

**Т.А.Назаренко**

# **СТИМУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ**

*7-е издание, дополненное и переработанное*



**Москва**  
**«МЕДпресс-информ»**  
**2023**

УДК 618.177:618.11/616.08

ББК 57.12

Н19

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

### **Назаренко, Татьяна Алексеевна.**

Н19 Стимуляция функции яичников / Т.А.Назаренко. – 7-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 268 с. : ил.  
ISBN 978-5-907632-58-5

Книга посвящена актуальной проблеме стимуляции функции яичников, которая применяется при лечении ановуляторных форм бесплодия, проведении внутриматочной инсеминации, в программах экстракорпорального оплодотворения.

Подробно освещена физиология фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции, представлены фармакологические свойства препаратов, применяющихся для стимуляции овуляции, и схемы их использования, особенности ведения индуцированной беременности. Отдельные главы посвящены осложнениям репродуктивных технологий, а также специальным программам вспомогательной репродукции (донорство ооцитов, суррогатное материнство).

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, а также врачей других специальностей, интересующихся данной проблемой.

Настоящее издание переработано и дополнено в соответствии с тенденциями современного периода развития вспомогательной репродукции и появившимися новыми данными.

УДК 618.177:618.11/616.08

ББК 57.12

ISBN 978-5-907632-58-5

© Назаренко Т.А., 2023

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2023

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

<b>Сокращения</b> .....	5
<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1.</b> Репродуктивная медицина: возникновение и история развития .....	8
<b>Глава 2.</b> Физиология фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции .....	18
<b>Глава 3.</b> Роль лютеинизирующего гормона .....	28
<b>Глава 4.</b> Овариальный резерв: определение, диагностика и значение при стимуляции функции яичников .....	34
<b>Глава 5.</b> Пролактинснижающие препараты в лечении бесплодия при гиперпролактинемическом гипогонадизме .....	42
<b>Глава 6.</b> Антиэстрогены в лечении бесплодия .....	53
6.1. Кломифена цитрат .....	53
6.2. Ингибиторы ароматазы .....	61
<b>Глава 7.</b> Гонадотропины в лечении бесплодия .....	71
7.1. Человеческие менопаузальные гонадотропины .....	71
7.2. Человеческие хорионические гонадотропины .....	71
7.3. Рекомбинантные гонадотропины .....	72
7.4. Мочевые или рекомбинантные гонадотропины? .....	80
7.5. Гонадотропины в стимуляции функции яичников .....	81
<b>Глава 8.</b> Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона .....	86
8.1. Агонисты Гн-РГ .....	87
8.2. Антагонисты Гн-РГ .....	88
8.3. «Агонизировать» или «антагонизировать» циклы стимуляции гонадотропинами? .....	89
8.4. Лечение бесплодия цирхоральным введением Гн-РГ с помощью аппарата «Цикломат» .....	91
<b>Глава 9.</b> Триггеры овуляции .....	94
<b>Глава 10.</b> Стимуляция функции яичников .....	98
10.1. Принципы эффективного лечения бесплодия .....	98
10.2. Показания для проведения стимуляции функции яичников .....	104
10.3. Общие советы и рекомендации .....	113
10.4. Схемы стимуляции функции яичников и комментарии к ним .....	120
10.5. Конкретные рекомендации по ведению пациенток при некоторых клинических ситуациях .....	134
10.6. Модификации схем стимуляции яичников: показания и эффективность .....	153

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Стимуляция функции яичников является одним из основных атрибутов при лечении бесплодия у супружеской пары. Стимуляцию используют при ановуляторных формах бесплодия, проведении внутриматочной инсеминации и в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Существует определенная терминологическая путаница, а скорее всего, неточность при употреблении тех или иных аббревиатур, пытающихся пояснить существо выполняемых мероприятий. Так, при ановуляторных нарушениях этот вид лечения часто называют стимуляцией или индукцией овуляции, при внутриматочной инсеминации – контролируемой индукцией или стимуляцией овуляции при проведении программ ЭКО – стимуляцией суперовуляции или управляемой (контролируемой) гиперстимуляцией яичников. Эти дефиниции нельзя назвать точными, ведь овуляцию индуцирует триггер овуляции, в роли которого чаще всего на сегодняшний день выступает хорионический гонадотропин.

В настоящем издании мы употребляем термин «стимуляция функции яичников», считая его наиболее приемлемым и вполне соответствующим тем задачам, которые ставит перед собой врач, стимулируя функцию яичников. Тем более что в последнем пересмотре терминологии ВРТ рекомендуется употреблять термин «овариальная стимуляция», что в русскоязычной транскрипции будет звучать как «стимуляция яичников». Эти задачи заключаются в обеспечении роста одного или многих фолликулов до состояния преовуляторных. На заключительном этапе фолликулогенеза после введения триггера овуляции врачебная тактика различается в зависимости от поставленной цели – это естественное зачатие, проведение внутриматочной инсеминации или же пункция фолликулов, получение ооцитов, последующее их оплодотворение *in vitro*, культивирование эмбрионов и их перенос в полость матки.

В зависимости от способа достижения беременности и состояния репродуктивной системы женщины могут меняться протоколы стимуляции, обеспечивая рост небольшого или значительного числа фолликулов, но суть процесса одинакова – это стимуляция функции яичников.

Благодаря интенсивному развитию фармакологической науки и фармацевтической промышленности появляются новые препараты для стимуляции яичников, хотя нельзя сказать, что на сегодняшний день их арсенал достаточен для клинических целей.

Специалист, занимающийся репродуктивной медициной, должен обладать знаниями в области физиологии и патологии репродуктивной системы, процессов фолликуло- и оогенеза, эмбриогенеза, особенностей гормональной

регуляции и ряда других. Только понимание основных физиологических закономерностей дает возможность максимально эффективно и безопасно для пациентки использовать препараты, стимулирующие функцию яичников. К сожалению, наш уровень знаний продолжает оставаться недостаточным для точного объяснения ряда состояний, во многих ситуациях мы действуем эмпирически, не имея возможности установить этиологию того или иного патологического процесса и воздействовать на тонкие механизмы нарушенной регуляции репродуктивной системы, поэтому используемые методы лечения и называются вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). Тем не менее эти методы являются эффективными для достижения той цели, которую перед нами ставит супружеская пара, – добиться наступления беременности и родить ребенка.

Наша задача заключается в попытке ознакомить врачей, занимающихся репродуктивной медициной, с теми вариантами лечения, которые существуют в настоящее время. Достаточно быстро происходит расширение наших знаний и появление новых технологий, поэтому не исключено, что в недалеком будущем представления о методах лечения бесплодия будут пересмотрены и изменится тактика, направленная на стимуляцию функции яичников.

---

## **Глава 1. РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ**

---

Залогом сохранения любого вида живой природы на Земле является способность к размножению. Человек не является исключением из этих общепринятых законов, поэтому неспособность зачать, родить детей, оставить после себя потомство и продолжить свой род является глубокой трагедией для человека как с биологических, так и с моральных и социальных позиций. Во все времена в человеческой популяции не все половые партнеры в силу тех или иных причин могли оставить после себя потомство (были бесплодны). Очевидно, что характер этих причин меняется в различные периоды развития человеческого общества, однако вряд ли существенна доля людей с врожденным или абсолютным бесплодием, к которому можно отнести хромосомные заболевания, врожденные дефекты строения или функции репродуктивных органов. Основную часть причин составляли те, которые человек приобрел: это повреждающие факторы внешней среды, травмы, заболевания и др.

