



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45886

(13) A

(51) 6 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ ПРИ КЛОМІФЕН-РЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМАХ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

1

2

(21) 2001096214

(22) 10.09.2001

(24) 15.04.2002

(46) 15.04.2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Чайка Андрій Володимирович, Носенко Олена
Миколаївна, Яковець Ганна Михайлівна

(73) Чайка Андрій Володимирович

(57) Спосіб лікування неплідності при кломіфен-резистентних формах синдрому полікістозних яєчників, який полягає в тому, що хворий проводять лапароскопічну хірургічну стимуляцію овуляції та стимуляцію овуляції індукторами овуляції, який **відрізняється** тим, що додатково призначається в доопераційному періоді трьохмісячний курс прийому антиандрогену «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів та при наявності ожиріння та інсулінорезистентності метаболічного препарату метформіну в дозі 1000-1500 мг/добу у безперервному режимі, лапароскопічна хірургічна стимуляція овуляції проводиться з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістознозмінених фолікулів, з першої доби післяопераційного періоду призначається розчин тіосульфату натрію 30% по 5 мл один раз на добу

внутрішньовенно протягом десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025 г один раз на добу протягом місяця, через 16 днів після операції призначається дюфастон по 10 мг тричі на день протягом 10 днів, з другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка включається до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50 мг 2 рази на добу протягом п'яти діб, проводиться трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія на 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу, при необхідності оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводиться масляний розчин фолікуліну 0,1% по 0,5-1 мл з 8 по 12 день менструального циклу, при досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 18-22 мм та висоті ендометрія більш ніж 8 мм вводиться овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10 000 ОД, подружній парі рекомендується програмований coitus або проводиться інсемінація спермою чоловіка або донора через 36 годин після введення хоріонічного гонадотропіну, при відсутності вагітності проводяться повторні 2-3 курси стимуляції овуляції кломіфеном у дозі 150 - 200 мг на добу.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема до гінекології, ендоскопії та репродуктології, та може бути використаний в клініках, які мають ультразвукове, ендоскопічне обладнання, гормональну лабораторію для відновлення гормональної, овуляторної та репродуктивної функції у пацієнток з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників.

Звісний спосіб лікування неплідності при кломіфен-резистентних формах синдрому полікістозних яєчників [1], який полягає в проведенні хірургічної стимуляції овуляції – здійсненні лапароскопічної клиноподібної резекції яєчників обсягом до 2/3 частин яєчника.

Недоліками звісного способу є: значне ушкодження фолікулярного резерву яєчників, особливо

первинних та примордіальних фолікулів внаслідок видалення значної частини яєчників, відносно низький відсоток настання вагітності.

Звісний спосіб лікування неплідності при кломіфен-резистентних формах синдрому полікістозних яєчників [2], який полягає в призначенні для стимуляції овуляції гонадотропінів: високоочищеного фолікулоstimулюючого гормону (метродин ВЧ) або синтетичного рекомбінантного фолікулоstimулюючого гормону (гонал Ф, пурегон).

Недоліками звісного способу є висока вартість лікування, високий ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників та настання багатоплідної вагітності, онкологічний ризик.

Найбільш близьким за технічною суттю є звісний спосіб лікування неплідності при кломіфен-

(13) A

(11) 45886

(19) UA

резистентних формах синдрому полікістозних яєчників [3], який полягає в проведенні лапароскопічної хірургічної стимуляції овуляції з виконанням резекції $1/2$ частини яєчників, предоставлені хворим перерви в лікуванні на 4 – 6 місяців для самостійного настання вагітності, а якщо за цей час спостерігається відсутність даних щодо відновлення овуляторного менструального циклу та настання вагітності, то назначається повторна стимуляція овуляції індукторами овуляції, такими як кломіфен або гонадотропіни.

Недоліками звісного способу є значне ушкодження фолікулярного резерву яєчників, особливо первинних та примордіальних фолікулів, внаслідок видалення значної частини яєчників та те, що через 4 – 6 місяців після хірургічного лікування у пацієнток з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників домогтися овуляції призначенням кломіфену, навіть із застосуванням високих доз, не вдається. Для стимуляції овуляції потрібні дорогі індуктори овуляції – гонадотропіни, які окрім високої вартості при застосуванні дають високий ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників та настання багатоплідної вагітності, існує також онкологічний ризик.

