

УДК 618.177-089.888.11:618.11-063-07-037-084

АЙЗЯТУЛОВА Э.М., ЧАЙКА А.В., НОСЕНКО Е.Н., АЙЗЯТУЛОВА Д.Ю., ДЕМЬЯНОВА М.В.,
КУПНОВИЦКИЙ О.П., КИШЕНКО И.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И Фолликулярной жидкости Женщин в Программе Вспомогательных Репродуктивных Технологий для Прогнозирования Тяжести Течения и Профилактики Синдрома Гиперстимуляции Яичников

Резюме. Цель: оптимизация методов контролируемой стимуляции овуляции (КСО) у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), с учетом содержания сосудисто-эндотелиального фактора (СЭФР) в фолликулярной жидкости (ФЖ) и в сыворотке крови в день забора яйцеклеток.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 480 женщин с бесплодием, проходивших лечение методом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Группа I ($n = 120$) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ длинного протокола КСО. Группа II ($n = 120$) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ стандартного короткого протокола КСО с антагонистами гонадотропин-релизинг-гормонов (ГнРГ). Группа III ($n = 120$) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ протокола КСО с антагонистами ГнРГ с учетом уровня прогестерона во время КСО и введением терлипрессина в день забора яйцеклеток. Группа IV ($n = 120$) — пациентки без факторов риска СГЯ с использованием при ВРТ длинного протокола КСО с агонистами ГнРГ. Исследования сыворотки крови и ФЖ были проведены в день пункции яичников с целью забора яйцеклеток в программе ВРТ.

Результаты. При концентрациях эстрадиола более 700 000 пг/мл в ФЖ наблюдался рост уровня СЭФР более 500 пг/мл, что в некоторых случаях приводило к развитию тяжелой степени СГЯ. СГЯ тяжелой степени развился у пациенток, у которых уровень эстрадиола в ФЖ входил в диапазон концентраций от 720 000 до 960 000 пг/мл и уровень СЭФР был более 500 пг/мл. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями СЭФР и эстрадиола в ФЖ ($r = 0,54$; $p < 0,05$); развитием СГЯ тяжелой степени и уровнями СЭФР ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и эстрадиола в ФЖ ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Выводы. Целесообразно исследование уровней СЭФР и эстрадиола в ФЖ в день забора яйцеклеток для прогноза степени тяжести СГЯ. Методами профилактики СГЯ у женщин с высоким риском развития СГЯ являются использование протокола КСО с антагонистами ГнРГ с учетом уровня прогестерона на этапе КСО и введением терлипрессина на этапе забора яйцеклеток.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, синдром гиперстимуляции яичников, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, терлипрессин.

Одним из главных и серьезных осложнений вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) по нескольким причинам. С ростом циклов ВРТ растет и количество случаев СГЯ, патогенез данного синдрома до конца не изучен, соответственно терапия является до сих пор симптоматической [3–5, 8, 10].

СГЯ — ятрогенное состояние, в основе которого лежит ответ яичников на экзогенное введение препаратов для индукции овуляции, превышающий физиологические рамки [3, 9, 10]. Чаще всего СГЯ протекает в легкой форме, однако в некоторых случаях, особенно при наступлении беременности, может быть очень тяжелым, что требует стационарного и даже хирургиче-

ского лечения. Известны случаи смертельных исходов при СГЯ, которые бывают исключительно редко [3].

СГЯ легкой степени практически всегда сопутствует индукции суперовуляции, при средней степени — проявляется увеличением яичников за счет многочисленных кист, кровоизлияний и отека стромы яичников; выпотом в серозные полости, развитием электролитного дисбаланса, гиповолемии, гемоконцентрации, снижением почечной перфузии, а в тяжелых случаях мо-

© Айзятуллова Э.М., Чайка А.В., Носенко Е.Н., Айзятуллова Д.Ю., Демьянова М.В., Купновицкий О.П., Кищенко И.В., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

жет осложниться острой почечной недостаточностью, тромбоэмболией, респираторным дистресс-синдромом [2, 11, 13]. Тесную связь между состоянием яичников и перераспределением жидкости в организме подтверждает тот факт, что СГЯ практически никогда не развивается, если не образовалось желтое тело.

