

УДК 618.177-089.881.11-06-079-084-092

¹НОСЕНКО О.М., ²АЙЗЯТУЛОВА Е.М., ²АЙЗЯТУЛОВА Д.Р.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса; Донецький національний університет ім. М. Горького, кафедра акушерства та гінекології, м. Лиман

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ У ЖІНОК З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є одним з найбільш загрозливих ускладнень допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Метою проведеного дослідження стало визначення граничних значень клініко-лабораторних параметрів у пацієнток програм ДРТ, які потенційно можуть впливати на виникнення СГЯ, та оцінка їх прогностичної значущості.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 240 жінок з ризиком розвитку СГЯ, які поділено на групи залежно від наявності СГЯ помірного та важкого ступеню та без СГЯ – 63 і 177 осіб відповідно. Вивчали число передовуляторних фолікулів; вміст естрадіолу (E_2), судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові та фолікулярній рідині та кількість забраних ооцитів в день трансвагінальної пункції фолікулів.

Результати дослідження. Граничним значенням щодо розвитку СГЯ стало число передовуляторних фолікулів ≥ 30 і число забраних ооцитів ≥ 19 на два яєчника (чутливість відповідно - 87,3 і 46,0%, специфічність - 91,0 і 91,0%, діагностична точність – 79,2 і 95%). Граничне значення вмісту E_2 у сироватці крові склало $\geq 4\ 800$ пг/мл і у фолікулярній рідині $\geq 725\ 000$ пг/мл (чутливість – 74,6 і 98,4%, специфічність 96,6 і 97,7%, діагностична точність 90,8 і 97,9%). Граничним значенням VEGF у сироватці крові став рівень ≥ 30 пг/мл; у фолікулярній рідині ≥ 500 пг/мл (чутливість 76,2 і 98,4%, специфічність 98,3 і 97,7%, діагностична точність 92,5 і 94,6%). Граничне значення IL-6 у сироватці крові визначили як ≥ 4 пг/мл, а у фолікулярній рідині – 8,5 пг/мл і вище (чутливість – 65,1 і 65,1%, специфічність 98,9 і 98,9%, діагностична точність 90,0 і 96,3%). Відзначено позитивну кореляційну залежність між вмістом у сироватці крові та у фолікулярній рідині E_2 ($r_s = 0,83$ (95% CI 0,79–0,86, $P < 0,001$); VEGF ($r_s = 0,79$ (95% CI 0,74–0,83, $P < 0,001$); IL-6 ($r_s = 0,86$ (95% CI 0,82–0,89, $P < 0,001$)).

Висновки. Для проведення вторинних методів профілактики СГЯ і скасування перенесення ембріонів в свіжому циклі з наступною кріоконсервацією слід застосовувати доступні в даній лабораторії клініко-лабораторні предиктори розвитку СГЯ, такі як кількість передовуляторних фолікулів і, забраних ооцитів, сироватковий або фолікулярний вміст E_2 , VEGF і IL-6 в день трансвагінальної пункції фолікулів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, синдром гіперстимуляції яєчників, овоцит, естрадіол, судинно-ендотеліальний фактор росту, інтерлейкін-6.

Безпліддя є найважливішою медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але й у всьому світі [1-4]. Ефективним методом лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). На сьогодні у світі завдяки ним народилося понад 5 мільйонів дітей, зокрема, в Україні – понад 40 тисяч [5-7]. Водночас широке впровадження ДРТ у клінічну практику не лише допомагає вирішити проблеми безпліддя, але й може супроводжуватися ускладненнями, одним з найбільш тяжких серед яких є синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [8-10].

МЕТОЮ проведеного дослідження стало визначення граничних значень клініко-лабораторних параметрів у пацієнок програм ДРТ, які потенційно можуть впливати на виникнення СГЯ, та оцінка їх прогностичної значущості.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

240 жінок з ризиком розвитку СГЯ поділено на групи залежно від наявності СГЯ (помірний та тяжкий ступені) та без СГЯ помірного та тяжкого ступеня – 63 і 177 осіб відповідно. СГЯ розвився у 21 жінки групи в протоколі ДРТ з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів (антГнРГ) і у 42 – з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів (аГнРГ), відповідно у 99 і 78 жінок такого стану не було. Ці пацієнтки не різнилися за клініко-анамнестичними даними, тому для подальшого порівняння сформовано єдину групу з СГЯ помірного та тяжкого ступеня із 63 жінок і порівняли їх параметри з даними жінок без ознак СГЯ помірного та тяжкого ступеня.

