



ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ-ГИНЕКОЛОГУ

Н.М. Подзолкова, Н.Л. Шамугия,
Ю.А. Колода, М.Ю. Скворцова

БЕСПЛОДИЕ

**ДИАГНОСТИКА,
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Медицинские книги
@medknigi
ozon.ru



Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI «Медицинские книги»**.

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ	3
БЕСПЛОДИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ БЕСПЛОДИЯ.....	7
ФИЗИОЛОГИЯ ЗАЧАТИЯ	10
РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ.....	12
АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ	15
ЭНДОКРИННОЕ БЕСПЛОДИЕ	34
ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ.....	61
ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ.....	62
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ	67
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

* - торговое название лекарственного средства

АМГ - антимюллеров гормон

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ИКСИ - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

КОК - комбинированный оральный контрацептив

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МРТ - магнитно-резонансная томография

МФЯ - мультифолликулярный яичник

рФСГ - рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГ - хорионический гонадотропин

чМГ - человеческий менопаузальный гонадотропин

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия по-прежнему актуальна и является частью глобальной демографической проблемы Российской Федерации, стран Европы и Северной Америки. Снижение рождаемости в этих регионах, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже в текущем столетии может обернуться катастрофическим исчезновением европеоидной расы.

Парадоксально, но к снижению рождаемости привели такие позитивные факторы, как рост уровня жизни, повышение социального статуса женщины, а также бурное развитие медицинских технологий. В результате этого появилась возможность планировать семью, что отодвинуло рождение детей на более поздний возраст (рис. 1); на первое место вышло достижение определенного материального и социального статуса семьи, способного обеспечить комфортные условия для физического и психологического развития ребенка.

Однако физиологические возможности женской фертильности не безграничны, и уже после 35 лет в репродуктивной системе начинаются инволютивные изменения. Таким образом, возможность индивидуального планирования семьи, столь популярная в настоящее время, стала одной из причин сокращения рождаемости (снижения фертильности).

Зарегистрированная частота бесплодных браков в европейских странах, а также в России, Беларуси и Украине составляет 15-20%, на долю женского бесплодия приходится около 60%. Значимое место в структуре женского бесплодия занимают эндокринные нарушения. В России бесплодны около 4-4,5 млн супружеских пар. Примерно каждая седьмая супружеская пара в нашей стране на протяжении жизни сталкивается с проблемой бесплодия.

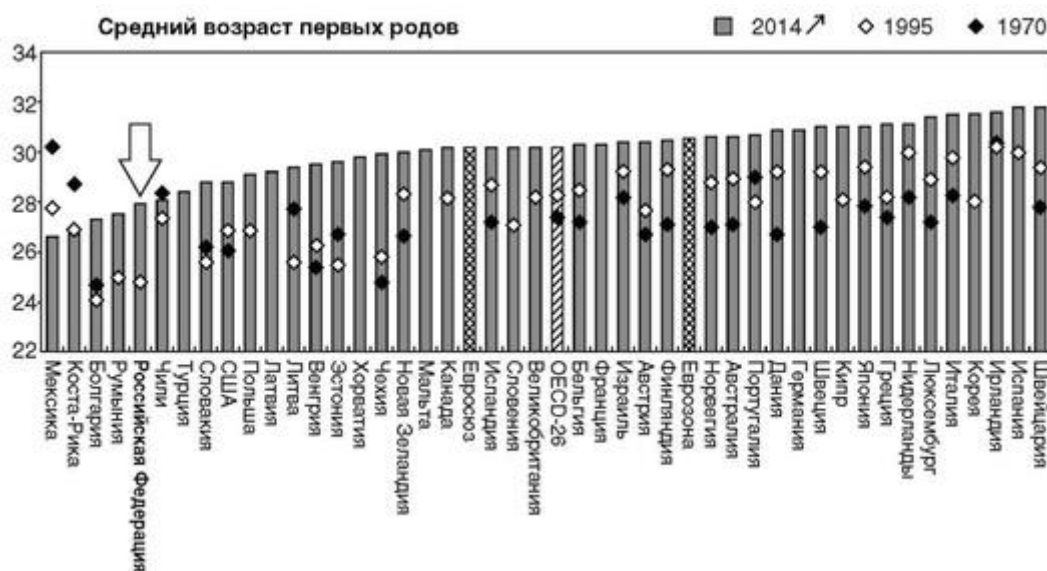


Рис.1. Возраст первых родов (OECD Family Database, <http://www.oecd.org/els/family/database.htm>)

БЕСПЛОДИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бесплодие - это неспособность супружеской пары к зачатию в течение 1 года при условии регулярной половой жизни без предохранения.

При оптимальной частоте половых актов с интервалами беременность наступает:

- у 84% женщин в течение 1-го года;
- у 8% в течение 2-го года;
- у 8% через 2 года и более (рис. 2).

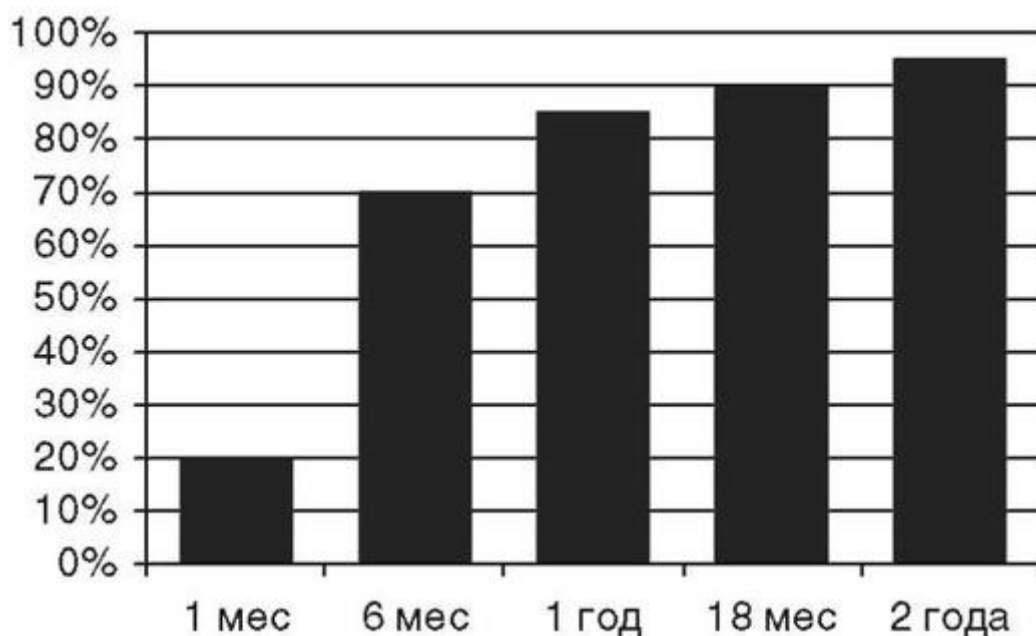


Рис. 2. Вероятность наступления беременности от начала регулярной половой жизни (Керстен и др., 2015)

Обследование супружеской пары следует начинать при отсутствии беременности в течение года регулярной половой жизни без контрацепции. У пациенток старше 35 лет диагноз «бесплодие» ставят при отсутствии беременности в течение 6 мес и более регулярной половой жизни без применения средств контрацепции.

В отличие от клинического определения бесплодия в эпидемиологических исследованиях в определении бесплодия используют срок отсутствия беременности 2 года, а в демографических исследованиях - 5 лет.

Первичное бесплодие - отсутствие беременности от начала половой жизни.

Вторичное бесплодие - бесплодие после одной или нескольких беременностей в анамнезе вне зависимости от того, каким путем они наступили (естественный или искусственный) и исхода.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при использовании демографического подхода к оценке частоты бесплодия в мире 18 млн женщин страдает первичным бесплодием и 168 млн - вторичным бесплодием.

Абсолютное бесплодие - бесплодие, при котором зачатие невозможно.

В демографии существует такое понятие, как «бездетный брак», который включает в себя нежелание иметь детей, невынашивание беременности, мертворождение, смерть или гибель детей и бесплодный брак.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕСПЛОДИЯ

Существует несколько классификаций бесплодного брака. Ниже приведена классификация бесплодия по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.

N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения.

N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения.

N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.

N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужским фактором.

N97.8. Другие формы женского бесплодия.

N97.9. Женское бесплодие неуточненное.

Классификация бесплодия по ВОЗ представлена в табл. 1, однако она довольно громоздкая (22 фактора женского бесплодия и 16 факторов мужского бесплодия), поэтому не используется в клинической практике.

В клинической практике наиболее часто используется следующая классификация бесплодия, отражающая основные причины бесплодия:

- мужское;
- эндокринное (ановуляторное);
- трубно-перитонеальное;
- эндометриоз-ассоциированное;
- маточное;
- иммунологическое;
- идиопатическое (неясной этиологии);
- сочетанное.

Таблица 1. Классификация бесплодия (Всемирная организация здравоохранения, 1987)

Причины бесплодия у женщин	Причины бесплодия у мужчин
Сексуальные нарушения. Гиперпролактинемия.	Сексуальные и (или) эякуляторные нарушения.

Органические поражения гипоталамо-гипофизарной области. Аменорея с высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Аменорея с достаточным содержанием эндогенных эстрогенов. Аменорея с низким содержанием эндогенных эстрогенов. Олигоменорея. Нерегулярный менструальный цикл и (или) овуляция. Ановуляция с регулярными менструальноподобными кровотечениями. Врожденные аномалии. Двусторонняя окклюзия маточных труб. Спаечный процесс в малом тазу. Эндометриоз. Приобретенная патология матки или цервикального канала. Приобретенная патология маточных труб. Приобретенная патология яичников. Генитальный туберкулез. Ятрогенный фактор. Системные заболевания. Причина не установлена (не сделана лапароскопия). Отрицательный посткоитальный тест. Отсутствие видимой причины бесплодия	Иммунологический фактор. Отсутствие видимой причины бесплодия. Изолированная патология семенной плазмы. Ятрогенный фактор. Системные заболевания. Врожденные аномалии развития половых органов. Приобретенное поражение яичек. Варикоцеле. Инфекционные заболевания придаточных половых желез. Эндокринный фактор. Идиопатическая олигозооспермия. Идиопатическая астенозооспермия. Идиопатическая тератозооспермия. Обструктивная азооспермия. Идиопатическая азооспермия
---	---

В клинической практике наиболее часто используется следующая классификация бесплодия, отражающая основные причины бесплодия:

- мужское;
- эндокринное (ановуляторное);
- трубно-перитонеальное;
- эндометриоз-ассоциированное;
- маточное;
- иммунологическое;
- идиопатическое (неясной этиологии);
- сочетанное.

Ниже представлена классификация ановуляторного бесплодия по ВОЗ:

- I. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность;
- II. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция;

III. Резистентные/истощенные яичники;

IV. Анатомические изменения половых органов;

V. Гиперпролактинемия, обусловленная опухолью гипофиза или гипоталамуса;

VI. Гиперпролактинемия при отсутствии признаков опухоли гипофиза/гипоталамуса;

VII. Опухоль гипофиза/гипоталамуса при нормальном уровне пролактина.

В практической работе клиницисты выделяют следующие наиболее распространенные формы эндокринного бесплодия:

- гипогонадотропная недостаточность (группа I ВОЗ);
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (группа II ВОЗ);
- преждевременная недостаточность яичников (группа III ВОЗ);
- гиперпролактинемия (группы V, VI ВОЗ).

ФИЗИОЛОГИЯ ЗАЧАТИЯ

Наибольшая частота возникновения беременности достигается при интервалах между половыми актами от 36 до 48 ч. Половое сношение важно только с точки зрения попадания эякулята во влагалище.

Основные условия для успешного зачатия:

- созревание фолликула и наличие овуляции, нормальная функция желтого тела;
- достаточное количество сперматозоидов в эякуляте;
- встреча яйцеклетки и сперматозоида в маточной трубе, а затем попадание оплодотворенной яйцеклетки в полость матки;
- имплантация эмбриона в эндометрий.

Эти основные условия физиологического зачатия определяют алгоритм обследования бесплодной супружеской пары и лечебную тактику восстановления фертильности.

Приступая к выполнению программы диагностических и лечебных мероприятий, следует оценить персональный прогноз преодоления бесплодия у пациентов, исходя из анамнестических данных и основных показателей здоровья.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Факторы, улучшающие прогноз успешного зачатия:

- возраст моложе 30 лет;
- беременности в анамнезе;
- длительность бесплодия менее 3 лет;
- половая жизнь в течение 6 дней (и особенно 2 дней) до овуляции;
- индекс массы тела 18,5-24,9 кг/м²;
- отсутствие вредных привычек (курение, употребление наркотиков и психотропных препаратов);
- употребление не более двух чашек кофе в день.

Факторы, ухудшающие прогноз успешного зачатия:

- возраст старше 35 лет;
- отсутствие беременностей в анамнезе;
- длительность бесплодия более 3 лет;

- половая жизнь в неблагоприятные для зачатия дни;
- регулярность половых контактов менее 2 раз в неделю;
- индекс массы тела менее 18,5 или более 25 кг/м²;
- вредные привычки (курение, употребление наркотиков и психотропных препаратов);
- употребление более двух чашек кофе в день;
- химиотерапия.

РЕПРОДУКТИВНОЕ СТАРЕНИЕ

Вследствие репродуктивного старения частота бесплодия увеличивается с возрастом. Вероятность бесплодия у женщин 35-44 лет вдвое выше, чем в возрасте 30-34 лет (табл. 2).

Таблица 2. Частота бесплодия в зависимости от возраста

Возраст, годы	Частота бесплодия
30-34	1 из 7 супружеских пар
35-39	1 из 5 супружеских пар
40-44	1 из 4 супружеских пар

Незначительное снижение репродуктивной способности отмечают с 27-28 лет, более выраженное происходит между 35 и 40 годами, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю (рис. 3).

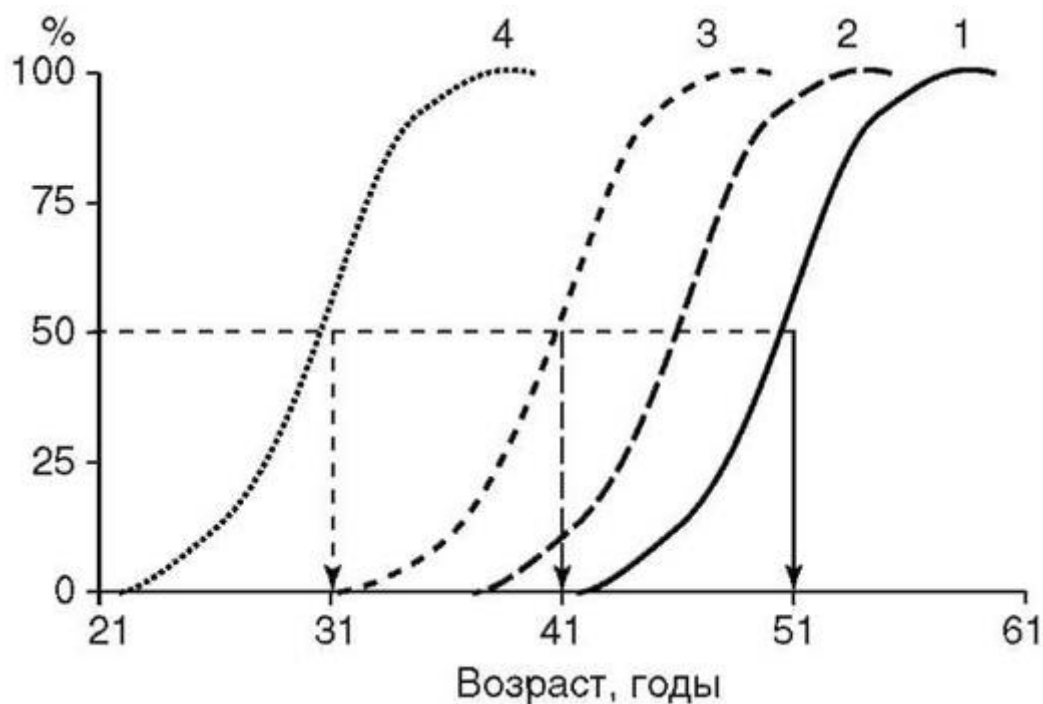


Рис. 3. Фертильность женщины по отношению к возрасту (Velde E., Pearson P., 2002): 1 - возраст менопаузы; 2 - возраст перехода от регулярного цикла к нерегулярному; 3 - возраст абсолютного бесплодия (стерильности); 4 - возраст снижения фертильности

С возрастом также снижается эффективность терапии бесплодия, наиболее выраженное падение отмечается после 35 лет (рис. 4).

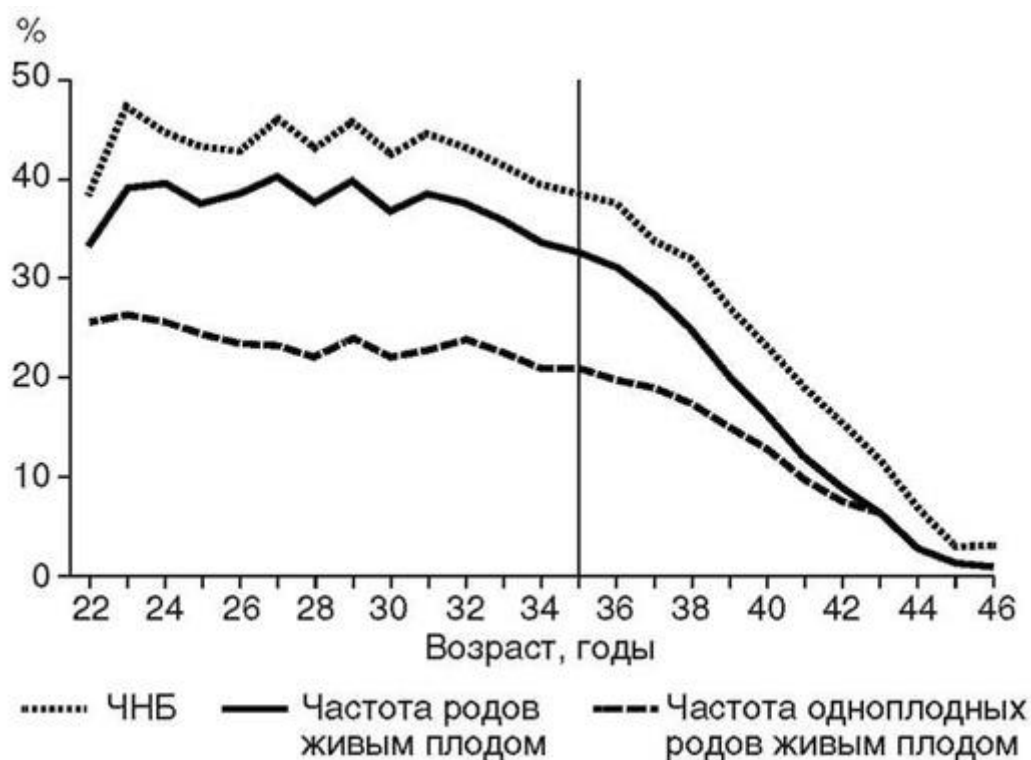


Рис. 4. Эффективность лечения бесплодия по отношению к возрасту (Alviggi С., Humaidan P. и соавт., 2009)

В 40 лет частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) равна 18,3%, в 41 год - 15,1%, в 42 года - 13,4%, а в 43 года - всего 8%. При этом из-за высокой вероятности потери плода у женщин старшего репродуктивного возраста частота родов живым плодом еще ниже (7,4; 5,3; 4,6 и 2,8% соответственно).

Причины репродуктивного старения:

- снижение фолликулярного пула, усиление апоптоза и атрезии;
- потеря клеточных рецепторов к гонадотропинам;
- повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию гормонов и их метаболитов.

Причины снижения фертильности в позднем репродуктивном возрасте:

- уменьшение овариального резерва;
- снижение качества ооцитов (высокая частота хромосомных аномалий);
- высокая частота сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

В старшем репродуктивном возрасте существенно увеличивается риск анеуплоидий в ооцитах. Это происходит вследствие ошибок в первой фазе мейоза. В возрасте 43 лет вероятность анеуплоидий составляет около 80% (рис. 5).



Рис. 5. Вероятность анеуплоидий в ооцитах женщин по отношению к возрасту (Джанароли и соавт., 2013)

Следует информировать всех пациенток репродуктивного возраста о снижении фертильности после 35 лет и рекомендовать не откладывать планирование беременности на поздний репродуктивный возраст!

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ

Обследование супружеской пары для выявления причины бесплодия (рис. 6) необходимо начинать со сдачи спермограммы.



Рис. 6. Причины бесплодия

СБОР АНАМНЕЗА

Анамнез жизни

При сборе анамнеза жизни обращают внимание на факторы, которые могут влиять на фертильность:

- возраст супругов;
- инфекции, перенесенные в детстве, и хронические заболевания у обоих супругов;
- оперативные вмешательства у обоих супругов;
- вредные привычки и зависимости (курение, алкоголь, наркотики, психотропные препараты) у обоих супругов;
- профессиональные вредности, чрезмерные физические нагрузки, нарушение режима сна и бодрствования у обоих супругов;
- применение ряда лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные средства, барбитураты, нейролептики, антидепрессанты, цитостатические, антигистаминные и гипотензивные препараты) обоими супругами;
- аллергические реакции у обоих супругов.

Семейный анамнез:

- эндометриоз, СПКЯ у матери супруги;
- привычное невынашивание в семье;
- инфаркты, инсульты, тромбозы, тромбоэмболии в молодом возрасте;
- эндокринопатии (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и др.);
- онкологические заболевания;
- наследственные заболевания;
- контакт с больными туберкулезом.

Анамнез заболевания

Для установления возможной причины бесплодия очень важно *выяснить следующие анамнестические данные:*

- длительность бесплодия - чем дольше пара безуспешно пытается зачать ребенка, тем ниже шанс спонтанной естественной беременности; если длительность бесплодия менее 3 лет, то у пары в 1,7 раза больше шансов добиться успеха, чем у пары со стажем бесплодия более 3 лет;
- характер половой жизни, частота контактов (частые контакты снижают концентрацию сперматозоидов, редкие контакты приводят к пропуску дней овуляции), их болезненность (признак воспалительных заболеваний, эндометриоза, спаечного процесса), использование lubricantов (могут снижать подвижность сперматозоидов);
- предыдущие беременности и их исход (возможность забеременеть выше у женщин, имевших беременности ранее), рождение детей в предыдущих браках;
- оценка уже проведенных исследований и анализов;
- оценка уже проведенного лечения и его эффективности.

Гинекологические заболевания

Гинекологическую патологию необходимо рассматривать не только с позиций поиска причин бесплодия, но и с позиций профилактики осложнений течения беременности, если таковая будет достигнута.

Оценка менструальной функции

Для оценки менструальной функции имеют значение следующие анамнестические данные:

- возраст менархе;

- продолжительность менструального цикла;
- длительность и характер менструации;
- регулярность менструальных кровотечений.

Оценка характера нарушений ритма менструаций уже позволяет предположить возможную причину бесплодия (табл. 3).

Таблица 3. Этиология и характер нарушений менструального цикла

Определение	Характер и этиология нарушений
Олигоменорея: интервалы между менструациями 36 дней - 6 мес	С одинаковой частотой наблюдают ановуляцию и гиполютеинизм
Аменорея: отсутствие менструации в течение 6 мес и более	Свидетельствует о выраженных нарушениях функций репродуктивной системы и в подавляющем большинстве случаев связана с хронической ановуляцией; сохраненный двухфазный овариальный цикл у больных с аменореей встречается при отсутствии матки/эндометрия либо нарушении оттока менструальной крови

Окончание табл. 3

Определение	Характер и этиология нарушений
Полименорея: частые менструации с интервалами менее 22-23 дней	Может быть обусловлена как ановуляцией, так и гиполютеинизмом
Гипоменорея (опсоменорея): скудные менструации [количество менструальных дней менее трех и (или) отсутствие кровяных выделений]	Обычно указывает на патологию эндометрия (хронический атрофический эндометрит, внутриматочные синехии) и реже отражает нарушение (снижение) функции яичников
Меноррагии: длительные и (или) обильные менструации	Могут служить симптомом миомы матки, эндометриоза, полипов эндометрия, но наряду с этим возникают и в отсутствие органической патологии в связи с недостаточной секреторной трансформацией эндометрия при гиполютеинизме
Метроррагии: ациклические кровяные выделения	Свидетельствуют в большинстве случаев о расстройстве овуляторной функции яичников

ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКОГО И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Первичный осмотр

Определяют рост, массу тела, высчитывают индекс массы тела [масса тела (кг) / рост (м)²]; дефицит или избыточная масса тела, ожирение снижают шансы на зачатие, приводят к невынашиванию беременности, осложнениям беременности и родов.

Обращают внимание на конституцию, особенности распределения подкожной жировой клетчатки, наличие или отсутствие стрий, локальной гиперпигментации.

Оценивают степень развития молочных желез, выделения из сосков, характер оволосения, гирсутизм (если имеется).

Проводят гинекологический осмотр, который позволяет установить и заподозрить ряд органических заболеваний, сопутствующих или являющихся причиной отсутствия беременности, поэтому даже в случаях уверенности в эндокринном происхождении бесплодия отказываться от гинекологического исследования нецелесообразно.

Основные направления диагностического поиска должны прежде всего дать ответы на следующие вопросы.

- Есть ли у пациентки овуляция?
- В норме ли параметры спермы партнера?
- Проходимы ли маточные трубы и нет ли спаечного процесса в малом тазу?
- Есть ли признаки наружного генитального эндо-метриоза?
- Каково состояние эндометрия?

Оба партнера должны обследоваться одновременно, так как это позволит не затягивать обследование и во многом определит объем дальнейшего обследования и тактику лечения. Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3-6 мес.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ И ПОЛНОЦЕННОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ЦИКЛА

Признаком нормальной функции яичников является прежде всего регулярный ритм менструаций - в интервале от 23 до 35 дней. Следует отметить, что в 2-3% случаев эндокринного бесплодия ановуляцию отмечают при регулярных менструациях. В некоторых случаях ановуляторные циклы могут чередоваться

с редкими овуляторными циклами, но редкая овуляция - такой же фактор бесплодия, как и ее отсутствие. Гиполютеинизм гораздо реже сопровождается нарушениями менструального цикла, его единственным симптомом часто становится бесплодие. Именно поэтому отсутствие клинических признаков расстройства овуляции не освобождает от необходимости обследования с целью подтверждения или исключения эндокринного фактора бесплодия.

Овуляция происходит примерно через 2 нед от начала менструации (с 11-го по 14-й день при 28-дневном цикле), однако при длительности цикла более 28 дней овуляция может происходить и позднее 14-го дня (например, при овуляторной форме СПКЯ), а при коротком менструальном цикле (24-26 дней) овуляция может наблюдаться на 9-11-й день. Укорочение цикла может

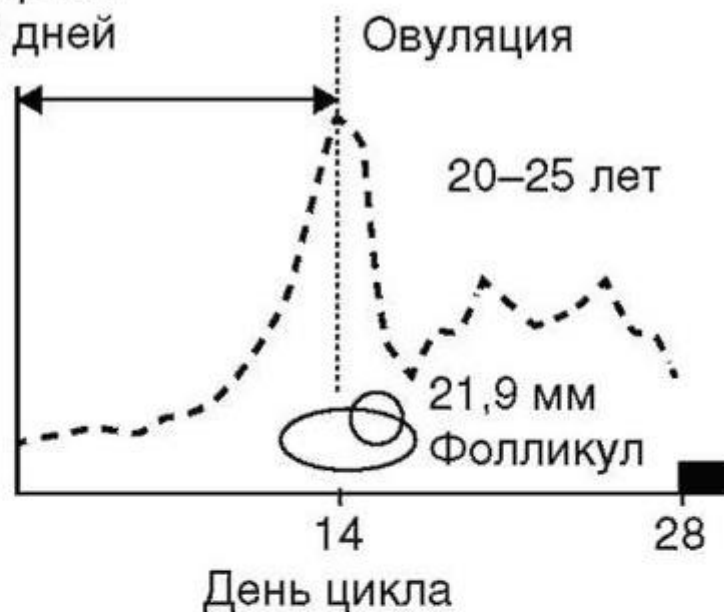
являться признаком снижения овариального резерва, что связано с укорочением фолликулярной фазы (рис. 7).