В основу заявляемого винаходу поставлена задача розробки способу лікування неплідності у пацієнток з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників шляхом призначення доопераційного трьохмісячного курсу антиандрогену «Діане-35» та при наявності ожиріння та інсулінорезистентності метаболічного препарату метаформіну, проведення хірургічної стимуляції овуляції з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренаванням кістознозмінених фолікулів, призначенні в післяопераційному періоді медикаментозного комплексу, який включає розчин тіосульфату натрію 30%, дексаметазон, дюфастон, з другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі включення пацієнтки до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з проведенням трансвагінального ехографічного контролю росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія, при необхідності оптимізації висоти та якості ендометрія введення масляного розчину фолікуліну, при досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 18 – 22мм та висоті ендометрія більш ніж 8мм введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну, рекомендації подружній парі програмованого coitus або проведення інсемінації спермою мужа або донора через 36 годин після введення хоріонічного гормону, при відсутності вагітності проведення повторних 2 – 3 курсів стимуляції овуляції кломіфеном у дозі 150 – 200мг на добу, що у сукупності забезпечує відновлення гормональної, овуляторної та репродуктивної функції.

Суть заявляемого способу лікування неплідності у пацієнток з кломіфен-резистентними формами синдрому полікістозних яєчників, що заявляється, полягає у наступному: призначення в доопераційному періоді трьохмісячного курсу прийому антиандрогену «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів та метаболічного пре-

парату метаформіну в дозі 1000 – 1500мг/добу у неперервному режимі, проведення лапароскопічної хірургічної стимуляції овуляції з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренаванням кістознозмінених фолікулів, призначенні з першого дня післяопераційного періоду розчину тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенне на протязі десяти діб, дексаметазону в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця, призначенні через 16 днів після операції дюфастону по 10мг тричі на день протягом 10 днів, з другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі включення пацієнтки до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб, проведення трансвагінального ехографічного контролю росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія на 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу, при необхідності оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язовим введенням масляного розчину фолікуліну 0,1% по 0,5 – 1мл з 8 по 12 день менструального циклу, при досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 18 – 22мм та висоті ендометрія більш ніж 8мм введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну 10 000ОД, рекомендації подружній парі програмованого coitus або проведення інсемінації спермою мужа або донора через 36 годин після введення хоріонічного гонадотропіну, при відсутності вагітності проведення повторних 2 – 3 курсів стимуляції овуляції кломіфеном у дозі 150 – 200мг на добу.

Новим в способі, що заявляється, є те, що додатково має місце призначення в доопераційному періоді трьохмісячного курсу прийому антиандрогена «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів та метаболічного препарату метаформіну в дозі 1000 – 1500мг/добу у неперервному режимі, лапароскопічна хірургічна стимуляція овуляції проводиться з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренаванням кістознозмінених фолікулів, додатково з першого дня післяопераційного періоду призначається розчин тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенне на протязі десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця, через 16 днів після операції – дюфастон по 10мг тричі на день протягом 10 днів, з другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка включається до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб, проводиться трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія на 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу, при необхідності оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводиться масляний розчин фолікуліну 0,1% по 0,5 – 1мл з 8 по 12 день менструального циклу, при досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 18 – 22мм та висоті ендометрія більш ніж 8мм вводиться овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10 000ОД, подружній парі рекомендується програмований coitus або проведення інсемінації спермою

мужа або донора через 36 годин після введення хоріонічного гонадотропіну, при відсутності вагітності проводяться повторні 2 – 3 курси стимуляції овуляції кломіфеном у дозі 150 – 200мг на добу.

Специфічною ознакою СПКЯ є оваріальна гіперандрогенія. У відповідь на блокуючу дію великої кількості андрогенів, яка реалізується як на гіпоталамо-гіпофізарному, так і на яєчниковому рівні, виникає аменорея та хронічна ановуляція. Доопераційне призначення антиандрогену «Діане-35» знижує рівень оваріальних андрогенів та посилює ефект наступної хірургічної стимуляції овуляції. Механізм дії «Діане-35» полягає в його конкуренції з ендogenousними активними андрогенами за місця зв'язування зі специфічними рецепторами, блокада яких перешкоджає дії андрогенів на клітинному рівні.

