

Оглавление

Авторский коллектив	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
Глава 1. ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках (Т.А. Назаренко, В.Л. Гордеева)	9
Этапы программы ЭКО при синдроме поликистозных яичников	17
Протоколы стимуляции	21
Период перед введением триггера овуляции	26
Введение триггера овуляции	28
Забор ооцитов	30
Перенос эмбрионов	31
Этап оплодотворения <i>in vitro</i> (количество, качество, способность к оплодотворению и дроблению ооцитов, полученных у больных с синдромом поликистозных яичников)	33
Глава 2. ЭКО при сниженном овариальном резерве (Т.А. Назаренко)	38
Причины «бедного» ответа	41
Есть ли средства, способные повысить ответ яичников?	46
Модификации протоколов стимуляции яичников для профилактики «бедного» ответа	50
ЭКО в естественном цикле	56
Рекомендации к проведению контролируемой стимуляции у пациенток с риском «бедного» ответа.	57
Программа ЭКО у женщин молодого возраста со сниженными показателями овариального резерва.	59
Программа ЭКО у женщин старшего возраста	62
Глава 3. ЭКО при наличии миомы матки (Т.А. Назаренко, К.В. Краснополянская)	69
Алгоритм ведения пациенток с миомой матки, нуждающихся в проведении программы ЭКО для достижения беременности	71
Методика ведения пациенток с миомой матки в программе ЭКО	75
Глава 4. ЭКО при различных формах генитального эндометриоза (Т.А. Назаренко, К.В. Краснополянская)	85
Наружный генитальный эндометриоз I–II стадии распространения	90
Наружный генитальный эндометриоз III–IV стадии распространения	92

Эндометриоидные кисты яичников	94
Аденомиоз	100
Глава 5. ЭКО у женщин с патологией щитовидной железы. Принципы диагностики, тактика подготовки и особенности проведения программы ЭКО (С.Г. Перминова)	109
Глава 6. Сактосальпинксы у пациенток в программе ЭКО (А.А. Попов, Т.А. Назаренко, О.С. Балахонцева, А.А. Федоров)	147
Глава 7. Дефекты матки и методы их коррекции перед ЭКО (А.А. Попов, А.А. Федоров, О.С. Балахонцева)	157
Аномалии развития мочеполовой системы у пациенток в программе ЭКО	157
Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения	165
Глава 8. Особенности проведения программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациентов (Т.А. Назаренко, К.М. Исакова, К.В. Краснопольская)	171
Социальные и гендерные характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов в программах ЭКО	177
Инфекционные характеристики пациентов	181
Гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез и характеристики репродуктивной системы ВИЧ-инфицированных женщин	183
Семиологическое исследование эякулята ВИЧ-инфицированных мужчин и особенности подготовки и тестирования спермы для последующего оплодотворения	190
Алгоритм предварительного обследования и подготовки ВИЧ-инфицированных пациентов к проведению программ ЭКО	194
Алгоритм работы эмбриологической лаборатории при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов	199
Программы ЭКО. Протоколы стимуляции	200
Параметры фолликуло-оо-эмбриогенеза и результаты программ ЭКО у ВИЧ-инфицированных пациентов.	204

Глава 1

ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках

Т.А. Назаренко, В.Л. 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 трактуется 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 патогномоничный 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 лютеинизирующего гормона (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 постав-

лен диагноз СПКЯ у фертильных женщин, у женщин 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
T _{общ.} (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.

