

Чермянинова О.В., Ковалёв В.В.

Современные представления о патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г.Екатеринбург

Chermyaninova O.V., Kovalev V.V.

The modern ideas of pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (a review)

Резюме

Синдром гиперстимуляции яичников является серьёзным осложнением программ ВРТ и требует дальнейшего исследования причин его возникновения. В статье описываются современные данные, касающиеся патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников (роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и генетических факторов).

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, синдром гиперстимуляции яичников

Summary

Ovarian hyperstimulation syndrome is a serious complication of assisted reproductive technologies, which requires research the reasons of its origin. The modern data concerns the last facts of pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (the role of renin-angiotensin-aldosterone system and genetics factors).

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, ovarian hyperstimulation syndrome

В последние годы большое внимание уделяется безопасности проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий и снижению риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), который является одним из наиболее тяжелых осложнений программ экстракорпорального оплодотворения [1].

Проводя индукцию суперовуляции и добываясь одновременного созревания нескольких фолликулов, клиницисты сознательно выходят за рамки физиологических параметров, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках, так как в норме организм женщин запрограммирован, как правило, на созревание только одного преовуляторного ооцита и моноовуляцию. Таким образом, выход за рамки физиологических параметров процесса роста и созревания фолликулов у части пациенток в циклах индукции суперовуляции создаёт условия для развития СГЯ [2, 3, 4].

СГЯ можно охарактеризовать как системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками, на фоне стимуляции их функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В некоторых случаях синдром может манифестировать после индукции овуляции кломифеном или при наступлении беременности в спонтанном цикле. Считается, что пусковым фактором развития СГЯ является введение овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ), хотя в некоторых исследованиях сообщено о развитии СГЯ после стимуляции гонадотропинами без назначения ХГ [5, 6].

Частота возникновения СГЯ колеблется в широких пределах в связи с отсутствием единой классификации синдрома. Согласно данным Российского национального регистра за 2010г, частота развития СГЯ, потребовавшего госпитализации, составила 1,2% в расчёте на число начатых циклов ЭКО. По данным ВОЗ смертность от осложнений, провоцируемых СГЯ, составляет 1 случай на 50 тыс. стимулированных циклов, в которых отмечается развитие тяжёлых проявлений СГЯ [7, 8].

В основе клинических проявлений СГЯ лежит резкое повышение сосудистой проницаемости, приводящее к массивному выходу жидкости в «третье» пространство. Активная экссудация плазмы крови обуславливает формирование полисерозитов (асцита, гидроторакса, гидроперикарда), провоцирует развитие гиповолемии, осложняющейся снижением артериального давления, нарушениями микроциркуляции и снижением почечной фильтрации, а также способствует нарастанию гемоконцентрации, повышающей риск тромбозов. В особенно тяжёлых случаях проявления СГЯ сопровождаются тромбозами магистральных сосудов, острой почечной недостаточностью, печеночной дисфункцией, острым респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ), что может стать причиной летального исхода [9, 10].

Помимо опасности для женщины, средние и, в особенности, тяжелые проявления СГЯ создают неблагоприятные условия и для развития имплантировавшегося эмбриона. Следствием этого становится и возрастание

частоты ранних репродуктивных потерь, что особенно заметно у беременных с тяжелой формой СГЯ. Так, по наблюдению отдельных специалистов, репродуктивные потери у пациенток программ ЭКО с СГЯ средней и тяжелой степени могут достигать 26,7% или даже доходить до 67,4%, тогда как у женщин без СГЯ или с его легкой формой они не превышают 10-15% [11, 12].

Ведение пациенток с СГЯ, создающим угрозу для жизни, требует от врача применения широкого комплекса лечебных мероприятий, осуществлять которые необходимо в соответствии с принятым на сегодняшний день алгоритмом [13].

Считается, что самые тяжелые формы СГЯ возникают на фоне наступившей беременности, однако в литературе описано 3 случая летальных исходов от раннего СГЯ, где перенос эмбриона был отменён - выполнена их криоконсервация [14].

