

ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях

Под редакцией Т.А. Назаренко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

Глава 1

ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках

Т.А. Назаренко, В.А. Гордеева

До настоящего времени, несмотря на десятилетия исследований и оживленной полемики в научных кругах, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является синдромом-загадкой. Более того, нельзя не признать, что Роттердамские соглашения 2003 г. не только не внесли ясность в существующие разногласия, но и усугубили их, крайне «размыв» дефиницию синдрома, превратив его из нозологической формы заболевания в аморфную структуру, куда входят пациентки как имеющие СПКЯ, так и практически здоровые женщины [14].

Широкая изменчивость клинических и гистологических находок у пациенток, о чем говорили еще в 1935 г. родоначальники синдрома, привела к неспособности четко идентифицировать какие-либо постоянные характеристики, что явилось основой для серьезных сомнений, касающихся самого существования заболевания. Например, Roberts и Haines в статье, озаглавленной «Существует ли синдром Штейна–Левенталя?», сообщали о типичных находках в тканях яичников при отсутствии вышеуказанных симптомов. На основании этих данных Roberts

и Haines предполагали, что трудно поверить в существование такой нозологической единицы, как синдром Штейна–Левенталя [8].

Мы придерживаемся точки зрения, что СПКЯ является отдельным заболеванием и формируется в позднем препубертатном и пубертатном периодах. Совокупность определенных клинических и лабораторных симптомов позволяет диагностировать у пациентки СПКЯ. Очевидно, что не все признаки и не в равной степени встречаются у каждой больной, но должны быть выделены ключевые характеристики, которые позволили бы дифференцировать больных с СПКЯ от множества сходных эндокринно-метаболических нарушений.

В соответствии с Международной классификацией болезней 11-го пересмотра Всемирной организации здравоохранения 1998 г. «поликистозные яичники», или синоним «синдром Штейна–Левенталя», кодируются под номером 256.4 в разделе №3 «Болезни эндокринной системы».

Также мы позволили себе основываться на определении, взятом из 16-го издания «Merck Manual of diagnosis and therapy», в котором СПКЯ определяется как гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при которой хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе [3].

Наш многолетний опыт наблюдения за больными (2750 больных) с СПКЯ позволил сделать следующие заключения:

- в настоящее время не установлен ни один патогномичный симптом СПКЯ, который мог бы быть «золотым стандартом диагностики»;
- диагноз СПКЯ возможно поставить на основании совокупности клинико-лабораторных симптомов.

Клинические симптомы СПКЯ:

- бесплодие — 100% (первичное бесплодие — 90%);
- ановуляция — 100%;
- олигоменорея с менархе — 86%;
- гирсутизм — 56%;
- ожирение — 54%.

Гормональные признаки СПКЯ:

- уровень прогестерона, характерный для ановуляции, — 100%;
- индекс ЛГ/ФСГ $>2,5$ —70%;
- повышенный уровень тестостерона — 60%.

Ультразвуковые (УЗ) признаки СПКЯ:

- множество кист в паренхиме яичников — 86%;
- яичниково-маточный индекс — 82%;
- уменьшение переднезаднего размера матки — 80%;
- двухстороннее увеличение объема яичников — 80%.

Лапароскопические признаки СПКЯ:

- гладкая утолщенная капсула — 92%;
- множество подкапсульных кист — 92%;
- выраженный сосудистый рисунок — 91%;
- двухстороннее увеличение яичников — 90%;
- отсутствие свободной перитонеальной жидкости — 86%.

Морфологические признаки СПКЯ:

- множество премордиальных и кистозно-атрезирующихся фолликулов — 86%;
- отсутствие желтого тела — 86%;
- утолщение белочной оболочки — 82%.

Парадокс заключается в том, что симптомы, встречающиеся в 100% случаях (бесплодие, ановуляция, нарушение менструального цикла), не могут служить эталоном в диагностике СПКЯ, так как выявляются при других заболеваниях. Вместе с тем мы твердо убеждены, что не может быть поставлен диагноз СПКЯ у фертильных женщин, у жен-

щин с регулярным и овуляторным менструальным циклом.

Нами уделено такое большое внимание диагностическим критериям заболевания в связи с тем, чтобы различные исследователи (и мы для себя) четко определились в группе больных, которые объединяются термином «синдром поликистозных яичников». Мы считаем, что такой подход является ключевым в оценке, сравнении и осмыслении всех результатов.

