

Roy Homburg

Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation

A Practical Guide

Second Edition

 Springer

Рой Хомбург

СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Перевод с английского под редакцией
чл.-кор. РАН И.Ю. Когана



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	12
Список сокращений и условных обозначений	13
Введение	14
Глава 1. Краткая история развития	
метода индукции овуляции	18
Список литературы	22
Глава 2. Физиология овуляции	24
2.1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система	26
2.1.1. Гонадотропин-рилизинг-гормон	27
2.1.2. Фолликулостимулирующий гормон	29
2.1.3. Лютеинизирующий гормон	31
2.1.4. «Две клетки, два гонадотропина»	33
2.1.5. Эстрадиол	34
2.1.6. Прогестерон	36
2.2. Морфология яичников	37
2.3. Выбор доминантного фолликула	39
2.4. Овуляция	40
2.5. Регуляция овуляторного цикла	41
2.5.1. Ингибин	41
2.5.2. Активин и фоллистатин	42
2.5.3. Факторы роста	42
2.5.4. Антимюллеров гормон	42
2.6. Синтез стероидных гормонов в яичнике	43
Глава 3. Диагностика и причины ановуляции	44
3.1. Распространенность	45
3.2. Диагностика	46
3.2.1. Тактика ведения пациентки после постановки диагноза «ановуляция»	51
3.3. Причины ановуляции	53
3.3.1. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (класс I по ВОЗ)	53
3.3.2. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция (класс II по ВОЗ)	54
3.3.3. Недостаточность функции яичников (класс III по ВОЗ)	58
3.3.4. Гиперпролактинемия (класс IV по ВОЗ)	60

6 Оглавление

3.4. Схемы диагностики	61
3.5. Выводы	64
Глава 4. Факторы, влияющие на функцию яичников и исход индукции овуляции	66
4.1. Влияние возраста женщины	67
4.1.1. Резерв яичников	69
4.1.2. Прогноз относительно зачатия	69
4.2. Влияние ожирения и снижения массы тела	70
Список литературы	73
Глава 5. Оценка резерва яичников	74
5.1. Возраст женщины	76
5.2. Концентрация фолликулостимулирующего гормона на третий день цикла	77
5.3. Подсчет количества антральных фолликулов	78
5.4. Антимюллеров гормон	78
5.5. Другие методы	80
Список литературы	81
Глава 6. Лечение гипогонадотропного гипогонадизма	82
6.1. Терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном в импульсном режиме	84
6.2. Терапия гонадотропинами	87
Список литературы	88
Глава 7. Проблемы, возникающие при лечении синдрома поликистозных яичников	90
7.1. Определение	92
7.2. Патофизиология	93
7.3. Лечение	95
7.3.1. Снижение массы тела	95
7.4. Антиэстрогены	96
7.5. Сенситизаторы инсулина	97
7.6. Терапия гонадотропинами	98
7.7. Лапароскопический дреллинг яичников	98
7.8. Экстракорпоральное оплодотворение	99
7.8.1. Последствия синдрома поликистозных яичников для здоровья в долгосрочной перспективе	99
Список литературы	99

Глава 8. Антиэстрогены	101
8.1. Кломифен	102
8.1.1. Механизм действия	102
8.1.2. Режим дозирования	103
8.1.3. Результаты	104
8.1.4. Мониторинг	105
8.1.5. Вспомогательные препараты при лечении кломифеном	106
8.1.6. Бесплодие неясного генеза	109
8.2. Ингибиторы ароматазы	110
8.2.1. Механизм действия	110
8.2.2. Возможные преимущества летрозола	111
8.2.3. Результаты	112
8.2.4. Использование летрозола при контролируемой гиперстимуляции яичников	112
8.2.5. Оставшиеся вопросы	114
8.2.6. Безопасность	114
Список литературы	115
Глава 9. Индукция овуляции низкими дозами гонадотропинов	119
9.1. Обоснование	122
9.2. Длительный низкодозовый режим лечения	123
9.3. Результаты	123
9.4. Варианты лечения	125
9.5. Начальная доза	125
9.6. Постепенное повышение дозы	126
9.7. Терпение — это добродетель	127
9.8. Препараты гонадотропинов	127
9.9. Выводы	128
Список литературы	128
Глава 10. Препараты, снижающие концентрацию инсулина в крови	130
10.1. Снижение массы тела	134
10.2. Метформин	135
10.3. Восстановление овуляции	137
10.3.1. Монотерапия метформином	137
10.3.2. Метформин + кломифен	138
10.3.3. Метформин + низкие дозы фолликулостимулирующего гормона	138

8 Оглавление

10.3.4. Метформин при экстракорпоральном оплодотворении	139
10.3.5. Метформин во время беременности	139
10.4. Лечение синдрома поликистозных яичников у подростков	140
10.5. Другие препараты, снижающие концентрацию инсулина в крови	140
Список литературы	141
Глава 11. Лапароскопический дреллинг яичников	145
11.1. Хирургические методы	147
11.2. Результаты	147
11.3. Выбор пациентов и показания к применению	149
11.4. Как это работает?	149
11.5. Последовательность применения вариантов лечения	150
Список литературы	151
Глава 12. Коррекция гиперпролактинемии	152
12.1. Этиология	154
12.2. Диагностика	155
12.3. Показания к лечению	156
12.4. Лечение	157
12.5. Результаты лечения	158
Глава 13. Препараты гонадотропинов для индукции овуляции	160
13.1. Основные принципы	161
13.2. Препараты	162
13.3. Безопасность мочевых и рекомбинантных препаратов	164
13.4. Эффективность мочевых и рекомбинантных препаратов	165
13.5. Фолликулостимулирующий гормон против менопаузальных гонадотропинов человека	165
13.6. Протоколы лечения, используемые при индукции овуляции	166
Список литературы	168
Глава 14. Бесплодие неясного генеза	171
14.1. Диагностическое обследование	172
14.2. Определение	173