Ехографічне дослідження проводилося з використанням ультразвукової діагностичної системи SSA-790A (APLIO-XG) (Toshiba, Японія).

Вивчали вміст естрадіолу (E_2), судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові та фолікулярній рідині в день трансвагінальної пункції фолікулів. Фолікулярну рідину отримували з доміантних фолікулів, центрифугували впродовж 5 хв. і відділяли від клітин крові. Рівень E_2 визначали на автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) із застосуванням електрохемілюмінесцентного методу і реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія). Концентрацію VEGF досліджували

імуноферментним методом реактивами фірми «BIO Tech Lab-S» (США) і IL-6 – фірми «Вектор-Бест» (Росія) на імуноферментному рідері ImmunoChem-2100 (Hight Tehnology, США).

Статистичну обробку та аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Під час проведеного дослідження методом бінарної логістичної регресії були визначені граничні значення незалежних змінних щодо ймовірності настання СГЯ. Визначали чутливість прогностичного тесту (вірно позитивний результат), тобто доля вірно позитивних прогнозів СГЯ від кількості пацієнок з СГЯ, і специфічність тесту (вірно негативний результат), тобто здатність тесту вірно ідентифікувати жінок, у яких СГЯ не виник із кількості осіб без СГЯ. Також наводили діагностичну ефективність – вірно позитивні та вірно негативні результати, поділені на загальну кількість жінок. Надавали ROC-криві, що є переважним показником точності, площа під ними вказує на точність тесту. Значення, яке діагностували з нульовим ступенем прогнозу, на рисунках зображували діагональною пунктирною лінією. Отже, як чим більше була вигнута ROC-крива, тобто площа під нею, то більш точнішим було прогнозування тесту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

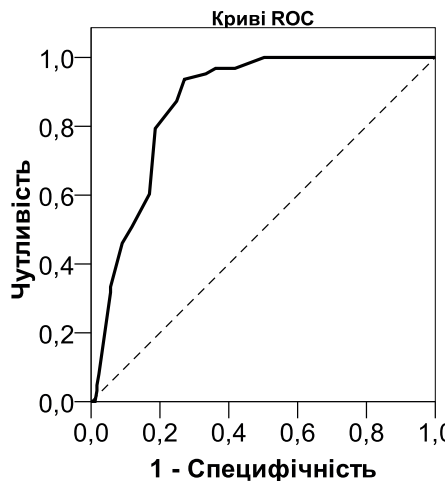
Під час проведеного дослідження визначено, що граничним значенням щодо розвитку СГЯ стало число передовуляторних фолікулів 30 і більше на два яєчника. Далі обчислено характеристики діагностичного тесту. Отже із загальної кількості жінок з СГЯ, що дорівнює 63, тестом були визнані такими 29, тобто чутливість даного тесту склала 46,0 %. Решта 34 були помилково негативними вони були визнані тестом без СГЯ, хоча були з наявністю СГЯ. Із загального числа без СГЯ, рівного 177, тестом були визнані такими 161, тобто специфічність складала 91,0 %, а 16 визнані з СГЯ, хоча вони були без синдрому – помилково позитивні. Загалом, вірно розпізнано 190 випадків із 240, що складало 79,2 %.

За оцінкою кількості ооцитів визначено, що граничним значенням щодо розвитку СГЯ є число ооцитів 19 і більше. Чутливість 87,3 % вказувала, що із 63 осіб з верифікованим діагнозом тест розпізнав 55, інші 8 (12,7 %) були помилково негативними. Специфічність 91,0 % означала, що із 177 жінок, у яких не

розвився СГЯ, результат тесту був дійсно негативним для 161, а інші 16 (9,0 %) були помилково позитивними. Діагностична точність склала 95,0 % (228 вірних прогнозів із 240).

