

безразличие, а после убийства один (4%) испытал страх, а двое (8%) – безразличие. Один человек (4%) имел своеобразный импринтинг: в детстве он присутствовал при забое свиней, что вызывало у него жуткое отвращение, при этом запечатлелся запах крови, вызывающий тошноту и потерю сознания. В дальнейшем он совершил убийство с особой жестокостью, отрезав нос, ухо, погрузив несколько ножей и игл в тело жертвы, после чего, несмотря на длительно мучавшую его бессонницу, уснул. В данном конкретном случае, возможно, мы столкнулись с потенциальным серийным убийцей, так как сцена убийства в точности копировала сцену разделки свинью из детства, когда больной складывал хвосты и уши в одну емкость, а внутренности – в другую.

Мы также сравнили возраст агрессора в импринтивной ситуации и возраст жертвы больного шизофренией. Были приняты три категории: много старше, такого же возраста, много младше, – все относительно возраста больного на момент импринтинга и убийства соответственно. Рабочей гипотезой стало утверждение, что возраст жертвы будет соответствовать возрасту агрессора в импринтивной ситуации. Анализ проводился непараметрическим методом сравнения ожидаемых частот с наблюдаемыми. Так для первой подгруппы (больные, совершившие убийство дважды) был определен хи-квадрат равный 5,3 ( $df=2$ ), что клинически трактуется как подтверждение гипотезы. Для второй подгруппы (больные, совершившие одно убийство) также был вычислен хи-квадрат, который составил 0,69 ( $df=2$ ), что еще с большей очевидностью подтвердило гипотезу.

Один из параметров по нашему мнению имеет также не маловажное значение – это амнезия самого момента убийства, который отражает эмоциональную наполненность акта насилия. Итак, для анализа отличий между первой и второй подгруппой использовалась таблица 2x2. Нулевая рабочая гипотеза соответствовала утверждению, что по данному критерию подгруппы должны отличаться, так как амнезия наблюдалась чаще в первой подгруппе. Был получен хи-квадрат равный 13,5 ( $p<0,001$ ) с поправкой Йетса  $p=0,0007$  (так как использовалась односторонняя гипотеза) и точное значение критерия Фишера ( $p<0,001$ ), которые дали сопоставимые и высокозначимые различия. Таким образом, можно утверждать, что амнезия с достоверно большей частотой будет наблюдаться при совершении убийства у больных представляющих потенциальную опасность в плане рецидива летального насилия. При этом интересно, что при втором убийстве амнезия события происходила лишь у двоих (33%). С нашей точки зрения это может трактоваться как привыкание к эмоциональному раздражителю, хотя, и не исключено, что может быть связано с изменением иерархии личностных ценностей больного.

#### **Выводы**

1. Импринтинг задействован в формировании гомицидного поведения у больных шизофренией, значит, несмотря на механизм общественно опасного деяния, для таких больных необходимы расширенные и продолжительные психокоррекционные мероприятия.
2. Наиболее сензитивным возрастом для запечатления сцены насилия является возраст до семи лет, при этом, чем раньше появится импринт, тем больше вероятность рецидива летального насилия со стороны больного шизофренией.
3. Наиболее часто у больных шизофренией, совершивших убийство дважды, в импринтивной ситуации катанестически определяется интерес к акту насилия, а сразу после убийства – облегчение и послабление психотической симптоматики. У больных шизофренией, совершивших убийство единожды, чаще наблюдается безразличие к импринтируемой ситуации и безразличное отношение к совершенному убийству.
4. Относительный возраст носителя агрессии при импринтивной сцене с определенной вероятностью влияет на выбор возрастной группы жертвы у больных шизофренией.
5. У больных шизофренией совершивших убийство дважды чаще наблюдается амнезия момента первого убийства.

