

С. В. Жуковская, Л. Ф. Можейко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Аннотация. Выбор схемы контролируемой овариальной стимуляции (КОС) оказывает существенное влияние на особенности течения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) у женщин, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель исследования – изучить влияние различных схем КОС на клинико-лабораторные параметры СГЯ, проанализировав эмбриологические показатели эффективности гормональной стимуляции, особенности течения СГЯ и исходы экстракорпорального оплодотворения.

Работа проведена на базе учреждения здравоохранения «Центр репродуктивной медицины». В исследование было включено 718 супружеских пар. Женщины, у которых развился СГЯ ($n = 103$), были разделены на две группы: в 1-й группе ($n = 60$) использовали схему КОС с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ); во 2-й группе ($n = 43$) – схему с антагонистами ГнРГ (антГнРГ). Изучали эмбриологические параметры, динамику концентрации половых гормонов, показатели состояния системы гемостаза и исходы ВРТ.

Установлено, что у женщин с СГЯ, возникшим на фоне проведения КОС с использованием аГнРГ (1-я группа), статистически значимо выше концентрация эстрадиола в день переноса эмбрионов, а также выше содержание прогестерона, чем во 2-й группе. Отмечены более выраженные изменения состояния системы гемостаза в 1-й исследуемой группе: статистически значимое возрастание концентрации фибриногена и Д-димеров на фоне снижения активности первичных физиологических антикоагулянтов (антитромбина III и протеина С). При использовании схемы стимуляции с аГнРГ чаще развивался СГЯ ранней формы, что требовало отмены переноса эмбрионов в полость матки с целью предотвращения развития СГЯ тяжелой и критической степени.

Таким образом, СГЯ, возникший на фоне назначения аГнРГ в ходе овариальной стимуляции, характеризуется более тяжелым течением, что обусловлено гиперэстрогенией и выраженным гиперкоагуляторным сдвигом, а также более высокой частотой встречаемости случаев отмены переноса эмбрионов вследствие развития ранней формы СГЯ.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников, прогнозирование

Для цитирования: Жуковская, С. В. Влияние различных схем контролируемой овариальной стимуляции на особенности течения синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / С. В. Жуковская, Л. Ф. Можейко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 443–453. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-443-453>

S. V. Zhukovskaya, L. F. Mozhejko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

INFLUENCE OF CONTROLLED OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS ON OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME PATTERNS DURING *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAMS

Abstract. Different protocols of controlled ovarian stimulation have a significant influence on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) patterns in women who undergo *in vitro* fertilization programs (IVF).

The objective of this research was to evaluate the impact of different ovarian stimulation protocols on various clinical and laboratory parameters of OHSS, such as embryologic characteristics, hormonal changes, hemostasis, and IVF outcomes.

The study was made on the basis of the MPUE “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus) and included, in total, 718 women who underwent IVF for infertility treatment. 103 patients developed OHSS and were divided into two groups based on hormonal stimulation protocols: Group 1 included 60 women who were stimulated with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonists protocol; Group 2 consisted of 43 women who were prescribed GnRH antagonists during ovarian stimulation.

In Group 1 (ovarian stimulation protocol with GnRH agonists), we established significantly higher serum concentrations of estradiol and progesterone during IVF and more marked hemostatic shift towards hypercoagulation: statistically significant elevation of fibrinogen and D-dimes simultaneously with decrease in the primary anticoagulants (antithrombin III and protein

C) functional activity. Also, Group 1 had a significantly higher incidence of the early form of OHSS and embryo transfer cancellation caused by a high risk of severe OHSS.

OHSS that has developed after the GnRH agonists protocol of controlled ovarian stimulation is associated with higher risks of complications and lower chances of successful pregnancy, which is explained by hyperestrogenic state, elevated progesterone levels, marked hypercoagulation, and higher incidence of early OHSS, which leads to the necessity of embryo transfer cancellation.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome, prognosis

For citation: Zhukovskaya S. V., Mozhejko L. F. Influence of controlled ovarian stimulation protocols on ovarian hyperstimulation syndrome patterns during *in vitro* fertilization programs. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 443–453 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-443-453>

Введение. Одной из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем в нашей стране в настоящее время является бесплодие, от которого страдает 16–20 % супружеских пар. Это крайне неблагоприятно сказывается на демографической ситуации и может стать предпосылкой устойчивой депопуляции [1].

Актуальность изучения безопасности и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) обусловлена их широким распространением как во всем мире, так и в Республике Беларусь в частности. ВРТ включают совокупность наиболее прогрессивных и эффективных методов преодоления бесплодия, таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов, внутриматочная инсеминация, донорство половых клеток, криоконсервация половых клеток и эмбрионов, суррогатное материнство. Распространенность методов ВРТ неуклонно возрастает во всем мире: согласно данным, представленным в отчете Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в Республике Беларусь ежегодно проводится более 2000 процедур ЭКО [2, 3].

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – потенциально летальное ятрогенное осложнение контролируемой овариальной стимуляции (КОС) в программах ЭКО. КОС используют с целью получения нескольких зрелых яйцеклеток для последующей фертилизации в условиях *in vitro*. Известно, что применение «агрессивных» схем овариальной стимуляции значительно повышает риск развития указанного осложнения: согласно статистике, частота СГЯ легкой степени достигает 20–33 % после проведения всех циклов ЭКО; СГЯ средней степени тяжести и тяжелая форма отмечаются в 1–5 % случаев [4–6].

