

<sup>1</sup>Консультативно-диагностический центр Клиники Репродукции Человека «ИнАлМед»

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии  
<sup>3</sup>НИИЛ клеточных технологий Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

# Методологические аспекты рациональной терапии препаратами ФСГ в протоколах контролируемой яичниковой гиперстимуляции

А.В. САБУРОВ<sup>1,2</sup>, А.Д. НИКИФОРЦЕВА<sup>1,2</sup>, Д.Е. ЦЫРЛИН<sup>1,2</sup>,  
д. м. н., проф. Ю.В. ЮРКЕВИЧ<sup>3</sup>

*На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено несколько разновидностей препаратов фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.*

*В их число входят препараты рекомбинантного фоллитропина альфа (Гонал-Ф, Фоллитрон), рекомбинантного фоллитропина бета (Пурегон), а также мочевые высокоочищенные препараты менопаузного человеческого гонадотропина с содержанием ФСГ и ЛГ в различных пропорциях (Менопур, ХуМог). Наибольшее применение вышеперечисленные препараты нашли в протоколах контролируемой и неконтролируемой яичниковой гиперстимуляции (КЯГ, НЯГ), проводимой врачами акушерами-гинекологами эмбриологических лабораторий с целью получения женских половых гамет (яйцеклеток) для программ экстракорпорального оплодотворения.*

**В** связи с особенностями работы этих лабораторий и выполняемых ими задач приоритетным направлением при проведении протоколов овариальной стимуляции традиционно является получение наиболее высокого качества и максимального количества яйцеклеток при минимальном ущербе для физического и психического здоровья пациентов. Такой подход

обосновывается в большинстве случаев стремлением увеличить частоту наступления беременности на одну процедуру экстракорпорального оплодотворения за счет увеличения числа переносов эмбрионов в полость матки и улучшения совокупного качества эмбрионального материала.

Для достижения поставленных задач разработано множество протоколов индукции ову-

ляции, которые широко описаны в научной литературе [1, 2] и используют обширный спектр препаратов ФСГ, ЛГ и их комбинаций в сочетании с различными дозами препаратов – агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, антиэстрогенов и оральных контрацептивов. Однако в ряде случаев клинические эмбриологи сталкиваются с непростой дилеммой, когда получение большого количества качественного эмбриологического материала может становиться сомнительным вследствие развития слабого ответа яичников на стимуляцию множественного роста фолликулов [3, 4]. В то же время увеличение дозы препарата медикаментозной стимуляции может стать опасным для здоровья женщины, приведя к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что чревато большим числом осложнений [5, 6, 7, 8]. Попытки повысить частоту наступления беременности на один цикл вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за счет увеличения количества эмбрионального материала, а также



стремление снизить вероятность слабого или недостаточного ответа на стимуляцию роста и созревания фолликулов приводят эмбриологов к выбору протокола медикаментозной стимуляции яичников и заставляют врачей увеличивать дозу назначаемого гонадотропного препарата. При этом на фоне применения существующих методов стимуляции перед врачами неминуемо встает проблема, связанная с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Нельзя исключить, что развитие некоторых форм бедного овариального ответа на фоне множественных попыток ВРТ может быть следствием особенностей схем проведенных ранее протоколов индукции овуляции. Однако информация по этому вопросу в мировой литературе представлена недостаточно полно и требует дополнительных научных исследований. В то же время связь между развитием СГЯ и проведением фармакотерапии препаратами ФСГ, ЛГ, ФСГ/ЛГ очевидна. Таким образом, уже сейчас возможен методологический анализ состояний овариальной стимуляции, который способен дать этиопатогенетическое объяснение механизмов возникновения синдрома гиперстимуляции яичников.