#### **Литература**

1. Антонян Ю. М. Леонова Ю. В., Шостокович Б. В. Феномен зависимого преступника. - М. : Аспект-Пресс, 2007.
2. Бухановская О. А. Психические расстройства у лиц с серийными агрессивными сексуальными опасными действиями (клиника, динамика, систематика) // Дис... канд. мед. наук . - М. : 2003.
3. Бухановский А. О. Зависимое поведение: клиника, динамика, систематика, лечение, профилактика // Пособие для врачей. - Ростов-на-Дону : 2002.
4. Котов В. П. Мальцева М. М. Некоторые дискуссионные аспекты проблемы общественной опасности психически больных // Психиатрия и общество. - М. : 2001. - стр. 255-268.
5. Котов В. П. Мальцева М. М. Потенциальная общественная опасность психически больных, ее значение и принципы адекватной диагностики // РГЖ. - 2006. - №2. - стр. 10-14.
6. Мак-Фарленд Д. Поведение животных: психобиология, этология и эволюция. - М. : Мир, 1988. - Пер. с англ.
7. Солдаткин В. А. с колл. авт. Клиника и терапия игровой зависимости/ Под ред. В. А. Солдаткин. - Ростов-на-Дону : ГОУ ВПО "РостГМУ", 2010.
8. Шостокович Б. В. Криминогенность при психических расстройствах и проблема предупреждения опасных действий// РГЖ. - М. : 2006. - №2. - стр. 15-18.

**Протопопова Н.В.<sup>1</sup>, Дружинина Е.Б.<sup>2</sup>, Болдонова Н.А.<sup>3</sup>, Одареева Е.В.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Доктор медицинских наук, профессор; <sup>2</sup>доктор медицинских наук, ассистент; <sup>3</sup>аспирант; <sup>4</sup>кандидат медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (ИГМАПО).

#### **ФАКТОРЫ РИСКА И ПУТИ К ПРЕОДОЛЕНИЮ СИНДРОМА «ПУСТЫХ» ФОЛЛИКУЛОВ**

#### **Аннотация**

*Синдром «пустых» фолликулов (СПФ) является труднообъяснимым осложнением в программах ЭКО. Определение факторов риска развития СПФ позволит проводить дифференцированный подход к контролируемой овариальной стимуляции. Проведен ретроспективный анализ 52 случаев СПФ в циклах ЭКО. Поздний репродуктивный возраст (> 35 лет), хроническая ановуляция, эндометриоз являются значимыми факторами риска СПФ. Использование модифицированных схем стимуляции, повышенные дозы гонадотропинов, промывание фолликулов буферным раствором, повторное введение овуляторной дозы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) – возможные пути решения СПФ.*

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, синдром «пустых» фолликулов, бесплодие.

**Protopopova N.V.<sup>1</sup>, Druzhinina E.B.<sup>2</sup>, Boldonova N.A.<sup>3</sup>, Odareeva E.V.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Doctor of medical sciences, professor; <sup>2</sup>doctor of medical sciences, assistant; <sup>3</sup>postgraduate student; <sup>4</sup>PhD in medical sciences, associate professor, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (ISMACE)

#### **RISK FACTORS AND WAYS TO OVERCOMING OF THE "EMPTY" FOLLICLES SYNDROME**

#### **Abstract**

*The «empty» follicle syndrome (EFS) is difficult to explain complication of IVF programmers. The determination of its risk factors allows differentiating the approaches to the controlled ovarian stimulation. This article presents the retrospective analysis of 52 cases of the «empty» follicle syndrome. It was estimated that late reproductive age (>35 years), chronic anovulation, endometriosis are the significant risk factors for EFS. The modified protocols, the raised doses of gonadotropins, washing of follicles by buffer solution, repeated dose of human chorionic gonadotropin are probable solutions of EFS.*

**Keywords:** in-vitro fertilization, «empty» follicle syndrome, infertility.

В настоящее время, несмотря на достаточную изученность процессов фолликуло- и оогенеза, одной из нерешенных проблем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остается синдром «пустых» фолликулов (СПФ). Впервые данный синдром был описан в 1986 году С.В. Coulam с соавт. и характеризуется невозможностью аспирации ооцитов из преовуляторных фолликулов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [6,10]. При гормональном и ультразвуковом мониторинге фолликулов в циклах стимуляции суперовуляции прогнозировать развитие синдрома «пустых» фолликулов не представляется возможным, поэтому возможна только ретроспективная диагностика этого патологического процесса у пациенток, включенных в программы ЭКО [2,6].