Наиболее часто для отслеживания овуляции применяют мочевые тесты, которые можно использовать в домашних условиях, ультразвуковое исследование, а также гормональный мониторинг [измерение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и (или) прогестерона в крови]. Такие методы оценки цикла, как измерение базальной температуры и подсчет цер-викального числа, в настоящее время не используются. Биопсия эндометрия ввиду своей инвазивности также не рекомендуется для рутинной оценки цикла.

Определение пика лютеинизирующего гормона с помощью мочевых тестов или по анализу крови в середине цикла

Для уточнения времени овуляции в фолликулярной фазе цикла используют качественное или количественное определение лютеинизирующего гормона.

Продолжительность
фолликулярной
фазы 14,6 дней



Продолжительность
фолликулярной
фазы 11,4 дней

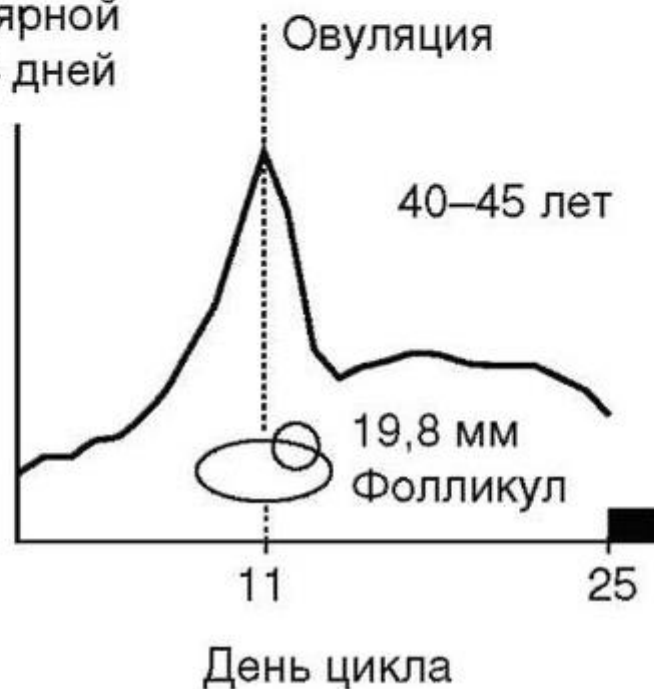


Рис. 7. Укорочение фолликулярной фазы как признак снижения овариального резерва

Тесты на овуляцию основаны на качественном определении пика ЛГ в моче. Мочевой тест становится положительным примерно через сутки (24–36 ч) после пика ЛГ в крови.

Условия правильного проведения теста:

- начать проведение теста следует за 3 дня до середины цикла и продолжить в течение как минимум пяти последовательных дней в случае отрицательных значений;
- не проводить тест с первой порцией утренней мочи, так как в большинстве случаев пик ЛГ наблюдается утром, но для появления его в моче требуется около 4 ч;
- использование кломифена может привести к ложно-положительному результату, поэтому тест следует проводить не ранее чем через 3 дня после приема последней таблетки (при приеме препарата в режиме 5-9-й день - на 12-й день цикла, при режиме 3-7-й день - на 10-й день цикла).

Овуляция возникает приблизительно через 24-36 ч после пикового показателя ЛГ, регистрируемого по мочевоmu тесту (рис. 8).

Интерпретация теста:

- две яркие полосы - пик ЛГ, следует планировать половой контакт на следующий день;
- вторая полоска слабая - подъем или спад ЛГ, следует планировать половой контакт и вновь провести тест через 12 ч; при усилении интенсивности окрашивания - повторить половой контакт на следующий день;
- одна полоска - пика ЛГ нет, пик ЛГ пропущен, тест бракован или обладает низкой чувствительностью.

Преимущества метода:

- простота, относительная дешевизна;
- пригодность для домашнего использования;
- неинвазивность;
- возможность прогнозирования овуляции и планирования половых контактов.

Недостатки метода: возможен ложноотрицательный результат теста (примерно в 35%), что не всегда позволяет точно оценить день овуляции и наиболее благоприятный день для зачатия. У пациенток с СПКЯ, у которых наблюдается высокий базальный уровень ЛГ, тест может быть ложноположительным в любой день цикла.

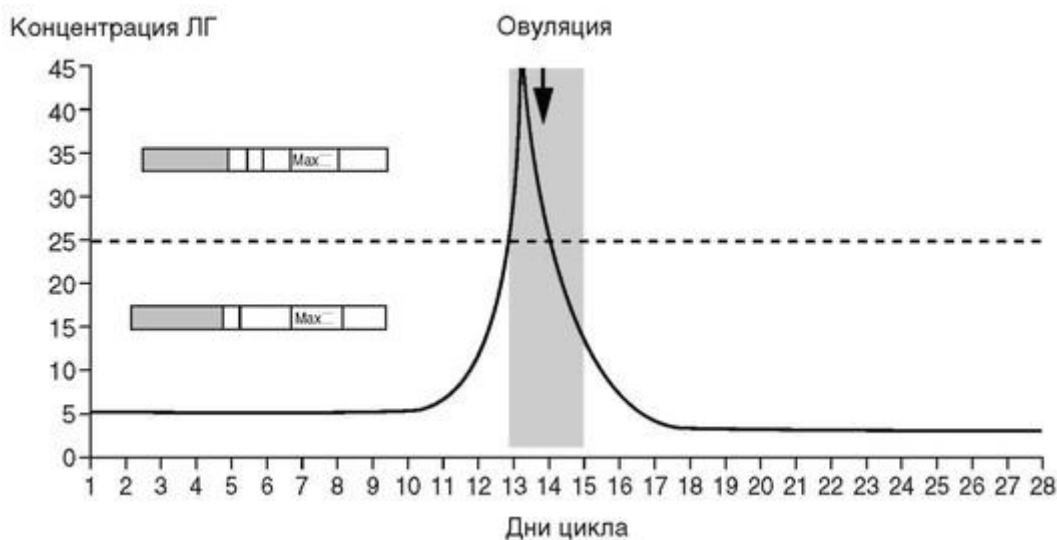


Рис. 8. Пик лютеинизирующего гормона при нормальном менструальном цикле

Измерение прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла

Хорошим индикатором овуляции служит увеличение концентрации прогестерона в сыворотке крови. Исследование проводят в середине лютеиновой фазы цикла (за неделю до предполагаемой менструации или через 6-7 дней после овуляции).

Интерпретация результатов:

- концентрация прогестерона более 10 нг/мл (30 нмоль/л) - овуляторный цикл с полноценной лютеиновой фазой;
- концентрация прогестерона в пределах 5-10 нг/мл (15-30 нмоль/л) - гиполютеинизм;
- концентрация прогестерона менее 5 нг/мл (15 нмоль/л) - ановуляция.

Преимущества метода:

- точность, высокая чувствительность;
- относительная дешевизна;
- возможность оценки состоятельности лютеиновой фазы цикла (диагностика гиполютеинизма).

Недостатки метода:

- не позволяет заранее прогнозировать овуляцию и планировать половые контакты;
- непригоден для домашнего использования;

Ультразвуковой мониторинг

Помимо определения уровня ЛГ, отслеживание времени овуляции возможно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) (рис. 9). Доминантный фолликул (диаметром более 10 мм) появляется в среднем на 8-10-й день цикла. При коротком менструальном цикле доминантный фолликул может визуализироваться уже на 6-7-й день цикла. В спонтанных циклах средний максимальный диаметр преовуляторного фолликула достигает 18-22 мм (от 14 до 28 мм).

В течение последних 5 дней фолликулярной фазы фолликул растет со скоростью 2 мм в день, особенно интенсивно - в последние 24 ч. Именно с этим интенсивным ростом, а не с разрывом фолликула связана ощущаемая некоторыми женщинами боль в середине менструального цикла. Опорожнение содержимого фолликула происходит за 1-45 мин. В течение следующих 4-5 дней фолликул либо не визуализируется, либо определяется как уменьшившееся в размерах кистозное образование. Во второй фазе овуляторного цикла при проведении УЗИ визуализируется желтое тело. Параллельно оценивают состояние эндометрия, соответствие фазе цикла (рис. 10). К моменту овуляции толщина эндометрия должна составлять не менее 7 мм и не более 15 мм и сохранять трехслойный характер.

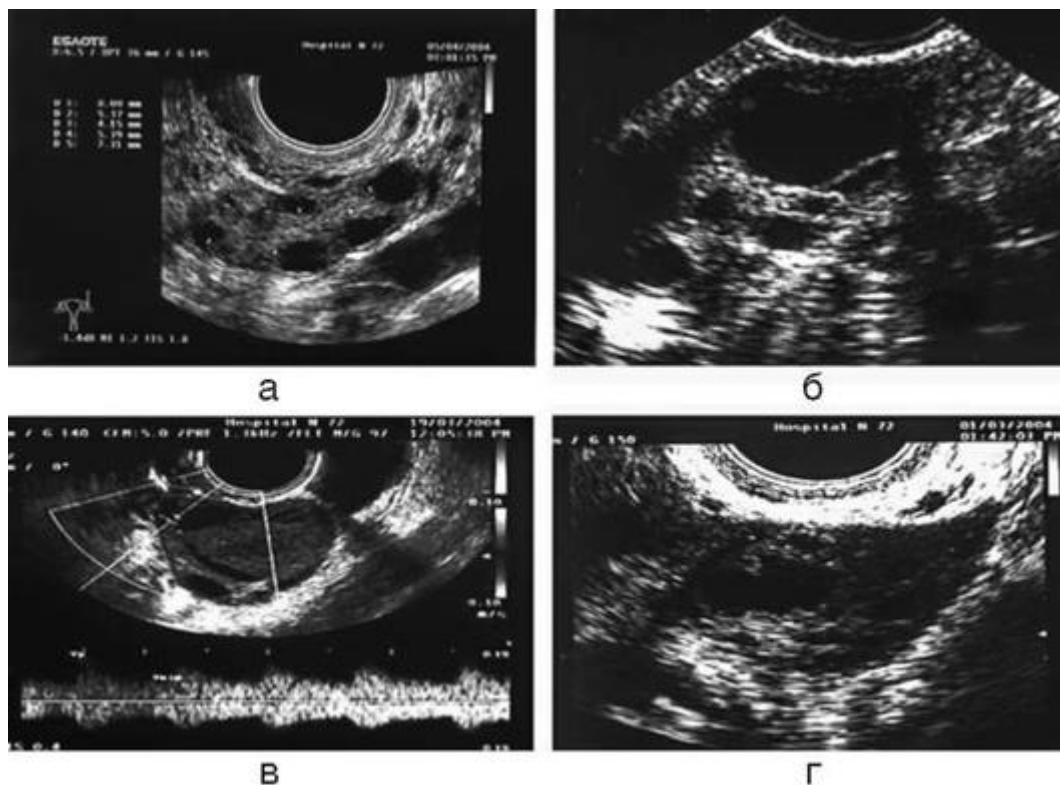


Рис. 9. Фолликулометрия: а - мелкие антральные фолликулы в раннюю фолликулярную фазу цикла; б - доминантный фолликул в позднюю фолликулярную фазу цикла; в - кривая скоростей кровотока в конце секреторной фазы цикла; г - «свежее» желтое тело

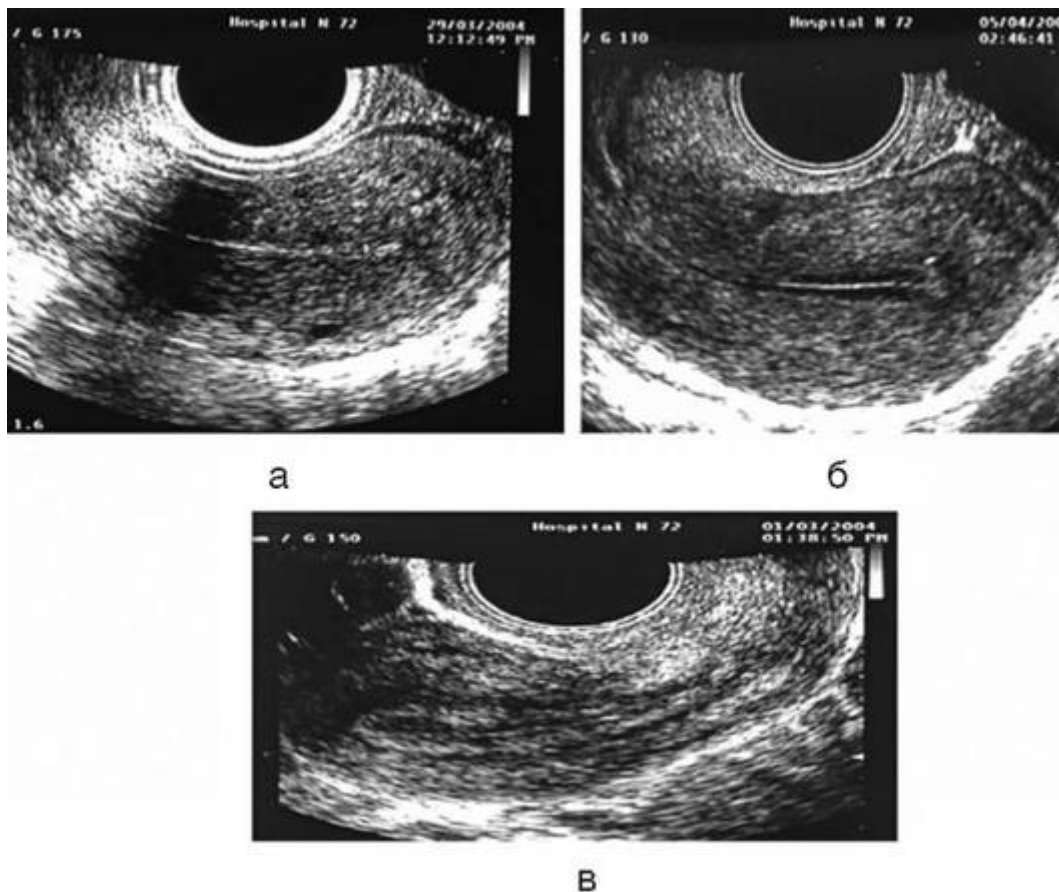


Рис. 10. Ультразвуковой мониторинг состояния эндометрия: а - состояние эндометрия в конце фазы десквамации; б - пролиферативный трехслойный эндометрий в фолликулярную фазу цикла; в - секреторный эндометрий

- Преимущества метода:
- точность, высокая чувствительность и специфичность при многократных мониторингах (до, во время и после овуляции);
 - неинвазивность;
 - возможность заранее прогнозировать овуляцию и планировать половые контакты.

Недостатки метода:

- непригодность для домашнего использования;
- высокая стоимость;
- возможность ложноположительного результата при оценке овуляции лишь по визуализации желтого тела в лютеиновой фазе цикла; невозможность выявления гиполютеинизма.

Практика показывает, что одного универсального и абсолютно достоверного метода диагностики овуляции нет. Именно поэтому рекомендовано проводить несколько параллельных исследований. При соче-танном

использовании всех трех методов в сочетании с клинической картиной можно определить наличие или отсутствие овуляции и полноценность лютеино-вой фазы цикла.

Критерии овуляторного менструального цикла:

- положительный тест на овуляцию;
- визуализация желтого тела по данным УЗИ в лютеиновую фазу цикла;
- достаточно высокий уровень прогестерона;
- продолжительность лютеиновой фазы 11 дней и более.

Критерии гиполютеинизма:

- положительный тест на овуляцию;
- визуализация желтого тела по данным УЗИ в лю-теиновую фазу цикла;
- уровень прогестерона плазмы крови менее 30-45 нмоль/л за 5-10 дней до предполагаемой менструации;
- короткая лютеиновая фаза цикла (менее 11 дней).

Критерии ановуляции:

- отрицательный тест на овуляцию;
- отсутствие желтого тела по данным УЗИ в лю-теиновую фазу цикла;
- низкий уровень прогестерона;
- олигоменорея/аменорея.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ДРУГИХ ФАКТОРОВ БЕСПЛОДИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ

Обязательный этап обследования перед стимуляцией овуляции - исключение мужского фактора бесплодия. Ведущий метод обследования мужчин - спермограмма (рис. 11).



Рис. 11. Алгоритм обследования мужчины в бесплодном браке

Условия правильной сдачи спермы:

- половое воздержание в течение 3-5 дней;
- исключение накануне сдачи спермы чрезмерных физических нагрузок, тепловых воздействий (баня, сауна), больших доз алкоголя;
- интервал не менее 14 дней после приема антибиотиков;
- сдача спермы в лаборатории (при отсутствии такой возможности - доставка эякулята в лабораторию в течение 1 ч в контейнере с температурой 20-36 °C);
- получение спермы путем мастурбации в чистую сухую емкость.

После разжижения спермы в течение 20-30 мин при комнатной температуре происходит оценка ее параметров (в течение часа) (табл. 4).

Таблица 4. Стандартные показатели эякулята в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2010)

Показатель	Характеристика
Объем, мл	≥1,5
Концентрация, млн/мл	≥15

Общее количество сперматозоидов (10^6 в эякуляте)	≥ 39
Общая подвижность сперматозоидов (с прогрессивным и непрогрессивным движением), %	≥ 40
Количество сперматозоидов с прогрессивным движением, %	≥ 32
Морфология	$\geq 4\%$ сперматозоидов нормальной формы (по Крюгеру)
Жизнеспособность	$\geq 58\%$ живых сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
Антиспермальные антитела	$< 50\%$ сперматозоидов, покрытых антиспермаль-ными антителами, выявленными с помощью MAR-теста (смешанной антиглобулиновой реакцией) или методом ImmunBeat
Ph	$\geq 7,2$
Разжижение, мин	< 60
Лейкоциты, млн/мл	< 1
Содержание цинка, мкмоль	$\geq 2,4$
Содержание фруктозы, мкмоль	≥ 13
Содержание нейтральной альфа-гликозидазы, МЕ	≥ 20

ВОЗ предлагает следующие термины для описания патологических состояний эякулята:

- олигозооспермия - концентрация сперматозоидов ниже нормативного значения;
- астенозооспермия - подвижность сперматозоидов ниже нормативного значения;
- тератозооспермия - морфология сперматозоидов ниже нормативного значения;
- азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- аспермия - отсутствие эякулята (в таком значении соответствует термину «анэякуляция», но некоторые специалисты используют термин «аспермия» для описания эякулята, в котором отсутствуют не только сперматозоиды, но и незрелые клетки сперматогенеза).

Термины «олигозооспермия», «астенозооспермия» и «тератозооспермия» при обнаружении соответствующих отклонений в эякуляте могут быть объединены в одно слово, например «олигоастенотератозооспер-мия», «астенотератозооспермия» и т.п.

Кроме того, распространены следующие термины:

- олигоспермия - объем эякулята ниже нормативного значения;
- лейкоцитоспермия (лейкоспермия, пиоспермия) - концентрация лейкоцитов в эякуляте выше нормативного значения.

Иногда можно встретить следующие термины:

- акиноспермия (акинозооспермия) - полная неподвижность сперматозоидов;
- некроспермия (некрозооспермия) - отсутствие живых сперматозоидов в эякуляте;
- криптоспермия (криптозооспермия) - предельно малое количество сперматозоидов, которые могут быть обнаружены в эякуляте с большим трудом;
- гемоспермия - присутствие крови (эритроцитов) в эякуляте.

Нижней границей нормы является концентрация сперматозоидов, равная 15 млн/мл. Однако хорошая подвижность сперматозоидов может компенсировать их малое количество, поэтому показатель количества сперматозоидов рассматривают как важный фактор бесплодия, только если его значение менее 10 млн/мл в эякуляте.

Двигательная активность сперматозоидов снижается при увеличении концентрации бактерий.

Сперматогенез оценивают также по морфологии сперматозоидов и по их жизнеспособности.

Спермограмма включает и оценку семенной жидкости. Семенная жидкость почти сразу после эякуляции образует гель, но через 20-30 мин разжижается под действием ферментов предстательной железы. Иногда семенная жидкость остается вязкой, удерживая в себе сперматозоиды и препятствуя их продвижению в матку. Повышение вязкости семенной жидкости является одним из факторов бесплодия.

Лейкоциты в сперме служат признаком инфекции, о том же может свидетельствовать агглютинация. Вообще агглютинация является признаком воспалительного процесса как инфекционной, так и неинфекционной, аутоиммунной этиологии.

Иногда агглютинация встречается и у здоровых мужчин, поэтому ее обнаружение требует повторного анализа спермы.

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели спермы нормальные, достаточно проведения одного исследования. При обнаружении изменений необходимо исследовать сперму дважды с интервалом не менее 2 нед, так как сперматогенез весьма чувствителен к самым разнообразным внешним воздействиям, начиная от стресса и заканчивая элементарным перегреванием. При повторном обнаружении нарушений пациента направляют к андрологу, который должен выявить анатомические изменения, инфекции, варикоцеле или эндокринные расстройства.

При выраженных нарушениях сперматогенеза проводят генетическое обследование [кариотипирование, исключение мутаций в AZF-локусе, обследование на муковисцидоз (CFTR)].

Нецелесообразно определять антиспермальные антитела (уровень доказательности IV), проводить операции по поводу варикоцеле после 25 лет и проводить посткоитальный тест, так как эти методы не повышают вероятность наступления беременности.

ОЦЕНКА АНАТОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ДЛЯ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время существуют следующие методы обследования состояния маточных труб:

- гистеросальпингография;
- гидросонография (гистеросальпингосонография, эхогистеросальпингография);
- лапароскопия;
- фертилоскопия.

«Золотым стандартом» оценки состояния маточных труб и определения анатомических условий для наступления беременности во всем мире является лапароскопия. Одновременное проведение лапароскопии и гистероскопии позволят не только оценить проходимость труб и характер взаимоотношения маточных труб и яичников, но и диагностировать наружный генитальный эндометриоз, а также определить состояние полости матки и эндометрия. Несомненным преимуществом является возможность перейти от диагностических мероприятий к лечебным.

В последние годы в диагностике бесплодия используют новую методику изучения состояния маточных труб и органов малого таза - фертилоскопию. Она сочетает в себе преимущества вагинального доступа, микроэндоскопической техники и режима

гидрофлотации. Авторы отмечают высокую степень корреляции трансвагинальной диагностики с лапароскопической методикой (76,8-95,7%) и низкую частоту осложнений (0,6-1,6%), которые в основном связаны с этапом вхождения в брюшную полость. Проведение исследования в амбулаторных условиях под местной анестезией позволяет снизить как стоимость самой процедуры, так и частоту осложнений, связанных с общей анестезией. Дополнительное преимущество трансвагинальной фертилоскопии - возможность диагностировать наружный генитальный эндометриоз при локализации гетеротопий в позадиматочном пространстве.

Все остальные методы диагностики обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Гисте-росальпингография, гидросонография (гистеросальпингосонография) дают большое число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, однако при отказе пациентки от лапароскопии прибегают к этим методам исследования.

У пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) при имеющихся прогностических факторах риска трубно-перитонеального бесплодия, признаках снижения овариального резерва и нарушениях спермо-граммы любой степени выраженности оценку проходимости маточных труб не проводят, а сразу планируют лечение методом ЭКО (при отсутствии дополнительных показаний к оперативному вмешательству).

Пороки развития матки

Одной из важных причин бесплодия и невынашивания беременности являются пороки развития матки. В общей популяции частота развития пороков матки составляет 1,7%, а в популяции женщин с бесплодием - 13,2%.

Однорогая матка (рис. 12) формируется при остановке или замедлении роста одного мюллерова

протока и нормальном развитии другого. При однорогой матке возможна первичная аменорея, альго-менорея или маточные кровотечения. При данной патологии беременность возможна, но исход беременности зависит от размеров матки. Как правило, в половине случаев беременность заканчивается самопроизвольным абортом. Еще одной опасностью данной аномалии развития матки является беременность в рудиментарном роге. Из-за маленького размера рога такая беременность заканчивается разрывом матки и массивным кровотечением.

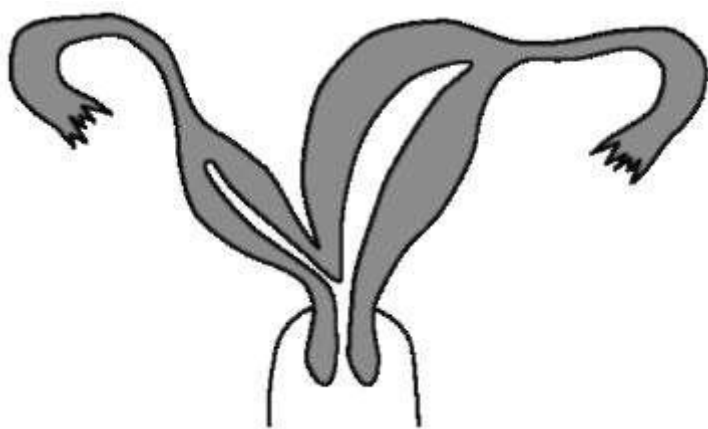


Рис. 12. Однорогая матка с рудиментарным рогом

Для уточнения особенностей аномалии развития матки используют инвазивные исследования - одновременную гистероскопию и

лапароскопию, которые позволяют оценивать форму, объем и состояние внутренней полости матки, определять наличие несообщающегося рога, выявлять сопутствующую патологию фаллопиевых труб и другие нарушения. Современной альтернативой инвазивному исследованию при этой аномалии развития матки становятся нетравматичные магнитно-резонансная томография (МРТ) и УЗИ с высоким разрешением.

При наличии однорогой матки с рудиментарным рогом показано удаление рудиментарного рога, независимо от клинической картины заболевания.

Двурогая матка (рис. 13) формируется при неполном слиянии средней части мюллеровых протоков. Имеет две полости и одну шейку, реже - две шейки, соединяющиеся с одним нормальным влагалищем

либо с влагалищем, разделенным частичной перегородкой. В 20% случаев аномалий развития матки выявляется полная двурогая матка - орган с двумя отдельными полостями. При двурогой матке оперативное лечение целесообразно только при исключении других возможных причин привычного невынашивания.

