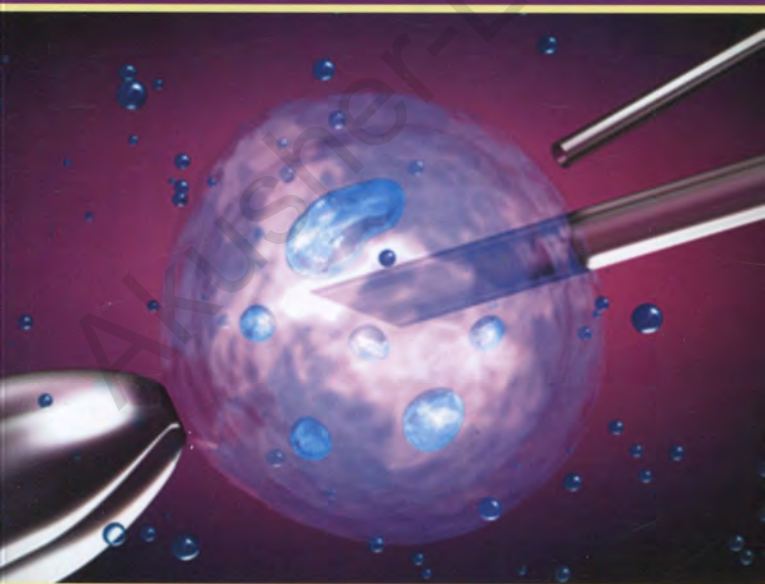


ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях

Под редакцией Т.А. Назаренко



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях

Под редакцией Т.А. Назаренко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

УДК 618.177-089.888.11

01-МОН-2276

ББК 57.125.4

Э40

Авторы:

Т.А. Назаренко, д-р мед. наук, проф.; К.В. Краснопольская, д-р мед. наук, проф.; А.А. Попов, д-р мед. наук, проф.; С.Г. Перминова, д-р мед. наук; А.А. Федоров, канд. мед. наук; О.С. Балахонцева, канд. мед. наук; В.Л. Гордеева, канд. мед. наук.

Э40 ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях /
под ред. Т. А. Назаренко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. —
176 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3658-5

За последние десятилетия значительно изменился контингент больных, обращающихся в клиники ЭКО. Это связано, прежде всего, с расширением показаний для использования методов вспомогательной репродукции и откладыванием деторождения на поздний репродуктивный возраст. Сейчас наличие определенных гинекологических, эндокринных и соматических заболеваний, которые в большей степени характерны для женщин старшего возраста, не является абсолютным противопоказанием для реализации репродуктивной функции и сохранения фертильности. Методы вспомогательной репродукции способны предоставить пациентам различные варианты решения их репродуктивных проблем, что требует от специалистов новых знаний, опыта и подчас неординарных подходов.

Задача настоящего издания заключается в ознакомлении врачей со спецификой проведения программ ЭКО при некоторых гинекологических и эндокринных заболеваниях.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, как общего профиля, так и работающих в клиниках ЭКО, эндокринологов, специалистов, проходящих обучение и повышающих свою квалификацию.

УДК 618.177-089.888.11

ББК 57.125.4

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2016

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
2016

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2016

ISBN 978-5-9704-3658-5

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений. . . .	5
Введение	6
Глава 1. ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках (Т.А. Назаренко, В.А. Гордеева)	8
Этапы программы ЭКО при синдроме поликистозных яичников	16
Протоколы стимуляции	20
Период перед введением триггера овуляции.	26
Введение триггера овуляции	27
Забор ооцитов	29
Перенос эмбрионов	30
Этап оплодотворения <i>in vitro</i> (количество, качество, способность к оплодотворению и дроблению ооцитов, полученных у больных с синдромом поликистозных яичников)	32
Глава 2. ЭКО при сниженном овариальном резерве (Т.А. Назаренко)	37
Причины «бедного» ответа	40
Есть ли средства, способные повысить ответ яичников?	45
Модификации протоколов стимуляции яичников для профилактики «бедного» ответа	49
ЭКО в естественном цикле	55
Рекомендации к проведению контролируемой стимуляции у пациенток с риском «бедного» ответа	56
Программа ЭКО у женщин молодого возраста со сниженными показателями овариального резерва	58
Программа ЭКО у женщин старшего возраста	61

Глава 3. ЭКО при наличии миомы матки (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская)	68
Алгоритм ведения пациенток с миомой матки, нуждающихся в проведении программы ЭКО для достижения беременности	70
Методика ведения пациенток с миомой матки в программе ЭКО	74
Глава 4. ЭКО при различных формах генитального эндометриоза (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская)	84
Наружный генитальный эндометриоз I—II стадии распространения	89
Наружный генитальный эндометриоз III—IV стадии распространения	91
Эндометриоидные кисты яичников	93
Аденомиоз	99
Глава 5. ЭКО у женщин с патологией щитовидной железы. Принципы диагностики, тактика подготовки и особенности проведения программы ЭКО (С.Г. Перминова)	107
Глава 6. Сактосальпинксы у пациенток в программе ЭКО (А.А. Попов, Т.А. Назаренко, О.С. Балахонцева, А.А. Федоров)	146
Глава 7. Дефекты матки и методы их коррек- ции перед ЭКО (А.А. Попов, А.А. Федоров, О.С. Балахонцева)	156
Аномалии развития мочеполовой системы у пациенток в программе ЭКО	156
Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения	164

Список сокращений и условных обозначений

★	— торговое название ЛС
®	— ЛС не зарегистрировано в РФ
а-ГнРГ	— агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АМГ	— антимюллеровый гормон
ант-ГнРГ	— антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АТ	— антитела
БГ	— болезнь Грейвса
ВРТ	— вспомогательная репродукция
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ГТ	— гонадотропины
ЕД	— единица измерения действия
ЕЦ	— естественный цикл
ИБ	— индуцированная беременность
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МЕ	— международная единица
НГЭ	— наружный генитальный эндометриоз
р-ФСГ	— рекомбинантный ФСГ
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
T_3	— трийодтиронин
T_4	— тироксин
ТПО	— тиреопероксидаза
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗ	— ультразвук
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ft_4	— свободный T_4 без ЭКО

Введение

Не вызывает сомнения, что методы вспомогательной репродукции (ВРТ) в современной медицине являются наиболее востребованными и эффективными для излечения всех форм бесплодия супружеской пары. Уже в течение 37 лет, после рождения первого ребенка путем ЭКО, Луизы Браун в Великобритании, вспомогательные методы достижения беременности интенсивно развиваются и совершенствуются практически во всех странах мира. Казалось бы, что ЭКО стало рутинной процедурой и при определенных знаниях и обучении освоить это направление не представляет особенной сложности.

Вместе с тем клиническая практика ставит новые задачи, требующие более совершенных навыков и знаний. Мы думаем, что это связано прежде всего со значительным расширением показаний для проведения ЭКО. Вспомним период 10–15-летней давности, когда ЭКО делали лишь молодым, здоровым женщинам с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Эндометриоз, миомы матки, внутриматочная патология, ожирение, эндокринные и соматические заболевания, инфекции, возраст старше 35 лет являлись противопоказанием для проведения ЭКО. Сейчас же, согласно приказу МЗ РФ №107н от 2012 г., противопоказанием являются только тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации и выраженные психические расстройства. Даже носительство вируса иммунодефицита человека и перенесенные онкологические болезни не всегда являются противопоказанием для достижения беременности методом ЭКО. Все это требует от врача новых знаний, индивидуального подхода при решении той или иной клинической задачи.

В представляемом издании рассматриваются неординарные клинические ситуации и на основании собственного опыта и данных литературы предлагаются их решения.

Руководство предназначено как для врачей центров ЭКО, так и для врачей акушеров-гинекологов общей практики.

Akusher-Lib.ru

Глава 1

ЭКО при синдроме поликистозных яичников и мультифолликулярных яичниках

Т.А. Назаренко, В.А. Гордеева

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинические симптомы СПКЯ:

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

Гормональные признаки СПКЯ:

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

Ультразвуковые (УЗ) признаки СПКЯ:

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

Лапароскопические признаки СПКЯ:

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

Морфологические признаки СПКЯ:

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

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

щин с регулярным и овуляторным менструальным циклом.

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

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

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

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

Таблица 1.1. Сравнительный анализ результатов гормонального обследования пациенток двух групп

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

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

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

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

Ранжирование клинических признаков среди пациенток группы с СПКЯ и группы сравнения

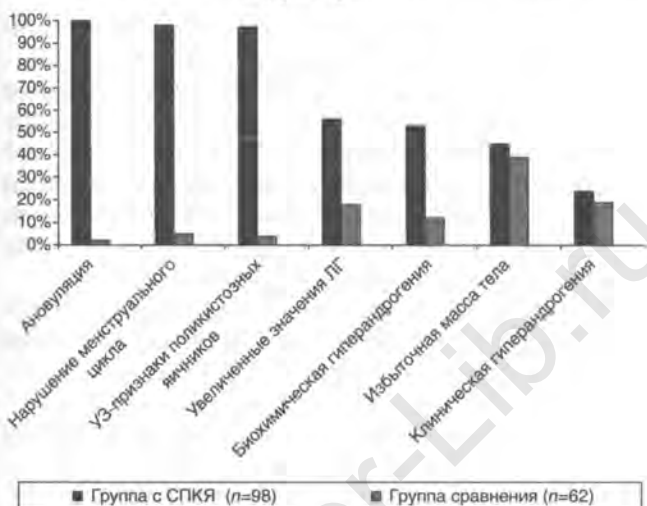


Рис. 1.1. Ранжирование клинических признаков синдрома поликистозных яичников

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

заболеваний. Все эти проблемы решаются по мере их поступления.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Этапы программы ЭКО при синдроме поликистозных яичников

I этап: подготовка пациентки

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

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

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

II этап: индукция суперовуляции

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

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

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

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

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

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

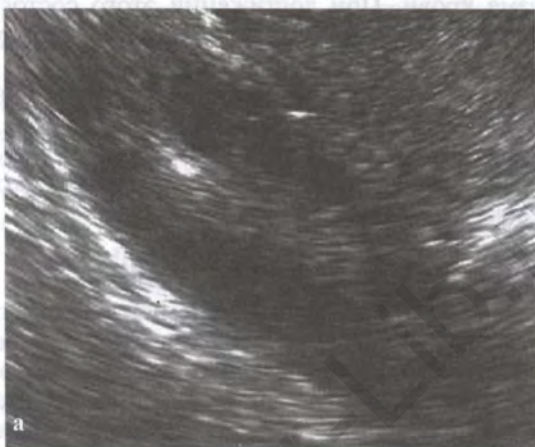


Рис. 1.2. Поликистозные/мультифолликулярные яичники (а, б)



Рис. 1.2. Продолжение (в)



Рис. 1.3. Чрезмерный ответ яичников

Протоколы стимуляции

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

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

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

Короткий протокол с ант-ГнРГ (дейли)

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



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

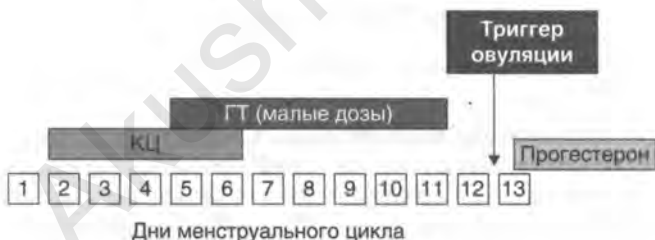
Кломифенацитрат + гонадотропины

Рис. 1.5. Протокол кломифена цитрата[®] и гонадотропины

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

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

Протокол с ингибитором ароматазы



Рис. 1.6. Протокол с ингибиторами ароматазы и гонадотропинами

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

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

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

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

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

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

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

¹ ЕД — единица действия или измерения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

абсолютно противопоказана стимуляция яичников, или же она категорически отказывается от стимуляции по личным соображениям.

Период перед введением триггера овуляции

Методика ранней аспирации фолликулов из одного яичника. При различных модификациях раннюю аспирацию производят на 4—7 день введения гонадотропинов, забирают все визуализируемые фолликулы из одного или из двух яичников, продолжая стимуляцию дальше [6, 30]. Также рекомендуют забрать фолликулы из одного яичника перед введением ХГ [33] либо через 10—12 ч после его введения [6]. Через 36 ч после введения ХГ производят забор фолликулов из другого яичника и выполняют все последующие манипуляции аналогично таковым при обычной процедуре ЭКО. По мнению сторонников, эта методика весьма эффективна для предупреждения раннего СГЯ и не сопровождается снижением частоты наступления беременности.

Клинические рекомендации. Не рекомендуется для клинического применения, т.к. методика травматична, а ее эффективность для профилактики СГЯ не доказана.

Методика костинга (coasting). Суть метода состоит в том, чтобы отсрочить введение триггера овуляции от момента последней инъекции ГТ на несколько дней при гиперэргическом ответе яичников и высоких значениях эстрадиола [27, 33]. Триггер овуляции вводят только после снижения уровня эстрадиола. До настоящего времени предметом дискуссии являются сами критерии для начала костинга и вопрос о его максимально допустимой продолжительности. Предлагалось делать перерыв в назначении ГТ до

7–10 дней, однако последние исследования жестко ограничивают этот период 24–72 ч. Несмотря на подтвержденную способность костинга снижать риск раннего СГЯ, многие специалисты указывают, что этот метод приводит к снижению частоты наступления беременности [27].

Клинические рекомендации. Вряд ли следует рекомендовать в клиническую практику, т.к. продолжительный костинг, снижая риск развития СГЯ, сопровождается плохими результатами лечения, кратковременный (24–48 ч) не снижает риска СГЯ.

Введение триггера овуляции

Уменьшение овуляторной дозы ХГ. У пациенток с подъемом в конце периода гонадотропной стимуляции уровня эстрадиола свыше 2500 пг/мл и наличием более 20 созревающих фолликулов диаметром свыше 15 мм рекомендуют снижать овуляторную дозу ХГ со стандартных 10 000 МЕ до 5000 МЕ [25, 26]. Имеются сообщения, что у лиц с уровнем эстрадиола и числом созревающих фолликулов выше критического значения необходимо снижать овуляторную дозу ХГ до 2500 МЕ и комбинировать данный подход с методикой костинга [28].

Клинические рекомендации. Целесообразность сомнительна, т.к. снижение дозы ХГ ниже 5 тыс. МЕ чревато неполучением зрелых ооцитов. Вместе с тем редукция дозы триггера овуляции на 2–3 тыс. МЕ не предотвращает риска развития СГЯ, по крайней мере отчетливых данных на этот счет нет.

Использование рХГ в качестве триггера овуляции. Есть публикации, свидетельствующие о снижении степени тяжести СГЯ при замене мочевого ХГ на рХГ [31], другие авторы достоверных различий не заметили [23]. Скорее всего, несовпадение мнений обусловлено отсутствием строгой рандомизации

больных по исходному статусу и по состоянию на момент введения триггера овуляции.

Клинические рекомендации. Следует использовать рХГ у пациенток, имеющих риск гиперстимуляции в преовуляторном периоде: размеры яичников больше 8 см^2 с наличием в них более 15 преовуляторных фолликулов.

Замена триггера овуляции ХГ на агонист ГнРГ. В схемах с ант-ГнРГ ряд специалистов предлагают заменять триггер овуляции ХГ на агонист ГнРГ [23, 24]. Полагают, что такая замена обеспечивает собственный овуляторный пик ЛГ за счет первоначальной стимуляции агонистом ГнРГ гипоталамо-гипофизарной оси и при этом эффективно предупреждает случаи среднего/тяжелого СГЯ [2].

Клинические рекомендации. Этот метод следует рекомендовать для клинического применения в ситуациях, когда число фолликулов преовуляторного диаметра превышает 15. Однако следует помнить, что снижаются число получаемых зрелых ооцитов и частота наступления беременности, возможно, из-за недостаточной трансформации эндометрия. Целесообразно поддерживать лютеиновую фазу введением параллельно с агонистом ГнРГ небольшой дозы ХГ (1500 МЕ) [24] либо назначением после переноса эмбрионов ХГ по следующей схеме: 3 инъекции (через два дня на третий) ХГ в дозе 250–1000 МЕ + прогестерон 600 мг/сут интравагинально [22]. Любопытно отметить, что отдельные авторы указывают на пользу применения в качестве триггера овуляции сочетания агониста ГнРГ и ХГ в дозе 5000 МЕ [23]. Другие же говорят о необходимости криоконсервации полученных эмбрионов и переноса их в нестимулированном цикле.

Прием препаратов агонистов дофаминовых D_2 -рецепторов. В последнее время внимание многих специалистов, занимающихся проблемой профилактики и лечения СГЯ, стали привлекать селективные

агонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (α - D_2 -R), к числу которых относятся такие препараты, как каберголин (достинекс[®]) и хинаголида гидрохлорид (норпролак[®]) [20, 29]. Профилактический эффект каберголина (достинекса[®]) и хинаголида гидрохлорида (норпролака[®]) в отношении риска развития и прогрессирования СГЯ объясняют их способностью блокировать взаимодействие фактора роста эндотелия сосудов с его специфическими рецепторами 2-го типа, расположенными на эндотелии. Обеспечиваемая таким путем блокада эффектов фактора роста эндотелия сосудов сопровождается уменьшением сосудистой проницаемости, т.е. способствует устранению нарушения, имеющего ключевое значение в патогенезе клинических проявлений СГЯ.

Клинические рекомендации. Существует значительное число публикаций, положительно оценивающих терапевтическое действие указанных препаратов, ровно в стольких же исследованиях не получено достоверного клинического результата. Скорее всего, специалисты могут использовать предлагаемые методики и делать выводы на основании собственного клинического опыта.

Забор ооцитов

Совет врачу!

Постарайтесь максимально аспирировать все визуализируемые фолликулы, т.к. при «недопунктированном» яичнике оставшиеся фолликулы могут овулировать самостоятельно, что приводит как к развитию СГЯ, так и чревато апоплексией яичника.

Не используйте ХГ для поддержки лютеиновой фазы, за исключением случаев, когда вы использовали α -ГнРГ в качестве триггера овуляции.

Внутривенное введение альбумина или гидроксипропилированного крахмала. В ряде исследований было показано, что в день введения ХГ и в день переноса эмбрионов введение раствора альбумина в дозе 40–50 г или 6% раствора ГЭК обеспечивает эффективное предупреждение клинической манифестации СГЯ у пациенток с уровнем $E_2 > 1500$ пг/мл и/или наличием более 10 зрелых фолликулов.

Клинические рекомендации. Профилактическое введение альбумина сейчас не применяют, т.к. назначение белкового препарата, имеющего побочные реакции, должно быть строго регламентировано клиническими и лабораторными показаниями [16, 29].

В приложении к растворам ГЭК все еще актуальным является определение оптимальной продолжительности их профилактического применения. Механизм действия любых коллоидов, удерживающих жидкость в сосудистом русле, реализуется за счет увеличения коллоидно-осмотического давления только в том периоде, пока эти коллоиды присутствуют в крови в достаточно высокой концентрации. Для обеспечения профилактики СГЯ теоретически следует использовать многократные введения ГЭК, обеспечивающие поддержание повышенного коллоидно-осмотического давления на постоянном уровне в течение всего периода, в который существует вероятность начала клинической манифестации СГЯ. В силу этого профилактическое применение ГЭК вряд ли целесообразно.

Перенос эмбрионов

Отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле (их криоконсервация и отдаленный перенос в нестимулированном цикле). Данный метод является одним из лучших по эффективности у пациенток с пре-

дикторами СГЯ и широко используется во многих центрах репродукции [13, 17, 32]. Если ранний СГЯ развивается в периоде до переноса эмбрионов, то их криоконсервация и отсрочка переноса способствуют быстрому обратному развитию проявлений синдрома (в противном случае возможное наступление беременности на фоне уже имеющейся клинической симптоматики раннего СГЯ неизбежно приводит к утяжелению манифестных проявлений данного синдрома). Таким образом, метод криоконсервации эмбрионов и их отсроченного переноса служит не столько профилактикой раннего СГЯ, т.к. процесс уже запущен, сколько препятствием для его прогрессирования. Кроме того, отсутствие беременности значительно расширяет спектр терапевтических возможностей.

Клинические рекомендации. Несомненно, надо применять метод криоконсервации, отказываясь от переноса в лечебном гиперстимулированном цикле. Аргументами в пользу этого утверждения являются: на современном этапе частота наступления беременности при криопереносах сопоставима с таковой при переносе в лечебном цикле; беременности при выраженной гиперстимуляции наступают не так уж часто; наступившие беременности протекают с большим числом осложнений и редко заканчиваются рождением здорового ребенка, **здоровье женщины важнее беременности**. Не рекомендуем в гиперстимулированном цикле переносить один эмбрион и консервировать остальные, лучше отказаться от переноса вообще.

Изложенное выше подтверждает то, что мероприятия по профилактике СГЯ многокомпонентны и применяются в комплексе. Ни одна из методик, применяемая без других превентивных мер, не гарантирует успех. Тем не менее целесообразно использовать ряд простых подходов у женщин с риском развития СГЯ:

- не использовать длинные протоколы с а-ГнРГ;
- применять небольшие дозы (100–200 МЕ) ГТ;
- можно позже (с 5-го дня цикла) начинать стимуляцию и/или раньше назначить ант-ГнРГ;
- использовать рХГ или а-ГнРГ в качестве триггера овуляции;
- постараться аспирировать максимальное число фолликулов;
- не использовать ХГ для поддержки лютеиновой фазы;
- отказаться от переноса в пользу криоконсервации.

Следует сказать о необходимости по возможности объективно оценить ситуацию. Нередко страх врача перед гиперстимуляцией заставляет его применять избыточные методы предосторожности, которые снижают эффективность лечебного цикла, однако нередки и противоположные ситуации.

Этап оплодотворения *in vitro* (количество, качество, способность к оплодотворению и дроблению ооцитов, полученных у больных с синдромом поликистозных яичников)

Этот аспект проблемы является важным в силу того, что многие исследования, особенно последних лет, указывают на возможность генетической детерминации СПКЯ, а следовательно, изначальной неполноценности репродуктивного материала [21]. Однако клинический опыт в большинстве случаев не подтверждает этого предположения. Так, исследователи [13, 26] показали, что общая

частота оплодотворения у больных с СПКЯ была ниже, чем у женщин с нормальными яичниками (52,8% против 66,1%, $p < 0,01$). Однако среднее число перенесенных эмбрионов (3,1 против 2,8), частота беременностей на одну яйцеклетку (21% против 18%) и частота беременностей на один цикл лечения (25,4% против 23%) не отличались от таковых у женщин без СПКЯ. В работах Homburg R. и соавт. [17] показано, что у женщин с СПКЯ было извлечено достоверно больше яйцеклеток, но процесс оплодотворения был снижен (57,3% против 65,7%, $p < 0,002$). Однако среднее число перенесенных эмбрионов в группах не различалось. Более того, частота беременностей на один лечебный цикл была близкой у больных с СПКЯ и у женщин контрольной группы (22,6% и 26,5%). В целом эти сообщения свидетельствуют о том, что ЭКО — жизнеспособный подход к лечению бесплодия у больных с СПКЯ, хотя существует тенденция к более низкой частоте оплодотворения, частота наступления беременности на лечебный цикл сравнима с таковой для женщин без СПКЯ.

Список литературы

1. Аншина М.Б. ЭКО в естественных циклах (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. — 2008. — Т. 14. — №3. — С. 48–52.
2. Баркалина Н.В., Корнеева И.Е. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2010. — Т. 16. — №4. — С. 54–59.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 368 с.
4. Здановский В.М. Метод «maturation of oocytes» — новое направление в лечении бесплодия при СПКЯ // В кн.: Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению); под ред. Т.А. Назаренко. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — С. 157–163.

5. Здановский В.М., Ефремова Л.Д., Смирнова О.А. и др. Первые результаты применения IVМ в России // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12. — №2. — С. 17–20.
6. Левков Л., Хрейнсон Ю., Розенлунд Б. и др. Использование созревания ооцитов (IVМ) в программе экстракорпорального оплодотворения // Проблемы репродукции. — 2003. — Т. 9. — №6. — С. 20–28.
7. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с.
8. Томазевич Т., Герсак К., Меден-Вртошек Х. и др. ЭКО в естественных циклах // Проблемы репродукции. — 2003. — Т. 9. — №4. — С. 47–52.
9. Томазевич Т., Меден-Вртошек Х. Ранняя аспирация фолликулов предотвращает развитие синдрома гиперстимуляции тяжелой степени // Проблемы репродукции. — 2004. — Т. 10. — №1. — С. 28–31.
10. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. — 2005. — 352. — P. 1223–1236.
11. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. — 2007. — 356. — P. 551–566.
12. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2003. — 327. — P. 951–956.
13. Polomba S., Falbo A., Russo T., Zullo F. Ovulation induction in anovulatory patients with polycystic ovarian syndrome // Curr Drug Ther. — 2006. — N. 1. — P. 23–29.
14. Rotterdam ESRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Hum Reprod. — 2004. — Vol. 19. — P. 41–47.
15. Christin-Maitre S., Hugues J. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in PCOS // Hum Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1626–1631.
16. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Hum Reprod. — 2008. — Vol. 23. — N. 3. — P. 462–477.
17. Homburg R. Optimal protocol for ovulation induction // Update in Infertility Treatment. — 2010. — Jan. 27–29. — Seville, Spain. — Abstract Book. — P. 32–33.
18. Van Wely M., Bayram N., van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotropins for

ovulation induction in subfertility associated with PCOS: a systematic review based on Cochrane review // *Hum Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — N. 6. — P. 1143–1149.