Сравнительный анализ результатов обследования пациенток с СПКЯ и здоровых женщин, не имеющих признаков поликистозных яичников, и последующее ранжирование выявленных признаков позволили прийти к выводу, что ведущими эндокринными характеристиками СПКЯ являются гиперандрогения и повышенный уровень ЛГ, обуславливающие ановуляцию, нарушение ритма менструаций и поликистозные яичники. Избыточная масса тела, встречающаяся у 40% больных, имеет основное значение в формировании метаболических нарушений, а на фоне эндокринных изменений, характерных для СПКЯ, усугубляются нарушения углеводного обмена.

В табл. 1.1 представлены уровни гормонов у женщин с диагнозом СПКЯ и у здоровых пациенток. Эти данные достоверно показывают наличие разницы в значениях ЛГ и тестостерона у сравниваемых групп.

Ранжирование клинических признаков (рис. 1.1) СПКЯ отчетливо демонстрирует приоритет таких симптомов, как ановуляция, нарушение менструального цикла и УЗ-признаки поликистозных яичников. Эти симптомы обнаружены практически у всех больных. У половины из них выявлена гиперандрогения и повышение уровня ЛГ, у меньшей части — избыточная масса тела и гирсутизм.

Таблица 1.1. Сравнительный анализ результатов гормонального обследования пациенток двух групп

Клинические признаки (I фаза)	Основная группа (n-98)		Группа сравнения (n-62)	
	Средние значения	% пациенток, имеющих повышенные значения	Средние значения	% пациенток, имеющих повышенные значения
ЛГ (2,3–15 МЕ/л)	12,1±2,4*	56*	7,3±1,6	18
ФСГ (2,0–10 МЕ/л)	4,7±0,9	0	5,2±1,2	0
Тобщ. (1,0–2,5 нмоль/л)	2,2±1,1	68	2,0±0,4	19
17-оксипрогестерона (0,3–3 нмоль/л)	2,8±0,4	0,7	1,7±0,9	0
ДГАЭ-С (0,9–11,7 мкмоль/л)	8,9±2,2	1,1	6,7±0,9	0

* — достоверные различия с группой сравнения ($p < 0,05$).

Длительные наблюдения за течением заболевания и отдаленные результаты лечения позволяют нам заключить, что патологический симптомокомплекс СПКЯ полностью формируется в подростковом периоде и остается практически неизменным в репродуктивном возрасте вне зависимости от проводимой терапии. Диагностические критерии СПКЯ совершенно идентичны для подросткового и репродуктивного возраста.

В настоящее время не существует ни одного метода терапии, который позволяет излечить пациенток с СПКЯ. Все виды терапии, направленные на восстановление репродуктивной функции, имеют временный эффект (вне зависимости от успеха лечения бесплодия), и патологический симптомокомплекс проявляется вновь через некоторое время после окончания лечения.

Ранжирование клинических признаков среди пациенток группы с СПКЯ и группы сравнения