Данное осложнение является результатом избыточного ответа яичников на экзогенное назначение гормональных лекарственных средств (препараты фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), хорионического гонадотропина человека и др.) и включает широкий спектр клинико-лабораторных проявлений – от умеренно выраженного абдоминального дискомфорта, не требующего специфической терапии, до тяжелой и критической форм, которые проявляются развитием тромбоэмболических осложнений, полисерозитов, полиорганной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома взрослых и требуют длительной терапии в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

В основе проводимой КОС лежит использование гонадотропных препаратов с целью экзогенной стимуляции одновременного созревания яйцеклеток в нескольких фолликулах. В настоящее время широкое применение нашли как препараты рекомбинатного ФСГ, так и высокоочищенные препараты, полученные из мочи женщин в период менопаузы [7]. Дополнительно, с целью предотвращения преждевременного пикового выброса в кровь лютеинизирующего гормона (ЛГ), назначают агонисты либо антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ и антГнРГ соответственно) и в зависимости от выбора препарата выделяют «протокол/схему стимуляции с агонистами ГнРГ» и «протокол/схему стимуляции с антагонистами ГнРГ». Затем вводят триггер финального дозревания ооцитов (ФДО) (золотым стандартом на протяжении многих лет является назначение хорионического гонадотропина человека) [8, 9].

Согласно данным, представленным в наиболее актуальном обзоре в базе Кохрейн, сравнительный анализ эффективности и безопасности применения различных протоколов КОС показал, что для протокола КОС с антГнРГ характерна более низкая вероятность развития СГЯ (OR 0,61;

95 % ДИ 0,51–0,72; 36 РКІ; $n = 7944$) и уменьшение частоты случаев отмены переноса эмбрионов (ПЭ) (OR 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69; 19 РКІ; $n = 4256$). В то же время не отмечено статистически значимых различий по кумулятивной частоте живорождения (OR 1,02; 95 % ДИ 0,85–1,23; 12 РКІ; $n = 2303$) и по частоте прерываний беременности (OR 1,03; 95 % ДИ 0,82–1,29; 34 РКІ; $n = 7082$), однако приведенные данные касались всех пациентов, а не только женщин с развившимся СГЯ [10].

Важно отметить, что в настоящее время отсутствуют актуальные публикации с результатами сравнительного анализа клинико-лабораторных особенностей течения СГЯ у женщин после применения различных схем КОС, данные о сравнительной оценке изменений концентрации половых гормонов, функции свертывающей и противосвертывающей систем крови, а также о преобладании ранней либо поздней формы синдрома в зависимости от использованного протокола КОС. Практическая значимость настоящего исследования обусловлена необходимостью проведения подобного сравнительного анализа особенностей течения СГЯ после различных схем гормональной стимуляции, так как это позволит более дифференцированно подходить как к профилактике данного осложнения, так и к его лечению.

Цель исследования – сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей течения синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий, в зависимости от использованной схемы контролируемой овариальной стимуляции.

Задачи исследования:

- 1) оценить параметры КОС;
- 2) изучить эмбриологические показатели эффективности стимуляции;
- 3) проанализировать динамику концентрации эстрадиола и прогестерона при проведении ЭКО;
- 4) изучить особенности состояния системы гемостаза;
- 5) оценить исходы при использовании программ ВРТ у женщин с СГЯ.

Материалы и методы исследования. В ходе работы проведено клинико-лабораторное обследование 718 женщин, обратившихся в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Беларусь) по поводу бесплодия с целью проведения программ ЭКО.

Перед проведением процедуры ЭКО все пациенты прошли обследование в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54 «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» [11]. На 2–5-й дни менструального цикла производили забор крови для определения содержания ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормона и пролактина. До начала КОС у всех обследуемых женщин в сыворотке крови определяли уровни антимюллерова гормона и антител к тиреопероксидазе. Кроме того, у всех пациенток оценивали содержание эстрадиола (E_2) в сыворотке крови в день назначения триггера ФДО, в день ПЭ и на 5-й день после ПЭ. Дополнительно измеряли содержание прогестерона (P_4) в день введения триггера ФДО и в день ПЭ в полость матки.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполняли на аппарате Aloka Pro-sound Alpha 6 (Япония) с использованием трансвагинального датчика с частотой 7 МГц. Определение гормонов в сыворотке крови проводили в клинико-диагностической лаборатории МЧУП «Центр репродуктивной медицины», имеющей сертификат системы менеджмента качества ISO-9001. Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе Thermo Fisher Scientific, используя иммуноферментные тест-системы (ELISA) производства компании DRG Diagnostics (Германия).

Исследование гемостаза включало: регистрацию активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); определение протромбинового времени (ПВ) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и международного нормализованного отношения (МНО) с учетом чувствительности тромбопластина; оценку содержания плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином. Содержание Д-димеров в сыворотке крови определяли с помощью моноклональных антител. С целью оценки функции противосвертывающей системы крови оценивали активность первичных физиологических антикоагулянтов: антитромбина III (АТ III) и протеина С.