При синдромі полікістозних яєчників, особливо при його кломіфен-резистентних формах, часто спостерігається інсулінорезистентність, тобто зниження інсулінозалежної утилізації глюкози периферичними тканинами. Результатом інсулінорезистентності є гіперінсулінемія, котра відіграє важну роль у синтезі андрогенів яєчниками. Синтез андрогенів у клітинах тека і стромі яєчників здійснюється під впливом лютеїнізуючого гормону. Сінергічну йому дію оказує інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1, що активують фермент P450c17 α , котрий приймає участь у синтезі тестостерону. Таким чином, резистентність до інсуліну, і, як наслідок, гіперінсулінемія сприяють надлишковому утворенню андрогенів і патофізіології синдрому полікістозних яєчників. Препаратом, що підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, є метаформін. Метаформін приводить до зниження периферичної інсулінорезистентності, поліпшує утилізацію глюкози в печінці, м'язах та жировій тканині, нормалізує ліпідний профіль крові, тим самим знижує рівень гіперандрогенії.

Проведення хірургічної стимуляції овуляції здійснюється розробленим нами раніше способом лікування синдрому полікістозних яєчників з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістознозмінених фолікулів [4], при якому внаслідок проведення пункції та повної аспірації вмісту кожного кістозного фолікулу, зменшення кількості резектованої частини яєчників, застосування для коагуляції ранових поверхонь біполярного електричного струму, який практично не пошкоджує підлеглі тканини, забезпечується нормалізація мікроциркуляції яєчників, зменшення пошкодження їх фолікулярного резерву, більш ефективне відновлення гормональної та овуляторної функції, ніж при резекції 1/2 частини яєчників.

При синдромі полікістозних яєчників спостерігається виражена колагенізація підбілочної оболонки, склероз кори, мозкового шару яєчника. Тіосульфат натрію оказує не тільки протизапальну, десенсибілізуючу дію, а також, що важливо, викликає розсмоктування зрілого колагену, який складає основу сполучної тканини, тим самим поліпшуються умови для наступної овуляції.

У 30 – 70% жінок з синдромом полікістозних яєчників виявляється змішане джерело гіперандрогенії – яєчники та надниркові залози. Дексаме-

тазон пригнічує синтез андрогенів в надниркових залозах, тим самим знижує загальний рівень гіперандрогенії.

При синдромі полікістозних яєчників спостерігається недостатність лютеїнової фази та неповноцінне відторження функціонального шару ендометрія під час менструальної кровотечі. Дюфастон – активний прогестаген, похідне натурального гормону прогестерону, в 10 – 30 разів сильніший за прогестерон. До підностей препарату відносять також його лікарську форму з пероральним шляхом введення, що вигідно відрізняє його від натурального прогестерону. Довге застосування ін'єкцій масляного розчину прогестерону сполучено з дискомфортом та ризиком звісних ускладнень у вигляді утворення олем, післяін'єкційних абсцесів. Призначення дюфастону на 16-й день менструального циклу протягом 10 днів забезпечує повноцінну секреторну трансформацію ендометрія та повноцінне відторження його функціонального шару під час менструальної кровотечі, тим самим створюються поліпшені умови для функціональних перетворень ендометрія та імплантації ембріона в наступному циклі.

Нами було встановлено, що у більшості кломіфен-резистентних пацієнток у післяопераційному періоді відбувається інверсія (відновлення) чутливості до кломіфену, причому цей феномен зберігається не більш півроку і відповідь на стимуляцію тим краще, чим менше часу пройшло після операції. Після закінчення зазначеного терміну домогтися овуляції, навіть із застосуванням високих доз кломіфену, не вдається. Тому в заявляемому способі кломіфен призначається з другої доби першої менструальної кровотечі після проведення хірургічної стимуляції овуляції.

Кломіфен володіє антиестрогенними властивостями, зменшує кількість цервікального слизу, що перешкоджає penetрації сперматозоїдів, та гальмує проліферацію ендометрія, що приводить до порушення імплантації у випадку запліднення яйцеклітини. З метою усунення цих небажаних ефектів кломіфену після припинення прийому кломіфену вводиться натуральний естроген – масляний розчин фолікуліну для підвищення проникності шийного слизу та поліпшення проліферації ендометрія. Для виключення фактору перешкодження penetрації сперматозоїдів цервікального слизу проводиться інсемінація спермою мужа або донора після введення хоріонічного гонадотропіну, тобто введення сперми через катетер безпосередньо в порожнину матки.

Овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну значно збільшує можливість овуляції.

Реалізують заявляемий спосіб наступним чином.