19. Van Wely M., Westergaard L.G., van der Veen F., Bossuyt P.M.M. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis // *Fertil Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 1086–1093.

20. Carizza C., Abdelmassih V., Melati L. et al Cabergoline prevents early but not late onset ovarian hiperstimulation syndrome (OHSS) // *Hum Reprod.* — 2007. — Vol. 22. — Suppl. 1: Abstract Book. — O-176. — 71.

21. Cha K., Chung H., Lee D. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by maturation and fertilization-embryo transfer // *Fertil Steril.* — 2005. — Vol. 83. — N. 5. — P. 1461–1465.

22. Costello M.F., Chapman M., Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with PCOS // *Hum Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — N. 6. — P. 1387–1399.

23. Griesinger G., Kalibianakis E.M., Papanikolaou E.G. et al. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin // *Fertil Steril.* — 2007. — Vol. 88. — N. 3. — P. 616–621.

24. Humaidan P., Bredkjaer H., Westergaard L. et al. 1500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study // *Fertil Steril.* — 2010. — Vol. 93. — N. 3. — P. 847–854.

25. Imada J., Ida M., Sugihara K. LH surge induced by GnRH agonist achieves similar clinical outcome to HCG in in-vitro maturation, fertilization and embryo transfer (IVM-IVF) // *Hum Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — Suppl. 1: Abstract Book. — P-288. — P. 116–117.

26. Kolibianakis E.M., Schultze-Mosgau A., Schroer A. et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists // *Hum Reprod.* — 2005. — Vol. 20. — N. 10. — P. 2887–2892.

27. Moreno L., Diaz L., Pacheco A. Extended coasting duration exerts a negative impact on IVF cycle outcome due to premature luteinization // *Reprod Biomed Online*. — 2004. — 9 (5). — P. 500–504.

28. Nargund G., Hutchison L., Scaramuzzi R., Campbell S. Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2007. — Vol. 14. — N. 6. — P. 682–685.

29. Youssef M., Van Wely M., Abdellah M. et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod*. — 2010. — Vol. 25. — Suppl. 1: Abstract Book. — O–150. — 58 p.

30. Zhu W.J., Li X.M., Chen X.M. Follicular aspiration during the selection phase prevents severe ovarian hyperstimulation in patients with polycystic ovary syndrome who are undergoing fertilization // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. — 2005. — 122 (1). — P. 79–84.

31. Pelinck M.J., Vogel N.E.A., Hoec A. et al. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetrorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study // *Hum Reprod*. — 2005. — Vol. 20. — P. 642–648.

32. Morin–Papunen L. Progress in PCOS: Therapeutic interventions // *Advances in Fertility Studies and Reproductive Medicine — IFFS 2007*. — Juta & Co Ltd. — Cape Town. — P. 342–351.

33. Aflatoonian A., Mahani I.M., Tabibnejad N. et al. Comparison of coasting with aspiration half of follicles before hCG injection for prevention of OHSS in ART cycles // *Hum Reprod*. — 2006. — Vol. 21. — Suppl. 1: Abstract Book. — O–098. — 37 p.

Глава 2

ЭКО при сниженном овариальном резерве

Т.А. Назаренко

Мы приводим определение «бедного» ответа, которое, при всех критических замечаниях, отражает, на наш взгляд, сущность явления.

«Бедный» (низкий, плохой) ответ — это недостаточная реакция яичников на введение даже больших доз (>300 МЕ в сутки) гонадотропинов, когда в схемах стимуляции, применяемых в контролируемых циклах программы ЭКО, не удастся обеспечить роста и созревания более 3 фолликулов.

Актуальность этой проблемы обусловлена прежде всего увеличением числа женщин старшего репродуктивного возраста — после 35–38 лет, обращающихся в центры ЭКО с целью лечения бесплодия. Доля таких пациенток достигает 40%.

На сегодняшний день достаточно четко представлены тесты, оценивающие состояние овариального резерва и прогнозирующие ответ яичников на гонадотропную стимуляцию.

Показатели низкого овариального резерва (предикторы «бедного» ответа яичников на гонадотропины):

- возраст пациентки превышает 35 лет;
- длительность менструального цикла — 24–26 дней;
- уровень ФСГ на 2–3 д.м.ц. — более 10 МЕ/л;
- число базальных фолликулов меньше 10 мм в диаметре на 2–3 д.м.ц. — не менее 5 в каждом яичнике;

- объем яичников — менее 8 см^3 (рис. 2.1);
- уровень ингибина В — меньше 40 пг/мл ;
- уровень АМГ — меньше $1,0 \text{ нг/мл}$.

В настоящее время к «бедно» отвечающим пациенткам по Болонским критериям ESHRE относят лиц, у которых присутствует как минимум 2 из 3 указанных ниже признаков (ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and aging. — 2005):

- возраст ≥ 40 лет или любой другой известный фактор риска для «бедного» ответа (например, выполнявшиеся в прошлом 2-сторонние резекции яичников или использовавшаяся гонадотоксичная терапия);
- подтвержденный «бедный» ответ в предыдущей попытке ЭКО (получение ≤ 3 ооцитов при применении протоколов со стандартными дозами гонадотропинов). Заслуживает внимания то, что получение меньше 4 ооцитов при использовании так называемых «мягких» протоколов стимуляции по Болонским критериям ESHRE не считается «бедным» ответом;
- признаки снижения овариального резерва (базальное число антральных фолликулов меньше 5–7, концентрация в крови антимюллера гормона $< 0,5\text{--}1,1 \text{ нг/мл}$).

К «бедно» отвечающим пациенткам рекомендуется дополнительно относить больных с двумя эпизодами подтвержденного «бедного» ответа в предыдущих попытках ЭКО даже в отсутствие любых других предикторов ослабленной реакции яичников на гонадотропины.

Наличие у пациентки указанных предикторов «бедного» ответа требует использования более высоких доз гонадотропинов с целью предупреждения такого осложнения. Частота наступления беременности при «бедном» ответе снижена.

Следует отметить, что если у молодых женщин при УЗ визуализации «хороших» яичников не всегда обязательно исследовать все параметры овариального резерва, особенно АМГ и ингибин В, то у пациенток старшего возраста или при наличии резецированных яичников и иных проблем это желательно сделать. Уровень ФСГ зачастую может меняться в разных менструальных циклах и не объективно отражать имеющуюся ситуацию. В этих случаях значения АМГ более показательны.

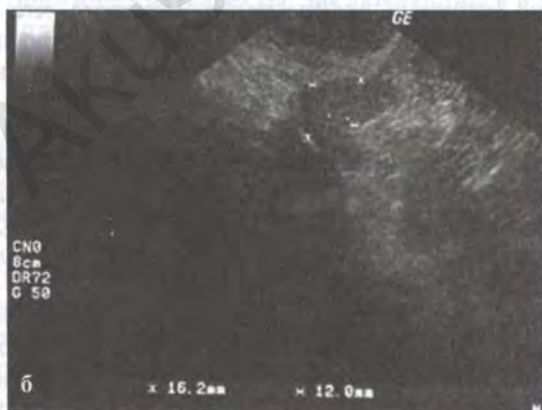


Рис. 2.1. Яичники со сниженным резервом (увеличена вероятность «бедного» ответа яичников) (а, б)

Причины «бедного» ответа

Физиологическое снижение овариального резерва

Снижение функции яичников и репродуктивных возможностей у женщин старшего возраста является физиологической нормой. «Поздний репродуктивный возраст» — понятие крайне размытое и включающее в себя как биологическую, так и в большой степени социальную составляющие. Считают начало позднего репродуктивного возраста после 35 лет, хотя физиологически этот период наступает значительно раньше.

Тем не менее до 40 лет у женщины можно получить собственный ооцит и беременность. В этом возрастном периоде ярки индивидуальные особенности женщин, обусловленные их генетикой. После 40 лет эти различия проявляются в меньшей степени, и, если мы видим достаточное число фолликулов в яичниках, получаем достаточное число ооцитов и эмбрионов хорошего качества, беременность все равно наступает крайне редко. Известно, что снижается не только количество, но и качество получаемых ооцитов и эмбрионов, что является большой проблемой.

Формально можно выделить период до 43 лет, когда у женщины можно получить беременность с использованием собственного ооцита, хотя частота наступления беременности низкая. После 43 лет успехов практически не бывает, а исключения лишь подтверждают правило.

Несомненно, в каждом конкретном случае необходимо индивидуально решать вопрос о возможностях реализации репродуктивной функции и постараться не травмировать женщину скоропалительными приговорами.

Причины «бедного» ответа, не связанные с возрастом

У молодых женщин функция яичников может быть потеряна вследствие преждевременного истощения (недостаточности) яичников, их оперативно-го удаления или обширной 2-сторонней резекции, приведшей к развитию посткастрационного синдрома.

Основные причины развития *преждевременной недостаточности яичников* неоперативного генеза:

- наличие врожденной дисгенезии гонад, которая обычно связана с синдромом Шерешевского—Тернера или мозаицизмом по данному синдрому;
- аутоиммунная агрессия против антигенов яичника (гипергонадотропный аутоиммунный оофорит);
- энзиматические дефекты (галактоземия, дефекты ферментов синтеза половых стероидов — холестериновой десмолазы, 17 α -гидроксилазы, ароматазных ферментов);
- генетические дефекты, заключающиеся в анеуплоидии половых хромосом (Марченко Л.А. с соавт., 2010);
- химиолучевая и другая гонадотоксичная терапия.

Пациентки с преждевременной недостаточностью яичников, так же как и женщины после тотальной овариэктомии, имеют аменорею, высокие уровни ФСГ (40 МЕ/л и выше), низкие показатели эстрадиола (ниже 100 пмоль/л) и характерные для климактерического синдрома нейровегетативные симптомы («приливы», приступы тахикардии, повышенную потливость и др.). В этих случаях единственным способом достижения беременности является использование ооцитов донора. Следует знать о возможности криоконсервации ооцитов или эмбрионов перед

проведением гонадотоксичной терапии (способной спровоцировать преждевременную недостаточность яичников) у женщин с онкологическими или другими тяжелыми соматическими заболеваниями.

Развитие в последние годы технологий криоконсервации, позволяющих обеспечивать сохранение генетического материала для отсроченного деторождения, является новым, перспективным и заслуживающим внимания направлением. Несомненно, такие технологии могут быть использованы у женщин и мужчин перед проведением гонадотоксичной терапии, а также в ряде других ситуаций. Например, представляется целесообразным сохранение генетического материала у мужчин, имеющих опасные для здоровья сферы деятельности, или у женщин, откладывающих деторождение в силу социальных причин.

В контексте «бедного» ответа необходимо рассмотреть перечисленные ниже ситуации, которые могут иметь место у молодых женщин и приводить к ослаблению чувствительности яичников к стимулирующему эффекту ФСГ-содержащих препаратов.

- **Резекция яичников** (одного или обоих) по поводу доброкачественных образований, функциональных кист, поликистозных яичников нередко приводит к избыточной редукции фолликулярного запаса яичников, что, собственно, и является самой очевидной причиной последующей ослабленной реакции на гонадотропины.
- **Повторные операции на органах малого таза** даже без резекции яичников могут негативно влиять на состояние овариального резерва. Причиной этого является спаечный процесс в малом тазу, обуславливающий нарушение нормальной архитектоники сосудистой сети и, как следствие, адекватного кровоснабжения коркового слоя яичников, что в той или иной мере ухудшает условия для нормального роста

и созревания фолликулов. С учетом этого обстоятельства молодым женщинам, перенесшим повторные вмешательства на органах малого таза, целесообразно незамедлительно проводить программы, направленные на достижение беременности.

- **Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и гипотиреоз** могут негативно влиять на состояние овариального резерва, качество получаемых ооцитов и эмбрионов, даже при компенсации функции щитовидной железы (ЩЖ) (Перминова С.Г., 2010). Поэтому в случаях выявления антитиреоидных антител (АТ) необходимо оценивать параметры овариального резерва и своевременно ставить вопрос о достижении беременности.
- **Индукцируемый фолликулогенез** может ослабляться и при других аутоиммунных заболеваниях (миастения, гипопаратиреоз, тромбоцитарная пурпура и др.). Успех программы ЭКО у больных с такого рода патологией во многом зависит от качества ее компенсации, что подразумевает тесное сотрудничество при лечении бесплодия со специалистами соответствующих профилей (терапевтами, иммунологами, эндокринологами, гематологами).
- **Сахарный диабет, заболевания почек, коллагенозы** способны снижать функцию яичников в основном за счет ангиопатий, провоцируемых этими заболеваниями. При наличии указанных заболеваний вопрос о подходах к реализации репродуктивных намерений должен решаться строго индивидуально, вплоть до криоконсервации генетического материала и использования суррогатной матери.
- **Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ)**, по мнению ряда специалистов, ассоциируется со снижением параметров овариального резерва

и ослабленной реакцией на стимуляцию гонадотропинами. В основном «бедный» ответ в стимулируемых циклах отмечается у пациенток с тяжелыми формами НГЭ, хотя в литературе можно встретить сообщения и о возрастании частоты случаев ослабленной реакции на гонадотропины у пациенток с малыми формами НГЭ (Жорданидзе Д.О., 2010). Многие исследователи, однако, не подтверждают факт негативного влияния малых форм НГЭ на параметры стимулируемых циклов и результаты ЭКО. Бесспорно, что на эффективность ЭКО у пациенток с НГЭ влияет не только степень тяжести НГЭ, но и характер его хирургического лечения перед процедурой ЭКО, возраст пациентки и состояние ее овариального резерва.

- **Идиопатическое бесплодие** характеризуется отсутствием очевидных причин инфертильности у супружеской пары, в том числе и отсутствием отклонений биохимических параметров овариального резерва и базального числа антральных фолликулов у женщины. При использовании ЭКО у молодых женщин с идиопатическим бесплодием нередко имеет место «бедный» ответ на индукторы овуляции на фоне сохранения нормальных биохимических и УЗ-параметров овариального резерва. Причина ослабленной реакции яичников на гонадотропины в таких случаях пока не ясна и предположительно связывается с рядом факторов.

По нашему мнению, в отношении контингента пациенток с идиопатическим бесплодием следует придерживаться принципа как можно более раннего назначения ЭКО. Данная рекомендация ставит целью предупреждение наложения на вероятность

«бедного» ответа еще и возрастного фактора, ухудшающего качество ооцитов.

Отдельно следует описать пациенток с *первичной или вторичной гипогонадотропной аменореей*, которые имеют показатели овариального резерва, не коррелирующие с таковыми в норме. Так, у этих женщин на фоне аменореи регистрируются низкие уровни ФСГ (2–3 МЕ/л), ЛГ (3–4 МЕ/л), эстрадиола (меньше 100 пмоль/л), ингибина В (меньше 20 пмоль/л), АМГ (меньше 0,5 пмоль/л), очень маленькие яичники (объем меньше 2,0 см³), антральные фолликулы практически не визуализируются. Тем не менее такие больные хорошо отвечают на гонадотропную стимуляцию и беременность у них наступает довольно успешно как при естественном зачатии, так и при циклах ЭКО.

Представленный материал показывает, что у молодых женщин причины «бедного» ответа могут быть достаточно очевидными в случаях резекции яичников с удалением большого объема их ткани и труднообъяснимыми, когда нет видимых причин, способных негативно воздействовать на функцию яичников. Следует подчеркнуть, что у всех пациенток, не достигших позднего репродуктивного возраста, необходимо пытаться получить беременность со своей собственной яйцеклеткой даже при предполагаемом «бедном» ответе яичников.

Есть ли средства, способные повысить ответ яичников?

Приходится признать, что на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо лекарственных препаратов, предлагавшихся для активации фолликулогенеза. Это означает целесо-

образность продолжения поиска новых вариантов лечения, обеспечивающих действительно надежное предупреждение ослабленной реакции яичников при их контролируемой стимуляции.

Арсенал средств, способных (по мнению рекомендующих их специалистов) улучшить ответ яичников при контролируемой стимуляции яичников, включает следующие препараты:

- гестагены;
- оральные контрацептивы;
- препараты заместительной гормональной терапии;
- эстрогены в лютеиновую фазу предшествующего цикла;
- андрогены;
- неспецифические средства (фитоэстрогены, овариум композитум[†] и т.д.).

Гестагены как предварительное лечение, скорее всего, не имеют отношения к последующей способности яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами. Показаниями для назначения препаратов являются наличие фолликулярных кист в яичниках, фиксация менструальноподобной реакции и обеспечение адекватной трансформации эндометрия.

Оральные контрацептивы. Смысл назначения оральных контрацептивов «монофазного» режима заключается во временном торможении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, после чего в последующем цикле вероятен так называемый ребаунд-эффект, т.е. активация деятельности этой системы. Представленная методика зачастую оказывается эффективной у молодых пациенток, имеющих олигоменорею и ановуляцию на фоне достаточной или же высокой концентрации эстрогенов. В то же время назначение оральных контрацептивов женщинам со сниженными показателями овариального резерва и сопутствующей гипоестрогенией вряд ли является перспективным методом надежного предупреждения «бедного» ответа.

Заместительная гормональная терапия. Назначение гормонов в циклическом режиме — эстрогены в возрастающей дозе в фолликулярную фазу, препараты прогестерона совместно с эстрогенами в лютеиновую фазу — имитирует физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла. Возможно, это полезно в обеспечении трансформации эндометрия, но вряд ли может положительно сказаться на последующем ответе яичников.

Эстрогены в лютеиновую фазу предыдущего цикла. Авторы, предложившие назначать эстрогены в указанном режиме, исходили из того, что когорта фолликулов, которая вступит в активный фолликулогенез в следующем менструальном цикле, формируется в середине лютеиновой фазы предыдущего. Назначение эстрогенов в этот период, по мнению разработчиков данной методики, может способствовать пролонгации стимулирующего эффекта ФСГ в лютеиновой фазе, а также увеличивать уровень эстрогенов, продуцируемый растущими фолликулами, обеспечивая их более быстрый рост. Тем не менее четких данных о клинической эффективности указанной методики не приведено.

Назначение андрогенов. В литературе последних лет можно найти сообщения, согласно которым предварительное применение препаратов тестостерона или дегидроэпиандростерона у пациенток с ранее подтвержденным «бедным» ответом на индукторы суперовуляции способствует преодолению ослабленной реакции яичников на гонадотропины и повышает эффективность ЭКО.

Механизм действия «андрогенного прайминга» на индуцируемую гонадотропинами суперовуляцию у женщин с риском «бедного» ответа связывают со способностью андрогенов активизировать ранний рекрутинг фолликулов в созревающую когорту, увеличивать экспрессию рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы малых антральных фолликулов

и поддерживать адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов на всех гормонально зависимых этапах фолликулогенеза.

Тем не менее, хотя идея «андрогенного прайминга» как способа потенцирования гонадотропной стимуляции у «бедно» отвечающих пациенток представляется достаточно обоснованной с позиции «формальной логики», для окончательной оценки прикладной значимости такого подхода все же требуется получение более обширного фактического материала.

Назначение гормона роста. Сообщений о возможном влиянии соматотропного гормона на функцию яичников чрезвычайно мало. Не имея собственного опыта по этому вопросу, мы можем опираться только на мнения, представленные в единичных публикациях (Аншина М.Б., 1998; Kucuk T. et al., 2008; Kolibianakis E.M. et al., 2009). Несмотря на теоретическую привлекательность идеи восстановления чувствительности яичников к ФСГ под влиянием стимулирующего эффекта соматотропного гормона, клинической реализации этого направления пока не произошло.

Неспецифические средства. Неспецифические средства — биологически активные добавки, фитоэстрогены, гомеопатические препараты — в настоящее время довольно широко используют пациенты (занимаясь самолечением) и врачи. В приложении к ситуациям, связанным с «бедным» ответом яичников и/или многочисленными неудачными попытками ЭКО, — это средства отчаяния.

Необходимо подчеркнуть, что терапевтический эффект всех известных биологически активных добавок, фитопрепаратов, гомеопатических средств не имеет объективного уровня доказательности. Нет сообщений о побочных и/или негативных влияниях этих средств на организм пациенток. Поэтому широкое распространение биологически активных добавок и других пищевых добавок, содержащих фитоэстрогены, вызывает вполне обоснованную

обеспокоенность специалистов (Никитин А.И., 2011). Что касается совета врачам, занимающимся лечением бесплодия, то он может быть представлен очень мудрым и всегда уместным латинским изречением:

Quod dubias, ne feceris! — *В чем сомневаешься, того не делай!*

Модификации протоколов стимуляции яичников для профилактики «бедного» ответа

Попытки модифицировать протоколы стимуляции яичников у пациенток с «бедным» ответом и редуцированным овариальным резервом многочисленны. Однако приходится констатировать, что ни одна из предлагаемых модификаций таких протоколов не имеет доказанной значимости в отношении возможности восстановления исходно сниженной способности яичников к адекватному ответу при стимуляции гонадотропинами.

«Короткий» протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона

Представленный протокол стимуляции (рис. 2.2) нельзя назвать модифицированным, наоборот, раньше он был рекомендован для пациенток со сниженными параметрами овариального резерва. Однако широкое клиническое использование ант-ГнРГ и обобщение накопленного опыта позволили ряду специалистов прийти к заключению о преимуществах протоколов с ант-ГнРГ по сравнению с «короткими» протоколами (Daya S., 2003, 2005; ESHRE Capri Workshop Group, 2005).

Одновременное назначение а-ГнРГ и гонадотропинов преследует цель использовать эффект стиму-

«Короткий» протокол с а-ГнРГ



Рис. 2.2. «Короткий» протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона

ляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, который может обеспечить а-ГнРГ в первые дни назначения и тем самым дополнительно стимулировать яичники (flare-up эффект). Тем не менее данный протокол оказался не столь успешным, как это предполагалось у женщин старшего возраста со сниженными параметрами овариального резерва. Этот факт можно объяснить следующим: во-первых, пул фолликулов формируется в лютеиновую фазу предыдущего цикла; во-вторых, а-ГнРГ, стимулируя оба гонадотропина, все-таки в большей степени обеспечивает повышение уровней ЛГ в раннюю фолликулярную фазу, что не только не способствует увеличению числа фолликулов, чувствительных к гонадотропинам, но может привести к атрезии мелких антральных фолликулов.

«Короткий» протокол с микродозами агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (microdose flare-up protocol) (рис. 2.3)

В контексте микродозовых протоколов при «бедном» ответе высказывалось предложение умень-

шить дозу вводимого а-ГнРГ вдвое, т.е. вводить 0,05 мг (декапептил, диферелин) на 1–2-й день менструального цикла за один-два дня до начала стимуляции ГТ. Вряд ли в этом есть какой-либо смысл.

«Короткий» протокол с уменьшением дозы а-ГнРГ



Рис. 2.3. «Короткий» протокол с уменьшением дозы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона

«Длинный» протокол с низкими дозами агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (рис. 2.4)

Были сообщения о том, что уменьшение дозы а-ГнРГ в 2 и 4 раза может улучшить ответ яичников и эффективность лечения. Однако убедительных доказательств о преимуществах такой тактики не представлено. В этом случае имеет место некоторый экономический эффект, но вряд ли он значителен в контексте общей стоимости программы.

Тем не менее эту методику можно использовать, т.к. ее эффективность сопоставима с таковой при использовании протокола с ант-ГнРГ в общепринятом режиме.

«Длинный» протокол с низкими дозами а-ГнРГ

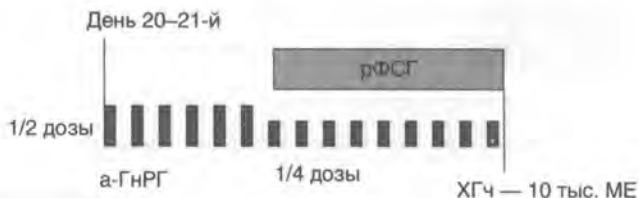


Рис. 2.4. «Длинный» протокол с низкими дозами агонистов гонадотропин-рилизинг гормона

Модифицированный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (рис. 2.5)

Предлагается на 1-й день менструального цикла однократно ввести ант-ГнРГ (0,25 мг), затем продолжать стимуляцию в обычном режиме и использовать ант-ГнРГ при достижении фолликулом диаметра 14 мм. Смысл этого режима — попытаться десенситизировать гипоталамо-гипофизарную систему для того, чтобы сформировать пул фолликулов для ГТ стимуляции. Эффективность такой методики достоверно не оценена.

Модифицированный протокол с антагонистами ГнРГ

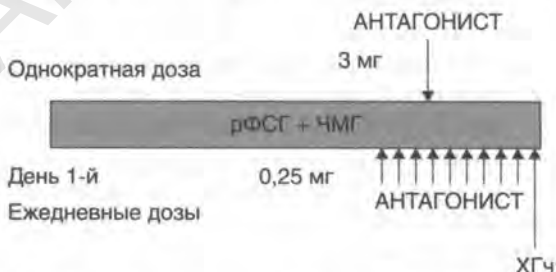


Рис. 2.5. Модифицированный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона

Комбинированное введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (рис. 2.6)

При проведении стимуляции яичников а-ГнРГ назначают с 19–21-го дня предыдущего менструального цикла до 2-го дня последующего, затем подключают гонадотропины. С момента достижения растущими фолликулами диаметра 14 мм назначают ант-ГнРГ, который используют до момента введения триггера овуляции.