Отсутствие детей у индивидуума или супружеской пары практически до середины XX века не являлось значимой проблемой для общества. Во-первых, потому что это компенсировалось многодетностью фертильной популяции, составляющей большинство населения; во-вторых, не существовало каких-либо действенных медицинских средств, излечивающих бесплодие. По этим причинам эпидемиологические исследования, оценивающие частоту бесплодия у людей, живших в XIX и в начале XX веков, единичны. Интересны данные, представленные в книге «Гинекология», изданной в Германии в 1898 г. Эпидемиологические исследования, проведенные в европейских странах в тот период времени, выявили, что частота бесплодия составляет 13,39%, т.е. практически соответствует этому показателю в настоящее время.

Отказ от рождения большого числа детей, переход к так называемому суженному воспроизводству резко обозначились с середины и конца XX века и явились причинами депопуляции преимущественно в развитых европейских странах.

Подобные негативные тенденции в полной мере коснулись и нашей страны, где сейчас на уровне государственных структур серьезно обсуждаются пути решения демографических проблем.

Вместе с тем Всемирный банк по изучению проблем здравоохранения и народонаселения выражает озабоченность ростом численности населения Земли, которое, по прогнозам, к 2050 г. должно достигнуть 9 млрд человек (в настоящее время – 8 млрд), причем основной прирост населения будет происходить за счет наименее развитых стран: например, численность насе-

ления в 50 беднейших странах удвоится. «Станет ли предстоящий энергичный прирост населения демографическим благом или проклятием, зависит от политики современных правительств», – заявил на состоявшейся пресс-конференции руководитель отдела Всемирного банка по изучению проблем здравоохранения и народонаселения Жак Бодой (2006).

На фоне упомянутых негативных тенденций заметно возросло внимание государственных и общественных структур в разных странах мира к лечению бесплодия и невынашивания беременности как к одному из возможных резервов, способных повлиять на демографическую ситуацию отдельных стран. Хотя вряд ли эти надежды можно считать объективными, скорее всего, демографическая ситуация может улучшиться за счет многодетности фертильной части населения, если люди вновь захотят иметь в семье 5 и более детей. Рождение 1–2 детей после длительного, трудоемкого и дорогостоящего лечения бесплодных супружеских пар, составляющих 10–15% от репродуктивного населения страны, глобально не повлияет на демографический кризис. Вместе с тем ни одно государство не может считать себя цивилизованным, построенным на демократических и гуманистических принципах, если оно будет игнорировать главное право человека – право на рождение ребенка и продолжение своего рода.

Трудно ответить объективно на вопрос, увеличивается ли число бесплодных людей в той или иной популяции по сравнению с предыдущими десятилетиями. Однако настораживающим фактом является тенденция, характерная для большинства развитых стран мира, когда люди (в большей степени это касается женщин) переносят построение семьи и рождение детей на поздний репродуктивный возраст (35–40 лет и более). Способность к зачатию и рождению детей в этом возрасте резко снижается, а в ряде случаев и полностью утрачивается, хотя в молодом возрасте эти субъекты были фертильными.

Проблема лечения бесплодия не могла бы быть решена без фундаментальных научных достижений последнего столетия. К ним по праву могут быть отнесены следующие:

1. Расшифровка механизмов эндокринного контроля репродуктивной функции. Изучены основные закономерности фолликулогенеза, овуляции и формирования желтого тела, охарактеризованы механизмы гонадотропной регуляции этих процессов. На основании результатов научных исследований были синтезированы и продолжают синтезироваться гормональные препараты (эстроген-гестагенные, гестагены, антиэстрогены, гонадотропины, гонадотропин-рилизинг гормоны, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормонов). Современную акушерско-гинекологическую практику невозможно представить без использования гормональных препаратов. Спектр их применения настолько обширен, что последние десятилетия по праву можно назвать эпохой гормональной терапии.

2. Эндоскопические методы в клинической практике также можно отнести к разряду важнейших достижений, обеспечивающих эффективность диагностики и лечения бесплодия. Более того, развитие эндоскопических технологий полностью изменило подходы к проведению оперативных вмешательств

на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Если раньше задачей хирурга являлось удаление поврежденного органа путем чревосечения, что в подавляющем большинстве случаев приводило к утрате репродуктивной функции, то в настоящее время основная цель – это ликвидация патологических изменений при сохранении целостности репродуктивных органов и репродуктивной функции женщины. Сегодня эндоскопические вмешательства являются единственно эффективными и оправданными при лечении бесплодия и приоритетными в оперативной гинекологии в целом.

3. Методы ЭКО. Этот этап можно назвать завершающим на настоящем уровне развития науки и практики в решении проблем бесплодия. Метод ЭКО дал возможность реализовать функцию деторождения при таких формах бесплодия, которые ранее считались абсолютно бесперспективными для лечения: отсутствие или полная непроходимость маточных труб, отсутствие или истощение функции яичников; даже отсутствие матки не является абсолютным препятствием для рождения ребенка, генетически принадлежащего родителям.

Развитие нового направления в медицине, изучающего физиологию и патологию репродуктивной функции человека, и появление специалистов, занимающихся диагностикой и лечением бесплодия, способствовало возникновению терминов «репродуктивная медицина» и «врач-репродуктолог». Тем не менее в большинстве стран мира, в том числе и в нашей стране, лечением бесплодия занимаются врачи акушеры-гинекологи, и это вполне обоснованно. Но специалист, занимающийся лечением бесплодия, помимо базовой специальности должен иметь достаточно широкие познания в области эндокринологии, генетики, эмбриологии и других дисциплин. Еще более сложная ситуация наблюдается среди специалистов, занимающихся лечением бесплодия у мужчин. На эту роль претендуют урологи, эндокринологи и даже гинекологи. Скорее всего, урология должна являться базовой специальностью такого врача, но ему тоже необходимы знания в области эндокринологии, генетики, эмбриологии. Обычно в клиниках ВРТ осуществляется коллективная работа гинекологов, андрологов и эмбриологов.

Лечение бесплодия сегодня можно представить как совокупность двух базовых процедур – это стимуляция функции яичников и возможность ЭКО извлеченных из организма человека гамет – ооцитов у женщины, сперматозоидов у мужчины.