В литературе обсуждается множество гипотез формирования СГЯ [15, 16]. В то же время факторы, играющие ведущую роль в генерализованном повреждении эндотелия и увеличении сосудистой проницаемости при СГЯ, до сегодняшнего дня четко не определены, что затрудняет разработку патогенетических подходов к лечению.

В настоящее время патофизиология синдрома изучается в трёх основных направлениях:

1. активация ренин-ангиотензиновой системы;
2. взаимосвязи иммунной системы и яичников;
3. роль эндотелиального васкулярного фактора роста.

Предпосылкой для изучения роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе СГЯ послужили исследования, в которых было обнаружено высокое содержание проренина, ангиотензина I, ангиотензин-конвертирующего фермента (АПФ) и ангиотензина II в фолликулярной жидкости человека и высокая активность ренина плазмы при СГЯ. Известно, что ангиотензины, особенно ангиотензин II, активизируют вазоконстрикцию, биосинтез альдостерона и простагландинов, участвуют в стероидогенезе, усиливают проницаемость сосудов и неоваскуляризацию [17, 18, 19].

Накоплено достаточно данных, указывающих на локальную активность системы ренин-ангиотензин в яичниках. Синтез проренина, высокомолекулярного предшественника ренина, осуществляется в различных органах, в том числе в яичниках и плаценте. Исследования, выполненные в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), показали, что в стимулированных циклах в ответ на введение ХГ уровень проренина повышается. Пик этого повышения наблюдается дважды - через 36 ч и на 4-6 день после введения ХГ. В случаях с наступившей беременностью наблюдали падение уровня проренина на 3-5 день после переноса эмбриона с дальнейшим повышением его на 8-12 день - в срок, соответствующий началу секреции эндогенного ХГ [20, 21]. Предполагают, что протеазы асцитической жидкости способны активировать конверсию проренина в ренин. R. Haping и соавт. [22] при СГЯ обнаружили высокий уро-

вень альдостерона и ренина в плазме крови, а также выявили его связь с антидиуретическим гормоном. Авторами установлена прямая коррелятивная зависимость между рениновой активностью плазмы и тяжестью синдрома. Аналогичная зависимость установлена также между увеличением концентрации проренина и тяжестью синдрома [23]. В ряде работ было описано, что у больных с СГЯ восстановление объёма циркулирующей крови не приводит к снижению повышенной концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, что может свидетельствовать о первичности этих изменений и указывает на их яичниковое происхождение [24].

Таким образом, ренин, воздействуя на ангиотензин, высвобождает ангиотензин I, который расщепляется ангиотензинконвертирующим ферментом с образованием ангиотензина II. Ангиотензин II, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает сокращение артерий, что приводит к повышению систолического и диастолического давления. Кроме того, ангиотензин II напрямую воздействует на кору надпочечников, повышая секрецию альдостерона, и на периферические адренергические нейроны, способствуя синтезу и высвобождению катехоламинов. В артериях ангиотензин II увеличивает проницаемость сосудистой стенки, способствует образованию новых сосудов (неоваскуляризации), стимулирует высвобождение простагландинов [25].

Особенности иммунного гомеостаза у пациенток с СГЯ интенсивно исследуются. Высокий уровень интерлейкинов (ИЛ)-1, -2, -6, -8, фактора некроза опухоли (ФНО) и СЭФР обнаружен в фолликулярной жидкости плазме крови и перитонеальной жидкости женщин с СГЯ. Тем не менее составить чёткие представления о причинно-следственной взаимосвязи яичникового ответа и иммунной системы пока не представляется возможным. А. Gianaroli и соавт. (1997) высказывают предположение, что секретируемые гиперстимулированными яичниками интерлейкины могут проникать из фолликулярной жидкости во внутреннюю среду организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) и оказывать своё влияние на неогенез. В пользу этого предположения свидетельствует положительный терапевтический эффект аспирации асцитической жидкости, содержащей большое количество цитокинов [26].