Рис. 2.6. Комбинированное введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона

Этот протокол не завоевал популярности из-за своей высокой стоимости и отсутствия преимуществ по критерию позитивного влияния на эффективность ЭКО. Наоборот, при использовании описываемой схемы многими специалистами был установлен факт частой отмены циклов.

«Мягкие» протоколы стимуляции

- Протокол с кломифена цитратом[®] в комбинации с гонадотропинами и ант-ГнРГ (рис. 2.7).

- Предлагают использовать кломифена цитрат[®] со 2-го по 6-й день цикла, с 5-го дня добавлять небольшие дозы гонадотропинов (100–200 МЕ ФСГ) и ант-ГнРГ при диаметре фолликула 14 мм.
- Протокол с минимальной стимуляцией гонадотропинами в комбинации с ант-ГнРГ (рис. 2.8).
- При визуализации на 7–8-й день собственного менструального цикла 2–3 фолликулов назначают небольшие (100–200 МЕ) суточные дозы ФСГ. При достижении фолликулами диаметра 14 мм начинают дополнительно использовать ант-ГнРГ до дня введения триггера овуляции включительно.

Кломифенацитрат + гонадотропины



Рис. 2.7. Комбинированный протокол, включающий кломифена цитрат[®] (со 2-го дня м.ц.) + гонадотропины (с 5-го дня м.ц.) + антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм)

«Мягкие» протоколы стимуляции обеспечивают снижение курсовой дозы гонадотропинов, что способствует уменьшению стоимости этапа контролируемой стимуляции в общей структуре затрат при реализации программы ЭКО. Следует использовать подобный метод стимуляции яичников, когда априори или же на основании опыта предыдущих стимуляций не удалось получить более 2 ооцитов.

Цикл с минимальной стимуляцией гонадотропинами

Рис. 2.8. Протокол с минимальной стимуляцией гонадотропинами в комбинации с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм)

ЭКО в естественном цикле

При проведении ЭКО в естественном цикле (ЭКО-ЕЦ) проводят УЗ и гормональный мониторинг собственного цикла пациентки и при пункции визуализируемого фолликула в расчетное время овуляции получают 1 ооцит. Для предотвращения преждевременной лютеинизации полезно использовать ант-ГнРГ при достижении фолликулом диаметра 14–15 мм, а также назначать триггер овуляции (Ubaldi F.M. et al., 2005).

Следует отметить, что метод ЭКО-ЕЦ отличается низкой частотой наступления беременности даже у молодых пациенток с вполне нормальным овариальным резервом, поскольку до 1/3 пунктируемых фолликулов могут не содержать полноценную яйцеклетку. Кроме того, для ооцитов, полученных в естественных циклах, характерна относительно невысокая частота оплодотворения *in vitro* (не более 70%), а у полученных из таких ооцитов эмбрионов отмечается невысокая частота дробления (не более

50%) и имплантации (не более 15%). Все это вместе взятое приводит к тому, что эффективность ЭКО-ЕЦ по показателю ЧНБ на ЕЦ находится на уровне 3–4% (Аншина М.Б., 2008).

Рекомендация о целесообразности применения методики ЭКО-ЕЦ у женщин старшего возраста с крайне сниженными показателями овариального резерва и плохим ответом (когда получали не более 2 ооцитов) в предыдущих попытках стимуляции имеет ту же аргументацию, что и использование «мягких» протоколов стимуляции. То есть в этом случае также ставится целью экономия на гонадотропинах, поскольку отсутствует надежда на адекватный ответ яичников даже на повышенные дозы ФСГ-содержащих препаратов.

Рекомендации к проведению контролируемой стимуляции у пациенток с риском «бедного» ответа

В ситуациях, когда у пациентки имеют место незначительные отклонения показателей овариального резерва, указывающие на его относительно небольшое снижение, нужно использовать либо длинный протокол с уменьшенной дозой а-ГнРГ, либо протокол с ант-ГнРГ.

При выборе дозы вводимого индуктора в тех случаях, когда мы все-таки рассчитываем на получение большого числа (>3) ооцитов при контролируемой стимуляции яичников, доза вводимого индуктора должна быть достаточной — 300–400 МЕ в день.

В ситуациях, когда априори в стимулируемых циклах можно получить лишь 1–2 ооцита, вряд ли следует использовать большие дозы гонадотро-

пинов, т.е. можно ограничиться дозами не более 100–200 МЕ в день.

Широко обсуждаемым является вопрос о том, какие индукторы фолликулогенеза лучше применять у женщин с высоким риском «бедного» ответа яичников — препараты чистого/рекомбинантного ФСГ (р-ФСГ), чМГ (содержащего ФСГ и ЛГ в равной пропорции) или же комбинировать р-ФСГ с чистым/рекомбинантным ЛГ (р-ЛГ) или с чМГ. На этот счет существует множество самых разных мнений. Позволим высказать свою точку зрения и мы.

При наличии предикторов «бедного» ответа, вне зависимости от вида и режима применения аналога ГнРГ, стимуляцию предпочтительно начинать с введения препаратов чистого ФСГ (р-ФСГ). На поздних этапах индуцируемого фолликулогенеза, когда лидирующий фолликул достигает диаметра 14–15 мм (это совпадает с назначением антагониста ГнРГ в протоколах с ант-ГнРГ), следует использовать один из двух вариантов финальной гонадотропной стимуляции, завершающейся введением триггера овуляции:

- первый вариант: к продолжающему использоваться р-ФСГ добавить ежедневные инъекции либо чМГ (содержит в своем составе ЛГ), либо рекомбинантного ЛГ;
- второй вариант: полностью отказаться от дальнейших введений р-ФСГ в пользу применения только чМГ (этот вариант представляется нам более предпочтительным по экономическим причинам).

Представленная рекомендация индукции овуляции у женщин с высокой вероятностью «бедного» ответа яичников на гонадотропины базируется на современной концепции физиологической регуляции фолликулогенеза, согласно которой для роста фолликула необходим ФСГ, а для финального созревания — ЛГ.

Программа ЭКО у женщин молодого возраста со сниженными показателями овариального резерва

Тактика ведения пациенток молодого возраста (до 35 лет) со сниженными показателями овариального резерва определяется с учетом причинных факторов, приведших к снижению функционального потенциала яичников.

Ведение пациенток молодого возраста со снижением овариального резерва, обусловленным резекцией яичников

Планируя программу ЭКО у женщин, перенесших резекцию яичника или обоих яичников, следует учитывать следующее:

- возраст и анамнез женщины;
- показания к операции и технику проведенной операции;
- результаты предыдущих попыток ЭКО, если таковые были;
- состояние овариального резерва — оценить характер менструального цикла, размеры и структуру яичников, число антральных фолликулов, уровни ФСГ и АМГ.

Выбор протокола стимуляции следует проводить исходя из совокупности полученных данных.

Если у молодой женщины резекция яичников проведена по поводу функциональных кист или поликистозных яичников, менструальный цикл в пределах 26–28 дней, яичники размерами не менее 3,5 см³, в них имеется 3–4 антральных фолликула в каждом, уровень ФСГ не больше 12 МЕ/л, а АМГ не менее 0,8 нг/мл, то в этих случаях можно провести стимуляцию в длинном протоколе (можно с умень-

шенной дозой а-ГнРГ) или использовать короткий протокол с ант-ГнРГ. Ежедневная доза вводимого р-ФСГ не должна быть менее 300 МЕ, на заключительных этапах фолликулогенеза целесообразно добавить чМГ — 150 МЕ/сут или рЛГ — 150 МЕ/сут. Эффективность такой попытки составляет приблизительно 20% беременностей на стимулированный цикл.

В случаях выраженного снижения овариального резерва после резекции яичников, о чем свидетельствуют: укорочение менструального цикла до 23–25 дней, периодическое персистирование фолликулярных кист, объем яичников меньше 2,5 см³, гиперэхогенная структура яичников, суммарное число антральных фолликулов не более 4, уровни ФСГ 12–15 МЕ/л, АМГ меньше 0,8 нг/мл, — успех программы ЭКО не превышает 10% беременностей на попытку. При этих ситуациях целесообразно использовать низкодозовые протоколы с ант-ГнРГ с ежедневной дозой р-ФСГ не более 200 МЕ с той целью, чтобы получить 1–2 ооцита.

Ведение пациенток молодого возраста со снижением овариального резерва, не обусловленным резекцией яичников

Случаи, когда параметры овариального резерва снижены у молодых женщин без предшествующей резекции яичников, достаточно сложны для выбора адекватной тактики лечения бесплодия. Основная проблема заключается в том, что довольно часто в подобных ситуациях явных причин infertility не обнаруживается. Если же причины бесплодия очевидны или же предполагаются с большой долей вероятности, как, например, при наличии малых форм наружного генитального эндометриоза или таких эндокринных патологий, как АИТ, гипотиреоз, инсулинорезистентность, то усилия специали-

стов сосредотачиваются на лечении этих состояний. Порой лечение затягивается на длительное время, а при компенсации указанных патологий беременность не наступает. Нередко за период лечения специалисты не оценивают состояние овариального резерва у пациенток и не видят, что репродуктивные возможности у них снижены и вряд ли можно надеяться на повышение этих возможностей с течением времени.

В этой связи у пациенток, имеющих какие-либо аутоиммунные и эндокринные заболевания или бесплодие неясного генеза, необходимо оценить овариальный резерв яичников с целью прогнозирования их ответной реакции на гонадотропины в стимулированных циклах.

Параллельно с компенсацией тех или иных дефектов следует проводить программы, направленные на достижение беременности.

Стимуляцию яичников можно проводить на фоне специфического лечения, например, тиреоидными препаратами при гипотиреозе, инсулиносенситайзерами при инсулинорезистентности, глюкокортикоидами при аутоиммунных состояниях.

Можно использовать как длинный протокол с а-ГнРГ, так и протокол с ант-ГнРГ. Возможно снижение дозы а-ГнРГ в длинных протоколах. Доза индуктора, назначаемая в день, как правило, составляет 300–350 МЕ ФСГ. Целесообразно добавлять ЛГ-содержащие препараты на завершающих этапах фолликулогенеза, если исходно для стимуляции овуляции назначались препараты рекомбинантного ФСГ. У описываемых больных количество получаемых ооцитов оказывается небольшим — не более 5. Еще меньшим оказывается число ооцитов и эмбрионов хорошего качества, а частота наступления беременности не превышает 15% на попытку. Характерной является высокая частота репродуктивных потерь в ранние сроки гестации — до 35%,

что подтверждает наличие системных неблагоприятных процессов в организме женщины, негативно влияющих на течение индуцированной беременности (ИБ).

Программа ЭКО у женщин старшего возраста

Говоря об особенностях проведения программ ЭКО у женщин старшего возраста, следует разделить их на пациенток, имеющих сниженные и крайне низкие показатели овариального резерва.

Напомним, что **сниженные показатели овариального резерва** характеризуются следующим:

- укорочение менструального цикла на 2–3 дня;
- эпизоды повышения уровня ФСГ >15 МЕ/л;
- эпизоды снижения ингибина В <40 пг/мл;
- уровень АМГ $<1,0$ нг/мл;
- объем яичников в пределах $3,5$ см³;
- число антральных фолликулов не более 3 в каждом яичнике.

Крайне низкое состояние овариального резерва характеризуется следующими параметрами:

- стойкие нарушения менструального цикла;
- стойкое повышение уровня ФСГ >15 МЕ/л;
- стойкое понижение уровня ингибина В <40 пг/мл;
- уровень АМГ менее $0,01$ нг/мл;
- объем яичников менее 3 см³;
- число антральных фолликулов не более 1–2 в обоих яичниках.

Следует предупреждать женщин старшего возраста со сниженными и в особенности с крайне низкими показателями овариального резерва о низкой эффективности программ ЭКО при использовании собственного ооцита, реальной возможности

неполучения ооцита и перспективах использования ооцитов донора.

Программы ЭКО у женщин старшего возраста со сниженными показателями овариального резерва

У данного контингента инфертильных женщин целесообразно использовать протоколы с ант-ГнРГ или минидозовое назначение а-ГнРГ в «длинном» протоколе, применять высокие дозы гонадотропинов — 400–450 МЕ р-ФСГ, добавлять ЛГ на заключительном этапе фолликулогенеза. В случаях получения ооцитов и эмбрионов удовлетворительного качества лечение следует ограничить четырьмя попытками. Частота наступления беременности не превышает 7–8% на попытку.

Программы ЭКО у женщин старшего возраста с крайне низкими показателями овариального резерва

Если пациентка с крайне низкими показателями овариального резерва после проведенной беседы о перспективах ее лечения продолжает настаивать на проведении программы ЭКО с использованием собственного ооцита, то можно попытаться получить один ооцит в собственном менструальном цикле (ЭКО-ЕЦ) при его управлении назначением антагонистов ГнРГ (при достижении фолликулом диаметра 14 мм) и триггера овуляции. Также возможно использовать протокол с ант-ГнРГ, назначая небольшие дозы р-ФСГ (100–200 МЕ) с 5–7-го дня менструального цикла и добавляя ЛГ и ант-ГнРГ в конце стимуляции. Не следует проводить более 2 попыток.

Сегодня для этого контингента больных используют «шанхайские» и «японские» протоколы,

суть которых заключается в попытках «накопить» эмбрионы, консервировать их, затем перенести. «Японский» протокол — проводят стимуляцию КЦ и небольшими дозами гонадотропинов, или же только гонадотропинами, или же вообще забирают ооцит в естественном цикле. Так делают 2–3 раза, накапливают эмбрионы, затем их переносят. «Шанхайский» протокол — стимулируют яичники, получают 1–2 ооцита, после пункции назначают ант-ГнРГ на 2–4 дня, затем вновь стимулируют яичники, таким образом «накапливают» эмбрионы для последующего переноса.

Все методики имеют право на существование у пациенток со сниженными функциональными возможностями репродуктивной системы, но следует помнить об их низкой эффективности и не продолжать до бесконечности.

Эмбриологические аспекты и пособия при «бедном» ответе яичников

У женщин старшего возраста в случаях «бедного» ответа яичников на индукторы овуляции оплодотворение полученных ооцитов следует проводить методом ICSI.

Безопаснее переносить эмбрионы на 3-й день культивирования, т.к. нет гарантий их дальнейшего развития. У молодых пациенток вопрос о дне переноса решается индивидуально. Так, если 2 или 3 эмбриона на 3-й день культивирования достигли стадии 8 бластомеров и имеют хорошие показатели дробления, то можно использовать «двойной» перенос — перенести 1 или 2 эмбриона 3-го дня и продолжить культивирование. При наличии бластоцисты можно ее перенести.

В качестве клинически значимых эмбриологических пособий рассматривают вспомогательный хетчинг и преимплантационную генетическую диа-

гностику. Другие методики — замена ооплазмы, перенос ядра ооцита — продолжают оставаться экспериментальными.

Есть мнение, что проведение вспомогательного хетчинга у женщин старшего возраста улучшает имплантацию и повышает частоту наступления беременности (Schoolcraft W.B. et al., 1994). Другие специалисты не зарегистрировали положительного влияния этой процедуры на исход лечения (Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. и соавт., 2008).

Большие надежды были связаны с методиками преимплантационной генетической диагностики, при помощи которых можно выбрать «полноценный» эмбрион и повысить частоту наступления беременности. Есть публикации, указывающие на повышение частоты имплантации и беременности после преимплантационной генетической диагностики (Munné S. et al., 2003; Debrock S. et al., 2010). Однако большинство исследователей не обнаружили достоверного улучшения результатов лечения, а другие указали на снижение частоты наступления беременности после проведенной манипуляции (Stevens J. et al., 2004; Mastenbrock et al., 2007). Тем не менее вопросы преимплантационного тестирования эмбрионов являются актуальными и требуют совершенствования и широкой клинической апробации.

Когда нужно переходить к использованию ооцитов донора?

Мы уверены, что вопрос об использовании ооцитов донора должна решить только сама женщина. Врачу необходимо четко разъяснить пациентке ее ситуацию и перспективы получения собственного ооцита и беременности, но недопустимы давление на женщину или настойчивые уговоры.

Более того, врачу следует разъяснить существующие положения об использовании ооцитов донора, правила подбора доноров, информацию, которая по приказу МЗ РФ №107н от 2012 г. должна быть предоставлена реципиенту.

Важно, чтобы врач не умалчивал тот факт, что рожденный ребенок не будет генетически родным для этой женщины.

Лечению с использованием ооцитов донора однозначно подлежат женщины старшего возраста с крайне низкими показателями овариального резерва. Что касается пациенток старшего возраста с низкими показателями овариального резерва, то неполучение ооцита в цикле стимуляции или получение яйцеклетки и/или эмбриона плохого качества также можно считать показанием для использования ооцитов донора.

В тех случаях, если у женщины получены эмбрионы удовлетворительного качества, но беременность не наступила, можно, по согласованию с пациенткой, провести еще одну попытку ЭКО. Однако этих попыток не следует делать больше 2–3.

Более сложными являются решения, которые необходимо принимать, если речь идет о женщинах молодого возраста со сниженными параметрами овариального резерва. Мы полагаем, что даже в ситуациях, когда в первой попытке не удалось получить ооциты, а яичники не потеряли полностью свою функцию (судя по показателям овариального резерва), есть смысл провести определенную подготовку и попытаться еще раз провести процедуру ЭКО, используя различные режимы введения препаратов. Число таких попыток, по нашему мнению, может составлять в общей сложности до 4. Естественно, все вопросы, касающиеся тактики лечения, должны быть согласованы с пациенткой.

Список литературы

1. Аншина М.Б. Применение гормона роста (зомакто-на) для улучшения ответа яичников на индукцию суперо-вуляции // Проблемы репродукции. — 1998. — №4. — 40 с.
2. Жорданидзе Д.О. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2011. — 23 с.
3. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., Мишиева Н.Г., Крстич Е.В. Лечение бесплодия у женщин старшего репро-дуктивного возраста // Российский вестник акушера-гине-колога. — 2008. — №5. — С. 51–55.
4. Никитин А.И. Фитоэстрогены — тератогенный фак-тор? // Проблемы репродукции. — 2011. — №2. — С. 6–11.
5. Марченко Л.А., Бугарева Л.Б., Жахур Н.А. Преждевременная недостаточность функции яичников как результат анеуплоидии половых хромосом (обзор литерату-ры) // Проблемы репродукции. — 2010. — №6. — С. 30–38.
6. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ве-дения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 2010. — 29 с.
7. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and aging // Hum Reprod Update. — 2005. — Vol. 11. — N. 3. — P. 261–276.
8. Daya S. A comparison of clinical pregnancy rate in the efficacy ovulation of GnRH agonist versus antagonists use for assisted reproduction. A meta-analysis using an intention-totreat approach // Gynecol Endocr. — 2003. — Vol. 17. — P. 44.
9. Daya S. GnRH agonists versus antagonists in assisted reproduction — a systematic review // Present at 8th International Symposium on GnRh analogues in «Cancer and Human Reproduction». — Salzburg Austria. — February 2005. — abstr. — 100 p.
10. Debrock S., Melotte C., Spiessens C. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women age at least 35 years: a prospective randomized trail // Fertil Steril. — 2010. — Vol. 93. — N. 2. — P. 364–373.
11. Mastenbrock S., Twisk M., Van Echten–Arends. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening // Eng J. ed. — 2007. — Vol. 357. — P. 9–17.
12. Stevens J., Wale P., Surrey E.S. Is aneuploidy screening for patients aged 35 or over beneficial? A prospective randomized trail // Fertil Steril. — 2004. — Vol. 82. — S249.

13. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod Upd.* — 2009. — Vol. 15. — N. 6. — P. 613–622.

14. Kucuk T., Kozinoglu H., Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial // *J Assist Reprod Genet.* — 2008. — Vol. 25. — N. 4. — P. 123–127.

15. Schoolcraft W.B., Schlenker T., Gee M., Jones G.S., Jones H.W. Jr. Assisted hatching in the treatment of poor prognosis in vitro fertilization candidates // *Fertil Steril.* — 1994. — Vol. 63. — N. 3. — P. 551–554.

16. Munné S., Sandalinas M., Escudero T., Velilla E., Walmsley R., Sadowy S., Cohen J., Sable D. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy // *Reprod Biomed Online.* — 2003. — Vol. 7. — N. 1. — P. 91–97.

17. Ubaldi F., Anniballo R., Romano S., Baroni E., Albricci L., Colamaria S., Capalbo A., Sapienza F., Vajta G., Rienzi L. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program // *Hum Reprod.* — 2010. — Vol. 25. — N. 5. — P. 1199–1205.

Глава 3

ЭКО при наличии миомы матки

Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская

Широкое использование методов ВРТ для достижения беременности у женщин с различной гинекологической и соматической патологией делает необходимым разработку индивидуальных подходов при проведении программ ЭКО (Калинина Е.А. и соавт., 2005).

Миома матки является наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью репродуктивных органов женщины. Частота этой опухоли у женщин до 30-летнего возраста составляет 3–5% и резко увеличивается с возрастом, достигая 35–40% у женщин 40 лет и старше (Кулаков В.И. и соавт., 2005; Волков Н.И., 2010). Откладывание деторождения на старший репродуктивный возраст привело к тому, что значительная часть пациенток (до 40%) программ ЭКО имеют миому матки различных размеров и локализации (Назаренко Т.А. и соавт., 2010; Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2007).

На сегодняшний день отсутствует четко разработанная тактика, регламентирующая проведение программы ЭКО у пациенток с миомой матки (Donnez J. et al., 2002). Ряд исследователей считает обязательным предварительное хирургическое лечение, причем вне зависимости от числа и размеров миоматозных узлов, другие придерживаются противоположной точки зрения, рекомендуя опе-

ративное лечение лишь при узлах, деформирующих полость матки, или же при отмеченном росте миом (Краснопольская К.В. и соавт., 2013; Савицкий Г.А. и соавт., 2000; Surrey E.S. et al., 2005; Chapron C. et al., 1998). Аргументами сторонников оперативного лечения вне зависимости от размера и локализации узлов являются: снижение эффективности программ ВРТ при наличии миомы матки, возможность роста узлов во время беременности, что приводит к невынашиванию и недонашиванию беременности (Сидорова И.С., 2003; Тихомиров А.Л. и соавт., 2006). Вместе с тем другая группа специалистов указывает на возможность повреждения матки при оперативном лечении, откладывание программ ЭКО, что может привести к потере овариального резерва у пациенток старшего возраста (Seracchioli R. et al., 2006).

Существует необходимость определить и внедрить в клиническую практику четкие рекомендации, определяющие алгоритм ведения пациенток с миомой матки, планирующих проведение ЭКО. При формировании рекомендаций следует учитывать такие характеристики, как возраст больной, состояние овариального резерва, длительность бесплодия и предыдущего лечения, число и локализация миоматозных узлов, длительность реабилитационного периода в случае необходимости предварительного хирургического лечения. Немаловажным аспектом является выбор оптимального оперативного доступа. Широкое развитие эндоскопической хирургии значительно оптимизировало методики проведения хирургических вмешательств у женщин молодого возраста, в том числе и при консервативной миомэктомии. Тем не менее в определенных ситуациях, при миомах больших размеров, лапаротомный доступ обладает рядом преимуществ, особенно у женщин, планирующих безальтернативное использование метода ЭКО для достижения беременности.

На сегодня четко не определены сроки «выжидательного» периода от момента проведения операции до лечения пациентки методом ЭКО. Все эти вопросы требуют незамедлительного решения.

Зачастую пациенткам проводят необоснованно радикальные операции методом чревосечения и длительно, до года и более, наблюдают женщин в послеоперационном периоде, в результате чего происходит резкое снижение, вплоть до полной утраты, функциональных возможностей репродуктивной системы пациентки. Следствием этого является невозможность получения собственной яйцеклетки и, следовательно, рождения генетически собственного ребенка.

Внедрение в широкую клиническую практику алгоритма лечебно-диагностических мероприятий у женщин с миомой матки и бесплодием позволит повысить эффективность программ ЭКО и снизить экономические затраты на лечение больных.

Алгоритм ведения пациенток с миомой матки, нуждающихся в проведении программы ЭКО для достижения беременности

На базе Московского областного НИИ акушерства и гинекологии проведено обследование 110 женщин с миомой матки и бесплодием, нуждающихся в проведении программы ЭКО.

На основании результатов проведенной работы мы предлагаем следующий алгоритм ведения пациенток.

Все пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от размеров и локализации миоматозных узлов.

1-ю группу составили 25 женщин, имеющих множественную миому матки с субсерозным и субсерозно-интерстициальным расположением узлов размерами от 1,5 см до 5 см. Общее число визуализируемых узлов составило 4—5, при этом один из узлов имел центрипитальный рост с деформацией полости матки.