Определение понятия «стимуляция функции яичников» имеет большое терминологическое разнообразие, пытающееся отделить стимуляцию для естественного зачатия и/или инсеминации от таковой, используемой в программах ВРТ. Так, стимуляцию для естественного зачатия и/или инсеминации называют стимуляцией овуляции, индукцией овуляции, контролируемой индукцией овуляции (КИО), стимуляцию для программ ВРТ называют стимуляцией суперовуляции. D. de Leuborg (2005) предложил стимуляцию овуляции у пациенток с ановуляцией, которая предполагает монофолликулярное развитие, называть индукцией овуляции, а стимуляцией яични-

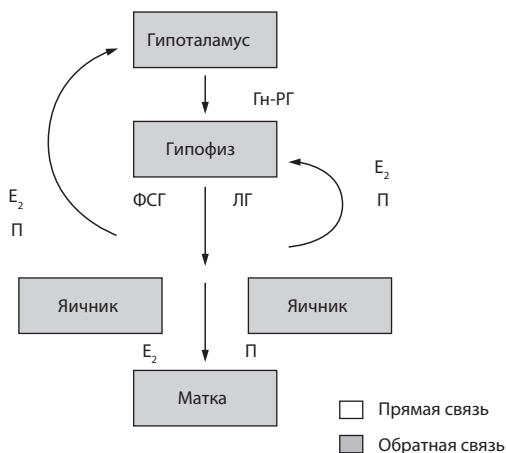


Последующие события – рост фолликулов, выбор доминантного, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляция и формирование желтого тела – происходят под влиянием гормонов и являются гонадотропин-зависимым процессом.

Для того чтобы осознанно проводить индукцию овуляции и выбрать тот или иной протокол лечения, необходимы базовые знания о механизмах фолликулогенеза и овуляции в норме. В реализации роста фолликулов, созревания и оплодотворения ооцита из доминантного фолликула фундаментальная роль принадлежит интегрированному действию гормонов гипоталамуса, гипофиза и яичников. Ведущими в этой системе являются гонадотропин-рилизинг гормоны гипоталамуса, гонадотропины гипофиза (ФСГ и ЛГ), гормоны яичника эстрадиол и прогестерон, вспомогательными – множество факторов: ингибины, активины, факторы роста и др.

Нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси зависит от правильной синхронизации времени высвобождения и количества гормонов, вырабатываемых этой системой. Представляется целесообразным рассмотреть отдельные звенья системы и органы-мишени, на которые действуют вырабатываемые ими гормоны, чтобы по возможности полно представить всю мозаику механизмов прямых и обратных связей, обеспечивающих нормальный овуляторный менструальный цикл.

На рисунке 2.1 представлена простая схема источников, органов-мишеней и механизмов обратной связи гормонов, вовлеченных в гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему.



**Рис. 2.1** Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

---

## Глава 4. ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЗНАЧЕНИЕ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

---

В последние десять лет широко обсуждаются понятие «овариальный резерв» и его значение при лечении бесплодия у женщин. Ранее использовался термин «фолликулярный пул», который определял количество примордиальных фолликулов в яичниках. Однако вряд ли такое определение можно считать доступным, так как неинвазивными методами исследования невозможно определить число примордиальных и функциональную полноценность растущих фолликулов. Скорее всего, овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки. Применительно к методам стимуляции функции яичников полноценный овариальный резерв обеспечивает адекватный ответ яичника на введение индукторов овуляции.

В мировой литературе сообщения о неинвазивных методах, определяющих состояние овариального резерва, стали появляться с конца 1980-х годов (Navot D. et al., 1987). До настоящего времени интерес к изучению этого вопроса не только не ослабевает, но и увеличивается. Обсуждается роль все более новых факторов, способных наиболее точно отразить функциональное состояние яичников (Боярский К.Ю., 2005; Gregory L., 1998; Scheffer G. et al., 2003). Обобщая известные в литературе сведения, можно выделить предлагаемые **методы оценки овариального резерва**:

1. **Клинические данные:** возраст, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, характер и длительность менструального цикла, наличие гинекологических заболеваний (воспалительных, эндометриоза, кист яичников и др.), соматических заболеваний (болезней щитовидной железы, сахарного диабета и др.), повреждающих факторов внешней среды (лучевая и химиотерапия, курение и др.).

2. **Гормональные тесты:**

- Базальный уровень ФСГ.
- Соотношение ФСГ/ЛГ.
- Базальный уровень  $E_2$ .
- Базальный уровень ингибина В.
- Уровень антимюллера гормона.

3. **Гормональные тесты с нагрузкой:**

- Тест с КЦ.

- Тест с нагрузкой экзогенным ФСГ.
  - Тест с нагрузкой аГн-РГ.
4. **Ультразвуковые тесты:**
- Измерение объема яичников.
  - Определение числа антральных фолликулов.
  - Допплерометрическое исследование кровотока в яичниках.
5. **Подсчет числа фолликулов в биоптатах яичника.**

Диагностическая значимость тех или иных тестов достаточно подробно освещена в литературе (Боярский К.Ю., 1998; Lass A. et al., 1997). Вместе с тем не может не вызывать удивления представленное число диагностических тестов для определения довольно банальной клинической ситуации – ответит ли яичник на введение индукторов и какой характер ответа можно прогнозировать. Эту задачу врач-клиницист решает ежедневно у десятка больных, которым предлагает проведение стимуляции яичников, и его клинические прогнозы оказываются в большинстве случаев верными. Факторы, на которые ориентируется специалист при **прогнозировании ответа на стимуляцию функции яичников**, следующие.

1. **Возраст женщины** является бесспорным аргументом в оценке функционального состояния репродуктивной системы, и, хотя в пределах возраста, особенно старшего репродуктивного, имеют место индивидуальные особенности, обусловленные генетикой человека, общебиологические закономерности неизбежны. С возрастом в яичнике женщины уменьшается число фолликулов и изменяется качество ооцитов. Процесс «старения яичников» начинается уже с 27 лет, после 37 резко убыстрятся элиминация фолликулов, а ко времени наступления менопаузы (45–50 лет) фолликулы уже не определяются (Meldrum D., 1993). Тем не менее возраст потери способности к зачатию и возраст наступления менопаузы (т.е. утраты яичниками гормональной функции), как правило, не совпадают. Сегодня известно, что в возрасте от 40 до 45 лет женщина теряет способность к зачатию, хотя у нее еще в пределах 10 лет может сохраняться менструальная функция и гормональная активность яичников (Lim A., Tsakok M., 1996). Наличие у человека специального защитного механизма, препятствующего рождению детей в середине пятой декады жизни, позволило D.Keefe (1998) высказать предположение о своеобразном «альтруизме репродуктивной системы», позволяющем еще молодым и здоровым людям позаботиться о воспитании рожденных детей.

2. **Анамнестические данные:** наиболее значимыми являются указания на перенесенные операции, сопровождавшиеся вмешательствами на яичниках. Показано, что если проведена резекция или даже удаление одного яичника у молодой женщины, то ее овариальный резерв оказывается более благоприятным по сравнению со случаями вмешательств на обоих яичниках (их резекция, удаление одного яичника и резекция второго, повторные операции на яичниках). Негативные влияния проведенной химио- и лучевой терапии, влияние других факторов обсуждаются (Корсак В.С. и др., 1996; Калугина А.С. и др., 2006).

3. *Длительность менструального цикла.* Неблагоприятным признаком является укорочение цикла по сравнению с ранее имевшейся длительностью. Как правило, это наблюдается у женщин старшего возраста, когда менструальный цикл укорачивается до 21–23 дней по сравнению с 28–30-дневным. Иногда этот признак можно наблюдать и у молодых женщин, перенесших операции на яичниках.

