

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ (УКРАИНА)  
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (РОССИЯ)  
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ  
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И  
ГИНЕКОЛОГИИ»**

**г.ХАРЬКОВ  
4 октября 2013 г.**

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ (УКРАИНА)  
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (РОССИЯ)  
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ**



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ  
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И  
ГИНЕКОЛОГИИ»**



**г.ХАРЬКОВ  
4 октября 2013 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

*О. Б. Алтухова*

Популяционно-генетический анализ молекулярно-генетических маркеров хемокинов среди больных с пролиферативными процессами матки.....6

*О. Н. Аралов, И.Ю. Плахотная*

Изменение содержания в крови нейроспецифического белка при различных сроках беременности.....12

*Д. О. Арман*

Генітальний кандидоз: огляд протигрибкових лікарських засобів.....17

*Д. О. Арман*

Клінічна оцінка порушень якості життя вагітних, хворих на цукровий діабет, поєднаний з кандидозом жіночих статевих органів...../.....28

*И. С. Бородай, И. Н. Щербина*

Современные принципы диагностики и лечения привычного невынашивания беременности...../.....31

*Гайворонская, О. П. Танько, О. А. Лященко, В. Ю. Парашук*

Пути нормализации эндокринно-метаболических нарушений при гиперпролактинемических состояниях.....36

*Д. А. Говсеев*

Оптимизация лечения женщин с эктопией шейки матки.....40

*О. Г. Градиль*

Состояние овариального резерва женщин с бесплодием.....46

*Н. Г. Грищенко*

Использование лютеинизирующего гормона при контролируемой стимуляции яичников у женщин, страдающих генитальным эндометриозом.....53

10.Veleva Z. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles [text] / Z. Veleva [et al.] // FertilSteril. - 2005. - Vol.83. - P.1384-1390.

УДК: 618.177-02:618.145-007.415]-089.888.11-035

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

**Н.Г.Грищенко, г.Харьков**

### **РЕЗЮМЕ.**

**Введение лютеинового гормона в позднюю фолликулиновую фазу в схеме контролируемой стимуляции яичников улучшает количественные и качественные показатели эмбриологического этапа экстракорпорального оплодотворения, в частности – качество ооцитов и способности их к оплодотворению, качество эмбрионов, что приводит в дальнейшем к увеличению частоты наступления беременности при лечении эндометриоз – ассоциированного бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.**

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии

Генитальный эндометриоз является одной из многочисленных причин женского бесплодия. Особое внимание уделяется негативному влиянию на фертильность при эндометриозе нарушениям фолликулогенеза и, как следствие, снижению качества ооцитов, а следовательно снижению оплодотворяемости ооцитов и ухудшению качества эмбрионов. Имеются данные о нарушении у этой группы пациентов функции системы гипоталамус - гипофиз яичники [1]. При этом отмечаются изменения ритма и уровня секреции гонадотропинов и стероидных гормонов. При III - IV стадиях эндометриоза выявляется высокая концентрация гонадотропных гормонов и сниженная стероидогенная активность яичников [2]. Обнаруженные изменения, вероятно, отражают нарушения функционального состояния системы гипоталамус - гипофиз, с одной стороны, и снижении резервных возможностей яичников (как в

отношении ответа на гонадотропную стимуляцию, так и в отношении формирования полноценного желтого тела) с другой, что диктует необходимость особенно тщательной схемы подбора схемы контролируемой стимуляции яичников (КСЯ). Согласно результатам ряда исследований для всех групп пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриозом, более эффективной считается схема с предварительной десенсилизацией репродуктивной системы препаратами агонистов гонадотропин релизинг гормона (а-ГнРГ) [1]. Также в литературе продолжаются дискуссии относительно целесообразности предварительного лечения эндометриоза при бесплодии в качестве подготовки к репродуктивным технологиям. Существует мнение, что сам эндометриоз, в т.ч., эндометриомы яичников, не ухудшают результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). С другой стороны, известно, что эндометриоз сам по себе является зачастую единственной причиной нарушения репродуктивной функции при сохраненной овуляторной функции яичников и проходимых маточных трубах.

Целью исследования была оценка восстановления фертильности у женщин с генитальным эндометриозом при лечении методом ЭКО в зависимости от схемы КСЯ с использованием различных гонадотропинов.