Високу діагностичну ефективність таких предикторів, як число передовуляторних фолікулів і число ооцитів, відображають й ROC-криві, їх площі відповідно склали 0,87 (95% СІ 0,82–0,91) і 0,97 (0,95–0,99) (рис. 1).

Число передовуляторних фолікулів



Число ооцитів

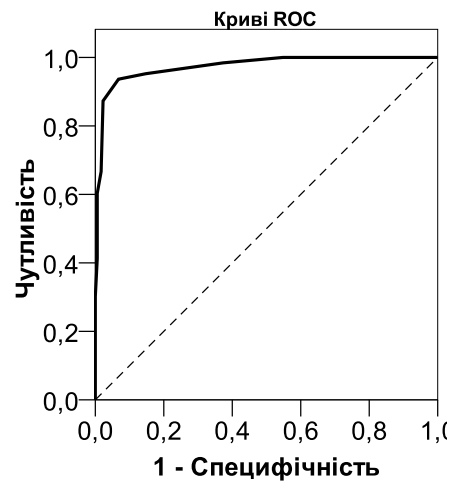


Рис. 1. ROC-криві числа передовуляторних фолікулів і числа ооцитів як предикторів розвитку СГЯ.

У ході подальшого дослідження визначалися граничні значення щодо біохімічних показників, які досліджували в день трансвагінальної пункції фолікулів яєчників. Так, граничним значенням щодо розвитку СГЯ став вміст E_2 у сироватці крові 4 800 пг/мл і вище. Серед 63 жінок, у яких фактично розвився СГЯ, 47 були розцінені як з розвитком СГЯ, а 16 невірно віднесені до групи без СГЯ. Із 177 осіб фактично без СГЯ 171 були вірно віднесені до групи без СГЯ, проте 6 не вірно розцінені як з СГЯ. Отже чутливість тесту склала 74,6 %, специфічність – 96,6 %. Разом із 240 пацієток вірними результати були у 218, що склало 90,8 %. Граничними значеннями щодо розвитку СГЯ був вміст E_2 у фолікулярній рідині 725 000 пг/мл і вище. Такі показники мали 62 із 63 жінок, тобто чутливість тесту склала 98,4 %, а помилково негативний включав лише один випадок. Концентрацію E_2 у фолікулярній рідині менше 725 000 пг/мл зареєстровано у 173 жінок серед тих, у кого СГЯ не розвинувся, отже специфічність склала 97,7 %. Доля вірних результатів дорівнювала 97,9 % (235 із 240).

Наступним проаналізованим показником був VEGF у сироватці крові, граничні значення якого щодо розвитку СГЯ склали 30 пг/мл і вище. СГЯ серед жінок з дійсним синдромом

був вірно розпізнаним у 48 пацієток проте 15 були визнані як без розвитку СГЯ. Серед жінок без розвитку СГЯ тестом були визнані такими 174, а 3 як з розвитком СГЯ. Отже чутливість і специфічність даного предиктору складала 76,2 і 98,3 % відповідно. Із 240 жінок вірний результат зареєстровано у 222, тобто діагностична ефективність тесту склала 92,5 %. Вивчення VEGF у фолікулярній рідині виявило граничне значення щодо розвитку СГЯ 500 пг/мл і вище. Отже такі значення мали 55 жінок, яких розвився СГЯ, і 5 – без синдрому. Вміст VEGF у фолікулярній рідині нижче за 500 пг/мл мали 172 пацієтки без СГЯ та 8, у яких синдром виник. Таким чином, чутливість даного предиктору склала 87,3 %, специфічність – 97,2 %. Взагалі вірно були розпізнані 227 випадків із 240, що складало 94,6 %.