4. *Уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла* является достаточно точным признаком, позволяющим оценить овариальный резерв. Уровень ФСГ в пределах 10–12 МЕ/л свидетельствует о сниженном овариальном резерве, а повышение его более 15 МЕ/л, как правило, – о невозможности получения адекватного фолликулогенеза и полноценной яйцеклетки.

5. *Объем яичника (на 2–3-й день цикла)* меньше 5 см<sup>3</sup> указывает на сниженный овариальный резерв, а при объеме 2 см<sup>3</sup>, как правило, невозможно получить полноценный ооцит. Исключение может составить определенная группа больных, страдающих гипогонадотропным гипогонадизмом.

6. *Число антральных фолликулов (на 2–3-й день цикла)* меньше 5 в каждом яичнике указывает на сниженный овариальный резерв; если же в яичнике визуализируется один фолликул или их вообще не видно, то, скорее всего, такой яичник не ответит на экзогенную стимуляцию. Исключением также может быть гипогонадотропный гипогонадизм.

Естественно, что однократное определение одного из вышеперечисленных параметров может дать ложный результат, но совокупность всех показателей, как правило, точно характеризует состояние овариального резерва, тем более что все характеристики взаимосвязаны.

Интерес последних лет к **новым маркерам овариального резерва**, таким как ингибин В и антимюллеров гормон, скорее всего, имеет не столько практическое, сколько исследовательское значение, так как способствует более тонкому пониманию механизмов регуляции фолликулогенеза, селекции доминантного фолликула и овуляции.

**Ингибин В** является пептидом с молекулярной массой 32 000 кДа. Существует две формы ингибина – А и В. Обе формы содержат одинаковую  $\alpha$ -субъединицу, образующую дисульфидные связи с  $\beta$ -субъединицей, которая в обеих формах различается ( $\beta$ -А и  $\beta$ -В соответственно). Таким образом, ингибин А состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -А-субъединиц, ингибин В – из  $\alpha$ - и  $\beta$ -В-субъединиц. У женщин гормон синтезируется в гранулезных клетках растущих антральных фолликулов, у мужчин – в семенных канальцах яичек (клетках Сертоли) (Fillicori M., 2000). Ингибин В подавляет секрецию ФСГ. При нормальном овуляторном цикле в раннюю фолликулярную фазу определяют высокие концентрации ингибина В и низкие – ФСГ. Между этими гормонами существует четкая обратная зависимость – низкий уровень ингибина В → высокий уровень ФСГ и наоборот. Следовательно, определяя уровень ФСГ, можно судить о концентрации ингибина В. Разумеется, роль ингибинов не столь прямолинейна и однозначна. Рассматривается значение этих факторов в селекции доминантного фолликула, качестве ооцита и в ряде других процессов фолликуло- и оогенеза (Groome N. et al., 1996; Seifer D. et al., 1997). По данным

---

## Глава 6. АНТИЭСТРОГЕНЫ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

---

### 6.1. Кломифена цитрат

КЦ применяется в клинической практике для стимуляции функции яичников уже в течение 45 лет. За этот период времени неоднократно менялось отношение специалистов к оценке его эффективности и значимости в лечении определенных форм бесплодия. Первоначально это был практически единственный эффективный индуктор овуляции, затем, в конце XX века, широкое распространение прямых индукторов, особенно рекомбинантных препаратов, поставило под сомнение значимость КЦ, и, наконец, в последние годы возобновился интерес к этому препарату, но уже с новых позиций и в иных комбинациях.

Основными аргументами в пользу применения КЦ являются: таблетированная форма, относительно низкая стоимость, легкость использования, отсутствие необходимости жесткого мониторинга индуцированного цикла, относительная безопасность.

Недостатки КЦ также весомы: значительна доля КЦ-резистентных пациенток, низка частота наступления беременности при достаточно высокой частоте овуляции, неблагоприятны антиэстрогенные эффекты на цервикальную слизь и эндометрий, большой период полувыведения, что связано с накоплением метаболитов препарата в организме женщины, а самое главное – недостаточно изучен, несмотря на длительное применение, механизм действия КЦ и отсутствуют достоверные исследования его фармакокинетики у человека.

В настоящем разделе авторы попытаются еще раз уточнить место КЦ в репродуктивной медицине в соответствии с положительными и отрицательными эффектами этого препарата.

### *История*

Кломифен (или хлорамифен) впервые был синтезирован компанией William S. Merrell исследователем F.Palopoli в конце 50-х годов XX века (Out H.J., 1998).

Интересно, что изначально он предназначался для контрацепции. В экспериментах на животных препарат оказался весьма успешным контрацептивным средством. Кроме того, его использовали у больных с раком эндометрия в период подготовки к операции, после чего во время оперативных вмешательств обнаруживали желтые тела в яичниках и секреторную трансформацию эндометрия. Эта случайная находка послужила основанием для применения с 1967 г. КЦ в качестве индуктора овуляции (Greenblat R., 1961).

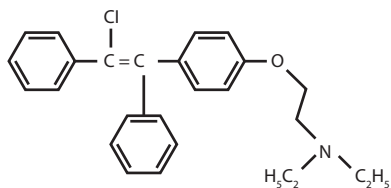


Рис. 6.1 Формула кломифена цитрата.

фенокси]-N,N-диэтилэтанамина цитрат. Он состоит из рацемата двух стереоизомеров, изначально описанных как цис- и транс-изомеры. Тем не менее впоследствии стало ясно, что это не совсем точное определение, и изомеры были переименованы в Z-кломифен и E-кломифен. Известно, что E-изомер является антиэстрогеном, а Z-кломифен обладает слабым эстрогенным действием. В рацемате содержится 40% Z-кломифена и 60% E-кломифена. В американской фармакопее отмечается, что в препаратах КЦ должно содержаться между 30 и 50% Z-изомера (Out H.J., 1998). На рисунках 6.1 и 6.2 представлены формула КЦ и аптечная упаковка препарата.

### Механизм действия и фармакодинамика

Механизм действия КЦ является комплексным и не до конца изучен. Этот препарат обладает способностью связываться с рецепторами эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы и вне ее, т.е. на уровнях гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки, влагалища, кожи, костей, молочных желез и др. КЦ занимает рецепторы в тканях, конкурируя с имеющимися в организме собственными эстрогенами. Следовательно, при приеме препарата биологический эффект проявляется в виде резкого падения уровня

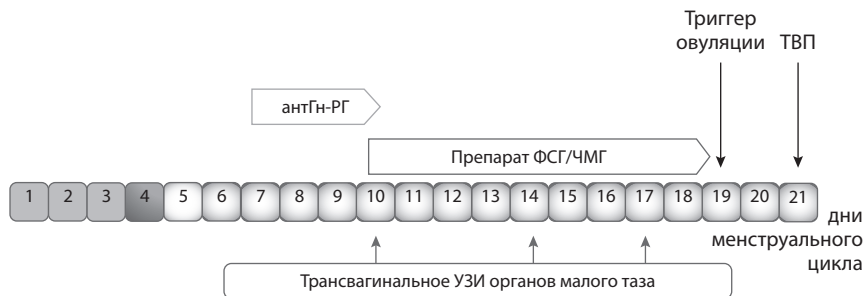
Аналогами КЦ являются клоmid, клостилбегит, серофен, выпускаемые различными фирмами-производителями.