Исследования, посвященные изучению роли сосудисто-эндотелиального фактора (СЭФР) в патогенезе СГЯ, многочисленны и противоречивы [2, 7–13]. По данным ряда авторов, развитие тяжелых форм СГЯ сопровождается повышенной концентрацией СЭФР в сыворотке крови [8, 13]. Другие исследователи обнаружили высокий уровень СЭФР у пациенток как с развившимся синдромом гиперстимуляции яичников, так и без него [7]. В литературе обсуждается множество гипотез формирования СГЯ. 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.

Цель настоящего исследования — оптимизация методов контролируемой стимуляции овуляции у женщин с высоким риском развития СГЯ с учетом содержания СЭФР в фолликулярной жидкости (ФЖ) и в сыворотке крови в день забора яйцеклеток.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 480 женщин с бесплодием, проходивших лечение методом ВРТ. Разделение пациенток на группы производилось с учетом протокола стимуляции.

Группа I (n = 120) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ длинного протокола контролируемой стимуляции овуляции (КСО). С 21-го дня предыдущего менструального цикла в виде дейли- или депо-форм вводили агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ), по истечении 14–18 дней с учетом данных ультразвукового исследования (УЗИ) о толщине эндометрия и состоянии яичников (на предмет фолликулярных кист или кист желтого тела) и уровня эстрадиола (< 50 пг/мл) начинали введение менопаузальных или рекомбинантных гонадотропинов человека в средней стартовой дозе 150–250 МЕ. В момент достижения размеров более 17 мм не менее чем 3 фолликулами назначали овуляторную дозу хориони-

ческого гонадотропина человека (ХГЧ), через 34–36 часов производили забор яйцеклеток.

Группа II (n = 120) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ стандартного короткого протокола КСО с антагонистами ГнРГ. Со 2-го дня менструального цикла начинали введение гонадотропинов в средней стартовой дозе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 150–250 МЕ. На 7-й день производили УЗИ, при обнаружении фолликула размером не менее 14 мм назначали антагонист ГнРГ (ганиреликс) в дозе 0,25 мг/день в течение 4–5 дней и продолжали стимуляцию гонадотропинами до достижения не менее чем 3 фолликулами размеров 17 мм. Затем назначали овуляторную дозу ХГЧ, через 34–36 часов производили забор яйцеклеток.

Группа III (n = 120) — пациентки группы риска по СГЯ с использованием при ВРТ протокола контролируемой стимуляции овуляции с применением антагонистов ГнРГ, с учетом уровня прогестерона и разработанными методами профилактики СГЯ (в день забора яйцеклеток введение терлипессина). На 2-й день менструального цикла помимо определения уровней эстрадиола, ЛГ, ФСГ исследовали уровень прогестерона. Если уровень прогестерона на 2-й день менструального цикла был ниже 1,5 нг/мл, то сразу со 2-го дня менструального цикла начинали введение гонадотропинов в средней фиксированной дозе 150–250 МЕ. На 6–7-й день от начала введения гонадотропинов проводили УЗИ. Если обнаруживали фолликул размерами не менее 14 мм, назначали антагонист ГнРГ (ганиреликс) в дозе 0,25 мг/день в течение 4–5 дней до достижения размеров 17 мм не менее чем тремя фолликулами. Затем назначали триггер овуляции — ХГЧ 10 тыс. ЕД. Через 34–36 часов после введения триггера овуляции производили трансвагинальную пункцию фолликулов и забор яйцеклеток. Во время забора яйцеклеток вводили терлипессин 2 мл в/в однократно. Терлипессин (N-триглицид-8-лизин-вазопрессин) (реместип) представляет собой синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. В период забора яйцеклеток терлипессин, обладая вазоконстрикторным действием, препятствует кровоизлиянию в желтые тела, соответственно размеры яичников значительно не увеличиваются и вероятность разрыва яичника очень мала. Спазм сосудов желтого тела препятствовал активному неовангиогенезу, а значит соответствующему

Таблица 1. Уровни СЭФР в ФЖ и число случаев развития СГЯ в исследуемых группах

Группа	СЭФР (пг/мл), M ± m, min-max	Тяжелая степень СГЯ, n (%)	Средняя степень СГЯ, n (%)
Группа I, n = 120	678,30 ± 34,8 ^{II, III, IV} 174,6–1200,4	10 (8,3) ^{II, III, IV}	32 (26,7) ^{II, III, IV}
Группа II, n = 120	547,8 ± 49,6 ^{I, III, IV} 158,8–674,4	3(2,5) ^{III}	18 (15,0) ^{I, III, IV}
Группа III, n = 120	430,8 ± 38,1 ^{I, II, IV} 109,1–597,2	0 (0) ^{I, II}	3 (2,5) ^{I, II}
Группа IV, n = 120	181,0 ± 45,7 109,0–240,8	0	0

Примечание: ^{I, II, III, IV} — разница статистически достоверна с группами I, II, III, IV (p < 0,05).