14.3. Показания к лечению	174
14.4. Варианты лечения	175
Список литературы	178
Глава 15. Контролируемая стимуляция яичников в рамках подготовки к внутриматочной инсеминации.	180
15.1. Общие принципы	181
15.2. Режимы стимуляции яичников при проведении внутриматочной инсеминации	182
15.3. Выводы	186
Список литературы	186
Глава 16. Контролируемая стимуляция яичников в рамках подготовки к ЭКО/ИКСИ.	188
16.1. Основные принципы	189
16.2. Контролируемая гиперстимуляция яичников гонадотропинами	191
16.2.1. Выбор препарата гонадотропинов	191
16.2.2. Содержание лютеинизирующего гормона в препаратах	193
16.2.3. Начальные дозы	195
16.2.4. Комфорт пациентки	195
16.2.5. Запуск овуляции	196
16.3. Агонисты гонадотропин-релизинг- гормона	197
16.3.1. Протоколы	197
16.3.2. Оральные контрацептивы и длинный протокол введения агонистов гонадотропин-релизинг- гормона	200
16.3.3. Режим дозирования	200
16.4. Антагонисты гонадотропин-релизинг- гормона	201
16.4.1. Общие принципы	201
16.4.2. Протоколы	203
16.4.3. Моно- или многодозовый режим, фиксированный или гибкий протокол?	205
Список литературы	207

Глава 17. Лечение пациенток со слабым ответом на стимуляцию яичников	210
17.1. Определение	212
17.2. Этиология	213
17.3. Прогностические маркеры	214
17.4. Предлагаемые варианты лечения	215
17.4.1. Высокие дозы гонадотропинов	216
17.4.2. Агонисты гонадотропин-релизинг-гормона	216
17.4.3. Антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона	217
17.4.4. Естественные циклы	218
17.4.5. Варианты вспомогательной терапии	219
17.5. Выводы	222
Список литературы	223
Глава 18. Лечение пациенток с сильным ответом на стимуляцию яичников	224
18.1. Прогнозирование сильного ответа на стимуляцию яичников	226
18.2. Преимущества антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона	227
18.3. Начальная доза при стимуляции яичников	228
18.4. Запуск овуляции агонистами гонадотропин-релизинг-гормона	228
18.5. Прием оральных контрацептивов до лечения	232
18.6. Метформин	233
18.7. Каберголин	233
18.8. «Созревание яйцеклетки в пробирке» (IVM)	233
Список литературы	234
Глава 19. Протоколы «мягкой» стимуляции	236
19.1. Естественные циклы	238
19.2. Модифицированные естественные циклы	239
19.3. Отсроченное начало введения низких доз фолликулостимулирующего гормона при использовании антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона	241
19.4. Комбинация кломифена и гонадотропинов	242
19.5. Комбинация ингибиторов ароматазы и гонадотропинов	242

19.6. Выводы	243
Список литературы	243
Глава 20. Синдром гиперстимуляции яичников	245
20.1. Этиология и патофизиология	247
20.2. Факторы риска	250
20.3. Профилактика	252
20.3.1. Индукция овуляции и КГЯ в рамках подготовки к ВМИ.	252
20.3.2. Экстракорпоральное оплодотворение	254
20.4. Лечение	258
20.5. Выводы	260
Список литературы	261
Глава 21. Многоплодие	262
21.1. Частота развития многоплодных беременностей	264
21.2. Превентивные меры	266
21.2.1. При индукции овуляции	266
21.2.2. При стимуляции яичников в рамках подготовки к внутриматочной инсеминации	268
21.2.3. Экстракорпоральное оплодотворение/ перенос эмбриона	270
21.3. Фетальная редукция	273
21.4. Выводы	273
Список литературы	274
Глава 22. Перспективы	276
22.1. Комфорт пациенток	277
22.1.1. Системы доставки препаратов	278
22.1.2. Снижение количества инъекций	279
22.2. Предотвращение осложнений	280
22.3. Улучшение результатов	281
22.3.1. Улучшение протоколов	281
22.3.2. Замедленная покадровая визуализация	282
22.4. Менее оптимистичные прогнозы	283
22.5. Утопия	284
Дополнительная литература о замедленной покадровой визуализации	286

Предисловие к изданию на русском языке

Автором настоящего практического руководства является известный специалист в области репродуктивной медицины профессор Рой Хомбург (Roy Homburg). Это руководство он посвятил чрезвычайно важной проблеме — индукции овуляции и контролируемой стимуляции яичников в протоколах экстракорпорального оплодотворения. Сегодня эти фармакологические технологии прочно занимают свою нишу в стратегии преодоления бесплодия и вызывают живой интерес у практикующих специалистов.

В руководстве много внимания уделено физиологии яичников, диагностике и основным причинам ановуляции и снижения овариального резерва. Большой интерес представляют изложенные принципы подготовки пациенток с разной патологией к стимуляции яичников, а также дифференцированный подход к выбору протокола в зависимости от этиологии ановуляторного состояния. Отдельного внимания заслуживают главы, посвященные подходам к применению контролируемой стимуляции яичников у пациенток со сниженным и с высоким овариальным резервом.

В книге удачно сочетаются современные научные данные и личный многолетний опыт автора, и поэтому в процессе перевода и научного редактирования мы старались сохранить его стилистику, которая, безусловно, придает этой работе особую практическую ценность, яркость и привлекательность.