Подальшим аналізом визначено, що пацієтки з вмістом ІЛ-6 у сироватці крові 4 пг/мл і вище відносяться до категорії з СГЯ. Серед осіб з фактичним СГЯ 41 була вірно розцінена як з СГЯ, а 2 не вірно віднесені до групи без СГЯ. Із осіб фактично без СГЯ 175 були вірно віднесені до групи без синдрому проте 22 не вірно розцінені з розвитком СГЯ. Так, чутливість тесту склала 65,1 %, специфічність – 98,9 %. Вірно розпізнано 216 випадків із 240, що складало 90,0 %. Останньою проаналізова-

ною змінною був ІЛ-6 у фолікулярній рідині, порогові значення якого щодо розвитку СГЯ дорівнювали 8,5 пг/мл і вище. Такі значення мали 57 жінок з дійсним СГЯ і 3 без синдрому. Вміст фолікулярного ІЛ-6 нижче за 8,5 пг/мл, що розцінюється як значення, нехарактерні для СГЯ, зареєстровано у 174 без СГЯ

й у 6 – з СГЯ. Отже чутливість тесту склала 65,1 %, специфічність – 98,9 %. Діагностична ефективність тесту склала 96,3 % ; (231 випадок із 240).

Побудовані ROC-криві вказували на високу діагностичну ефективність вивчених предикторів (рис. 2).

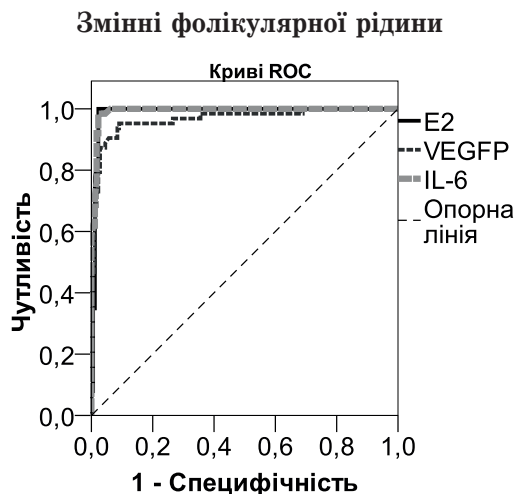
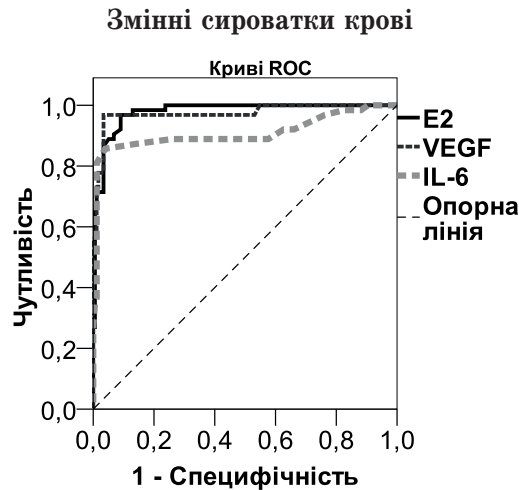


Рис. 2. ROC-криві рівня E_2 , VEGF та ІЛ-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у пацієнток з ризиком розвитку СГЯ.

Так площа під ROC-кривою задля вмісту E_2 у сироватці крові склала 0,98 (95% СІ 0,96–0,99), E_2 у фолікулярній рідині – 0,99 (95% СІ 0,97–1,00), VEGF у сироватці крові – 0,97 (95% СІ 0,95–1,00), VEGF у фолікулярній рідині – 0,97 (95% СІ 0,94–0,99), ІЛ-6 у сироватці крові – 0,91 (95% СІ 0,85–0,97), VEGF у фолікулярній рідині – 0,99 (95% СІ 0,98–1,00), тобто усі показники наближалися до 1, навіть 95% СІ.

Слід відмітити, що у жінок з ризиком виникнення СГЯ у разі ДРТ з антГнРГ, вміст означених показників був статистично зна-

чуще нижчим, ніж при використанні довгого протоколу із аГнРГ ($P < 0,001$) (рис. 3).