### Строение

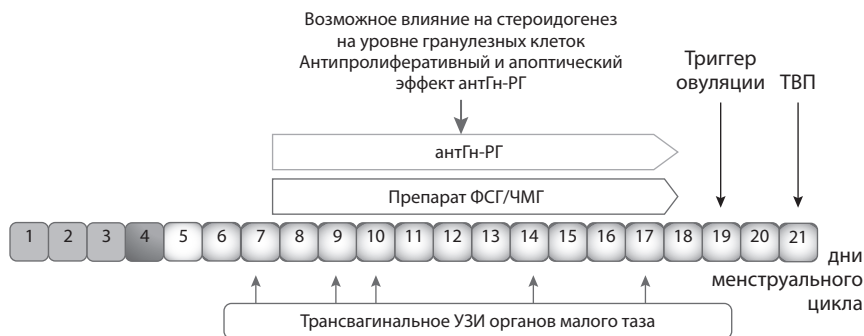
КЦ – орально активный нестероидный препарат, сходный по структуре с диэтилстильбэстролом. Его химическое название 2-[4-(2-Хлор-1,2-дифенилэтенил)



Рис. 6.2 Аптечные упаковки препарата кломифена цитрата.



**Рис. 10.60** Стимуляция в среднюю фолликулярную фазу цикла с синхронизацией роста фолликулов анГн-РГ.



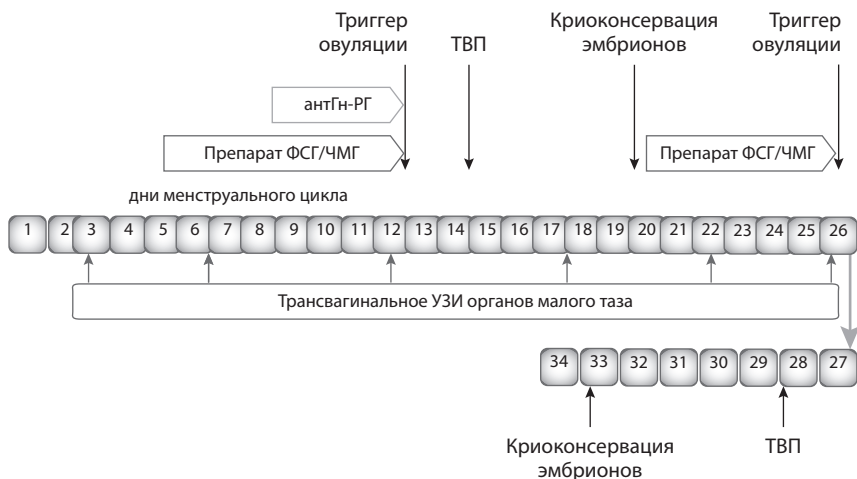
**Рис. 10.61** Стимуляция в среднюю фолликулярную фазу цикла с одновременным назначением анГн-РГ и гонадотропинов.

которых продолжается до преовуляторного периода (рис. 10.60). Такая стимуляция также больше подходит пациенткам, имеющим невысокие показатели овариального резерва.

Такие схемы можно пояснить клиническим примером.

Пациентка 32 лет направлена онкогинекологом для предварительного забора и криоконсервации ооцитов. Диагноз: рак шейки матки T2a1NхM0, ПА1 стадия. Предстояло оперативное лечение в объеме пангистерэктомии с последующей терапией. Обратилась на 10-й день менструального цикла, визуализировался доминантный фолликул диаметром 13 мм и в каждом яичнике по 8–9 мелких фолликулов. Назначены анГн-РГ в течение 3 дней, после чего начата стимуляция гонадотропинами (согласно схеме, представленной на рисунке 10.60). При этом можно начать одновременное введение анГн-РГ и гонадотропинов, как это показано на рисунке 10.61.

Можно ли было в случае хороших показателей овариального резерва, обращения в позднюю фолликулярную фазу и наличия доминантного фолликула использовать другую тактику? Да, можно, и в своей последующей работе в ситуациях хорошего/высокого овариального резерва мы пренебре-



**Рис. 10.62** Двойная стимуляция яичников.

гали наличием доминантного фолликула и начинали стимуляцию гонадотропинами. Что происходило в этих случаях? Два варианта развития событий: доминантный фолликул овулировал, и мы продолжали стимуляцию уже как в лютеиновую фазу, или же он превращался в фолликулярную кисту размером не более 3 см. И в том и в другом случае получали достаточное количество зрелых ооцитов.

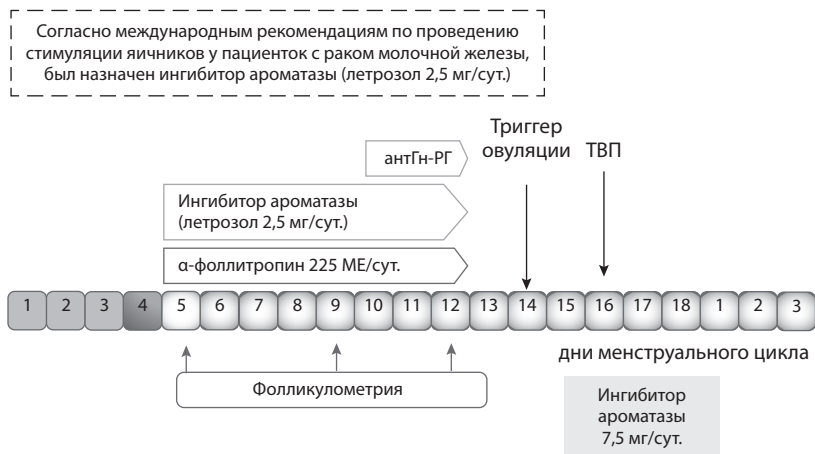
В связи с этим еще раз хотелось бы подчеркнуть, что предварительная десенситизация может быть рекомендована при сниженных показателях резерва, когда существует риск овуляции доминантного фолликула и лютеинизации немногих остальных. При хороших/высоких показателях овариального резерва можно стимулировать яичники, невзирая на наличие доминантного фолликула.

Если больная обратилась в преовуляторный период и диагностируется фолликул диаметром 17–20 мм, то в качестве триггера овуляции следует ввести аГн-РГ в дозе 0,2 мг, провести пункцию фолликула в естественном цикле, криоконсервировать ооцит/эмбрион в случае его получения и через 2–3 дня начать стимуляцию, как в лютеиновую фазу (см. рис. 10.58).

Вследствие ограниченного времени двойную стимуляцию, представленную на рисунке 10.62, редко удается применить для предварительного забора репродуктивного материала у онкологических больных, если не принимать во внимание двойную пункцию в случае обращения пациенток в преовуляторный период. Однако если онкологи предоставляют достаточно времени, такую стимуляцию можно провести, как это продемонстрировано в следующем клиническом случае.