Одним из звеньев патогенеза как раннего СГЯ, так и позднего СГЯ является усиление эффектов ряда системных регулирующих биологически активных веществ, избыточно продуцируемых гормонально-зависимыми структурами яичников в случае повышения чувствительности рецепторного аппарата таких структур к стимулирующему влиянию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или ХГ [27, 28]. При этом для раннего СГЯ на фоне быстрого нарастания уровня эстрадиола типично увеличение чувствительности яичников одновременно к ФСГ и ХГ. Для позднего СГЯ характерно увеличение чувствительности только к ХГ.

Причиной избыточной чувствительности гормонально-зависимых структур яичников к ФСГ и/или к ХГ, вероятно, является увеличение плотности экспрес-

сии или конформационные изменения соответствующих типов рецепторов, усиливающие их воспринимающую и транзиттерную функции [29]. Последствием этого становится гиперергическая реакция яичников на повышения уровня ФСГ и/или ХГ, которая проявляется в виде активной продукции системных регулирующих биологически активных веществ (БАВ), потенцирующих увеличение проницаемости сосудистого эндотелия в оболочках серозных полостей. К таким БАВ относят многие интерлейкины (ИЛ-1, -6, -8, -10), ангиотензин III [30, 31], а также сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР/VEGF). Перечисленные субстанции способствуют усилению экссудации за счёт активации локального образования простагландинов, гистамина, оксида азота и других медиаторов воспаления, непосредственно увеличивающих порозность эндотелия сосудов серозных оболочек, в особенности в перитонеальной полости [32, 33, 34].

Исследования, посвященные изучению роли СЭФР в патогенезе СГЯ, многочисленны и противоречивы [35]. По данным ряда авторов развитие тяжелых форм СГЯ сопровождается повышенной концентрацией СЭФР в сыворотке крови. Другие исследователи обнаружили высокий уровень СЭФР у пациенток как с развившимся синдромом гиперстимуляции яичников, так и без него [36].

СЭФР – мультифункциональный цитокин, обладающий высокой специфичностью к эндотелиальным клеткам. Он является не только медиатором ангиогенеза в репродуктивной системе, но и важным стимулятором сосудистой проницаемости. До недавнего времени предполагали, что повышенная концентрация СЭФР является специфическим биохимическим маркером высокого риска развития СГЯ, однако в исследованиях В. McElhinney и соавт. эта гипотеза была опровергнута. Высокий уровень СЭФР был обнаружен у пациенток как с развившимся СГЯ, так и без него. Авторы предположили, что существует вещество-ингибитор СЭФР, блокирующее его связывание с рецепторами, и, как показали исследования, этим веществом является α_2 -макрोगлобулин. В физиологических условиях этот белок плазмы крови, присутствующий в фолликулярной жидкости, играет важную роль в моделировании процесса овуляции и поддержании функционирования жёлтого тела. Различия в концентрациях этого естественного ингибитора могут объяснить различную вероятность развития СГЯ при одинаковом яичниковом ответе [37, 38].

В последнее время исследуется генетическая предрасположенность к развитию СГЯ. Особое внимание уделяется структуре рецепторов фолликулостимулирующего гормона. Активирующие мутации (Asp567>Asp, Thr449>Ile, Thr449>Ala, Ile545>Thr) придают рецепторам ФСГ более высокую чувствительность к ФСГ, что делает их активными даже в отсутствии лиганда, вызывая неспецифическую реакцию на другие гонадотропные гормо-

ны (тиреотропный гормон, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и другие). Эти мутации могут обуславливать предрасположенность к СГЯ [39, 40]. Результаты исследований продемонстрировали, что генотип рецептора ФСГ ответственен за развитие преимущественно спонтанного СГЯ, в то время как полиморфизм Asp 680 в гене рецептора ФСГ ассоциируется с риском ятрогенного СГЯ тяжелой степени тяжести [41]. Основываясь на этих данных, авторы подчеркнули различия в патогенезе спонтанного и ятрогенного СГЯ и представили хронологические модели развития двух форм синдрома. При ятрогенном СГЯ процессы роста и развития фолликулов инициируются в программах стимуляции с помощью экзогенного ФСГ, в то время как при спонтанном развитии синдрома активация роста фолликулов в яичниках происходит позднее под действием продуцируемого на фоне беременности хорионического гонадотропина человека, стимулирующего рецепторы ФСГ. Массивная лютеинизация и интенсивный выброс вазоактивных медиаторов приводит к развитию клинической картины СГЯ в обоих вариантах [42, 43].