Исследования гемостаза проводили трижды: до начала проведения КОС, в день ПЭ либо его отмены и на 5-й день после ПЭ в полость матки либо его отмены.

Изначально было сформировано две группы в зависимости от схемы проводимой КОС. В первую группу вошли 359 женщин, которым для КОС применяли аГнРГ – трипторелина ацетат в дозе по 0,1 мг/сут с 21-го дня менструального цикла в комбинации с фоллитропином альфа с 3-го дня следующего менструального цикла до назначения триггера ФДО. В качестве триггера ФДО был использован хоригонадотропин альфа 6500 МЕ. Вторую группу составили 359 женщин, у которых применялась схема КОС с использованием антГнРГ; с 3-го дня менструального цикла ежедневно вводили фоллитропин альфа, а при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно назначали антГнРГ (цетрореликс 0,25 мг/сут) до дня введения триггера ФДО, в качестве которого был использован хоригонадотропин альфа 6500 МЕ. Триггер ФДО в обеих группах назначали при достижении фолликулами диаметра более 17 мм. Получение ооцитов из фолликулярной жидкости осуществлялось путем трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ с применением внутривенной анестезии через 34–36 ч после введения триггера ФДО. Далее *in vitro* проводили оплодотворение и культивацию эмбрионов до стадии бластоцисты. На эмбриологическом этапе зрелые ооциты маркировали и помещали в специальную среду для культивирования, оценивали их качество и степень зрелости. Преинкубацию, оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов осуществляли в средах для культивирования фирмы ORIGIO (Дания).

Перенос двух эмбрионов в полость матки проводили на 5-е сутки культивирования с помощью внутриматочного катетера Wallace. Оставшиеся бластоцисты высокого качества криоконсервировали методом витрификации с целью их использования в последующих программах ВРТ. ПЭ в полость матки осуществляли на 5-е сутки после оплодотворения под контролем УЗИ. Для посттрансферной гестагенной поддержки использовали микронизированный прогестерон (600 мг/сут вагинально). Беременность диагностировали на 12–14-е сутки после ПЭ путем определения содержания β -субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови, а также на 21-е сутки после ПЭ по данным трансвагинального УЗИ органов малого таза.

Нами было выделено две группы женщин, у которых развился СГЯ в ходе проведения программ экстракорпорального оплодотворения. В 1-ю исследуемую группу вошли 60 пациенток, у которых СГЯ развился после применения схемы КОС с аГнРГ, во 2-ю – 43 женщины с СГЯ на фоне применения КОС с антГнРГ.

Следует отметить, что у всех пациентов отмечался СГЯ средней степени тяжести; развитие СГЯ тяжелой и критической степени тяжести было предотвращено за счет своевременного принятия комплекса лечебно-профилактических мер, таких как отмена ПЭ в полость матки, проведение инфузионной терапии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов, назначение низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Все пациенты с СГЯ средней степени тяжести находились под динамическим наблюдением в амбулаторных условиях, включающим физикальный осмотр, УЗИ органов малого таза, мониторинг лабораторных показателей. Динамическое наблюдение проводили совместно с акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом.

Диагностика СГЯ была основана на рекомендациях руководства практического комитета «Американского Общества Репродуктивной Медицины» (табл. 1) [5].

Критерием раннего СГЯ, согласно руководству практического комитета «Американского Общества Репродуктивной Медицины», считали развитие симптомов в первые 9 сут после введения триггера ФДО, поздний СГЯ диагностировали при появлении признаков спустя 9 сут после введения триггера ФДО.

Для статистической обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Office Excel 2013, надстройка AtteStat для MS Excel, лицензионные пакеты программ MedCalc и Statistica 10.0.

Таблица 1. Критерии диагностики и классификация степени тяжести синдрома гиперстимуляции яичников
Table 1. Ovarian hyperstimulation syndrome diagnostic criteria and severity grades

Степень тяжести	Клинические и лабораторные критерии
Легкая	Абдоминальный дискомфорт боли в животе незначительной интенсивности, диаметр яичников <8 см
Средняя	Боли в животе средней интенсивности, тошнота и/или рвота, УЗ-признаки асцита, диаметр яичников 8–12 см
Тяжелая	Клинические признаки асцита (иногда – гидроторакс), олигурия, гемоконцентрация, гематокрит >41 %, гипопропротеинемия, диаметр яичников >12 см
Критическая	Напряженный асцит или массивный гидроторакс, гематокрит >55 %, лейкоцитоз >25 000/мл, олигурия либо анурия, тромбоемболические осложнения, респираторный дистресс-синдром взрослых

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных. Проверка на соответствие закону распределения была проведена с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка с поправкой Лилиефорса. Поскольку при использовании критерия нормальности Шапиро–Уилка $p < 0,05$ (принятая критическая величина), распределение всех переменных считали отличным от нормального. Количественные данные были сгруппированы в таблицы и представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Для сравнения количественных данных в двух исследуемых группах использовали тест Манна–Уитни с поправкой значений Бонферрони; критерий Манна–Уитни считали значимым при $p < 0,05$.

При анализе двух качественных дихотомических признаков и оценке статистической значимости использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, при количестве исследований менее 5 – поправку Фишера (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первую очередь был проведен сравнительный анализ основных параметров КОС у женщин в исследуемых группах: длительность стимуляции гонадотропными лекарственными средствами и суммарная доза ФСГ (табл. 2).