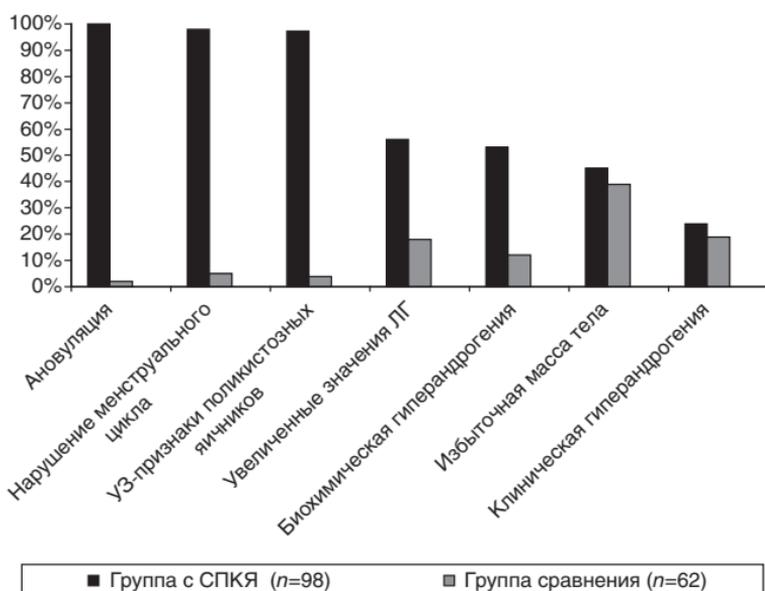


Рис. 1.1. Ранжирование клинических признаков синдрома поликистозных яичников

Столь пространные рассуждения по поводу СПКЯ объяснимы необходимостью разграничения синдрома поликистозных яичников и поликистозных или мультифолликулярных яичников, встречающихся довольно часто и являющихся, по существу, вариантом нормы. СПКЯ — эндокринно-метаболический синдром, который не излечивается, и пациентка практически пожизненно должна находиться под наблюдением врача. В различные временные периоды женщины с СПКЯ решают разные проблемы: девушек и молодых женщин беспокоят избыточный рост волос, избыточный вес и нерегулярные менструации; женщины репродуктивного возраста обеспокоены проблемой деторождения, в старшем возрасте волнуют проблемы гиперпластических процессов, онкологических рисков и метаболических

заболеваний. Все эти проблемы решаются по мере их поступления.

Видимо, разумной может быть следующая тактика лечения бесплодия у больных с СПКЯ:

- установление диагноза СПКЯ на основании совокупности известных клинических и лабораторных параметров;
- оценка состояния репродуктивной системы супружеской пары: для женщины — исследование проходимости маточных труб, для мужчины — оценка показателей спермы;
- проведение подготовительной терапии в течение 2–3 мес. Выбор характера терапии зависит от наличия и преобладания тех или иных эндокринных и метаболических симптомов;
- проведение индукции овуляции адекватными методами под тщательным клинико-лабораторным контролем в течение 4–6 мес в случаях, если маточные трубы проходимы, а сперма фертильна. При отсутствии этих условий — проведение программ ЭКО;
- проведение эндоскопической операции на яичниках пациенткам, имеющим определенные клинико-лабораторные показатели (молодой возраст, большой объем яичников с наличием симптома «ожерелья», неадекватный ответ при назначении индукторов овуляции), критерием эффективности проведенной операции может служить снижение уровня АМГ в 2 и более раз по сравнению с исходным;
- повторные курсы стимуляции яичников (4–6) при наличии условий;
- при неэффективности консервативно-оперативного лечения в течение года — проведение программ ЭКО;
- при сочетании факторов бесплодия, старшем репродуктивном возрасте пациентов, дли-

тельном бесплодии, выраженных метаболических нарушениях целесообразно раньше проводить программы ЭКО.

Следует заметить, что мы не считаем целесообразным проводить лечебные мероприятия — консервативные и (или) оперативные — вне решения проблемы лечения бесплодия. Естественно, это не относится к назначению препаратов, регулирующих менструальный цикл, снижающих уровень гиперандрогении или корригирующих метаболические нарушения. Мы разделяем точку зрения многих авторов о том, что оперативные вмешательства на яичниках при СПКЯ имеют кратковременный эффект, а консервативные вообще направлены лишь на наступление беременности, т.е. ни те ни другие методы не обладают эффектом «излечения» больной от СПКЯ.

Условиями проведения ЭКО у больных с СПКЯ, на наш взгляд, являются:

- отсутствие эффектов от вышеуказанной терапии в течение 12 месяцев;
- СПКЯ и трубно-перитонеальный фактор бесплодия;
- СПКЯ и мужской фактор бесплодия.

При кажущейся одинаковости протоколов стимуляции яичников у больных с СПКЯ и мультифолликулярными яичниками подходы к ведению больных и ответная реакция яичников могут быть различными, что еще раз подтверждает то, что СПКЯ — это обменно-эндокринное заболевание, а мультифолликулярные яичники являются следствием особенностей функционирования репродуктивной системы.

Во-первых, повышение концентрации ЛГ и Т в плазме крови и кистозные изменения яичников являются наиболее важными характеристиками СПКЯ и препятствуют успешному проведению стимуляции суперовуляции. Во-вторых, исследования последних лет убедительно демонстрируют наличие при СПКЯ метаболических нарушений, связанных с гиперин-

сулинемией и инсулинорезистентностью, что проявляется нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, гирсутизмом [3, 10, 12]. Несомненно, что указанные изменения также являются факторами, затрудняющими проведение адекватной стимуляции суперовуляции, снижающими эффективность программы ЭКО и способствующими увеличению репродуктивных потерь.