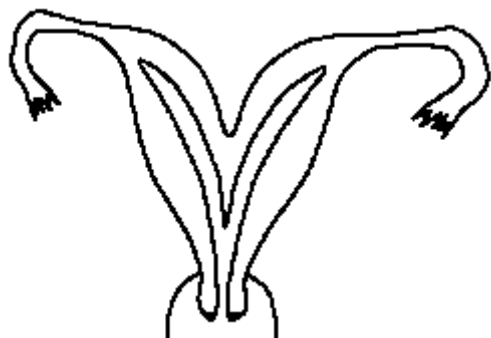


Рис. 13. Двурогая матка

Внутриматочная перегородка (рис. 14) характеризуется наличием в матке двух половин (гемиполостей), разделенных перегородкой. Наличие внутриматочной перегородки может проявляться альгодисменореей, маточными кровотечениями, бесплодием или невынашиванием беременности. Внутриматочная перегородка диагностируется в процессе УЗИ, ультразвуковой гистеросальпингоскопии, гистероскопии, МРТ или спиральной компьютерной томографии, лапароскопии. Лечение данного порока сводится к трансцервикальному иссечению перегородки через гистероскоп. После иссечения внутриматочной перегородки шансы на вынашивание беременности и естественные роды значительно увеличиваются.

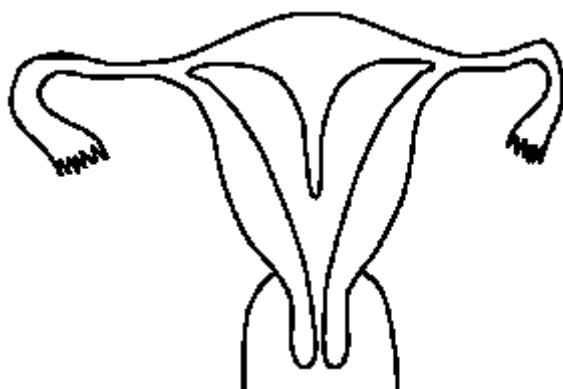


Рис. 14. Внутриматочная перегородка

Дополнительные методы обследования

Проводится обследование супружеской пары на урогенитальные инфекции, которые могут оказаться одной из причин бесплодия, снизить эффективность стимуляции овуляции и осложнить течение беременности. С целью минимизации риска инфицирования плода и невынашивания беременности следует проводить скрининг на сифилис, гонорею, гепатит, инфекцию ВИЧ, на TORCH-комплекс (IgM и IgG к токсоплазме, краснухе, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов), полимеразную цепную реакцию отделяемого цервикального канала на хламидиоз, цитомелаговироз, вирус простого герпеса 2-го типа. Планирование беременности и стимуляция овуляции противопоказаны в острой и подострой стадиях заболевания.

Один раз в год проводится цитологическое исследование соскобов из эндоцервикса и экзоцервикса, а также кольпоскопия для исключения патологии шейки матки. При необходимости дополнительно проводится цервикальный скрининг и обследование на папилломавирусную инфекцию.

Перед планированием беременности и особенно перед проведением индукции овуляции и суперовуляции проводится осмотр и УЗИ молочных желез, а в возрасте старше 35 лет - маммография.

Гистероскопия с биопсией эндометрия или отдельным диагностическим выскабливанием (по показаниям) обязательна при ультразвуковых признаках патологии эндометрия (полип эндометрия, подозрение на гиперпластический процесс эндометрия, внутриматочные синехии). У пациенток группы риска (медицинские аборты, неразвивающиеся беременности, ожирение, инсулинорезистентность или сахарный диабет, длительная ановуляция) желательно также получить гистологическое заключение о состоянии

эндометрия (пайпель-биопсия или офисная гистероскопия с биопсией эндометрия).

МРТ головного мозга показана при гиперпролактинемии, гипогонадотропном гипогонадизме и при наличии симптомов опухоли гипофиза.

Кариотипирование и медико-генетическое консультирование показано при первичной аменорее, при преждевременной недостаточности яичников, привычном невынашивании беременности, бесплодии неясной этиологии, многократных неудачах ЭКО, а также при фенотипических стигмах, указаниях на возможные генетические или хромосомные аномалии в семейном анамнезе. Некоторые авторы также рекомендуют проводить скрининг на моногенные мутации, наиболее часто встречающиеся в данной популяции (фенилкетонурия, галактоземия, болезнь Коновалова-Вильсона, ахондрогенез, врожденный ихтиоз и др.).

Для уточнения возможности вынашивания беременности у женщин с соматическими, эндокринными, неврологическими, психическими заболеваниями проводят консультации со специалистами смежных областей.

ЭНДОКРИННОЕ БЕСПЛОДИЕ

Частота эндокринных нарушений в структуре женского бесплодия составляет 25-40%. Единственным признаком, объединяющим все формы бесплодия, является ановуляция.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЧИН НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ

После установления факта ановуляции или гипо-лютеинизма целесообразно перейти к углубленному обследованию с целью выявления эндокринного заболевания.

Сроки проведения гормонального обследования:

- при регулярном менструальном цикле - на 3-5-й день спонтанного цикла (при длительности цикла более 30 дней гормональное исследование можно проводить вплоть до 7-го дня цикла);
- при олигоменорее - на 3-5-й день спонтанного или индуцированного гестагенами цикла;
- при аменорее - в любой произвольно выбранный день.

Правила забора крови для гормональных исследований:

- натощак, не ранее чем через 1 ч после пробуждения;
- оптимально - с 8 до 10 ч утра;
- накануне исключить физическую нагрузку, половые контакты, влагалищное исследование и пальпацию молочных желез.

Исходя из возможных причин нарушения овуляции, следует определять в плазме крови концентрацию следующих гормонов:

- гонадотропины (ФСГ и ЛГ);
- пролактин;
- тестостерон;
- 17-оксипрогестерон;
- дегидроэпиандростендион-сульфат;
- тиреотропный гормон.

Это базовый список, который может быть дополнен в зависимости от результатов общего и гинекологического осмотров. Отклонение уровня

одного или более гормональных показателей от нормальных значений определяет необходимость обследования по соответствующим алгоритмам.

При гиперандрогении рекомендуется определять свободный тестостерон и андростендион. При ожирении и подозрении на болезнь/синдром Кушинга дополнительно исследуют кортизол сыворотки крови, а для подтверждения гиперкортизолемии определяют суточную секрецию кортизола в моче. При планировании индукции овуляции и суперовуляции, а также для более точной оценки овариального резерва измеряют уровень антимюллерова гормона (АМГ), который может быть измерен в любой день менструального цикла и позволяет прогнозировать ответ на стимуляцию [бедный ответ, нормальный ответ, избыточный ответ и риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)]. Не менее важным показателем, определяющим овариальный резерв и ответ на стимуляцию, является подсчет числа антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании.

В последние годы появляется все больше данных о роли витамина D в патогенезе СПКЯ, эндометриоза и бесплодия, а также о неблагоприятном влиянии дефицита витамина D на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), при этом распространенность дефицита витамина D на территории РФ очень высока, поэтому при обследовании бесплодной пары также желательно определение уровня 25ОН витамина D (как у женщин, так и у мужчин).

Оценка овариального резерва

Существует несколько подходов к оценке фолликулярного резерва.

Возраст. Сам по себе возраст является хорошим ориентиром для оценки фолликулярного резерва: после 37 лет идет ускоренная потеря антральных фолликулов и снижение фолликулярного или яичникового резерва. Тем не менее существуют индивидуальные различия, и пациентки одного и того же возраста могут иметь разный овариальный резерв, поэтому считается, что возраст в большей степени отражает качество ооцитов, а не их количество. Показано, что независимо от числа полученных ооцитов (то есть овариального резерва) в возрасте 41-42 года количество зуплоидных эмбрионов составляет 20-25%, а в возрасте старше 42 лет - всего 13-17%, этим и объясняется низкая частота наступления беременности в позднем репродуктивном возрасте.

Подсчет числа антральных фолликулов во время УЗИ в раннюю фолликулярную фазу. Подсчитывают количество всех антральных фолликулов диаметром до 10 мм в каждом яичнике. Общее число антральных фолликулов принято считать наиболее точным показателем, отражающим овариальный резерв. В табл. 5 представлены возможные

исходы стимуляции яичников в зависимости от числа антральных фолликулов.

Измерение ФСГ на 3-й день естественного цикла.

В многочисленных исследованиях показана прямая связь между уровнем ФСГ на 3-й день цикла и исходом ЭКО (табл. 6). В большинстве случаев повышение ФСГ более 15 МЕ/л - неблагоприятный прогностический фактор, шансы на наступление беременности даже в программе ЭКО снижаются до 5%, при ФСГ выше 25 МЕ/л - до 3,6%. На начальных этапах снижения овариального резерва показатели ФСГ могут варьировать и в некоторых циклах оставаться в пределах нормальных значений (особенно вследствие отрицательной обратной связи на фоне фолликулярных кист, продуцирующих эстрогены), поэтому нормальные показатели ФСГ еще не означают нормальный овариальный резерв.

Таблица 5. Возможные исходы индукции суперовуляции в зависимости от числа антральных фолликулов (Назаренко Т.А., Смирнова А.А., 2004)

Число антральных фолликулов диаметром до 10 мм	Возможный ответ яичников
<5	Бедный ответ, высокая частота отмены цикла
5-7	Возможен бедный ответ, требуется высокая доза ФСГ
8-12	Умеренный ответ, умеренная частота наступления беременности
13-30	Хороший ответ на небольшие дозы ФСГ, умеренный риск СГЯ
>30	Высокий риск СГЯ

Таблица 6. Возможные исходы индукции суперовуляции в зависимости от уровня фолликулостимулирующего гормона

Уровень ФСГ, МЕ/л	Возможный ответ яичников
3-8	Хороший ответ на небольшие дозы ФСГ
8-10	Хороший или умеренный ответ
10-12	Сниженный ответ
12-17	Плохой ответ на стимуляцию и низкая частота наступления беременности
>17	Очень плохой ответ

Тест с кломифеном. На 3-й день определяют содержание ФСГ, затем назначают кломифен в дозе 100 мг (2 таблетки) с 5-го по 9-й день цикла. На 10-й день цикла повторно измеряют уровень ФСГ. Значительное повышение его уровня свидетельствует о скрытом снижении резерва яичников. Этот тест рекомендуют проводить всем женщинам старше 37 лет и пациенткам с пограничными значениями ФСГ.

Однако недавно проведенный метаанализ показал, что базальный уровень ФСГ и тест с кломифеном обладают одинаковой чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятного исхода ЭКО, поэтому

измерение базального ФСГ рассматривают как более простой и дешевый метод.

Определение уровня ингибина В. Повышение ФСГ частично является результатом снижения синтеза ингибина фолликулами яичника.

Концентрация ингибина В менее 45 пг/мл сопровождается уменьшением количества ооцитов, повышением частоты отмены циклов и более низкой частотой наступления беременности. По данным некоторых исследований, прогностическая значимость ингибина В не превышает таковую для возраста и базального ФСГ.

Измерение АМГ. АМГ продуцируют клетки грану-лезы. Он является самым ранним маркером снижения овариального резерва (табл. 7). По данным исследований в программах ВРТ, низкий уровень АМГ (менее 1 нг/мл) сопровождается меньшим количеством получаемых ооцитов и более высокой частотой отмены цикла. Высокий уровень АМГ свидетельствует о риске развития СГЯ. Показано, что уровень АМГ - более точный прогностический фактор исхода лечения,

Таблица 7. Возможные исходы индукции суперовуляции в зависимости от уровня антимюллера гормона

Уровень АМГ, нг/мл	Возможный ответ яичников
0,1-0,9	Низкий уровень, плохой ответ на стимуляцию и низкая частота наступления беременности
1-2,5	Средний уровень, нормальный ответ на стимуляцию
>2,5	Высокий уровень, хороший ответ на стимуляцию
>10	Очень высокий уровень, чрезмерный ответ на стимуляцию, высокий риск СГЯ

чем базальный ФСГ или ингибин В. По уровню АМГ прогнозируют ответ на стимуляцию и определяют стартовую дозу гонадотропинов.

Наиболее точными показателями овариального резерва в настоящее время считаются число антраль-ных фолликулов и уровень АМГ, которые дополняют друг друга.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

По основным причинам выделяют гипогонадо-тропные нарушения (на уровне гипофиза и гипоталамуса), нормогонадотропные изменения (в основном это СПКЯ), а также гипергонадотропные нарушения (на уровне яичников) (табл. 8).

Таблица 8. Классификация эндокринного бесплодия

Группы	Подгруппы
Нарушения гипоталамо-гипофизарного генеза	Функциональные причины - гиперпролактинемия, гипогонадотропная гипоталамическая аменорея; органические причины - аденомы гипофиза,

	гипофизарная и необратимая гипо-таламическая гипогонадотропная аменорея. Стресс (психогенный или физический), потеря массы тела, интенсивные физические нагрузки
Нарушения менструального цикла, связанные с гиперандрогенией	Функциональные причины - СПКЯ, ожирение, синдром инсулинорезистентности, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), синдром Кушинга; органические причины - стромальный текаматоз, опухоли яичников, опухоли надпочечников
Гипофункция яичников	Врожденная гипофункция - дисгенезия гонад, тестикулярная феминизация и др.; приобретенная - синдром преждевременной недостаточности яичников

Программу эндокринного обследования при этом определяет диагностика основного заболевания (табл. 9).

Таблица 9. Диагностика эндокринных форм бесплодия

Форма эндокринного бесплодия	Гормональные показатели	Уточнение диагноза
Гипергонадотропный гипогонадизм	Повышение уровня ФСГ и ЛГ	Генетическое обследование (кариотип) для исключения дисгенезий; измерение уровня АМГ для уточнения состояния овариального резерва
Гипогонадотропный гипогонадизм	Снижение уровня ФСГ и ЛГ	МРТ головного мозга для исключения объемных образований/синдрома пустого турецкого седла; гормональные пробы для уточнения уровня поражения (гипофиз/гипоталамус)
Гиперпролактинемия	Повышение пролактина	Определение макропролактина; определение уровня тиреотропного гормона для исключения гипотиреоза; при измененных значениях тиреотропного гормона - определение уровней свободного тироксина, свободного трийодтиронина; МРТ гипофиза для исключения опухоли гипофиза; оценка полей зрения; измерение уровней соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста для исключения акромегалии (при имеющейся клинической симптоматике)

Продолжение табл. 9

Форма эндокринного бесплодия	Гормональные показатели	Уточнение диагноза
Гиперандрогения СПКЯ	Повышение уровня тестостерона и (или) андростендиона (не более чем в 2 раза), соотношение ЛГ/ФСГ >2,5 (на 75%), иногда - небольшое повышение уровня пролактина (на 30%), 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростендион-сульфата, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды	УЗИ органов малого таза; исключение синдромов инсулинорезистентности; при повышении уровня надпочечниковых андрогенов - исключение ВДКН (по уровню 17-ОН-прогестерона); при значительном повышении уровня пролактина - исключение аденомы гипофиза
ВДКН	Повышение уровня 17-ОН-прогестерона (основной признак), дегидроэпиандростендион-сульфата, тестостерона, андростендиона	Тесты с адренокортикотропным гормоном; генотипирование по CYP21
Синдром/болезнь Кушинга	Повышение уровня кортизола в крови; повышение суточной экскреции кортизола с мочой	Измерение уровня адренокортикотропного гормона (низкое диагностическое значение); дексаметазоновые пробы; компьютерная томография/МРТ надпочечников, МРТ гипофиза

Окончание табл. 9

Форма эндокринного бесплодия	Гормональные показатели	Уточнение диагноза
------------------------------	-------------------------	--------------------

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников	Повышение уровня тестостерона и (или) дегидроэпиандростерона сульфата более чем в 2,5 раза при повторных пробах	УЗИ/МРТ органов малого таза; компьютерная томография/ МРТ надпочечников; селективная венозная катетеризация вен яичников для определения овариально-периферического градиента тестостерона при невозможности определения источника гиперандрогении (редко)
Первичный гипотиреоз	Повышение тиреотропного гормона, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, повышение ИСТ	УЗИ щитовидной железы, измерение тиреотропного гормона, свободного тироксина
Заболевания, связанные с нарушением метаболизма (ожирение, синдромы инсулино-резистентности)	Индекс НОМА > 3,9; снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, повышение ИСТ	Измерение артериального давления; липидный спектр; определение уровня кортизола в суточной моче для исключения синдрома/болезни Кушинга

Индекс НОМА = инсулин (натощак) × глюкоза (натощак) / 22,5.

ИСТ - индекс свободного тестостерона = общий тестостерон (нмоль/л)/глобулин, связывающий половые гормоны (нмоль/л) × 100%.

Гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическое или гипофизарное происхождение и сопровождается снижением уровня ФСГ и ЛГ. Причин гипогонадотропного гипогонадизма много, ниже представлены наиболее частые из них:

- синдром пустого турецкого седла;
- краниофарингиома;
- пролактинома;
- нервная анорексия, стресс, физические нагрузки;
- синдром Кальмана;
- мутации рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ);
- идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (травма головы, облучение).

Цель обследования данной группы больных - исключение опухолевого характера заболевания, определение обратимости или необратимости патологического процесса, а также выявление с помощью гормональных проб гипофизарной или гипоталамической природы заболевания.

В комплексе гормонального обследования больным с гипогонадотропной аменореей целесообразно определять уровень эстрадиола для планирования последующего лечения.

Гиперпролактинемия встречается у 18-20% женщин с бесплодием, а при нарушениях менструального цикла ее частота возрастает до 40%. Возникает она как при функциональных нарушениях нейроэндокринной регуляции

секреции пролактина (в 49% случаев), так и при опухолях гипоталамо-гипофизарной области (в 51%).

Основные причины гиперпролактинемии - пролактинома, акромегалия, болезнь Кушинга, синдром пустого турецкого седла и др. Рассмотрим их подробнее.

Пролактинома - опухоль гипофиза, синтезирующая пролактин:

- микропролактинома (диаметр менее 1 см);
- макропролактинома (диаметр более 1 см).

Акромегалия - опухоль гипофиза, секретирующая соматотропный гормон. Ее характерные клинические признаки - прогнатия, крупные черты лица, увеличение конечностей, карпальный синдром; в плазме крови повышен уровень соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста - 1. Соматотропный гормон может связываться с рецепторами к пролактину (но не наоборот), что в 20% случаев сопровождается гиперпролактинемией.

Болезнь Кушинга сопровождается гиперсекрецией адренокортикотропного гормона. Наблюдаются характерные клинические признаки (стрии, ожирение, артериальная гипертензия); повышена суточная экскреция кортизола в моче; пробы с дексаметазоном положительные. В 10% случаев опухоль синтезирует также пролактин.

Синдром пустого турецкого седла - врожденный или приобретенный дефект в диафрагме турецкого седла, вызывающий сдавление гипофиза.

Характеризуется определенной МРТ-картиной и гиперпролактинемией в 5-10% случаев.

Кроме того, причинами гиперпролактинемии могут служить также краниофарингиома, гиперплазия лактотрофов, лимфоцитарный гипофизит, инфильтрация гипоталамуса (саркоидоз, гистиоцитоз, лейкомия).

Первичный гипотиреоз диагностируют у 3-5% пациентов с гиперпролактинемией, у 20-30% пациентов с гипотиреозом повышен пролактин. Низкий уровень тироксина способствует повышению уровня тиролиберина и пролактина. Хронические заболевания почек могут вызывать гиперпролактинемия вследствие снижения клиренса пролактина, что приводит к увеличению его продукции.

Причиной гиперпролактинемии может послужить хроническая стимуляция нервных окончаний при травмах грудной клетки и оперативных вмешательствах в этой области, а также при опоясывающем лишае (возбудитель - *Herpes zoster*).

При СПКЯ в 30% случаев выявляют функциональную гиперпролактинемия.

Другие причины (стресс, идиопатическая гипер-пролактинемия, макропролактинемия) вызывают значимое повышение уровня макропролактина (изо-форма пролактина, не обладающая биологической активностью, определяется методом гель-фильтрации). При макропролактинемии отсутствуют клинические нарушения, лечение не требуется.

Характер менструального цикла при гиперпро-лактинемии:

- олигоменорея/аменорея (95-98%);
- регулярный ритм менструаций (2-5%).

Между уровнем пролактина и характером нарушений менструального цикла существует коррелятивная зависимость: чем выше уровень гормона, тем тяжелее расстройства менструального цикла (табл. 10). Овуляторные циклы с гиполютеинизмом выявляют только у 16-25% больных.

Таблица 10. Диагностическое значение уровня пролактина

	Уровень пролактина в крови
Норма	5-25 нг/мл (136-530 мМЕ/л)
Функциональная гиперпролактинемия	25-80 нг/мл (500-1600 мМЕ/мл)
Гипопрولاктинемия	<5 нг/мл (136 мМЕ/л)
Макропролактинемия	>25 нг/мл
Беременные и кормящие матери	200-320 нг/мл
Микропролактиномы	>250 нг/мл
Макропролактиномы	>500 нг/мл

Галакторею при нормальном уровне пролактина тоже можно расценивать как причину бесплодия, поскольку в процессе обследования бывает трудно установить биологическую активность пролактина, а также колебания его уровня в течение суток.

Гиперпролактинемия и ановуляция

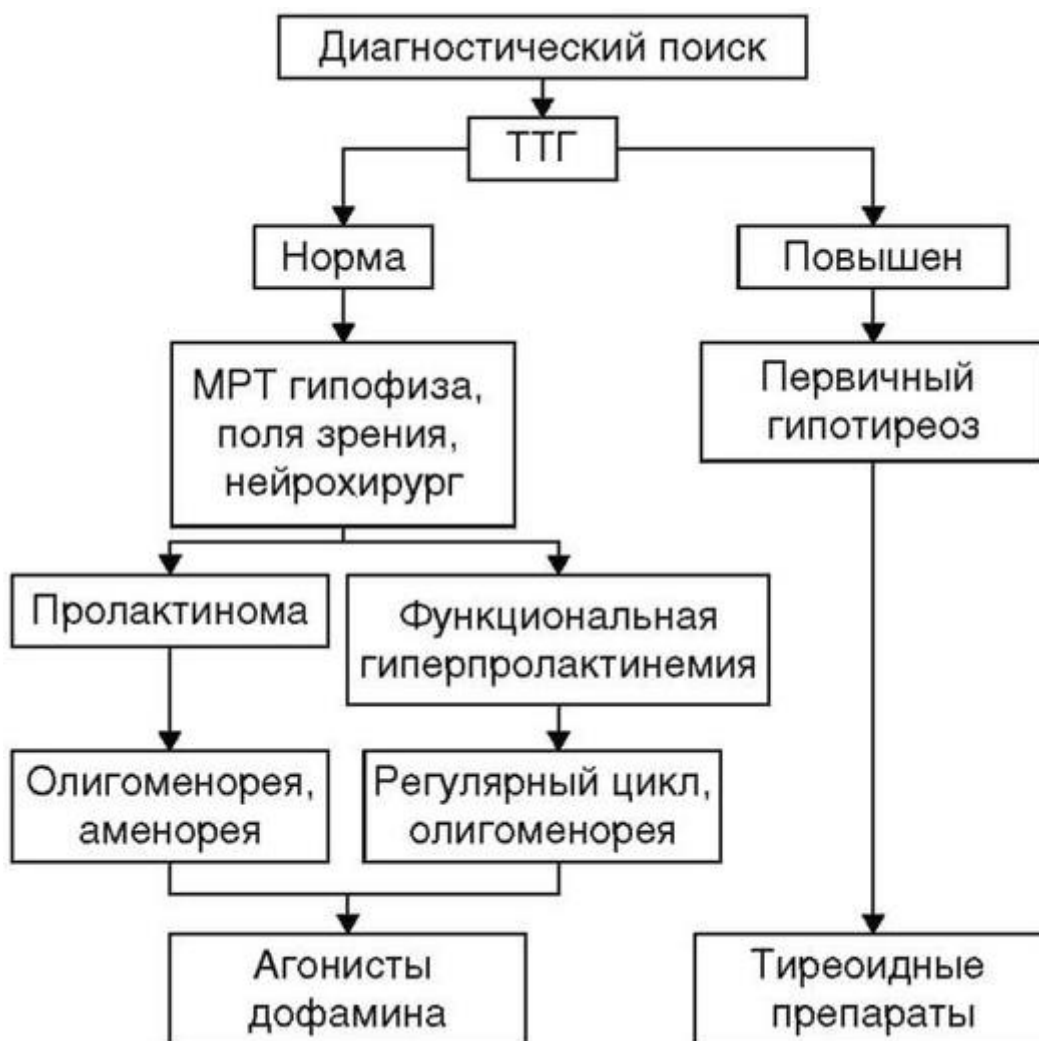


Рис. 15. Алгоритм обследования пациентов с гиперпролактинемией

Перед сдачей анализа необходимо учитывать следующие рекомендации: избегать физических нагрузок и стресса, воздерживаться от половых контактов в течение нескольких дней.

Наличие гиперпролактинемии не во всех случаях требует назначения лечения. Важно учитывать форму пролактина, которая выявлена при обследовании.

Пролактин существует в трех изоформах, которые отличаются по молекулярной массе: мономерный пролактин (Little) - молекулярная масса 23,5 кДа - самая высокая биологическая активность; большой пролактин (Big) - молекулярная масса 40-60 кДа - биологическая активность меньше, чем у мономерного пролактина, однако легко конвертируется в биологически активную форму; макропролактин (Big-big) - молекулярная масса в комплексе с анти-пролактиновыми иммуноглобулинами IgG 150 кДа - обладает низкой биологической активностью.

Макропролактинемия в 45-61% случаев встречается бессимптомно и для наступления беременности не требует лечения.

Цифры пролактина коррелируют с размерами аденомы гипофиза. Диагностическим уровнем про-лактиномы является базальный уровень пролактина свыше 250 нг/мл (5000 мМЕ/л), макропролактиномы - более 500 нг/мл (1000 мМЕ/л).

Эмпирически установлено, что лечение больных с бесплодием и галактореей агонистами дофамина приводит к восстановлению фертильности.

Синдром поликистозных яичников. При клинических признаках гиперандрогении следует определить источник повышенной продукции андрогенов.

Основные источники повышенной выработки мужских половых гормонов в организме женщины - яичники и надпочечники. Гиперандрогения может иметь функциональный или опухолевый генез. К функциональной яичниковой гиперандрогении относят СПКЯ и его особую форму - стромальный текоматоз яичников. К функциональной надпочечниковой гиперандрогении относят неклассическую форму ВДКН, обусловленную дефектом 21-гидрокси-лазы. Опухолевый генез гиперандрогении может быть обусловлен андрогенпродуцирующими опухолями яичников или надпочечников, морфогенез которых связан с текальными и стромальными клетками яичников или клетками сетчатой зоны коры надпочечников.

Яичниковая гиперандрогения может быть опухолевой или функциональной. Причиной опухолевой гиперандрогении могут служить андрогенсекретирующие опухоли яичников (текомы, гранулезо-текаклеточные опухоли, андробластомы, липидоклеточные

опухоли, гонадобластомы); для нее характерны значительное (более чем в 2,5 раза) повышение уровня тестостерона и вирильный синдром.

Функциональная гиперандрогения может быть обусловлена СПКЯ или стромальным текоматозом.

СПКЯ встречается у 5-10% пациенток с бесплодием и более чем в 80% случаев является причиной ановуляторного бесплодия. Это сложное многофакторное заболевание с мультигенным наследованием, формирующееся под влиянием эпигенетических факторов и факторов окружающей среды.

Для СПКЯ характерно:

- олигоовуляция/ановуляция;

- клинические (гирсутизм) и (или) биохимические признаки гиперандрогении (умеренное повышение тестостерона, андростендиона);
- по данным УЗИ - увеличение объема яичников $> 10 \text{ см}^3$; более 12 фолликулов диаметром 2-9 мм.

Диагноз устанавливают при обнаружении двух критериев из трех (Роттердамские критерии) при исключении других причин гиперандрогении.