В опубликованных обзорах литературы различают истинный и ложный синдромы «пустых» фолликулов. Истинный СПФ определен как отсутствие ооцита в макроскопически зрелом фолликуле при видимом нормальном фолликулярном развитии и стероидогенезе. Ложный СПФ включает все случаи, для которых определение, приведенное выше, неприменимо [6,9]. Т.Л. Stevenson с соавт. (2008) провели систематизированный обзор всей литературы по теме синдрома «пустых» фолликулов, вышедшей до 2008 года. По данным этого анализа СПФ встречается в 1-7% пункций фолликулов, из них 67% случаев СПФ – ложный СПФ [15].

Отсутствие четкой тактики ведения пациенток с СПФ приводит к многократной безуспешной стимуляции яичников. Поэтому остается нерешенным вопрос о выборе дальнейшей тактики ведения больных, целесообразности последующих программ ЭКО и необходимости использования донорских ооцитов.

**Цель работы:** провести анализ случаев синдрома «пустых» фолликулов у пациенток на фоне контролируемой овариальной стимуляции (КОС) для повышения эффективности циклов ЭКО.

#### Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ 52 случаев синдрома «пустых» фолликулов у пациенток в программах ЭКО на базе отделения ВРТ ОПЦ города Иркутска за период 2010, 2011 и 10 мес. 2012 гг. Исследуемая группа (n=52) составила 3,6% от общего числа начатых лечебных циклов ЭКО. Оценивались такие параметры как возраст, индекс массы тела, причина и вид бесплодия, номер попытки ЭКО, исходный гормональный статус, схемы и продолжительность контролируемой овариальной стимуляции, дозы гонадотропинов в лечебных циклах, количество пунктированных фолликулов, промывание фолликулов буферным раствором в процессе трансвагинальной пункции (ТВП) яичников.

Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась по стандартной методике через 36 ч после введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Промывание фолликулов проводилось с применением двухпросветных игл фирмы СООК буферным раствором Flushing Medium фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в объеме, не превышающем объем отобранной фолликулярной жидкости. Показаниями к промыванию фолликулов служили: менее 8 фолликулов диаметром 17 мм к моменту введения овуляторной дозы ХГЧ в процессе контролируемой овариальной стимуляции [1], синдром «пустых» фолликулов и «бедный» овариальный ответ в предыдущих попытках ЭКО. «Бедный» овариальный ответ расценивался при росте менее 5 фолликулов. Базальный уровень гонадотропных гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ)) оценивался на 2-3 день менструального цикла (МЕ/л). Определение концентрации гормонов проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000 (Siemens). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладной статистической программы БИОСТАТ. Статистическую значимость оценивали по Z - критерию. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Частота встречаемости синдрома «пустых» фолликулов в отделении ВРТ города Иркутска колеблется от 2,2 до 5% на число пункций фолликулов.

Таблица 1 Частота синдрома «пустых» фолликулов

Показатели	2010 год	2011 год	2012 год (10 мес)
Количество начатых циклов	480	495	482
Частота промывания фолликулов	157 (32,7%)	234 (47,3%)	195 (40,5%)
Количество случаев СПФ	17 (3,5%)	11 (2,2%)*	24 (5%)*
Частота промывания фолликулов при СПФ	11 (64,7%)	10 (90,1%)*	14 (58,3%)*