Исходя из этого, основной, на наш взгляд, особенностью программы ЭКО при СПКЯ, отличающей ее от «классической», например проводимой при трубно-перитонеальном бесплодии у женщин без эндокринных дефектов, является необходимость предварительной подготовки пациенток и коррекции эндокринных и метаболических нарушений.

Таким образом, мы, как и ряд других исследователей [11, 16], определяем первый этап программы ЭКО при СПКЯ как подготовительный и предлагаем варианты проведения этого этапа, основанные на степени выраженности тех или иных эндокринно-метаболических поражений.

Этапы программы ЭКО при синдроме поликистозных яичников

I этап: подготовка пациентки

Заключается в коррекции метаболических и эндокринных нарушений у больных с ожирением, гирсутизмом, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе. Перспективными для осуществления подготовительного этапа у этих больных являются препараты, снижающие гиперинсулинемию, вес больных и гиперандрогению. К таким препаратам относится метформин (сиофор[®]) (фирма Берлин-Хеми), который назначают в течение 2–3 мес в дозе 1500 мг (3 таб.) в день [12, 22].

Критерием адекватности проводимого лечения являются снижение веса, нормализация теста толерантности к глюкозе, снижение концентрации Т в плазме крови. При достижении этого состояния можно приступить к этапу стимуляции суперовуляции.

Возможно назначение андрогенснижающих препаратов в форме оральных контрацептивов при значениях ЛГ, превышающих 20–25 МЕ/мл, целесообразно предварительно произвести лапароскопическую каутеризацию яичников.

II этап: индукция суперовуляции

Цель этого этапа, как, впрочем, и вообще программы ЭКО, путем введения определенных препаратов — индукторов фолликулогенеза в яичниках — получить большое число (по возможности не менее 5) зрелых преовуляторных фолликулов и избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Несмотря на различия патофизиологии формирования поликистозных яичников при наличии СПКЯ и без такового, при проведении стимуляции яичников в программе ЭКО возникают сложности одного характера — это высокий риск развития синдрома гиперстимуляции.

Женщины с СПКЯ, как и пациентки с мультифолликулярными яичниками (рис. 1.2), имеют высокие показатели овариального резерва и, соответственно, высокий риск развития СГЯ.

Показатели высокого овариального резерва [предикторы гиперергического ответа яичников на гонадотропины (рис. 1.3)]:

- возраст пациентки — менее 30 лет;
- длительность менструального цикла — 30–35 дней;
- уровень ФСГ на 2–3 д.м.ц. — менее 8 МЕ/л;
- число базальных фолликулов менее 10 мм в диаметре на 2–3 д.м.ц. — более 10 в каждом яичнике;

- объем яичника — более 12 см^3 ;
- уровень ингибина В — больше 40 пг/мл ;
- уровень АМГ — больше $2,5 \text{ нг/мл}$.

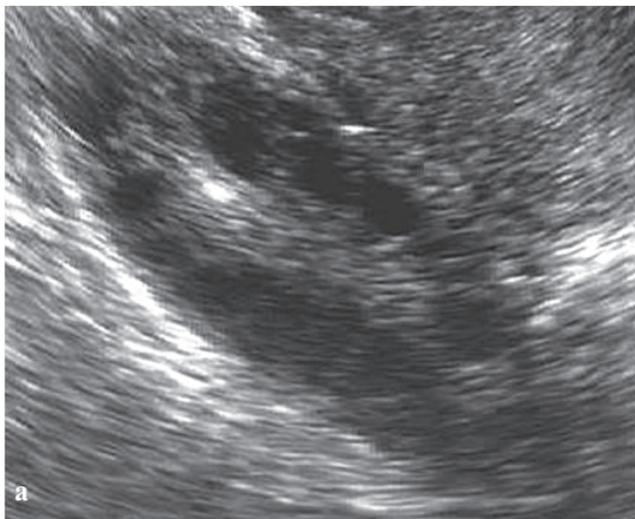


Рис. 1.2. Поликистозные/мультифолликулярные яичники (а, б)



Рис. 1.2. Продолжение (в)



Рис. 1.3. Чрезмерный ответ яичников

Протоколы стимуляции

Стимуляцию можно начинать «классически», со 2–3-го дня менструального цикла, а можно и несколько позже, с 4–5 дня цикла, если собственный менструальный цикл длинный — 32–35 дней. В тех случаях, когда собственный менструальный цикл нерегулярный, следует фиксировать менструацию назначением гестагенов или оральных контрацептивов.