*И.Ю. Коган,
член-корреспондент РАН,
профессор, доктор медицинских наук*

Список сокращений и условных обозначений

▲	— торговое наименование лекарственного препарата
АМГ	— антимюллеров гормон
ВМИ	— внутриматочная инсеминация
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГР	— гормон роста
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭАС	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ИКСИ	— техника внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита
ИМТ	— индекс массы тела
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КАФ	— количество антральных фолликулов
КГЯ	— контролируемая гиперстимуляция яичников
КСЯ	— контролируемая стимуляция яичников
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛДЯ	— лапароскопический дреллинг яичников
МГЧ	— менопаузальный гонадотропин человека
МЕ	— международная единица
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение

Введение

Индукция овуляции и контролируемая стимуляция яичников являются одними из центральных звеньев лечения бесплодия. При этом индукция овуляции — основа преодоления бесплодия у пациенток с ановуляцией, а контролируемая стимуляция яичников представляет собой интегративную часть протокола внутриматочной инсеминации или экстракорпорального оплодотворения.

В настоящее время это научное направление интенсивно развивается, предложено множество вариантов лечения. При этом новые идеи не всегда научно обоснованы, а множество вариантов протоколов стимуляции часто сбивает с толку специалистов. В этой книге мы попытаемся упорядочить имеющиеся данные. Это не стандартный учебник и не энциклопедия, а, как следует из названия, практическое руководство по индукции овуляции и контролируемой стимуляции яичников.

Целью написания книги было создание практического руководства по этой сложной теме, которое отличалось бы четким, логичным изложением и было основано на имеющихся доказательствах и личном опыте. Оно предназначено для практикующих гинекологов и специалистов в области репродуктивной медицины, а также будет полезно студентам, интернам, клиническим ординаторам.

Одна из основных задач руководства — обеспечить понимание анатомии и физиологии яичников, наиболее динамично изменяющихся органов в организме женщины. Схема диагностики причин ановуляции представлена с ориентацией на последующую лечебную тактику. Иными словами, как только по-

ставлен диагноз, автоматически можно начинать лечение. Если причиной бесплодия является не ановуляция, а имеют место какие-либо дополнительные его причины, предлагается простой алгоритм для установления диагноза и последующего лечения.

Не следует путать термины «индукция овуляции» и «контролируемая стимуляция яичников». Они часто ошибочно используются как синонимы. Индукция овуляции направлена на обеспечение монофолликулярного роста, а контролируемая стимуляция яичников — получение нескольких зрелых фолликулов. Различные цели требуют разных подходов к стимуляции яичников. В данной книге оценены достоинства и недостатки всех существующих методов.

Яичник не является изолированным «островом» в организме человека. Его функции зависят от множества факторов, наиболее важный из которых — возраст, определяющий фертильность женщины. Оценка овариального резерва в настоящее время стала неотъемлемой частью исследования при планировании беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста. Избыточная масса тела и ожирение — бич современного общества — также могут иметь негативные последствия для фертильности, влиять как на возможность зачатия, так и на течение беременности. Несмотря на то что отрицательное воздействие избыточной массы тела на фертильность можно преодолеть с помощью ряда методов лечения, она по-прежнему остается головной болью специалистов в области репродуктивной медицины.

В связи с тем что влияние возраста на возможность зачатия и овариальный резерв преодолеть невозможно, эта проблема должна быть более широко

освещена для общественности. Аналогичным образом необходимо информировать людей также о проблеме ожирения. Эти два фактора более подробно рассматриваются до обсуждения препаратов для индукции овуляции.

При индукции овуляции и при управляемой (и иногда, к сожалению, неконтролируемой) стимуляции яичников наблюдаются два основных осложнения — развитие многоплодных беременностей и синдрома гиперстимуляции яичников.

Это ятрогенные состояния, профилактику которых можно проводить с большим успехом, чем это делается в настоящее время. Так, стимуляция яичников с применением гонадотропинов по низкодозному протоколу может снизить риск многоплодия, а синдром гиперстимуляции яичников практически его исключает. Селективный перенос одного эмбриона в циклах ЭКО предотвращает получение многоплодной беременности. Направлением дальнейших исследований является разработка протоколов более «мягкой» стимуляции, в результате которых можно будет выбрать один эмбрион хорошего качества для переноса.

Освещение истории развития индукции овуляции и стимуляции яичников вместе с оценкой будущих перспектив является основой книги, которая изобилует алгоритмами и пояснительными таблицами. Мы старались не перегружать текст списками литературы, а полагаться на доказательную медицину везде, где это возможно, комбинируя с личным опытом, полученным за 50 лет практики в этой, безусловно, самой увлекательной области медицины, направленной на создание новой жизни.

Когда вышло в свет первое издание этой книги, скончался Роберт (Боб) Эдвардс (Robert 'Bob' Edwards).

Он был великим человеком, который изменил историю, а не только нашу профессию. Будучи упорным йоркширцем (как и я, по рождению), он в то же время был проникательным, вежливым, щедрым на похвалы и добрым человеком. Одним из величайших талантов Боба была его способность предвидеть следующий шаг раньше, чем кто-либо другой, и упорно стремиться к достижению цели. Мы часто разговаривали не о медицине, и он демонстрировал глубокие знания в области йоркширского крикета, английского регби и тяжелого положения «Лидс Юнайтед» (Leeds United). Несмотря на то что он с запозданием получил Нобелевскую премию и признание в своей собственной стране, я могу с уверенностью гарантировать, что его будут вспоминать с любовью и уважением.