2-ю группу сформировали 28 пациенток, имеющих субмукозную миому матки как единственный узел (9 женщин), так и множественную миому (19 пациенток) с наличием субсерозно-интерстициальных узлов малых размеров (от 0,8 до 2,1 см) и субмукозного узла, деформирующего полость матки.

В 3-ю группу вошли 23 пациентки, имеющие субсерозную на ножке (4 женщины) или субсерозно-интерстициальную миому матки (19 пациенток) больших размеров — от 6,2 до 10,3 см. При этом единственный узел визуализировался у 11 женщин, у других 12 имела место множественная миома матки.

4-ю группу составили 37 пациенток, имеющих 1 (18 женщин) или 2—3 субсерозно-интерстициальных миоматозных узла, размеры которых не превышали 4 см, полость матки не деформирована.

Разрабатывая тактику ведения больных указанных групп, оценили параметры овариального резерва каждой пациентки, что дало возможность прогнозировать репродуктивные возможности больных, в том числе с учетом времени, затраченного на оперативное лечение и последующую реабилитацию.

Результаты работы продемонстрировали, что частота встречаемости миомы матки среди женщин, обратившихся для проведения программы ЭКО в отделение репродукции МОНИИАГ, составила 23,7%.

Тактику ведения пациенток определяли исходя из локализации, числа, размеров миоматозных узлов, а также состояния овариального резерва женщины.

При наличии одного или нескольких узлов с центрипетальным ростом и деформацией полости матки женщинам с нормальными показателями овариального резерва проводили оперативное лечение, преимущественно эндоскопическим доступом, если размеры узлов не превышали 4—5 см. Через 2—4 мес после оперативного лечения проводили программу ЭКО, используя «длинный» протокол стимуляции или протокол с ант-ГнРГ. Частота наступления беременности составила 31% на попытку, что сопоставимо с общепринятыми показателями эффективности лечения бесплодия методом ЭКО.

При субмукозной миоме матки пациенткам с нормальными и сниженными показателями овариального резерва выполняли гистерорезектоскопию и программу ЭКО через 2—3 мес реабилитационного периода. Стимуляцию яичников проводили в «длинном» протоколе с а-ГнРГ или в протоколе с ант-ГнРГ (при сниженных показателях овариального резерва), частота наступления беременности составила 30% и 13% на попытку соответственно.

Пациенткам с миомой матки больших размеров и нормальным состоянием овариального резерва проводили оперативное лечение методом чревосечения, реабилитационные мероприятия в течение 6 мес, после чего программу ЭКО. Стимуляцию яичников осуществляли в «длинном» протоколе, при этом частота наступления беременности на попытку составила 23%.

Женщинам с нормальным и сниженным овариальным резервом и миомой матки малых размеров без деформации полости матки не проводили предварительное оперативное лечение. После необходимого обследования выполняли программу ЭКО, используя «длинный» протокол с а-ГнРГ или протокол с ант-ГнРГ, при этом частота наступления беременности при нормальных показателях резерва составила 32%, при сниженных показателях — 21% на попытку лечения.

При сниженных показателях овариального резерва и необходимости оперативного лечения миомы матки (множественная миома с деформацией полости матки, миома матки больших размеров) целесообразно произвести предварительный забор ооцитов и криоконсервацию эмбрионов, так как вероятность потери функции яичников после оперативного лечения и периода реабилитации составляет 90%.

Женщин с исходно низкими и крайне низкими показателями овариального резерва необходимо ориентировать на использование ооцита донора. Оперативное лечение следует провести всем пациенткам в необходимом объеме и доступом, способным в максимальной степени восстановить полноценность матки. Программу ЭКО проводят через 6—8 мес после оперативного лечения.

Таким образом, была разработана дифференцированная тактика ведения пациенток с миомой матки, нуждающихся в достижении беременности методом ЭКО.

Показана необходимость исследования параметров овариального резерва, состояние которого в значительной степени определяет дальнейшие лечебные мероприятия. Доказана необходимость предварительной криоконсервации эмбрионов перед оперативным лечением у женщин со сниженными показателями овариального резерва. Показано, что при наличии мелких миом матки, не деформирующих ее полость, целесообразно отказаться от предварительного оперативного лечения.

Разработанная тактика достижения беременности методом ЭКО у женщин, имеющих миому матки, позволила снизить экономические затраты за счет сокращения временного периода от проведения операции до момента вступления в программу ЭКО, отказа от предварительного оперативного лечения при миомах малых размеров, проведения операций только в пределах, необходимых для наступления

и вынашивания беременности, отказа от проведения программы ЭКО с собственной яйцеклеткой женщинам, имеющим низкие показатели овариального резерва.

В результате эффективность достижения беременности повысилась на 13–20% (от 0–22% до 13–42%); снизились койко-день в стационаре с 12–14 дней до 2–5 дней и количество дней нетрудоспособности.

Обобщая результаты проведенной работы, мы сформулировали этапы ведения пациенток с миомой матки, подлежащих лечению бесплодия методом ЭКО.

Методика ведения пациенток с миомой матки в программе ЭКО

Первый этап

Обследование пациентки с целью определения необходимости проведения ЭКО для достижения беременности (согласно приказу МЗ РФ №107Н от 12.02.2012 г.). Проведение УЗ диагностики на аппарате экспертного класса для определения числа, размеров и локализации миоматозных узлов. Оценка состояния овариального резерва пациентки: определение уровней ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, ингибина В в плазме крови, измерение размеров яичников и определение числа антральных фолликулов в них (исследование гормонов и УЗ проводится на 2–3-й день менструального цикла).

Второй этап

Выделение групп пациенток и определение методики подготовки и проведения программы ЭКО.

1-я группа. Женщины, имеющие один или несколько миоматозных узлов с центрипетальным ростом и

деформацией полости матки и нормальные показатели овариального резерва.

Провести оперативное лечение, преимущественно эндоскопическим доступом, если размеры узлов не превышают 4–5 см. Через 2–4 мес после оперативного лечения проводить программу ЭКО, используя преимущественно «длинный» протокол. Частота наступления беременности составляет 30–35% на попытку.

2-я группа. *Женщины, имеющие субмукозную миому матки и нормальные или сниженные показатели овариального резерва.*

Выполнить гистерорезектоскопию и программу ЭКО через 2–3 мес реабилитационного периода. Стимуляцию яичников проводить в «длинном» протоколе с а-ГнРГ или в протоколе с ант-ГнРГ (при сниженных показателях овариального резерва). Частота наступления беременности составляет 30–15% беременностей соответственно.

3-я группа. *Женщины с миомой матки больших размеров и нормальным состоянием овариального резерва.*

Провести оперативное лечение методом чревосечения, реабилитационные мероприятия в течение 6 мес, после чего программу ЭКО. Стимуляцию яичников целесообразно осуществлять в «длинном» протоколе, при этом частота наступления беременности составляет около 23% на попытку.

4-я группа. *Женщины с нормальным и сниженным овариальным резервом и миомой матки малых размеров без деформации полости матки.*

Предварительное оперативное лечение не проводить. После необходимого обследования выполнять программу ЭКО, используя «длинный» протокол с а-ГнРГ или протокол с ант-ГнРГ, при этом частота наступления беременности при нормальных показателях резерва составляет 32%, при сниженных показателях — 21% на попытку лечения.

5-я группа. Женщины, имеющие миому матки, требующую оперативного лечения (множественная миома матки с деформацией полости, миома матки больших размеров), и сниженные показатели овариального резерва.

Произвести предварительный забор ооцитов в программе ЭКО и криоконсервацию эмбрионов, так как вероятность потери функции яичников после оперативного лечения и периода реабилитации составляет 90%.

Провести оперативное лечение в необходимом объеме, реабилитационные мероприятия в течение 6—8 мес, после чего осуществить перенос размороженных эмбрионов на фоне заместительной гормональной терапии. Частота наступления беременности составляет 23—28% на попытку.

6-я группа. Женщины с исходно низкими и крайне низкими показателями овариального резерва и миомой матки.

Необходимо ориентировать пациенток на использование ооцита донора. Оперативное лечение следует провести всем пациенткам в необходимом объеме и доступом, способным в максимальной степени восстановить полноценность матки. Программу ЭКО следует проводить через 6—8 мес после оперативного лечения. Переносить свежие или криоконсервированные эмбрионы, полученные в результате оплодотворения ооцитов донора спермой мужа или партнера пациентки. Перенос эмбрионов проводить на фоне заместительной гормональной терапии. Частота наступления беременности составляет 40—45% на попытку.

Следует акцентировать внимание на использовании медикаментозных средств, предлагаемых для консервативного лечения миомы матки. Мы считаем нецелесообразным назначение лекарственных препаратов, даже самых современных из них, таких как селективные модуляторы прогестероновых

рецепторов, ни в качестве предоперационной подготовки, ни тем более для самостоятельного лечения миомы матки. Возможно использование гормональных препаратов в период реабилитации, от момента операции до проведения программы ЭКО, но и в этих случаях предпочтение следует отдавать средствам, не снижающим функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Это гестагены или низкодозированные оральные контрацептивы.

Высказанные позиции хотелось бы подтвердить некоторыми клиническими ситуациями, которые встречаются достаточно часто и, на наш взгляд, довольно-таки сложны для выбора тактики лечения больной.

Пример №1. Женщина 38 лет, перенесла чревосечение по поводу эндометриоидных кист яичников. С одной стороны придатки удалены, второй яичник резецирован. Диагностирована миома матки с центрипетальным ростом, деформирующая полость матки (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Миома матки с центрипетальным ростом узла и деформацией полости матки

На рис. 3.1 видно, что узел достаточно большой (объемом 5,2 см³), полость матки значительно деформирована. Менструации регулярные, но обильные, с анемизацией больной (уровень гемоглобина снижается до 64 г/л). Яичник один, овариальный резерв снижен, ФСГ — 10–12 МЕ, АМГ — 0,8 нг/мл, объем яичника — 4,1 см³, но в яичнике визуализируются антральные фолликулы, числом до 5. Конечно, ситуация не внушает больших надежд на успешное завершение, но у женщины нет детей и она хочет использовать имеющиеся возможности. В данной ситуации хирургическое лечение необходимо по медицинским показаниям, т.к. женщина теряет гемоглобин и, с точки зрения классической гинекологии, матку следует удалить, но пациентка настаивает на проведении консервативной операции и сохранении матки. Естественно, проведение консервативной миомэктомии не даст гарантии сохранения анатомической полноценности матки, т.к. возможно вскрытие полости и формирование большого послеоперационного рубца. Кроме того, время, потраченное на проведение операции и постоперационную реабилитацию, практически гарантированно снизит и без того низкие показатели овариального резерва и нет никакой уверенности, что собственная яйцеклетка может быть получена. В этом случае была проведена стимуляция яичника, получено 5 ооцитов, консервировано 3 эмбриона и женщина направлена на оперативное лечение. После завершения оперативного лечения планируется оценить состояние матки и решить вопрос о том, кому переносить консервированные эмбрионы — самой пациентке или суррогатной матери.

Пример №2. Пациентка 38 лет, множественная миома матки с интерстициально-субсерозным расположением узлов, размеры которых от 1,5 до 6 см (один узел максимального размера), полость матки не деформирована, но матка буквально нафарширована узлами (рис. 3.2).

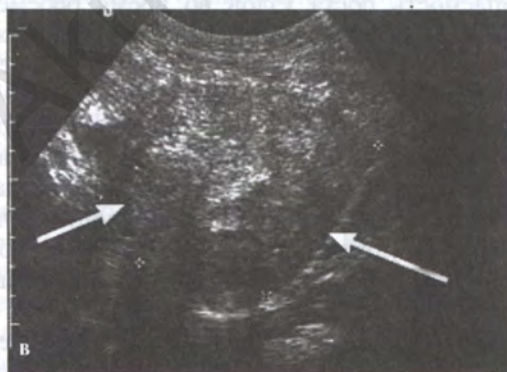
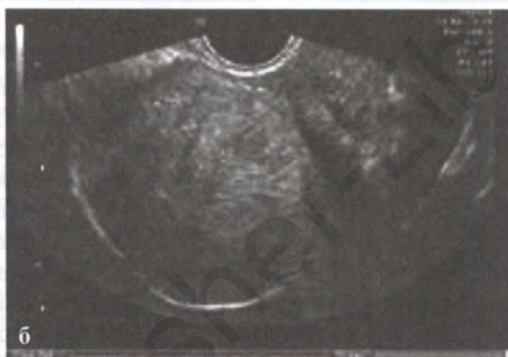


Рис. 3.2. Множественная миома матки (а—в)



Рис. 3.2. Продолжение (г)

Параметры овариального резерва соответствуют нормальным: ФСГ — 7,8 МЕ, АМГ — 2,1 нг/мл, в яичниках визуализируются 6–7 антральных фолликулов. В этом случае решено проводить программу ЭКО в имеющихся условиях, без предварительного хирургического лечения. Удалить все узлы практически невозможно, да и нет смысла, в силу выраженного повреждения матки, убрать лишь большой узел, оставив все остальные, тоже крайне спорное по своей эффективности вмешательство. Конечно, есть опасность роста узлов во время беременности, об этом должны знать врачи и предупреждать пациентку, но, по нашему мнению, предложенное решение является наиболее прагматичным. Об этом свидетельствует клинический опыт, подтверждающий возможность наступления и вынашивания беременности у женщин с миомами матки и, наоборот, случаи, когда проведенное оперативное лечение не только не улучшает анатомического состояния матки, но и способствует снижению овариального резерва.

В этой связи хотелось бы привести клинический пример, закончившийся беременностью и рождением ребенка.

Пример №3. Пациентка 44 лет обратилась по поводу возможности достижения беременности методом ЭКО. В анамнезе оперирована по поводу миомы матки больших размеров, произведена консервативная миомэктомия. Детей нет. На момент осмотра менструации регулярные, через 24–25 дней, гормоны крови: ФСГ — 12 МЕ, ЛГ — 8,5 МЕ, эстрадиол — 112 пмоль/мл, АМГ — 0,5 нг/мл, в яичниках визуализируются по 2–3 антральных фолликула. Матка увеличена до 8 нед беременности, деформирована миоматозными узлами, максимальный размер узла 6 см. Женщина предупреждена о низкой эффективности лечения и о возможных осложнениях течения беременности, если таковая наступит. Проведена программа ЭКО в протоколе с ант-ГнРГ, получено 3 ооцита, в полость матки перенесено 2 эмбриона 3-х суток развития. Наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания, женщина практически всю беременность находилась на стационарном лечении (рис. 3.3, см. цветную вклейку).

Роды преждевременные на 36 нед беременности. Произведено экстренное кесарево сечение по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Кровопотеря — 2,5 л, выраженные технические сложности при проведении операции вследствие обширного спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости и наличия множества миоматозных узлов. Ребенку проводили реанимационные и потом реабилитационные мероприятия, связанные с его недоношенностью, сейчас состояние девочки удовлетворительное. Конечно, сам факт наступления беременности у женщины 44 лет, имеющей серьезную гинекологическую патологию, скорее исключение, чем правило, но какие возможные варианты в этом случае мы могли бы предложить?

Вариант А. Перенести эмбрионы суррогатной матери. Лучше это делать в «свежих» протоколах

при синхронизации менструальных циклов двух женщин. Это эффективный и безопасный вариант, если бы не серьезные экономические и моральные препятствия. Не каждая женщина готова к этому. **Вариант Б** (предлагали некоторые специалисты). Сделать реконструктивно-пластическую операцию, удалить узлы, по крайней мере большие, затем проводить программу ЭКО, используя клетку донора. Этот вариант, конечно, не предполагает решение репродуктивных задач пациентки, тем более что сперма тоже была донора.

Резюмируя приведенные клинические примеры, можно сделать принципиальные выводы о необходимости решать проблемы пациентки исходя из конкретной клинической ситуации. Да, в этих сложных случаях мы не можем оптимистически оценивать исходы лечения, и об этом женщина должна знать.

Список литературы

1. Волков Н.И. Тактика ведения пациенток с миомой матки в клинике женского бесплодия // В кн.: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 438–463.
2. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1027 с. — (Серия «Национальные руководства»).
3. Калинина Е.А., Широкова Д.В., Попова Г.Д. и др. Тактика ведения пациенток с миомой матки при экстракорпоральном оплодотворении // Проблемы репродукции. — 2005. — №1. — С. 30–32.
4. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 327 с.
5. Кулаков В.И., Волков Н.И., Волосенок И.В. Применение оперативных вмешательств при подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ // В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова,

Л.Н. Кузьмичева. — М.: Московское информационное агентство, 2005. — С. 282–294.

6. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 208 с.

7. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 236 с.

8. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) // Под ред. И.С. Сидоровой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — С. 4–66.

9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 176 с.

10. Donnez J., Jadoul P., What are the implications of myomas on fertility. A need for debate? // Hum Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 1424–1430.

11. Seracchioli R., Manuzzi L., Vianello F. et al. Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy // Fertil Steril. — 2006. — Vol. 86. — P. 159–165.

12. Surrey E.S., Patterson R., Muasher S.J. et al. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83. — P. 1473–1479.

13. Chapron C., Querleu D., Bruhat M. et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29 966 cases // Hum Reprod. — 1998. — Vol. 13. — N. 4. — P. 867–872.

Глава 4

ЭКО при различных формах генитального эндометриоза

Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская

Эндометриоз как гинекологическое заболевание и как причина бесплодия остается загадкой для специалистов. Этиология и патогенез развития этого заболевания, несмотря на многолетние исследования, неясны [1, 4, 14]. Также неясными остаются механизмы формирования бесплодия при эндометриозе. Мы хорошо знаем, что женщина может успешно беременеть при наличии эндометриоза, равно также хорошо известно, что наличие эндометриоза может быть единственным патологическим изменением репродуктивной системы у бесплодных супружеских пар. Так, частота эндометриоза среди фертильных женщин составляет 6–7%, а у пациенток с бесплодием — 20–46%, что, несомненно, говорит о роли эндометриоза в формировании бесплодия [8, 13, 17]. Вместе с тем механизмы, влияющие на фертильность при наличии эндометриоза, точно не известны, в этой связи принято определять эту форму бесплодия как эндометриоз-ассоциированное, а не как обусловленное эндометриозом. Более того, при обнаружении малых форм наружного генитального эндометриоза как единственных изменений в малом тазу ряд специалистов не считают это причиной бесплодия, относя пациенток к группе

имеющих бесплодие неясного генеза [32]. Другие, наоборот, считают любую форму эндометриоза и любую степень его выраженности причиной бесплодия, которое в структуре факторов бесплодия занимает одно из ведущих мест, подчас встречаясь чаще, чем трубно-перитонеальное бесплодие [29].

В практическом смысле, обнаружив эндометриоз у пациенток с бесплодием, мы должны считать это заболевание причиной, снижающей репродуктивные возможности, как при наличии, так и при отсутствии других явных причин. Неясность патогенеза развития заболевания и отсутствие отчетливой связи с бесплодием, с нашей точки зрения, должны определять более настороженное отношение к пациентке и формировать четкую и последовательную тактику достижения беременности. Это обусловлено также и тем, что эндометриоз является непредсказуемым, склонным к рецидивированию заболеванием, не существует действенных лечебных мероприятий, как медикаментозных, так и иных, способных излечить эндометриоз [2, 3].

До настоящего времени не ясно влияние эндометриоза на результативность программ ЭКО. Большинство исследователей считают, что эндометриоз способен негативно влиять на разные этапы программы, способствуя: снижению овариального резерва; ухудшению качества ооцитов; снижению частоты оплодотворения яйцеклеток; снижению интенсивности дробления эмбрионов; уменьшению частоты имплантации [6, 9, 11, 21, 25, 27].

В контексте достижения беременности у пациенток с эндометриозом целесообразно рассмотреть следующие наиболее часто встречающиеся формы заболевания:

- наружный генитальный эндометриоз I–II стадии распространения;
- наружный генитальный эндометриоз III–IV стадии распространения;

- эндометриоидные кисты яичников;
- аденомиоз.

Тактику ведения пациенток при всех формах эндометриоза целесообразно строить исходя из следующего:

- локализация и степень распространения эндометриоза;
- впервые диагностированное заболевание или рецидив;
- возраст женщины и состояние овариального резерва;
- длительность бесплодия;
- наличие других факторов бесплодия.

Ниже представлена классификация наружного генитального (перитонеального) эндометриоза (табл. 4.1).

Определение степени распространения наружного генитального (перитонеального) эндометриоза основано на подсчете суммы баллов. Для гарантии полного обследования следует проводить осмотр органов полости малого таза по часовой стрелке или против нее, отмечая число, размер и расположение эндометриоидных гетеротопий и спаек.

Поверхность матки также принимается за брюшину.

При отсутствии у пациентки придатков с одной стороны сумма баллов для оставшейся трубы или яичника удваивается.

Облитерацию позадиматочного пространства следует интерпретировать как частичную в тех случаях, когда, несмотря на облитерацию, ниже маточно-крестцовых связок видны участки неизменной брюшины. Облитерацию позадиматочного пространства следует считать полной, если ниже маточно-крестцовых связок не визуализируется неизменная брюшина.

Таблица 4.1. Классификация эндометриоза Американского общества фертильности (Revised American Fertility Society classification of endometriosis, 1985)

Эндометриозные гетеротопии				
Локализация	Характер эндометриоза (глубина поражения)	Площадь поражения (оценка в баллах)		
		<1 см	1-3 см	>3 см
Брюшина	Поверхностный	1	2	2
	Глубокий	2	4	6
Яичники	Поверхностный	1	2	4
	Глубокий	4	16	20
	Поверхностный	1	2	4
	Глубокий	4	16	20
Облитерация позадматочного пространства	Частичная	4		
	Полная	40		
Спайки:				

Окончание табл. 4.1

Эндометриомдные гетеротопии				
Локализация	Характер эндометриоза (глубина поражения)	Площадь поражения (оценка в баллах)		
		<1 см	1–3 см	>3 см
Локализация	Характер спаек	Площадь поражения (оценка в баллах)		
		Вовлечено менее 1/3	Вовлечено от 1/3 до 2/3	Вовлечено более 2/3
Яичники	Тонкие	1	2	4
	Плотные	4	8	16
	Тонкие	1	2	4
	Плотные	4	8	16
Маточная труба	Тонкие	1	2	4
	Плотные	4*	8*	16
	Тонкие	1	2	4
	Плотные	4*	8*	16

* — если фимбриальный конец трубы запаян, эти изменения следует оценивать в 16 баллов.

Окончательная сумма баллов указывает на степень распространения (стадию) заболевания:

- стадия I (минимальная) — 1–5 баллов;
- стадия II (слабая, мягкая) — 6–15 баллов;
- стадия III (умеренная, средняя) — 16–40 баллов;
- стадия IV (тяжелая) — более 40 баллов.

Наружный генитальный эндометриоз I–II стадии распространения

Эта форма эндометриоза, как правило, является лапароскопической находкой при обследовании супружеской пары, состоящей в бесплодном браке. При регулярном менструальном цикле, нормальных значениях гормонов, фертильной сперме мужа проводят лечебно-диагностическую лапароскопию, при которой обнаруживают эндометриоидные гетеротопии, соответствующие минимальной или слабой степени распространения по классификации Американского общества фертильности. В то же время при наличии очевидных факторов бесплодия, например патоспермии или внематочной беременности в анамнезе, лапароскопию, как правило, не проводят, поэтому истинная частота присутствия малых форм эндометриоза не вполне ясна. Клинические проявления малых форм наружного генитального эндометриоза либо отсутствуют, либо настолько не отчетливы, что можно только предположить наличие эндометриоза перед оперативным вмешательством. Это предположение может быть верным или нет с одинаковой долей вероятности. При обнаружении малых форм наружного генитального эндометриоза производят эксцизию или коагуляцию всех видимых очагов, проверяют проходимость маточных труб,

осматривают полость матки при гистероскопии. Что делать дальше? Ведь никакой явной патологии не обнаружено. И как 3—4 очага эндометриоза могут быть причиной бесплодия? Эти вопросы мучают всех врачей долгие годы и не имеют ответа.

Не менее спорным является вопрос назначения какой-либо гормональной терапии при этих клинических ситуациях. Следует сказать, что история гормонального лечения эндометриоза столь же длительна, сколь и неуспешна. Для лечения эндометриоза пытались применять все существовавшие и существующие гормональные препараты, начиная от прогестагенов первых поколений, проходя через этапы оральных контрацептивов разного состава, антигонадотропных препаратов, антипрогестеронов, а-ГнРГ и заканчивая прогестагенами последнего поколения. Весь длинный путь позволил прийти к заключению о том, что консервативных методов излечения эндометриоза не существует, а использование гормональных препаратов носит во многом эмпирический характер и не всегда оправданно. Для подтверждения этой точки зрения мы приводим высказывания ряда специалистов: послеоперационная медикаментозная терапия неэффективна и не улучшает частоту наступления беременности; частота спонтанной беременности в течение 1—2 лет после проведенного курса а-ГнРГ не отличается от показателей в группе, получавшей плацебо; гормональное лечение затягивает время до использования методов ВРТ [2, 5, 22, 23, 26, 29].