Выбор гонадотропинов. Дискуссии по преимуществам рФСГ и ЧМГ для стимуляции яичников в тех или иных клинических ситуациях продолжаются длительное время. В особенности эти дискуссии касаются протоколов стимуляции при СПКЯ и поликистозных яичников [13, 15, 17, 18, 19]. Казалось бы, именно для этих клинических ситуаций преимущества рФСГ, вводимых малыми дозами, которые могут регулироваться за счет использования шприц-ручки, доказаны. Тем не менее аргументом приверженцев ЧМГ является возможность атрезии мелких фолликулов за счет хорионического гонадотропина, присутствующего в составе ЧМГ [19, 32]. Однако это предположение достоверно не подтверждено. В этой связи мы, как и многие другие специалисты, считаем оправданным применение рФСГ для стимуляции мультифолликулярных или поликистозных яичников. Препарат лучше вводить с помощью шприц-ручки, регулируя дозу вводимого гормона, которая не должна превышать 100–150 МЕ в день. Полезно раньше начать введение ант-ГнРГ, можно одновременно с назначением ГТ. Ниже приведены возможные схемы стимуляции (рис. 1.4–1.6).

В сравнении с длинным протоколом с а-ГнРГ схемы с гонадотропинами, назначаемыми со 2–3-го дня цикла, и антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ), используемыми с момента достижения лидирующим фолликулом

Короткий протокол с ант-ГнРГ (дейли)

Гонадотропины вводят со 2–3-го дня менструального цикла; ант-ГнРГ 0,25 мг п/к вводят ежедневно с 5–6-го дня от начала стимуляции при достижении доминантным фолликулом размера 14–15 мм до момента введения ЧХГ, включая день введения ЧХГ, если его вводят вечером



Рис. 1.4. Протокол стимуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона

Кломифенацитрат + гонадотропины

Рис. 1.5. Протокол кломифена цитрата[®] и гонадотропины диаметра свыше 14 мм, обеспечивают меньшую активацию фолликулогенеза, что само по себе является фактором, снижающим риск СГЯ [2, 26, 28]. К положительной стороне схем с ант-ГнРГ по сравнению с длинным протоколом с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) можно также отнести сокращение продолжительности лечебного

цикла за счет отсутствия потребности в проведении десенситизации гипофиза к моменту начала гонадотропной стимуляции, а также возможность замены триггера овуляции ХГ на а-ГнРГ.

Протокол с ингибитором ароматазы



Рис. 1.6. Протокол с ингибиторами ароматазы и гонадотропинами

Клинические рекомендации. Следует отдать предпочтение протоколу с ант-ГнРГ у женщин, предрасположенных к развитию СГЯ, но нельзя считать его панацеей, полностью гарантирующей профилактику синдрома, т.к. СГЯ может развиваться и при использовании протокола с ант-ГнРГ при игнорировании других мер профилактики.

Выбор препаратов для стимуляции овуляции. С накоплением опыта использования в клинической практике препаратов рФСГ появились сообщения о том, что по сравнению с ЧМГ они оказывают более мягкое стимулирующее влияние на индуцируемый фолликулогенез и за счет этого могут снизить

частоту развития раннего СГЯ. Очевидно, что такая особенность действия рФСГ является аргументом к предпочтительности его использования при контролируемой стимуляции у женщин с исходными факторами риска СГЯ.

Клинические рекомендации. Рекомендуется использовать препараты рФСГ у пациенток, имеющих высокий риск развития СГЯ, хотя бы из тех соображений, что при введении этих препаратов с помощью шприц-ручки можно индивидуально подбирать суточную дозу. Добавление ЛГ с середины фолликулярной фазы не противопоказано, но необходимость этого добавления следует определять индивидуально.