### **Материалы и методы исследования**

Было проведено 110 циклов КСЯ с предварительной десенсилизацией гипофиза препаратами а-ГнРГ («длинный» лютеиновый протокол). У пациенток всех групп стимуляция суперовуляции проводилась рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) с 4-го дня менструального цикла. В 1 группу вошли 52 цикла у пациенток, в анамнезе подвергавшимся оперативному лечению по поводу эндометриоза яичников, у которых при КСЯ применяли препараты чистого рекомбинантного ФСГ. 2 группа - 58 циклов у пациенток, в анамнезе подвергавшимся оперативному лечению по поводу эндометриоза яичников у которых при КСЯ применяли препараты рекомбинантного ФСГ в

комбинации с препаратами рекомбинантного лютеинизирующего гормона (ЛГ). Начинали введение ЛГ при размерах фолликулов 15-16 мм в дозе 75 МЕ. Учитывая снижение активности процессов фолликуло- и оогенеза у женщин с распространенными формами эндометриоза, в ряде случаев в период стимуляции использовали половинную дозу ежедневной формы а-ГнРГ.

Были использованы общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования в рамках, определенных алгоритмом обследования больных с бесплодием (Наказ №582 від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддям») и инструкцией по применению вспомогательных репродуктивных технологий (Наказ №711 від 23.12.2008р. «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій»).

Инкубацию ооцитов, зигот и эмбрионов проводили в секвенционных коммерческих средах Cook (William A. Cook Australia Pty. Ltd) под минеральным маслом в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Heracell 150i, “Thermo Scientific”) при температуре 37 °С и 5 %-ном содержании CO<sub>2</sub>.

Контроль оплодотворения осуществляли через 18 часов после инсеминации ооцитов. При обнаружении мужского и женского пронуклеусов зиготы переносили в свежую среду. Темпы дробления и качество эмбрионов контролировали через 48-96 часов после получения ооцитов.

Морфологическую оценку эмбрионов проводили по шкале, предложенной Egenus [12]:

Grade 1 считали эмбрионы без каких-либо признаков фрагментации, имеющие четкие, ровные, сферические бластомеры;

Grade 2 эмбрионы с незначительной фрагментацией цитоплазмы и неравномерным развитием бластомеров (до 25 %);

Grade 3 - эмбрионы с фрагментацией бластомеров более 25 %. В таких

эмбрионах отмечали наличие вакуолей, дегенерации и несоответствие размеров бластомеров срокам культивирования.

Эмбриотрансфер выполняли на 2 – 5 сутки в зависимости от количества, морфологических характеристик и темпов развития эмбрионов. Для переноса эмбрионов в полость матки использовали катетер Wallace (Classic Embryo Replacement Catheter, Smiths Medical International, UK). Во всех группах женщин с генитальным эндометриозом среднее количество перенесенных эмбрионов было равным и составляло 2,1 на перенос.

### **Результаты и их обсуждение**

Более низкое количество фолликулов и ооцитов, было получено у женщин с эндометриозом яичников, которым при КСЯ использовали только ФСЛ (группа 1). В этой группе у ряда женщин лечение было прекращено из-за отсутствия фолликулов в ответ на проводимую стимуляцию.

У пациенток в группе с использованием в циклах стимуляции ЛГ отмечалось уменьшение доли ооцитов с признаками дегенерации, что, в последствии, приводило к увеличению частоты оплодотворения, качества эмбрионов и частоты наступления беременности (табл. 1.).

Суммарная доза ФСГ, количество дней стимуляции и количество ооцитов на пункцию в группах достоверно не отличались.

Известно, что в основе развития фолликула в яичнике и овуляции лежит сложное взаимодействие между секрецией ФСГ и ЛГ передней долей гипофиза, гормональной обратной связью в виде продукции яичниками эстрогенов, ингибина, активина и действием других эндокринных, паракринных и аутокринных факторов. Фолликулогенез у человека в норме приводит к полному созреванию яйцеклетки каждый цикл путем селекции из группы зреющих фолликулов одного доминантного и регресса остальных. Повышение уровня ФСГ перед менструацией, которой заканчивается предыдущий цикл, вызывает

переход группы фолликулов в фазу быстрого роста.

Результатом снижения уровня ФСГ в период спонтанной менструации является отбор одного антрального фолликула, который становится доминантным и достигает полного созревания и овуляции.

**Таблица 1.**

**Результаты КСЯ и ЭКО у женщин с генитальным эндометриозом**

Показатели	1 группа чистый ФСГ (n=52)	2 группа ФСГ+ ЛГ (n=58)
Доза ФСГ на цикл индукции овуляции (МЕ)	2055±344	1925±323
Количество дней стимуляции	10,2±1,3	9,7±1,3
Количество ооцитов на одну пациентку	8,6±1,2	8,6±1,3
Количество ооцитов с признаками дегенерации	1,4±0,1	0,9±0,1*
Процент оплодотворения	82±13,6	91±9,1
Качество эмбрионов (%эмбрионов отличного качества)	61±10,1	81±10,1*
Процент наступления беременности	35,2%	43,5%

\* -  $p < 0,05$  при сравнении со 1-й группой

Ранее было установлено, что хотя для адекватного созревания фолликула при КСЯ достаточно присутствия ФСГ, присутствие ЛГ значительно ускоряет этот процесс и необходимо для нормального синтеза стероидных гормонов в естественном цикле [5]. В преовуляторный период в ответ на выброс ЛГ в фолликулярной жидкости доминантного фолликула резко возрастает содержание прогестерона вследствие лютеинизации клеток гранулезы, возрастает активность протеолитических ферментов, обеспечивающих деструктивные изменения в тканях овулирующего фолликула и образование желтого тела. Кроме того ЛГ обеспечивает синтез стероидов и адекватный рост эндометрия, соответствующий стадии фолликулярного развития [4].