Таблица 2. Параметры контролируемой овариальной стимуляции у пациентов исследуемых групп
Table 2. Parameters of controlled ovarian stimulation in the patients of the studied groups

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			p	U
Суммарная доза ФСГ, МЕ	1537,50 [1125,00; 1800,00]	1500,00 [1050,00; 800,00]	0,72	1236,00
Длительность стимуляции, сут	9,00 [8,00; 10,00]	9,00 [8,00; 9,00]	0,09	1043,00

Как видно из табл. 2, статистически значимые межгрупповые различия по оцениваемым показателям отсутствовали. Так, медиана суммарной дозы ФСГ составила 1537,50 МЕ в 1-й исследуемой группе и 1500,00 МЕ – во 2-й; длительность КОС – в среднем 9 сут в 1-й и 2-й группах.

Затем были изучены эмбриологические параметры, позволяющие оценить эффективность проведенной КОС у женщин, включенных в исследование (табл. 3).

Согласно данным, представленным в табл. 3, в 1-й исследуемой группе медианы изучаемых показателей были следующими: число фолликулов в день трансвагинальной пункции составило 15; получено 14 пригодных к оплодотворению ооцитов, успешная фертилизация отмечена в 85,7 % случаев – развилось 12 эмбрионов, 6 (50 %) из которых прошли развитие до стадии бластоцисты. Во 2-й группе медианы таковы: количество фолликулов – 14; 13 пригодных для оплодотворения ооцитов использованы для фертилизации *in vitro*; получено 11 эмбрионов (уровень фертилизации – 84,6 %), 5 (45,5 %) из которых развились до стадии бластоцисты. Все показатели не имели статистически достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$), на основании чего можно сделать заключение об отсутствии однозначного преимущества какой-либо из применяемых схем КОС с точки зрения эмбриологической эффективности.

Таблица 3. Эмбриологические показатели эффективности контролируемой овариальной стимуляции у пациентов исследуемых групп

Table 3. Embryologic parameters of the controlled ovarian stimulation efficiency in the patients of the studied groups

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			p	U
Количество фолликулов в день трансвагинальной пункции	15,00 [14,00; 15,00]	14,00 [12,00; 15,00]	0,13	1069,00
Количество полученных ооцитов	14,00 [13,00; 15,00]	13,00 [12,00; 14,00]	0,06	1007,50
Количество эмбрионов	12,00 [10,00; 13,00]	11,00 [10,00; 12,00]	0,19	1095,50
Количество 8-клеточных эмбрионов	9,00 [8,00; 10,50]	9,00 [8,00; 10,00]	0,22	1107,00
Количество бластоцист	6,00 [5,00; 8,00]	5,00 [5,00; 7,00]	0,08	1024,50

Следующим этапом исследования являлось определение и сравнительный анализ концентрации в сыворотке крови таких гормонов, как эстрадиол и прогестерон. Определение содержания эстрадиола проводилось трижды: в день введения триггера ФДО, в день ПЭ в полость матки либо его отмены, а также на 5-е сутки после ПЭ либо его отмены. Измерение уровня прогестерона осуществлялось в день введения триггера ФДО и в день ПЭ (табл. 4).

Таблица 4. Концентрация эстрадиола и прогестерона при проведении экстракорпорального оплодотворения

Table 4. Serum concentration of estradiol and progesterone during *in vitro* fertilization programs

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			p	U
E ₂ в день введения триггера ФДО, пг/мл	2001,00 [1984,50; 2070,25]	2015,38 [1950,90; 2186,00]	0,39	1161,00
E ₂ в день ПЭ или отмены, пг/мл	1485,03 [1303,50; 1638,70]	125,50 [1119,50; 1505,30]	0,001	851,50
E ₂ на 5-й день после ПЭ или отмены, пг/мл	975,50 [920,10; 1157,10]	971,20 [912,40; 1020,00]	0,44	1174,00
P ₄ в день введения триггера ФДО, нг/мл	2,56 [1,43; 3,18]	1,65 [1,23; 3,12]	0,001	757,00
P ₄ в день ПЭ или отмены, нг/мл	50,96 [46,65; 56,18]	41,50 [24,56; 45,90]	0,001	423,00