### **Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)**

На сегодняшний день частота наступления СГЯ средней тяжести в протоколах стимуляции множественного роста фолликулов большинства программ ВРТ колеблется в пределах 3–6%, в то время как тяжелая форма этого состояния наступает в 0,1–3% всех случаев овариальной стимуляции [9, 10]. У женщин с высоким риском развития СГЯ состояние патологической гиперстимуляции развивается приблизительно в 20% случаев [11]. Кроме того, существуют немногочисленные случаи развития СГЯ на фоне стимуляции овуляции кломифенцитратом [9] или при наступлении спонтан-

ной беременности [12]. Следует учитывать, что в той или иной мере гиперстимуляция яичников возникает у всех женщин, подвергающихся процедурам овариальной стимуляции, и требует динамической дифференцировки между возможным побочным эффектом и осложнением проводимой терапии. В связи с этим возникает необходимость проводить четкую дифференцировку состояния гиперстимуляции и патологического процесса, называемого синдромом гиперстимуляции яичников [13]. Согласно современным представлениям основной симптомокомплекс СГЯ связан с нарастающим патологическим состоянием, индуцированным увеличением проницаемости стенок сосудов кровеносного русла. Развивающийся на фоне повышенной сосудистой проницаемости выход жидкости из системного кровотока в полости организма приводит к развитию основного патологического симптома СГЯ – гиповолемии. Гиповолемия, в свою очередь, способна повлечь за собой массу патологических симптомов, включая острую почечную недостаточность [14, 15]. Таким образом, прогрессирование СГЯ характеризуется увеличением яичников в сочетании с нарастающим плевральным выпотом, олигоурией, гемоконцентрацией и тромбозом сосудов.

### **Вопросы этиопатогенеза СГЯ**

На сегодняшний день установлена четкая взаимосвязь совокупности ряда физиологических, клинических и биохимических факторов с развитием СГЯ. Одним из таких ключевых факторов считается уровень эстрадиола в крови женщины, повышение которого может служить ранним предиктором наступления СГЯ [16]. Тем не менее высокие уровни эстрадиола не могут считаться причиной этого состояния, поскольку синдром гиперстимуляции способен развиваться и при низких показателях

этого гормона [17]. Кроме того, высокие уровни эстрадиола в крови не способны инициировать СГЯ самостоятельно [13] и в настоящее время могут служить лишь маркерами активности клеток гранулы [18]. Другим предиктором наступления синдрома гиперстимуляции является хорионический гонадотропин (ХГЧ). И хотя введение ХГЧ в некоторых случаях считается пусковым механизмом для развития СГЯ, самостоятельно он не может приводить к развитию этого синдрома [12]. На сегодняшний день доказана роль в развитии СГЯ ряда провоспалительных цитокинов. На это могут указывать значительные изменения содержания в крови некоторых интерлейкинов, которые отчетливо коррелируют с повышением проницаемости сосудов, гемоконцентрацией, увеличением содержания эстрадиола в крови и угнетением альбуминсекретирующей функции печени [19] на фоне прогрессирующей гиперстимуляции. Помимо этого, установлена четкая корреляция между плазменной активностью ренина и тяжестью СГЯ, что говорит об участии в развитии синдрома ренин-ангиотензиновой системы [20]. Однако характер развития этого симптома свидетельствует о том, что он развивается вторично, на фоне гиповолемического состояния организма женщины. Сосудистый эндотелиальный фактор роста – еще один маркер СГЯ, непосредственно связанный с проницаемостью сосудистой стенки [21]. Его концентрация увеличивается в процессе овариальной стимуляции вместе с ростом экзогенного ФСГ и резко повышается после введения ХГЧ [22, 23]. Таким образом, с точки зрения существующих методологических представлений о СГЯ при досконально исследованных отдельных факторах патогенеза самого синдрома остаются недостаточно ясными пусковые механизмы и этиологические предпосылки, лежащие

акушерство

в основе его возникновения. Не установлено четкой этиопатогенетической взаимосвязи между клиническими, биохимическими и фармакокинетическими факторами, составляющими симптомокомплекс такого состояния, как синдром гиперстимуляции яичников.