Після ретельного обстеження, лікування кломіфеном без ефекту та підтвердження діагнозу неплідності на фоні кломіфен-резистентної форми синдрому полікістозних яєчників хворій призначається трьохмісячний курс прийому антиандрогену «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з першою 7 днів та при наявності ожиріння та інсулінорезистентності метаболічного препарату метаформіну в дозі 1000 – 1500мг/добу у непре-

вному режимі. Проводиться хірургічна стимуляція овуляції з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренаванням кістознозмінених фолікулів. З перших суток післяопераційного періоду призначається розчин тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенно на протязі десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця. На шістнадцяту добу післяопераційного періоду призначається препарат дюфастон по 10мг тричі на день протягом 10 днів. З другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка включається до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб. На 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу проводиться трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія. При необхідності оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводять масляний розчин фолікуліну 0,1% по 0,5 – 1мл з 8 по 12 день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 18 – 22мм та висоті ендометрія більш ніж 8мм вводиться овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10 000ОД. Подружній парі рекомендується програмований coitus або проводиться інсемінація спермою мужа або донора через 36 годин після введення хоріонічного гонадотропіну. При відсутності вагітності проводяться аналогічні повторні 2 курси стимуляції овуляції кломіфеном з підвищенням дози до 150 – 200мг на добу.

Приклад 1. Хвора Р., 33 роки. Узята до диспансерного обліку у відділенні діагностики та лікування неплідного шлюбу з діагнозом: первинна неплідність на протязі 8 років, кломіфен-резистентна форма синдрому полікістозних яєчників. З анамнезу: менструації з 11 років, нерегулярні, через 33 – 50 днів, по 3 дні, безболісні. Статеве життя з 24 років, статевий партнер один, обстежений, здоровий. Лікувалася з приводу ерозії шийки матки, хронічного аднекситу, синдрому полікістозних яєчників. Отримувала стимуляцію овуляції кломіфеном двічі по три місяці з перервою в два роки – без ефекту. З соматичних захворювань відмічала хронічний тонзиліт. Об'єктивні дані: ріст – 166см, маса тіла – 73кг, масо-рістовий індекс – 26,5, гірсутне число – 8, щитоподібна залоза – без патологічних змін. Базальна температура – монофазна. За даними гормонального дослідження: лютеїнізуючий гормон – 3,6мг/л, фолікулостимулюючий гормон – 1,2мг/л, пролактин – 9,1мг/л, кортизол – 420мг/л, тестостерон – 3,6нмоль/л, андростендіон – 12,4нмоль/л, дегідроепіандростендіону сульфат – 9,9нмоль/л, 17 α -гідроксіпрогестерон – 5,2нмоль/л, інсулін – 0,9мМЕ/мл. При ультразвуковому дослідженні виявлено білатеральне збільшення яєчників: правий яєчник об'ємом 8,6см³, лівий яєчник – 9,2см³; субкапсулярно на одному ехозрізі в яєчниках спостерігається більше 10 мілких фолікулів розмірами менше 10мм; строма яєчника ущільнена. Урогенітальна інфекція не виявлена. Спермограма чоловіка в нормі.

Призначений трьохмісячний курс прийому антиандрогену «Діане-35» в дозі 1 таблетка 1 раз на

добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів. Проведена хірургічна стимуляція овуляції з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренаванням кістознозмінених фолікулів. За даними хромосальпінгоскопії маткові труби проходимі. З перших суток післяопераційного періоду призначений розчин тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенно на протязі десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця. На шістнадцяту добу післяопераційного періоду призначений дюфастон по 10мг тричі на день протягом 10 днів. З другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка була включена до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб. На 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу проводився трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія. Для оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводився масляний розчин фолікуліну 0,1% по 0,5 – 1 мл з 8 по 12 день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 23мм та висоті ендометрія 9мм введена овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10000ОД. Подружній парі рекомендувався програмований coitus.

Таким чином, в першому циклі було досягнуто відновлення овуляції, але вагітність не наступила. Проведений другий аналогічний цикл стимуляції овуляції кломіфеном в дозі 150мг на добу. Також досягнута овуляція, але вагітність не наступила. У третьому циклі стимуляції овуляції кломіфеном в дозі 150мг на добу була проведена інсемінація спермою чоловіка, після чого розвилася маткова вагітність. Пологи відбулися в 35 тижнів вагітності, народився живий здоровий хлопчик масою 2800г, з оцінкою за шкалою Апгар 6 – 7 балів.