Глава 2

Физиология овуляции

Краткое содержание

Высвобождение зрелой, пригодной для оплодотворения яйцеклетки из доминантного фолликула является кульминацией удивительно скоординированной и синхронизированной последовательности гормональных и морфологических изменений с участием гипоталамуса, гипофиза и яичников. Основными звеньями данной системы являются ГнРГ, ФСГ, ЛГ, эстроген и прогестерон. Однако в регуляции имеют значение и многие другие факторы. Точность в последовательности многих событий, которая требуется для овуляции, говорит о сложности данного механизма, и то, что его сбой, то есть ановуляция, происходит не так часто, немного удивляет. Нормальное функционирование данной системы зависит от синхронизации времени высвобождения и количества участвующих гормонов. Данные характеристики значительно изменяются на протяжении всего цикла в соответствии с поступлением стимулирующих или ингибирующих сигналов. Яичник является местом синтеза стероидных гормонов, а также, возможно, это наиболее динамичный и непрерывно изменяющийся орган у женщины репродуктивного периода. Из миллионов примордиальных фолликулов, которые изначально были заложены в яичнике, только около 400 созревают до стадии овуляции. Ключом к выбору доминантного фолликула является чувствительность к ФСГ, так как только наиболее чувствительный фолликул может выжить, созреть

и синтезировать в достаточном количестве эстрадиол и рецепторы к ЛГ. Остальные фолликулы, с меньшей чувствительностью к ФСГ, подвергаются атрезии. Выброс ЛГ в середине цикла является пусковым механизмом для процесса овуляции, активизируя каскад воспалительных реакций в доминантном фолликуле, что приводит к разрушению фолликулярных оболочек и высвобождению ооцита с яйценосным бугорком.

Ключевые слова

Овуляция • Индукция овуляции • Ооцит • Доминантный фолликул • Гормоны • ГнРГ • ФСГ • ЛГ • Эстроген • Прогестерон • Гиперстимуляция яичников • ЭКО • Желтое тело яичника • Антральные фолликулы • Андростендион • Тестостерон • Эстрадиол • Ингибин В • Гранулезные клетки • Разрыв созревшего фолликула • Лютеинизация • Ингибин • Активин • Фоллистатин • Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) • Антимюллеров гормон (АМГ) • Синтез стероидов в яичнике

Для того чтобы разобраться в процессе индукции овуляции, необходимо знать базовые основы механизма овуляции. В норме в период между менархе и менопаузой овуляция происходит один раз в месяц. Высвобождение зрелого, готового к оплодотворению ооцита из доминантного фолликула является кульминацией удивительно скоординированной и синхронизированной последовательности гормональных и морфологических изменений с участием гипоталамуса, передней доли гипофиза и яичников. Основными звеньями данной системы являются ГнРГ, ФСГ, ЛГ, эстроген и прогестерон. Однако необходимая регуляция обеспечивается и многими другими факторами, в том числе ингибином, активином и факторами роста. Точность в последовательности

многих событий, которая требуется для овуляции, говорит о сложности механизма, и то, что его сбой, то есть ановуляция, происходит не так часто, немного удивляет.

2.1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система

Нормальное функционирование данной системы зависит от синхронизации времени высвобождения и количества участвующих гормонов. Данные показатели значительно изменяются в течение всего менструального цикла согласно механизмам обратной связи.

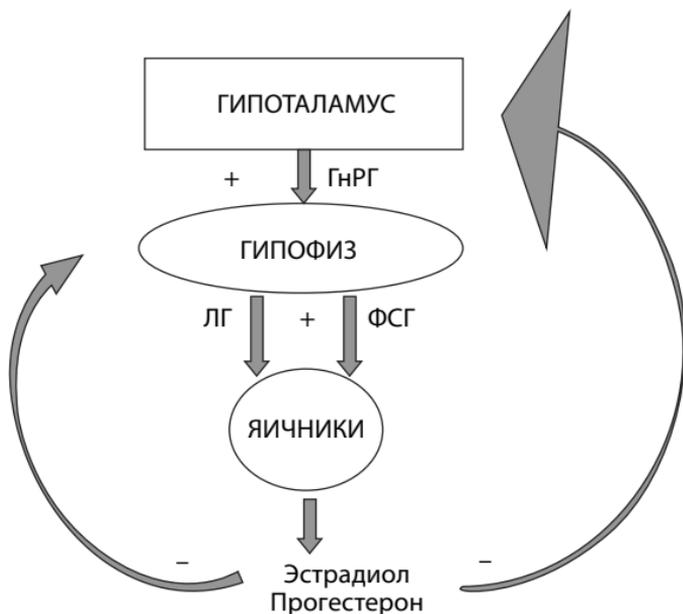


Рис. 2.1. Схематическое представление о месте синтеза, органах-мишенях и механизмах обратной связи для основных гормонов, участвующих в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

Чтобы осветить гормональный профиль нормального овуляторного цикла для описания механизма обратной связи, сначала рассмотрим участвующие гормоны, их функции, а также органы-мишени. На рис. 2.1 изображено очень простое представление о месте синтеза, органах-мишенях и механизмах обратной связи для основных гормонов, участвующих в функционировании данной системы.

2.1.1. Гонадотропин-рилизинг-гормон

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) является декапептидом, который синтезируется и высвобождается в специфических нейрональных окончаниях в переднем и медиобазальном отделах гипоталамуса. Он секретируется в портальные сосуды, которые кратчайшим путем идут к передней доле гипофиза. Именно компактность портальной системы сосудов позволяет ГнРГ накапливаться в гипофизе в достаточном количестве, чтобы стимулировать высвобождение гонадотропина, а также объясняет тот факт, что ГнРГ не обнаруживается в периферическом кровообращении. Выделение гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) запускает синтез эстрадиола и прогестерона в яичниках, которые, в свою очередь, через механизм обратной связи оказывают существенное влияние на высвобождение ГнРГ из гипоталамуса.