С учетом возможных комбинаций этих критериев в настоящее время определены четыре различных фенотипа СПКЯ:

- I - гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция;
- II - гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ, но с овуляторными циклами;
- III - хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении;
- IV - гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников.

У подростков диагноз СПКЯ выставляется при наличии всех трех Роттердамских критериев.

В 30% случаев при СПКЯ обнаруживают признаки инсулинорезистентности и метаболические

нарушения. В последние годы предлагается использовать АМГ в качестве дополнительного маркера СПКЯ, так как его концентрация соответствует числу антральных фолликулов. Учитывая разные тест-системы для определения АМГ, референсные показатели часто различаются, однако, по данным метаанализа, АМГ, равный 4,7 нг/мл и более, свидетельствует о наличии СПКЯ.

Стромальный текоматоз характеризуется множеством островков гиперплазированных лютеинизированных клеток теки в строме яичника. Заболевание проявляется более выраженной андрогенизацией и инсулинорезистентностью, однако клинически трудноотличимо от СПКЯ.

Надпочечниковая гиперандрогения, так же, как и яичниковая, может быть опухолевой или функциональной.

Причиной *опухолевой гиперандрогении* являются андрогенсекретирующие опухоли надпочечников (андростеромы, глюкоандростеромы). Характерны значительное (более чем в 2,5 раза) повышение уровня дегидроэпиандростендион-сульфата и (или) других надпочечниковых андрогенов и выраженный вирильный синдром.

Основным биохимическим маркером ВДКН является повышение уровня 17-ОН-прогестерона. При концентрации 17-ОН-прогестерона более 30 нмоль/л с высокой степенью вероятности можно диагностировать ВДКН, при уровне менее 6 нмоль/л диагноз ВДКН маловероятен. В сомнительных случаях (уровень 17-ОН-прогестерона 6-30 нмоль/л) проводят пробу с адренокортикотропным гормоном. В России зарегистрирован синактен-депо. После забора крови для определения базального уровня 17-ОН-прогестерона глубоко внутримышечно вводится 1 мг синактена-депо, затем через 12 и (или) 24 часа исследуются уровни 17-ОН-прогестерона

и кортизола. Данный вариант пробы не используется в мире, для него не разработаны собственные критерии, а результаты оценивают как пробу с коротким синактеном (повышение уровня 17-ОН-прогестерона в ответ на пробу более 30 нмоль/л можно рассматривать как диагностический критерий ВДКН). Самым простым способом подтверждения или исключения ВДКН, обусловленного дефицитом 21-гидроксилазы, является медико-генетическое обследование на мутации в гене CYP21. Для подтверждения диагноза необходимо выявление одновременно двух мутаций в определяемых положениях гена (гомозиготная мутация либо две разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем и лечение не требуется. При гетерозиготных мутациях для снижения риска гомозиготных мутаций у ребенка перед планированием беременности рекомендовано генотипирование супруга на CYP21.

Другие возможные причины гиперандрогении:

- первичный гипотиреоз;
- синдром/болезнь Кушинга;
- заболевания печени;
- акромегалия;
- гиперпролактинемия;
- лекарственная гиперандрогения (прием даназо-ла, норэтистерона, линэстренола, глюкокортико-стероидов, анаболических стероидов и др.).

Гипергонадотропный гипогонадизм связан с первичной яичниковой недостаточностью врожденного или приобретенного характера и сопровождается повышением уровня ФСГ и ЛГ.

Причины гипергонадотропного гипогонадизма:

- дисгенезии гонад: 45X, 45X/46XX (синдром Тернера); 45X/46XY (смешанная дисгенезия); 46XX (чистая дисгенезия); 46XY (синдром Свайера);

- аутоиммунный оофорит;
- галактоземия;
- синдром резистентных яичников;
- преждевременная недостаточность яичников;
- химиотерапия, радиационное облучение;
- оперативные вмешательства.

Согласно последним рекомендациям ESHRE 2015 г., преждевременная недостаточность яичников - клинический синдром, определяемый как потеря яичниковой активности в возрасте до 40 лет, характеризующийся:

- нарушением менструального цикла (олигоменорея/ аменорея в течение 4 мес и более);
- высоким уровнем гонадотропинов [ФСГ >25 МЕ/мл (определяется дважды с интервалом минимум 4 мес)];
- низким уровнем эстрадиола.

При преждевременной недостаточности яичников рекомендуется выполнить следующие обследования:

- кариотипирование и исключение синдрома ломкой X-хромосомы (консультация генетика);
- определение антител к коре надпочечников и 21-гидроксилазе (консультация эндокринолога);
- определение антител к тиреопероксидазе (контроль тиреотропного гормона ежегодно).

Нелеченая преждевременная недостаточность яичников приводит к меньшей продолжительности жизни (из-за повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний), высокому риску переломов. Необходимо рекомендовать отказ от курения, физические упражнения, контроль за массой тела, прием кальция и витамина D. Шансы на спонтанное зачатие при преждевременной недостаточности яичников очень низкие, тем не менее, если беременность не планируется, рекомендуется использовать контрацепцию. Способов повышения фертильности нет, рекомендуется проведение ЭКО с донорскими ооцитами. Криоконсервация ооцитов при преждевременной недостаточности яичников неэффективна.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

Выбор медикаментозных средств для восстановления овуляции зависит от природы расстройства (табл. 11).

Таблица 11. Врачебная тактика при различных формах эндокринного бесплодия

Форма эндокринного бесплодия	Тактика
Гипергонадотропная олигоменорея/аменорея	ЭКО с донорскими ооцитами
Гипогонадотропная олигоменорея/аменорея	Подготовка заместительной гормональной терапией; индукция овуляции гонадотропинами (ЛГ + ФСГ)
Гиперпролактинемия	Макропролактинемия лечения не требует; при функциональной гиперпролактинемии или микроаденоме назначают агонисты дофамина; при макроаденоме - агонисты дофамина, при отсутствии эффекта - хирургическое лечение
Гипотиреоз	Назначение левотироксина натрия (L-тироксина*)
Гиперандрогения СПКЯ	Возможна предварительная подготовка комбинированными оральными контрацептивами (3 мес), индукция овуляции кломифеном, при неэффективности - гонадотропинами или лапароскопический дреллинг яичников
Инсулино-резистентность	Метформин на этапе подготовки и в процессе стимуляции
Врожденная дисфункция коры надпочечников	Дексаметазон на подготовительном этапе, переход на метилпреднизолон во время беременности

Условно лечение эндокринного бесплодия можно разделить на подготовительный этап и стимуляцию овуляции.

Подготовительный этап преследует две цели: коррекцию расстройств, лежащих в основе снижения фертильности (если это возможно), и подготовку слизистой оболочки тела матки к предстоящей беременности. Условность данного разделения связана с тем, что восстановление овуляции может произойти уже на первом этапе лечения. Во всех ситуациях, когда происходит спонтанная овуляция, планируют так называемое программируемое зачатие, когда с помощью тестов на овуляцию и УЗИ отслеживают овуляцию, выбирают оптимальное время для полового контакта и при необходимости проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

При нарушениях сперматогенеза индукцию овуляции не проводят до окончания лечения супруга и нормализации анализа спермы. Неэффективность лечения - показание к ЭКО.

Подготовительный этап лечения

Гиперпролактинемия

Ановуляцию или редкую овуляцию при гиперпролактинемии корректируют с помощью каберголина. Дозировку подбирают индивидуально под контролем уровня пролактина. Начальная доза - 0,25 мг 2 раза в неделю, суточную дозу увеличивают на 0,25 мг каждые 4 нед до нормализации уровня пролактина. Лечение продолжают и во время индукции овуляции

вплоть до наступления беременности с немедленной отменой по факту ее наступления. При аденомах гипофиза во время беременности проводят мониторинг полей зрения, при отрицательной динамике назначают МРТ области турецкого седла без контрастирования. Признаки роста опухоли являются основанием для возобновления терапии каберголином. Контроль эффективности проводимой терапии рекомендуется через 1 мес после начала приема каберголина. Проводят повторную МРТ через год при микропролактиноме и через 3 мес при макропролактиноме.

Гипотиреоз

Гипотиреоз необходимо компенсировать до начала индукции овуляции, поскольку недостаток гормонов щитовидной железы приводит к нарушениям развития плода. Лечение назначает эндокринолог и контролирует его не только на подготовительном этапе, но и в процессе стимуляции овуляции и на протяжении всей беременности.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при ВДКН у пациентов во взрослом возрасте (2016), лечение пациенток с неклассической формой ВДКН с помощью глюкокортикоидов рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности. У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно применение вместо глюкокортикоидов симптоматической терапии: комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с прогестином, обладающим антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью, и (или) антиандрогенами. Лечить бессимптомные формы неклассической формы ВДКН у женщин не рекомендуется.

При наличии бесплодия лечение ВДКН проводят дексаметазоном до достижения овуляторных циклов, а после 4 мес овуляторных циклов при отсутствии беременности следует начинать стимуляцию овуляции. Прием дексаметазона следует продолжать и на фоне стимуляции овуляции. При наступлении беременности лечение продолжают метилпреднизолоном.

Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, никакие лабораторные показатели не исследуются, лечение проводится до родов.

Вне беременности можно назначать гидрокортизон (10-30 мг), преднизолон (2,5-7,5 мг), дексаметазон (0,25-0,75 мг) или метилпреднизолон (Метипред*) (2-6 мг), а во время беременности - только метилпред-низолон (Метипред').

Дозу подбирают индивидуально. Основным критерием эффективности терапии служит клиническое улучшение.

Гипоэстрогенная ановуляция

Гипоэстрогенная ановуляция у больных с гипота-ламо-гипофизарной недостаточностью требует предварительной подготовки слизистой оболочки с помощью циклической гормонотерапии.

Предпочтение при выборе эстрогенного компонента следует отдавать аналогам натуральных эстрогенов (эстрадиола валерат, микронизированный эстрадиол). Дозу подбирают индивидуально под контролем УЗИ (при динамической оценке толщины эндометрия). Эстрогены назначают по 21-дневной схеме, в течение последних 10 дней их прием сочетают с прогестинами [дидрогестерон (Дюфастон*) в дозе 20 мг/сут, микронизированный прогестерон (Утрожестан*) 200 мг/сут, прогестерон (Крайнон*)

1 аппликатор в сутки, раствор прогестерона 1% -

2 мл или 2,5% - 1 мл внутримышечно через день]. Возможно назначение препаратов циклической заместительной гормональной терапии.

Длительность лечения составляет 3-6 мес в зависимости от реакции эндометрия и увеличения размеров матки на фоне проводимой терапии.

Синдром поликистозных яичников

Подготовка к стимуляции овуляции больных с СПКЯ зависит от следующих обстоятельств:

- риск гиперплазии и рака эндометрия при этом заболевании гораздо выше популяционного;
- высокий базальный уровень ЛГ и яичниковая гиперандрогения часто снижают эффективность стимуляции овуляции.

Перед началом лечения целесообразно провести биопсию эндометрия и на основании полученных результатов планировать подготовительный этап. Если пациентка не планирует беременность, то она должна получать комбинированные гормональные контрацептивы, так как естественное течение СПКЯ может сопровождаться усугублением гиперандрогении и инсулинорезистентности, а современные КОК оказывают нейтральное или положительное влияние на углеводный обмен и позволяют хотя бы временно снизить выработку яичниковых и надпочечниковых андрогенов. КОК - терапия первой линии при гир-сутизме/акне и нарушениях менструального цикла. Существует ряд доказательств в пользу пролонгированного режима использования гормональных контрацептивов

(по сравнению с циклическим режимом), поскольку отмечается более выраженное гормональное ингибирование, противодействующее активации функции яичников во время безгормонального интервала. Препаратами выбора являются комбинированные эстроген-гестагенные препараты с прогестином, обладающим антиандрогенной активностью.

Если пациентка планирует беременность, то контрацептивы отменяют и оценивают овуляторность цикла. Если ребаунд-эффект после отмены отсутствует и сохраняется хроническая ановуляция, то планируют индукцию овуляции.

При наличии ожирения всем пациенткам с СПКЯ проводится оценка индекса массы тела, артериального давления и глюкозотолерантный тест перед беременностью, измеряется уровень инсулина и гликированного гемоглобина. Коррекция массы тела и показателей метаболизма составляет основу лечения репродуктивной дисфункции у больных с ожирением и часто позволяет добиться спонтанного восстановления менструального цикла.

Желательное снижение массы тела составляет 10-15% от исходной величины, поскольку такое снижение сопровождается значительным улучшением метаболических показателей. С целью снижения массы тела можно использовать медикаментозные препараты, например орлистат (Ксеникал*).

При повышенной резистентности к инсулину целесообразно назначать метформин в дозе 1000-1500 мг/сут курсами по 3-6 мес. Дозу препарата повышают постепенно: 1-я неделя - 500 мг/сут, 2-я неделя - 1000 мг/сут, с 3-й недели - 1500 мг/сут. В дальнейшем прием мет-формина можно продолжить и при проведении индукции овуляции. После наступления беременности препарат отменяют.

Гиполютеинизм

Пациентки с гиполютеинизмом далеко не всегда нуждаются в стимуляции овуляции. Иногда бывает вполне достаточно проведения подготовительного лечения препаратами прогестерона, которые назначают с 2-3-го дня после овуляции. Введение препарата продолжают до менструации или, при наступлении беременности, до 12-16-й недели беременности. Прогестерон можно назначать перорально, интравагинально или внутримышечно.

Для поддержания лютеиновой фазы используют те же прогестины в тех же дозировках, что и при проведении циклической гормонотерапии. Если во время курса терапии происходит зачатие, применение прогестерона продолжают до 12-16-й недели беременности. При угрозе невынашивания, а также у пациенток группы высокого риска с преждевременными родами в

анамнезе возможно более длительное назначение гестагенов. В России разрешено интравагинальное применение микронизированного прогестерона до конца II триместра. В 2011 г. Минздравсоцразвития РФ выпустило методическое письмо «Преждевременные роды», в котором декларируется возможность назначения микронизированного

прогестерона и в III триместре у пациенток с преждевременными родами в анамнезе при информированном согласии женщины.

Индукция овуляции

Прямую и непрямую индукцию овуляции необходимо проводить в амбулаторных условиях с возможностью экстренной госпитализации и оказания квалифицированной помощи при возникновении осложнений. Кроме того, необходима аппаратура для ультразвуковой диагностики и возможность экспресс-диагностики уровня эстрадиола в плазме крови (необязательно). Немаловажен достаточный практический опыт врача. Перед стимуляцией необходимо проверить проходимость маточных труб. *В беседе с пациенткой перед стимуляцией овуляции врач должен информировать ее о следующих обстоятельствах:*

- для достижения максимальной возможности зачатия половые акты необходимы каждые 36-48 ч, начиная за 2-3 дня до предполагаемой овуляции;
- у пациенток с мультифолликулярными яичниками (МФЯ) или СПКЯ повышен риск СГЯ;
- возможно наступление многоплодной беременности;
- при росте более трех фолликулов для спонтанного зачатия необходимо прекратить стимуляцию овуляции и перейти на программу ЭКО.

Выбор метода стимуляции овуляции

При первоначальном выборе метода индукции овуляции следует руководствоваться следующими соображениями:

- непрямая стимуляция овуляции антиэстроген-ными препаратами (кломифен) - наиболее простой, доступный, экономичный и безопасный способ, в связи с чем рекомендован в качестве первого метода лечения при СПКЯ;
- нецелесообразно применять клонифен при низком, менее 30 пг/мл (100 пмоль/л), уровне эстрадиола по причине его недостаточной эффективности у пациенток с гипоестрогенией (при гипоталамо-гипофизарной недостаточности);

- прямую индукцию овуляции назначают при низком уровне эстрадиола или при отсутствии эффекта от терапии кломифеном;
- при подтвержденной гипоталамической гипого-надотропной аменорее индукцию овуляции проводят гонадотропинами, содержащими как ФСГ, так и ЛГ (табл. 12).

Прогнозирование отсутствия ответа на индукцию овуляции

Прогностически неблагоприятными считают следующие показатели:

- повышение базального уровня ФСГ более 12-15 МЕ/л на 3-й день менструального цикла;
- повышение концентрации ФСГ более 26 МЕ/л на 9-11-й день цикла после пробы с кломифеном, который вводят по 100 мг/сут с 5-го по 9-й день цикла;
- снижение уровня АМГ менее 1 нг/мл.

Однако в настоящее время считается, что низкий АМГ позволяет прогнозировать бедный ответ, то есть получение небольшого количества ооцитов, но не позволяет исключить наступление беременности, в том числе спонтанной.

У пациенток с СПКЯ факторами, позволяющими предположить снижение чувствительности к кломи-фену, считают:

- резко повышенный уровень ЛГ (более 15 МЕ/л);
- высокая концентрация тестостерона;
- индекс массы тела более 25 кг/м²;
- инсулинорезистентность;
- уровень эстрадиола менее 150 пмоль/л;
- объем яичников более 10 см³.

Таблица 12. Препараты для индукции овуляции и суперовуляции

Международное название препарата	Коммерческие аналоги	Доза и форма выпуска	Фирма
Кломифен	Клостилбегит*	50 мг в 1 таблетке	EGIS
Фоллитропин альфа	Гонал-Ф*	75 МЕ, 150 МЕ в 1 ампуле или шприц-ручки по 300, 450 и 900 МЕ	Merck
Фоллитропин бета	Пурегон*	50, 100, 150 МЕ в 1 ампуле или картриджи для шприц-ручки по 300, 600 и 900 МЕ	MSD
Лутропин альфа	Луверис*	75 МЕ в 1 ампуле	Merck
Фоллитропин альфа + лутропин альфа	Перговерис*	150 МЕ фоллитропина альфа и 75 МЕ лутропина альфа в 1 ампуле	Merck
Урофоллитропин	Альтерпур*	75, 150 МЕ в 1 ампуле	IBSA

Корифоллитропин альфа	Элонва*	100, 150 мкг	MSD
Менотропины - человеческий менопаузальный гонадотропин	Менопур*	75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ в 1 ампуле	FERRING
	Мерионал*	75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ в 1 ампуле или 150 МЕ ФСГ+ 150 МЕ ЛГ в 1 ампуле	IBSA

Окончание табл. 12

Международное название препарата	Коммерческие аналоги	Доза и форма выпуска	Фирма
Гонадотропин хорионический	Прегнил*	500, 1,5 тыс., 5 тыс. МЕ в 1 ампуле	MSD
	Хорагон*	1,5 тыс., 5 тыс. МЕ в 1 ампуле	FERRING
	Гонадотропин хорионический*	500, 1 тыс., 1,5 тыс., 2 тыс. ЕД в 1 ампуле	ЛЭНС-ФАРМА
Хориогонадотропин альфа	Овитрель* [рекомбинантный хорионический гонадотропин (ХГ)]	250 мкг (6500 МЕ) в 1 ампуле	Merck

Количество мелких фолликулов и объем яичников прямо коррелируют с неудачами не прямой стимуляции яичников.

Непрямая индукция овуляции

Непрямую индукцию овуляции проводят кломи-феном (рис. 16). Препарат впервые был синтезирован в 1956 г., с 1960 г. его активно используют в клинической практике. Выпускается в таблетках по 50 мг.

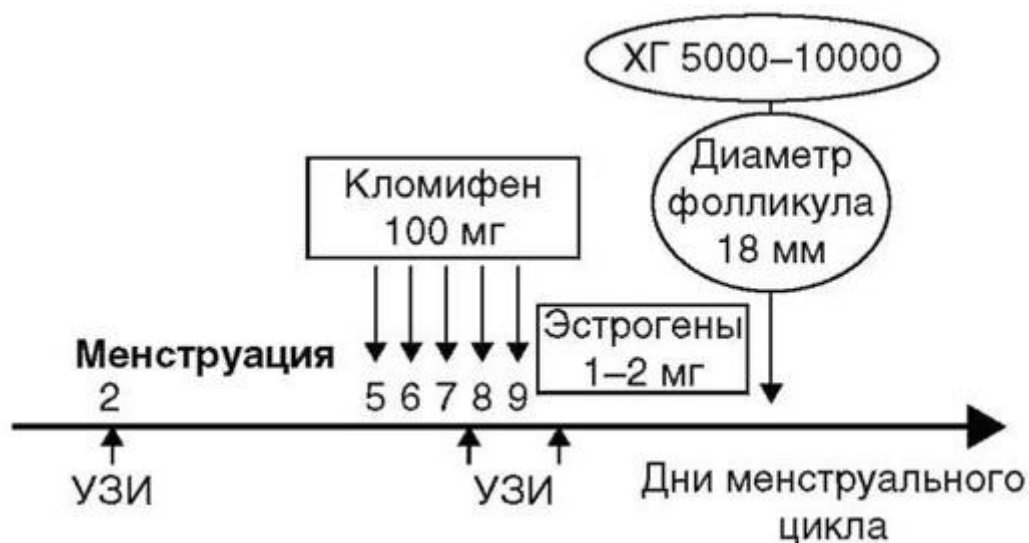


Рис. 16. Индукция овуляции кломи-феном

Действие кломи-фена заключается в способности связываться с рецепторами эстрогенов в органах-мишенях на всех уровнях репродуктивной системы, но преимущественно - в гипоталамо-гипофизарной области. Взаимодействуя с рецепторами эстрогенов, кломи-фен практически не оказывает или оказывает крайне слабое эстрогенное влияние на клетку. В результате нивелируется сигнал эндогенных эстрогенов и активируется нейроэндокринный механизм секреции ГнРГ. Вследствие увеличения

секреции ГнРГ повышается концентрация ФСГ и ЛГ, что и приводит к росту доминантного фолликула и овуляции.

При отсутствии самостоятельных менструаций перед началом не прямой индукции овуляции с помощью препаратов прогестерона индуцируют менструальноподобную реакцию. Кломифен редко бывает эффективен при выраженной гипозестрогении, поэтому если до стимуляции овуляции проводят подготовительное супрессивное лечение, то следует дождаться повышения уровня эстрадиола до 40 пг/мл (150 пмоль/л), прежде чем назначить кломифен.

Кломифен назначают в дозе 50 мг/сут с 5-го по 9-й день менструального цикла. Альтернативная методика предполагает назначение препарата с 3-го по 7-й день цикла с целью уменьшения антиэстрогенного эффекта препарата накануне овуляции. Однако при СПКЯ и МФЯ такая тактика повышает риск множественного роста фолликулов. На протяжении всего цикла проводят мониторинг с помощью УЗИ. В середине предполагаемой второй фазы цикла определяют уровень прогестерона. При отсутствии признаков овуляции или короткой лютеиновой фазе суточную дозу кломифена в следующем цикле увеличивают на 50 мг. Максимальная допустимая суточная доза - 150 мг. После установления пороговой дозы, индуцирующей овуляцию, терапию продолжают в течение шести циклов. При отсутствии роста фолликулов лечение кломифеном продолжают не более трех менструальных циклов.

При отсутствии овуляции в ответ на максимальную дозу кломифена или при короткой лютеиновой фазе показано добавление ХГ. Препарат вводят однократно внутримышечно в дозе 5000-10 000 МЕ или подкожно при размере доминантного фолликула не менее 18 мм и толщине эндометрия не менее 8 мм по данным трансвагинального сканирования.

Дальнейшее лечение непрямыми стимуляторами нецелесообразно, если овуляция не происходит в ответ на максимальную дозу кломифена.

Если на фоне лечения кломифеном вследствие его антиэстрогенного эффекта наблюдают недостаточный рост эндометрия, с 9-го дня цикла при диаметре доминантного фолликула 14-15 мм (не ранее!) можно добавить препараты эстрогенов [эстрадиол (Эстрофем*, Эстрожель*, Дивигель* или Прогинова*)] в дозе 2-4 мг/сут.

Введение эстрогенов продолжают и в лютеиновую фазу, и в ранние сроки беременности. В инструкции по применению эстрогенов указано, что они противопоказаны к назначению во время беременности. Причиной появления такого противопоказания послужило использование диэтилstilbэстро-ла в середине прошлого столетия при угрожающем

аборте, приведшее к многочисленным порокам развития и онкологическим заболеваниям у детей. Тератогенность современных эстрогенов не доказана, их часто используют на ранних сроках беременности, но, назначая препараты этой группы, нельзя забывать об инструкции и после беседы с пациенткой лучше получить информированное согласие на их применение.

Максимальная длительность лечения кломифеном составляет шесть овуляторных циклов. При отсутствии овуляции следует переходить на прямую стимуляцию либо сочетать кломифен с гонадотропинами. В таких схемах кломифен назначают с 3-го дня менструального цикла в дозе 100 мг в течение 5 дней. На 7-й день цикла выполняют УЗИ и назначают препараты гонадотропинов - человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) или рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (рФСГ) в дозе 75-150 МЕ ежедневно или через день под контролем УЗИ в течение 3-5 дней. Если доминантный фолликул растет, то стимуляцию продолжают до введения триггера овуляции. Если ответа яичника на стимуляцию нет, то введение препарата прекращают и назначают гестагены. В этих случаях показана стимуляция мочевыми или рекомбинантными гонадотропинами.

В качестве не прямых индукторов овуляции также можно использовать ингибиторы ароматазы

(тамоксифен 10-40 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сут, с 5-го дня менструального цикла - 5 дней), однако они не лицензированы для лечения бесплодия.

Прямая индукция овуляции

Прямыми стимуляторами овуляции являются следующие группы препаратов.

Человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) - менотропины (Менопур*, Мерионал*). Препараты получают из мочи женщин в постменопаузе, используют для прямой стимуляции роста фолликулов.

Рекомбинантные ФСГ - фоллитропин альфа и фоллитропин бета (Гонал-Ф* и Пурегон*). Их также используют для прямой стимуляции роста фолликулов, синтезируют методом генной инженерии (препараты содержат чистый ФСГ). Представлены как в виде ампул для приготовления раствора для инъекций, так и в виде шприц-ручки, которые облегчают самостоятельное введение препаратов пациентками.

Рекомбинантный ЛГ - лутропин альфа (Луверис*). Синтезируют методом генной инженерии, используют вместе с рекомбинантным ФСГ для индукции суперовуляции.

Рекомбинантный ФСГ + рекомбинантный ЛГ в соотношении 150 МЕ : 75 МЕ [фоллитропин альфа + лутропин альфа (Перговерис*)]. Синтезируют

методом генной инженерии, используют для прямой стимуляции роста фолликулов.

ХГ человека имитирует биологические эффекты ЛГ, в частности эндогенный пик ЛГ. Препарат используют в качестве триггера овуляции для завершения процесса созревания фолликулов, иногда - для поддержания лютеиновой фазы. Представлен как мочевыми [гонадотропин хорионический (Прегнил*, Хорагон*)], так и рекомбинантными [хориогонадо-тропин альфа (Овитрель*)] препаратами.

Достаточных убедительных данных о преимуществе тех или иных гонадотропинов в индукции

овуляции и суперовуляции к настоящему времени нет. Тем не менее в зависимости от овариального резерва существуют определенные предпочтения:

- нормальный овариальный резерв - чМГ, или рФСГ, или их комбинация;
 - избыточный овариальный резерв (МФЯ или СПКЯ) - рФСГ;
 - скудный овариальный резерв (поздний репродуктивный возраст, гипогонадотропный гипогонадизм) - чМГ или рФСГ + рекомбинантный ЛГ.
- Дозы гонадотропинов и режим стимуляции также зависят от исходного овариального резерва пациентки и сопутствующих эндокринных нарушений.