*Примечание к таблице:* значимость различий \* -  $p < 0,05$

Из таблицы видно, что частота промывания фолликулов у пациенток с СПФ в 2012 году снизилась в 1,5 раза по сравнению с предыдущим годом, напротив частота данного синдрома выросла более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ). В ранее проведенном нами исследовании (2011 год) выявлено, что в нашем отделении промывание фолликулов буферным раствором достоверно чаще проводится женщинам позднего репродуктивного периода (35 лет и старше). Однако в исследуемой группе женщин с синдромом «пустых» фолликулов промывание фолликулов не проводилось пациенткам старше 35 лет в 2 раза чаще, чем пациенткам моложе 35 лет, 11 (21,2%) – 6 (11,5%) соответственно. Можно сделать вывод, что пациентки старшего репродуктивного возраста нуждаются в промывании фолликулов с целью снижения риска СПФ.

В отношении этиологического фактора СПФ мнения репродуктологов разноречивы: одной группой ученых высказывается предположение о том, что описанный синдром лишь спорадический случай [9,17], другой - что это отражение дисфункционального фолликулогенеза с ранней атрезией ооцитов [16,17]. Нами был проведен анализ функционального состояния репродуктивной системы в исследуемой группе пациенток с синдромом «пустых» фолликулов.

Исследованиями установлено, что определенная роль в формировании синдрома «пустых» фолликулов и случаев его рецидива отводится овариальному возрасту, так как он определяет изменения в процессах нормального фолликулогенеза. Известно, что овариальный возраст связан с изменением функции зернистых клеток и, как следствие, со сниженными концентрациями эстрадиола [3,4,5]. В этой связи, Т.Г. Zreik с соавт. (2000) выявили зависимость встречаемости СПФ от возраста пациенток. Авторами установлено, что 24% случаев возникновения СПФ приходятся на возрастную группу женщин 35-39 лет и 57% - на группу старше 40 лет [17]. В исследуемой нами группе с синдромом «пустых» фолликулов (n=52) пациентки позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) отмечены в 2 раза чаще – 34 (65,4%) случаев, чем пациентки моложе 35 лет – 18 (34,6%) случаев, что подтверждает литературные данные. На основании этого можно предположить, что поздний репродуктивный возраст (35 лет и старше) является фактором риска по реализации СПФ.

Одним из определяющих факторов эффективности ВРТ является овариальный резерв, значимым маркером которого является базальный уровень ФСГ (на 2-3 день менструального цикла). Т.А. Назаренко с соавт. (2004) концентрацию ФСГ выше 10 МЕ/л

определяет как низкий овариальный резерв и прогностически сниженный ответ на стимуляцию (рост менее 5 фолликулов). Уровень ЛГ не является параметром, определяющим овариальный запас и не может быть использован для прогноза вероятности наступления беременности при ВРТ [5]. В исследуемой нами группе пациенток с СПФ средний уровень базального ФСГ составил  $11 \pm 11,4$  МЕ/л, а среднее количество пунктированных фолликулов –  $3,1 \pm 2,3$ , что согласуется с вышесказанным. Напротив, средний уровень базального ЛГ составил  $6,5 \pm 6,6$  МЕ/л, что соответствует нормальной концентрации.

Среди причин бесплодия у женщин исследуемой группы достоверно чаще отмечен трубный фактор – в 36 (69,2%) случаев, чем хроническая ановуляция – 16 (30,8%) ( $z1-2=3,7$ ;  $p1-2<0,001$ ) и мужской фактор – 10 (19,2%) ( $z1-3=4,9$ ;  $p1-3<0,001$ ). Надо отметить, что и в общей популяции трубный фактор преобладает над другими причинами бесплодия. Частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток с СПФ статистически не отличалась, 21 (40,4%) и 31 (59,6%) соответственно.