ГнРГ высвобождается в импульсном режиме, и от количества и частоты выделения, а также от чувствительности гипофизарных гонадотропоцитов зависит характер высвобождения двух гонадотропинов. На ритм высвобождения ГнРГ влияют стероиды яичников, но определенную роль играют и многие другие факторы, такие как опиаты, катехоламины и нейропептид Y. Если ГнРГ высвобождается непрерывно,

выделение гонадотропинов подавляется из-за значимой десенсibilизации гипофизарных рецепторов к ГнРГ. Высвобождение ГнРГ в импульсном режиме и изменение характеристик данного процесса, таким образом, обеспечивают слаженное и последовательное протекание овуляторного цикла.

Поскольку в периферическом кровотоке обнаружить ГнРГ невозможно, при исследовании ритма высвобождения данного гормона в течение нормального овуляторного цикла и при патологических состояниях мы основывались на корреляции данного процесса с ритмом выделения ЛГ. Ритм выделения ФСГ определить гораздо труднее из-за более длительного периода полувыведения данного гормона. В фолликулярной фазе нормального цикла выделение порции ЛГ (что отражает высвобождение ГнРГ) определяется каждые 60–90 мин.

Непосредственно до предовуляторного выброса ЛГ в огромных количествах высвобождается ГнРГ, а после овуляции, под влиянием возрастающей концентрации прогестерона, интервалы высвобождения данного гормона постепенно увеличиваются от 2–4 ч в начале лютеиновой фазы до 8–12 ч ближе к концу цикла. Количество выделяемого ЛГ в лютеиновую фазу значительно выше, чем в фолликулярную. Изменение количества ГнРГ и частоты его высвобождения является основным фактором, влияющим на секрецию ФСГ и ЛГ, что, в свою очередь, регулирует процесс овуляции и выработку гормонов яичниками.

Изучение физиологии высвобождения и действия ГнРГ имело большое практическое значение. Индукция овуляции у женщин с гипоталамическим гипогонадотропным гипогонадизмом проходит успешно, если вводить ГнРГ в импульсном режиме каждые 60–90 мин. Такой метод — идеальный пример полной

заместительной терапии. Попытки найти агонисты для усиления действия ГнРГ имели точно противоположный конечный эффект за счет десенсibilизации рецепторов к ГнРГ. В настоящее время эти соединения широко используются до и во время контролируемой стимуляции яичников в протоколах ЭКО, чтобы предотвратить преждевременный выброс ЛГ. Применение антагонистов ГнРГ постепенно вытесняет использование агонистов в протоколах ЭКО, поскольку они не вызывают кратковременного повышения выделения гонадотропинов, как это делают агонисты, а сразу снижают их концентрацию. Подробное сравнение свойств и клинического использования агонистов и антагонистов ГнРГ приведено в одной из последующих глав.

2.1.2. Фолликулостимулирующий гормон

Количество вырабатываемого в передней доле гипофиза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) варьирует в течение овуляторного цикла, как и частота его выделения. Данный механизм зависит от многих факторов. При гибели желтого тела, которая непосредственно предшествует менструации, эффекты отрицательной обратной связи эстрадиола, прогестерона и ингибина А на секрецию ФСГ резко прекращаются, поэтому во время самой менструации ФСГ выделяется в относительно больших количествах. Такое повышение концентрации ФСГ стимулирует рост антральных фолликулов, пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток. Данный гормон также обеспечивает действие фермента ароматазы, который участвует в превращении основных андрогенов, андростендиона и тестостерона, в эстрогены. В результате концентрации эстрадиола

и ингибина В увеличиваются, в игру вступают механизмы отрицательной обратной связи, и, как следствие, концентрация ФСГ снижается. В середине цикла вместе с выбросом ЛГ происходит временное увеличение секреции ФСГ, небольшой всплеск, значение которого до сих пор не выяснено. Это может оказаться побочным эффектом высвобождения порции ГнРГ или может быть необходимо для подготовки антральных фолликулов для следующего цикла. По мере образования желтого тела и выделения как эстрадиола, так и прогестерона развивается механизм отрицательной обратной связи, что подавляет высвобождение ФСГ вплоть до начала следующей менструации.

ФСГ выполняет множество функций. Он является стимулирующим фактором для следующих процессов:

- 1) пролиферации и дифференцировки гранулезных клеток;
- 2) развития антральных фолликулов;
- 3) синтеза эстрадиола;
- 4) продукции рецепторов к ЛГ в доминантном фолликуле;
- 5) синтеза ингибина.

В дополнение к этим функциям снижение концентрации ФСГ с параллельным ростом концентрации эстрогена, как полагают, играет важную роль при выборе (селекции) доминантного фолликула. Снижение секреции ФСГ предотвращает созревание большого количества фолликулов, так как только самый крупный из развивающихся фолликулов остается выше порога чувствительности к ФСГ, имеет наибольшее количество рецепторов к ФСГ и производит большее количество эстрадиола. При снижении концентрации ФСГ этот фолликул страдает меньше всех и может продолжать развиваться, в то

время как другие подвергаются атрезии из-за отсутствия достаточной стимуляции ФСГ. Индукция рецепторов к ЛГ на крупнейшем развивающемся фолликуле (фолликулах) позволяет ЛГ принять участие в развитии доминантного фолликула в конце фолликулярной фазы и подготовить его к предстоящему выбросу ЛГ.