снижению сосудистой проницаемости за счет уменьшения количества сосудистой сети яичников. За счет этого эффекта СГЯ не переходил в тяжелую форму.

Группа IV (n = 120) — пациентки без факторов риска СГЯ с использованием при ВРТ длинного протокола КСО.

Женщины групп I, II, III относились к группе высокого риска СГЯ.

Исследования сыворотки крови и фолликулярной жидкости были проведены в день пункции яичников с целью забора яйцеклеток в программе ВРТ. ФЖ получали из доминантных фолликулов. В составе ФЖ и в сыворотке крови пациенток изучалось содержание СЭФР. Концентрацию СЭФР в сыворотке и ФЖ исследованных женщин определяли иммуноферментным методом набором реактивов фирмы BIO Tech Lab-S (США). Оптическую плотность исследуемых образцов измеряли при длине волны 450 нм на полуавтоматическом иммуноферментном ридере ImmunoChem-2100.

Концентрацию эстрадиола в сыворотке крови и в ФЖ измеряли на автоматическом анализаторе Cobase411 (Roche Diagnostic). ФЖ центрифугировали в течение 5 минут и отделяли от клеток крови.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.

Результаты и их обсуждение

При длинном протоколе КСО агонистами ГнРГ СГЯ средней степени развился у 26,7 % пациентов и тяжелой — у 8,3 %. При применении стандартной схемы КСО с антагонистами ГнРГ СГЯ тяжелой степени наблюдали у 2,5 % женщин и средней степени — у 15,0 %. При КСО по разработанной схеме с антагонистами ГнРГ с учетом уровня прогестерона при проведении КСО и применением терлипессина ни у одной женщины не было СГЯ тяжелой степени, СГЯ средней степени тяжести зарегистрирован у 2,5 % пациенток.

Уровни СЭФР в ФЖ в группах исследуемых пациенток представлены в табл. 1.

При концентрациях эстрадиола более 700 000 пг/мл в ФЖ наблюдался рост уровня СЭФР более 500 пг/мл, что в некоторых случаях приводило к развитию тяжелой степени СГЯ. СГЯ тяжелой степени развился у пациенток, у которых уровень эстрадиола в ФЖ входил в диапазон концентраций от 720 000 до 960 000 пг/мл и уровень СЭФР был более 500 пг/мл. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями СЭФР и эстрадиола в ФЖ ($r = 0,54$; $p < 0,05$); развитием СГЯ тяжелой степени и уровнями СЭФР ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и эстрадиола в ФЖ ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

При сравнении данных групп II и III с КСО с антагонистами ГнРГ установлено, что у женщин с проведением ВРТ по разработанному протоколу благодаря применению терлипессина в день забора яйцеклеток не развился СГЯ тяжелой степени, несмотря на критические уровни эстрадиола и СЭФР в некоторых случаях.

В контрольной группе наблюдались концентрации СЭФР, не превышающие 240 пг/мл.

Результаты настоящего исследования позволили выделить ряд факторов риска развития СГЯ:

— при высоких концентрациях СЭФР (более 500 пг/мл) высока вероятность развития тяжелой формы СГЯ;

— в диапазоне концентраций СЭФР 400–500 пг/мл высока вероятность развития средней степени СГЯ;

— в диапазоне концентраций СЭФР 200–300 пг/мл высока вероятность развития легкой степени СГЯ

— при концентрации СЭФР ниже 200 пг/мл СГЯ не наблюдается.

Выводы

1. Содержание СЭФР и эстрадиола в ФЖ бесплодных пациенток группы риска по СГЯ, находящихся на длинном протоколе контролируемой стимуляции овуляции с агонистами ГнРГ, достоверно выше, чем при стимуляции овуляции антагонистами ГнРГ и по разработанной методике антагонистами ГнРГ с учетом уровня прогестерона и введением терлипессина.

2. Большая величина СЭФР в ФЖ по сравнению с сывороткой крови подтверждает, что яичник является основным источником повышенных уровней СЭФР при контролируемой стимуляции овуляции в циклах ВРТ.