Условно патогенез развития СГЯ можно представить следующим образом: в результате активации системы ренин-ангиотензин при участии цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей и СЭФР) [44, 45, 46] в яичниках образуется новая сосудистая сеть с высокой порозностью стенок, через которое и происходит массивный выход плазмы из сосудистого русла в третье пространство, что ведет к гиповолемии и гемоконцентрации, большим потерям белка, формированию полисерозитов, нарушению почечной перфузии, развитию РДСВ и тромбозэмболическим осложнениям [47, 48, 49].

До настоящего времени не существует абсолютных критериев, позволяющих предсказать развитие СГЯ у каждой конкретной пациентки. Не предложено ни одного достаточно эффективного метода его профилактики.

На сегодняшний день основные усилия исследователей сосредоточены на улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения и предупреждении развития различных осложнений, в том числе СГЯ. Несмотря на все достижения науки, СГЯ остается серьезным осложнением программ ВРТ, угрожающим жизни и здоровью пациента [50]. Необходимы дальнейшие исследования, в частности, по изучению генетической предрасположенности к СГЯ с целью поиска новых методов раннего прогнозирования и профилактики СГЯ. ■

Ковалев В.В. – д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Чермянинова О.В. – врач акушер-гинеколог, очный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки: Чермянинова О.В. г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1, uchsek@niiom.ru

Литература:

1. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинского В.Е. (ред.). Руководство по амбулаторно-поликлинической помо-

щи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.