Такие базовые знания о механизме действия ФСГ, особенно относительно порога чувствительности к ФСГ и фолликулярного роста, повлияли на изменение режимов индукции яичников, а именно на разработку низкодозового режима в течение длительного периода времени для индукции монофолликулярной овуляции, предотвращения многоплодной беременности и предупреждения развития синдрома гиперстимуляции яичников.

2.1.3. Лютеинизирующий гормон

В начале и середине фолликулярной фазы секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) относительно однообразна, с выделением гормона через каждые 60–90 мин, что приводит к довольно постоянной низкой концентрации циркулирующего ЛГ. Тем не менее это лишь «затишье перед бурей». Высшее значение концентрации ЛГ достигается при его выбросе в конце фолликулярной фазы, центрального события овуляторного цикла (рис. 2.2). Концентрация ЛГ повышается в 10–20 раз по сравнению с ее уровнем в течение остальной части цикла. Продолжительность выброса составляет 36–48 ч.

Выброс ЛГ, без которого невозможна овуляция, зависит от ряда обстоятельств. В основном это обусловлено резкой сменой механизма отрицательной обратной связи на положительную обратную связь

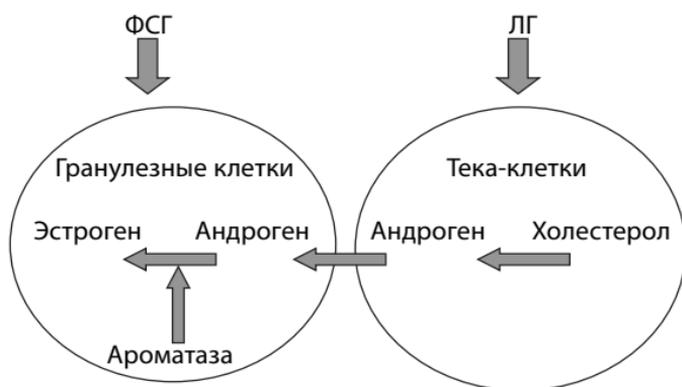


Рис. 2.2. Гипотеза «две клетки, два гонадотропина»

действия эстрадиола как на уровне гипофиза, так и на уровне гипоталамуса. Это происходит только тогда, когда постоянно возрастающая концентрация эстрадиола достигает критического уровня. При этом секретирующие ЛГ гонадотропоциты гипофиза становятся высокочувствительными к стимуляции ГнРГ, что, вероятно, вызвано увеличением количества рецепторов к ГнРГ. Кроме этого, стимулирующим фактором пика ЛГ может быть небольшое повышение уровня прогестерона в конце фолликулярной фазы.

Выброс ЛГ перед овуляцией приводит к следующим ключевым последствиям:

- 1) запуску механизма овуляции и разрыву созревшего фолликула (через 36 ч после выброса гормона);
- 2) разрушению комплекса «кумулус–ооцит»;
- 3) индукции возобновления мейотического созревания ооцита;
- 4) лютеинизации гранулезных клеток.

После формирования желтого тела повышение концентрации прогестерона приводит к увеличению интервала выделения ЛГ (ГнРГ) до 1 раза в 3 ч, а за-

тем и в 4 ч. Концентрация ЛГ возвращается к исходному уровню. До сих пор не изучено влияние уровня ЛГ на поддержание желтого тела. Данная структура, которая синтезирует большое количество гормонов, кажется, «живет собственной жизнью» или запрограммирована определенным образом на 14 дней. Таким образом, в течение овуляторного цикла лютеиновая фаза имеет постоянные характеристики, тогда как фолликулярная фаза гораздо более изменчива по продолжительности.

2.1.4. «Две клетки, два гонадотропина»

Помимо бурных событий, обусловленных выбросом ЛГ в середине цикла, основной функцией данного гормона является стимуляция синтеза андрогенов тека-клетками. Андрогены, андростендион и тестостерон, затем «передаются» в гранулезные клетки. Здесь они под действием ароматазы (CYP19) преобразуются в эстрогены, в основном в эстрадиол, в меньшей степени — в эстрон. Действие ароматазы и, следовательно, синтез эстрогена контролируются ФСГ. Таким образом, функционирование тека-клеток и гранулезных клеток контролируется ЛГ и ФСГ соответственно (см. рис. 2.2). Однако области влияния гормонов частично перекрываются, так как на мембранах гранулезных клеток развивающихся фолликулов диаметром >10 мм, кроме рецепторов к ФСГ, также имеются рецепторы к ЛГ, что делает возможным влияние ЛГ на продукцию эстрадиола и рост фолликулов в середине и конце фолликулярной фазы.

В клинической практике в качестве отличной альтернативы ЛГ при запуске овуляции используют ХГЧ, так как он связывается с рецепторами к ЛГ. Его

период полувыведения гораздо более продолжительный, чем у ЛГ. В настоящее время наличие рекомбинантного ЛГ и рекомбинантного ФСГ позволяет проводить дальнейшие исследования физиологии овуляторного цикла. Высокие дозы рекомбинантного ЛГ способны вызывать овуляцию. Возможность получения данных препаратов послужила поводом для проведения большого количества экспериментов по исследованию их точных функций и значения в течение всего цикла.

2.1.5. Эстрадиол

Эстрогены являются основными женскими половыми гормонами, из которых, если говорить об овуляторном цикле, наиболее важен эстрадиол. Синтез эстрадиола гранулезными клетками регулируется ФСГ. ФСГ стимулирует фермент ароматазу (СУР19), который участвует в превращении в гранулезных клетках основных андрогенов, андростендиона и тестостерона, в эстрадиол. Для производства этого жизненно важного гормона, таким образом, необходимы андрогены, синтез которых в тека-клетках регулируется ЛГ, с последующим влиянием на данный процесс ФСГ.