Таблица 2 Структура гинекологических заболеваний у пациенток с СПФ

Нозология	Частота, %
Эндометриоз	17 (32,7%)
Миома матки	10 (19,2%)
СИЯ	14 (26,9%)
СПКЯ	1 (1,9%)
Гиперпролактинемия	8 (15,4%)
Гиперандрогения	-

Эндометриоз является одной из основных причин в структуре женского бесплодия и диагностируется у фертильных женщин в среднем в 6-7% случаев, а у пациенток с бесплодием в 20-47,8%. Нарушение репродуктивной функции у женщин с эндометриозом связано с анатомическими изменениями органов малого таза (окклюзия маточных труб, спаечная деформация фимбрий, полная изоляция яичников перивариальными адгезиями, прямое повреждение тканей яичников эндометриоидными кистами); нарушениями функции системы гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени, что ведет к снижению овариального резерва, формированию ооцитов со сниженной способностью к оплодотворению; функциональной неполноценностью эндометрия [3,4,9,15]. В нашем исследовании у пациенток с СПФ эндометриоз диагностирован в 17 (32,7%) случаев, что соответствует частоте встречаемости данной патологии у пациенток с бесплодием.

Синдром истощенных яичников (СИЯ) - симптомокомплекс, формирующийся у женщин моложе 40 лет и проявляющийся преждевременным дефицитом фолликулярного аппарата, вторичной аменореей, признаками врожденной гипоестрогении и бесплодием на фоне повышенного уровня гонадотропинов — ФСГ и ЛГ. Сегодня частота СИЯ, по разным данным, составляет от 1 до 3% женской популяции [3,4,5,6]. Частота данной патологии у пациенток отделения ВРТ города Иркутска, получающих лечение по поводу бесплодия, колеблется в пределах 4,8 - 7,1%. Однако у пациенток исследуемой группы с СПФ синдром истощенных яичников отмечен в 14 (26,9%) случаев, что в 4 раза чаще, чем у всех пациенток, страдающих бесплодием. Это дает основание отнести пациенток с СИЯ в группу риска по возникновению синдрома «пустых» фолликулов в процессе контролируемой овариальной стимуляции.

Надо отметить, что повторные случаи СПФ были зарегистрированы у 3-х пациенток исследуемой группы (5,8%), которые были старше 35 лет, с СИЯ и эндометриозом.

Среди всех пациенток с СПФ только в одном случае отмечен синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – 1,9% случаев.

Представленные данные о функциональном состоянии репродуктивной системы пациенток с синдромом «пустых» фолликулов дают основание заключить, что данная когорта женщин имеет дисфункциональный фолликулогенез, подтверждением которого является высокий уровень базального ФСГ (выше 10 МЕ/л), малое количество пунктированных фолликулов (в среднем 3,1), высокая частота СИЯ и эндометриоза.

Некоторые авторы полагают, что синдром «пустых» фолликулов может возникать в циклах ЭКО с супрессией гипофиза антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) и для борьбы с СПФ необходимо использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) как триггер пика эндогенных гонадотропинов [6,11,15]. Однако проведенный нами анализ схем стимуляции овуляции в исследуемой группе пациенток показал, супрессия гипофиза антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ проводилась в одинаковых количествах случаев – в 25 (48,1%) каждая. В 2 (3,8%) случаях трансвагинальная пункция фолликулов осуществлялась в естественном менструальном цикле. Надо отметить, что достоверно чаще стимуляция проводилась ЛГ-содержащими препаратами (человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ) или рекомбинантный ЛГ) – 34 (65,4%), чем рекомбинантным ФСГ – 16 (30,8%) ( $z1-2=3,3$ ;  $p1-2<0,001$ ). Последний факт еще раз подтверждает «бедный» овариальный ответ в процессе стимуляции у пациенток с СПФ, что требовало дополнительного назначения ЛГ-содержащих гонадотропинов. Средняя стартовая доза гонадотропина в процессе стимуляции овуляции составила  $204,7 \pm 65,34$  МЕ, средняя курсовая –  $2453 \pm 1277,6$  МЕ, что является стандартными дозами в циклах ЭКО. По мнению ряда авторов у пациенток со сниженным овариальным резервом, «бедным» ответом или СПФ в предыдущих попытках, независимо от использования агонистов или антагонистов ГнРГ, препараты гонадотропинов считается оправданным применять в повышенных дозах (300-600 МЕ/сут) [3].