2. Glorioso N., Atlas S. Prorenin in high concentrations in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986; 233: 1422.
3. Golan A., Ron-El R., Herman A. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet. Gynecol. Sum.* 1989; 44: 430-440.
4. Haning R., Austin G., Carlsen J. et al. Plasma oestradiol is superior to ultrasound and urinary estriolglucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil. Steril* 1983; 40 (1): 31-36.
5. Allegra A., Termine N., Raineri L. et al. *Riv Ost Gin Steril* 1991; 2: 209-211.
6. Herman A., Ron-El R., Golan A. Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in IVF stimulated with α -GnRH and menotropins. *Fertil. Steril* 1990; 53: 92-96.
7. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (6): 559-577.
8. Elchalal U., Schenker G.T. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12 (6): 1129-1137.
9. Binder H., Ditttrich R., Einhaus F. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1- Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52 (1): 11-26.
10. Binder H., Ditttrich R., Einhaus F. et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 2- clinical signs and treatment. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52 (2 – 3): 69-81.
11. Комиссарова Ю.В. Оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
12. Сафронова Е.В. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (прогнозирование, профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2008.
13. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.; 2010.
14. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. *Hum Reprod* 2010; 25: 1782–1786.
15. Rizk B. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Genetics of ovarian hyperstimulation. *Reprod BioMed Online* 2009; 19 (1): 14–27.
16. Manau D., Fabregues F., Penarrabia J. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 669–675.
17. Al-Ramabi M., Leader A., Claman P., Spence J. A novel approach to the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (12): 2614–2616.
18. Navot D., Bergh P.A., Palermo R. Pathophysiology and clinical of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril* 1987; 48: 57-61.
19. Rizk B., Aboulghar M.A. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1991; 6: 1082-1087.
20. Delbaere A., Bergmann P.J., Gervy-Decoster C., Camus M., de Maertelaer V., Engleri Y. Prorenin and active rennin concentrations in plasma and ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12 (2): 236-240.
21. Morris R.S., Wong I.L., Do Y.S. et al. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. A proposal role of the ovarian derived prorenin to angiotensin cascade. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 377: 391-398.
22. Haning R.V., Strawn E.Y., Nolten W.E. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66: 220-224.
23. Ong A., Eisen V., Rennie D. et al. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): a possible role for ovarian rennin. *Clin Endocrinol* 1991; 34 (1): 43-49.
24. Itskovitz J., Sealey J. Ovarian prorenin-renin-angiotensin system. *Obst. And Gynec. Survey.* 1987; 42: 545.
25. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. В кн.: Вспомогательные репродуктивные технологии. М 2005.
26. Таскина О.А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы). *Пробл. репрод.* 2007; 5: 42-47.
27. Delvigne A., Kostyla K., De Leneer A. et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17 (8): 1994-1996.
28. Garcia-Velasco J., Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 251-256.
29. Kerkela E., Scottmann H., Friden B. et al. Exclusion of coding-region mutations in luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptor genes as the cause of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87 (3): 603-606.
30. Chen C.D., Chen H.F., Lu H.F. et al. Value of serum and follicular fluid ovarian cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15 (5): 1037-1042.
31. Ando H., Furugori K., Shibata D. et al. Dual rennin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod* 2003; 18 (6): 1219-1222.
32. Manau D., Fabregues F., Penarrabia J. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 669-675.
33. Soares S.R., Gomez R., Simon C. et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21 (1): 96.
34. Garcia-Velasco J., Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 251-256.
35. Корнеева И.Е., Иванова А.В., Баркалина Н.В. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). *Пробл. репрод.* 2004; 1: 43-50.
36. Краснопольская К.В., Ашхаруа Т.А. Применение селективных стимуляторов дофаминовых D2-рецепторов для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников. *Пробл. репрод.* 2011; 3: 63-66.
37. McElhinney B., Adrill J., Caldwell C. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? *Hum Reprod* 2002; 17 (6): 1548-1553.
38. Rizk B., Aboulghar M., Smits J. et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3(3): 255-266.
39. De Leener, A., Caltabiano, G., Erkan, S., Idil, M., Vassart, G., Pardo, L., et al. Identification of the first germline mutation in the extracellular domain of the follitropin receptor responsible for spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Mutat* 2008; 29: 91-98.
40. De Leener, A., Montanelli, L., Van Durme, J., Chae, H., Smits, G., Vassart, G., et al. (2006). Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology. *Journal Clin Endocrinol Metab* 91, 555-562.
41. Daelemans et al. FSHR polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome. *JCEM*, 2004.

42. Vasseur C., Rodien P., Beau I. et al. A Chorionic Gonadotropin-Sensitive Mutation in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor as a Cause of Familial Gestational Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *The new England journal of medicine* 2003; 21: 753-759.
43. Smits G., Olatunbosun O., Delbaere A., Pierson R., Vassart G., Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003; 349: 760-766.
44. Mathur R., Hayman G., Bansal A. et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. *Fertil Steril* 2002; 78 (6): 1154-1158.
45. Wang L., Norman R. Concentrations of immunoreactive interleukin-1 and interleukin-2 in human preovulatory follicular fluid. *Hum. Reprod* 1992; 7: 147-150.
46. Rizk B., Aboulghar M., Smitz J. et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997; 3 (3): 255-266.
47. Гордеева В.Л. Диагностика и варианты клинического течения синдрома гиперстимуляции яичников: дис. ... канд.мед.наук М.; 1999.
48. Gianaroli A.P., Ferarretti M.C., Magli. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Serono fertility series* 1997; 1: 11-19.
49. Rizk B., Meagher S., Fisher A. Severe OHSS and cerebrovascular accidents. *Hum. Reprod* 1990; 5(6): 697-698.
50. Калинина Е.А. Синдром гиперстимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении в переносе эмбрионов в полость матки: Автореф. дис. ... канд.мед. наук М.; 1995.