### Проблемы профилактики СГЯ

На основе имеющейся информации о СГЯ и существующего методологического подхода разработан целый ряд мер профилактики и терапии этого состояния. На сегодняшний день ведущими среди этих методов считаются модификации протоколов овариальной стимуляции, такие как костинг, и применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Костинг заключается в дробном снижении дозы препаратов ФСГ, ФСГ/ЛГ в течение фолликулярной фазы протокола стимуляции и позволяет поддерживать «безопасно» низкий уровень эстрадиола в крови до назначения триггера овуляции. При этом метод подразумевает возможность уменьшения дозы гонадотропинов в широких пределах, вплоть до полной их отмены в определенные короткие интервалы времени. Доказано, что костинг действительно надежно снижает уровень эстрадиола в крови и при использовании в течение трех дней не влияет на частоту наступления беременности в проводимом цикле стимуляции [24]. Исследований о более отдаленных эффектах различных модификаций костинга на репродуктивную систему в настоящее время не имеется. Кроме того, убедительных данных о том, что костинг является достаточной и эффективной стратегией для профилактики СГЯ, также не получено [25]. Частота развития СГЯ на фоне костинга по-прежнему остается довольно высокой и достигает уровня 9,4% [26].

Другим методом контроля наступления СГЯ считается применение в протоколах стимуляции препаратов антГнРГ [27]. Назна-

чение этих препаратов производится в различные дни фолликулярной фазы менструального цикла и по различным схемам овариальной стимуляции. Этот метод ассоциирован со значительным снижением частоты развития синдрома гиперстимуляции при отсутствии какой-либо дополнительной медикаментозной интервенции. На фоне проведения протоколов стимуляции с антагонистами ГнРГ (при некотором сокращении числа случаев синдрома гиперстимуляции) отмечается небольшое снижение частоты наступления беременности уже в том же овариальном цикле, в котором была назначена терапия этими препаратами [27].

Остальные методы борьбы со СГЯ, такие как применение альбуминов [28], блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [29, 30, 20], агонистов дофамина [31, 32], нестероидных противовоспалительных средств [33, 34], замена ХГЧ-триггера [35, 36, 37], а также методы доразривания ооцитов в условиях *in vitro* [38, 39, 40, 41], являются по большей части симптоматическими и применяются довольно редко. Это обусловлено широким рядом причин, в том числе недостаточной эффективностью предлагаемой терапии, негативным влиянием медикаментов на развитие эмбриона, слабостью исследовательской и доказательной базы метода, а также высокой стоимостью и сложностью проведения методики.

### Методологический конфликт

Существующие на сегодняшний день методологические представления об этиопатогенезе синдрома гиперстимуляции создают ограниченные возможности для разработки достаточно эффективных способов профилактики СГЯ. Исключение могут представлять методы, предусматривающие полное или частичное нивелирование эффекта назначенной стимуляции множественного роста фолликулов. Кроме того, не исключается значительное сокращение, вплоть

до полной отмены, не только медикаментозной стимуляции роста, но и фармацевтической индукции овуляции фолликулов. Усугубляет сложившуюся ситуацию тот факт, что полученное таким образом снижение концентрации уровня эстрадиола, как показателя активности стероидогенеза, не оказывая существенного влияния на предотвращение СГЯ, может негативно отражаться на качестве и количестве получаемого эмбриологического материала [42]. При этом очевидно: с учетом средней эффективности протоколов ВРТ (колеблется в области 30%) женщины с меньшим запасом криоконсервированного материала получают меньший шанс наступления беременности на каждый полный цикл ВРТ – при прочих равных возможностях. Таким образом, с учетом таких экономических факторов, как стоимость препаратов гонадотропных гормонов и процедур экстракорпорального оплодотворения, нельзя с полной уверенностью утверждать, что подобная тактика не приводит в конечном итоге к удорожанию процедуры реализации репродуктивной функции или даже к отказу супружеской пары от нее в силу экономических причин [44, 45]. Сложившийся методологический кризис требует разработки новых безопасных и эффективных этиопатогенетических подходов как к принципам лечения бесплодия в целом, так и к методам получения эмбриональной стволочной ткани в частности. Кроме того, установленные обстоятельства диктуют необходимость более углубленной оценки существующих методов профилактики синдрома гиперстимуляции. Необходимо их рассмотрение не только в аспекте влияния на характеристики репродуктивных показателей, таких как ответ системы стероидогенеза на индукцию овуляции и частота наступления беременности, но и на совокупную экономическую выгоду подобных методов.