Пациентка 39 лет была направлена онкомаммологом для предварительного забора и криоконсервации репродуктивного материала. Диагноз: рак молочной железы T2N0M0, II стадия, ER 60%, PR 95%, *cerb-b2 1 + kit 67* –





**Рис. 10.63** Протокол стимуляции яичников с купированием симптомов СГЯ путем увеличения дозы ингибитора ароматазы.

30%. Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак молочной железы 2-й степени злокачественности. На момент обращения проведена подкожная мастэктомия справа. Тактика дальнейшего лечения окончательно не определена. Обратилась на 6-й день менструального цикла. Онкологами было разрешено лечение в течение 1 мес. Рак молочной железы был гормонально-зависимым, поэтому в протокол стимуляции включали ИА в дозе 2,5 мг в постоянном режиме. Провели двойную стимуляцию, схема которой представлена на рисунке 10.63.

В фолликулярную фазу проводили стандартную стимуляцию с аГн-РГ, в качестве триггера овуляции назначили аГн-РГ – 0,2 мг. Получено 5 ооцитов. В лютеиновую фазу стимуляцию проводили в течение 12 дней, использовали сочетанное введение двух гонадотропинов, в качестве триггера овуляции назначили ХГЧ, получили 11 ооцитов. Всего криоконсервировали 13 зрелых ооцитов.

Представленные клинические случаи демонстрируют варианты стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла, но, как было сказано выше, random start-протоколы – это стимуляция с любого дня менструального цикла. В предыдущем изложении была показана возможность проведения стимуляции с середины фолликулярной фазы и при обращении пациенток в преовуляторный период.

Мы попытались выяснить вопрос клинической эффективности и целесообразности проведения стимуляции с любого дня менструального цикла.

В зависимости от дня начала стимуляции было выделено 5 групп больных (табл. 10.6). Статистически значимой разницы в длительности стимуляции, стартовой и суммарной дозах ГТ обнаружено не было, в силу чего можно говорить о равноценности, в том числе и экономической, протоколов стимуляции с любого дня менструального цикла.

Таблица 10.6

**Характеристики протоколов стимуляции с любого дня менструального цикла**

Показатель	День цикла, на который начинают стимуляцию					p-value
	1–5 (n=65)	8–10 (n=7)	11–15 (n=9)	16–20 (n=44)	23–27 (n=15)	
Длительность стимуляции, дней	8 (7–10)	7 (4,5–9,5)	9 (8–11)	9 (6–11)	10,5 (5,5–12)	0,480
Суммарная доза ГТ	2063 (1800–2363)	1650 (825–2100)	3000 (2250–3050)*	2400 (1969–2775)	2550 (2300–2831)	0,002
Триггер ХГЧ	34 (52,3%)	2 (28,6%)	6 (66,7%)	24 (54,6%)	4 (44,4%)	0,662
Триггер аГн-РГ	31 (47,7%)	3 (42,8%)	3 (33,3%)	17 (38,6%)	5 (55,6%)	0,648

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 8–10.

Без сомнения, ключевым моментом эффективности стимуляции является количество полученных зрелых ооцитов (табл. 10.7). Сопоставимое количество зрелых ооцитов ( $13,2 \pm 2,4$  и  $14,3 \pm 2,1$  соответственно) было получено в группах стимуляции с 1–5, 16–20, 25–27-го дня менструального цикла. Меньшее число зрелых ооцитов ( $8,9 \pm 1,9$  и  $9,1 \pm 1,1$  соответственно) было получено при начале стимуляции в период 8–10-го и 11–14-го дня менструального цикла.

При анализе представленных данных и сопоставлении их с динамикой фолликулогенеза при УЗИ было зафиксировано, что меньшее число зрелых ооцитов было получено в тех случаях, когда стимуляцию начинали при наличии доминантного фолликула, который уже определился в яичнике. Эти периоды совпадали с достоверно более высокими концентрациями эстрадиола.

Представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что формирование пула более чувствительных к гонадотропной стимуляции фолликулов происходит при снижении уровня эстрадиола и, соответственно, повышении значений ФСГ. При 28–30-дневном менструальном цикле эти периоды соответствуют 1–3, 16–20 и 25–27-му дням цикла.

Интересным явилось наблюдение удачной стимуляции, начатой на 25–27-й день, в конце секреторной фазы, накануне менструации. Именно в этот период у пациентки было отмечено падение эстрадиола до самых низких значений ( $78$  пмоль/л) и повышение уровня ФСГ до  $7,6$  мЕД/мл. Указанные сведения позволили предположить, что имеет место начало цикла или ранняя фолликулярная фаза, а кровяные выделения (менструация), которые принято считать началом нового цикла, запаздывают от дня падения эстрадиола приблизительно на 48 ч.

Таблица 10.7

**Эмбриологические характеристики индуцированных циклов**

Показатель	День цикла, на который начинают стимуляцию					p-value
	1–5 (n=65)	8–10 (n=7)	11–15 (n=9)	16–20 (n=44)	23–27 (n=15)	
Получено клеток	7 (3,5–15,5)	22 (2–24)	8 (7–11)	9,5 (5,5–12,5)	13 (12–21)*	0,044
Всего	675	104	79	405	143	
MII	492 (72,9%)**	64 (61,5%)	55 (69,6%)	314 (77,5%)**	106 (74,1%)	0,001
MI	78 (11,5%)	8 (7,7%)	14 (17,7%)	36 (8,9%)	10 (7,0%)	0,072
GV	76 (11,3%)	21 (20,2%)	7 (8,9%)	37 (9,1%)**	20 (14,0%)	0,028
Deg	29 (4,3%)**	11 (10,6%)	3 (3,8%)	18 (4,5%)**	7 (4,9%)	0,001

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 1–5.

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 8–10.

**Депо-форма аГн-РГ в качестве триггера овуляции**

Важным направлением, которое исследуется сейчас, является возможность назначения в стимулированном цикле в качестве триггера овуляции депо-формы аГн-РГ в дозе 3,75 мг. Смысл такого протокола заключается в использовании депо аГн-РГ в двойном назначении – как триггер овуляции и как препарат для защиты яичников перед назначением гонадотоксичной терапии. У нас есть опыт использования протоколов, когда в качестве триггера овуляции использовали депо аГн-РГ. Всего проведено 12 протоколов стимуляции у больных неходжкинской лимфомой и раком молочной железы. Следует сказать, что все пациентки были молодого возраста (24–27 лет) и имели мультифолликулярные яичники. Стимуляцию проводили с начала фолликулярной фазы. В качестве триггера овуляции использовали депо-форму аГн-РГ. Во всех случаях было получено предсказуемое количество зрелых ооцитов. Через 7–9 дней от момента пункции зафиксированы кровяные выделения и десенситизация гипоталамо-гипофизарной области. В тот же период была начата химиотерапия. Указанная методика одновременного использования депо аГн-РГ оказалась весьма эффективной как в качестве триггера овуляции, так и для защиты яичников.

Следует сказать, что если при других формах рака онкологи, как правило, разрешают отложить начало химиотерапии на несколько дней, то при гематологических формах рака и раке молочной железы эта отсрочка не предо-

ставляется, что делает представленную методику полезной в клинической практике.