Ключевыми функциями эстрадиола в овуляторном цикле являются:

- 1) запуск механизма отрицательной обратной связи, что подавляет секрецию ФСГ, таким образом обеспечивая выбор доминантного фолликула и предотвращая созревание большого количества фолликулов в середине и конце фолликулярной фазы;
- 2) стимуляция выброса ЛГ в середине цикла путем запуска механизма положительной обратной

связи, когда концентрация гормона поднимается до критического уровня;

3) «гормон роста» для развития эндометрия.

Концентрация эстрадиола является самой низкой во время менструации. ФСГ стимулирует развитие фолликулов, что приводит к увеличению синтеза эстрадиола в середине фолликулярной фазы. Когда уровень эстрадиола достигает устойчиво высоких значений в конце фолликулярной фазы, он индуцирует выброс ЛГ.

После овуляции концентрация эстрадиола временно снижается, но затем опять возрастает благодаря функционированию желтого тела. После гибели желтого тела концентрация эстрадиола резко снижается до самого низкого уровня, что вызывает подъем уровня ФСГ непосредственно перед менструацией (рис. 2.3).

Такое патологическое состояние, как гипогонадотропный гипогонадизм, при котором практически

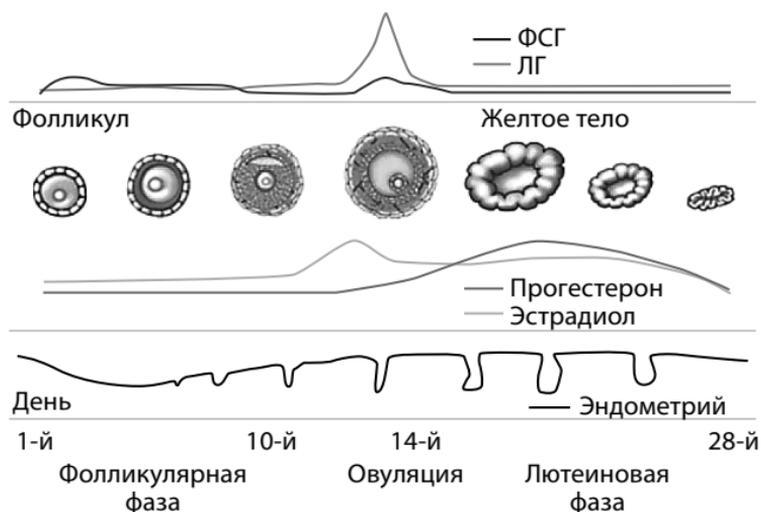


Рис. 2.3. Изменение гормонов, фолликулов и эндометрия в разные фазы овуляторного цикла

не происходит синтеза ни ФСГ, ни ЛГ, послужило поводом для изучения физиологии процесса овуляции. Отсутствие ФСГ приводит к нарушению развития фолликулов и синтеза эстрогена, а отсутствие ЛГ выражается в отсутствии андрогенов как субстрата данного синтеза. При введении ГнРГ в импульсном режиме в качестве полной заместительной терапии все встает на свои места, и процесс овуляции запускается успешно. Если использовать для стимуляции овуляции в этом случае только ФСГ, рост фолликулов будет происходить, однако эстрадиол не будет синтезироваться в достаточном количестве, поскольку имеется дефицит его субстрата — андрогенов. И поэтому, даже если при наличии доминантного фолликула вызвать овуляцию с помощью ХГЧ или рекомбинантного ЛГ, имплантация не произойдет, так как отсутствует достаточная стимуляция эндометрия эстрогенами.

2.1.6. Прогестерон

Прогестерон вырабатывается лютеинизированными гранулезными клетками. После овуляции большое количество данного гормона синтезируется желтым телом. Концентрация прогестерона достигает максимума на 7–8-й день после овуляции и резко падает после гибели желтого тела (см. рис. 2.3). Основной функцией прогестерона, синтезированного желтым телом, является перестройка эндометрия в секреторную фазу. Гормон обеспечивает сохранение таких изменений эндометрия на протяжении первых недель беременности, пока гормоны трофобласта/плаценты не возьмут на себя эту роль. Под действием прогестерона количество желез эндометрия значительно увеличивается, а сами железы ста-

новятся более извитыми. Прогестерон также играет определенную роль в экспрессии в эндометрии генов, необходимых для имплантации.

Вместе с эстрадиолом прогестерон подавляет высвобождение гонадотропинов гипофиза во время лютеиновой фазы. При повышении концентрации прогестерона после овуляции постепенно снижается частота выделения ГнРГ/ЛГ, но увеличивается количество высвобождаемых гормонов. В данной фазе ФСГ синтезируется и накапливается в клетках, а выделяется гормон лишь тогда, когда прекращается торможение, вызванное прогестероном и эстрадиолом, то есть после гибели желтого тела. Начальный рост концентрации прогестерона, непосредственно предшествующий выбросу ЛГ, может играть определенную роль в запуске такого выброса.

2.2. Морфология яичников

Яичник, возможно, наиболее динамичный и непрерывно изменяющийся орган в женском организме во время репродуктивного периода (рис. 2.4). Внутренний, медуллярный или стромальный, слой состоит из соединительной ткани, мелких капилляров и адренергических нервов. Корковый слой содержит огромное количество фолликулов, приблизительно от 300 000 в возрасте наступления менархе до 1500 в периоде менопаузы. В яичнике представлены фолликулы на различных стадиях развития: примордиальные (окруженные одним слоем гранулезных клеток), первичные и вторичные (число слоев гранулезных клеток увеличивается), антральные (содержащие фолликулярную жидкость) и, наконец, полноценные преовуляторные фолликулы.