Приклад 2. Хвора Т., 27 років. Узята до диспансерного обліку у відділенні діагностики та лікування неплідного шлюбу з діагнозом: первинна неплідність на протязі 6 років, кломіфен-резистентна форма синдрому полікістозних яєчників. З анамнезу: менструації з 15 років, нерегулярні, через 60 – 70 днів, по 10 днів, рясні, болісні. Статеве життя з 18 років, статевий партнер один, обстежений, здоровий. Лікувалася у гінеколога з приводу ерозії шийки матки, хронічного аднекситу, синдрому полікістозних яєчників. Отримала трьохмісячний цикл стимуляції овуляції кломіфеном – без ефекту. З соматичних захворювань відмічала хронічний тонзиліт (тонзилектомія), міопію високого ступеня (склеропластика). Об'єктивні дані: ріст 165см, маса тіла 64кг, масо-рістовий індекс 23,5, гірсутне число – 8, щитоподібна залоза – без патологічних змін. Базальна температура – монофазна. За даними гормонального дослідження: лютеїнізуючий гормон – 3,8мг/л, фолікулостимулюючий гормон – 1,7мг/л, пролактин – 7,1мг/л, кортизол – 320мг/л, тестостерон – 2,9нмоль/л, андростендіон – 10,2нмоль/л, дегідроепіандростендіону сульфат – 12,9нмоль/л, 17 α -гідроксіпрогестерон – 4,7нмоль/л, інсулін – 1,3мМЕ/мл. При ультразвуковому дослідженні виявлено білатеральне збіль-

шення яєчників: правий яєчник об'ємом $9,7\text{см}^3$, лівий яєчник – $10,2\text{см}^3$; субкапсулярно на одному ехозрізі в яєчниках спостерігалось більше 10 мілких фолікулів розмірами менше 10мм; строма яєчника ущільнена. Урогенітальна інфекція – хламідії, проліковані. Спермограма чоловіка – олігоастено-спермія.

Призначений трьохмісячний курс прийому антиандрогену «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів. Проведена хірургічна стимуляція овуляції з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістозно-вмінених фолікулів. За даними хромосальпінгоскопії маткові труби проходимі. З перших суток післяопераційного періоду призначений розчин тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенно на протязі десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця. На шістнадцяту добу післяопераційного періоду призначений дюфастон по 10мг тричі на день протягом 10 днів. З другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка була включена до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб. На 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу проводився трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія. Для оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводився масляний розчин фолікуліну 0,1% по 0,5 – 1мл з 8 по 12 день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 22мм та висоті ендометрія 10мм введена овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10 000ОД. Через 36 часів після введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну проведена інсемінація спермою донора, після чого розвилася маткова вагітність. Термінові пологи відбулися в 39 тижнів вагітності, народився живий, здоровий хлопчик масою 3650г, з оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів.

Приклад 3. Хвора Л., 24 роки. Узата до диспансерного обліку у відділенні діагностики та лікування неплідного шлюбу з діагнозом: первинна неплідність на протязі 4 років, кломіфен-резистентна форма синдрому полікістозних яєчників. З анамнезу: менструації з 13 років, нерегулярні, через 3 – 6 місяців, по 7 днів, помірні, безболісні. Статеве життя з 20 років, статевий партнер один, обстежений, здоровий. Лікувалася у гінеколога з приводу синдрому полікістозних яєчників. Отримала 2 трьохмісячні цикли стимуляції овуляції кломіфеном – без ефекту. Соматичні захворювання не відмічала. Об'єктивні дані: ріст 164см, маса тіла 98кг, масо-рістовий індекс 36,4, гірсутне число – 12, щитоподібна залоза – без патологічних змін. Базальна температура – монофазна. За даними гормонального дослідження лютеїнізуючий гормон – $5,4\text{мг/л}$, фолікулостимулюючий гормон $1,8\text{мг/л}$, пролактин $-10,7\text{мг/л}$, кортизол – 420мг/л , тестостерон – $3,7\text{нмоль/л}$, андростендіон – $12,3\text{нмоль/л}$, дегідроепіандростендіону сульфат – $11,8\text{нмоль/л}$, 17α -гідроксіпрогестерон – $4,9\text{нмоль/л}$, інсулін – $11,5\text{мМЕ/мл}$. При ультразву-

ковому дослідженні виявлено білатеральне збільшення яєчників: правий яєчник об'ємом $13,4\text{см}^3$, лівий яєчник – $15,1\text{см}^3$; субкапсулярно на одному ехозрізі в яєчниках спостерігалось більше 10 мілких фолікулів розмірами менше 10мм; строма яєчника ущільнена. Урогенітальна інфекція не виявлена. Спермограма чоловіка в нормі.