## Follitrope Recombinant FSH

### Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного и внутримышечного введения

### Состав

Активное вещество:  
фоллитропин альфа - 75 МЕ;  
Вспомогательные вещества: сахароза, тромстамо, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота  
Растворитель: натрия хлорид, полисорбат 20, вода для инъекций

### Фармакологические свойства

**Фармакодинамика.** ФОЛЛИТРОП® – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (р-ч ФСГ) – является препаратом, стимулирующим рост и развитие фолликулов. Препарат получают методом генной инженерии на культуре клеток яичников китайского хомячка. Оказывает гонадотропное действие: стимулирует рост и созревание фолликула/фолликулов, способствует развитию нескольких фолликулов при проведении овариальной гиперстимуляции, в том числе для программ вспомогательных репродуктивных технологий. Было показано также, что у женщин с подавленной секрецией эндогенных гонадотропинов, фоллитропин альфа эффективно стимулирует развитие фолликулов и стероидогенез, несмотря на недоступный для измерения малый уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ).

**Фармакокинетика.** При подкожном введении величина абсолютной биодоступности составляет примерно 70%.

После повторных инъекций ФОЛЛИТРОПА® наблюдается трёхкратная кумуляция препарата в крови по сравнению с однократной инъекцией. Стационарная равновесная концентрация в крови достигается в течение 3-4 дней.

После внутривенного введения фоллитропин альфа определяется во внеклеточных жидкостях, причём начальный период его полувыведения составляет примерно 24 часа. Величина равновесного объёма распределения составляет 10 л, общий клиренс - 0,6 л/час. Одна восьмая введённой дозы фоллитропина альфа выделяется почками.

### Показания к применению

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников) у женщин в случае неэффективности предшествующей терапии кломифеном;
- Контролируемая овариальная гиперстимуляция в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
- Овариальная стимуляция у женщин с тяжёлым дефицитом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (в комбинации с препаратом лютеинизирующего гормона).

Follitrope  
Recombinant FSH

# Фоллитроп®

эффективность  
безопасность  
доступность



*Мы работаем на Ваш успех*



ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
**МЕДИНТОРГ**

Поставки медицинских препаратов  
и оборудования

123103, Москва, проспект Маршала Жукова, д. 74 к. 2  
+7 (495) 921-25-15 | [www.medintorg.ru](http://www.medintorg.ru)

Лицензия №ФС-99-02-000605 от 16.04.2009

### Рациональная медикаментозная терапия

Одним из методологических подходов к пониманию этиопатогенеза синдрома гиперстимуляции может стать представление о СГЯ как об одном из специфических вариантов широко известных в медицине состояний, развивающихся в результате отмены длительной медикаментозной терапии. В частности, речь может идти о симптомокомплексе, механизмы развития которого складываются из ряда иммуногормональных состояний, связанных с внезапным прекращением длительной многокомпонентной гормональной терапии. Непосредственным результатом ее действия является существенное и длительное повышение содержания в крови ряда биологически и химически активных соединений, в том числе целой группы стероидных гормонов. При этом клинические и патогенетические механизмы протекания СГЯ указывают на участие в развитии и прогрессировании синдрома нескольких органов и систем организма, ведущая роль среди которых может принадлежать иммунной системе. Таким образом, резкая отмена стимуляции стероидогенеза вызывает внезапный и нарастающий во времени срыв развившихся в процессе стимуляции иммуногормональных адаптационно-компенсационных механизмов. Рассмотрение методов стимуляции множественного роста фолликулов с позиции такого методологического подхода позволяет оценивать их с точки зрения общепринятых принципов рациональной медикаментозной терапии.