Как видно из табл. 4, медиана концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин 1-й группы в день введения триггера ФДО составила 2001,00 пг/мл, в день ПЭ либо его отмены – 1485,03, на 5-е сутки после ПЭ/отмены – 975,50 пг/мл. Во 2-й исследуемой группе медиана содержания E₂ была равна 2015,38 пг/мл в день введения триггера ФДО, 1256,50 и 971,20 пг/мл в день ПЭ и на 5-е сутки после ПЭ в полость матки либо его отмены соответственно. Выявлено статистически значимое превышение сывороточного содержания эстрадиола в день ПЭ у пациентов 1-й группы, т. е. при использовании схемы КОС с назначением аГнРГ: медиана содержания E₂ в 1-й группе составила 1485,03 пг/мл против 1256,50 пг/мл во 2-й группе ($p = 0,001$; $U = 851,50$), что свидетельствует о достоверно более выраженной гиперэстрогении у женщин с СГЯ, возникшей на фоне применения аГнРГ. Отмечено статистически значимое превышение медианы концентрации прогестерона в сыворотке крови женщин 1-й исследуемой группы на обоих этапах измерения в сравнении с аналогичным показателем во 2-й группе: в день введения триггера ФДО содержание P₄ составило 2,56 нг/мл против 1,65 нг/мл ($p = 0,001$; $U = 757,00$), в день ПЭ в полость матки либо его отмены концентрация прогестерона была равна 50,96 и 41,50 нг/мл у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,001$; $U = 423,00$). Согласно результатам исследований J. Ashmita с соавт. (2017), содержание прогестерона в сыворотке крови в день введения триггера ФДО оказывает значительное влияние на качество имплантации эмбриона и на частоту наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения: выявлено, что частота наступления беременности значительно выше при P₄ < 1,5 нг/мл (33 % против 12,9 %, $p = 0,037$). Также отмечено,

что преждевременное увеличение концентрации прогестерона в циклах ВРТ ассоциировано с более низкой вероятностью успешной имплантации и дальнейшего развития эмбриона [12].

С целью оценки влияния СГЯ на состояние системы гемостаза проведено измерение таких показателей, как АЧТВ, ПВ, МНО, концентрация фибриногена и Д-димеров в сыворотке крови, активность первичных физиологических антикоагулянтов (протеина С и АТ III). Исследования выполняли в три этапа: в день начала КОС; в день ПЭ или его отмены; на 5-е сутки после ПЭ в полость матки либо его отмены.

Согласно полученным результатам, в день начала КОС у пациентов исследуемых групп медианы оцениваемых показателей гемостаза находились в пределах нормативных значений и не имели статистически значимых межгрупповых различий (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Параметры гемостаза у пациентов исследуемых групп до начала контролируемой овариальной стимуляции

Table 5. Parameters of hemostasis in the patients of the studied groups before controlled ovarian stimulation

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			p	U
АЧТВ, с	28,00 [26,50;30,20]	28,10 [26,10;29,10]	0,21	1104,50
ПВ, с	13,90 [13,25;14,70]	13,90 [13,40;14,70]	0,91	1272,50
МНО	1,03 [0,96;1,13]	1,05 [0,99;1,09]	0,79	1251,00
Фибриноген, г/л	3,62 [3,27;3,93]	3,49 [3,12;3,86]	0,19	1098,00
Д-димеры, нг/мл	98,50 [84,80;109,00]	105,20 [79,00;138,00]	0,57	1206,00
Активность АТ III, %	105,00 [102,00;110,00]	105,00 [100,00;110,00]	0,81	1255,50
Активность протеина С, %	106,00 [102,00;110,00]	107,00 [100,00;114,00]	0,95	1281,00

Согласно данным, представленным в табл. 5, в 1-й исследуемой группе медиана АЧТВ составила 28,0 с; ПВ – 13,9 с; показатель МНО – 1,03; концентрация фибриногена – 3,62 г/л, Д-димеров – 98,5 нг/мл; активность АТ III и протеина С – 105,0 и 106,0 % соответственно. У пациентов 2-й группы показатели также соответствовали референсным нормативным значениям: медиана АЧТВ и ПВ – 28,1 и 13,9 с соответственно; МНО – 1,05; содержание фибриногена – 3,49 нг/мл, Д-димеров – 105,20 нг/мл; активность АТ III – 105,0 %, активность протеина С – 107,0 %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у обследуемых женщин не было нарушений функции свертывающей и противосвертывающей систем крови до начала проведения КОС, группы были сопоставимы по изучаемым показателям системы гемостаза.

Затем была проведена оценка параметров гемостаза в день ПЭ в полость матки либо его отмены (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Показатели системы гемостаза у пациентов исследуемых групп в день переноса эмбрионов либо его отмены

Table 6. Parameters of hemostasis in the patients of the studied groups on the day of embryo transfer or its cancellation

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			p	U
АЧТВ, с	27,85 [26,10; 28,55]	26,30 [24,90; 28,90]	0,06	1013,50
ПВ, с	13,60 [12,45; 14,15]	13,60 [12,10; 14,20]	0,89	1268,50
МНО	1,02 [0,99; 1,05]	1,02 [0,99; 1,06]	0,74	1241,50
Фибриноген, г/л	6,01 [4,89; 6,91]	5,28 [3,70; 6,38]	0,01	907,00
Д-димеры, нг/мл	495,00 [336,50; 837,50]	351,00 [245,00; 390,00]	0,03	974,00
Активность АТ III, %	75,00 [73,00; 79,50]	76,00 [74,00; 86,00]	0,01	907,50
Активность протеина С, %	76,00 [75,00; 83,50]	81,00 [78,00; 87,00]	0,02	934,00

Очевидно, что развитие СГЯ в процессе проведения программ экстракорпорального оплодотворения оказало значительное влияние на некоторые показатели системы гемостаза. Так, отмечено выраженное увеличение концентрации фибриногена и Д-димеров в сравнении с исходным уровнем: в 1-й исследуемой группе медиана содержания фибриногена возросла в 1,7 раза и составила 6,01 г/л; уровень Д-димеров возрос в 5 раз и достиг 495,0 нг/мл. Во 2-й группе медиана концентрации фибриногена составила 5,28 г/л, Д-димеров – 351,0 нг/мл (возрастание в 1,5 и 3,3 раза соответственно). Нами также выявлено снижение активности первичных физиологических антикоагулянтов, в среднем на 30 % от исходных значений. Значения АЧТВ, ПВ и МНО остались в пределах нормативных значений и существенно не изменились: медиана АЧТВ составила 27,85 и 26,3 с в 1-й и 2-й группах соответственно; медиана ПВ – 13,6 с, МНО – 1,02 в обеих группах.