Для гипоталамо-гипофизарного гипогонадизма характерен скудный овариальный резерв, что определяет препараты выбора:

- чМГ;
- сочетание рФСГ и рекомбинантного ЛГ;
- комбинированный препарат, содержащий 150 МЕ рФСГ и 75 МЕ рекомбинантного ЛГ [фоллитропин альфа + лутропин альфа (Перговерис*)].

Стартовая доза при скудном овариальном резерве - 150-225 МЕ/сут чМГ или рФСГ + рекомбинантный ЛГ.

Суточную дозу препарата вводят одномоментно, в одно и то же время (желательно с 17 до 20 ч). Для контроля роста фолликулов и толщины эндометрия проводят ультразвуковой мониторинг. Иногда также определяют концентрацию эстрадиола в плазме крови в утренние часы (гормональный мониторинг).

На 7-й день лечения в зависимости от результатов перечисленных методов исследования решают вопрос об увеличении или снижении дозы или продолжении лечения в том же режиме. Доза считается адекватной, если регистрируют рост фолликулов до 10-15 мм, увеличение концентрации

эстрадиола. При отсутствии адекватного ответа дозу увеличивают на 1-2 ампулы чМГ или 100-150 МЕ рФСГ. Рост

фолликулов достигается обычно за 7-14 дней непрерывного ежедневного введения препаратов, однако иногда продолжительность стимуляции может достигать и 20 дней.

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция/нормогонадотропная олигоовуляция/ановуляция

Нормальный или избыточный (МФЯ, СПКЯ) ова-риальный резерв.

Препараты выбора - рФСГ или чМГ.

Лечение начинают с 5-6-го дня спонтанной менструации или индуцированного кровотечения (рис.17). Доза препаратов зависит от овариального резерва (чем выше риск СГЯ, тем ниже доза).

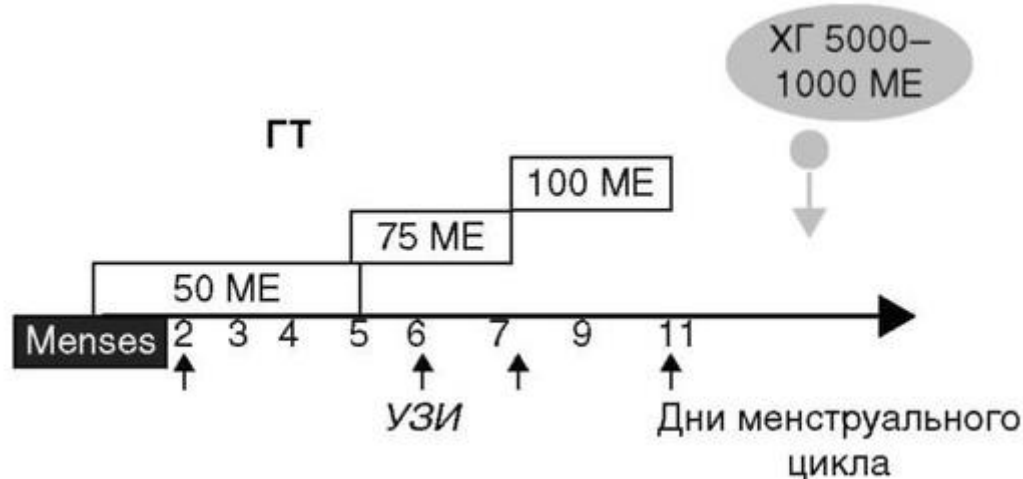


Рис. 17. Стимуляция овуляции гонадотропинами

Стартовая доза гонадотропинов:

- при нормальном овариальном резерве - чМГ 1-2 ампулы в сутки или рФСГ по 100-150 МЕ/сут;
- при избыточном овариальном резерве (МФЯ/СПКЯ) - рФСГ в дозе 50-75 МЕ/сут.

Ежедневный мониторинг в таких случаях рекомендован с 5-го дня лечения. Если первоначальная доза не приводит к развитию доминантного фолликула, то добавляют 37,5-50 МЕ рФСГ. Минимально возможное пошаговое увеличение дозы составляет 12,5 МЕ. Принято считать, что риск развития СГЯ

при постепенном добавлении малых доз гонадотропинов (так называемый низкодозовый повышающий протокол) минимален, однако при этом

фолликулярная фаза цикла может продлиться, и затягивается отбор доминантных фолликулов.

Цель контролируемой индукции овуляции для спонтанного зачатия - рост не более трех фолликулов! Если отмечено три доминантных фолликула и более, то возможны прекращение стимуляции, отказ от введения триггера овуляции (ХГ), барьерная контрацепция или переход на ЭКО.

Если во время ультразвукового мониторинга наблюдают рост трех фолликулов и более (диаметром более 10 мм), то дозу гонадотропинов снижают в 2 раза или препараты вводят через день. Такая тактика позволяет приостановить рост менее чувствительных к ФСГ фолликулов.

Показателями предовуляторной готовности и показанием к введению триггера овуляции (ХГ) служат следующие: диаметр фолликула более 18 мм, толщина эндометрия не менее 8 мм.

Вне зависимости от режима стимуляции введение гонадотропинов также прекращают при значениях концентрации эстрадиола, сопоставимых со значениями предовуляторного пика гормона в нормальном цикле, т.е. не менее 300 пг/мл (1100 пмоль/л) в расчете на один зрелый фолликул и по прошествии 4-5 дней после начального увеличения уровня гормона. Можно ориентироваться на общую концентрацию эстрадиола: оптимальный уровень гормона для введения ХГ - 1000-1500 пг/мл (3600-5500 пмоль/л). Если концентрация эстрадиола превышает верхнюю границу, то риск гиперстимуляции очень велик и от инъекции ХГ следует воздержаться. Для получения овуляции достаточна овулятор-ная доза ХГ от 5000 до 10 000 ЕД. Однако для получения полноценной лютеиновой фазы 5000 ЕД ХГ бывает недостаточно, поэтому целесообразно введение 10 000 ЕД мочевого ХГ или 6500 МЕ (250 мкг)

рекомбинантного ХГ. Овуляция возникает примерно через 40-44 ч после введения ХГ. Фолликул при этом спадается, а в позадаточном пространстве появляется небольшое количество жидкости. Пациентке советуют половые контакты в день введения ХГ и последующие 2 сут либо выполняют внутриматочную инсеминацию. Учитывая хрупкость стимулированных яичников, в дальнейшем половые контакты и физические нагрузки рекомендуют исключить.

Если через 48-72 ч после введения овуляторной дозы ХГ признаки овуляции отсутствуют, в яичнике продолжает визуализироваться доминантный фолликул, а уровень эстрадиола остается высоким, возможно повторное введение 6500 МЕ рекомбинантного ХГ или 10 000 ЕД мочевого ХГ с последующим осмотром через 24-48 ч. При отсутствии реакции на введение

триггера овуляции возможно использование двойного триггера [стандартные дозы ХГ + 0,2 мг трипторелина (Декапептила*)].

Допустимая длительность применения гонадотро-пинов - 6 мес. При безуспешности всех перечисленных ранее способов восстановления овуляции и при сочетании эндокринного бесплодия с другими факторами переходят к лечению методом ЭКО.

Оперативное лечение эндокринного бесплодия

Показанием к оперативному лечению, согласно клиническим рекомендациям Минздрава по СПКЯ (2015), является резистентность к кломифену (Кло ми фену цитрату*), высокий уровень ЛГ, сочетание с эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором бесплодия, невозможность мониторинга при стимуляции гонадотропинами. Оперативное лечение наряду со стимуляцией гонадотропинами относится к терапии второй линии и по эффективности сопоставимо со стимуляцией гонадотропинами.

Цель метода - удаление части гормонпродуцирующей ткани, в результате чего уменьшается уровень

яичниковых андрогенов. Эффект операции обусловлен снижением внутрияичниковой концентрации тестостерона, вызывающего множественную атрезию фолликулов, а также уменьшением концентрации ингибина. Таким образом, восстановление овуляции является результатом комбинированного влияния снижения продукции андрогенов и повышения концентрации ФСГ.

В настоящее время лапаротомию уже не используют в связи с высоким риском спаечного процесса. Лапароскопия позволяет минимизировать этот риск, хотя, к сожалению, полностью избежать образования спаек невозможно и при этом щадящем доступе. *Клиновидная резекция также считается устаревшим методом в связи с неблагоприятным влиянием этого вмешательства на овариальный резерв и высоким риском спаечного процесса.* При лапароскопии применяются в основном каутеризация яичников, или так называемый дриллинг, при этом достаточным количеством точек считается 4-8. Монополярную каутеризацию и лазер применяют с равной эффективностью.

Индивидуальность подхода к каждому конкретному случаю все же требует некоторого ограничения общими положениями и принципами лечения. Именно поэтому при планировании лечения пациентке с СПКЯ целесообразно *придерживаться следующей последовательности этапов:*

- восстановление овуляции начинать со стимуляции кломифеном;
- при неэффективности данной терапии решать вопрос о стимуляции овуляции гонадотропинами или о лапароскопии;
- после проведения лапароскопии возможна повторная индукция овуляции кломифеном и (или) гонадотропинами;
- неэффективность всех вышеперечисленных мер диктует необходимость применения ЭКО.

ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ БЕСПЛОДИЕ

Трубно-перитонеальный фактор в генезе бесплодия по значимости не уступает эндокринным нарушениям. В структуре причин бесплодия его частоту оценивают от 30 до 74%. Основным методом лечения является лечебно-диагностическая лапароскопия, вместе с которой обычно выполняется и гистероскопия, так как очень часто встречается сопутствующая патология эндометрия (хронический эндометрий, внутриматочные синехии, полипы эндометрия). Проводят оценку анатомических условий для наступления спонтанной беременности, исследуют проходимость маточных труб, состояние полости матки. При необходимости проводится сальпингоовариоли-зис. В случае наличия гидросальпинкса выполняется тубэктомия с двух сторон. Визуально неизмененные яичники не должны подвергаться какой-либо травматизации, включая воздействие моно- и биполярной коагуляции.

Неэффективность хирургического лечения (отсутствие наступления беременности в течение 6-12 мес после оперативного вмешательства) является показанием к лечению методами ВРТ.

Трубно-перитонеальный фактор бесплодия является ограничением к проведению внутриматочной инсеминации.

Проводить лапароскопию для проходимости маточных труб нецелесообразно в возрасте более 35 лет.

ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

Как правило, пациентка с эндометриозом попадает к гинекологу-репродуктологу с уже установленным диагнозом «эндометриоз» после хирургического лечения. Однако бывают ситуации, когда оценка состояния тазовых органов с помощью лапароскопии еще не проводилась, но клиническая картина уже позволяет заподозрить эндометриоз (дисменорея, диспареуния, дизурия, овуляторные боли, хроническая тазовая боль и т.п.). В таких случаях обследование должно включать в себя сбор анамнеза (возраст менархе, характеристики менструального цикла, предыдущие беременности и их исходы, использование гормональной терапии, хирургический анамнез, семейный анамнез, касающийся эндометриоза или гинекологических раков), физикальный осмотр (бимануальный и ректовагинальный, более информативны во время менструации) и визуализационные методы исследования (трансвагинальное УЗИ, при необходимости - МРТ, ректальное УЗИ, цистоскопия, колоноскопия). Рутинное тестирование на СА-125 как часть диагностического исследования эндометриоза выполняться не должно, хотя уровень СА-125 в сыворотке крови может быть несколько повышен при умеренных и тяжелых формах эндометриоза. По результатам метаанализа 23 исследований, в которых изучались уровни СА-125 в сыворотке крови у женщин с хирургически подтвержденным диагнозом «эндометриоз», чувствительность этого анализа составляла только

28%, а специфичность - 90%. Однако при выявлении любого образования яичника, в том числе эндометриоидной кисты, для исключения рака уровень СА-125 все же определяют. При наличии эндометриоидной кисты он, как правило, выше нормы, но гораздо ниже, чем при раке яичников.

«Золотой стандарт» диагностики эндометриоза прямая визуализация в ходе лапароскопии и гистологическое исследование, поэтому в молодом возрасте при нормальных показателях спермограммы у партнера пациентка в обязательном порядке направляется на лапароскопию для уточнения состояния тазовых органов и при необходимости - оперативного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

Результаты исследований показали, что подавление функции яичников для повышения фертильности при минимальных и умеренных формах эндометриоза неэффективно. Национальные руководства разных стран [США (ASRM, 2006), Канады (2010), Великобритании (RCOG, 2006), Европы (ESHRE, пересмотр 2008 г.), России (Клинические рекомендации «Эндометриоз:

диагностика, лечение и реабилитация» (2013)] не рекомендуют назначать гормональное лечение с целью восстановления фертильности.

Тактика ведения пациенток с эндометриозом и бесплодием зависит прежде всего от возраста.

Основным методом лечения является хирургический - лапароскопия, выполненная высококвалифицированным хирургом. Хирургическое вмешательство предпочтительно выполнять с помощью лапароскопического доступа, который позволяет добиться сокращения времени госпитализации и реабилитации, обеспечивая более качественную визуализацию

эндометриоидных гетеротопий, даже в самых «недоступных» местах, и сопровождается меньшим образованием спаек. Очаги эндометриоза могут быть удалены во время лапароскопии при помощи эксцизии, коагуляции или вапоризации с использованием лазера (углекислый, калий-титанил-фосфатный или аргонный лазер). Иссечение очагов болезни с подлежащей брюшиной считается предпочтительным.

Гормональное подавление функции яичников, по данным большинства международных рекомендаций, до или после хирургического лечения эндометриоза также не показано, так как нет никаких свидетельств повышения эффективности терапии сверх того, что позволяет достичь хирургическое лечение. Гормональная терапия лишь продлевает временной промежуток, отведенный на лечение, и задерживает наступление беременности.

Тактика дальнейшего ведения зависит от степени тяжести эндометриоза, возраста пациентки, овариального резерва и фертильности спермы партнера.

Тактика ведения пациенток моложе 35 лет при фертильной сперме партнера

Тактика при эндометриозе степени тяжести

Женщины в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом в отсутствие сочетанных причин бесплодия могут планировать спонтанное зачатие в течение 6-12 мес. Тактика ведения пациенток после хирургического лечения должна быть активной, так как шансы на наступление беременности максимальны в первые 6 мес после операции. Отслеживается овуляция (так называемое программируемое зачатие), при необходимости проводится индукция овуляции и внутриматочная инсеминация. По данным некоторых рандомизированных контролируемых исследований, внутриматочная инсеминация

в стимулированном цикле улучшает фертильность при эндометриозе минимальной и средней степени тяжести. Однако эффективность

внутриматочной инсеминации без контролируемой индукции овуляции остается неясной. После трех-четырех циклов контролируемой индукции овуляции и внутриматочной инсеминации вероятность зачатия характеризуются эффектом плато, поэтому после нескольких неудачных циклов рекомендуется переходить к лечению с помощью ВРТ (ESHRE, пересмотр 2008 г.).

Тактика при эндометриозе III-IV степени тяжести

Рандомизированные контролируемые исследования или метаанализы по оценке влияния эффективности хирургического лечения эндометриоза умеренной и тяжелой степени на частоту наступления беременности отсутствуют. Результаты трех нерандомизированных исследований свидетельствуют о существовании обратной связи между тяжестью болезни и частотой спонтанной беременности после хирургического лечения эндометриоза. Положительное влияние хирургического лечения глубоких инфильтративных форм эндометриоза, в том числе ректо-вагинального, на сегодняшний день не доказано. Вследствие этого большинство национальных руководств (канадских, американских, европейских) при эндометриозе III-IV степени тяжести рекомендуют после оперативного лечения переходить на программы ВРТ. Некоторые авторы рекомендуют сразу направлять пациенток на ЭКО при подозрении на тяжелые формы эндометриоза без предшествующего оперативного лечения.

Поскольку эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, существуют опасения относительно негативного влияния сверхфизиологического уровня эстрогенов во время индукции суперовуляции. Но риск повторного проявления болезни не является

поводом откладывать ЭКО-терапию после оперативного вмешательства при III-IV стадиях болезни, поскольку уровень повторных проявлений эндометриоза после индукции суперовуляции ЭКО не возрастает (уровень доказательности 2a) (ESHRE, пересмотр

2008 г.).

Согласно существующим в настоящее время международным рекомендациям, наиболее приемлемым методом гормональной подготовки к ЭКО больных эндометриозом является использование агонистов ГнРГ в течение 2-3 мес. Использование агонистов ГнРГ на этапе подготовки к ЭКО с высоким уровнем доказательности повышает положительные исходы ВРТ. Существуют также отдельные работы о возможности использования в качестве супрессивной терапии перед ЭКО комбинированных оральных контрацептивов или диеногеста.

Тактика при эндометриоидных кистах

Основываясь на имеющихся литературных источниках, можно отметить отсутствие консенсуса касательно метода лечения эндометриоидных кист яичников у пациенток с бесплодием. Наличие эндометриоидных кист у женщин, планирующих лечение методом внутриматочной инсеминации или ЭКО, предположительно отрицательно влияет на результаты этих методов лечения, хотя литературные источники не предлагают единого мнения по данному вопросу. Преимуществом хирургического лечения кисты перед проведением внутриматочной инсеминации или ЭКО является получение гистологического диагноза. Недостатком является утрата овариальной ткани, окружающей кисту и содержащей фолликулы, что приводит к снижению овариального резерва и плохому ответу яичников на стимуляцию. Согласно системному обзору Кокрановской базы данных (2010), удаление эндометриоидных кист диаметром менее 3 см, в сравнении с выжидательной

тактикой, не дает преимуществ по частоте наступления беременности.

Все иностранные руководства по эндометриозу рекомендуют удалять эндометриоидные кисты размером более 3-4 см. Это позволяет получить информацию об удаляемых тканях, может препятствовать развитию злокачественных опухолей, ослабить тазовые боли и уменьшить дискомфорт при половом акте, снизить риск разрывов кист и перекрута придатков матки, облегчить трансвагинальный доступ к фолликулам в яичниках и, возможно, улучшить ответную реакцию яичников на стимуляцию. В случае рецидива эндометриоидной кисты, если хирургическое лечение ранее уже проводилось, тактика должна быть пересмотрена. Так как риск малигнизации низок и нет свидетельств об улучшении фертильности в результате проведенного лечения, а риск критической потери фолликулярного аппарата после операции повышается, решение о повторном хирургическом лечении должно быть основано на оценке симптомов и размере кисты: чем значительнее боль или больше размер образования, тем более вероятна потребность в повторном хирургическом вмешательстве (Канадское руководство по эндометриозу, 2010).

В России большое внимание уделяется онкологической настороженности, поэтому в Клинических рекомендациях по эндометриозу и в Национальном руководстве сохраняются рекомендации по проведению операций, ставящих задачей удалить кисту с минимальным повреждением здоровой ткани яичников независимо от размера эндометриомы. Считается, что лапароскопическая цистэктомия крупных эндометриоидных кист (диаметром >4 см) лучше влияет на фертильность, чем дренирование и коагуляция. Коагуляция или лазерная вапоризация эндометриоидных кист без эксцизии

псевдокапсулы связана с заметно более высоким риском рецидива кисты (уровень доказательности 1b).

Тактика ведения пациенток старше 35 лет при сопутствующих факторах бесплодия

У пациенток старше 35 лет терапией выбора становятся ВРТ, этого мнения придерживаются все иностранные руководства (уровень доказательности III). Национальное руководство рекомендует направлять на ЭКО сразу же, независимо от формы и тяжести эндометриозного процесса, всех пациенток старше 38 лет. Показанием к ЭКО при эндометриозе является также трубно-перитонеальное бесплодие, мужской фактор бесплодия и (или) неэффективность прочих видов лечения (уровень доказательности 2b). Согласно Национальному руководству, при бесплодии, связанном только с аденомиозом, больным изначально рекомендуют ЭКО, поскольку при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется бесперспективным.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Основным методом диагностики иммунологического бесплодия является проведение теста смешанной антиглобулиновой реакции. Он заключается в определении антиспермальных антител в эякуляте. В норме тест смешанной антиглобулиновой реакции составляет <50%. При повышенных показателях теста смешанной антиглобулиновой реакции переходят к лечению с использованием программ ВРТ. В настоящее время считается, что посткоитальный тест и определение антиспермальных антител у женщин не имеют большой клинической значимости и не должны использоваться в клинической практике. Надежных методов диагностики цервикального фактора бесплодия нет.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ВРТ - это методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма [в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства].

Методы ВРТ включают:

- внутриматочную инсеминацию (ВМИ);
- ЭКО;
- интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ);
- ЭКО в естественном цикле;
- криоконсервацию гамет и эмбрионов;
- донорство гамет и эмбрионов;
- суррогатное материнство;
- созревание ооцитов (IVM).

Для определения показаний к применению ВРТ и установления причин бесплодия осуществляется:

- а) оценка эндокринного и овulatoryного статуса (определение уровня пролактина, гонадотропинов и стероидных гормонов в крови, ультразвуковое трансвагинальное исследование матки и придатков);
- б) оценка проходимости маточных труб и состояния органов малого таза (путем лапароскопии), в случае отказа женщины от лапароскопии могут выполняться альтернативные методы обследования - гистеросальпингография, контрастная эхогистеросальпингоскопия;
- в) оценка состояния эндометрия [ультразвуковое трансвагинальное исследование матки (эндометрия), гистероскопия, биопсия тканей матки (эндометрия)];
- г) исследование эякулята мужа (партнера), в случае выявления агглютинации сперматозоидов проводится смешанная антиглобулиновая реакция сперматозоидов;
- д) обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций.

Показания к лечению методами ВРТ:

- а) бесплодие, не поддающееся лечению, в том числе с использованием методов эндоскопической и гормональной коррекции нарушений репродуктивной функции мужчины и женщины в течение 9-12 мес с момента установления диагноза (женщины старше 35 лет по решению консилиума врачей направляются на лечение с использованием ВРТ до истечения указанного срока);
- б) заболевания, при которых наступление беременности невозможно без использования ЭКО.

Противопоказания к ВРТ:

- соматические и психические заболевания, служащие противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
- врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- опухоли яичников;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе.

В соответствии с приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (зарегистрирован 12.02.2013) при подготовке к программе ВРТ проводится комплексное обследование супружеской пары.

Обследования, обязательные для женщины и мужчины:

- определение антител к бледной трепонеме в крови;
- определение антител класса М, G к ВИЧ 1, 2, к антигену вирусного гепатита В и С, определение антигенов вируса простого герпеса в крови;
- микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атро-фозоиты трихомонад;
- микробиологическое исследование на хламидии, микоплазму и уреаплазму;

- молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, на цито-мегаловирус.

Обследования, обязательные для женщины:

- общий (клинический) анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- определение антител класса М, G к вирусу краснухи в крови;
- микроскопическое исследование влагалищных мазков;
- цитологическое исследование шейки матки;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- флюорография легких (для женщин, не проходивших это исследование более 12 мес);
- регистрация электрокардиограммы;
- прием (осмотр, консультация) врача-терапевта;
- маммография для женщин старше 35 лет. Женщинам до 35 лет выполняется УЗИ молочных желез, при выявлении по результатам УЗИ признаков патологии молочной железы проводится маммография.

Обследования женщины по показаниям:

- женщинам, имеющим в анамнезе (в том числе у близких родственников) случаи врожденных пороков развития и хромосомных болезней, женщинам, страдающим первичной аменореей, назначается осмотр (консультация) врача-генетика и исследование хромосомного аппарата (кариотипирование);
- при выявлении эндокринных нарушений назначается осмотр (консультация) врача-эндокринолога, проводится ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез, почек и надпочечников.

Обследования, обязательные для мужчины:

- спермограмма.

Процедура ЭКО состоит из следующих этапов:

- контролируемая индукция суперовуляции с мониторингом фолликулогенеза и роста эндометрия (проведение ЭКО возможно и в естественном менструальном цикле, без индукции суперовуляции);

- пункция фолликулов яичников с целью получения преовуляторных ооцитов;
- инсеминация ооцитов и культивирование развившихся в результате оплодотворения *in vitro* эмбрионов;
- перенос эмбрионов в полость матки;
- поддержка лютеиновой фазы индуцированного цикла;
- диагностика беременности ранних сроков.

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНДУКЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ

Индукция суперовуляции на фоне агонистов гонадо-тропин-рилизинг-гормонов

Цель контролируемой индукции суперовуляции - получение множественного роста фолликулов.

Индукцию суперовуляции также проводят экзогенными гонадотропинами - препаратами чМГ или рФСГ в более высоких дозах. Однако при стимуляции только гонадотропинами высок риск асинхронного роста фолликулов и получения ооцитов различной степени зрелости, а также спонтанного пика эндогенного

ЛГ, преждевременной овуляции лидирующего фолликула и лютеинизации оставшихся. Для предотвращения этих нежелательных процессов используют аналоги ГнРГ: агонисты и антагонисты ГнРГ. Разработаны различные схемы (протоколы) стимуляции суперовуляции с использованием этих препаратов (рис. 18).

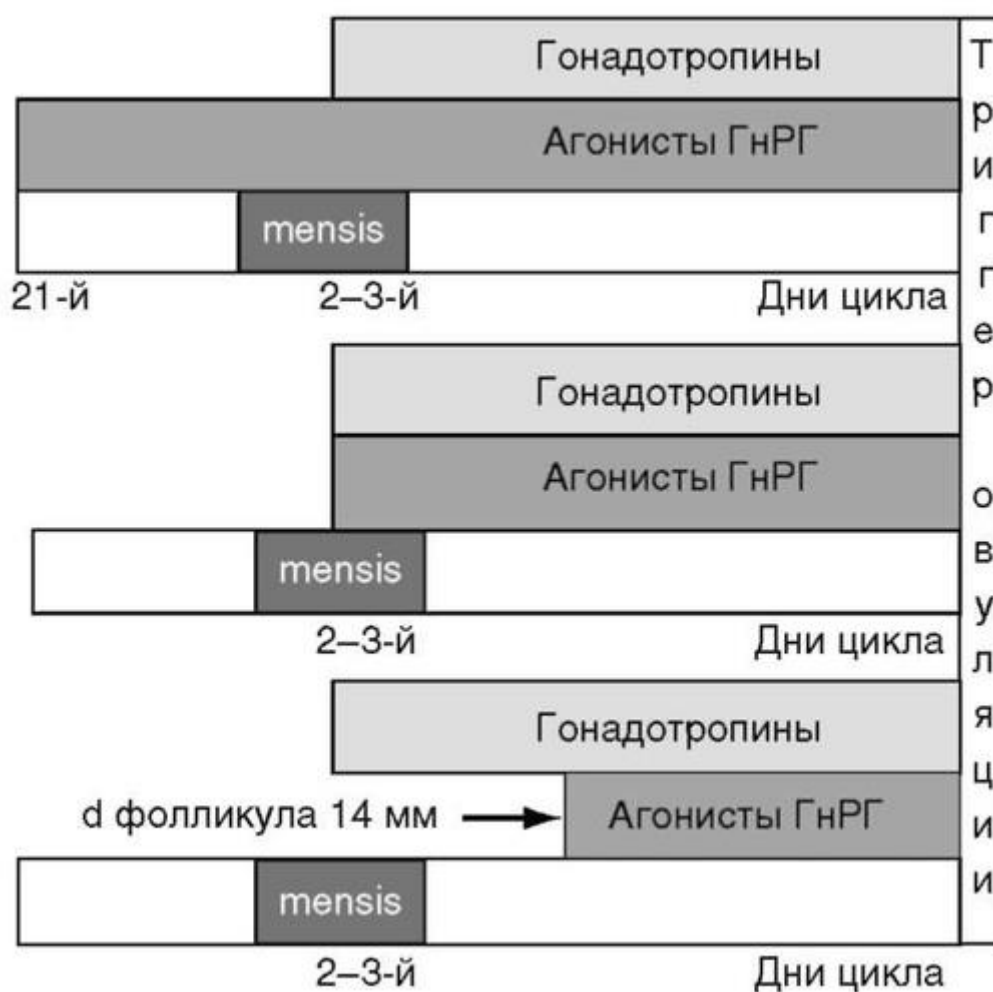


Рис. 18. Протоколы индукции суперовуляции

Агонисты ГнРГ в десятки раз активнее своего натурального аналога, поэтому при введении их депонированных форм вначале происходит резкая активация функции гипофиза, но вслед за ней быстро наступает десенситизация, связанная с потерей рецепторных мест, и временное истощение гонадотропинпродуцирующей функции аденогипофиза. Такое действие агонистов ГнРГ устраняет «паразитарные» пики в последующем цикле стимуляции. Для заболеваний

пролиферативного характера (миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз) имеет значение и местное действие агонистов ГнРГ, уменьшающее пролиферативный и воспалительный потенциал тканей, препятствующий формированию нормальной реакции эндометрия на плодное яйцо.