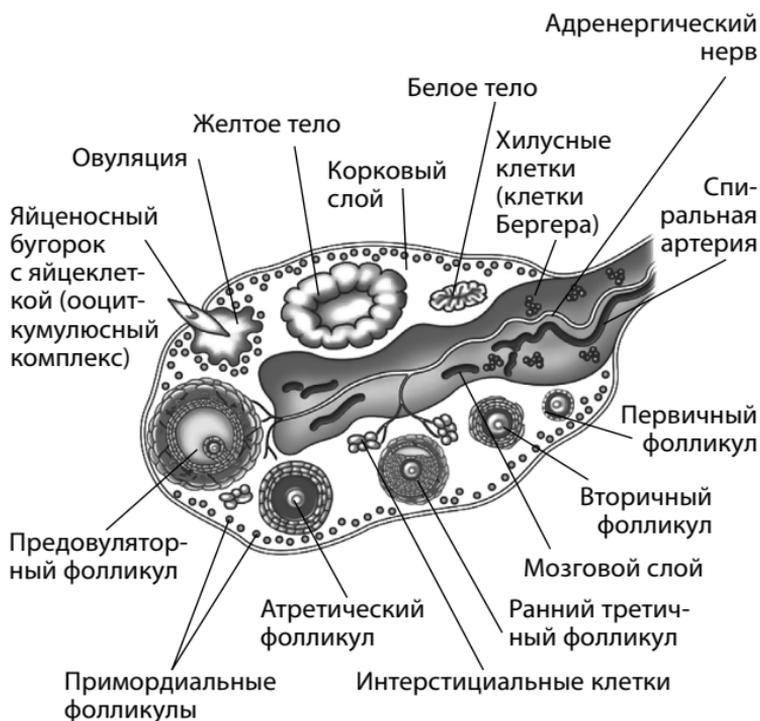


Рис. 2.4. Схематическое изображение морфологии яичника

В лютеиновой фазе цикла можно увидеть желтое тело, картина дополняется наличием белых тел (остатки погибших желтых тел).

Несмотря на то что наблюдаемая картина созревания фолликулов зависит от стадии (гонадотропин-зависимой) овуляторного цикла, в яичнике происходит постоянный, не зависящий от ФСГ процесс созревания примордиальных фолликулов в фолликулы, готовые к овуляции и доступные в начале овуляторного цикла. Данный процесс может занимать около 10 нед.

На рис. 2.5 представлено схематическое изображение преовуляторного фолликула.



Рис. 2.5. Строение антрального фолликула

2.3. Выбор доминантного фолликула

Из миллионов примордиальных фолликулов, которые заложены в яичнике, только около 400 достигают фазы овуляции в течение репродуктивного периода. Это означает, что более 99,9% фолликулов подвергаются атрезии. В начале каждого цикла группа наиболее зрелых фолликулов диаметром 2–5 мм отбирается для дальнейшего роста, дифференцировки и деления гранулезных клеток. В момент подъема ФСГ в середине цикла отбираются наиболее чувствительные к ФСГ фолликулы (рис. 2.6). Ключом к выбору доминантного фолликула является чувствительность к ФСГ. В фолликулах, наиболее чувствительных к ФСГ, при действии гормона повышается активность ароматазы, что приводит к ускоренному синтезу эстрогена и ингибина. Поскольку концентрация ФСГ снижается в ответ на повышение уровня

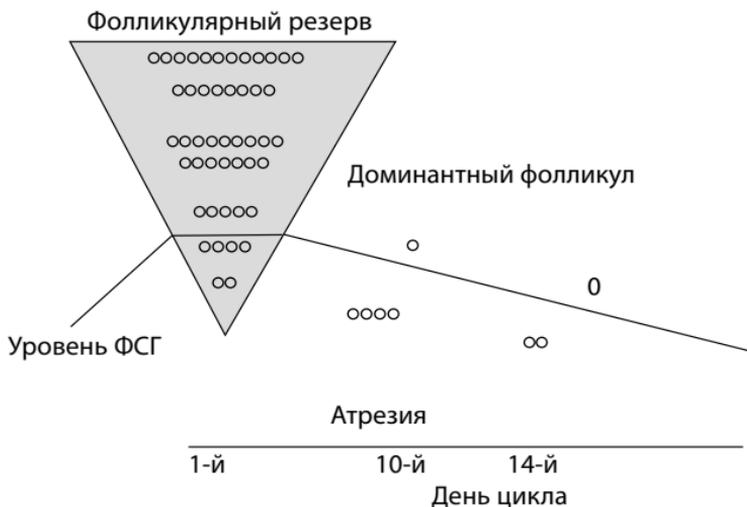


Рис. 2.6. Выбор доминантного фолликула в зависимости от концентрации ФСГ

эстрогена и ингибина В, только наиболее чувствительный к ФСГ фолликул, то есть с самым низким порогом чувствительности, может выжить, продолжать развиваться и производить наибольшее количество эстрогена и рецепторов к ЛГ.

Остальные фолликулы, с меньшей чувствительностью к стимуляции ФСГ, подвергаются атрезии. Относительная концентрация эстрогенов и андрогенов в фолликулярной жидкости играет важную роль в выборе фолликулов, которые в конечном итоге подвергнутся атрезии. Выбор доминантного фолликула является примером выживания наиболее приспособленных, когда чрезвычайно важна отправная точка!

2.4. Овуляция

Несмотря на то что ЛГ играет второстепенную роль в развитии влияния ФСГ на фолликул, он является пусковым механизмом самого механизма