Итак, попытаемся внести некоторую ясность в этот вопрос и определить тактику лечения. Во-первых, необходимо выделить группу больных, которые после оперативного лечения могут забеременеть самостоятельно. С нашей точки зрения, эти женщины должны иметь следующие характеристики: возраст до 35 лет, длительность бесплодия не более 2 лет, хорошие показатели овариального

резерва, фертильная сперма мужа, отсутствие каких-либо иных факторов бесплодия и гинекологических заболеваний. В этих случаях можно дать время (6–9 мес) для самостоятельной беременности, при этом можно проводить стимуляцию яичников и внутриматочную инсеминацию (2–3 раза), хотя прямых показаний для этого вида лечения нет. При ненаступлении беременности за указанный период времени необходимо проводить программу ЭКО.

Во всех других случаях: старший возраст, длительное бесплодие, сниженные показатели овариального резерва, наличие других факторов бесплодия — необходимо проводить программу ЭКО для быстрой реализации репродуктивной функции. Мы не советуем использовать в послеоперационном периоде какие-либо виды гормонального или иного лечения.

Что касается протоколов стимуляции яичников в программе ЭКО, то мы советуем, если овариальный резерв это позволяет, применять «длинный» протокол с а-ГнРГ, хотя этот вопрос врач должен решать индивидуально в каждой конкретной ситуации.

Схематически предлагаемую тактику ведения пациенток можно представить следующим образом (рис. 4.1).

Наружный генитальный эндометриоз III–IV стадии распространения

НГЭ III–IV стадии распространения является довольно тяжелым гинекологическим заболеванием, характеризующимся болями, нарушением менструального цикла, межменструальными кровяными выделениями, «мазней» до и после менструаций, обильными менструациями, диспареунией и другими клиническими симптомами.

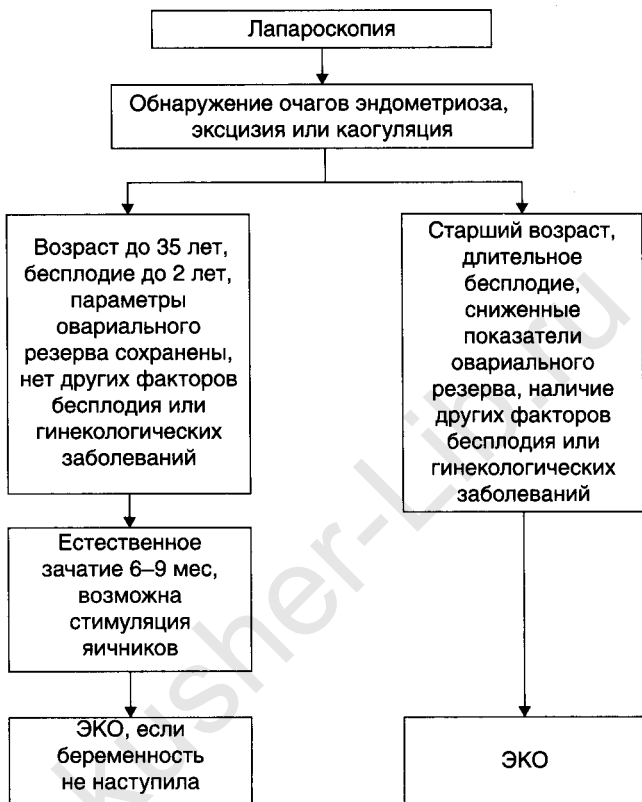


Рис. 4.1. Тактика лечения бесплодия при наружном генитальном эндометриозе I–II стадии распространения

Заболевание необходимо лечить вне контекста реализации репродуктивной функции. Выраженный перитонеальный эндометриоз нередко приводит к формированию спаек и поражению маточных труб, зачастую при оперативном вмешательстве бывает трудно удалить все очаги эндометриоза, что, с одной стороны, приводит к частому рецидивированию заболевания, с другой — требует лапаротомного доступа при оперативном лечении.

В послеоперационном периоде целесообразно назначить гормональное лечение на 2–4 мес. Мы советуем у молодых женщин с сохраненными параметрами овариального резерва использовать а-ГнРГ, у пациенток старшего возраста со сниженными показателями резерва — оральные контрацептивы или прогестагены. Сразу же после завершения лечения следует приступить к достижению беременности методом ЭКО.

Эндометриоидные кисты яичников

Эндометриоидные кисты яичников являются часто встречающейся патологией, они занимают третье место среди доброкачественных новообразований яичников после фолликулярных и серозных кист. Эндометриоидные кисты не являются абсолютным фактором бесплодия, беременность может наступать при их наличии, о чем свидетельствуют многочисленные клинические данные [10, 12, 16]. Тем не менее в клиниках, занимающихся лечением бесплодия, около 15% женщин имеют эндометриоидные кисты яичников как единственный дефект органов репродуктивной системы. Мы встречаемся с еще одним необъяснимым явлением — почему у одних женщин наличие эндометриоидной кисты не является фактором, влияющим на фертильность, а у других на фоне эндометриоидной кисты имеет место бесплодие и каковы механизмы формирования бесплодия при эндометриоидной кисте одного из яичников? Теорий на этот счет много, но ни одна из них не обладает доказательностью [18, 19, 20]. В этой связи по совокупности факторов (возраст пациентки, длительность бесплодия, рецидивирование эндометриоидного процесса) ЭКО является основным способом излечения бесплодия в этих ситуациях.

Предметом оживленной дискуссии является вопрос о месте хирургических методов и ЭКО при лечении бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

Так, ряд специалистов полагают, что наличие неудаленных эндометриоидных кист яичников (в особенности односторонних) не ухудшает результатов ЭКО, с другой стороны, в литературе имеется немало сообщений о том, что неудаленные ЭКЯ (в особенности двусторонние) снижают терапевтический потенциал ЭКО [7, 24, 28].

Последствия хирургического лечения ЭКЯ для результатов последующего применения ЭКО также оцениваются неоднозначно.

Многие исследователи убеждены, что хирургическое лечение ЭКЯ до проведения ЭКО не улучшает, но и не ухудшает результаты лечения по показателю частоты наступления беременности, хотя при этом и отмечаются негативные изменения параметров стимулированных циклов (увеличение курсовой дозы ФСГ, получение меньшего количества ооцитов из оперированных яичников).

Другие специалисты не разделяют это мнение и указывают на то, что удаление эндометриом (в особенности двусторонних) ведет к возрастанию частоты бедного ответа на стимуляторы овуляции, что приводит к снижению эффективности ЭКО [17, 30, 31].

Указанные противоречия еще раз подчеркивают необходимость индивидуальной тактики ведения каждой пациентки, имеющей эндометриоидные кисты и планирующей беременность методом ЭКО.

Немаловажное значение имеют вопросы, связанные с особенностями проведения самих программ ЭКО. Это необходимость предварительной подготовки, выбор оптимального протокола стимуляции яичников, метод оплодотворения ооцита сперматозоидом, тактика ведения посттрансферного периода и ранних сроков беременности. По этим аспектам мнения специалистов также неоднозначны.

Не претендуя на роль «истины в последней инстанции», мы сочли возможным высказать свое мнение по обсуждаемым вопросам.

- Резекция яичников/яичника по поводу эндометриоидных кист всегда снижает показатели овариального резерва. Если это снижение неотчетливо в первые месяцы после операции, то, несомненно, обнаружится через 6 и более месяцев. В этой связи программу ЭКО следует проводить через 2–3 мес после произведенной операции.
- При исходно сниженных показателях овариального резерва и кистах небольшого размера (до 3 см) не следует производить резекцию яичников, а провести программу ЭКО (рис. 4.2, 4.3).
- При рецидиве эндометриоидной кисты повторную операцию проводить не следует (рис. 4.4).
- При наличии больших кист яичников и необходимости оперативного лечения следует попытаться предварительно консервировать эмбрионы/ооциты (рис. 4.5).
- Не следует назначать гормональное лечение по поводу эндометриоидных кист, в том числе и в послеоперационном периоде.
- Протокол стимуляции яичников следует выбирать, ориентируясь на показатели овариального резерва.
- Оплодотворение лучше осуществлять методом ICSI, т.к. бесплодие при наличии эндометриоидных кист, с позиций логики, является «неясного генеза».
- Остальные позиции программ ЭКО в общем не отличаются от стандартных.

Небезынтересным является вопрос о возможности самостоятельной беременности у женщин после удаления эндометриоидных кист, если это является одной, гипотетической, причиной бесплодия. По нашему

мнению, это возможно лишь у молодых женщин (до 30 лет) с хорошими показателями овариального резерва. Но даже в этих случаях ожидание беременности не должно превышать 6-месячного периода.



Рис. 4.2. Беременность после ЭКО у пациентки с эндометриодными кистами яичников (а, б)

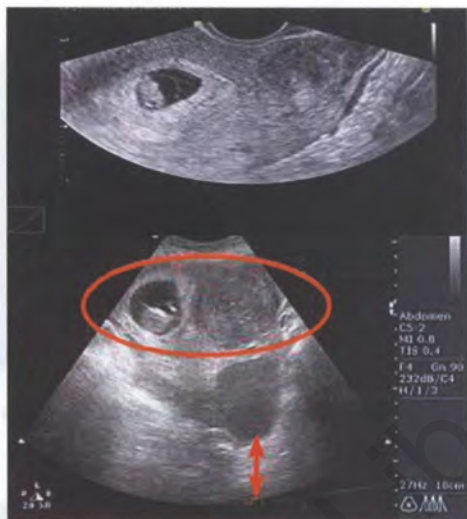


Рис. 3.3. Беременность и миома матки



Рис. 4.7. Начальные формы аденомиоза (б)



Рис. 4.8. Тяжелые формы аденомиоза

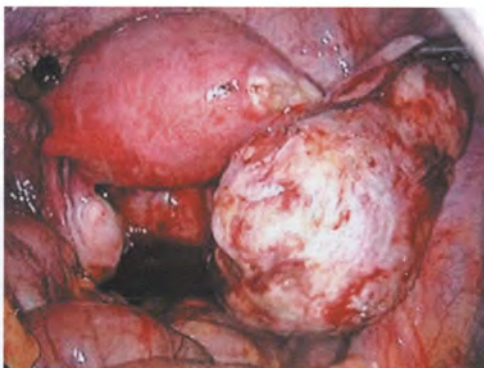


Рис. 6.2. Интраоперационная картина обтурационного сактосальпинкса



Рис. 6.3. Интраоперационная картина двухстороннего обтурационного сактосальпинкса



Рис. 6.6. Спираль-ESSURE



Рис. 6.7. Схема расположения спирали-ESSURE в маточной трубе



Рис. 7.4. Саггитальная перегородка полости матки

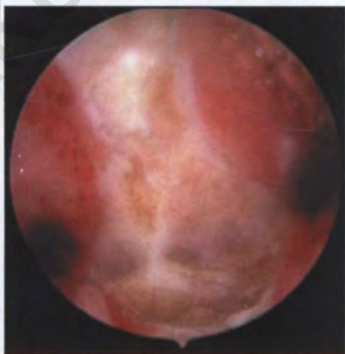


Рис. 7.5. Состояние полости матки после пересечения перегородки



Рис. 7.6. Ультразвуковая картина «ниши» со стороны полости матки



Рис. 7.7. Ультразвуковая картина «ниши» со стороны полости матки



Рис. 7.8. Измерение глубины «ниши» и толщины сохраненного миометрия



Рис. 4.3. Стимуляция яичников на фоне эндометриозной кисты



Рис. 4.4. Рецидив эндометриоидных кист (а)

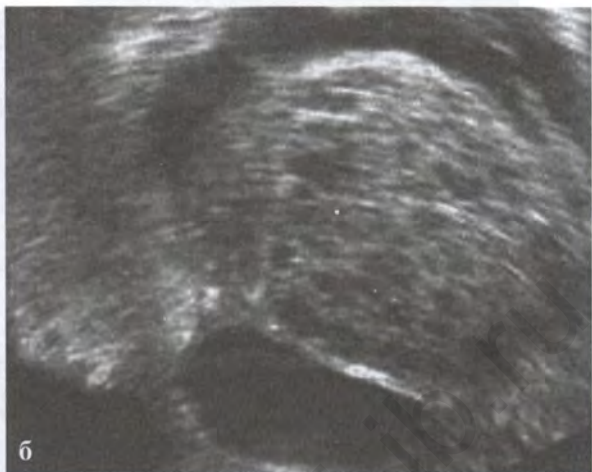


Рис. 4.4. Продолжение (б)



Рис. 4.5. Эндометриоидные кисты, подлежащие оперативному лечению. Овариальный резерв будет потерян, необходимо попытаться предварительно забрать яйцеклетки (а)



Рис. 4.5. Продолжение (б)

Аденомиоз

Говорить об аденомиозе как гинекологическом заболевании крайне сложно. Сегодня благодаря возможностям УЗ диагностики практически у каждой третьей женщины, особенно после 30 лет, мы можем увидеть в миометрии изменения, возможно свидетельствующие о наличии аденомиоза. Или все же это вариант нормы?

Существует несколько определений аденомиоза, ряд специалистов трактуют это заболевание как проявление эндометриозной болезни [1, 3]. Другие, напротив, считают аденомиоз отдельным заболеванием, никак не связанным с другими формами эндометриоза.

Аденомиоз — это внутренний эндометриоз тела матки, когда ткань эндометрия прорастает слизистый слой матки, мышечный слой до сероз-

ного покрова матки. Есть мнение, что внутренний эндометриоз матки следует считать самостоятельным заболеванием, обозначая его термином «аденомиоз», а не «эндометриоз». Так, по данным ряда авторов, аденомиоз сочетается с другими формами эндометриоза лишь в 10% случаев [14, 20, 29].

Тем не менее продолжают множественные попытки понять природу этого явления и классифицировать стадии заболевания [1, 3, 5]. Следует сказать, что сегодняшние классификации аденомиоза основываются на результатах неинвазивных [ультразвуковое исследование (УЗИ)] или малоинвазивных (гистероскопия) методов обследования, что имеет небольшую диагностическую ценность и приводит к гипердиагностике так называемых начальных форм аденомиоза. Достаточно привести тот факт, что исследование матки после гистерэктомии позволило обнаружить аденомиоз лишь у четверти женщин в возрасте 35–50 лет [3, 5].

Мы часто сталкиваемся с тем, что, благодаря УЗ-диагностике, практически у каждой третьей пациентки, если не чаще, диагностируется аденомиоз начальных форм. Хуже, если, установив этот диагноз, врач не пытается найти истинную причину бесплодия, а начинает лечить мифический аденомиоз.

На рис. 4.6, 4.7 (а; б, см. цветную вклейку) представлены типичные УЗ-картины, когда диагностируется аденомиоз 1–2 степени. Но эти ситуации, как правило, никак не проявляют себя клинически и не являются причиной бесплодия и невынашивания беременности. Лечение не требуется.

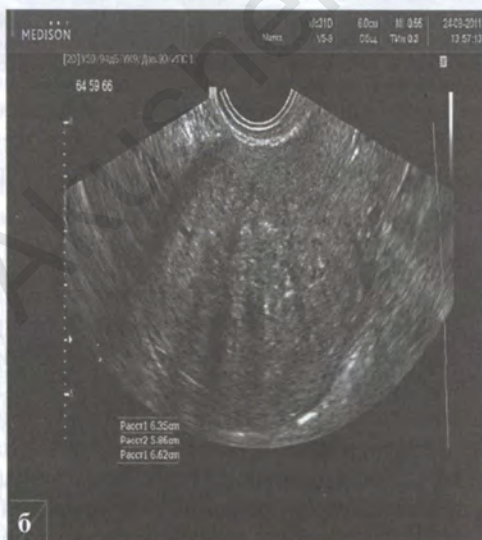


Рис. 4.6. Начальные формы аденомиоза (а, б)

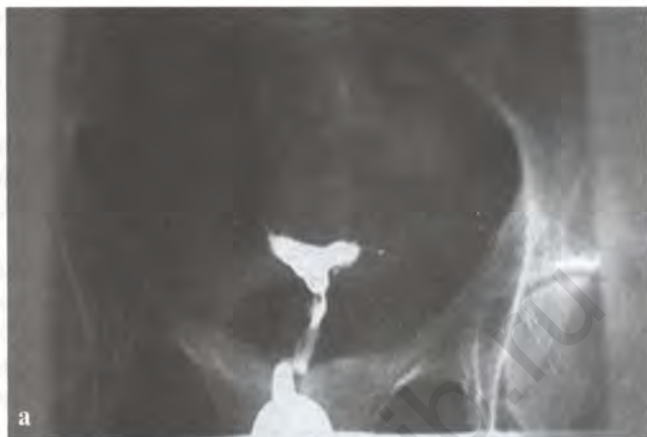


Рис. 4.7. Начальные формы аденомиоза (а)

Итак, в контексте достижения беременности методом ЭКО предположение о наличии эндометриоза начальных стадий, без клинических проявлений, не является препятствием для проведения программы и не требует дополнительного лечения. Частота наступления беременности зависит от возраста, состояния овариального резерва женщины и качества спермы партнера, т.е. характеристик, определяющих успех лечения при любых других ситуациях [7, 9].

Аденомиоз тяжелой стадии, выраженные диффузные и диффузно-узловые изменения миометрия (рис. 4.8, см. цветную вставку; 4.9), как правило, сопровождаются клиническими проявлениями и требуют лечения по гинекологическим показаниям. Эффективным методом лечения, купирующим клинические проявления аденомиоза, является назначение а-ГнРГ. Но это отнюдь не излечение заболевания, и при отмене препаратов проблемы, связанные с наличием аденомиоза, возникают вновь и могут усугубляться. Гистерэктомия — единственная мера,

которая способна избавить пациентку от клинических проблем, но, как правило, женщина категорически не приемлет это решение и хочет сохранить матку и родить ребенка.



Рис. 4.9. Тяжелые формы аденомиоза

Если позволяет овариальный резерв, можно назначить а-ГнРГ на 2–3 мес, провести стимуляцию яичников на фоне достигнутой аменореи, забрать яйцеклетки и перенести эмбрионы в полость матки. К сожалению, частота наступления беременности не превышает 20% на попытку, а частота репродуктивных потерь достигает 45%. Женщинам, имеющим тяжелые формы аденомиоза при неэффективной попытке ЭКО, рекомендуют прибегать к помощи суррогатной матери.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.

2. Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова Н.Н. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12. — №5. — С. 11–16.

3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозидная болезнь — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.

4. Волков Н.И., Жердев Д.В. Эндометриоз как причина бесплодия. // В кн: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 112–125.

5. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 104 с.

6. Корсак В.С., Исакова Э.В., Кирсанов А.А. и др. Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы стимуляции) // Проблемы репродукции. — 2003. — №4. — С. 53–55.

7. Корсак В.С. Эндометриоз и ВРТ // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12. — №3. — С. 41–46.

8. Кулаков В.И., Волков Н.И. Современные представления о наружном генитальном эндометриозе // В кн.: Практическая гинекология (клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — С. 345–350.

9. Смольникова В.Ю. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки в лечении бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом (клинические и эмбриологические аспекты): Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 264 с.

10. Arnoldi M., Somigliana E., Infantino M. et al. The presence of ovarian endometriomas is associated with reduced responsiveness to gonadotropins // Hum Reprod. — 2006. — Vol. 21. — Suppl. 1: Abstract Book. — 363 p. — P. 138–139.

11. Bergendal A., Naffah S., Nagy C. et al. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility // J Ass Reprod Gen. — 1998. — Vol. 15. — P. 530–534.

12. Canis M., Pouly J.L., Tauburro S. et al. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cyst of >3 cm in diameter // Hum Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 2583–2586.

13. Dos Reis R.M., Correa I.L., Goncalves de Angelo A. et al. fertilization in patients with ovarian endometrioma // J Ass Reprod Genet. — 2004. — Vol. 21. — N. 8. — P. 31–314.

14. Esposito F., Ferrero S., Abbamonte L.H. et al. Quality of sexual life in women with endometriosis // Hum Reprod. — 2004. — Vol. 19. — Suppl. 1. — Abstract Book. — O-238. — 83 p.

15. Fulop I., Szeberreny Z.S., Ujvari A. et al. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: cystectomy vs. fenestration and ablation // Hum Reprod. — 2006. — Vol. 21. — Suppl. 1: — Abstract Book. — P. 483 — 185 p.

16. Garcia-Velasco J.A. et al. Removal of endometriomas before fertilization does not improve fertility outcome: a matched, case-control study // Fertil Steril. — 2004. — Vol. 81. — N. 5. — P. 162–166.

17. Geber S., Ferreira D.P. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment // Reprod Biomed Online. — 2002. — Vol. 5. — N. 2. — P. 162–166.

18. Gurgan T., Demiroglu A., Girgin B. The effect of ovarian endometriomas on the ART cycle outcome // Hum Reprod. — 2005. — Vol. 20. — Suppl. 1: Abstract Book. — O-265. — P. 98–99.

19. Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al. Benefit of fertilization treatment for endometriosis associated infertility // Fertil Steril. — 1996. — Vol. 66. — N. 6. — P. 974–979.

20. Kuivasaari P., Hippelainen M., Anttila M. et al. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III–IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates // Hum Reprod. — 2005. — Vol. 20. — N. 11. — P. 3130–3135.

21. Lin K.C., Chen H.F., Huang P.T. et al. Effectiveness of postoperative adjuvant therapy in improving reproductive outcome of endometriosis-associated infertility // J Formos Med Ass. — 2001. — Vol. 100. — N. 7. — P. 466–470.

22. Loverro G., Santillo V., Pansini M.V. Are GnRH agonists helpful in the therapy of endometriosis after surgical treatment? // Hum Reprod. — 2001. — Vol. 16. — Abstract Book 1. — O-234. — 96 p.

23. Pabuccu R., Kucuk T., Duru N.K. et al. Effect of small endometriomas on IVF-ICSI cycles // Hum Reprod. — 2003. — Vol. 18. — Suppl. 1: — Abstract Book. — P. 632 — 210 p.

24. Pal L., Shifren J.L., Isaacson K.B. et al. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of fertilization-embryo transfer // J Assist Reprod Genet. — 1998. — Vol. 15. — N. 1. — P. 27–31.

25. Somigliana E., Vercellini P., Vigano P. et al. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? // *Hum Reprod Update*. — 2006. — Vol. 12. — N. 1. — P. 57–64.

26. Surrey E.S. The effect of endometriosis on ART outcome // In: *Update in infertility treatment*. — Ed by M. Filicori. — 2004. — P. 157–164.

27. Suzuki Y., Izumi S., Matsu Bayashi H. et al. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in fertilization // *Fertil Steril*. — 2005. — Vol. 83. — N. 4. — P. 908–913.

28. Szamatowicz M. Endometriosis — is the best way of infertility treatment? // *IFFS*. — 2007. — Abstract Book. — FC 1505. — 80 p.

29. Tsoumpou I., Kyrgiou M., Gelbaya T.A. et al. The effect of surgery for endometriomas on ovarian response to gonatropin stimulation and pregnancy outcome: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod*. — 2008. — Vol. 23. — Suppl. 1. — Abstract Book. — O-206. — P. 83–84.

30. Van Woerkom-Blic A., Rijnders P.M., Tucker K.E. et al. The influence of unilateral endometriosis cyst on oocyte and embryo quality in IVF: a prospective study // *Hum Reprod*. — 2002. — Vol. 17. — Abstract Book 1. — O-250. — 80 p.

31. Zikopoulos K., Kolibianakis E.M., Devroey P. Ovarin stimulation for fertilization in patient with endometriosis // *Acta Obstet Gynecol Scand*. — 2004. — Vol. 83. — N. 7. — P. 651–655.

Глава 5

ЭКО у женщин с патологией щитовидной железы. Принципы диагностики, тактика подготовки и особенности проведения программы ЭКО

С.Г. Перминова

Проблема взаимосвязи нарушений репродуктивной функции и патологии ЩЖ в последние годы становится все более обсуждаемой. Ее актуальность обусловлена, с одной стороны, тем, что распространенность бесплодия в браке остается на стабильно высоком уровне (13–15%), несмотря на современные достижения в области репродукции человека [2]. С другой стороны, заболевания ЩЖ занимают первое место в структуре эндокринной патологии и встречаются в 5–10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [1, 4, 19].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенной органоспецифической аутоиммунной эндокринной патологией, которая встречается примерно у 5% населения

земного шара. Болезнь Грейвса (БГ), протекающая с тиреотоксикозом, и АИТ, являющийся основной причиной развития гипотиреоза, могут приводить к развитию патологии в репродуктивной системе женщин в виде нарушений менструального цикла, бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода и новорожденного [4, 6, 11, 16, 17].

ЩЖ, являясь важным структурным и функциональным элементом сложной многокомпонентной репродуктивной системы, оказывает существенное влияние на реализацию генеративной функции женщины. Тесная взаимосвязь между репродуктивной функцией и функцией ЩЖ, необходимая для обеспечения адекватного фолликулогенеза, овуляции, оплодотворения, нормального функционирования желтого тела и течения беременности, осуществляется как напрямую — через рецепторы к тиреоидным гормонам в яичниках, так и опосредованно — путем влияния на секрецию секс-стероидсвязывающего глобулина, пролактина и ГнРГ.

Единые центральные механизмы регуляции — основа взаимосвязи репродуктивной и тиреоидной функций, т.к. в их регуляции принимают участие тропные гормоны гипофиза: ЛГ, ФСГ, пролактин и тиреотропный гормон (ТТГ), находящиеся под контролем гипоталамуса и частично коры головного мозга. Тиреотропин-рилизинг гормон стимулирует секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина, поэтому длительно существующий гипотиреоз закономерно приводит к гиперпролактинемии (синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса).