По данным некоторых авторов, у большой группы пациенток старше 35 лет с недостаточным «запасом» фолликулов и базальным уровнем ЛГ и ФСГ на верхних границах нормы, применение чистого ФСГ не давало удовлетворительных результатов [3]. Применение рекомбинантного ФСГ приводило лишь к увеличению числа мелких фолликулов без их роста и только применение в схеме препаратов мочевых гонадотропинов, содержащих ЛГ, в корне меняло ситуацию [3]. Можно предположить, что дополнительное введение ЛГ положительно влияет на внутриорганный регуляцию роста фолликулов и качество получаемых ооцитов и у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом.

**Выводы.** Таким образом, можно сделать вывод о том, что эффективность реализации программ ЭКО у женщин с генитальным эндометриозом зависит от выбора метода КСЯ при ЭКО, и, в частности, от присутствия ЛГ в протоколе стимуляции. Введение ЛГ в позднюю фолликулиновую фазу в схеме КСЯ улучшает количественные и качественные показатели эмбриологического этапа ЭКО, в частности – качество ооцитов и способности их к оплодотворению, качество эмбрионов, что приводит в дальнейшем к увеличению частоты наступления беременности при лечении эндометриоз – ассоциированного бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

### Литература

1. Киндарова Л.Б. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с наружным генитальным эндометриозом 1-2 степени распространения: Дис. канд. мед. наук. - М., 2001. - 156 с.
2. Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. и др. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов // Акуш. и гин. - 2001 - №3. - С.33-39.
3. Козлова А.Ю. Особенности фолликулогенеза при различных схемах стимуляции суперовуляции с помощью обычного ЧМГ и рекомбинантного ФСГ у пациенток программы ЭКО и ПЭ. Дис...канд. мед. наук. - М., 2000.
4. Кулаков В.И., Леонов В.В., Кузмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. - М.: МИА, 2005. - 347с.
5. Чен П.Т., Гоулдстайн М., Роузенвэкс З. Секреты репродуктивной

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОЛОВ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ГнРГ**

**Н. Г. Грищенко, Ю. А. Котлик, г. Харьков**

### **РЕЗЮМЕ**

**В работе проведено сравнение эффективности и безопасности длинных протоколов стимуляции овуляции и протоколов с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов. Проведено 100 циклов стимуляции суперовуляции, из них с предварительной десенсибилизацией репродуктивной системы препаратами аГнРГ 50 циклов, и 50 циклов с использованием антагонистов ГнРГ. Протоколы с использованием антагонистов дают меньшую медикаментозную нагрузку на пациентку. При одинаковой результативности, протоколы с использованием антагонистов, экономически более выгодны для пациентов и являются целесообразными в применении у пациенток, находящихся в группе риска по развитию синдрома гиперстимуляции яичников.**

***Ключевые слова:* стимуляция овуляции, синдром гиперстимуляции, бесплодие, антагонисты гонадотропин-рилизинг гормонов.**

В настоящее время основным методом лечения репродуктивной функции стала контролируемая стимуляция овуляции (КСО), сопровождающаяся искусственным оплодотворением или интрацитоплазматической инъекцией спермы [2]. Целью стимуляции является активация развития и созревания многочисленных фолликулов. Овариальная стимуляция обычно проводится введением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Одним из аспектов применения КСО является увеличение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) до того, как фолликул достигнет оптимального размера. Этот фактор негативно воздействует на дозревание фолликулов [5]. С целью предотвращения повышения ЛГ используют агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Использование агонистов ГнРГ приводит к желаемой супрессии выброса гонадотропинов гипофизом только через 2-3 недели предварительного лечения [3]. Схема лечения сложна и продолжительна, так как до адекватного подавления гипофизарных рецепторов и, соответственно

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 11.16. Тир. 100 прим. Зам. 371-13.  
Підписано до друку 01.10.13. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у СПД ФО Бровін О.В.  
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30  
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру  
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.

---

**СТИЛЬ**  <sup>TM</sup>  
**ИЗДАТ**   
ТИПОГРАФИЯ  
[www.stil-izdat.com](http://www.stil-izdat.com)