3. Методами профилактики СГЯ у женщин с высоким риском развития СГЯ являются использование протокола контролируемой стимуляции овуляции с антагонистами ГнРГ с учетом уровня прогестерона на этапе стимуляции овуляции и введением терлипессина на этапе забора яйцеклеток.

4. Целесообразно исследование уровней СЭФР и эстрадиола в ФЖ для прогноза степени тяжести СГЯ.

Список литературы

1. Бурлев В.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор) / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, Н.А. Ильясова // *Проблемы репродукции*. — 2008. — № 3. — С. 18–22.
2. Комиссарова Ю.В. Прогнозирование и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / Ю.В. Комиссарова, Ж.Р. Гарданова // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2007. — Т. XIV, № 3. — С. 8–9.
3. Павлович С.В. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников / С.В. Павлович, В.А. Бурлев // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 2. — С. 11–13.
4. Сафронова Е.В. Профилактика синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.В. Сафронова, Е.А. Пастухова, Л.И. Кудрявцева // *Вестник Самарского государственного университета*. — 2007. — № 9/1(59). — С. 384–390.
5. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации / М.Б. Анишина, Э.В. Исакова, Е.А. Калинина и др. // *Проблемы репродукции*. — 2013. — № 19(2). — С. 9–15.
6. Сухих Г.Т. Репродуктивное здоровье семьи / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян // *Сборник тезисов II Международного конгресса по репродуктивной медицине*. — Москва, 2008. — С. 5–10.
7. Ajonuma L.C. Is vascular endothelial growth factor (VEGF) the main mediator in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)? / L.C. Ajonuma // *Med. Hypotheses*. — 2008. — Vol. 70, № 6. — P. 1174–1178. doi: 10.1016/j.mehy.2007.11.004.

8. *Increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome following controlled ovarian hyperstimulation in patients with vascular endothelial growth factor +405 cc genotype / H.I. Hanevik, H.T. Hilmarsen, C.F. Skjelbred et al. // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 28, № 11. — P. 845-849. doi: 10.3109/09513590.2012.683056.*

9. *Ovarian hyperstimulation syndrome / P. Kumar, S.F. Sait, A. Sharma, M.J. Kumar // Hum. Reprod. Sci. — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 70-75. doi: 10.4103/0974-1208.86080.*

10. *Ovarian hyperstimulation syndrome / A. Le Gouez, B. Nau-din, M. Grynberg, F.J. Mercier // Ann. Fr. Anesth. Reanim. — 2011. — Vol. 30, № 4. — P. 353-362. doi: 10.1016/j.annfar.2010.11.026.*

11. *Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: rando-*

mized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch / R. Matorras, M. Andrés, R. Mendoza et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2013. — Aug 8. doi:pil: S0301-2115(13)00317-5.

12. *The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China / J. Ji, Y. Liu, X.H. Tong et al. // Hum. Reprod. — 2013. — Vol. 28, № 10. — P. 2728-2734. doi: 10.1093/humrep/det303.*

13. *Withdrawal of GnRH agonist decreases oestradiol and VEGF concentrations in high responders / L.J. Ding, B. Wang, X.Y. Shen et al. // Reprod. Biomed Online. — 2013. — Vol. 27, № 2. — P. 131-139. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.04.014.*

Получено 10.08.13 □

Айзятупова Е.М., Чайка А.В., Носенко О.М., Айзятупова Д.Ю., Дем'янова М.В., Купновицький О.П., Кіщенко І.В.
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ЗНАЧЕННЯ ВИМІРЮВАННЯ РІВНЯ СУДИННО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ФОЛІКУЛЯРНІЙ РІДИНІ ЖІНОК У ПРОГРАМІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ І ПРОФІЛАКТИКИ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

Резюме. Мета: оптимізація методів контрольованої стимуляції овуляції (КСО) у жінок з високим ризиком розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) з урахуванням вмісту судинно-ендоТЕЛІАЛЬНОГО фактора (СЕФР) у фолікулярній рідині (ФР) та в сироватці крові в день забору яйцеклітин.

