГЯ отдельно выделяют гормональные факторы. Гормональные факторы являются одними из самых значимых [14]. Роль избыточной массы тела и ожирения в этиопатогенезе развития СГЯ противоречива. Большинство авторов склоняются к тому, что СГЯ чаще возникает у женщин с дефицитом массы тела, а ожирение является фактором, снижающим риск его развития. Однако нельзя исключать тот факт, что при ожирении продолжительность стимуляции овуляции значительно увеличивается, а также увеличивается дозировка гормональных препаратов. Данная закономерность повышает риск развития СГЯ [15].

Доказано, что избыточная масса тела и ожирение являются фактором, повышающим риск развития репродуктивных нарушений у женщины, в том числе риск развития синдрома поликистозных яичников. В 40–50% случаев ожирение у женщины сочетается с репродуктивными нарушениями, и в 12,4% случаев это синдром поликистозных яичников [16, 17].

Риск развития репродуктивных нарушений напрямую взаимосвязан с ИМТ женщины (табл. 1) [16].

Таблица 1

Вероятность развития патологии репродуктивных органов у женщин с ИМТ более 25 кг/м²

ИМТ, кг/м ²	Интерпретация результатов	Риск для репродуктивного здоровья
25–29,9	Избыточная масса тела	Увеличенный риск заболевания
30–34,9	Ожирение I степени	Высокий риск заболевания
35–39,9	Ожирение II степени	Очень высокий риск заболевания
Более 40	Ожирение III степени	Чрезвычайно высокий риск заболевания

Синдром поликистозных яичников является доказанным фактором, повышающим риск развития СГЯ. Он сочетается с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, и на этом фоне происходит увеличение фолликулярной активности яичников, что провоцирует повышенную выработку сосудистого эндотелиального фактора роста. В проведенном

исследовании 2013 г. было доказано, что инсулин является фактором, увеличивающим продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста [18, 19].

В патогенезе СГЯ отдельная роль отводится гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия – это полиэтиологическое состояние, проявляющееся повышением концентрации пролактина в крови выше 500 мЕд/л. Выделяют несколько форм синдрома гиперпролактинемии в зависимости от причины. Первичная гиперпролактинемия может быть вызвана нарушениями в физиологии или анатомии гипоталамо-гипофизарной системы, такими как: злокачественные и доброкачественные новообразования, воспалительные процессы, воздействия химических или радиационных факторов, а также травматические повреждения. Вторичная патологическая гиперпролактинемия всегда является следствием другого заболевания, например синдрома поликистозных яичников. Патогенез развития синдрома гиперстимуляции яичников на фоне гиперпролактинемии связывают с эффектом дофамина. Дофамин является главным ингибитором пролактина. Именно с нарушением синтеза и секреции дофамина в основном связано гиперпролактинемическое состояние. В то же время дофамин является фактором, ингибирующим продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста. Соответственно, нарушенный синтез дофамина при синдроме гиперпролактинемии служит фактором, повышающим риск развития СГЯ. Данная закономерность была доказана в исследовании 2008 г., когда было продемонстрировано снижение риска развития СГЯ в группе женщин, принимавших препарат каберголин. Каберголин является агонистом дофамина и используется в лечении гиперпролактинемии [20, 21, 22].

О роли патологии щитовидной железы в патогенезе развития СГЯ данные противоречивы. С одной стороны, в научной литературе практически отсутствуют сведения о повышенном риске развития СГЯ у женщин с нарушенным уровнем гормонов щитовидной железы. С другой стороны, некоторые авторы считают, что такая связь существует. Она обусловлена опосредованной стимуляцией тиреотропным гормоном рецепторов к фолликулостимулирующему гормону. Также, по их мнению, у пациентов с гипотиреозом происходит усиленный синтез гонадотропинов, который связан с более слабым супрессивным действием эстриола [23].

Роль антимюллерова гормона в патогенезе развития СГЯ до конца не изучена. Однако есть данные, подтверждающие, что риск развития СГЯ коррелирует с уровнем антимюллерова гормона. Антимюллеров гормон – высокогликозилированный гомодимерический гликопротеин из суперсемейства трансформирующего фактора роста β , его продукция осуществляется клетками антральных и преантральных фолликулов. Доказано, что синтез антимюллерова гормона начинается в женском организме еще внутриутробно, со срока 36

недель. Уровень гормона в крови женщины различный на разных этапах полового развития. Максимальный уровень антимюллера гормона наблюдается в возрасте 20–30 лет, что соответствует пику репродуктивного здоровья. Далее его уровень постепенно снижается, и в период постменопаузы его определить невозможно. Важной особенностью является тот факт, что уровень антимюллера гормона связан с овариальным резервом и является методом его оценки. Роль антимюллера гормона в прогнозе риска развития СГЯ доказана многими авторами-исследователями. По различным данным, пороговым значением антимюллера гормона, при котором повышается риск развития СГЯ, является от 1,5 нг/мл до 5 нг/мл. Также стоит отметить тот факт, что уровень антимюллера гормона повышается при синдроме поликистозных яичников, что обусловлено развитием большего числа антральных фолликулов в сравнении со здоровыми женщинами. Этот факт также подтверждает значимость синдрома поликистозных яичников в развитии СГЯ [24–26].