Далее было изучено состояние системы гемостаза на 5-е сутки после ПЭ либо его отмены (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Показатели состояния системы гемостаза у пациентов исследуемых групп на 5-е сутки после переноса эмбрионов либо его отмены

Table 7. Parameters of hemostasis in the patients of the studied groups on the 5th day after embryo transfer or its cancellation

Показатель	Группа 1 (n = 60), Me [LQ; UQ]	Группа 2 (n = 43), Me [LQ; UQ]	Статистическая значимость различий	
			<i>p</i>	<i>U</i>
АЧТВ, с	27,55 [25,80; 28,55]	26,90 [26,00; 29,00]	0,77	1246,00
ПВ, с	13,20 [12,35; 13,90]	13,6 [13,10; 14,30]	0,06	1010,00
МНО	1,02 [1,01; 1,05]	1,04 [0,99; 1,09]	0,25	1119,50
Фибриноген, г/л	5,29 [4,25; 6,40]	4,25 [3,46; 5,45]	0,001	845,00
Д-димеры, нг/мл	554,00 [347,00; 876,00]	306,00 [159,00; 495,00]	0,001	715,50
Активность АТ III, %	74,00 [70,50; 78,00]	76,00 [71,00; 86,00]	0,001	962,50
Активность протеина С, %	78,00 [76,00; 80,50]	86,00 [78,00; 96,00]	0,001	765,00

На основании представленных в табл. 7 данных можно заключить, что у пациентов с СГЯ сохраняется тенденция к гиперкоагуляции к 5-м суткам после ПЭ в полость матки либо его отмены за счет превышения концентрации фибриногена (5,29 и 4,25 г/л для 1-й и 2-й групп соответственно) в сравнении с нормативными значениями. Следует обратить внимание на наличие статистически достоверных межгрупповых различий ($p < 0,05$) по таким оцениваемым показателям, как концентрация фибриногена, уровень Д-димеров (554,0 и 306,0 нг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно). Также выявлено более значительное снижение активности первичных физиологических антикоагулянтов у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями у женщин 2-й группы: активность АТ III составила 74,0 % против 76,0 % ($p = 0,001$; $U = 962,50$), протеина С – 78,0 % против 86,0 % ($p = 0,001$; $U = 765,00$).

Статистический анализ полученных показал, что развитие СГЯ в результате применения ВРТ приводит к значительным изменениям функционирования свертывающей и противосвертывающей систем крови; наиболее выражен гиперкоагуляторный сдвиг при применении схемы КОС с использованием аГнРГ.

С целью оценки эффективности и безопасности применения различных схем КОС проведен сравнительный анализ исходов ЭКО женщин в исследуемых группах (табл. 8).

Данные, представленные в табл. 8, свидетельствуют о наличии статистически значимых межгрупповых различий по таким результатам ЭКО, как частота отмены ПЭ, развитие ранней формы СГЯ и частота наступления беременности в расчете на ПЭ в полость матки. Так, при использовании протокола КОС с применением аГнРГ необходимость отмены ПЭ в связи с манифестацией СГЯ отмечалась в 20 (5,57 %) случаях, а во 2-й группе – всего у 8 (2,22 %) пациентов; также значительно чаще развивалась ранняя форма СГЯ – у 39 (10,86 %) женщин; для протокола КОС с антГнРГ была более характерна поздняя форма осложнения, возникшая у 22 (6,13 %) пациентов. Отмечены высокие показатели эффективности программ ЭКО. Так, частота наступления беременности в расчете на ПЭ составила 87,5 % в 1-й группе и 80,0 % – во 2-й. Частота наступления беременности в расчете на проведенные циклы ЭКО также была достаточно высокой, составив 58,3 и 65,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно.

Т а б л и ц а 8. Исходы экстракорпорального оплодотворения у пациентов исследуемых групп