Після ретельного обстеження та підтвердження діагнозу неплідності на фоні кломіфен-резистентної форми синдрому полікістозних яєчників хворій призначається трьохмісячний курс прийому антиандрогену «Діане-35» у дозі 1 таблетка 1 раз на добу з першого дня менструації протягом 21 доби з перервою 7 днів та метаболічного препарату метформіну в дозі 1500мг/добу у неперервному режимі. Проводиться хірургічна стимуляція овуляції з виконанням лапароскопічної мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістозно-змінених фолікулів. З перших суток післяопераційного періоду призначається розчин тіосульфату натрію 30% по 5мл один раз на добу внутрішньовенно на протязі десяти діб, дексаметазон в дозі 0,00025г один раз на добу на протязі місяця. На шістнадцяту добу післяопераційного періоду призначений препарат дюфастон по 10мг тричі на день протягом 10 днів. З другого дня появи першої після операції менструальної кровотечі пацієнтка включена до протоколу стимуляції овуляції кломіфеном з призначенням кломіфену в дозі 50мг 2 рази на добу протягом п'яти діб. На 8-й, 10-й та 12-й день менструального циклу проводився трансвагінальний ехографічний контроль росту домінантного фолікула в яєчнику та висоти і якості ендометрія. Для оптимізації висоти та якості ендометрія внутрішньом'язово вводили масляний розчин фолікуліну 0,1% по 1мл з 8 по 12 день менструального циклу. При досягненні домінантним фолікулом в яєчнику розмірів 22мм та висоті ендометрія 10мм введена овуляторна доза хоріонічного гонадотропіну 10000ОД. Подружній парі був рекомендований програмований coitus. Вагітність не наступила.

В другому циклі пацієнтка не з'явилась.

В третьому циклі проведена стимуляція овуляції кломіфеном в дозі 150мг на добу за тією ж схемою, що й в першому. На 14й день циклу при наявності домінантного фолікула діаметром 21мм та товщині ендометрія 9мм призначено 10000ЕД Профази, рекомендований програмований coitus. Наступила вагітність. Термінові пологи відбулися в 40 тижнів вагітності, народилася жива здорова дівчинка масою 2800г, з оцінкою за шкалою Апгар 7-7 балів.

Таким чином, сукупність істотних відзнак способу лікування неплідності при кломіфен-резистентних формах синдрому полікістозних яєчників, що заявляється, дає можливість ефективного відновлення гормональної та овуляторної функції з проведенням максимально бережливої для функціонального резерву яєчників хірургічної стимуляції овуляції і застосуванням відносно дешевих та економічно доступних індукторів овуляції. Запобігання використанню таких індукторів овуляції як гонадотропіни значно знижує не тільки вартість лікування, а й ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, настання багатоплідної вагітності.

ті, онкологічний ризик. Застосування способу, що заявляється, скорочує термін та підвищує ефективність лікування неплідності при кломіфен-резистентних формах синдрому полікістозних яєчників та приводить до народження здорової дитини.

Література:

1. Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С. Результаты лапароскопии у пациенток с синдромом поликистозных яичников, перенесших хирургические методы лечения // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 7. — С. 63-66.

2. Беннінк Г.Дж.Т.К, Фаузер Б.С.Дж.М., Оут Х.Дж. Рекombінантний фолікулостимульований гормон (пурегон) володіє вищою ефективністю, ніж сечовий (метродин), при лікуванні нормогонадот-

ропного хронічного ановуляторного кломіфен-цитратрезистентного безпліддя (Результати проспективного, мультипентрового, рандомізованого клінічного дослідження за "сліпою" методикою // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — № 2. — С. 69-77.

3. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей / Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова. — М.: Медицинское информационное агенство, 2000. — 782 с.

4. Патент 37120 А Україна, А 61 В 17/00. Спосіб лікування синдрому полікістозних яєчників / Чайка А.В., Носенко О.М. — № 20000311637. Заява 22.03.2000р. Опубл. 16.04.2001 Бюл. №3.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71