Рецепторы к ТТГ и T_3 обнаружены в ооцитах и клетках гранулезы. Тиреоидные гормоны модулируют влияние ФСГ и ЛГ на стероидогенез, стимулируют морфологическую дифференцировку клеток гранулезы, секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом; влияют на способность ооцитов к

оплодотворению, качество и жизнеспособность эмбрионов, адекватную дифференцировку трофобласта [8, 11, 16].

Гормоны ЩЖ стимулируют синтез в печени секс-стероидсвязывающего глобулина, который связывает эстрадиол, тестостерон и 5α -дигидротестостерон. Снижение уровня секс-стероидсвязывающего глобулина при гипотиреозе может иметь значение в патогенезе нарушений менструальной и репродуктивной функций.

Для ЛГ, ФСГ, ХГЧ и ТТГ характерно структурное сходство, они представляют собой сложные гликопротеиды, состоящие из α - и β -субъединиц. Структура их α -субъединиц одинакова, а β -субъединица специфична для каждого гормона и определяет их лютеинизирующую, фолликулостимулирующую и тиреотропную активность. Структурная гомология этих гормонов свидетельствует об их происхождении из одного предшественника в процессе эволюции и о возможности влияния изменения содержания одних гормонов на другие. Так, возрастающий с ранних сроков беременности уровень ХГЧ обладает ТТГ-подобными эффектами, что приводит к стимуляции ЩЖ.

Эстрогены стимулируют продукцию в печени тироксинсвязывающего глобулина. Гиперэстрогения как эндогенная (беременность), так и экзогенная (использование индукторов овуляции, препаратов эстрогенов) приводит к повышению уровня тироксинсвязывающего глобулина, связыванию с тироксинсвязывающим глобулином дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов, снижению их концентрации в крови и, как следствие, к стимуляции ЩЖ.

Беременность — период повышенной стимуляции функции ЩЖ женщины, обусловленной воздействием ряда адаптационных механизмов:

- гиперпродукция ХГЧ;
- повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина;
- увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, приводящее к усилению клиренса йода;
- изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса.

Эти изменения направлены на увеличение пула тиреоидных гормонов на 30–50% в I триместре беременности, поскольку ЩЖ плода начинает функционировать в полном объеме только со второй половины беременности, а весь эмбриогенез, и прежде всего развитие центральной нервной системы плода в течение первого триместра гестации, обеспечивается тиреоидными гормонами матери [4].

Несмотря на доказанную тесную взаимосвязь тиреоидной и репродуктивной функций, в практике акушеров-гинекологов и репродуктологов часто имеет место недооценка роли патологии ЩЖ в диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции, что обусловлено низкой информированностью специалистов и отсутствием алгоритма диагностики и лечения различных вариантов тиреоидной патологии у женщин, обращающихся в клиники репродукции.

Результаты скрининговой оценки функции ЩЖ, частоты встречаемости антитиреоидных АТ и эхографии ЩЖ у 496 пациенток с бесплодием и у 80 фертильных женщин продемонстрировали высокую распространенность тиреоидной патологии у пациенток с бесплодием, в 3,8 раза превышающую аналогичный показатель в группе фертильных женщин (48 и 12,5%, $p < 0,05$). В структуре патологии ЩЖ в обеих группах преобладало носительство АТ к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО) в сочетании с УЗ-признаками АИТ (диффузная неоднородность

и снижение экзогенности ткани ЩЖ), отмеченное в группе бесплодных женщин в 2,8 раза чаще, чем у фертильных (24 и 8,7%, $p < 0,05$). Гипотиреоз в исходе АИТ выявлен у 9,4% с бесплодием, в том числе манифестный (0,8%) и субклинический (8,6%), и у 2,5% фертильных женщин ($p < 0,05$). Тиреотоксикоз обнаружен лишь у 3 (0,6%) женщин с бесплодием. Эутиреоидный зоб у пациенток с бесплодием выявляли в 3 раза чаще, чем у фертильных женщин (7,8 и 2,5%, $p < 0,05$), в том числе диффузный зоб (3,8%), узловой зоб (2,4%), многоузловой зоб (1,0%), смешанный зоб (0,6%) [3].

АИТ является наиболее распространенной патологией ЩЖ у женщин с бесплодием, обращающихся для проведения программы ЭКО.

Патологическое значение АИТ заключается в том, что он является основной причиной спонтанного гипотиреоза. Если диагностика гипотиреоза не вызывает особых сложностей (определение уровня ТТГ), то при отсутствии снижения функции ЩЖ диагноз АИТ зачастую носит лишь вероятностный характер. Диагноз АИТ может быть установлен только при наличии «больших» диагностических признаков: первичного гипотиреоза (манифестного или стойкого субклинического), наличия АТ в ткани ЩЖ и УЗ-признаков аутоиммунной патологии [1].

При оценке параметров овариального резерва у женщин с АИТ по сравнению с пациентками без патологии ЩЖ было выявлено достоверное снижение средних уровней АМГ ($1,7 \pm 0,17$ нг/мл и $2,4 \pm 0,14$ нг/мл, $p < 0,05$) и повышение уровня ФСГ ($12,3 \pm 2,2$ МЕ/л и $7,5 \pm 0,5$ МЕ/л, $p < 0,05$). Характерно, что доля низкого уровня АМГ у женщин с АИТ была в 2,9 раз выше (48,4% и 16,7%, $p = 0,0082$), чем в группе пациенток без патологии ЩЖ. Анализ уровня АМГ в зависимости от возраста продемонстрировал, что у женщин с АИТ молодого и среднего возраста преобладали низкие и средние уровни АМГ.

Уменьшенный объем яичников ($<5 \text{ см}^3$) при АИТ встречается в 3,8 раза чаще, чем в группе сравнения (42% и 11,1%, $p < 0,05$). Было отмечено достоверное снижение числа антральных фолликулов диаметром 2–10 мм в группе женщин с АИТ по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток без патологии ЩЖ ($5,9 \pm 1,2$ и $7,6 \pm 1,5$; $p < 0,05$) [3]. Полученные данные свидетельствуют о снижении основных параметров овариального резерва у пациенток с АИТ по сравнению с группой женщин без патологии ЩЖ, что, вероятно, связано с аутоиммунным генезом этой патологии.

У женщин с бесплодием и АИТ число повторных безуспешных попыток ЭКО (>3) в анамнезе в 2,4 раза больше, чем у пациенток без патологии ЩЖ (53,3% и 22,2%, $p < 0,05$).

Для этих пациенток характерна высокая частота невынашивания беременности в анамнезе (самопроизвольные выкидыши (18,5%) и неразвивающиеся беременности (16,8%)), в 2–2,4 раза превышающая аналогичные показатели в группе сравнения (7,7%, $p < 0,05$).

Отмечены достоверное снижение показателей фолликулогенеза и эмбриогенеза и меньшая эффективность программы ЭКО в расчете на перенос эмбрионов у пациенток с АИТ по сравнению с женщинами без патологии ЩЖ (22,2% и 32,4%, $p < 0,05$) [3].

У женщин с АИТ репродуктивные потери в I триместре беременности после ЭКО имели место в 3 раза чаще, чем у пациенток без патологии ЩЖ (19,2% и 6,5%, $p < 0,05$), что подтверждает существующую концепцию о неблагоприятных исходах программ ВРТ у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [3, 11, 16, 18].

У каждой третьей женщины с бесплодием и АИТ был выявлен наружный генитальный эндометри-

оз (НГЭ) — 34,4%, тогда как в группе пациенток с бесплодием без тиреоидной патологии НГЭ как причина бесплодия отмечен в 2,5 раза реже (13,3%, $p < 0,05$). Тесная взаимосвязь антитиреоидных АТ с генитальным эндометриозом является отражением современной концепции о существенном вкладе иммунологических нарушений в патогенез бесплодия при эндометриозе [11, 16, 17]. У каждой третьей женщины с гипотиреозом в исходе АИТ выявлен СПКЯ, что вдвое выше, чем в группе пациенток с бесплодием без патологии ЩЖ (29,8% и 14,8%, $p < 0,05$). Взаимосвязь СПКЯ и гипотиреоза в исходе АИТ представляется также вполне закономерной. Длительно существующий некомпенсированный гипотиреоз при СПКЯ может приводить к повышению концентрации свободных андрогенов в крови за счет снижения уровня секс-стероидсвязывающего глобулина, усугубляя гиперандрогению, которая является неотъемлемым компонентом патогенеза ановуляции при СПКЯ.

С другой стороны, пациентки с СПКЯ и высокими уровнями антитиреоидных АТ имеют повышенный риск развития гипотиреоза на фоне стимуляции суперовуляции и в ранние сроки беременности. Таким образом, сочетание некомпенсированного гипотиреоза в исходе АИТ и СПКЯ прогностически неблагоприятно для исходов программы ЭКО [10].

Распространенность носительства АТ-ЩЖ без нарушения функции ЩЖ у женщин с бесплодием достигает 24%, что в 2,5 раза выше по сравнению с фертильными женщинами [3]. Роль антитиреоидных АТ в развитии бесплодия, неблагоприятных исходов программ ВРТ и ранних репродуктивных потерь не вполне ясна. Обсуждается ряд рабочих гипотез, по одной из которых антитиреоидные АТ являются суррогатными маркерами генерализованной аутоиммунной дисфункции, что неблагопри-

ятно влияет на имплантацию эмбриона и развитие плода [1, 18]. Результаты комплексного иммунологического и иммуноморфологического исследования позволяют расценивать АТ-ЩЖ как маркеры многоуровневой аутоиммунной генерализованной дисфункции, приводящей к низкой эффективности программы ЭКО как за счет снижения рецептивности эндометрия и нарушений имплантации, так и за счет влияния аутоиммунной патологии ЩЖ на снижение числа и качества ооцитов и эмбрионов. Аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе аутоиммунной патологии в репродуктивной системе. Нарушения иммунной системы у женщин с бесплодием и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ можно расценивать как проявление синдрома репродуктивных аутоиммунных потерь, характеризующегося достоверным повышением уровней антитиреоидных АТ, АТ к фосфолипидам и кофакторам (к кардиолипину, фосфатидилсерину, β 2-гликопротеину-1), антиовариальных АТ и АТ к ХГЧ; уровня натуральных киллеров (CD56+, CD16+56+) и В-лимфоцитов (CD19+, CD19+CD5+), по сравнению с женщинами без патологии ЩЖ, при этом уровень CD19+CD5+ положительно коррелирует с числом неудачных попыток ЭКО ($r=0,52$; $p<0,05$) [3, 7, 11, 16].

В эндометрии женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ в фазу пролиферации отмечаются; воспалительно-подобные изменения с образованием рассеянной лимфоцитарной инфильтрации стромы и увеличением числа CD138+, CD56+, CD68+ клеток; усиление апоптоза клеток (Araf-1) в эпителии и строме эндометрия. В период «окна имплантации» выявлено 3-кратное снижение экспрессии ключевого маркера рецептивности — LIF, что может являться причиной неудач имплантации.

Возможно, АТ-ЩЖ оказывают прямое эмбриотоксическое влияние на трофобласт, ограничивая его инвазию и препятствуя нормальному развитию плода. Об этом свидетельствуют результаты экспериментального исследования: у мышей, иммунизированных человеческим тиреоглобулином, было отмечено патологическое иммунное распознавание тиреоглобулина и плацентарных антигенов антителами к тиреоглобулину, что сопровождалось снижением массы плода и плаценты, приводило к остановке развития беременности [13].

Результаты ряда исследований на животных свидетельствуют также о роли фетального микрохимизма, т.е. о присутствии фетальных клеток в кровотоке, органах и тканях женщины (в т.ч. в ЩЖ), которые могут многие годы персистировать в ее организме и служить не только триггером развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, но и фактором ранних репродуктивных потерь [5, 9]. Согласно другой гипотезе, присутствие высоких уровней АТ-ЩЖ может быть причиной развития субклинического гипотиреоза, способствующего снижению фертильности или приводящего к самопроизвольному выкидышу на ранних сроках беременности, что может быть связано с неадекватным ответом ЩЖ из-за ее неспособности адаптироваться к изменениям, связанным с повышенными уровнями эстрогенов, таким как гиперстимуляция яичников или беременность [1, 15]. Показано, что у женщин с АИТ и произошедшим самопроизвольным выкидышем средний уровень ТТГ был существенно выше, а уровень свободного Т4 (fT4) ниже по сравнению с женщинами без АИТ [3, 6].

Третья гипотеза базируется на значительной связи АИТ с бесплодием. Женщины с АИТ субфертильны и беременеют в более позднем возрасте (в среднем на 3–4 года позднее). А старший возраст, как известно,

сам по себе является независимым фактором бесплодия и невынашивания беременности [1, 18].

Появились также сообщения о том, что антитиреоидные АТ могут оказывать прямое негативное влияние на качество эмбриона. В ряде исследований было показано, что АТ-ЩЖ обнаруживаются на поверхности преимплантационного эмбриона [12]. Также было выявлено сходное строение антигенов *zona pellucida* и ткани ЩЖ. Полагают, что *zona pellucida* может стать мишенью для АТ-ЩЖ, что существенно снижает число эмбрионов хорошего качества, частоту оплодотворения и, соответственно, частоту наступления беременности у женщин с высокими уровнями антитиреоидных АТ. Пациенткам с высокими уровнями АТ-ЩЖ и повторными неудачными попытками ЭКО рекомендуют проведение оплодотворения методом ICSI, который исключает непосредственное взаимодействие сперматозоидов и *zona pellucida*, что может улучшить исходы программ ВРТ [12, 14, 20].

Аргументы этих гипотез не противоречат друг другу, и, скорее всего, повышенный риск бесплодия и ранних репродуктивных потерь у женщин с АИТ обусловлен множеством факторов.

Тем не менее скрининг на АТ-ЩЖ у женщин с бесплодием необходим для выявления пациенток с риском развития гипотиреоза, низкой эффективностью лечения в программах ВРТ и ранними репродуктивными потерями.

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный дефицитом гормонов ЩЖ в организме. У женщин гипотиреоз диагностируют в 6 раз чаще, чем у мужчин.

Общая распространенность первичного манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, примерно 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста

распространенность всех форм гипотиреоза может достигать более 12%. На долю вторичного гипотиреоза приходится не более 1%. Распространенность гипотиреоза (манифестного и субклинического) у женщин с бесплодием, по данным зарубежных исследователей, колеблется в пределах 2–34%. По нашим данным, у 9,4% женщин с бесплодием выявлен гипотиреоз в исходе АИТ, в том числе манифестный — у 4 (0,8%), субклинический — у 43 (8,6%) пациенток.

Как и недостаточность других гипофиззависимых эндокринных желез, гипотиреоз подразделяют на первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический). Наибольшее клиническое значение и распространенность имеет первичный гипотиреоз, развившийся вследствие деструкции самой ЩЖ. Чаше всего первичный гипотиреоз развивается в исходе АИТ, реже — после операций на ЩЖ и терапии радиоактивным йодом. Вторичный и третичный гипотиреоз, развивающиеся вследствие дефицита ТТГ и тиреотропин-рилизинг гормона, наблюдаются редко, их дифференциальная диагностика в клинической практике представляет значительные трудности, в связи с чем их часто объединяют термином «центральный (гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз». Причины центрального гипотиреоза — разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или тиреотропин-рилизинг гормон вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной области; нарушения синтеза ТТГ и тиреотропин-рилизинг гормона, обусловленного либо мутациями генов рецептора тиреотропин-рилизинг гормона, β -субъединицы ТТГ, гена Pit-1, либо медикаментозными или токсическими воздействиями на гипоталамо-гипофизарную область. Центральный гипотиреоз в подавляющем большинстве случа-

ев сочетается с недостаточностью других тропных функций аденогипофиза, т.е. встречается при гипопитуитаризме. Первичный гипотиреоз в исходе АИТ может сочетаться с другими органоспецифическими аутоиммунными эндокринными заболеваниями в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа, наиболее распространенными вариантами которого являются синдром Шмидта (АИТ в сочетании с первичным гипокортицизмом) и синдром Карпентера (АИТ в сочетании с сахарным диабетом I типа).

У женщин репродуктивного возраста наиболее часто диагностируют первичный гипотиреоз, развившийся из-за деструкции самой ЩЖ, обусловленной АИТ.

Диагностика нарушений функции ЩЖ базируется на ведущей роли лабораторных исследований, т.к. симптомы как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза многообразны, неспецифичны и ни один из них не является патогномоничным. В связи с этим современные подходы к диагностике тиреоидной дисфункции основываются на положении, что решающую роль в диагностике нарушений функции ЩЖ играют лабораторные тесты с учетом данных клинической картины.

Показатель первого уровня — концентрация ТТГ. В норме при эутиреоидном состоянии концентрация в крови ТТГ составляет 0,4–4,0 мЕд/л. Если концентрация ТТГ находится в этих пределах, гипотиреоз исключен. При повышении ТТГ ($>4,0$ мЕд/л) с целью верификации диагноза гипотиреоза, определения уровня поражения и степени его тяжести исследуют концентрацию ТТГ и свободного тироксина (fT_4) в сыворотке крови.

По степени тяжести *первичный гипотиреоз* подразделяют на:

- субклинический гипотиреоз — изолированное повышение содержания ТТГ при нормаль-

ной концентрации fT_4 , бессимптомное течение или только неспецифические симптомы;

- манифестный гипотиреоз — повышение содержания ТТГ и снижение концентрации fT_4 , характерные для гипотиреоза неспецифические симптомы присутствуют, однако возможно и бессимптомное течение:

- компенсированный;
- декомпенсированный;

- осложненный — развернутая клиническая картина гипотиреоза, имеются тяжелые осложнения — сердечная недостаточность, полисерозиты, вторичная аденома гипофиза, микседематозная кома и т.д.

Вторичный или третичный (центральный гипотиреоз) — нормальное или сниженное содержание ТТГ (редко незначительное повышение) и снижение концентрации fT_4 .

Исследование содержания антитиреоидных АТ к тиреоглобулину или ТПО позволяет установить причину гипотиреоза и прогнозировать переход субклинического гипотиреоза в манифестный (особенно во время беременности и/или при СГЯ). Повышение концентрации АТ-ТПО и/или антител к тиреоглобулину свидетельствует об АИТ как причине первичного гипотиреоза. При субклиническом гипотиреозе наличие антитиреоидных АТ является фактором прогноза перехода его в манифестный гипотиреоз. Антитела к тиреоглобулину уступают по диагностической значимости АТ-ТПО, т.к. изолированно встречаются достаточно редко. Носительство АТ-ЩЖ без нарушения функции ЩЖ не требует лечения. Исследование динамики уровня АТ-ЩЖ с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

Определение с целью диагностики гипотиреоза концентрации общего T_4 (связанный с транспорт-

ными белками + свободный биологически активный гормон), довольно распространенное в практике акушеров-гинекологов, имеет значительно меньшее диагностическое значение. Это связано с тем, что на концентрации общего T_4 отражаются любые колебания и связывающей способности транспортных белков, в первую очередь тироксинсвязывающего глобулина. Определение концентрации T_3 с целью диагностики гипотиреоза также не показано, так как обычно этот показатель изменяется однонаправленно с T_4 , хотя нередко T_3 остается нормальным при уже сниженном T_4 . Это обусловлено тем, что при гипотиреозе интенсифицируется продукция более активного T_3 как самой ЩЖ, так и усиливается периферическая конверсия T_4 в T_3 .

Патогенез нарушений менструальной и репродуктивной функции при гипотиреозе не вполне изучен. Ключевое значение при гипотиреозе имеет дефицит тиреоидных гормонов, которые необходимы для обеспечения основного обмена, тканевого дыхания и клеточного роста большинства активно функционирующих клеток и тканей, в том числе всех без исключения структур репродуктивной системы. Существенное значение имеет развивающееся при гипотиреозе уменьшение уровня секс-стероидсвязывающего глобулина, что приводит к снижению концентраций общих и связанных фракций тестостерона и эстрадиола в плазме крови, в то время как свободные фракции этих гормонов повышаются. Повышение концентрации свободных фракций андрогенов способствует нередкому сочетанию гипотиреоза с андрогензависимой дермопатией.

Гипофункция ЩЖ приводит к нарушению биосинтеза и периферического метаболизма эстрогенов с образованием их менее активных фракций,

не обеспечивающих адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов. Уровень гонадотропинов при гипотиреозе, как правило, не изменен. Длительно существующий некомпенсированный гипотиреоз приводит к снижению либидо, хронической ановуляции и дисфункциональным маточным кровотечениям. Длительный дефицит тиреоидных гормонов может привести к развитию вторичной гиперпролактинемии, галактореи, олигоменореи или аменореи, хронической ановуляции, характерных для гиперпролактинемического гипогонадизма (синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса). Эти нарушения связаны с гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг гормона, что способствует увеличению выработки гипофизом не только ТТГ, но и ПРЛ. Кроме того, дефицит T_3 нарушает образование дофамина, необходимого для нормальной импульсной секреции ГнРГ. Длительная стимуляция аденогипофиза по механизму обратной связи приводит к его увеличению за счет тиреотрофов и реже за счет пролактотрофов, что способствует формированию вторичной аденомы гипофиза, которая может подвергаться обратному развитию на фоне стойкой компенсации гипотиреоза. Определенное значение в патогенезе нарушений менструального цикла при гипотиреозе имеют изменения в системе гемостаза, связанные со снижением продукции VII, VIII, IX и XI факторов свертывания крови.

Распространенность нарушений менструального цикла при первичном гипотиреозе значительно варьирует, составляя, по разным данным, 23,4—70%, однако полагают, что нарушения менструального цикла при гипотиреозе встречаются примерно в 3 раза чаще, чем в общей популяции женщин репродуктивного возраста. Наиболее распространенные нарушения менструального цикла — олигомено-

рея, полименорея, меноррагия, стойкая аменорея. Отмечена зависимость характера и структуры нарушений менструального цикла от степени выраженности и компенсации гипотиреоза.

Традиционно гипотиреоз считали возможной причиной женского бесплодия. Однако современные методы гормонального исследования позволяют выявлять минимальный дефицит тиреоидных гормонов, который в ряде случаев может не препятствовать наступлению беременности. Длительно некомпенсированный манифестный гипотиреоз, как правило, приводит к бесплодию вследствие овulatorной дисфункции, в то время как при субклиническом гипотиреозе овуляция и оплодотворение часто не нарушены, но у этих женщин повышен риск невынашивания беременности, особенно у женщин с высокими уровнями АТ-ТПО [6, 11, 16].

У беременных с некомпенсированным гипотиреозом велика вероятность развития ранних и поздних акушерских осложнений: самопроизвольного прерывания беременности, анемии, гестационной гипертензии, отслойки плаценты, послеродовых кровотечений.

Некомпенсированный гипотиреоз у беременной приводит к развитию неблагоприятных неонатальных исходов: преждевременных родов, низкой массы тела новорожденных, респираторного дистресс-синдрома, фетальной и перинатальной смертности. У потомства, рожденного от матерей с некомпенсированным гипотиреозом, отмечено снижение индекса интеллектуального развития (IQ) и познавательных способностей [1, 4, 19].

Таким образом, выявление и адекватную компенсацию гипотиреоза необходимо проводить на этапе планирования беременности и перед проведением программ ВРТ у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности.

При выявленном гипотиреозе у женщин с бесплодием необходимо использование заместительной терапии препаратами левотироксина натрия (L-тироксин[♦], эутирокс[♦]) из расчета 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. Проведение программ ВРТ возможно только при условии достижения стойкой компенсации гипотиреоза (уровень ТТГ <2,5 мЕд/л). Низконормальный уровень ТТГ до зачатия снижает риск его повышения в I триместре беременности. При наступлении беременности повышается потребность в левотироксине натрия, и его доза должна быть увеличена на 25–30% сразу при подтверждении беременности по положительно-му тесту. Степень увеличения дозы левотироксина натрия, которая во время беременности обеспечит поддержание нормального уровня ТТГ, значительно индивидуально варьирует и зависит от этиологии гипотиреоза, а также от уровня ТТГ до наступления беременности.

Адекватной компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ у беременной в соответствии с триместр-специфическими референсными диапазонами: в I триместре 0,1–2,5 мЕд/л; во II триместре 0,2–2 мЕд/л; в III триместре 0,3–3 мЕд/л [19].

У женщин с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, уровень ТТГ рекомендуется определять 1 раз в 4 нед в первой половине беременности, поскольку именно в это время чаще всего требуется изменение дозы препарата. В дальнейшем мониторинг адекватности дозы левотироксина натрия осуществляется по уровню ТТГ и fT_4 не реже чем 1 раз в 30–40 дней в течение беременности.

Препараты левотироксина натрия принимаются ежедневно утром натощак за 30 мин до завтрака. Учитывая, что некоторые лекарства могут зна-

чительно снижать биодоступность левотироксина натрия (например, кальция карбонат, препараты железа), прием любых других препаратов следует по возможности перенести на 4 ч после приема левотироксина натрия. При определении содержания fT_4 у беременных, находящихся на заместительной терапии левотироксином натрия, перед забором крови для гормонального анализа не следует принимать препарат, поскольку в этом случае результаты исследования будут завышены. При исследовании только уровня ТТГ прием левотироксина натрия не отражается на результатах исследования.