### **Купирование симптомов гиперстимуляции яичников**

До недавнего времени СГЯ являлся значимой проблемой для ВРТ. Сегодня эту проблему можно считать практически решенной, так как частота среднетяжелых и тяжелых форм СГЯ, требующих госпитализации, не превышает 0,5% (Baird D.T., 1983; Ginther O.J. et al., 1989; Ginther O.J. et al., 2004). Этому способствовало выполнение тестов, прогнозирующих развитие СГЯ, использование сниженных доз гонадотропинов, замена триггера овуляции, сегментация цикла и криоконсервация полученных ооцитов/эмбрионов.

В случаях проведения стимуляции яичников для предварительного забора репродуктивного материала у онкологических больных мы должны получить достаточное количество ооцитов – столько, сколько могут дать яичники в зависимости от их резерва. В противном случае нельзя говорить о возможности отсроченного деторождения. На практике используются два основных принципа профилактики СГЯ: замена триггера овуляции и криоконсервация полученных ооцитов. Вследствие этого в наших наблюдениях не было ни одного случая развития СГЯ, но симптом в виде увеличенных яичников со множеством желтых тел и фолликулярных кист, несомненно, присутствует, так же как и высокие уровни половых стероидов.

В то же время больной сразу же или через несколько дней предстоит химиотерапевтическое лечение, которое, вероятно, окажет большой повреждающий эффект на гиперстимулированный яичник.

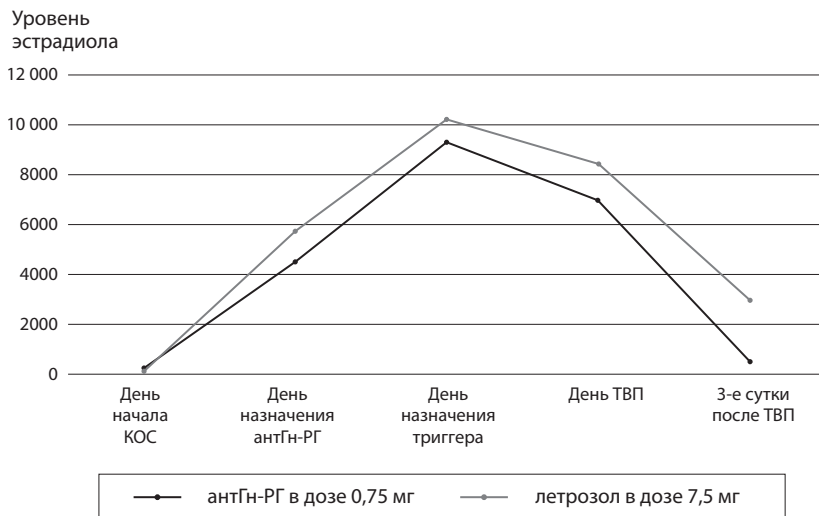
Нашей задачей было разработать методы быстрого купирования гиперстимуляции, подразумевающие уменьшение размеров яичников, лютеолиз, резкое снижение уровней эстрадиола и прогестерона.

На примере следующих клинических случаев демонстрируем разработанную нами методику.

Пациентке 32 лет, больной раком молочной железы и имеющей хорошие показатели овариального резерва, была проведена стандартная стимуляция яичников с включением в протокол ИА. Было аспирировано 32 фолликула, получено 28 ооцитов, 25 из которых оказались зрелыми.

Во втором случае обратилась пациентка 29 лет с диагнозом «рак молочной железы». Были зарегистрированы высокие показатели овариального резерва, мультифолликулярные яичники. Стимуляцию начинали с дозы 225 МЕ рФСГ в сутки на фоне приема летрозолола в дозе 2,5 мг. В качестве триггера овуляции назначали аГн-РГ. Было получено 26 ооцитов, из них криоконсервировано 22 зрелых.

Представленные случаи демонстрируют стимуляцию яичников у больных, имеющих мультифолликулярные яичники и очень высокие показатели овариального резерва, о чем свидетельствуют уровни АМГ и данные УЗИ яичников. Несмотря на средние дозы гонадотропинов в день и на курс лечения, замену триггера овуляции и включение в протокол стимуляции ИА, и в том и в другом случае аспирировано и криоконсервировано большое количество



**Рис. 10.64** Динамика уровней эстрадиола у пациенток с разными методами купирования симптомов СГЯ. КОС – контролируемая овариальная стимуляция.

ооцитов. С одной стороны, цель лечения была успешно достигнута, с другой стороны, закономерно, имеют место симптомы гиперстимуляции – увеличенные до 12 см яичники со множеством функциональных кист. Химиотерапевтическое лечение планировалось начать через 1 нед. после получения ооцитов, и задачей явилось быстрое обеспечение лютеолиза, менструальноподобной реакции и падения уровней гормонов.

В одном из указанных клинических случаев в качестве препарата, обеспечивающего быстрый лютеолиз, использовали антГн-РГ в дозе 0,75 мг в течение 4 дней. На 6-й день после трансвагинальной пункции была отмечена менструальноподобная реакция и уменьшение размеров яичников.

В другом случае продолжали прием летрозола, увеличив после трансвагинальной пункции дозу препарата до 7,5 мг. В течение 3 дней наблюдали выраженный лютеолиз и менструальноподобную реакцию уже на 4-й день применения летрозола. Эти данные подтверждает динамика гормонов (рис. 10.64).

Были сделаны следующие выводы.

- Разработанная нами методика использования ИА для быстрого, в течение 3 дней, лютеолиза и купирования явлений гиперстимуляции яичников является эффективной и экономически оправданной.
- Возможно совместное назначение антГн-РГ в дозе 0,75 мг в день и ИА в дозе 7,5 мг в день, что может быть эффективно при выраженных симптомах СГЯ.
- Представляется интересным исследование механизмов действия ИА для осуществления выраженного лютеолитического эффекта.

---

## Глава 12. ИНДУЦИРОВАННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

---

Индукцированная беременность (ИБ) – беременность, наступившая в результате применения различных медикаментозных стимуляторов овуляции (индукторов овуляции). Индукторы овуляции применяют при ановуляторной форме бесплодия и в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в матку (ЭКО и ПЭ).

Внедрение ВРТ привело к значительному увеличению доли ИБ, а проблема сохранения этих беременностей и рождения здоровых детей приобрела особую актуальность.

Известно, что беременность, наступившая после ЭКО, относится к группе высокого риска. По данным многочисленных исследований, приблизительно в 35% случаев происходит ее прерывание и недонашивание. Отчет всемирного конгресса «Фертильность и бесплодие», который состоялся в 1995 г., представил такие сведения: благоприятный исход (своевременные роды) имел место у 73,1% женщин, преждевременные роды (24–36 нед.) – у 33,6%, прерывание беременности до 20 нед. – у 21%.

Ведущие специалисты, работающие в области репродуктивной медицины, призывают считать сегодня успехом лечения не достижение беременности, а рождение одного здорового ребенка у здоровой женщины при благополучном течении беременности. В этом направлении много сделано за истекшие годы: в ведущих клиниках используют «мягкие» схемы стимуляции функции яичников, позволяющие избегать гиперстимуляции; вновь обсуждается возможность проведения ЭКО в натуральном, нестимулированном цикле; почти во всех европейских странах переносят 1–2 эмбриона; в ряде из них, например в Италии, вообще введены крайне жесткие законы, лимитирующие использование программ ВРТ.