Агонисты ГнРГ начинают вводить в середине лютеиновой фазы, через неделю после овуляции (обычно это 21-й день цикла, предшествующего стимуляции) (см. рис. 7 а). Препараты вводят в форме депо или ежедневных инъекций. Основные недостатки депо-форм - невозможность быстрого прекращения действия препарата после завершения стимуляции и

отрицательное влияние на последующее формирование желтого тела, поэтому обычно применяют ежедневные инъекции (дейли). Наиболее часто используют ежедневные инъекции трипторелина (Декапептила*, Диферелина*) в полной или половинной дозе (по 0,05-0,1 мг/сут подкожно). *Показатели достаточности подавления функции яичников и сигнал к началу назначения гонадотропинов в длинном протоколе:*

- инволюция желтого тела (диаметр не более 1,5 см);
- истончение эндометрия (менее 4 мм);
- уровень эстрадиола не выше 30 пг/мл.

Как правило, такие параметры достигаются к 2-3-му дню менструального цикла, если этого не происходит, введение агонистов продолжают еще несколько дней. Для десинситизации гипофиза и последующего введения гонадотропинов достаточно 10 дней введения агонистов ГнРГ.

- Выбор стартовой дозы гонадотропинов зависит от возраста пациентки и фолликулярного резерва яичников. У пациенток с бедным фолликулярным резервом начальная доза может составлять до 400-500 МЕ/сут (хотя в последние годы считается, что повышение дозы более 300 МЕ лишь увеличивает затраты на лечение, но не повышает

его эффективность), а при СПКЯ, при котором высок риск развития СГЯ, наоборот, используют низкую дозу (112,5-150 МЕ/сут). Выбранная доза остается неизменной до 6-7-го дня стимуляции (при СПКЯ - до 5-го дня), затем проводят УЗИ, оценивают размер, количество растущих фолликулов и толщину эндометрия, а также измеряют уровень эстрадиола. В зависимости от результатов дозу корректируют.

Критерии адекватности стимуляции:

- ежедневное увеличение размеров лидирующих фолликулов на 2 мм;
- увеличение концентрации эстрадиола в 1,5-2 раза в сутки;
- увеличение толщины эндометрия на 1-2 мм в сутки.

Коррекция дозы гонадотропинов проводится на 5- 6-й день стимуляции:

- диаметр фолликулов 10-12 мм - следует продолжать дозу;
- диаметр фолликулов > 14 мм - следует уменьшить дозу;
- диаметр фолликулов < 10 мм - следует увеличить дозу.

Средняя продолжительность стимуляции обычно составляет 10-12 дней. При отсутствии ответа на введение гонадотропинов стимуляцию прекращают и в следующем цикле выбирают новый режим стимуляции суперовуляции.

Стимуляция на фоне агонистов ГнРГ позволяет получить большое число синхронно растущих фолликулов, предотвратить спонтанный пик ЛГ и преждевременную овуляцию, обеспечивает хороший контроль над ростом фолликулов. Однако при этом высок риск СГЯ, поэтому у пациенток группы риска (с мульти-фолликулярными или поликистозными яичниками) этот протокол использовать не рекомендуется. Длинный протокол в последние годы используется, в основном, у пациенток с эндометриозом и/или миомой матки (при условии нормального овариального резерва) или при неэффективности протокола с антагонистами ГнРГ. При бедном ответе этот протокол в стандартном виде также используется реже из-за риска избыточной десенсилизации гипофиза. В таких случаях в качестве альтернативы применяют его модификации (французский протокол, полудлинный протокол).

Также был разработан короткий протокол стимуляции на фоне агонистов ГнРГ (см. рис. 7 б). Его используют при МФЯ или СПКЯ, когда высок риск развития СГЯ, и, наоборот, при скудном овариальном резерве. Агонисты начинают вводить с 1-го дня цикла и продолжают до дня введения препарата ХГ включительно. На 2-3-й день цикла (при бедном фолликулярном резерве с 1-го дня цикла) начинают стимуляцию гонадотропинами. При МФЯ или СПКЯ используют низкую дозу гонадотропинов, при скудном фолликулярном резерве - высокую. В последние годы короткий протокол с агонистами ГнРГ используется редко.

ИНДУКЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ НА ФОНЕ АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ

Антагонисты ГнРГ (цетрореликс и ганиреликс) также используют для предотвращения спонтанного пика ЛГ и предупреждения преждевременной овуляции. Как и агонисты ГнРГ, антагонисты вызывают временное подавление синтеза гонадотропинов гипофизом. Однако подавление функции гипофиза происходит сразу, без предварительной активации, так как антагонисты конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ и блокируют их. Именно поэтому антагонисты ГнРГ применяют в циклах индукции суперовуляции непродолжительное время, только в середине стимуляции - в те дни, когда существует риск преждевременного пика ЛГ.

Существует два варианта стимуляции на фоне антагонистов ГнРГ: фиксированный и гибкий. В обоих случаях гонадотропины начинают вводить на 2-3-й день цикла. Затем, при фиксированном варианте, антагонисты начинают вводить с 6-го дня стимуляции гонадотропинами (по 0,25 мг подкожно ежедневно) и продолжают вплоть до инъекции разрешающей дозы человеческого ХГ. При гибком варианте препарат назначают по достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм (см. рис. 7 в).

При использовании антагонистов ГнРГ практически отсутствует риск формирования фолликулярных кист, однако при стимуляции суперовуляции на фоне антагонистов ГнРГ, как правило, получают меньшее число фолликулов. Риск асинхронного роста фолликулов, спонтанного пика ЛГ и преждевременной овуляции несколько выше, чем при стимуляции на фоне агонистов ГнРГ.

Однако при своевременном начале введения антагонистов ГнРГ (при диаметре лидирующего фолликула 14 мм) и регулярном последующем введении (каждые 24 ч) риск преждевременной овуляции практически отсутствует, при этом продолжительность стимуляции и доза гонадотропинов меньше, чем в протоколе с агонистами ГнРГ из-за отсутствия глубокой десенситизации, что особенно важно для пациенток со скудным овариальным резервом. Также протокол с антагонистами ГнРГ позволяет избежать тяжелого СГЯ у пациенток группы риска, так как в таких случаях можно произвести замену триггера (см. «Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников»). Благодаря тому что протокол с антагонистами ГнРГ более «дружелюбный» по отношению к пациенткам (меньшее количество инъекций, меньшая доза гонадотропинов и продолжительность стимуляции, сопоставимая эффективность по сравнению с длинным протоколом, меньший риск СГЯ), в последние годы он используется чаще, чем протокол с агонистами ГнРГ. При асинхронном росте фолликулов в предыдущем цикле при проведении последующей стимуляции можно использовать дополнительные подходы, такие как назначение эстрогенов или антагонистов в лютеиновую фазу цикла (сэндвич-протокол) или престарт антагонистами ГнРГ со 2-го дня менструального цикла на 3-7 дней с последующим началом индукции суперовуляции. Такая тактика позволяет синхронизировать когорту фолликулов и сохранить все преимущества протокола с антагонистами ГнРГ. Престарт антагонистами также используется для программирования начала стимуляции.

Единого универсального протокола стимуляции суперовуляции не существует. В каждом случае требуется индивидуальный подход с учетом причины бесплодия, возраста пациентки, фолликулярного резерва и ответа яичников и эндометрия на стимуляцию.

МОНИТОРИНГ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ

Стимуляцию проводят под тщательным ультразвуковым контролем количества и размеров растущих фолликулов и толщины эндометрия. Первое УЗИ выполняют в 1-й день цикла, при этом оценивают кисты (если имеются), величину желтого тела, толщину эндометрия, фолликулярный резерв. Следующее УЗИ выполняют на 7-8-й день стимуляции. Более раннее ежедневное УЗИ малоинформативно, так как в течение этого времени длится так называемая латентная фаза фолликулогенеза, когда фолликулы имеют

малые размеры и растут медленно. При высоком риске избыточного ответа яичников на стимуляцию, а также при индукции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ УЗИ проводят на 5-й день стимуляции. В последующем ультразвуковой контроль проводят через 2-4 дня, а ближе к дню введения ХГ - через 1-2 дня. При этом измеряют

количество и средний диаметр фолликулов (по сумме двух измерений) в каждом яичнике, определяют толщину эндометрия (рис. 19).

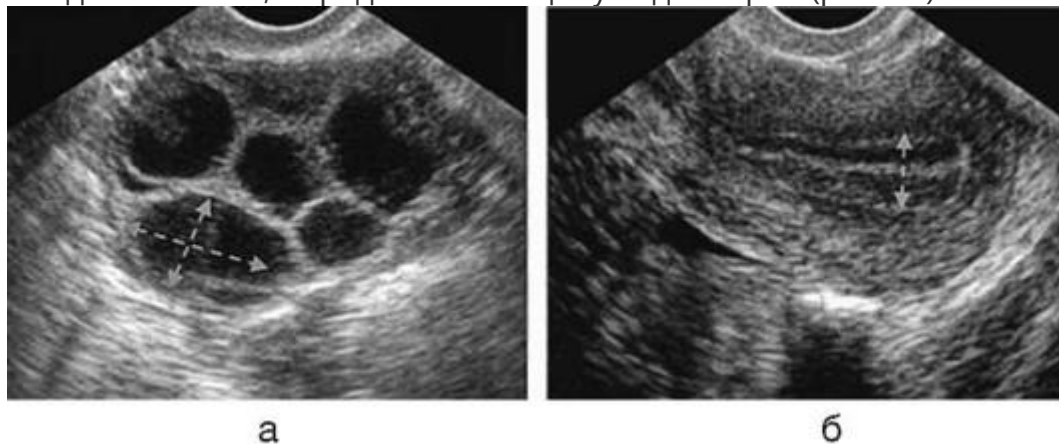


Рис. 19. Ультразвуковой мониторинг: измерение диаметра фолликулов (а) и толщины эндометрия (б)

При отставании эндометрия (толщина менее 6 мм на 8-й день стимуляции) в протокол стимуляции добавляют препараты эстрадиола. В последний день стимуляции эндометрий увеличивается в среднем до 9-12 мм.

Гормональный мониторинг (определение в динамике концентрации эстрадиола и прогестерона) дополняет данные УЗИ в оценке функциональной зрелости фолликулов. В настоящее время установлено, что при функционально зрелых фолликулах уровень эстрадиола в сыворотке крови составляет не менее 280 пг/мл в расчете на каждый фолликул диаметром более 15 мм. Определение уровня сывороточного прогестерона полезно для решения вопроса о моменте назначения триггера овуляции - человеческого ХГ. Однако гормональный мониторинг используют не во всех клиниках.

ВВЕДЕНИЕ ТРИГГЕРА ОВУЛЯЦИИ

Для завершения процессов созревания фолликулов, как правило, вводят разрешающую дозу ХГ -

10 000 ЕД мочевого ХГ или 250 мкг (6500 МЕ)

рекомбинантного ХГ. При этом чрезвычайно важно, с одной стороны, успеть ввести ХГ до преждевременной овуляции, а с другой - получить зрелые ооциты, способные к оплодотворению. В большинстве центров препараты ХГ вводят при среднем диаметре двух и более лидирующих фолликулов не менее 18 мм и при толщине эндометрия не менее 8 мм. Можно ориентироваться также на

уровень прогестерона - препарат ХГ вводят при трехкратном увеличении его уровня в сыворотке крови.

В протоколе стимуляции суперовуляции на фоне антагонистов ГнРГ при высоком риске СГЯ (рост более 15 фолликулов диаметром 14 мм, а также при значении эстрадиола в преовуляторный период ≥ 2500 пмоль/л) в качестве триггера овуляции используют агонисты ГнРГ (наиболее часто трипто-релин в дозе 0,2 мг).

ПУНКЦИЯ ФОЛЛИКУЛОВ

Трансвагинальную пункцию яичников и аспирацию фолликулярной жидкости, содержащей ооциты, производят через 35-36 ч от момента введения ХГ. Процедуру выполняют амбулаторно, в условиях малой операционной, обычно с внутривенным обезболиванием под ультразвуковым контролем с помощью специальных пункционных игл, которые вводят через задний или боковые своды влагалища (рис. 20). Направление пункционной иглы определяют с помощью пунктира на экране монитора. Пунктируют все фолликулы, диаметр которых превышает 14 мм. Пункцию единственного фолликула (например, при ЭКО в естественном цикле) можно проводить без обезболивания. Полученный аспират сразу же передают эмбриологу, который изучает его под стереомикроскопом с 10-50-кратным увеличением.

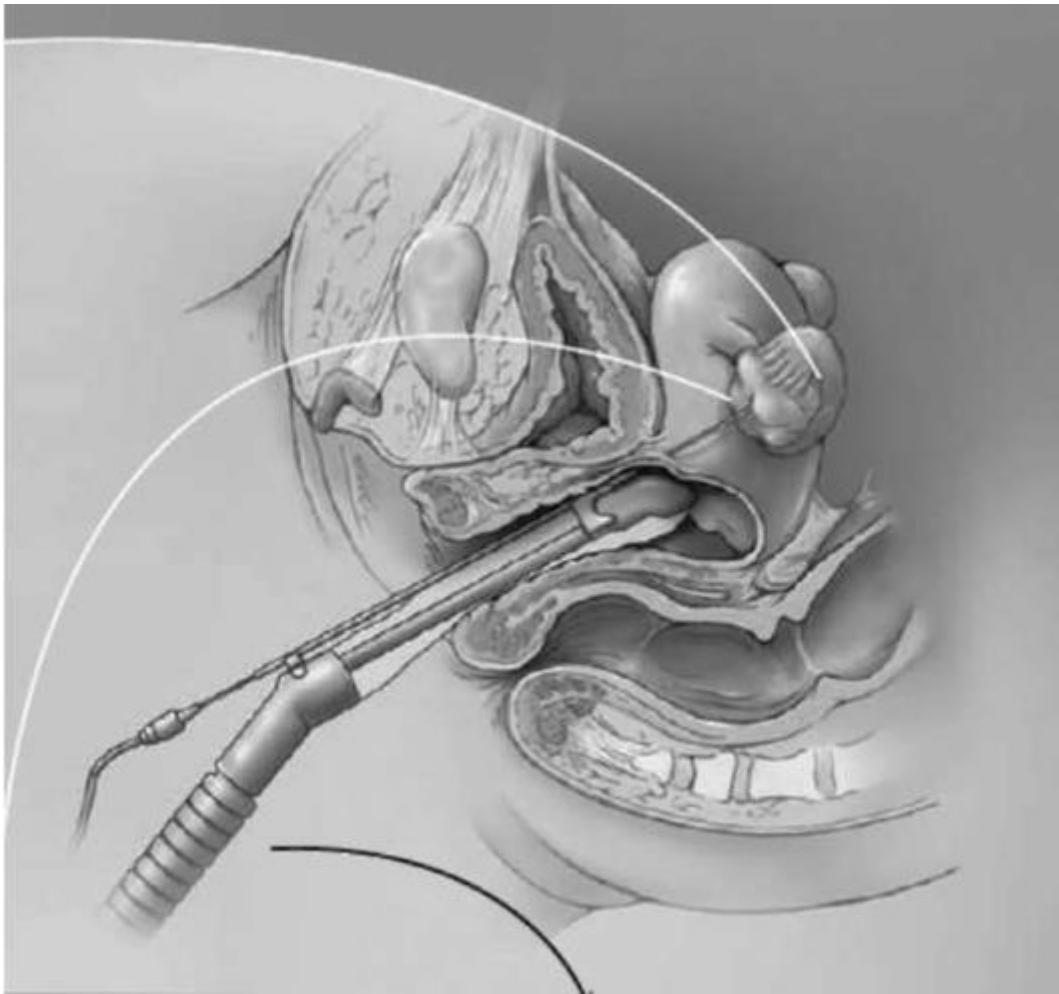


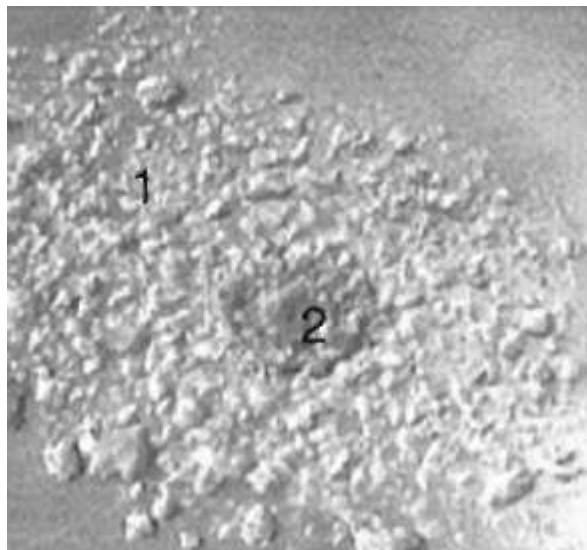
Рис. 20. Пункция фолликулов (Bradley J. Van Voorhis In vitro fertilization. N. Engl. J. Med. 2007; 356:379-86)

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (ИНСЕМИНАЦИЯ)

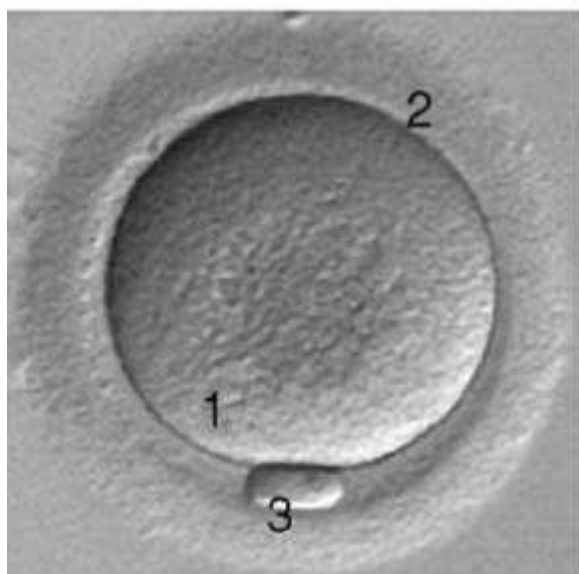
Сразу же после успешно выполненной пункции партнеру предлагают сдать эякулят. Проводят анализ концентрации сперматозоидов, оценивают их подвижность и морфологические характеристики. Для инсеминации *in vitro* сперма требует определенной обработки, или капацитации. Процедура представляет собой отмывание сперматозоидов в специальной среде от семенной плазмы, содержащей вещества, подавляющие активность спермиев. Иногда используют замороженную сперму (в том случае, если нет возможности получить свежую). Ее размораживают в день пункции, удаляют криопротектор и также подвергают специальной обработке. В лаборатории из фолликулярной жидкости удаляют кровь и клетки гранулезы и изучают качество и степень зрелости полученных ооцитов.

Ооциты могут различаться по степени зрелости. До 20-30% полученных ооцитов могут оказаться незрелыми. Наиболее благоприятной для оплодотворения степенью зрелости ооцита является метафаза II, когда произошло первое мейотическое деление и образовалось первое полярное

тельце (рис. 21). На этой стадии можно выполнить как стандартное ЭКО, так и ИКСИ. При стандартном ЭКО к одной яйцеклетке добавляют 50 000-100 000 подвижных сперматозоидов, и они самостоятельно оплодотворяют яйцеклетку.



Ооцит после
пункции:
1 — кумулюс;
2 — яйцеклетка



Зрелый ооцит:
1 — цитоплазма;
2 — оболочка;
3 — первое
полярное
тельце

Рис. 21. Ооцит в метафазе II

Для выполнения ИКСИ достаточно одного живого сперматозоида. Через 16-18 ч эмбриолог оценивает оплодотворение по наличию в ооците двух пронуклеусов (рис. 22). Если виден один или три пронуклеуса и более - произошло аномальное оплодотворение.



Рис. 22. Нормальное оплодотворение

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ

Количество переносимых эмбрионов обычно составляет не более двух, при большем их числе частота наступления беременности существенно не повышается, но увеличивается риск многоплодной беременности. В настоящее время во всем мире, в том числе в РФ, реализуется практика elective переноса одного эмбриона для снижения риска многоплодной беременности. При высокой эффективности программ криоконсервации частота селективного переноса одного эмбриона может достигать 60-70%.

В настоящее время наиболее часто перенос осуществляют на 5-й день, когда эмбрион находится на стадии бластоцисты. Это позволяет отобрать наилучшие по качеству эмбрионы. Иногда выполняют «двойной» перенос (на 3-е и 5-е сутки).

Перенос эмбрионов осуществляют через церви-кальный канал с помощью специальных катетеров (рис. 23).

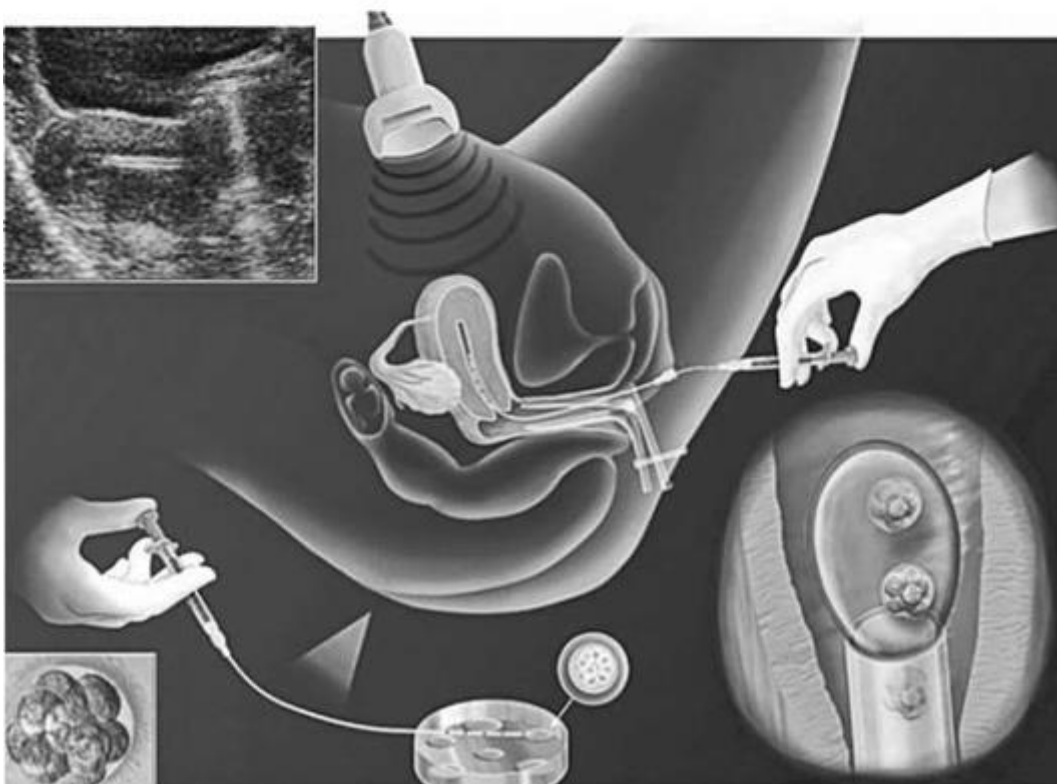
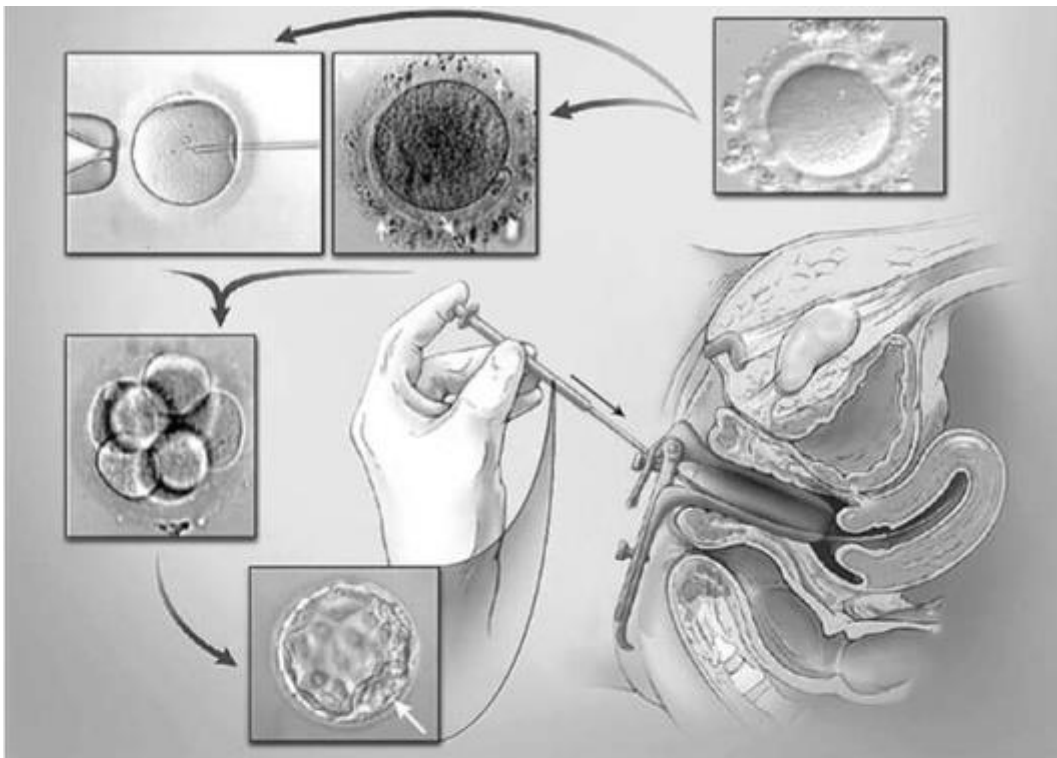


Рис. 23. Перенос эмбрионов (Bradley J. van Voorhis. In vitro fertilization. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 379-86)

Раньше после переноса пациентке рекомендовалось какое-то время (20 мин - 1 ч) находиться

в горизонтальном положении на спине, однако в настоящее время доказано, что покой и образ жизни не оказывают никакого влияния на частоту

имплантации, поэтому, согласно современным рекомендациям, пациентка может вставать сразу же после переноса.