Это, в свою очередь, не только создает теоретическую базу для разработки принципиально новых методов лечения бесплодия, но и требует пересмотра существующих схем стимуляции овуляции. В частности, одним из первейших требований рациональной медикаментозной терапии считается принцип физиологического подхода к назначению гормональных

лекарственных препаратов, в том числе и в протоколах стимуляции множественного роста фолликулов. Это подразумевает возможность использования в качестве профилактики синдрома гиперстимуляции принципа постепенной отмены лекарственной терапии. Широко используемый во многих отраслях медицины, связанных с длительным назначением некоторых видов медикаментозных средств, принцип постепенной отмены лекарственной терапии оправдан тем, что является наиболее физиологичным с точки зрения менструального цикла женщины. Это обусловлено тем, что с точки зрения этиопатогенеза этот подход более точно повторяет циркадные изменения содержания стероидных гормонов в крови с той лишь разницей, что делает это на более высоких показателях стероидогенеза. При этом остается возможность сохранения стабильных динамических характеристик репродуктивной функциональной системы женщины. Такой подход, с одной стороны, позволит врачу назначать индукцию множественного роста фолликулов исходя из принципа необходимой достаточности дозы препарата, а с другой – потребует пересмотра подходов к возможности применения таких методов профилактики СГЯ, как вынужденное занижение дозы медикаментозной стимуляции, костинг и антагонисты ГнРГ. Эти методы в некоторых принципиальных моментах могут не совпадать с физиологическими механизмами функционирования репродуктивной функциональной системы и вносить диссонанс в ключевые узлы этой системы и в части ее регуляторного механизма. Данное обстоятельство требует детальной оценки отдаленных последствий костинга и антГнРГ для репродуктивной функции в целом и для развития состояний бедного ответа яичников на стимуляцию множественного роста фолликулов в частности. Разработка новых методов стимуляции овуляции в соответствии с

принципами рациональной медикаментозной терапии позволит не только значительно улучшить переносимость протоколов, но и способствовать значительному повышению качества получаемого эмбриологического материала за счет подбора адекватной дозы медикаментозной стимуляции. Это в конечном итоге способно снизить риск ущерба для жизни и здоровья пациентов, поступающих на процедуры ВРТ, а также решить проблему сохранения стабильных динамических характеристик репродуктивной функциональной системы женщины и качества получаемого эмбрионального материала с течением времени.

Тем не менее на пути нового методологического подхода как никогда остро может встать проблема экономической составляющей (стоимость медикаментов, используемых для циклов стимуляции овуляции). При необходимости назначения оптимальных доз стимуляции и отсутствии ограничений, связанных с опасениями СГЯ, дозировка препаратов, используемых для протоколов стимуляции множественного роста фолликулов, может значительно возрасти. Согласно принципам рациональной терапии, это обстоятельство может потребовать более продолжительного прекращения такой поддержки в целях профилактики СГЯ. Действующая на сегодняшний день стоимость препаратов фолликулостимулирующих гормонов [46] может заставить врачей и пациентов необоснованно сокращать дозы препаратов и проводить преждевременную отмену терапии, направленной на профилактику СГЯ, что может повлечь за собой не только нарушения динамических характеристик репродуктивной функциональной системы, но и угрозу жизни и здоровью пациентов. Подобные обстоятельства должны ориентировать врачей и фармацевтических работников останавливать свой выбор на группах препаратов из оптимального ценового сегмента. ❧



**А.В. САБУРОВ, А.Д. НИКИФОРЦЕВА, Д.Е. ЦЫРЛИН,  
Ю.В. ЮРКЕВИЧ**  
**Методологические аспекты рациональной терапии  
препаратами ФСГ в протоколах контролируемой  
яичниковой гиперстимуляции**