G. Ndukwe, S. Thorton с соавт. (1997), F. Zegers-Hochschild с соавт. (1995) пришли к выводу, что синдром «пустых» фолликулов связан не с овуляторной дисфункцией, а с неадекватным ответом преовуляторных фолликулов на инъекцию хорионического гонадотропина (отсутствие экспозиции биологически активного ХГЧ или с недостаточной рецепторной реакцией на ХГЧ). Этот феномен объясняется быстрым выведением лекарства из организма после внутривенной инъекции [14]. A.H. Hassan с соавт. (1998) несколько иначе интерпретируют причину возникновения СПФ при недостатке биологически активного ХГЧ. Они считают, что при данном «варианте» СПФ клеточно-кумуляционному комплексу требуется больше времени, чтобы отделиться от стенки фолликула, или для этого нужна большая доза ХГЧ [12]. Однако и это утверждение было опровергнуто в исследованиях A. Awoniyi с соавт. (2012), выявивших нормальную концентрацию и биоактивность  $\beta$ -ХГЧ в крови пациенток с СПФ в циклах ЭКО [8]. Некоторыми авторами СПФ интерпретируется только как синдром, связанный с приемом некоторых коммерческих партий ХГЧ [16].

В исследуемой нами группе пациенток с СПФ в качестве триггера овуляции применение препарата ХГЧ – «овитреля» в стандартной дозе 6500 МЕ отмечалось в 43 (82,7%) случаев, а «прегнила» в дозе 10000 МЕ – в 9 (17,3%), отличия статистически значимые ( $z1-2=6,5$ ;  $p1-2<0,001$ ).

G. Ndukwe, S. Thorton с соавт. (1997) разработали метод терапии данного синдрома. Для диагностики синдрома «пустых» фолликулов рекомендуется определять уровень  $\beta$ -ХГ через 36 ч после инъекции ХГЧ. Подтверждением диагноза является уровень  $\beta$ -ХГ ниже 10 мМЕ/мл (в норме  $>110$  мМЕ/мл). В исследовании, проведенном авторами у 3 пациенток в программе ЭКО после неудачной аспирации ооцитов из одного яичника был заподозрен синдром «пустых» фолликулов. В связи с этим аспирацию ооцитов из другого яичника не проводили, а после подтверждения диагноза путем оценки уровня  $\beta$ -ХГ ввели вторую дозу ХГЧ из

другой партии. Уровень  $\beta$ -ХГ через 36 ч после второй инъекции ХГЧ оказался в пределах нормы, а при аспирации были получены зрелые ооциты [14].

Следует отметить, что в исследуемой группе женщин с СПФ в 26 (50%) случаях проводилась первая попытка ЭКО, что в 2 раза чаще, чем вторая – 14 (26,9%) и третья попытки – 12 (23,1%) случаев. Полученные результаты можно объяснить тем, что каждая последующая попытка стимуляции овуляции проводится на основе коррекции неудачной предыдущей, то есть изменяется протокол и дозы гонадотропинов, возможно, меняются технические условия трансвагинальной пункции.

Ряд ученых связывают возникновение синдрома «пустых» фолликулов с особенностями состава фолликулярной жидкости. Зависимость условий роста и созревания ооцитов от биохимического состава фолликулярной жидкости подтверждается нарушением при СПФ ее гормонального профиля (снижение концентраций прогестерона, лютеинизирующего гормона, нарушение соотношения эстрадиола и прогестерона, увеличение андростендиола) [10,14].

Анализ данных литературы и собственных исследований позволяет выделить факторы риска для возникновения синдрома «пустых» фолликулов:

1. Поздний репродуктивный возраст (35 лет и старше),
2. Первая попытка ЭКО,
3. Хроническая ановуляция, обусловленная синдромом истощенных яичников (базальный уровень ФСГ более 10 МЕ/л, рост менее 5 фолликулов)
4. Эндометриоз.