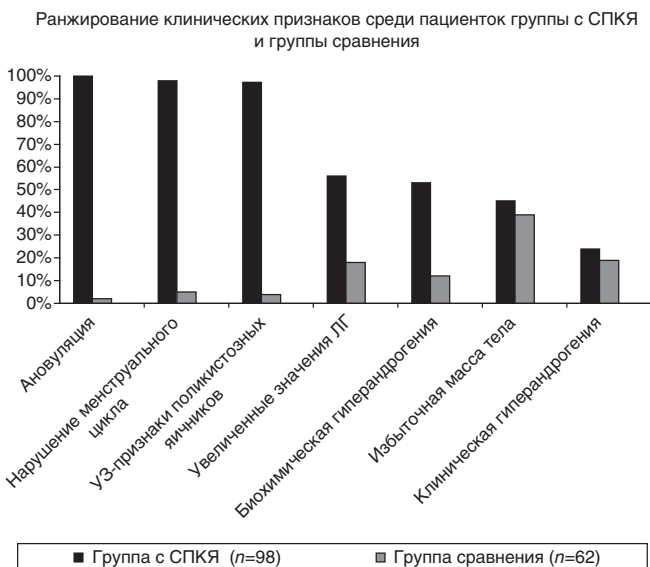


Рис. 1.1. Ранжирование клинических признаков синдрома поликистозных яичников

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 антимюллерового гормона (АМГ) в 2 раза и более 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 мес;
- 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 гиперинсулинемией и инсулинрезистентностью, 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 (Глюкофаж[®], Мерк; Сиофор[®], Берлин-Хеми), который назначают в течение 2–3 мес в дозе 1500 мг (3 таб.) в день [12, 22].

Критериями адекватности проводимого лечения являются снижение веса, нормализация теста толерантности к глюкозе, снижение концентрации Т в плазме крови. При достижении этого состояния можно приступать 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 ооцитов, а не 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 синдрома гиперстимуляции яичников (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 $2,5 \text{ нг/мл}$.

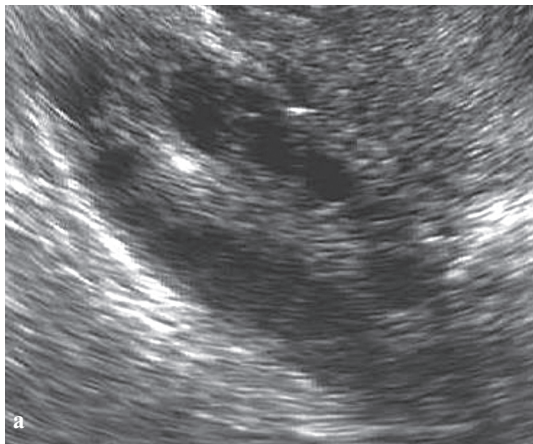


Рис. 1.2. Поликистозные/мультифолликулярные яичники
(а, б)

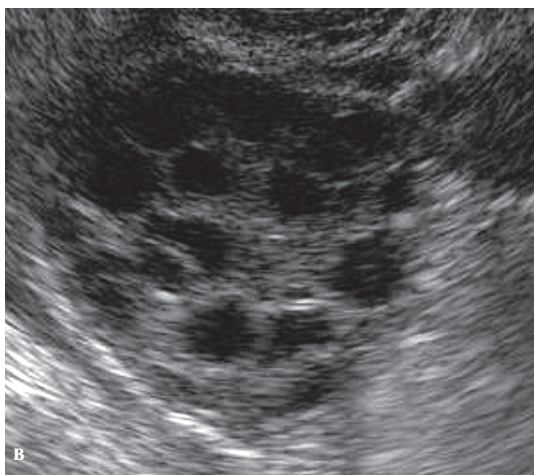


Рис. 1.2. Окончание (в)

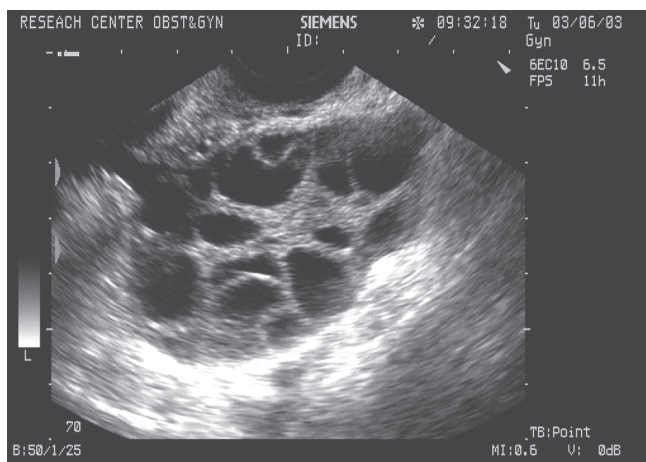


Рис. 1.3. Чрезмерный ответ яичников