1. *Oehninger S.* Ovulation induction in IVF // *Minerva Ginecol.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 137–156.
2. *Zarek S.M., Muasher S.J.* Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 8. P. 2449–2455.
3. *Loutradis D., Vomvolaki E., Drakakis P.* Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 374–378.
4. *Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzi T.B., Tarlatzis B.C.* Evidence-based management of poor ovarian response // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1205. P. 199–206.
5. *Jing Z., Yanping L.* Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2435.e13–5.
6. *Levy G., Lucidi R.S.* Thrombophilia and ovarian hyperstimulation syndrome: a case report // *Hawaii Med. J.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 97–98.
7. *Man B.L., Hui A.C.* Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome // *Hong Kong Med. J.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 155–156.
8. *Chan W.S.* The “ART” of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 21. № 3. P. 207–218.
9. *Delvigne A., Rozenberg S.* Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 559–577.
10. *Vlahos N.F., Gregoriou O.* Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1092. P. 247–264.
11. *Gera P.S., Tatpati L.L., Allemand M.C., Wentworth M.A., Coddington C.C.* Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 1. P. 173–178.
12. *Michaelson-Cohen R., Altarescu G., Beller U., Reens R., Halevy-Shalem T., Eldar-Geva T.* Does elevated human chorionic gonadotropin alone trigger spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome? // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 5. P. 1869–1874.
13. *Aboulghar M.A., Mansour R.T.* Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 275–289.
14. *Goldsman M.P., Pedram A., Dominguez C.E., Ciuffardi I., Levin E., Asch R.H.* Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 63. № 2. P. 268–272.
15. *Tollan A., Holst N., Forsdahl F., Fadnes H.O., Oian P., Maltau J.M.* Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. № 2. P. 554–558.
16. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.* Ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 5. Suppl. P. S188–S193.
17. *Pellicer A., Miró F., Sampaio M., Gómez E., Bonilla-Musoles F.M.* In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20-desmolase deficiency // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 55. № 5. P. 970–975.
18. *Soares S.R., Gómez R., Simón C., García-Velasco J.A., Pellicer A.* Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 321–333.
19. *Rizk B., Aboulghar M., Smitz J., Ron-El R.* The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 1997. Vol. 3. № 3. P. 255–266.
20. *Manno M., Tomei F.* Renin-angiotensin system activation during severe OHSS: cause or effect? // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. № 2. P. 488.
21. *McClure N., Healy D.L., Rogers P.A., Sullivan J., Beaton L., Haning R.V. Jr., Connolly D.T., Robertson D.M.* Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome // *Lancet.* 1994. Vol. 344. № 8917. P. 235–236.
22. *Gómez R., Simón C., Remohí J., Pellicer A.* Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 68. № 6. P. 2164–2171.
23. *Wang T.H., Horng S.G., Chang C.L., Wu H.M., Tsai Y.J., Wang H.S., Soong Y.K.* Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 7. P. 3300–3308.
24. *Nardo L.G., Cheema P., Gelbaya T.A., Horne G., Fitzgerald C.T., Pease E.H., Brison D.R., Lieberman B.A.* The optimal length of “coasting protocol” in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization // *Hum. Fertil. (Camb.).* 2006. Vol. 9. № 3. P. 175–180.
25. *D’Angelo A., Amso N.* “Coasting” (with holding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 3. CD002811.
26. *Huddleston H.G., Racowsky C., Jackson K.V., Fox J.H., Ginsburg E.S.* Coasting vs cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 4. P. 1259–1262.
27. *Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.* Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 5. P. 640–649.
28. *Bellver J., Muñoz E.A., Ballesteros A., Soares S.R., Bosch E., Simón C., Pellicer A., Remohí J.* Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 11. P. 2283–2288.
29. *Ando H., Furugori K., Shibata D., Harata T., Murata Y., Mizutani S.* Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 1219–1222.
30. *Ata B., Yakin K., Alatas C., Urman B.* Dual renin-angiotensin blockade and total embryo cryopreservation is not a risk-free strategy in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 3. P. 531–536.