Table 8. *In vitro* fertilization results in the patients of the studied groups

Показатель	Группа 1 (60 женщин с СГЯ, общее число пациентов в протоколе с аГнРГ – 359)		Группа 2 (43 женщины с СГЯ, общее число пациентов в протоколе с антГнРГ – 359)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	$\chi^2_{1,2}$	$p_{1,2}$
<i>Из расчета общего количества пациентов в протоколе</i>						
Всего СГЯ	60	16,71	43	11,98	2,90	0,08
Отмена ПЭ	20	5,57	8	2,22	4,50	0,03
СГЯ, ранняя форма	39	10,86	21	5,84	5,26	0,02
СГЯ, поздняя форма	21	5,84	22	6,13	0,00	0,99
<i>Из расчета количества пациентов в исследуемой группе</i>						
Частота наступления беременности после ПЭ	35	87,50	28	80,00	4,5	0,03
Частота наступления беременности после ЭКО	35	58,30	28	65,12	0,24	0,62
Из них:						
одноплодные	30	85,71	23	82,14	0,00	0,97
двойни	4	11,42	5	17,86	0,13	0,71
тройни	1	2,87	0	–	0,01	0,91
Эктопические беременности	0	–	0	–	–	–
Самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель	9	25,71	5	17,86	0,19	0,66
Из них:						
одноплодные	9	100,00	3	60,00	1,4	0,24
двойни	0	–	2	40,00	0,69	0,41
тройни	0	–	0	–	–	–
Прерывание беременности в сроке 12–22 недели гестации	0	–	0	–	–	–
Срочные роды	21	60,00	20	71,43	0,46	0,50
Из них:						
одноплодные	21	60,00	20	71,43	0,46	0,50
двойни	0	–	0	–	–	–
тройни	0	–	0	–	–	–
Преждевременные роды	5	14,28	3	10,71	0,00	0,97
Из них:						
одноплодные	0	–	0	–	–	–
двойни	4	80,00	3	100,00	0,08	0,78
тройни	1	20,00	0	–	0,14	0,71

Отдельно следует отметить преобладание одноплодных беременностей. В 1-й исследуемой группе из 35 наступивших беременностей 30 (85,71 %) одноплодных, 4 (11,42 %) двойни и 1 (2,87 %) тройня. Во 2-й группе из 28 беременностей 23 (82,14 %) одноплодные, 5 (17,86 %) – двойни. У женщин, включенных в исследование, не отмечено ни одного случая эктопической беременности.

Репродуктивные потери в первом триместре гестационного процесса (до 12 недель) составили 9 (25,71 %) в 1-й группе пациентов, причем все самопроизвольные аборт произошли у женщин с одноплодными беременностями. Во 2-й группе самопроизвольные аборт в сроке до 12 недель отмечены у 5 (17,86 %) женщин: 3 из них – одноплодные беременности, 2 – беременности двойней. Поздних самопроизвольных прерываний беременности в сроке с 12 до 22 недель беременности у пациентов, включенных в исследование, не было.

Наступившие беременности завершились срочными родами у 21 (60 %) и 20 (71,43 %) женщин 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно. Следует отметить, что все беременности, завершившиеся родами в срок, были одноплодными. Многоплодные беременности привели к преждевременным родам в обеих группах.

Таким образом, проанализировав полученные результаты, можно сделать следующий вывод: при развитии СГЯ у женщин, которым проводили КОС с использованием аГнРГ, отмечалась статистически значимо более высокая частота отмены ПЭ и развития ранней формы СГЯ, чем у пациентов, которым назначали КОС с антГнРГ. Также следует отметить, что в 1-й исследуемой группе частота прерывания беременности в первом триместре составила 25,71 % в сравнении с 17,86 % во 2-й группе; срочные роды произошли у 60 % женщин, в то время как во 2-й группе – у 71,43 % пациентов. Тем не менее, статистической достоверности различий по частоте прерывания беременности не выявлено, однако проведение более обширных исследований может обеспечить большую статистическую значимость.

Завершение многоплодных беременностей преждевременными родами подтверждает целесообразность выбора тактики переноса одного наиболее качественного эмбриона с проведением криоконсервации всех остальных эмбрионов, так как это позволит снизить частоту наступления многоплодных беременностей и, таким образом, даст возможность избежать многих акушерских осложнений, в частности преждевременных родов.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что применение протокола КОС с использованием антГнРГ обладает статистически достоверно большей безопасностью и сравнимой эффективностью в сравнении с протоколом стимуляции с аГнРГ. При использовании схемы стимуляции с антГнРГ статистически значимо ниже частота возникновения ранней формы СГЯ (5,84 % против 10,86 %), ниже частота отмены ПЭ из-за развития СГЯ средней степени тяжести (4,5 % против 5,57 %). Также отмечены менее выраженные гормональные изменения, способные усугубить тяжесть течения СГЯ и снизить эффективность ЭКО: концентрация эстрадиола в сыворотке крови в день ПЭ составила 1485,03 пг/мл против 1256,50 пг/мл во 2-й группе; содержание прогестерона в день введения триггера ФДО составило 2,56 нг/мл против 1,65 нг/мл, концентрация прогестерона в день ПЭ в полость матки либо его отмены была равна 50,96 и 41,50 нг/мл у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

Отдельно следует отметить, что применение КОС с антагонистами характеризуется менее выраженным гиперкоагуляторным сдвигом в функции свертывающей и противосвертывающей систем крови: значительно ниже концентрация фибриногена и Д-димеров; выше показатели активности первичных физиологических антикоагулянтов (АТ III и протеина С).

Эмбриологические параметры эффективности КОС показали сравнимое качество созревания яйцеклеток, процент фертилизации и образования бластоцист в обоих протоколах. Не отмечено статистически достоверных различий по частоте наступления беременности в расчете на циклы экстракорпорального оплодотворения.