Снижение стартовой и курсовой дозы гонадотропинов. Данный подход является общепринятым и используется при назначении любых протоколов с гонадотропинами пациенткам, угрожаемым по развитию СГЯ. Рекомендуется небольшая начальная доза препарата или же уменьшение ее при констатации избыточной реакции яичников.

Клинические рекомендации. Следует начинать стимуляцию с дозы препарата 100–150 МЕ в сутки, при избыточной реакции яичников вводимую дозу можно уменьшить на 25–50 ЕД¹ или же раньше начать введение ант-ГнРГ. Нужно помнить, что указанная тактика не в состоянии полностью предупредить развитие СГЯ и не следует игнорировать другие способы профилактики.

Выбор протоколов стимуляции с комбинацией непрямых индукторов овуляции и гонадотропинов. Для снижения курсовой дозы гонадотропинов предлагаются протоколы, предусматривающие комбинацию препаратов рФСГ или ЧМГ с кломифена цитратом[®] и (в последнее время) с ингибиторами ароматазы. Также могут быть использованы схемы с более

¹ ЕД — единица действия или измерения.

поздним началом введения рФСГ — с 5–7 дня менструального цикла [8, 13, 17]. При этом индукторы овуляции могут использоваться либо в чистом виде, либо в комбинации с ант-ГнРГ, назначаемыми для предупреждения паразитарных пиков ЛГ.

Клинические рекомендации. «Мягкие» малобюджетные протоколы стимуляции, к которым можно отнести использование низких ежедневных доз ГТ, более позднее начало стимуляции, комбинацию индукторов разных групп, отказ от назначения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), могут быть применены у определенной категории больных при условии их молодого возраста, высоких параметров овариального резерва, достаточных или высоких базальных уровней Е2. Тем не менее в сравнении с «классическими» протоколами, использующими аналоги ГнРГ, для этих протоколов типично в той или иной мере снижение частоты наступления беременности, что связано с малым числом получаемых ооцитов и эмбрионов хорошего качества, а также возможным негативным действием антиэстрогенных препаратов на имплантационные свойства эндометрия.

Использование метода IVM¹. 1-й вариант: суть данного метода состоит в том, что пациенткам с СПКЯ на 8-й день цикла вводят 10 тыс. МЕ ХГ и через 36 ч аспирируют все визуализируемые фолликулы.

2-й вариант — назначают ГТ примерно 3–4 дня (150 МЕ ФСГ/сут) до достижения растущими фолликулами диаметра 10–12 мм [4, 5]. Полученные незрелые ооциты культивируют в специальных средах на протяжении 24–48 ч до подтверждения их зрелости (по наличию первого полярного тельца — метафаза II). Затем ооциты оплодотворяют (как

¹ IVM (In Vitro Maturation) — «Дозревание или созревание вне организма» (метод лечения бесплодия).

правило, путем ICSI¹); полученные эмбрионы через 2 сут переносят в полость матки. Готовят эндометрий к переносу. Специалисты, использующие данный метод, сообщают о его достаточно высокой эффективности и способности обеспечивать надежную профилактику СГЯ [7, 21].

Клинические рекомендации. Пока в большинстве клиник мира этот метод широко не используют, ссылаясь на низкую частоту наступления беременности. Тем не менее методы IVМ широко обсуждаются в контексте забора генетического материала перед проведением гонадотоксичной терапии и при ряде других ситуаций, когда стимуляция яичников невозможна. В целом методика забора незрелых ооцитов и культивирование их *in vitro* сулят значительные перспективы и требуют дальнейших исследований. Представляется, что при определенном упорстве исследователей и накоплении клинического и особенно эмбриологического опыта эта методика может занять достойное место в широкой практике.

Отказ от контролируемой стимуляции в пользу проведения ЭКО в нестимулированном цикле. Идея использования ЭКО в естественном цикле для предупреждения СГЯ у женщин с высоким исходным риском осложнения периодически высказывается на страницах научной печати [1, 9]. К преимуществам указанного метода профилактики СГЯ можно отнести его безвредность и наименьшую себестоимость. Однако при этом чрезвычайно низка частота наступления беременности, даже при условии получения зрелого ооцита.

Клинические рекомендации. Может быть использован лишь в исключительных случаях: женщине

¹ ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) — «Введение сперматозоида в цитоплазму ооцита» (метод лечения бесплодия).