# Литература

31. Gomez R., Gonzalez-Izquierdo M., Zimmermann R.C., Novella-Maestre E., Alonso-Muriel I., Sanchez-Criado J., Remohi J., Simon C., Pellicer A. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147. № 11. P. 5400–5411.
32. Carizza C., Abdelmassih V., Abdelmassih S., Ravizzini P., Salgueiro L., Salgueiro P.T., Jine L.T., Nagy P., Abdelmassih R. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study // *Reprod. Biomed. Online*. 2008. Vol. 17. № 6. P. 751–755.
33. Várnagy A., Bódis J., Márfai Z., Wilhelm F., Busznyák C., Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 7. P. 2281–2284.
34. Quintana R., Kocow L., Marconi G., Young E., Yovanovich C., Paz D.A. Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by meloxicam decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 4. Suppl. P. 1511–1516.
35. *European Recombinant LH Study Group*. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 6. P. 2607–2618.
36. Bodri D., Guillen J.J., Galindo A., Mataro D., Pujol A., Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 2. P. 365–371.
37. Galindo A., Bodri D., Guillén J.J., Colodrón M., Vernaeve V., Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 1. P. 60–66.
38. Lanzendorf S.E. Developmental potential of in vitro- and in vivo-matured human oocytes collected from stimulated and unstimulated ovaries // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. № 4. P. 836–837.
39. Suikkari A.M. In-vitro maturation: its role in fertility treatment // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 20. № 3. P. 242–248.
40. Son W.Y., Chung J.T., Demirtas E., Holzer H., Sylvestre C., Buckett W., Chian R.C., Tan S.L. Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vivo matured oocytes retrieved // *Reprod. Biomed. Online*. 2008. Vol. 17. № 1. P. 59–67.
41. Son W.Y., Chung J.T., Chian R.C., Herrero B., Demirtas E., Elizur S., Gidoni Y., Sylvestre C., Dean N., Tan S.L. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVM cycles // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 9. P. 2010–2016.
42. Ozdegirmenci O., Dilbaz S., Cinar O., Aydin S., Beydilli G., Cakir L., Guven E.S., Akyol M., Haberal A. Can serum oestradiol be a predictor of quality of oocytes and embryos, maturation of oocytes and pregnancy rate in ICSI cycles? // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 4. P. 279–285.
43. Libório A.B., Mendoza T.R., Esmeraldo R.M., Oliveira M.L., Nogueira Paes F.J., Silva Junior G.B., Daher E.F. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: Long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin // *Int. Immunopharmacol.* 2011. Aug. 9. [Epub. ahead of print].
44. Farley Ordovensky Staniec J., Webb N.J. Utilization of infertility services: how much does money matter? // *Health Serv. Res.* 2007. Vol. 42. № 3. Suppl. 1. P. 971–989.
45. Koivurova S., Hartikainen A.L., Gissler M., Hemminki E., Klemetti R., Järvelin M.R. Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 12. P. 2798–2805.
46. Neumann P.J., Gharib S.D., Weinstein M.C. The cost of a successful delivery with in vitro fertilization // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 4. P. 239–243.

## В.А. ПОТАПОВ

### Опыт использования гигиенического средства Гинофит в коррекции кислотности влагалища у женщин репродуктивного возраста с отрицательным посткоитальным тестом

1. Михалевич С.И. Преодоление бесплодия: диагностика, клиника и лечение. Минск: Белорусская наука, 2002. 191 с.
2. Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы. М.: Медицинская литература, 2009. 256 с.
3. Пишеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. М.: Медицина, 1991. 320 с.

## Т.А. МАКАРЕНКО, И.Н. ПРОТАСОВА

### Дифференцированный подход к выбору антибактериальной терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Борщева Е.В. Этиотропное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 8. № 3. С. 68–72.
2. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Молоткова Е.Д., Степанов В.В., Бахаев В.В., Будаев А.И. Принципы диагностики и рациональной антибиотикотерапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 47–55.
3. Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопопова Л.В. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 32–36.
4. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология. 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс, 2006. 304 с.
5. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 405 с.
6. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 2007. 160 с.
7. Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов // *Акушерство и гинекология*. 2007. № 4. С. 65–68.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Полимаг, 2002. 190 с.
9. Fung-Tomc J.C., Minassian B., Kolek B., Huczko E., Aleksunes L., Stickle T., Washo T., Gradelski E., Valera L., Bonner D.P. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. № 12. P. 3351–3356.
10. Jones R.N., Deshpande L.M., Erwin M.E., Barrett M.S., Beach M.L.