Возможные пути к преодолению СПФ:

1. Использование повышенных доз гонадотропинов (300-600 МЕ/л),
2. Промывание фолликулов буферным раствором пациенткам старше 35 лет,
3. Введение второй дозы ХГЧ из другой партии при уровне  $\beta$ -ХГ в крови через 36 ч после первой инъекции ХГЧ ниже 10 мМЕ/мл.

Однако, несмотря на некоторые успехи в расшифровке причинных механизмов синдрома «пустых» фолликулов и выработки тактики к его преодолению, он все еще недостаточно изучен. Все применяемые в настоящее время прогностические факторы имеют лишь относительную ценность и весьма далеки от 100% точности. Труднообъяснимыми остаются рецидивы данного синдрома у молодых пациенток с высоким овариальным резервом и нормальным исходным гормональным статусом. В связи с этим эти пациентки требуют иных подходов в лечении СПФ [13]. Продолжение исследований в данном направлении остается актуальным. Успех будет способствовать дальнейшему повышению эффективности программ ЭКО.

М. Aktas с соавт. (2005) заключили, что правильно проведенная стимуляция суперовуляции, точные сроки триггера (запуска) окончательного созревания яйцеклетки, высокая квалификация врача-оператора, обучение пациентов и полное их взаимодействие (взаимопонимание) в процессе программы ЭКО имеют важное значение для успешного получения адекватного количества яйцеклеток [7].

#### Литература

1. Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. – 2002. – № 3. – С. 6-15.
2. Клепикова А.А., Сагамонова К.Ю., Палиева Н.В., Тянь Ю.А., Каргина О.С., Азарова Т.Е. Критерии фертильности пациенток с синдромом «пустых» фолликулов в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Российский вестник акушера гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 25-28.
3. Краснопольская К.В., Калугина А.С. Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО: Обзор литературы // Проблемы репродукции. – 2004. – № 1. – С. 51-58.
4. Милотина М.А. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 26-28.
5. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции. Оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Проблемы репродукции. – 2004. – № 1. – С. 36-42.
6. Палиева Н.В. Тактика ведения больных с синдромом "пустых" фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 28-35.
7. Aktas M., Beckers N.G., van Inzen W.G., Verhoeff A., de Jong D. Oocytes in the empty follicle: a controversial syndrome // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, № 6. – P. 1643-1648.
8. Awoniyi A., Govindbhai J., Zierke S., et al. Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal bioavailability of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin on the day of oocyte recovery? // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 1281-1284.
9. Beck-Fruchter R., Weiss A., Lavee M., et al. Empty follicle syndrome: successful treatment in recurrent case and review of the literature // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 10. – P. 1093-1095.
10. Coulam C. B., Bustillo M., Schulman J.D. Empty follicle syndrome // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 46. – P. 1153-1155.
11. Ferraretti A.P., Gianoroli L., Balicchia B., et al. GnRH antagonists in poor responders undergoing ART // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16: Abstract Book 1. – P. 148-149.
12. Hassan A.H., Saleh H.A., Khalil O., et al. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome // Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 69, № 1. – P. 138-139.
13. Howe R. S. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence // Journal of Ultrasound Medicine. – 1993. – № 14. – P. 293.
14. Ndukwe G., Thorton S., et al. Новый способ лечения синдрома «пустого» фолликула в программе ЭКО // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 21.
15. Stevenson T.L., Lashen H. Empty follicle syndrome: the reality of a controversial syndrome, a systematic review // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 3. – P. 691-698.
16. Zegers-Hochschild F., Fernandez E., Mackenna A., et al. The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 10. – P. 2262-2265.
17. Zreik T.G., Garcia-Velasco J.A., Vergara T.M., et al. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 5, № 15. – P. 999-1002.