Матеріал та методи. Під спостереженням перебувало 480 жінок з безпліддям, які проходили лікування методом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Група I (n = 120) — пацієнтки групи ризику з СГЯ з використанням при ДРТ довгого протоколу КСО. Група II (n = 120) — пацієнтки групи ризику із СГЯ з використанням при ДРТ стандартного короткого протоколу КСО з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ). Група III (n = 120) — пацієнтки групи ризику за СГЯ з використанням при ДРТ протоколу КСО з антагоністами ГнРГ з урахуванням рівня прогестерону під час КСО та введенням терліпресину в день забору яйцеклітин. Група IV (n = 120) — пацієнтки без факторів ризику СГЯ з використанням при ДРТ довгого протоколу КСО з агоністами ГнРГ. Дослідження сироватки крові та ФР були проведені в день пункції яєчників з метою забору яйцеклітин у програмі ДРТ.

Результати. При концентраціях естрадіолу понад 700 000 пг/мл у ФР спостерігалось зростання рівня СЕФР більше за 500 пг/мл, що в деяких випадках призводило до розвитку тяжкого ступеня СГЯ. СГЯ тяжкого ступеня розвинувся у пацієнток, у яких рівень естрадіолу у ФР входив у діапазон концентрацій від 720 000 до 960 000 пг/мл і рівень СЕФР був більше за 500 пг/мл. Виявлено пряму кореляційну залежність між рівнями СЕФР та естрадіолу у ФР (r = 0,54; p < 0,05); розвитком СГЯ тяжкого ступеня та рівнями СЕФР (r = 0,39; p < 0,05) та естрадіолу у ФР (r = 0,42; p < 0,05).

Висновки. Доцільно дослідження рівнів СЕФР й естрадіолу у ФЖ у день забору яйцеклітин для прогнозу ступеня тяжкості СГЯ. Методами профілактики СГЯ у жінок із високим ризиком розвитку СГЯ є використання протоколу КСО з антагоністами ГнРГ з урахуванням рівня прогестерону на етапі КСО та введенням терліпресину на етапі забору яйцеклітин.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, синдром гіперстимуляції яєчників, судинно-ендоТЕЛІАЛЬНИЙ фактор росту, терліпресин.

Ayzatulova E.M., Chayka A.V., Nosenko Ye.N., Ayzatulova D.Yu., Demyanova M.V., Kupnovitsky O.P., Kishenko I.V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

IMPORTANCE OF MEASUREMENT OF VASCULAR ENDOTHELIAL FACTOR IN BLOOD SERUM AND IN FOLLICULAR FLUID IN WOMEN UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY FOR PREDICTING THE SEVERITY OF CLINICAL COURSE AND PREVENTION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Summary. The objective: to optimize the techniques of controlled stimulation of ovulation (CSO) in women with high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), with regard to the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in follicular fluid (FF) and blood serum on the day of ovum aspiration.

Material and Methods. We observed 480 infertile women who were treated by means of assisted reproductive technologies (ART). Group I (n = 120) — patients with risk of OHSS with the use of long CSO protocol in ART. Group II (n = 120) — patients with risk of OHSS with the use of standard CSO protocol and gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonists in ART. Group III (n = 120) — patients with risk of OHSS with the use in ART of CSO protocol and GnRH antagonists taking into account progesterone level during CSO and terlipressin introduction on the day of ovum aspiration. Group IV (n = 120) — patients with risk of OHSS with the use in ART of long CSO protocol and GnRH antagonists. Studies of blood serum and FF were carried out on the day of ovarian puncture for ovum aspiration in the ART program.

Results. At concentrations of estradiol over 700,000 pg/ml in FF it was observed increase VEGF over 500 pg/ml, which in some cases led to the development of severe OHSS. Severe OHSS occurred in patients in whom the level of estradiol in the FF was in a range of concentrations from 720,000 to 960,000 pg/ml and the level of VEGF was over 500 pg/ml. We established a direct correlation between the levels of VEGF and estradiol in the FF (r = 0.54, p < 0.05); development of severe OHSS and VEGF levels (r = 0.39, p < 0.05) and estradiol in the FF (r = 0.42, p < 0.05).

Conclusions. It is advisable to study the levels of VEGF and estradiol in the FF on the day of ovum aspiration to predict the severity of OHSS. Methods of OHSS prevention in women at high risk of OHSS are the use of CSO protocol with GnRH antagonist taking into account progesterone level at the stage of CSO and introduction of terlipressin at the stage of ovum aspiration.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, ovarian hyperstimulation syndrome, vascular endothelial growth factor, terlipressin.