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ИНДУЦИРОВАННОГО ЦИКЛА

Чаще всего поддержку лютеиновой фазы цикла осуществляют следующими препаратами прогестерона:

- 8% вагинальный гель прогестерона (Крайнон*) интравагинально;
- микронизированный прогестерон (Праджисан*, Утрожестан*) внутрь или интравагинально;
- дидрогестерон (Дюфастон*) внутрь (не зарегистрирован в РФ для использования в программах ВРТ);
- 2,5% масляный раствор прогестерона внутримышечно.

Достоверных преимуществ по эффективности того или иного препарата не получено. Выбор прогестерона определяется в первую очередь удобством и кратностью введения, что влияет на комплаентность пациентки.

Прогестерон для внутримышечных инъекций применяют реже из-за возможных побочных реакций в месте введения (болезненность, инфильтраты, абсцессы). Для снижения риска этих нежелательных эффектов ампулу с препаратом перед введением нагревают до температуры тела. В зарубежных рекомендациях предпочтение отдают вагинальным формам прогестерона, в России для поддержки лютеиновой фазы индуцированного цикла также применяют дидро-гестерон, однако следует принимать во внимание, что такого показания, как поддержка лютеиновой фазы индуцированного цикла и посттрансферная поддержка в программах ВРТ, для дидрогестерона не зарегистрировано, поэтому при его использовании лучше заручиться информированным согласием пациентки.

Поддержка индуцированного цикла после индукции овуляции:

- микронизированный прогестерон (Утрожестан*) в дозе 200-400 мг/сут внутрь или интравагинально;
- 8% вагинальный гель прогестерона (Крайнон*) в дозе 90 мг интравагинально один раз в день;
- дидрогестерон (Дюфастон*) в дозе 20-40 мг/сут.

Согласно проведенным метаанализам, добавление эстрогенов в качестве лютеиновой поддержки не повышает эффективность программ ВРТ, но может снижать частоту кровянистых выделений в пост-трансферном периоде (особенно в тех ситуациях, когда беременность не наступила). Появляются данные о возможности использования агонистов ГнРГ как в

виде добавления к препаратам прогестерона, так и в виде монотерапии в качестве лютеиновой поддержки в программах ВРТ, однако исследований по этому вопросу пока не очень много.

Препараты ХГ в качестве стандартной поддержки в циклах в настоящее время использовать не рекомендуется, так как при сопоставимой эффективности такая тактика повышает риск развития СГЯ, и активность вагинальных форм гестагенов для соответствующей трансформации эндометрия гораздо выше, чем ХГ. Исключением являются циклы, где в качестве триггера используются аГнРГ, когда для «спасения» лютеиновой фазы можно использовать либо высокие дозы эстрогенов и прогестерона (американский подход), либо монотерапию низкими дозами ХГ (европейский подход). Если высокое качество работы эмбриологической лаборатории позволяет получать высокие показатели наступления беременности в криоциклах, в циклах с триггированием агонистами ГнРГ, рекомендуется использовать сегментирование циклов (криоконсервация всех полученных эмбрионов и их перенос в криоциклах). Частота наступления беременности в криоциклах не уступает частоте наступления беременности в циклах с переносом

свежих эмбрионов, а, по данным некоторых клиник, даже превышает.

Если в результате лечения наступила беременность, поддержку можно отменять сразу после подтверждения факта беременности, так как не доказано, что пролонгирование поддержки повышает эффективность программ ВРТ, однако на практике лютеиновую поддержку обычно продолжают до 8-12-й недели, а в РФ - до 16-18-й недели беременности. Далее тактика зависит от течения беременности. Согласно рекомендациям по преждевременным родам при угрозе невынашивания, при привычном невынашивании натуральный прогестерон можно использовать до конца II триместра беременности. Метаанализ показал, что интравагинальное использование прогестерона во II триместре при укорочении шейки матки до 25 мм и менее при преждевременных родах в анамнезе позволило в 1,8 раза снизить риск преждевременных родов на сроке до 33 нед. Однако при использовании прогестерона в III триместре необходимо получить информированное согласие женщины, так как в показаниях к применению не указаны угрожающие преждевременные роды и возможность использования гестагенов в III триместре беременности. Эффективность такой тактики при многоплодной беременности не доказана.

ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ

На 14-16-й день после овуляции или через 12-14 дней после переноса эмбрионов (через 2 нед после последней инъекции ХГ) исследуют концентрацию β -ХГ в крови для диагностики беременности.

При положительной реакции констатируют беременность и продолжают наблюдение и прием проге-стинов. Через неделю проводят УЗИ для подтверждения факта маточной беременности (рис. 24).

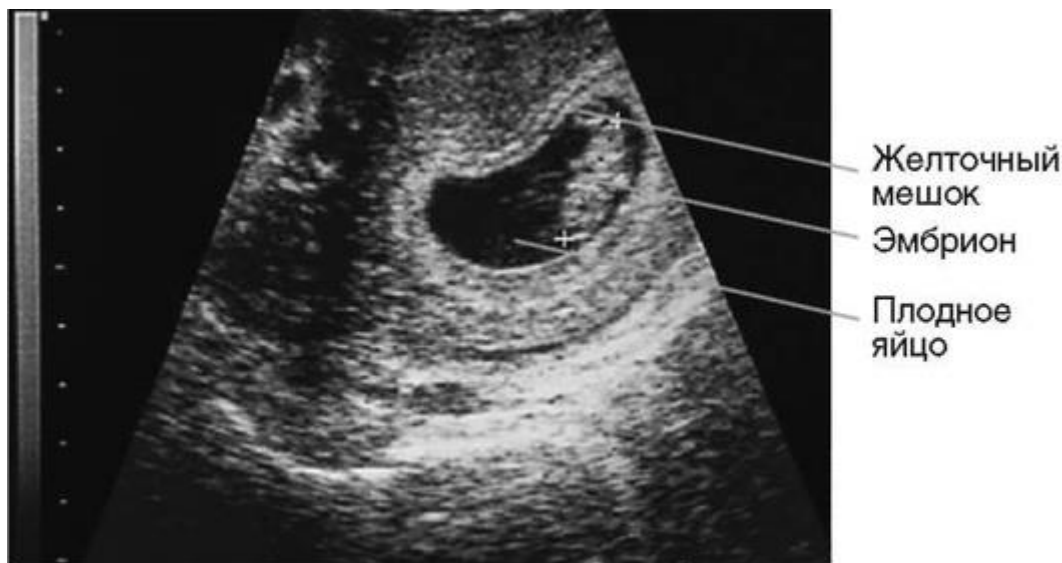


Рис. 24. Ультразвуковые признаки маточной беременности (плодное яйцо в полости матки с желточным мешком и эмбрионом)

Признаком нормально прогрессирующей маточной беременности является удвоение ХГ человека каждые 2 сут. Обычно плодное яйцо визуализируется при УЗИ и уровне ХГ человека более 100 МЕ/мл.

Если беременность не наступила, то лютеиновую поддержку отменяют. Криоперенос или повторная стимуляция (при отсутствии криоконсервированных эмбрионов) могут выполняться уже через цикл при отсутствии функциональных образований диаметром более 15 мм.

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Лечение с применением методов ЭКО (перенос эмбриона) остается терапией третьей линии. Считается, что перед проведением программы ЭКО при СПКЯ необходим предварительный этап подготовки, направленный на снижение массы тела, нормализацию толерантности к глюкозе, снижение концентрации тестостерона в плазме крови. Возможно назначение КОК для подавления ЛГ перед началом индукции

суперовуляции, особенно при исходно высоких показателях ЛГ (более 20-25 МЕ/мл). Исследование, проведенное группой авторов в 2015 г. с участием 1065 пациенток, показало, что СПКЯ сопровождается более низкой частотой имплантации, частотой наступления беременности и более высоким риском невынашивания беременности. Использование контрацептивов в

циклическом или непрерывном режиме перед началом индукции суперовуляции повышает частоту имплантации и частоты наступления беременности, что авторы связывают со снижением числа антральных фолликулов и коррекцией гиперандро-гении перед началом стимуляции. В более раннем исследовании по оценке влияния КОК на исходы ЭКО при СПКЯ было показано, что использование КОК снижает риск образования функциональных кист перед началом стимуляции ($p < 0,05$), способствует синхронизации когорты фолликулов, повышает процент зрелых ооцитов, $p < 0,05$, но не влияет на частоту клинической беременности и не снижает риск СГЯ.

Учитывая тот факт, что использование КОК перед индукцией суперовуляции в программе ЭКО может сопровождаться увеличением продолжительности стимуляции и большей суммарной дозой гонадотропинов, рекомендуется начинать стимуляцию через 5-6 дней после последней таблетки контрацептива.

Анализ 238 генов рецептивности эндометрия, полученного через 7 дней после введения триггера овуляции (человеческого ХГ), показал отсутствие негативного влияния КОК при приеме в течение 12-16 дней и начале стимуляции через 5 дней.

Доказано, что добавление метформина в программу ЭКО может снизить риск развития СГЯ и даже повысить частоту наступления беременности, однако, согласно данным последнего Кокрановского обзора 2014 г., его использование не повышает частоту родов живым плодом.

Основным методом снижения риска развития тяжелых форм СГЯ в стандартных программах ЭКО является использование низких доз гонадотропинов в протоколе с антагонистами ГнРГ с назначением в качестве триггера овуляции агониста ГнРГ и крио-консервацией всех эмбрионов, то есть отменой переноса эмбрионов в свежем цикле. Дополнительное использование каберголина со дня введения триггера и назначение антагонистов ГнРГ после пункции фолликулов также снижает риск СГЯ.

Использование такой технологии, как IVM (*in vitro maturation*), позволяет полностью избежать СГЯ, однако этот метод остается инновационным и используется пока не во всех клиниках. Опубликованы работы о том, что предварительная подготовка пациенток с СПКЯ к IVM с помощью КОК и метформина позволяет снизить частоту невынашивания и повысить частоту родов живым плодом до 37,7%.

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

Миома матки часто встречается при подготовке пациенток с бесплодием к программам ВРТ. Во многом это связано с возрастным фактором, так как в позднем репродуктивном периоде ВРТ являются зачастую единственным способом достижения беременности, при этом распространенность сопутствующей гинекологической патологии в этот период достаточно высока. В 35 лет частота миомы матки достигает 40%, а в 50 лет составляет почти 70%.

При планировании программы ВРТ у пациентки с миомой матки всегда следует использовать индивидуальный подход, учитывающий:

- возраст женщины;
- расположение, размер и количество узлов;
- наличие сопутствующих симптомов;
- наличие и характер других сопутствующих причин бесплодия;
- наличие неудачных попыток ЭКО в анамнезе. Согласно приказу № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», выявленные субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, удаляют. При обнаружении во время гистероскопии субмукозных мио-матозных узлов (диаметром до 4 см) выполняется гистерорезектоскопия.

Использование эмболизации маточных артерий перед проведением программ ВРТ в настоящее время не рекомендуется из-за данных о снижении овариального резерва как вследствие радиационной нагрузки, так и в результате эмболизации ветвей яичниковых артерий и уменьшения кровоснабжения яичников. Снижение овариального резерва приводит к формированию бедного ответа в программах ВРТ и снижению частоты наступления беременности. Повышается также риск атрофии эндометрия, что может привести к нарушению имплантации и плацентации.

Протокол индукции суперовуляции при миоме матки прежде всего зависит от овариального резерва и ожидаемого ответа на стимуляцию.

Использование длинного протокола с агонистами ГнРГ может иметь свои преимущества с точки зрения уменьшения размеров узлов и снижения риска их дальнейшего роста. Было показано, что частота наступления маточной беременности после консервативной миомэктомии при использовании длинных протоколов стимуляции суперовуляции с агонистами ГнРГ составляет около 37%, при коротких протоколах - 35%, а при использовании антагонистов ГнРГ - 25%. Эти показатели эффективности ЭКО приближаются к таковым у пациенток без применения оперативных

вмешательств с миомой размером до 3 см, которая не деформирует полость матки. По данным некоторых авторов, предварительное длительное назначение агонистов ГнРГ (так называемый супердлинный протокол) перед программой ЭКО у пациенток с миомой также может иметь положительное влияние, однако убедительных данных не получено, и в настоящее время считается, что какой-либо специфической предварительной медикаментозной терапии перед программой ЭКО при миоме матки не требуется, так как она не повышает эффективность лечения, а только приводит к удорожанию и отсрочке лечения. При скудном овариальном резерве чаще используют протокол с антагонистами ГнРГ.

После проведения миомэктомии (лапароскопическим или лапаротомным способом) начинать программу ЭКО рекомендуется не ранее чем через 6 мес после операции для снижения риска разрыва матки во время беременности. При этом максимальную продолжительность выжидательного периода после консервативной миомэктомии рекомендуется ограничить одним годом, поскольку по окончании этого периода увеличивается частота рецидива миомы. Рецидив миомы матки является неблагоприятным фактором для реализации терапевтического потенциала процедуры ЭКО. При этом даже применение длинных протоколов стимуляции суперовуляции с агонистами ГнРГ приводит к низкой частоте наступления маточной беременности. К тому же у пациенток старшего репродуктивного возраста длительная отсрочка начала программы ЭКО может иметь неблагоприятные последствия с точки зрения снижения ее эффективности. Оперативное лечение бессимптомной миомы матки, не деформирующей полость, нецелесообразно, особенно в позднем репродуктивном возрасте.

В тех случаях, когда миомэктомия является обязательной, следует рассмотреть возможность проведения контролируемой индукции суперовуляции еще до операции с последующей криоконсервацией всех ооцитов или эмбрионов и их переносом после выжидательного послеоперационного периода. Этот этап позволяет сохранить репродуктивную функцию у пациенток старшего возраста, несмотря на вынужденную отсрочку в проведении программы ВРТ после миомэктомии. После консервативной миомэктомии со вскрытием полости матки, а также при удалении крупных или множественных миоматозных узлов перед переносом эмбрионов целесообразно выполнение контрольной гистероскопии, так как в 30% наблюдений у таких пациенток отмечается формирование синехий в полости матки.

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Программы ВРТ при эндометриозе имеют свои особенности. Увеличение яичников во время индукции овуляции, как правило, сопровождается более выраженным болевым синдромом. Раздражение брюшины после пункции фолликулов требует более пристального внимания и более частого проведения дифференциальной диагностики с внутрибрюшным кровотечением. Эффективность программ ВРТ у таких пациенток ниже, чем при других заболеваниях. Систематический обзор показал, что частота наступления беременности после ЭКО у женщин с эндометриозом ниже, чем у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Обзор включал в себя 22 исследования, состоявших из 2377 циклов у женщин, страдающих эндометриозом, и 4383 циклов

у женщин без эндометриоза. После корректировки данных оказалось, что пациентки с эндометриозом, прошедшие лечение методом ЭКО, имеют на 35% меньше шансов забеременеть (отношение шансов 0,63; доверительный интервал 0,51-0,77). Прочие параметры, такие как пиковая концентрация эстрадиола, среднее число полученных ооцитов, частота оплодотворения, частота имплантации, также были значимо ниже у женщин с эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием. Исходя из данных, можно предположить, что наличие эндо-метриоза оказывает влияние на многочисленные факторы, определяющие положительный исход применения метода ЭКО.

Существует возможность повышения эффективности программ ВРТ при эндометриозе с помощью предварительной супрессивной терапии. Обзор результатов трех рандомизированных контролируемых исследований с участием 165 женщин, у которых для лечения бесплодия при эндометриозе использовалась процедура ЭКО, показал, что частота наступления клинической беременности намного (почти в 4 раза) выше у тех пациенток, которые в течение 3-6 мес перед программой ЭКО получали агонисты ГнРГ для подавления функции яичников (относительный риск составляет 4,28; 95% доверительный интервал составляет 2,0-9,15). Однако при длительной подготовке агонистами ГнРГ наблюдается выраженное подавление функции яичников, что проявляется увеличением потребности в гонадотропинах во время стимуляции, медленным ростом фолликулов и эндометрия. В связи с этим канадские и российские руководства рекомендуют проводить супрессивную терапию не более 3 мес. По данным Канадского руководства по эндометриозу, подавление функции яичников с помощью агонистов ГнРГ в комбинации с возвратной гормональной терапией перед программой ЭКО у женщин с тазовой болью, эндометриозом и бесплодием значительно улучшает качество жизни и уменьшает дискомфорт во время стимуляции яичников и пункции фолликулов.

В качестве более приемлемой для пациенток альтернативы можно использовать комбинированные оральные контрацептивы или прогестины. Было показано, что использование КОК в течение 6-8 нед в непрерывном режиме у женщин с эндометриозом позволяет добиться результатов, сопоставимых с таковыми у пациенток без эндометриоза, а доза гонадотропинов на последующую стимуляцию при этом была ниже.

Какой протокол индукции суперовуляции использовать при эндометриозе?

Согласно данным ESHRE пересмотра 2008 г., контролируемая индукция суперовуляции в программе ЭКО/ИКСИ одинаково эффективна при использовании протоколов как с агонистами ГнРГ, так и с антагонистами ГнРГ в отношении имплантации и частоты наступления клинической беременности, но предпочтение все же должно быть отдано протоколам с агонистами ГнРГ из-за большего количества получаемых ооцитов MII и эмбрионов [32] (уровень доказательности 1b). Эти рекомендации основаны на результатах рандомизированного исследования, которое оценивало различия между группами пациенток, имеющих легкую/среднюю стадию эндометриоза, и пациенток, у которых были обнаружены эндометриоидные кисты. Были проанализированы три группы пациенток: группа 1 - с эндометриозом степени тяжести; группа 2 - после хирургического вмешательства по поводу эндометриоидных кист; группа 3 - женщины с одноили двусторонней эндометриоидной кистой, не подвергавшиеся оперативному вмешательству. В группе 1 не было выявлено значимых различий при разных протоколах стимуляции. В группах 2 и 3 лечение агонистами ГнРГ привело к получению большего числа ооцитов

в метафазе II и большему количеству эмбрионов хорошего качества. Частота наступления клинической беременности и частота имплантации в данных группах были сопоставимы, однако исследование не обладало достаточной мощностью для оценки данных параметров [32].

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ БЕДНОМ ОТВЕТЕ

Согласно болонским критериям бедного ответа (ESHRE, 2011), диагноз «бедный ответ» выставляется при наличии двух признаков из трех:

- поздний репродуктивный возраст (старше 40 лет) или другие факторы бедного ответа;
- бедный ответ в анамнезе (три ооцита и менее при стандартной стимуляции яичников);

- биохимические и (или) ультразвуковые признаки снижения овариального резерва (число антральных фолликулов менее 5-7, АМГ 0,5-1,1 нг/мл).

При наличии двух эпизодов бедного ответа в анамнезе вероятность наступления беременности крайне низкая.

Самый эффективный метод лечения бесплодия у таких пациенток - ЭКО с применением донорских ооцитов. Однако не всегда пациенты соглашаются на донорские программы, и врачу приходится использовать все возможные методы индукции суперовуляции.

Основная проблема в протоколах стимуляции у данной группы пациентов - преждевременный рост (со второй фазы предыдущего цикла) доминантного фолликула к началу цикла. Для преодоления данной проблемы применяются эстрогены с 22-го дня предыдущего цикла (эстрогенный прайминг) до менструации, и со 2-го дня цикла при отсутствии антрального

фолликула диаметром более 10 мм начинают индукцию суперовуляции гонадотропинами и антагонистами ГнРГ.

С этой же целью применяется длинный протокол с минимальными дозами агонистов [0,025 мг трипторелина (Декапептила*)] для предотвращения глубокой десенситизации («французский протокол»).

Успешно используется также «японский протокол» с применением кломифена в дозе 50 мг со 2-го дня цикла до введения триггера с добавлением гонадотропинов в минимальных дозах с диаметра фолликула 10-12 мм. В качестве триггера овуляции, как правило, применяют агонист ГнРГ. Указанная схема стимуляции позволяет медленно вырасти имеющемуся пулу фолликулов.

В последние годы все чаще применяются двойные стимуляции - после забора ооцитов через 2-3 дня продолжается индукция суперовуляции во вторую фазу цикла. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии различий эмбриологических протоколов в 1-ю и 2-ю фазу стимуляции (по некоторым данным, количество blastocyst после второй стимуляции может быть даже выше).

Существует большое количество публикаций, доказывающих благотворное влияние добавления препаратов рекомбинантного ЛГ у таких пациенток.

В литературе давно обсуждается вопрос о применении андрогенов для улучшения исходов ЭКО у пациентов со сниженным овариальным резервом, однако в литературе нет обоснованных исследований, которые доказывали бы эффективность андро-генов. Андрогены активизируют ранний рекрутинг фолликулов в созревающую когорту, увеличивают экспрессию рецепторов к

ФСГ на клетках гранулезы. Показано увеличение количества растущих фолликулов, но вероятность рождения живых детей после применения андрогенов не отличается от такой вероятности у пациентов обычных групп с низким резервом.

Доказано отсутствие эффективности дегидроэпи-андростерона в циклах ЭКО.

Применяют также схемы с минимальными дозами гонадотропинов - «мягкие» схемы стимуляции. Важно применение комбинированных препаратов с содержанием ЛГ.

Пациентки с бедным ответом - это пациентки с исключительно плохим прогнозом в контексте наступления беременности, поэтому отсутствуют данные доказательной медицины по эффективности того или иного протокола или метода адъювантной терапии в лечении таких женщин.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Использование программ ЭКО также может сопровождаться некоторыми осложнениями.

СГЯ - ятрогенное осложнение, в основе которого лежит ответ яичников, превышающий физиологические рамки. Частота СГЯ тяжелой степени составила 0,5% по данным последнего регистра Российской ассоциации репродукции человека. Проявляется СГЯ обычно в конце стимулированного цикла уже после введения овуляторной дозы человеческого ХГ или на ранних сроках беременности. Если синдром развивается во второй половине цикла, а имплантации не происходит, то симптомы спонтанно регрессируют при наступлении менструации. Если же наступает беременность, то течение заболевания может ухудшиться и сохраняться вплоть до 10-12-й недели беременности. В основе развития СГЯ лежит повышение концентрации эстрогенов и обусловленное этим усиление сосудистой проницаемости с перемещением жидкости в «третье» пространство. СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников с формированием в них кист, повышением сосудистой проницаемости, гиповолемией, гемоконцентрацией, гиперкоагуляцией, возникновением в тяжелых случаях асцита, гидроторакса и гидроперикарда, олигурии, электролитных нарушений. Тромбоэмболические осложнения наиболее опасны, поскольку, несмотря на проводимое лечение, могут привести к летальному исходу.

СГЯ чаще развивается:

- у молодых пациенток (моложе 25 лет);
- у пациенток астенического телосложения;
- у пациенток с СПКЯ и МФЯ;
- при получении в процессе стимуляции большого числа крупных фолликулов (свыше 20 диаметром более 12 мм);
- при наступлении беременности.

Профилактические мероприятия включают:

- снижение дозы гонадотропинов;
- отказ от введения препаратов ХГ в качестве триггера овуляции или для поддержания лютеиновой фазы;
- введение в качестве триггера овуляции агониста ГнРГ [трипторелин (Декапептил*) в дозе 0,2 мг] при стимуляции на фоне антагонистов ГнРГ;
- максимальная аспирация фолликулярной жидкости, даже из мелких незрелых фолликулов, во время трансвагинальной пункции;
- отмена переноса эмбрионов, их криоконсервация и перенос в следующем цикле (так называемое сегментирование цикла);
- превентивное внутривенное введение препаратов 6% или 10% гидроксиэтилкрахмала после пункции.

Лечение СГЯ легкой степени тяжести проводят в амбулаторных условиях: контролируют суточный диурез, коагулограмму, клинический анализ крови, ежедневно измеряют окружность живота. Назначают обильное питье, прием пищи, богатой белком. У большинства пациенток полное выздоровление наступает

через неделю. При ухудшении состояния лечение продолжают в условиях стационара.

Основные принципы лечения:

- возмещение объема циркулирующей жидкости;
- снижение степени гемоконцентрации;
- поддержание достаточной почечной фильтрации.

Для восстановления объема циркулирующей крови и поддержания коллоидно-осмотического давления наиболее часто используют 6% или 10% раствор гид-роксидэтилкрахмала. При гипоальбуминемии вводят раствор альбумина. Для профилактики тромботиче-ских осложнений при наличии признаков гиперкоагуляции проводят антитромботическую терапию

(низкомолекулярный гепарин). При прогрессирующем напряженном асците (объем асцитической жидкости 3 л и более) проводят лапароцентез.

Многоплодную беременность рассматривают как осложнение ВРТ. Частота наступления беременности при переносе одного эмбриона невысока (20-25%), поэтому в полость матки подсаживают обычно более двух эмбрионов. Однако при этом повышается риск многоплодной беременности, которая, в свою очередь, сопровождается высоким риском акушерских осложнений. Для женщин в возрасте 30-35 лет при переносе двух эмбрионов риск наступления многоплодной беременности составляет около 29%, а при переносе трех эмбрионов - 40%. Риск невынашивания и рождения глубоко недоношенных детей при вынашивании тройни достигает 70%.

В настоящее время общая тенденция такова, что женщинам до 35 лет переносят не более двух эмбрионов, старше 35 лет - не более трех. Нередко при наступлении многоплодной беременности прибегают к редукции эмбрионов.

Частота наступления эктопической беременности при использовании ВРТ составляет 1-2,5%. Трудно диагностировать гетеротопическую беременность.

Как правило, маточную трубу в таком случае удаляют, в то время как маточная беременность (если она диагностирована) продолжает развиваться.

В результате пункции яичников может развиваться кровотечение, которое требует оперативного лечения путем лапароскопии или лапаротомии. Воспалительные процессы в настоящее время встречаются редко, возможно, в результате антибиотикотерапии после пункции яичников.

На ранних стадиях СГЯ боль в животе обусловлена увеличением размеров яичников и наличием множественных лютеиновых кист. Это состояние может способствовать перекруту придатков, особенно при наступлении беременности. Клиническая картина перекрута неспецифична, поэтому постановка диагноза представляет значительные трудности, что может привести к запоздалой диагностике и лечению. При увеличении яичников, появлении тошноты, болей в животе, прогрессирующего лейкоцитоза следует заподозрить перекрут. Обычно симптомы появляются между 6-й и 13-й неделями беременности.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Среди особенностей течения беременности, наступившей в результате ВРТ (исключая внутриматочную инсеминацию), исследователи отмечают большую частоту, в сравнении с частотой при естественном зачатии, таких

осложнений, как невынашивание беременности (до 21%), преждевременные роды (до 33,6%), преэклампсия (33-63%) и плацентарная недостаточность (61-73%), что следует учитывать при курации таких пациенток.

Однако большинство специалистов придерживаются мнения, что данный факт связан не столько со способом зачатия, сколько с возрастным цензом женщин, беременность у которых наступила в результате ВРТ, более отягощенным репродуктивным и соматическим статусом этих пациенток и с большей, чем в популяции, частотой наступления многоплодной беременности.

В связи с этим важными аспектами при ведении беременности, наступившей в результате ВРТ, являются:

- возраст пациентки (неблагоприятен возраст старше 35 лет);
- причина бесплодия супружеской пары (относительно благоприятны мужской и трубно-перитонеальный факторы бесплодия);
- особенности соматического здоровья (неблагоприятны заболевания, сопровождающиеся нарушением функции печени и изменениями системы гемостаза);
- гинекологический и репродуктивный анамнез (неблагоприятны врожденные пороки развития матки, миома и эндометриоз, а также привычные потери беременности разных сроков);
- особенности наступления настоящей беременности (используемая в цикле стимуляция овуляции или при переносе эмбриона лекарственная терапия, состав которой может влиять на гомеостаз и диктовать длительность ее продолжения при беременности);
- клинические особенности течения данной беременности (наличие клинических признаков угрожающего/начавшегося выкидыша);
- факт наличия многоплодия (независимый фактор риска, повышающий частоту осложнений беременности).