Відзначено позитивну кореляційну залежність між вмістом у сироватці крові та у фолікулярній рідині E_2 ($r_s = 0,83$ (95% СІ 0,79–0,86, $P < 0,001$); VEGF ($r_s = 0,79$ (95% СІ 0,74–0,83, $P < 0,001$); ІЛ-6 ($r_s = 0,86$ (95% СІ 0,82–0,89, $P < 0,001$), що, за нашою думкою, дає змогу відмовитися у разі недоступності на практиці визначення усіх лабораторних значень, і використовувати тільки ті показники, які доступні у конкретній лабораторії, – сироваткові або фолікулярної рідини (рис. 4).

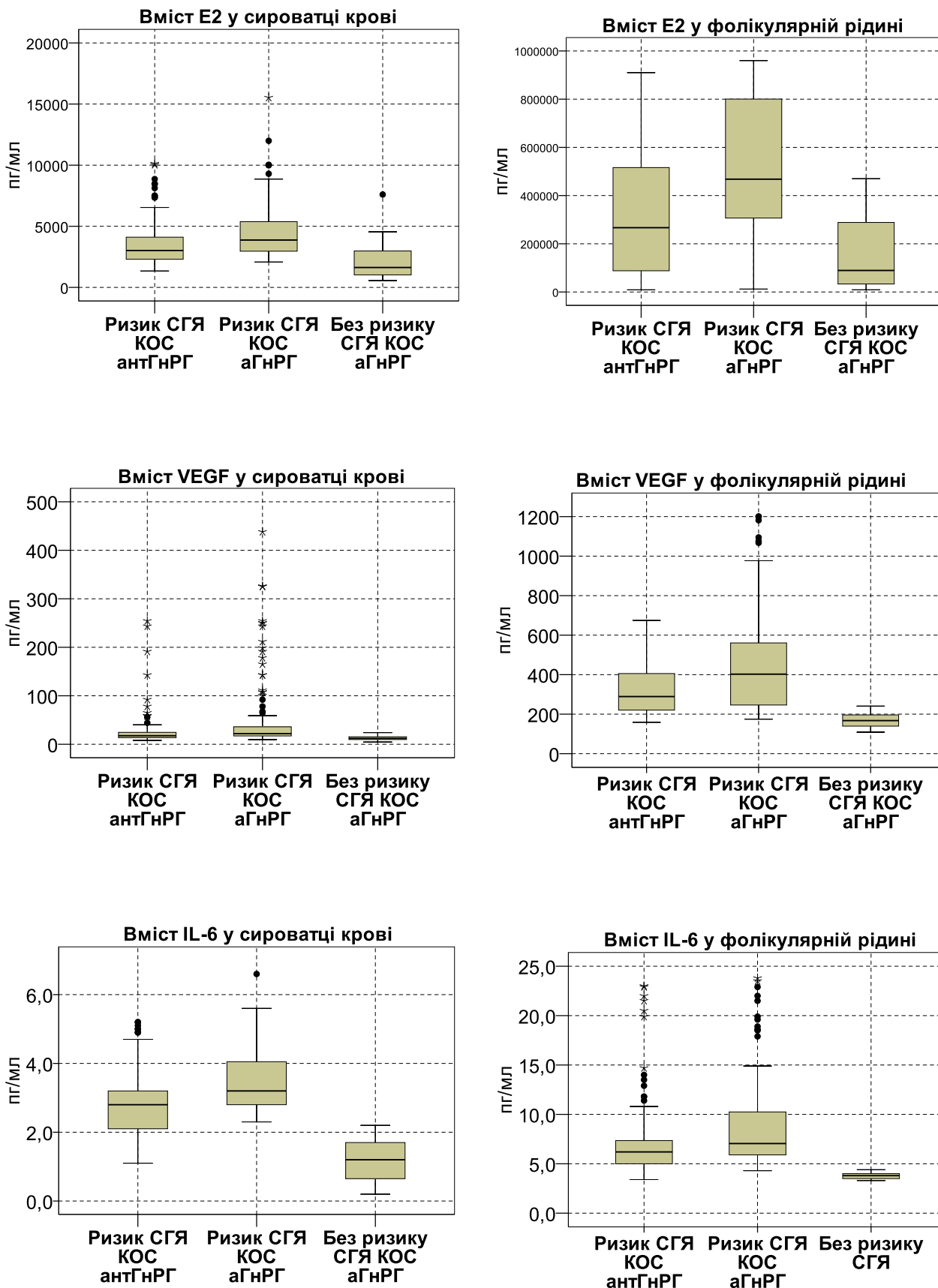


Рис. 3. Вміст E₂, VEGF і IL-6 у сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок залежно від схем контрольованої оваріальної стимуляції в програмах ДРТ та ризику розвитку СГЯ.