Заключение. Проведя анализ литературных данных о значимости гормональных нарушений в патогенезе СГЯ, можно сделать вывод о том, что актуальность данного вопроса и сегодня остается на высоком уровне. Это связано со значимой частотой встречаемости бесплодия среди супружеских пар. Роль гормональных нарушений в патогенезе развития СГЯ доказана многими учеными. Ожирение, синдром поликистозных яичников и, как следствие, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются факторами риска развития СГЯ. Следует отметить роль гиперпролактинемии в развитии СГЯ, которая обусловлена нарушением секреции дофамина. Также есть данные, подтверждающие наличие патогенетической взаимосвязи между патологией щитовидной железы и развитием СГЯ. Определен пороговый уровень антимюллера гормона, при котором возрастает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Список литературы

1. Аллахьяров Д.З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Риск развития гинекологического рака у женщин после проведения программы экстракорпорального оплодотворения // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. № 9. С. 7-13. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-7-13.
2. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения // Главный врач юга России. 2019. № 2. С. 41-44.

3. Дубровина О.С., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. Роль метаболических и гормональных нарушений в развитии синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № 3. С. 15-20.
4. Вольф М., Шгуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 409 с.
5. Коган И.Ю., Лесик Е.А., Гзгзян А.М. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018. 160 с.
6. Сыркашева А.Г., Агаршева М.В., Андреева М.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Яроцкая Е.Л. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО // Акушерство и гинекология. 2016. № 5. С. 38-43. DOI: 10.18565/aig.2016.5.38-43.
7. Сулима А.Н., Лившиц И.В., Рыбалка А.Н., Румянцева З.С., Беглицэ Д.А., Аникин С.С. Протоколы овариальной стимуляции в лечении бесплодия. Симферополь: ИП Барановский А.Э., 2020. 144 с.
8. Sousa M. Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. Reproductive Biology and Endocrinology. 2015. vol. 13. no. 1. P. 1-9. DOI: 10.1186/s12958-015-0067-3.
9. Алехина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2018. Т. 20. № 4. С. 22-26. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-22-26.
10. Бицадзе В.О., Акинъшина С.В., Андреева М.Д. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Синдром гиперстимуляции яичников // Практическая медицина. 2013. № 7. С. 20-31.
11. Матросова А.В., Пахомов С.П., Матросов А.Ю., Шокирова У.Г., Устюжина А.С. Метод прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 3 (86). С. 82-85. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-82-85.
12. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Болдонова Н.А., Сахьянова Н.Л. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 3-1. С. 65-70.
13. Корнеева И.Е., Сароян, Т.Т., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Синдром гиперстимуляции яичников: этиопатогенез, клиника, диагностика (Часть 1) // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 8-13.

14. Дубровина О.С. Клинико-лабораторные параметры метаболического синдрома и гормонального статуса как предикторы развития неконтролируемой гиперстимуляции яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2017. 22 с.
15. Ghumman S. Obesity and Its Impact on Ovarian Stimulation. Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. 2015. P. 35-42. DOI: 10.1007/978-81-322-1686-5_4.
16. Петров Ю.А., Палиева Н.В., Аллахяров Д.З. Патогенетические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у женщин с ожирением // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 1. С.102. DOI: 10.17513/spno.31486.
17. Legro R.S. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. Seminars in reproductive medicine. 2012. vol. 30. no. 6. P. 496-506. DOI: 10.1055/s-0032-1328878.
18. Prakash A. Ovarian hyperstimulation syndrome. The Obstetrician & Gynaecologist. 2013. vol. 15. no. 1. P. 31-35. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.018.
19. Можейко Л.Ф., Жуковская С.В. Применение метформина в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019. Т. 9. № 2. С. 234-241.
20. Петров Ю.А., Палиева Н.В., Аллахяров Д.З. Синдром гиперпролактинемии у женщин: патогенез развития репродуктивных нарушений и особенности течения беременности // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31212> (дата обращения: 27.03.2022). DOI: 10.17513/spno.31212.
21. Gómez R. Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011. vol. 96. no. 8. P. 2484-2492. DOI: 10.1210/jc.2011-0075.
22. Carizza C. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reproductive biomedicine online. 2008. vol. 17. no. 6. P. 751. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60401-4.
23. Дубровина О.С., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. Роль метаболических и гормональных нарушений в развитии синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № 3. С. 15-20.
24. Можейко Л.Ф., Жуковская С.В. Антимюллеров гормон как прогностический и диагностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017. Т. 7. № 2. С. 120-131.

25. Согоян Н.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Роль АМГ в репродуктивной системе женщин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 1. С. 37-42. DOI: 10.17116/gero201723137-42.
26. Стрельченко Д.А., Перминова С.Г., Донников А.Е. Предикторы синдрома гиперстимуляции яичников в программе ЭКО // Акушерство и гинекология. 2015. № 10. С. 19-26.