Многоплодная беременность. С позиций улучшения перинатальных исходов и вынашивания

беременности следует обсудить целесообразность выполнения редукции эмбриона (-ов) при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО, у следующих категорий пациенток:

- у пациенток старше 35-40 лет;
- при наличии диагностированных/оперированных врожденных пороков развития матки;

- с наличием рубца (-ов) на матке (после абдоминального родоразрешения, после оперативного лечения миомы матки);
- при указании на оперативные вмешательства на шейке матки (например, на высокую ампутацию шейки матки);
- при наличии в анамнезе указаний на поздние самопроизвольные выкидыши/преждевременные роды.

При отказе пациентки от выполнения операции редукции эмбриона (-ов) следует относить ее к группе повышенного риска по возникновению всех представленных ниже осложнений беременности. Поскольку даже при естественном зачатии факт наличия многоплодия ассоциирован со значимым (в 2-7 раз в сравнении с одноплодной беременностью) увеличением частоты таких осложнений, как преждевременные роды, задержка роста плода (-ов) (как проявление плацентарной недостаточности), преэклампсия, гестационный сахарный диабет и железодефицитная анемия. Имеющиеся данные, сопоставляющие риски течения многоплодной беременности, наступившей в результате естественного зачатия и после применения ВРТ, свидетельствуют, что в последнем случае увеличивается риск раннего самопроизвольного выкидыша (при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия); при спонтанной редукции одного эмбриона (на сроке после 8 нед) возрастает вероятность преждевременных родов, а также аномалий прикрепления плаценты, в то время как частота врожденных пороков развития плода при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО, сравнима с аналогичным показателем при многоплодной беременности при естественном зачатии.

Материнская и перинатальная смертность при спонтанной многоплодной беременности и беременности после ЭКО сопоставима, однако неблагоприятно влияет на этот показатель прегестационный сахарный диабет и предшествующая беременности артериальная гипертензия.

Самопроизвольный выкидыш (ранний, поздний) как осложнение беременности после экстракорпорального оплодотворения

По некоторым данным, частота раннего самопроизвольного выкидыша при одноплодной беременности после ЭКО колеблется от 18,5 до 21,8% (Lambers M.J.), при этом максимальный риск приходится на ранние сроки гестации, постепенно снижаясь к 13-й неделе. Известно, что группу высокого риска в отношении прерывания беременности представляют пациентки старшей возрастной категории: по некоторым данным (Tummers Petall.), частота самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности у них достигает

28%, что значительно превышает частоту этого осложнения гестации у пациенток до 35 лет. По данным отчета Российской ассоциации репродукции человека за 2014 г., частота самопроизвольного выкидыша на сроках до 20 нед у беременных после ЭКО составила 21%.

Принимая во внимание вышеизложенное, среди особенностей курации первой половины беременности следует отметить целесообразность проведения адекватной по продолжительности гормональной поддержки первой половины беременности (с использованием зарегистрированных по данным

показаниям прогестинов) у следующих категорий пациенток после ЭКО:

- возраст старше 35 лет;
- неоднократные попытки ЭКО в анамнезе;
- указание в анамнезе на невынашивание беременности;
- наличие указаний на диагностические/лечебные внутриматочные вмешательства;
- при диагностированной патологии эндометрия (например, хронический эндометрит).

Использование прогестинной поддержки беременности (микронизированный прогестерон в средней дозе 400-600 мг или дидрогестерон в средней дозе 20-30 мг) у представленных выше категорий пациенток следует проводить (с учетом базового состояния) под тщательным контролем за системой гемостаза и функциональным состоянием печени.

Длительность использования прогестинов при ведении беременности после ЭКО индивидуальна и определяется многими факторами. Среди последних основное значение имеет анамнез (по привычной потере беременности), причина бесплодия и клинические особенности течения беременности.

При отсутствии анамнеза привычных выкидышей, мужском/тубо-перитонеальном факторе бесплодия и физиологическом течении первого триместра целесообразно предпринять постепенное снижение суточной дозы и отмену препаратов. Сроки отмены прогестинной поддержки остаются дискуссионными, однако, учитывая длительность функционирования желтого тела беременности при естественном зачатии, не следует отменять прогестины при курации беременности, наступившей после ЭКО, ранее 11-12 нед.

Следует отметить, что представленный H. Carр в 2015 г. систематический обзор, основанный на анализе пяти рандомизированных клинических

исследований (мощностью 660 наблюдений), убедительно доказал увеличение шансов сохранения беременности у пациенток с привычной потерей беременности при превентивном использовании прогестиновой терапии. Аналогичного мнения придерживается и целый ряд профессиональных сообществ (например, Американская ассоциация репродуктивной медицины, Меж-дисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины). В связи с чем при наличии рисков невынашивания следует рассмотреть вопрос о превентивном использовании прогестинов у пациенток после ЭКО.

Несмотря на отсутствие хорошей доказательной базы, приоритет сохранения беременности и соображения оптимизации условий формирования маточ-но-плацентарной области позволяют использовать про-гестины до конца II триместра гестации у пациенток с эндокринным, эндометриоз-ассоциированным, маточным и иммунологическим, сочетанным и идиопатиче-ским бесплодием у супружеской пары.

Если в цикле стимуляции суперовуляции/цикле переноса эмбриона в полость матки использовались препараты эстрогенов (например, у пациенток с яичниковой недостаточностью, при тонком эндометрии), то их постепенная отмена при диагностированной клинической беременности должна предшествовать отмене прогестинов.

Одной из основных причин поздних самопроизвольных выкидышей является недостаточность циркулярной мускулатуры внутреннего зева, сопровождающаяся прогрессивными структурными изменениями со стороны шейки матки и пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал.

Известно, что группы риска истмико-цервикальной недостаточности можно выделить на основании анамнестических данных (поздние выкидыши/преждевременные роды, травма шейки матки, оперативные вмешательства на ней, внутриматочные вмешательства

с расширением цервикального канала), наличия предрасполагающих факторов (рубцовая деформация шейки, гиперандрогении различного генеза, колонизация цервикального канала условно-патогенной микрофлорой, многоплодная беременность). По рекомендациям FIGO в 18 нед необходимо выполнение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и, при подтверждении диагноза, - своевременная коррекция истмико-цервикальной недостаточности (хирургическая/нехирургическая). При выявлении укорочения длины цервикального канала (как фактора риска преждевременных родов) - постановка акушерского pessaria с продолжением использования интравагинального микронизированного

прогестерона в суточной дозе 200 мг до 34-й недели беременности. Не следует забывать о необходимости эрадикационной терапии (антибактериальной, местной антисептической) при выявлении инфекционно-воспалительного компонента как причины формирования истмико-цервикальной недостаточности.

Крайне важно при курации беременности после ЭКО стратифицировать риски тромботических осложнений и, при необходимости, проводить профилактику/лечение гиперкоагуляционного синдрома у пациентки (использование низкомолекулярных гепаринов).

К группам высокого риска следует относить пациенток:

- с личным/семейным анамнезом по тромбозам;
- с диагностированным антифосфолипидным синдромом;
- с варикозной болезнью вен нижних конечностей;
- с привычной потерей беременности;
- получающих эстрогены (пероральные формы);
- с предшествующими неудачами ЭКО в сочетании с носительством полиморфизмов генов гемостаза высокого риска - FII, FV, PAI-1 и мутаций генов ферментов фолатного цикла (дискутабельно);
- при редукции эмбриона (спонтанной/оперативной).

Доказательные данные (по отношению к антифосфолипидному синдрому), а также клиническая практика, основанная на эмпирическом подходе, свидетельствуют, что контроль плазменного гемостаза, назначение низкомолекулярного гепарина, достижение и поддержание изокоагуляции улучшают прогноз как наступления, так и вынашивания беременности у этих категорий пациенток.

Преждевременные роды как осложнение течения беременности после экстракорпорального оплодотворения

В настоящее время сформулирована концепция, что преждевременные роды представляют собой синдром несвоевременного завершения беременности, имеющий мультифакториальную природу формирования (Ромеро).

Среди причин преждевременного родоразрешения выделяют как предшествующие наступлению беременности причины (соматические и эндокринно-метаболические заболевания у женщины), так и осложнения течения беременности (угроза самопроизвольного выкидыша,

инфекционно-воспалительные процессы в мочеполовой области, преэклампсия, плацентарная недостаточность), а также факторы, приводящие к перерастяжению матки (многоводие, многоплодие). Таким образом, у пациенток, беременность у которых наступила в результате использования ЭКО, могут иметь место множественные факторы риска, способствующие возникновению несвоевременного развития родовой деятельности. Часть из них может быть минимизирована на этапе подготовки к ЭКО - коррекция соматических заболеваний, устранение эндокринно-метаболических нарушений и санация хронических очагов инфекции. Другие

факторы, способствующие преждевременному развитию родовой деятельности, следует активно выявлять и корректировать на этапах курации беременности (бессимптомная бактериурия, нарушения биоценоза вагинального биотопа, воспалительные заболевания мочеполовой системы, гестационный сахарный диабет).

Отдельную группу риска по преждевременным родам составляют пациентки с многоплодной беременностью, которая сопровождается перерастяжением матки и усилением нагрузки на область внутреннего зева, структурными изменениями шейки матки и риском инфицирования амниотических оболочек, что лежит в основе недонашивания беременности при многоплодии. Известно, что риск несвоевременного завершения беременности возрастает при укорочении шейки матки, следовательно, при многоплодной беременности следует придерживаться тактики динамической оценки длины шейки матки (трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия) и при отрицательной динамике устанавливать акушерский пессарий и продолжать использовать микронизированный прогестерон интравагинально.

Частота преэклампсии при беременности, наступившей в результате ЭКО, повышается вследствие наличия таких факторов риска, как старший (более 35 лет) возраст женщины, первые предстоящие роды, отягощенный (по артериальной гипертензии и сахарному диабету) статус, семейный анамнез по пре-эклампсии, а также многоплодная беременность, но не имеет непосредственной связи со способом зачатия.

Известно, что использование препаратов ацетилсалициловой кислоты в профилактических дозах со срока беременности 14 нед может снизить риск формирования данного осложнения второй половины беременности.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Проблема оценки состояния детей после ЭКО сложна для изучения, так как их здоровье определяется многими факторами: причиной бесплодия, возрастом и состоянием здоровья родителей, особенно матери. Кроме того, при выполнении процедуры ЭКО отмечается ятрогенное многоплодие, ассоциированное с досрочным окончанием беременности, что может отрицательно сказаться на состоянии плода/ новорожденного. Следует отметить, что данные, касающиеся состояния здоровья и развития детей, рожденных в результате использования различных методов ВРТ, в литературе изложены концептуально.

Например, в представленном (2008 г.) систематическом обзоре хорошего дизайна и мощности проведено сравнение группы детей, рожденных после ЭКО/ИКСИ, и детей, родившихся после естественного зачатия. Авторы оценили результаты с точки зрения развития нейромоторики, познания, речи/языка и поведения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии увеличения риска тяжелых когнитивных нарушений или нейромоторного недостатка при выполнении ЭКО/ИКСИ, но показана их связь с преждевременными родами.

Обзор всех публикаций, включенных в базы данных PubMed и PsycINFO за период с 2006 г., посвященных исследованию когнитивных функций и психосоциальной адаптации детей, рожденных в результате ЭКО, свидетельствует, что интеллектуальное и психомоторное развитие детей, рожденных после ЭКО, на первом году жизни, а также их когнитивное развитие в течение 5 лет жизни не имеет каких-либо отклонений от показателей

нормы. Не было обнаружено также нарушения психосоциальной адаптации у детей и в 8-летнем возрасте по сравнению со сверстниками.

Результаты цитогенетического обследования (9- 12 нед беременности) демонстрируют, что лечение бесплодия (методами оплодотворения как *in vivo*, так и *in vitro*) не увеличивает риск возникновения хромосомных патологий у плода в конце I триместра беременности, и при этом не увеличивается превосходство определенного типа хромосомных патологий.

Отечественные проспективные и когортные исследования (ограниченной мощности) также подтверждают данные литературы об основных причинах увеличения перинатальной заболеваемости и смертности, к которым относятся частота многоплодия и преждевременные роды.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Эффективность восстановления овуляции при терапии кломифеном, по данным литературы, колеблется от 40 до 85%, однако частота наступления беременности невысока (10-20%).

Частота наступления беременности при использовании мочевых и рекомбинантных гонадотропинов сопоставима и равняется 43-45%.

По данным национального регистра ВРТ 2016 г. (данные за 2014 г.), в России проводится 95 628 циклов в год. На 1 млн населения было выполнено 665 циклов ВРТ.

Доля ЭКО составляет 30,5% всех циклов, а ИКСИ - 40,1%, смешанный способ оплодотворения ЭКО + ИКСИ был использован в 7,4% циклов. Средний показатель наступления беременности в программе ЭКО в расчете на цикл составил 31,5%, на пункцию - 32,4%, на перенос эмбрионов - 38,4%. В программе ИКСИ эти показатели составили 27, 27,8 и 34,9% соответственно. Частота

завершения наступивших беременностей родами составила 77,7%. Доля родов после ВРТ от общего числа родов на 2014 г. составила 1,03%.

В перспективе частота наступления беременности будет еще выше, хотя вопрос о том, возможно ли превысить естественную фертильность человека, остается дискуссионным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на фантастические достижения репродуктивной медицины, проблема бесплодного брака далека от разрешения. Напротив, складывается впечатление, что актуальность восстановления фертильности у супружеских пар будет только возрастать. Это обуславливает интенсивное развитие высоких медицинских технологий в области репродуктологии. Однако залогом эффективности любых программ восстановления фертильности по-прежнему является максимально индивидуализированный подбор метода лечения с учетом всех особенностей состояния общего и репродуктивного здоровья супружеской пары.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аншина М.Б. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. - 2007. - № 1. - С. 78-79.
2. Аншина М.Б., Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Шамугия Н.Л., Смирнова А.А. Особенности индукции суперовуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением // Проблемы репродукции. - 2009. - № 2. - С. 10-12.
3. Аншина М.Б., Шамугия Н.Л., Смирнова А.А., Абляева Э.Ш. «Назначение гонадотропинов в лютеиновую фазу цикла как способ преодоления бедного ответа // Проблемы репродукции. - 2007. - № 1. - С. 78.
4. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. - М.: Медпресс-информ, 2006.
5. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1120 с.
6. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Место сенситайзера к инсулину (метформина гидрохлорид) в лечении синдрома хронической ановуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2015. - № 3. - С. 51.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. - М.: МИА, 2004.
8. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2015. - № 2. - С. 31-35.
9. Киселева Ю.Ю., Кодылева Т.А., Кириллова А.О. Использование скрининговых тестов на выявление наиболее распространенных мутаций перед программой вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. - 2017. - № 2. - С. 47.
10. Корсак В.С. Российский национальный регистр за 2014 год // Проблемы репродукции - 2016. - № 5. - С. 8.
11. Корсак В.С., Аншина М.Б., Верлинский Ю.С. «Децентрализация программы ЭКО» // Проблемы репродукции. - 2000. - № 2. - С. 33-35.
12. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г. и др. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4 (1). - С. 65-70.

13. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство. Серия: Библиотека врача-специалиста. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
14. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. - М.: Медпресс-информ, 2010. - 208 с.
15. Новицкая Н.А. Течение беременности и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 2008. - 162 с.
16. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Колода Ю.А. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения: Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 112 с.
17. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 160 с.
18. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. Наружный генитальный эндометриоз: взгляд репродуктолога // Фарма-тека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных врачей и терапевтов. - 2012. - № 12. - С. 64-71.
19. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии // Проблемы репродукции. - 2012. - № 2. - С. 77-82.
20. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
21. Радзинский В.Е., Духин А.О., Алеев И.А., Опарин И.С. Перспективы репродуктивной хирургии / Проблемы репродукции - 2011. Специальный выпуск. 6-й Международный конгресс по репродуктивной медицине. С. 270-271.
22. Савельева Г.М., Касьянова Г.В., Дронова М.А., Кара-чунская Е.М. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей // Проблемы репродукции. - 2014. - № 6. - С. 35-39.
23. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. - М.: Медпресс-информ, 2004. - 520 с.
24. Синдром гиперандрогении у женщин / Сост. И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Е.А. Карпова. - М., 2006. - С. 40.
25. Синдром поликистозных яичников / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: МИА, 2007. - С. 242-272.

26. Смольникова В.Ю., Финогенова Е.Я. Схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. - М.: МИА, 2004. - С. 91-136.
27. Стыгар А.М., Кузьмичев Л.Н., Нерсесова И.И. Ультразвуковой мониторинг стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. - М.: МИА, 2004. - С. 136-147.
28. Сухих Т.А., Назаренко Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
29. Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 5. - 7 с.
30. Шамугия Н.Л., Аншина М.Б., Смирнова А.А., Жорда-нидзе Д.О. Индукция суперовуляции с применением малых доз а-ГнРГ у пациентов с бедным фолликулярным резервом // Материалы XXIV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», Ярославль, 2014. - С. 17-19.
31. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Под ред. Т.А. Назаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 176 с.
32. Aboulghar M. Symposium: Update on prediction and management of OHSS // Prevention of OHSS Reproductive BioMedicine Online. - 2009. - Vol. 19, N 1. - P. 33-42.
33. Angstwurm M.W., Gartner R., Ziegler-Heitbrock H.W. Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle // Cytokine. 1997. - N 9. - P. 370-374.
34. Azziz R., Woods K.S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - N 89. - P. 2745-2749.
35. Barry J.A., Azizia M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. - 2014. - N 20 (5). - P. 748-758.
36. Berger J.J., Bates G.W. Jr. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome // Int. J. Womens Health. -2014. - N 6. - P. 613-621.
37. Bradley J. van Voorhis. In Vitro Fertilization // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 379-386.

38. Butts C.L., Shukair S.A., Duncan K.M. et al. Progesterone inhibits mature rat dendritic cells in a receptor-mediated fashion // *Int. Immunol.* - 2007. - N 19. - P. 287-296.
39. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrence miscarriage. from <http://informahealthcare.com/gye>. - doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
40. Caruso S., Cianci S., Malandrino C. et al. Cianci Hyperandro-genic women treated with a continuous-regimen oral contraceptive // *A. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2013. - N 171 (2). - P. 307-310.
41. Chen X.K., Wen S.W., Bottomley J. et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* - 2009. - N 28 (1). - P. 1-12.
42. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/SRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril.* - 2012. - N 97 (1). - P. 28-38.
43. Conway G.S., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The Polycystic Ovary Syndrome: an Endocrinological Perspective from the European Society of Endocrinology // *Eur. J. Endocrinol.* - 2014. - N 21. - pii: EJE-14-0253.
44. Corbett S., Shmorgun D., Claman P. et al. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* - 2014. - N 36 (11). - P. 1024-1036.
45. De Zegher F., Lopez-Bermejo A., Ibanez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* - 2009. - N 20. - P. 418-423.
46. DeCherney A.H. Assisted Reproductive Technologies. In *Vitro Fertilization & Related Techniques // Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology.* - 10th ed. - The McGraw-Hill Companies, 2007.
47. Deirdre A. Conway, M.D., Satin S. et al. The risk of cytogenetic abnormalities in the late first trimester of pregnancies conceived through assisted reproduction // *Fertility and Sterility.* - 2011. - Vol. 95, N 2.
48. Diamanti-Kanarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T. et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1999. - N 84. - P. 4006-4011.
49. Diamond M.P., Kruger M., Santoro N. et al. Endometrial Shedding Effect on Conception and Live Birth in Women With Polycystic Ovary Syndrom // *Obstet Gynecol.* - 2012. - N 119 (5). - P. 902-908.

50. Duskova M., Cermakova I., Hill M. et al. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? // *Physiol. Res.* - 2004. - N 53. - P. 287-294.
51. Ekwutosi M. Okoroh., W. Craig Hooper., Hani K. Atrash, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? - United States, 2003-2008.
52. Engmann L., DiLuigi A., Schmidt D. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after co treatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study // *Fertil Steril.* - 2008. - N 89 (1). - P. 84-91.
53. Erin K. Barthelmess and Rajesh K. Naz Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective // *Front Biosci (Elite Ed).* - 2015. - N 6. - P. 104-119.
54. Escobar-Morreale H.F Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* - 2012. - N 23 (10). - P. 509-501.
55. Fabregues F., Jiaba A. et al. Human Chorionic gonadotropin stimulation test as a predictor of ovarian response and pregnancy on IVF Cycles stimulated with Gn Rh agonist gonadotrophin treatment, a pilot Study // *Human Reproduct.* - 2012. - Vol. 27. - P. 1122-1130.
56. Farquhar C., Brown J., Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2012. - N 6. - CD001122.
57. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - N 357. - P. 462-469.
58. Gelbaya T.A., Tsoumpou I., Nardo L.G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and metaanalysis // *Fertil Steril.* - 2010. - N 94 (3). - P. 936-945.
59. Gerli S., Casini M.L., Unfer V. et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness // *Fertil Steril.* - 2004. - N 82. - P. 573-578.
60. Grainger D.A., Frazier L.M. Preconception Care and Treatment with Assisted Reproductive Technologies Rowland Matern // *Child Health J.* - 2006. - N 10. - P. 161-164.

61. Griesinger G., Venetis C.A., Tarlatzis B., Kolibianakis E.M. To pill or not to pill in GnRH-antagonistcycles: the answer is in the data already! // Reprod Biomed Online. - 2015. - N 31 (1). - P. 6-8.
62. Guido M., Romualdi D., Campagna G. et al. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. // Reprod. Sci. - 2010. - N 17 (8). - P. 767-775.
63. Gur E.B., Karadeniz M., Turan G.A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome // World J Diabetes. - 2015. - Vol. 10, N 6 (7). - P. 936-942.
64. Hurst B.S., Hickman J.M., Matthews M.L. et al. Novel Clo-miphene «Stair-Step» Protocol Reduces Time to Ovulation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome // AJOG. - 2009. - N 200 (5). - 510.e1-510.e4.
65. Ibanez L., de Zegher F., Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. // Journal of Endocrinological Investigation. - 1998. - N 21. - P. 558-566.
66. Ilie I.R., Marian I., Mocan T. et al. Ethinylestradiol 30µg-drospirenone and metformin: could this combination improve endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? // BMC Endocr Disord. - 2012. -Vol. 19, N 12. - P. 9.
67. Iliodromiti S., Kelsey T.W., Anderson R.A., Nelson S.M. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2013. - N 98 (8). - P. 3332-3340. - doi: 10.1210/jc.2013-1393. Epub 2013 Jun 17.
68. Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review // Fertil Steril. - 2014. - N 102 (2). - P. 460-468.
69. Jauniaux E., Ben-Ami I., Maymon R. Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care? // Reprod Biomed. Online. - 2013. - N 26 (2). - P. 107-119. - doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.008. Epub 2012 Nov 24.
70. Joseph S., Barai R.S., Bhujbalrao R., Idicula-Thomas S. PCOSKB: A Knowledge Base on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome // Nucleic Acids Res. - 2016. - N 4. - 44(D1).
71. Kostov I., Ingilizova G. In vitro maturation-a potential approach of infertility treatment of patients with PCOS // Akush. Ginekol. (Sofia). - 2013. - N 52 (4). - P. 25-28.

72. Lambers M.J. Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations // Human Reproduction. - 2007. - Vol. 22, N 1. - P. 275-279.
73. Lebbi I., Ben Temime R., Fadhlaoui A., Feki A. Ovarian drilling in PCOS: is it really useful? // Front. Surg. - 2015. - Vol. 17, N 2. - P. 30.
74. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2013. - N 98 (12). - P. 4565-4592.
75. Legro R.S., Dodson W.C., Kris-Etherton P.M. et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2015. - N 100 (11). - P. 4048-4058. - doi: 10.1210/jc.2015-2778.
76. Leyland N., Casper R., Laberge P. et al. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis // J. Obstet. Gynaec. (Canada). - 2010. - Vol. 244. - Suppl 2. - P. 1-32.
77. Merkin S.S., Azziz R., Seeman T. et al. Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome // J. Womens Health. - 2011. - N 20. - P. 413-419.
78. Middelburg K.J., Heineman M.J., Bos A.F., Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review// Hum Reprod Update. - 2008. - N 14 (3). - P. 219-231. - doi: 10.1093/humupd/dmn005. Epub 2008 Mar 26.
79. Mohamed-Hussein Z.A., Harun S. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data // Theor. Biol. Med. Model. - 2009. - Vol. 1, N 6. - P. 18.
80. Palomba S., Falbo A., Orio F Jr. et al. Pretreatment with oral contraceptives in infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome who receive gonadotropins for controlled ovarian stimulation // Fertil. Steril. - 2008. - N 89 (6). - P. 1838-1842.
81. Pan J.X., Liu Y et al. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess // Gynecol Endocrinol. - 2015. - N 5. - P. 1-5.
82. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // Arch. Int. Med. - 2003. - N 163. - P. 427-436.

83. Paulina A. et al. The Pathophysiology of Miscarriage in Women with Polycystic Ovary Syndrome // Review and Proposed Hypothesis of Mechanisms Involved Hormones. - 2004. - N 3(4). - P. 221-227.
84. Petrikova J., Lazurova I., Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity // Eur. J. Intern. Med. 2010. - N 21. - P. 369-371.
85. Lamminpaa R., Vehvilainen-Julkunen K., Gissler M., Heino-nen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 19972008 // BMC Pregnancy Childbirth. - 2012. - N 12. - P. 47. - Published online 2012 Jun 11. - doi: 10.1186/1471-2393-12-47.
86. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. - 2004. - N 81. - P. 19-25.
87. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. - 2004. - N 19. - P. 41-47.
88. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // Int. J. Endocrinol. Metab. - 2013. - N 11 (1). - P. 41-47.
89. Schramm G.A., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties // Contraception. - 2003. - N 67 (4). - P. 305-312.
90. Speroff L., Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility. - 7th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
91. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. A Committee Opinion // Fertil Steril. - 2012. - Vol. 98. - Issue 5. - P. 1103-1111.
92. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. - 2008. - N 89. - P. 505-522.
93. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E. et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst Rev. - 2014. - N 11. - CD006105.
94. Tummers P., De Sutter P., Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ ICSI // Human Reproduction. - 2003. - Vol. 18, N 8. - P. 1720-1723.
95. Uras R., Orru M., Pani F. et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. -

2010. - N 82 (2). - P. 131-138. -

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20654753>Contraception.

96. Wagenaar K., Huisman J., Cohen-Kettenis P.T. An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization // J. Dev. Behav. Pediatr. - 2008. - Vol. 29, N 3. - P. 219-230.

97. Weiss N.S., Nahuis M., Bayram N. et al. gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome // Cochrane Database Syst Rev. - 2015. - Vol. 9, N 9. - CD010290.

98. Wu C.C., Lei P., Ruan Y.M. et al. Effects of oral contraceptive pretreatment on controlled ovarian hyperstimulation and outcomes of IVF-ET // Zhonghua Nan Ke Xue. - 2012. - N 18 (7). - P. 623-626.

99. Zimmerman Y., Eijkemans M.J.C., Coelingh H.J. et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. - 2014. - Vol. 20, N 1. - P. 76-105.