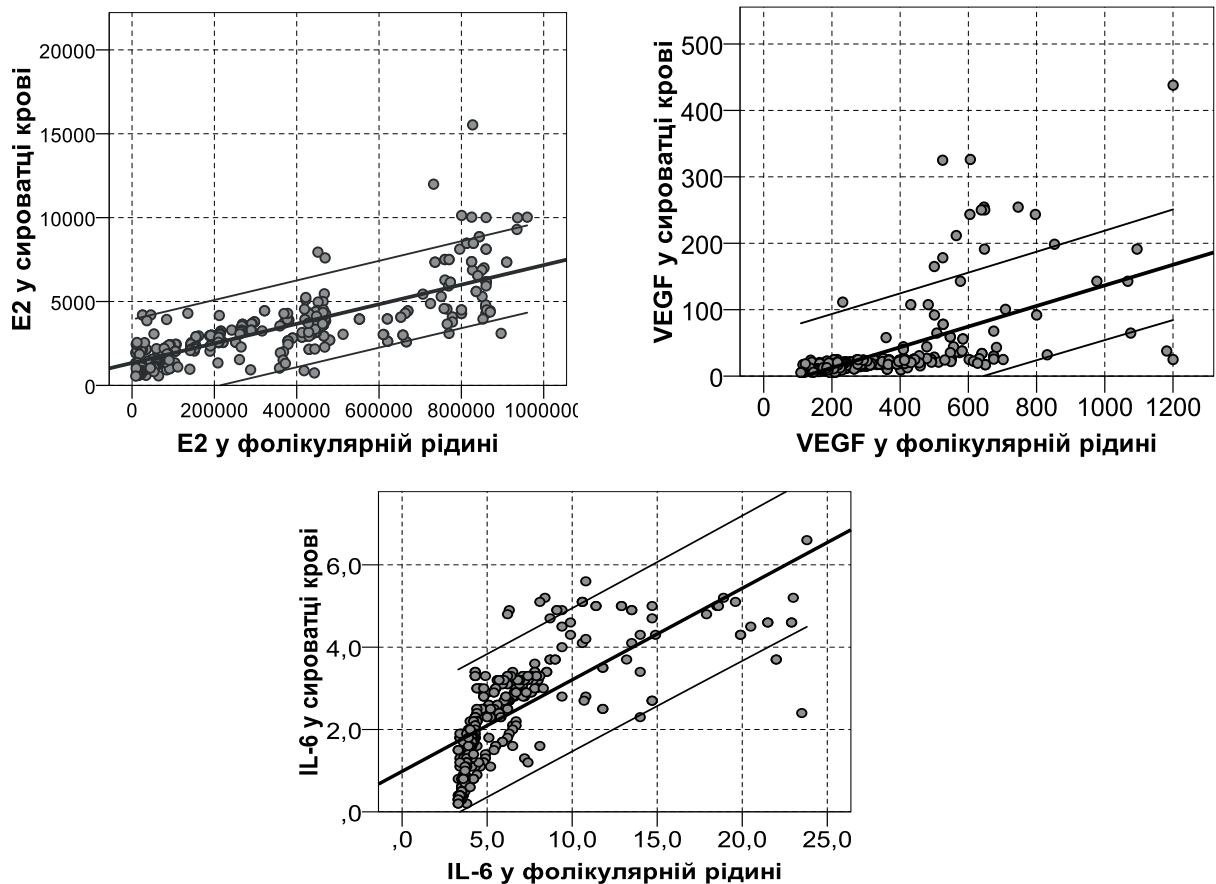


Рис. 4. Кореляційні зв'язки між біохімічними змінними у сироватці крові та фолікулярній рідині.