Все это, несомненно, способствует улучшению перинатальных исходов ИБ, но утверждение о том, что ИБ относятся к группе высокого риска, остается. Очевидно, настало время ответить на вопрос, где те слабые места, которые обеспечивают неблагоприятное течение и исходы ИБ, и каковы пути устранения дефектов. Тем более что в нашей стране, несмотря на уже длительное использование ВРТ для лечения бесплодия, нет регистров, способных объективно оценить особенности течения и исходов ИБ, хотя в других странах такие регистры есть.

У нас на сегодняшний день нет полномасштабных исследований, анализирующих особенности течения и исходы ИБ. Имеющиеся публикации выполнены на основе небольшого числа наблюдений, и в них в основном приведен анализ состояния беременных, уже имеющих проблемы, часто находящихся в условиях

стационарного лечения. Но даже в этих работах мнения авторов по ряду вопросов зачастую не совпадают. Так, в работах В.М.Сидельниковой и соавт. (2005) и В.М.Здановского и И.И.Витязевой (2005) число многоплодных беременностей составило 18 и 20,8% соответственно, угроза прерывания в I триместре беременности зарегистрирована у 20,3 и 23,5% соответственно, но прерывание в I триместре (6–8 нед.), по данным В.М.Здановского и И.И.Витязевой, произошло у 16,6% женщин. Вместе с тем указанные авторы расценивают II триместр беременности как более благоприятный, отмечая угрозу прерывания беременности лишь у 4,5%, причем в 70% – это многоплодные беременности, поздние токсикозы зарегистрированы у 13–17% беременных (в популяции 1,0–12,6%), самопроизвольные выкидыши – у 14,6%, преждевременные роды – у 25,7% (в популяции 3,5 и 9,2% соответственно). Аналогичные данные были получены Т.Н.Лысой и соавт. (2005). Вместе с тем В.М.Сидельникова и соавт. (2005) угрозу прерывания во II триместре беременности отметили у 37,9% женщин, истмико-цервикальную недостаточность – у 48,7%, угрозу преждевременных родов – у 18,5%. Возможно, расхождения данных можно объяснить тем, что названные авторы анализировали пациенток, находящихся в стационаре, куда они уже поступили с установленным диагнозом. По данным В.М.Здановского и И.И.Витязевой, кесарево сечение выполнено у 63,6% женщин при недоношенной беременности и у 65% – при доношенной. Частота кесарева сечения, по данным других специалистов, достигает почти 100%.

В одном все авторы едины – самое большое число осложнений и прерывания беременности зарегистрировано в I триместре. Неблагополучное течение I триместра ИБ обуславливает осложнения II и III триместров, родов и, в конечном итоге, перинатальные осложнения.

Т.Н.Лысяя и соавт. (2005) попытались определить механизмы развития акушерских осложнений, уделяя пристальное внимание течению I триместра ИБ. Общеизвестно, что ИБ в I триместре имеет особенности гормонального обеспечения по сравнению со спонтанной (Durić K. et al., 2003). О функции трофобласта на ранних сроках ИБ можно судить по уровням стероидных гормонов и  $\beta$ -ХГ. Т.Н.Лысяя и соавт. показали, что уровни  $\beta$ -ХГ достоверно не отличаются от таковых при спонтанной беременности, тогда как концентрации стероидных гормонов ( $E_2$ , P, 17-ОП) в 10–20 раз превышают физиологические. Авторы считают, что дисбаланс между высокими концентрациями стероидных гормонов в крови женщины, с одной стороны, и неизменным содержанием  $\beta$ -ХГ, с другой, косвенно указывает на ослабление функции трофобласта и развитие ФПН, что совпадает с результатами УЗИ. Следовательно, уже первые недели течения ИБ имеют предпосылки для формирования ФПН, что требует раннего назначения препаратов, воздействие которых направлено на устранение этой недостаточности. Те же авторы показали, что у 14,5% женщин во II триместре беременности были зарегистрированы низкие концентрации эстриола, а почти у трети – повышенное содержание  $\beta$ -ХГ. При этом у 37,9% беременных регистрировали нарушение гемодинамики в фетоплацентарном комплексе. Эти изменения, по мнению авторов, являются признаками формирующейся или уже имеющейся ФПН.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

В предлагаемом издании авторы попытались представить ряд советов и рекомендаций практическим врачам, занимающимся или планирующим заниматься репродуктивной медициной. Высказанные положения базируются на собственном клиническом опыте авторов, которым, тем не менее, не хотелось бы, чтобы представленные в книге мнения и подходы к стимуляции функции яичников и лечению бесплодия вообще являлись бы неопровержимой догмой. Наоборот, нам представлялось важным и ценным подчеркнуть нерешенные, дискуссионные вопросы, противоречивость мнений ведущих ученых мира по ряду аспектов репродуктивной медицины. Авторам хотелось бы привлечь внимание специалистов, особенно молодых врачей, к этой области медицинской науки, требующей новых исследований и являющейся чрезвычайно увлекательной и востребованной.



---

## ЛИТЕРАТУРА

---

- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
- Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова Н.Н. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, №5. – С. 11–16.
- Байбарина Г.В. Индуцированная беременность: особенности течения и значение генетических факторов в невынашивании: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – С. 23.
- Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В. и др. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®) // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, №3. – С. 5–16.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
- Бельченко Л.В., Кармазановский Г.Г. Дифференциально-диагностические возможности рентгеновской компьютерной томографии/В кн.: «Нейроэндокринология: клинические очерки». Под ред. Е.И.Маровой. – Ярославль: Диа-пресс, 1999. – С. 53–80.
- Бесплодный брак/Под ред. В.И.Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 610 с.
- Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ/В кн.: «Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии». Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н.Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – С. 53–61.
- Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв и вспомогательные репродуктивные технологии // Проблемы репродукции. – 1998. – №3. – С. 26–31.
- Витязева И.И., Здановский В.М. Редукция числа эмбрионов при многоплодной беременности // Проблемы репродукции. – 1995. – №1. – С. 95–96.
- Волков Н.И. Тактика ведения пациенток с миомой матки в клинике женского бесплодия/В кн.: «Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство». Под ред. Г.Т.Сухих, Т.А.Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 438–463.
- Волков Н.И., Жердев Д.В. Эндометриоз как причина бесплодия/В кн.: «Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению». Под ред. В.И.Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 112–125.
- Волков Н.И., Кузмина С.В. Осложнения вспомогательных репродуктивных технологий. Осложнения, требующие хирургического вмешательства/В кн.: «Бесплодный брак». Под ред. В.И.Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 497–513.
- Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, №3. – С. 116–126.
- Гинекология: национальное руководство/Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
- Гормональная поддержка посттрансферного периода в программах ВРТ (дискуссия) // Проблемы репродукции. – 2003. – №4. – С. 39–42.
- Гордеева В.Л. Диагностика и варианты клинического течения синдрома гиперстимуляции яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 22 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). – М.: Медицина, 1985. – 256 с.