При манифестном гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности (когда уровень ТТГ превышает триместр-специфические референсные диапазоны и определяется сниженный уровень fT_4 или когда уровень ТТГ превышает 10 мЕд/л независимо от уровня fT_4), женщине сразу назначается полная заместительная доза левотироксина натрия (2,3 мкг/кг веса), без ее постепенного увеличения, принятого для лечения гипотиреоза вне беременности.

Женщинам с субклиническим гипотиреозом при наличии циркулирующих АТ-ТПО показана заместительная терапия левотироксином натрия. У женщин с эутиреозом и носительством АТ-ТПО, которые не получают левотироксин натрия, необходим мониторинг функции ЩЖ каждые 4 нед в первой половине беременности и хотя бы 1 раз между 26-й и 32-й неделями. У женщин с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, уровень ТТГ между 26-й и 32-й неделями беременности необходимо оценить как минимум однократно. После родов доза левотироксина натрия должна быть уменьшена до той, которую пациентка принимала до беременности. Уровень ТТГ следует дополнительно определить через 6 нед после родов.

Изолированная гестационная гипотироксинемия (сниженный уровень fT_4 при нормальном ТТГ) во время беременности лечения не требует.

В процессе лечения пациенток с адекватно компенсированным гипотиреозом нет необходимости проводить какие-либо другие исследования, такие как динамическое УЗИ плода, антенатальные тесты и/или определение каких-либо показателей в пуповинной крови, если для них нет акушерских показаний.

Тиреотоксикоз — клинический синдром, вызванный стойкой патологической гиперсекрецией гормонов ЩЖ. Под термином «гипертиреоз» понимают повышение функциональной активности ЩЖ, которое может быть как патологическим (тиреотоксикоз), так и физиологическим (например, при беременности).

Распространенность тиреотоксикоза в популяции составляет 0,5–1,5%, причем он манифестирует в молодом и среднем возрасте и у женщин встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин. У женщин репродуктивного возраста в регионах с легким и умеренным дефицитом йода, к которым принадлежат г. Москва и Московская область, а также большинство регионов Российской Федерации, основной причиной тиреотоксикоза является БГ (диффузный токсический зоб), распространенность которой в этой возрастной группе составляет в среднем 1%. Реже причинами развития тиреотоксикоза являются токсическая аденома, многоузловой токсический зоб и тиреоидиты.

БГ — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих АТ к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), характеризующееся стойкой патологической гиперсекрецией тиреоидных гормонов, как правило, диффузным увеличением ЩЖ в сочетании с экстратиреоидной

патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия). В развитии БГ имеет значение наследственная предрасположенность и, вероятнее всего, полигенный тип наследования, о чем свидетельствует выявление циркулирующих аутоантител к ЩЖ у 50% близких родственников пациентов с БГ, частое обнаружение у больных гаплотипа HLA DR3 (аллели DRB1*03 04–DQB1*02–DQA1*05 01), нередкое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями. Сочетание БГ с аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточностью (болезнью Аддисона), сахарным диабетом 1-го типа, а также другими аутоиммунными эндокринопатиями обозначается как *аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа*. Наряду с генетической предрасположенностью определенное значение в развитии БГ придают психосоциальным и средовым факторам, однако основная роль принадлежит нарушению функционирования различных звеньев иммунной системы.

В патогенезе БГ основное значение придают образованию стимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), которые связываются с рецептором ТТГ, приводят его в активное состояние, запускают внутриклеточные системы, которые стимулируют захват ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, пролиферацию тироцитов. В результате развивается синдром тиреотоксикоза, доминирующий в клинической картине БГ.

По степени тяжести тиреотоксикоз подразделяют на:

- субклинический: сниженный или подавленный уровень ТТГ при нормальных уровнях T_3 и T_4 ;
- манифестный: снижение уровня ТТГ в сочетании с повышением уровня T_4 и/или T_3 ;
- осложненный: при наличии осложнений (мерцательная аритмия, сердечная недоста-

точность, тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела).

В патогенезе нарушений репродуктивной функции при тиреотоксикозе имеет значение существенное повышение продукции ГСПГ, нарушение метаболизма эстрогенов, увеличение конверсии андрогенов в эстрогены.

Гипертироксинемия повышает чувствительность гонадотрофов к ГнРГ, и базальные уровни гонадотропинов часто повышены. Снижение объема менструальной кровопотери может быть связано с эффектами факторов свертывания крови, включая фактор VIII. Несмотря на указанные метаболические изменения, у женщин с гипертиреозом овуляция не нарушается, о чем свидетельствуют результаты биопсий эндометрия, произведенных в середине лютеиновой фазы менструального цикла.

Полагают, что тиреотоксикоз в меньшей степени, чем гипотиреоз, приводит к снижению фертильности у женщин. Об этом свидетельствуют результаты проведенного нами тиреоидного скрининга, выявившего тиреотоксикоз лишь у 0,6% женщин с бесплодием. Тем не менее результаты обследования пациенток с тиреотоксикозом, наблюдавшихся в клинике эндокринологии, показали, что манифестация тиреотоксикоза закономерно приводит к изменению характера менструального цикла. Частота и степень нарушения менструального цикла увеличиваются с нарастанием тяжести тиреотоксикоза. У пациенток с БГ, которая является основной причиной тиреотоксикоза у женщин репродуктивного возраста, нарушения менструального цикла отмечаются в 2,5 раза чаще, чем у здоровых женщин. Характер нарушений менструального цикла различен. Чаще отмечается олигоменорея, гипо- или гиперменорея, в некоторых случаях отмечается аменорея. Наступление беремен-

ности на фоне БГ возможно, но ассоциировано с неблагоприятными репродуктивными исходами и определяется степенью компенсации тиреотоксикоза. Частота и структура причин бесплодия у женщин с БГ практически не отличаются от данных эпидемиологических исследований: трубно-перитонеальный фактор — 59%, мужской фактор — 40,1%, эндокринное бесплодие — 36,4%, НГЭ — 13,6%; идиопатическое бесплодие — 4,5% [3]. Полученные данные свидетельствуют о том, что БГ, являясь эндокринным заболеванием, не вносит существенный вклад в развитие эндокринного бесплодия. Тем не менее результаты оценки параметров овариального резерва у пациенток с БГ и женщин без патологии ЩЖ продемонстрировали значимое увеличение концентрации ФСГ в плазме крови до $13,6 \pm 3,1$ МЕ/л и снижение уровня ингибина В до $36,3 \pm 5,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Низкий и очень низкий уровень АМГ у больных с БГ выявляется в 3 раза чаще, чем в контрольной группе (32,5% и 11,8%, $p < 0,05$). Отмечено также достоверное снижение среднего числа антральных фолликулов у пациенток с БГ по сравнению с контролем ($4,28 \pm 2,44$ и $6,8 \pm 2,7$ мм, $p < 0,05$). Выявленные данные свидетельствуют о снижении овариального резерва у пациенток с БГ.

Важно отметить, что исходы беременностей, наступивших до манифестации БГ, существенно не отличались от популяционных данных. Напротив, исходы беременностей, наступивших на фоне БГ, зависели от компенсации тиреотоксикоза и оказались неблагоприятными в 66,6% случаев при некомпенсированном гипертиреозе (самопроизвольный выкидыш — 53,8%, неразвивающаяся беременность — 12,8%). Частота преждевременных родов составила 12,8%. Лишь в 2,6% случаев беременности, протекавшие на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза, завершились срочными родами.

При проведении адекватной тиреостатической терапии срочными родами завершились 70,6% беременностей, преждевременными родами — 5,9% беременностей. Неблагоприятные исходы на фоне компенсации тиреотоксикоза наблюдались в 5 раз реже: частота самопроизвольного выкидыша составила лишь 11,8% [3].

Женщины с подозрением на тиреотоксикоз должны подвергаться полному специальному лабораторному обследованию и получить адекватное лечение, особенно на этапе планирования беременности, чтобы минимизировать риск развития как акушерских осложнений (артериальной гипертензии, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, преждевременных родов, спонтанного аборта, анемии, сердечной недостаточности, тиреотоксического криза), так и осложнений со стороны плода (низкой массы тела, фетального и неонатального тиреотоксикоза, внутриутробной задержки развития плода, пороков развития и антенатальной гибели плода) [1, 4, 6, 11, 19].

Учитывая высокий риск акушерских осложнений на фоне БГ и четкую зависимость исходов беременности от коррекции заболевания, планирование беременности и программ ВРТ возможно только после достижения состояния стойкого эутиреоза. Вопрос об адекватном методе лечения БГ решает эндокринолог, но при выборе метода лечения следует учитывать возраст и репродуктивные планы женщины.

В настоящее время используется три основных метода лечения БГ: терапия тиреостатиками, оперативное лечение и терапия радиоактивным йодом-131.

Главными недостатками тиреостатической терапии являются высокая частота рецидивов (60,4%) и продолжительность лечения (12–18 мес). Если проводится тиреостатическая терапия, планиро-

вать беременность или программы ВРТ возможно не ранее чем через 6 мес после окончания лечения, чтобы убедиться в сохранении эутиреоидного состояния.

Применение радикальных методов лечения БГ (тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом) обеспечивает удаление из организма ЩЖ как мишени для аутоантител, стимулирующих рТТГ, что делает невозможным развитие рецидива БГ, а следовательно, радикальные методы лечения БГ предпочтительнее консервативной тиреостатической терапии.

После терапии радиоактивным йодом планирование программ ВРТ возможно через 9–12 мес после окончания лечения, в течение которых необходимо использовать контрацепцию.

Оперативное лечение может быть использовано при наличии узловых образований в ЩЖ и большого объема ЩЖ. Преимуществом оперативного лечения является возможность планирования беременности или проведения программ ВРТ в кратчайшие сроки после коррекции послеоперационного гипотиреоза.

При выборе адекватного метода терапии БГ у женщин с бесплодием следует учитывать параметры овариального резерва. Применение консервативной тиреостатической терапии возможно лишь при сохраненном овариальном резерве. При снижении параметров овариального резерва необходимо использовать радикальные методы лечения БГ (оперативное лечение и терапию радиоактивным йодом-131).

Эффективное восстановление репродуктивной функции на современном этапе развития медицины практически невозможно без использования методов ВРТ, позволяющих преодолеть любые формы бесплодия. Совершенствование программ ВРТ, а

также синтез и внедрение в клиническую практику прямых и непрямых индукторов овуляции позволили увеличить частоту наступления беременности от 30 до 80% при бесплодии различного генеза [2]. Эффективность ВРТ и благоприятный прогноз беременности после ЭКО определяются многими факторами, в числе которых нормальная функция ЩЖ имеет большое значение. Оценка функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при проведении программы ЭКО важна для того, чтобы, с одной стороны, оценить влияние контролируемой стимуляции суперовуляции и последующей гормональной поддержки на функционирование ЩЖ в норме и при нарушениях ее функции, а с другой — проанализировать влияние патологии ЩЖ на эффективность программ ВРТ. Так, опубликованы данные о развитии тиреотоксического криза при введении овуляторной дозы ХГЧ в программе ЭКО у женщин с субклиническим тиреотоксикозом, что могло быть вызвано перекрестной стимуляцией ХГЧ рецептора ТТГ. Полагают, что как гипо-, так и гиперфункция ЩЖ являются факторами низкой результативности стимуляции суперовуляции в программе ЭКО. У женщин с неудачными попытками программы ЭКО отмечены повышенные по сравнению с контролем уровни ТТГ и высокая распространенность носительства АТ-ЩЖ [3], что позволяет считать эти показатели важными факторами прогноза эффективности программ ВРТ.

В настоящее время ЭКО проводят главным образом в режиме контролируемой стимуляции суперовуляции, что значительно повысило ее эффективность, но в то же время привело к наступлению многоплодных беременностей в 25–30% случаев, которые нередко являются причиной самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Индукция

овуляции сопровождается одновременным ростом нескольких, а иногда многих фолликулов, в отличие от спонтанного цикла, и, соответственно, образованием множества желтых тел. Эти гормонально-активные структуры секретируют гормоны, концентрация которых в десятки раз превышает физиологические. Повышенная секреция половых стероидов сохраняется длительное время после отмены индуктора овуляции, что в ряде случаев приводит к существенному изменению гомеостаза в организме женщины. ИБ, наступившая в результате применения индукторов овуляции в программах ВРТ, в отличие от спонтанной, характеризуется выраженным гормональным дисбалансом в I триместре, что является следствием стимуляции суперовуляции. Течение ранних сроков ИБ происходит на фоне высоких нефизиологических концентраций стероидных гормонов, вырабатываемых гиперстимулированными яичниками, и сопровождается повышенной частотой осложнений (синдрома гиперстимуляции яичников, многоплодия, ранних репродуктивных потерь), нарушением всех звеньев гомеостаза, в том числе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, что требует активного динамического наблюдения за состоянием женщины. Выраженная гормональная нагрузка, связанная с использованием прямых и непрямых индукторов овуляции, препаратов аналогов ГнРГ, эстрогенов и прогестерона, может неблагоприятно отразиться на функции ЩЖ, особенно у женщин с тиреоидной патологией [3].

Стимуляция суперовуляции в программах ВРТ существенно отражается на метаболизме тиреоидных гормонов. Характер изменений функции ЩЖ в динамике индуцированного цикла и ранние сроки ИБ зависят от исходного состояния ЩЖ, степени овариальной гиперстимуляции в программе ЭКО и количества плодов. Результаты оценки функ-

ции ЩЖ в динамике ИБ показали, что стимуляция суперовуляции в программах ЭКО приводит к гиперстимуляции ЩЖ, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня ТТГ в 1,5–2 раза ко дню переноса эмбрионов по сравнению с исходными. У женщин без патологии ЩЖ гиперстимуляция ЩЖ носит транзиторный характер, что не требует заместительной терапии. Гиперстимуляция ЩЖ у женщин с носительством АТ-ТПО приводит к относительной гипотироксинемии (низконормальный уровень fT_4) вследствие снижения резервных возможностей ЩЖ, пораженной аутоиммунным процессом. У пациенток с исходно компенсированным гипотиреозом на фоне стимуляции суперовуляции уровень T_4 может не достигать должного для ранних сроков беременности повышения, что отражается на эффективности программ ВРТ. Это является основанием для увеличения дозы левотироксина натрия при компенсированном гипотиреозе до начала программ ВРТ, особенно у молодых женщин с предполагаемым нормальным и гиперответом яичников на гонадотропную стимуляцию.

У беременных с компенсированным гипотиреозом до начала программы ЭКО уже на 5–6-й неделе ИБ отмечается существенное повышение уровня ТТГ, что является основанием для более раннего, чем принято при спонтанной беременности, повышения дозы левотироксина натрия (примерно на 50%). У этих женщин уровень fT_4 сначала умеренно снижен как отражение гиперстимуляции неполноценной ЩЖ, затем после увеличения дозы левотироксина натрия постепенно восстанавливается к 10–12-й неделе, а с 20-й недели и вплоть до исхода беременности достоверно превышает аналогичный показатель в группе с АТ, что свидетельствует об адекватной компенсации гипотиреоза.

В программе ЭКО у 30% женщин с тяжелой формой СГЯ и отсутствием исходной патологии ЩЖ развивается субклинический гипотиреоз, обусловленный супрафизиологическими концентрациями эстрогенов. Повышение уровня ТТГ по сравнению с исходным показателем было отмечено через 2 нед после переноса эмбрионов, что соответствовало периоду манифестации клинической симптоматики СГЯ. К 7 нед беременности уровень ТТГ несколько снижался, однако по-прежнему превышал исходные показатели. Полная нормализация уровня ТТГ отмечалась лишь к 14-й неделе беременности. В связи с этим у беременных с СГЯ динамическое исследование функции ЩЖ следует проводить до полного купирования симптомов СГЯ, при уровне ТТГ $>2,5$ мЕд/л показано назначение левотироксина натрия под динамическим контролем ТТГ и fT_4 .

У 15,7% женщин без патологии ЩЖ в I триместре ИБ отмечаются сниженные или даже подавленные уровни ТТГ в сочетании с высоконормальными или повышенными уровнями fT_4 , что в 2 раза превышает аналогичный показатель при спонтанной беременности (7,7%, $p < 0,05$), а при многоплодной беременности они встречаются в 3,5 раза чаще, чем при беременности одним плодом (27,5%, 7,3%, $p < 0,05$).

Этот лабораторный феномен называют транзиторным гестационным гипертиреозом. **Транзиторный гестационный гипертиреоз** — транзиторное снижение или подавление уровня ТТГ в сочетании с повышенными уровнями T_4 и/или fT_4 при отсутствии сывороточных маркеров аутоиммунной патологии ЩЖ. Развитие транзиторного гестационного гипертиреоза связывают с высокими уровнями ХГЧ, пик которых приходится на 10–12 нед беременности. ХГЧ, продуцируемый пла-

центой, являясь гормоном, гомологичным ТТГ (одинаковые α -субъединицы, разные β -субъединицы), в больших количествах способен оказывать ТТГ-подобные эффекты, приводя к стимуляции ЩЖ продукции тиреоидных гормонов, что по механизму обратной связи вызывает снижение или подавление уровня ТТГ [1, 11]. Этот феномен может встречаться при пузырьном заносе и хориокарциноме. Одной из причин его развития может быть мутация гена ТТГ-рецептора. Его следует дифференцировать с БГ (при уровне ТТГ $<0,1$ Ме/л следует оценить анамнез, исследовать уровни Т4св., Т3св. и АТ-рТТГ). Клинически он может сочетаться с выраженным ранним токсикозом беременных (рвота, приводящая к снижению массы тела; признаки дегидратации, нарушение электролитного баланса, кетонурия), что требует проведения общепринятой терапии раннего токсикоза беременных — симптоматической и инфузионной терапии [3].

Указанные особенности функции ЩЖ в программе ЭКО свидетельствуют о том, что скрининг патологии ЩЖ должен стать обязательным элементом алгоритма обследования бесплодных супружеских пар перед проведением программ ВРТ и в динамике ИБ.

Негативное влияние нарушений функции ЩЖ на репродуктивное здоровье женщины, развитие плода и новорожденного привело к повышенному вниманию ряда международных Тиреоидологических ассоциаций к вопросам скрининга на нарушения функции ЩЖ во время беременности. Несмотря на то что на сегодняшний день недостаточно доказательных данных как за, так и против проведения всеобщего скрининга нарушений функции ЩЖ во время беременности, в итоговых клинических рекомендациях «Диагностика и лечение нарушений функции ЩЖ во время бере-

менности и в послеродовом периоде», принятых в 2011 г. [4, 19], подчеркнута целесообразность проведения скрининга (определение уровня ТТГ в ранние сроки беременности) у *женщин следующих групп риска:*

- с повышенным риском развития гипотиреоза;
- с заболеваниями ЩЖ в анамнезе, включая операции на ЩЖ;
- у женщин в возрасте старше 30 лет;
- при наличии симптомов нарушения функции ЩЖ или наличии зоба;
- при носительстве АТ-ТПО;
- при диабете 1-го типа или других аутоиммунных заболеваниях;
- при выкидышах или преждевременных родах в анамнезе;
- при облучении головы и шеи в анамнезе;
- при семейном анамнезе нарушений функции ЩЖ;
- при морбидном ожирении (индекс массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$);
- при приеме амиодарона, лития или недавнем использовании йодсодержащих контрастных средств;
- при бесплодии;
- у женщин, проживающих в регионах тяжелого и средней тяжести йодного дефицита.

Таким образом, аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто встречаются у женщин с бесплодием и оказывают существенное влияние на репродуктивную функцию. Несмотря на то что в общей структуре женского бесплодия патология ЩЖ, как единственная его причина, занимает достаточно скромное место и фертильность может сохраняться даже при явных нарушениях функции ЩЖ, важно отметить, что те или иные патологические феномены со стороны ЩЖ (носи-

тельство АТ-ЩЖ, которое может быть фактором риска ранних репродуктивных потерь и неблагоприятных исходов программ ВРТ) очень часто сопутствуют заболеваниям, являющимся основной причиной бесплодия (генитальный эндометриоз, СПКЯ, снижение овариального резерва). В связи с этим оценка функции ЩЖ и АТ-ТПО необходима при любых нарушениях репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности), а наступление беременности у женщин с патологией ЩЖ требует существенной коррекции проводимой терапии.

Крайне важны раннее выявление и своевременная коррекция патологии ЩЖ у женщин с бесплодием, планирующих проведение программ ВРТ.

Ниже представлены *основные принципы диагностики и тактика ведения женщин с патологией ЩЖ в программе ЭКО*, основанные на собственном опыте и данных международных клинических рекомендаций [4, 19] и изложенные в соответствующих алгоритмах (рис. 5.1, 5.2).

- Оценку функции ЩЖ (ТТГ) и уровня АТ-ТПО следует проводить у всех женщин с бесплодием при гормональном скрининге в рамках диагностического поиска причин бесплодия. Уровень ТТГ перед вступлением в программу ЭКО не должен превышать 2,5 мЕд/л.
- Скрининг на АТ-ТПО позволяет определить группу женщин с низкой эффективностью лечения бесплодия в программах ВРТ, прогнозировать развитие гипотироксинемии или гипотиреоза в ранние сроки беременности после ЭКО и выявить группу риска развития послеродового тиреоидита.

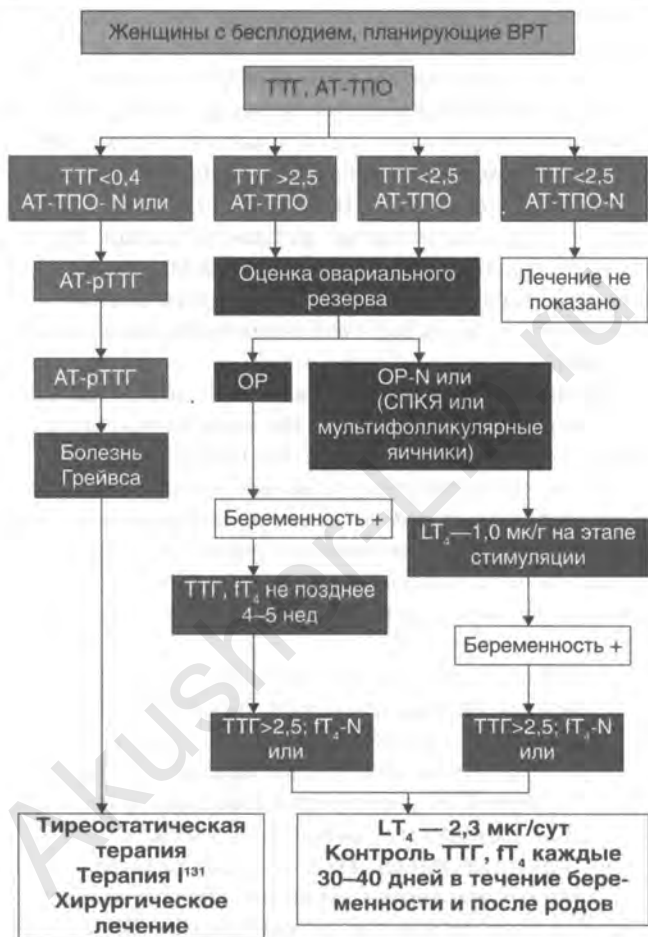


Рис. 5.1. Алгоритм восстановления репродуктивной функции у женщин с бесплодием в программах вспомогательной репродукции с учетом патологии щитовидной железы

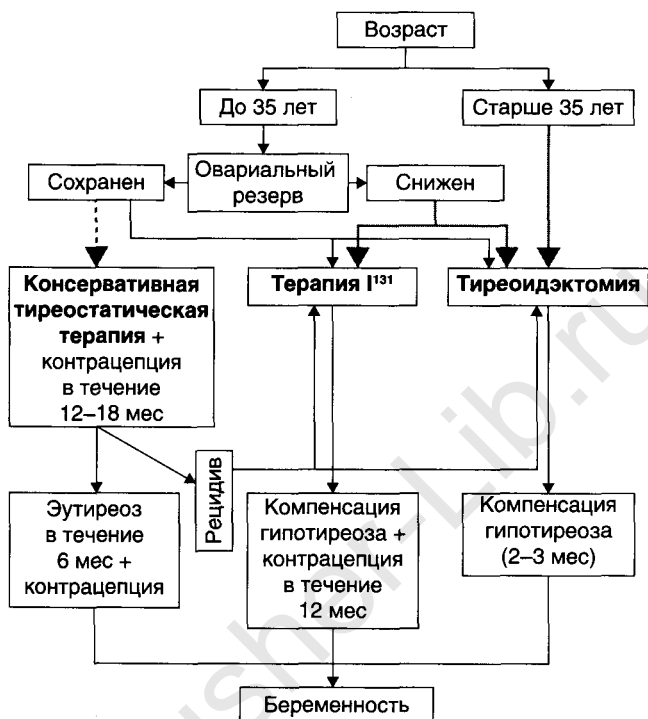


Рис. 5.2. Алгоритм планирования беременности у женщин с болезнью Грейвса

- Своевременная коррекция выявленных нарушений проводится эндокринологом на этапе подготовки к программам ВРТ.
- Индивидуальная йодная профилактика в виде препаратов калия йодида (250 мкг/сут) проводится на этапе подготовки к программам ВРТ, в течение беременности и периода грудного вскармливания всем женщинам, за исключением пациенток с тиреотоксикозом (БГ). Носительство АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ не является противопоказанием

для индивидуальной йодной профилактики физиологическими дозами йода.