ВИСНОВКИ

Для проведення вторинних методів профілактики СГЯ і скасування перенесення ембріонів в свіжому циклі з наступною кріоконсервацією слід застосовувати доступні в даній лабораторії клініко-лабораторні предиктори розвитку СГЯ, такі як кількість передовуляторних фолікулів і, забраних ооцитів, сироватковий або фолікулярний вміст E_2 , VEGF і IL-6 в день трансвагінальної пункції фолікулів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В. В. Оцінка фетоплацентарного комплексу у жінок-носіїв цитомегаловірусної інфекції та інфекції генітального герпесу після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Текст] / В. В. Камінський, І. М. Шипко // Ліки України. – 2013. – № 1 (14). – С. 28–33.
2. Профілактика тромботичних ускладнень у гінекології з допомогою комплексного використання прямих антикоагулянтів і препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії [Текст] / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович, Л. П. Кропивницька, І. Г. Киричинська // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 2. – С. 49–52.
3. Безпліддя : Навчальний посібник / А. Ю. Щербак, В. Ю. Щербак, О. О. Новикова, Д. М. Шаповал. – Харків : В. В. Петров. – 2016. – 95 с.
4. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol [Electronic resource] / G. Griesinger, P. J. Verweij, D. Gates [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, No. 3. – e0149615.
5. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху / О. М. Юзько // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: ЮСТОН, 2016. – Вип. 2 (38). – С. 393–396.
6. Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic [Text] / D. L. Wright, N. C. Afeiche, S. Ehrlich [et al.] // Reprod Toxicol. – 2015. – Vol. 51. – P. 125–132.
7. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя [Текст] : [навч. посібник] / В. В. Камінський, О. М. Юзько, Ф. В. Дахно [та ін.]; за ред. проф. Ф. В. Дахна, проф. О. М. Юзька. – К. : [В. в.], 2011. – 339 с.
8. Щербина М. О. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М. О. Щербина, М. І. Антонян // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 258–260.

9. Zhang J. Resurgence of Minimal Stimulation In Vitro Fertilization with A Protocol Consisting of Gonadotropin Releasing Hormone-Agonist Trigger and Vitrified-Thawed Embryo Transfer [Text] / J. Zhang // Int. J. Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 10, No. 2. – P. 148–153.
10. Грищенко Н. Г. Поддержка лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: теория и практика [Текст] / Н. Г. Грищенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 2 (38). – С. 1–3.

Резюме

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ЖЕНЩИН С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НОСЕНКО Е.Н., АЙЗЯТУЛОВА Э.М., АЙЗЯТУЛОВА Д.Р.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является одним из наиболее угрожающих осложнений вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Целью исследования стало определение граничных значений клинико-лабораторных параметров у пациенток программ ВРТ, которые могут влиять на возникновение СГЯ, и оценка их прогностической значимости.

Материал и методы. Обследовано 240 женщин с риском развития СГЯ, которые разделены на группы в зависимости от наличия СГЯ умеренной и тяжелой степени и без СГЯ - 63 и 177 человек соответственно. Изучали число преовуляторных фолликулов; содержание эстрадиола (E_2), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и количество забранных ооцитов в день трансвагинальной пункции фолликулов.

Результаты. Граничным значением по развитию СГЯ стало число преовуляторных фолликулов ≥ 30 и число забранных ооцитов ≥ 19 на два яичника (чувствительность соответственно - 87,3 и 46,0%, специфичность - 91,0 и 91,0%, диагностическая точность - 79,2 и 95%). Граничное значение содержания E_2 в сыворотке крови составило ≥ 4800 пг/мл и в фолликулярной жидкости ≥ 725 000 пг