Также следует принять во внимание, что наступление многоплодных беременностей было связано с самопроизвольными абортми в первом триместре и с высокой частотой преждевременных родов в обеих группах, что подтверждает целесообразность переноса в полость матки одного качественного эмбриона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы : Указ Президента Респ. Беларусь, 11 авг. 2011 г., № 357 : в ред. Указа Президента Респ. Беларусь от 12.09.2012 г. // Эталон-Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информации Респ. Беларусь. – Минск, 2013.
2. De Geyter, Ch. The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / Ch. De Geyter [et al.] // Human Reproduction. – 2018. – Vol. 33, N 9. – P. 1586–1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>
3. Calhaz-Jorge, C. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE / C. Calhaz-Jorge [et al.] // Human Reproduction. – 2017. – Vol. 31, N 8. – P. 1638–1652. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew151>
4. El Tokhy, O. An update on the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome / O. El Tokhy, J. Kopeika, T. El-Toukhy // Womens Health. – 2016. – Vol. 12, N 5. – P. 496–503. <https://doi.org/10.1177/1745505716664743>
5. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline / S. Pfeifer [et al.] // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 106, N 7. – P. 1634–1647. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>
6. Smith, V. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a review / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven // Obstet. Gynecol. Int. – 2015. – Vol. 2015 – Art. ID 514159. <https://doi.org/10.1155/2015/514159>

7. Fatemi, H. M. Ovarian stimulation: today and tomorrow / H. M. Fatemi, C. Blockeel, P. Devroey // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 392–397. <https://doi.org/10.2174/138920112799362007>
8. Shrestha, D. Comparison of different stimulation protocols used in *in vitro* fertilization: a review / D. Shrestha, X. La, H. L. Feng // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 3, N 10. – Art. 137. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09>
9. Humaidan, P. GnRHa trigger for final oocyte maturation: is HCG trigger history? / P. Humaidan, B. Alsbjerg // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.05.008>
10. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists versus GnRH agonist in subfertile couples undergoing assisted reproductive technology [Электронный ресурс]. – Режим доступа : /CD001750/MENSTR_gonadotrophin-releasing-hormone-antagonists-versus-gnrh-agonist-subfertile-couples-undergoing. – Дата доступа : 07.10.2019.
11. О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2012 г., № 54 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа : <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог.pdf>. – Дата доступа : 25.08.2019.
12. Ashmita, J. The impact of progesterone level on day of hCG injection in IVF cycles on clinical pregnancy rate / J. Ashmita, S. Vikas, G. Swati // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 10, N 4. – P. 265–270. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.223278>

References

1. Decree of the President of the Republic of Belarus “About validation of the National program of demographic safety in the Republic of Belarus in 2011–2015] of August 11, 2011, no. 357 (as amended by the Decree of the President of the Republic of Belarus on September 09, 2012) (in Russian).
2. De Geyter Ch., Calhaz-Jorge C., Kupka M. S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T., Scaravelli G., Smeenk J., Vidakovic S., Goossens V. The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction*, 2018, vol. 33, no. 9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30032255> (accessed 15 August 2019). <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>
3. Calhaz-Jorge C., De Geyter Ch., Kupka M. S., de Mouzon J., Erb K., Mocanu E., Motrenko T., Scaravelli G., Wyns C., Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 2017, vol. 31, no. 8, pp. 1638–1652. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew151>
4. El Tokhy O., Kopeika J., El-Toukhy T. An update on the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Womens Health*, 2016, vol. 12, no. 5, pp. 496–503. <https://doi.org/10.1177/1745505716664743>
5. Pfeifer S., Butts S., Dumesic D., Fossom G., Gracia C., La Barbera A. [et al.]. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*, 2016, vol. 106, no. 7, pp. 1634–1647. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>
6. Smith V., Osianlis T., Vollenhoven B. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, vol. 2015, art. ID 514159. <https://doi.org/10.1155/2015/514159>
7. Fatemi H. M., Blockeel C., Devroey P. Ovarian stimulation: today and tomorrow. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 392–397. <https://doi.org/10.2174/138920112799362007>
8. Shrestha D., La X., Feng H. L. Comparison of different stimulation protocols used in *in vitro* fertilization: a review. *Annals of Translational Medicine*, 2015, vol. 3, no. 10, art. 137. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09>
9. Humaidan P., Alsbjerg B. GnRHa trigger for final oocyte maturation: is HCG trigger history? *Reproductive BioMedicine Online*, 2014, vol. 29, no. 3, pp. 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.05.008>
10. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists versus GnRH agonist in subfertile couples undergoing assisted reproductive technology. Available at: /CD001750/MENSTR_gonadotrophin-releasing-hormone-antagonists-versus-gnrh-agonist-subfertile-couples-undergoing (accessed 07.10.2019).
11. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus “About some aspects of use of assisted reproductive technologies” of June 01, 2012, no. 54. *National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus*. Available at: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог.pdf> (accessed 20.08.2019) (in Russian).
12. Ashmita J., Vikas S., Swati G. The impact of progesterone level on day of hCG injection in IVF cycles on clinical pregnancy rate. *Journal of Human Reproduction Science*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 265–270. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.223278>

Информация об авторах

Жуковская Светлана Викторовна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dr.zhukovskaya@gmail.com

Можейко Людмила Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Information about the authors

Svetlana V. Zhukovskaya – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dr.zhukovskaya@gmail.com

Liudmila F. Mozhejko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lfmozheiko@gmail.com