/ мл (чувствительность - 74,6 и 98,4%, специфичность 96,6 и 97,7%, диагностическая точность - 90,8 и 97,9%). Граничным значением VEGF в сыворотке крови стал уровень ≥ 30 пг/мл и в фолликулярной жидкости ≥ 500 пг/мл (чувствительность - 76,2 и 98,4%, специфичность - 98,3 и 97,7%, диагностическая точность - 92,5 и 94,6%). Граничные значения IL-6 в сыворотке крови определили как ≥ 4 пг/мл, а в фолликулярной жидкости - $\geq 8,5$ пг/мл (чувствительность - 65,1 и 65,1%, специфичность - 98,9 и 98,9%, диагностическая точность - 90,0 и 96,3%). Отмечена положительная корреляционная зависимость между содержанием в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости E_2 ($rs = 0,83$ (95% CI 0,79-0,86, $p < 0,001$)) VEGF ($rs = 0,79$ (95% CI 0,74-0,83, $p < 0,001$)); IL-6 ($rs = 0,86$ (95% CI 0,82-0,89, $p < 0,001$)).

Выводы. Для проведения вторичных методов профилактики СГЯ и отмены переноса эмбрионов в свежем цикле с последующей криоконсервации следует применять доступные в данной лаборатории клинико-лабораторные предикторы развития СГЯ, такие как количество преовуляторной фолликулов и забранных ооцитов, сывороточное или фолликулярное содержание E_2 , VEGF и IL-6 в день трансвагинальной пункции фолликулов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, синдром гиперстимуляции яичников, ооцит, эстрадиол, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, интерлейкин-6.

SUMMARY

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL-LABORATORY PARAMETERS IN WOMEN WITH THE RISK OF DEVELOPMENT OF THE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN PROGRAM OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Nosenko O.M., Aizyatulova E.M.,
Aizyatulova D.R.

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is one of the most menacing complications of assisted reproductive technologies (ART).

The goal of the study was to determine the boundary values of clinico-laboratory parameters in patients with ART programs, which can

influence the occurrence of OHSS, and assess their prognostic significance.

Material and methods. A total of 240 women with a risk of developing OHSS have been examined, which are divided into groups, depending on the presence of moderate and severe OHSS and without OHSS, 63 and 177 ones, respectively. The number of pre-follicular follicles, the content of estradiol (E_2), vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) in serum and follicular fluid and the number of oocytes collected per day of transvaginal follicle puncture were studied;

Results. The boundary number of pre-follicular follicles was ≥ 30 and number of collected oocytes ≥ 19 on two ovaries (sensitivity - 87.3 and 46.0%, specificity - 91.0 and 91.0%, diagnostic accuracy - 79.2 and 95%). The boundary value of the E_2 content in serum was ≥ 4800 pg / ml and in the follicular fluid ≥ 725 000 pg / ml (sensitivity - 74.6% and 98.4%, specificity - 96.6% and 97.7%, diagnostic accuracy - 90.8 and 97.9%). The boundary value of VEGF in the blood serum level was ≥ 30 pg / mL and in follicular fluid ≥ 500 pg / ml (sensitivity - 76.2

and 98.4%, specificity - 98.3 and 97.7%, the diagnostic accuracy - 92.5 and 94.6%). The boundary value of serum IL-6 was defined as ≥ 4 pg / ml, and in the follicular fluid - ≥ 8.5 pg / ml (sensitivity - 65.1 and 65.1%, specificity - 98.9 and 98.9%, diagnostic accuracy - 90.0 and 96.3%). A positive correlation between the content of blood serum and follicular fluid E_2 ($r=0,83$ (95% CI 0,79-0,86, $p < 0,001$)) VEGF ($r = 0,79$ (95% CI 0,74 -0,83, $p < 0,001$)), IL-6 ($r = 0,86$ (95% CI 0,82-0,89, $p < 0,001$)).

Conclusions. For carrying out secondary prevention methods OHSS and canceled embryo transfer in a fresh cycle with subsequent cryoconservation be applied available in the laboratory of clinical and laboratory predictors of ovarian hyperstimulation syndrome, such as the number of pre-ovulatory follicles and retrieved oocytes, serum or follicular content E_2 , VEGF and IL-6 in the day of transvaginal puncture of follicles.

Key words: assisted reproductive technologies, ovarian hyperstimulation syndrome, oocyte, estradiol, vascular endothelial growth factor, interleukin-6.