- У женщин с носительством АТ-ТПО и уровнем ТТГ $<2,5$ мЕд/л при наступлении беременности следует оценивать ТТГ и fT4 1 раз в триместр.
- У женщин с носительством АТ-ТПО при вступлении в программу ЭКО заместительная терапия левотироксином натрия показана при уровне ТТГ $>2,5$ мЕд/л, при наступлении беременности необходимо контролировать уровни ТТГ и fT4 каждые 30–40 дней.
- При гипотиреозе, выявленном на этапе обследования перед проведением программы ЭКО, необходимо использование заместительной терапии левотироксином натрия из расчета 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. Проведение программ ВРТ возможно только при условии достижения стойкой компенсации гипотиреоза (уровень ТТГ $<2,5$ мЕд/л).
- Женщинам с исходно компенсированным гипотиреозом при высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (СПКЯ, мультифолликулярные яичники) дозу левотироксина натрия целесообразно увеличить на этапе стимуляции суперовуляции (на 50 мкг/сут) и, в случае наступления беременности, контролировать уровни ТТГ и fT4 каждые 30–40 дней.
- Женщине с компенсированным гипотиреозом при наступлении беременности дозу левотироксина натрия следует повысить сразу после ее подтверждения (из расчета 2,3 мкг/кг), но не позднее 4–5-й недели беременности. Исследование уровней ТТГ и fT4 следует проводить каждые 30–40 дней в течение всего гестационного периода.

- При гипотиреозе (как манифестном, так и субклиническом), впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза левотироксина натрия (2,3 мкг/кг) с динамической оценкой уровней ТТГ и fT4 каждые 30–40 дней.
- Адекватной компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ у беременной в соответствии с триместр-специфическими референсными диапазонами: в I триместре — 0,1–2,5 мЕд/л; во II триместре — 0,2–2 мЕд/л; в III триместре — 0,3–3 мЕд/л.
- После родов доза левотироксина натрия должна быть уменьшена до той, которую пациентка принимала до беременности (1,6–1,8 мкг/кг). Следует определить уровень ТТГ через 6 нед после родов.
- У женщин без исходной патологии ЩЖ при беременности после ЭКО, сопровождающейся СГЯ, динамическое исследование функции ЩЖ следует проводить до полного купирования симптомов СГЯ. При купировании СГЯ и уровне ТТГ $>2,5$ мЕд/л показано назначение левотироксина натрия под динамическим контролем ТТГ и fT4 каждые 30–40 дней.
- Транзиторный гестационный гипертиреоз (транзиторное снижение или подавление уровня ТТГ в сочетании с повышенными уровнями T4 и/или fT4 при отсутствии сывороточных маркеров аутоиммунной патологии ЩЖ) в 3,5–3,8 раза чаще встречается у женщин с многоплодной беременностью по сравнению с одноплодной как индуцированной, так и спонтанной беременностью. Клинически он иногда сочетается с выраженным ранним

токсикозом беременных (рвота, приводящая к снижению массы тела, признаки дегидратации, нарушение электролитного баланса, кетонурия), что требует проведения общепринятой терапии раннего токсикоза беременных — симптоматической и инфузионной терапии. Транзиторный гестационный гипертиреоз как при беременности после ВРТ, так и при спонтанной беременности, постепенно, с увеличением срока беременности, купируется самостоятельно и, как правило, не требует специфического лечения (использования тиреостатических препаратов).

- Учитывая высокий риск невынашивания беременности на фоне БГ и четкую зависимость исходов беременности от коррекции заболевания, планирование беременности возможно только после достижения состояния стойкого эутиреоза. Вопрос о выборе адекватного метода лечения БГ решает эндокринолог, при этом следует учитывать возраст и репродуктивные планы женщины.
- У пациенток с бесплодием и БГ при выборе адекватного метода лечения следует учитывать возраст женщины и параметры овариального резерва. У молодых женщин с сохраненным овариальным резервом возможно использование всех методов терапии БГ. У женщин старшего репродуктивного возраста и при снижении овариального резерва необходимо использовать радикальные методы лечения БГ. Главными недостатками тиреостатической терапии являются высокая частота рецидивирования и продолжительность лечения (12–18 мес). Если проводится тиреостатическая терапия, женщина может планировать проведение программ ВРТ не

ранее чем через 6 месяцев после окончания лечения, чтобы убедиться в сохранении эутиреоидного состояния.

После терапии радиоактивным йодом проведение программ ВРТ возможно лишь через 9–12 мес после окончания лечения, в течение которых необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Для пациенток старшего репродуктивного возраста методом выбора лечения БГ является тиреоидэктомия, позволяющая, при условии полной компенсации послеоперационного гипотиреоза, планировать проведение программ ВРТ в максимально ранние сроки.

Список литературы

1. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины: пособие для врачей / В.В. Фадеев, С.Г. Перминова, Т.А. Назаренко, И.Е. Корнеева, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов. — М.: МАИ-ПРИНТ, 2009. — 52 с.
2. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников [Текст]: монография / Т.А. Назаренко. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
3. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 49 с.
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2012. — Т. 8. — №1. — С. 7–18.
5. Ando T., Davies T.F. Self recognition and the role of fetal microchimerism // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 18. — P. 197–211.
6. Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A. et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update, 2011. — Vol. 17. — N. 5. — P. 605–619.

7. De Carolis C., Greco E., Guarino M. Antityroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions // *Am J Reprod Immunol.* — 2004. — Vol. 52. — P. 263–266.

8. Dittrich R., Matthias W., Beckmann M.W. et al. Kuwert Tb., Mueller A. Thyroid hormone receptors and reproduction // *Journal of Reproductive Immunology* 2011. — 90:58–66.

9. Imaizumi M, Pritsker A., Unger T. et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 247–253.

10. Janssen O.E, Mehlmauer N., Hahn S. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* — 2004. — 150:363–369.

11. Krassas G.E., Poppe K., Glinioer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. — *Endocrine Reviews*, October 2010. — 31. — 5. — P. 702–755.

12. Lee Y.L., Ng H.P., Lau K.S. et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model [Text] // *Fertil Steril.* — 2009. — Vol. 91. — N. 5. — Suppl. 1. — P. 2104–2109.

13. Matalon S.T., Blank M., Levy Y. et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice // *Human Reproduction.* — 2003. — Vol. 18. — N. 5. — P. 1094–1099.

14. Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *American Journal of Reproductive Immunology.* — 2011. — 66. — P. 108–114.

15. Poppe K., Glinioer D., Tournaye H. et al. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function // *Thyroid.* — 2008. — 18:801–802.

16. Poppe K., Velkeniers B., Glinioer D. Thyroid autoimmunity and female infertility // *Thyroid International.* — 2008. — 4:1–11.

17. Poppe K., Velkeniers B., Glinioer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy // *Nature Clinical Pract Endocrinol Metab.* — 2008. — N. 4. — P. 394–405.

18. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity and miscarriage // *Eur J Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150. — P. 751–755.

19. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American thyroid association the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. — 2011. — Vol. 21. — P. 1081–1125.

20. Zhong Y., Ying Y., Wu H. et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer // In J Med Sci. — 2012. — Vol. 9. — P. 121–125.

Akusher-Lib.ru

Глава 6

Сактосальпинксы у пациенток в программе ЭКО

*А.А. Попов, Т.А. Назаренко, О.С. Балахонцева,
А.А. Федоров*

Сактосальпинкс — заболевание маточной трубы/труб, когда труба расширяется и в ее просвете скапливается жидкость.

Гидросальпинкс — скопление серозного содержимого в просвете маточной трубы.

Пиосальпинкс — гнойное содержимое в просвете маточной трубы.

Гематосальпинкс — геморрагическое содержимое в просвете трубы.

Наиболее часто в клинической практике встречаются именно гидросальпинксы, поэтому термины «гидро-» и «сактосальпинкс» употребляются как синонимы, что с позиций строгой терминологии не вполне верно, но в практическом смысле не является большой ошибкой.

Сактосальпинкс может быть односторонним и двусторонним, также вентильным, когда имеется сообщение между трубой и полостью малого таза, и обтурационным, когда труба запаяна в ампулярном отделе (рис. 6.1).

Частота встречаемости сактосальпинксов у женщин программ ЭКО достигает 5–10% (Кулаков В.И., Волков Н.И., Волосенок И.В., 2005). Считается, что формирование сактосальпинксов связано с перене-



Рис. 6.1. Двусторонние обтурационные сактосальпинксы

сенными женщиной инфекционно-воспалительными процессами органов малого таза, что по сути верно (Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., 2010). Парадоксом является тот факт, что в клиники ЭКО обращаются женщины, перенесшие неоднократные реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. В этих ситуациях трудно понять, какими маточные трубы были изначально и были ли они изменены, т.е. мы сталкиваемся уже с последствиями проведенных вмешательств. И вот пациентка провела три операции по восстановлению проходимости маточных труб, после каждой из них ей внушали, что уж теперь все доделали и обязательно наступит беременность, а в клинике ЭКО говорят, что трубы надо удалить, они мешают проведению программы. Предстоит четвертая операция. Грустная, но типичная история, которая вполне обоснованно порождает недоверие к профессиональной квалификации врача.

Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах проводить можно, если есть шансы на восстановление полноценной трубы. Это решает хирург при проведении операции. Если же труба значительно изменена, выглядит в виде «мешка», заполненного жидкостью, то такую трубу следует удалить. Получить согласие женщины на удаление

маточной трубы или обеих труб при их выраженной неполноценности не всегда бывает просто. Врач должен убедительно и квалифицированно объяснить ситуацию пациентке и шансы на самостоятельную беременность после проведенной реконструктивно-пластической операции. Если у пациентки есть шансы забеременеть, то они, как правило, реализуются в первые после операции 6—12 мес. При отсутствии беременности в этот период времени следует проводить программу ЭКО. **Повторные реконструктивно-пластические операции на маточных трубах нецелесообразны, и проводить их категорически не рекомендуется.**

Вряд ли будут эффективны реконструктивно-пластические операции на маточных трубах при наличии сочетанных форм бесплодия, при выявленной патоспермии, а также у женщин старшего возраста.

На рис. 6.2 и 6.3 (см. цветную вклейку) представлены интраоперационные ситуации, когда маточные трубы следует удалить.

Существуют противоположные тенденции — **удалять маточные трубы перед программой ЭКО в любых случаях.** Мы противники этой точки зрения и считаем, что трубы надо удалять по показаниям, при наличии изменений, препятствующих имплантации и вынашиванию беременности.

Хотелось бы затронуть вопрос сохранения маточной трубы **при внематочной беременности.** Некоторое время назад туботомия, удаление плодного яйца и оставление маточной трубы, была распространенной тактикой хирургического лечения внематочной беременности. Ряд специалистов считали, что это способствует сохранению кровоснабжения яичника и благотворно влияет на его дальнейшую функцию (Кулаков В.И., Волков Н.И., Волосенок И.В., 2005). Однако доказательных подтверждений этим предположениям не было найдено, а частота повторных внематочных беременно-

УЗИ расширенную маточную трубу, ее следует удалить, если же мы отчетливо не видим, но по каким-то анамнестическим данным предполагаем наличие патологии, то необходимо уточнить состояние маточных труб, сделав гистеросальпингографию.

Общепринятой тактикой на сегодняшний день является удаление маточной трубы при наличии гидросальпинкса, хотя научные данные о негативном влиянии этой патологии на успех программы ЭКО и вынашивание беременности вряд ли можно считать в полной мере убедительными по строгим критериям доказательной медицины.

Однако данные нескольких зарубежных ретроспективных исследований показывают, что наличие гидросальпинкса у пациенток негативно сказывается на репродуктивных результатах в программах ЭКО: частота наступления беременности как в нативных, так и в криоциклах снижается практически в два раза; также в два раза увеличивается частота самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, но при этом вероятность внематочной беременности не увеличивается (Zeyneloglu H.B., Arici A. Olive D.L. 1998; Akman M.A., Garcia J.E., Damewood M.D., 1996; Camus E., Poncelet C., Goffine F., 1999).

Следовательно, радикальная хирургическая тактика является оправданной, т.к. операция в большинстве случаев является несложной, а рисковать успехом довольно сложной и дорогостоящей программы ЭКО неразумно.

Итак, при обнаружении сактосальпинкса перед программой ЭКО следует сделать лапароскопию и удалить маточную трубу или, если необходимо, обе маточные трубы. Через месяц после операции можно проводить программу ЭКО.

Что делать в тех случаях, когда гидросальпинкс обнаружен во время стимуляции яичников при проведении программы ЭКО?

На этот счет предлагают ряд решений, некоторые из них, на наш взгляд, не являются рациональными. Так, ряд специалистов считают возможным пунктировать гидросальпинкс, назначить антибиотики, продолжить программу, закончив ее переносом эмбрионов (Fouda U.M., Sayed A.M., 2011; Hurst B.S., Tucker K.E., Awoniyi C.A., 2001). Такая тактика, может быть, была оправданна 10–15 лет назад, когда не умели консервировать эмбрионы. Сейчас же вряд ли такие манипуляции целесообразны. Fouda U.M., Sayed A.M. считают, что если в полости матки не определяется жидкость, то эмбрионы можно перенести. Но мы не всегда в момент исследования больной можем видеть жидкость, и это отнюдь не значит, что элементы содержимого трубы не попали или не попадут в полость матки. Да и вообще, допустимо ли столь механистическое отношение к ситуации, когда от этого может зависеть успех лечения?

Мы считаем, что при обнаружении «незапланированного» гидросальпинкса в процессе проведения программы ЭКО нужно закончить программу пункцией фолликулов, получить яйцеклетки, оплодотворить их и консервировать эмбрионы. В «холодном» периоде провести лапароскопию, убрать трубу, затем решать вопрос о достижении беременности.

Что делать в тех случаях, когда гидросальпинкс обнаружен, а операцию провести невозможно или очень опасно?

Это сложные ситуации, и, как правило, они связаны с перенесенными ранее осложненными операциями на органах малого таза и брюшной полости, которые привели к выраженным спаечным процессам, нарушающим анатомические взаимоотношения органов, когда повторное вхождение в живот опасно для здоровья женщины. Нужно ли пытаться любой ценой, пренебрегая рисками, войти в живот и пересечь измененную трубу? Мы думаем, что риск в этих случаях не оправдан. Что же делать? В этих слу-

чаях, при наличии технических условий, возможно трансвагинально пунктировать гидросальпинкс и назначить антибактериальную терапию. Это паллиативные мероприятия, но что мы можем еще предложить?

В 1994 г. австралийскими учеными был разработан контрацептив для необратимой стерилизации женщины (ESSURE) (рис. 6.6, см. цветную вклейку). Смысл этого метода заключается во введении специально созданной спирали трансцервикальным доступом в трубные углы матки (рис. 6.7, см. цветную вклейку, 6.8, 6.9).

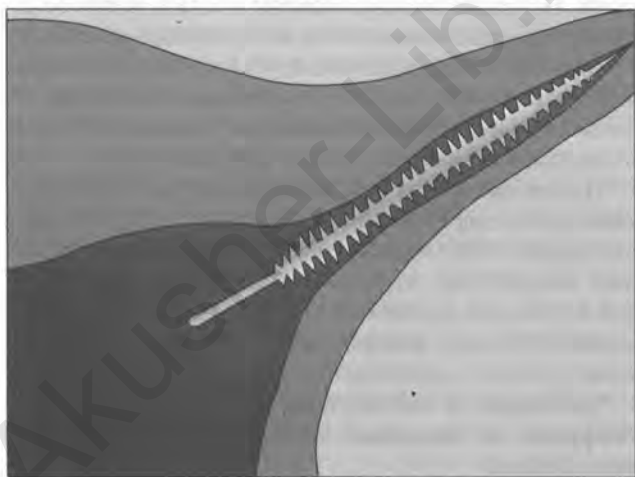


Рис. 6.8. Схема расположения спирали-ESSURE в маточной трубе

На серии рисунков показаны вид спирали и схемы расположения ее в полости матки.

В последние несколько лет у группы ученых возникла идея использовать этот способ для окклюзий устьев маточных труб перед программой ЭКО тем женщинам, у которых выявлены гидросальпинксы (Hitkari J.A., Singh S.S., Shapiro H.M., 2007;



Рис. 6.9. Рентгенограмма: 3 мес после двусторонней установки спирали-ESSURE

Galen D.I., Khan N., Richter K.S., 2011). После этого появились предложения об альтернативном хирургическом лечении гидросальпинксов перед программой ЭКО. В качестве преимуществ позиционировались малоинвазивность и безопасность метода, возможность выполнения в амбулаторных условиях и ряд других. Но так ли это на самом деле? Для того чтобы процедура действительно была малоинвазивной и безопасной, врач должен иметь значительный опыт выполнения манипуляции, иначе осложнений, довольно серьезных, не избежать. Кроме того, стоимость самой спирали высока и, самое главное, не нарушает ли наличие инородного тела в трубных углах формирование рецептивного эндометрия и, процессов имплантации? Представленные аргументы и сомнения не позволяют считать данный метод альтернативой лапароскопической тубэктомии, а рассматривают его как возможность обтурации маточных труб при отсутствии условий для оперативного вмешательства.

Тем не менее остается неясным влияние спирали на имплантационные свойства эндометрия. Убедительных работ на этот счет мы не встретили. Есть единичные сведения об успешном завершении программы ЭКО после установки ESSURE, но есть и противоположные мнения (Mijatovic V., Dreyer K., Emanuel M.H., 2012; Galen D.I., Khan N., Richter K.S., 2011).

По существу, при наличии гидросальпинкса и невозможности оперативного удаления измененной маточной трубы следует рассмотреть варианты проведения ЭКО на фоне гидросальпинкса и его паллиативного лечения или же предложить введение ESSURE. Это сложный выбор, и что касается нашего мнения, то мы бы отказались от введения спирали, т.к. никто не показал, что гидросальпинкс «вреднее» наличия контрацептива в трубных углах матки. К счастью, такие ситуации в клинической практике встречаются нечасто.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Волков Н.И., Волосенок И.В. Применение оперативных вмешательств при подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ // В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. — М.: Московское информационное агентство, 2005. — С. 282–294.
2. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 96–113.
3. Bontis J., Theodoridis T. Laparoscopic management of hydrosalpinx // Ann N Y Acad Sci. — 2006. — 1092. — P. 199–210.
4. Hulka J.F., Retch H. Textbook of laparoscopy // Philadelphia: W.B. Saunders. — 1998. — 548 p.
5. Zeyneloglu H.B., Arici A., Olive D.L. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer // Fertil Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 492–499.

6. Akman M.A., Garcia J.E., Damewood M.D. Hydrosalpinx affects the implantation of previously cryopreserved embryos // *Hum Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1013–1014.

7. Camus E., Poncelet C., Goffinet F. Pregnancy rates after IVF in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: Meta-analysis of published comparative studies // *Hum Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1243–1249.

8. Hurst B.S., Tucker K.E., Awoniyi C.A. Hydrosalpinx treated with extended doxycycline does not compromise the success of in vitro fertilization // *Fertil Steril.* — 2001. — Vol. 75. — P. 1017–1019.

9. Fouda U.M., Sayed A.M., Effect of ultrasound-guided aspiration of hydrosalpingeal fluid during oocyte retrieval on the outcomes of in vitro fertilization embryo transfer: A randomised controlled trial // *Gynecol Endocrinol.* — 2011. — Vol. 27. — P. 562–567.

10. Hitkari J.A., Singh S.S., Shapiro H.M. Essure treatment of hydrosalpinges // *Fertil Steril.* — 2007. — Vol. 88. — P. 1663–1666.

11. Mijatovic V., Dreyer K., Emanuel M.H. Essure hydrosalpinx occlusion prior to IVF-ET as an alternative to laparoscopic salpingectomy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2012. — Vol. 161. — P. 42–45.

12. Galen D.I., Khan N., Richter K.S. Essure multicenter off-label treatment for hydrosalpinx before in vitro fertilization // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 338–342.

Глава 7

Дефекты матки и методы их коррекции перед ЭКО

А.А. Попов, А.А. Федоров, О.С. Балахонцева

Аномалии развития мочеполовой системы у пациенток в программе ЭКО

Определение: под термином «врожденный порок развития» следует понимать возникающие внутриутробно стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения.

К аномалиям развития женских половых органов относятся врожденные нарушения анатомического строения гениталий в виде: незавершенного органогенеза; отклонения величины, формы, пропорций, симметрии, топографии; наличия образований, не свойственных женской особи в постнатальном периоде.

Аномалии развития матки, как правило, проявляются в виде первичной аменореи, дисменореи, бесплодия, привычного невынашивания беременности на ранних сроках гестации, преждевременных родов и преждевременной отслойки плаценты. Вместе с тем ряд пороков развития никак клинически не про-

является и зачастую женщина не знает о наличии у нее каких-либо аномалий.

Частота встречаемости

Пороки развития женских половых органов в среднем составляют 4% от всех врожденных аномалий организма человека. Однако в различных исследованиях частота обнаружения пороков развития половых органов варьируется. В наиболее крупной публикации G.F. Grimbizis, 2013 г., обобщающей 5 независимых исследований, показано, что частота выявления аномалий развития матки составляет 4,3%, при этом частота данной патологии у пациенток с бесплодием составляет 3–6%, у пациенток с привычным невынашиванием беременности может достигать 13%.

Частота встречаемости однорогой матки составляет 2,4–13% от всех аномалий развития Мюллеровых протоков и составляет 0,06% в исследуемой группе (1). В 44% указанная патология сочетается с аномалиями развития мочевой системы (аплазия или тазовая дистопия почки). Данная патология наименее благоприятна с точки зрения репродуктивного прогноза среди всех аномалий развития матки. При этом частота преждевременных родов составляет 43,3%, эктопической беременности — 4,3%, спонтанного аборта — 34,4%, а в 2% беременность может быть локализована в рудиментарном роге.

Более благоприятным с позиции репродукции считается вариант с полным удвоением матки, составляющим 11% от общего количества пороков матки. В подобной ситуации у пациентки имеется одно или два разделенных перегородкой влагалища, в 25% — одна, а в 75% — две шейки и две равноцен-

ные полости матки, заканчивающиеся своей собственной маточной трубой.

При выявлении двух отдельных, но сообщающихся над цервикальным каналом полостей матки устанавливается диагноз «двурогая матка с неполным разделением полости». У 60% пациенток при этой патологии возможно вынашивание беременности до доношенного срока. Значительно хуже репродуктивный прогноз при полном разделении полости матки — так, частота прерывания беременности в данной группе достигает 66%.

Наиболее часто выявляемой формой аномалии развития матки является перегородка полости матки. Перегородка может разделять полость полностью, доходя до шейки матки. В большинстве случаев перегородка прерывается на 8–12 мм выше внутреннего зева. Данную форму патологии необходимо отделять от полного удвоения матки и двурогой матки с полной перегородкой. Информативность и специфичность УЗИ для выявления этой патологии составляют 80–100%. По данным ряда авторов, частота прерывания беременности на ранних сроках при патологии полости матки может достигать 75,4%.

Диагностика пороков развития половых органов может быть затруднена при отсутствии изменений наружных половых органов, адекватном становлении менструального цикла в период менархе, отсутствии клинических проявлений. Достаточно часто порок развития выявляется как находка при обследовании, оперативном лечении или родоразрешении.

Методы диагностики: ультразвуковое исследование, ультразвуковое исследование с контрастированием, магнитно-резонансная томография, рентгенологическое исследование с контрастированием полости матки, эндоскопические методы

Классификация

В настоящее время наиболее часто используется классификация Американского общества фертильности (1997 г.), адаптированная Адамян Л.В. и соавт. (рис. 7.1).

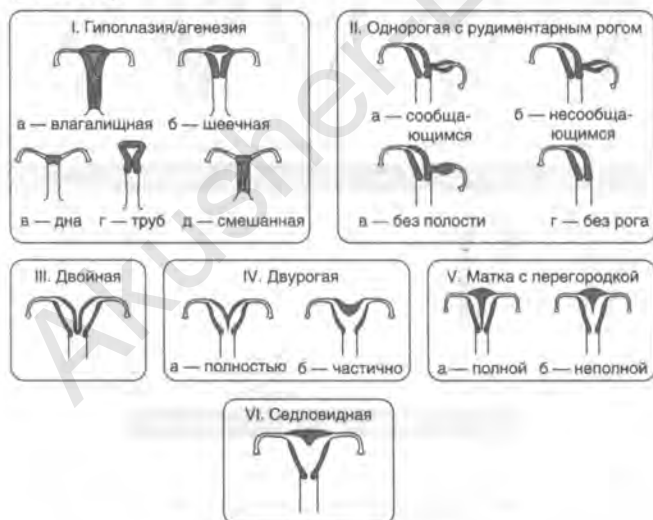


Рис. 7.1. Классификация аномалий мюллеровых протоков (Американское общество фертильности)

В 2013 г. группой исследователей Европейского сообщества репродукции человека / Европейского сообщества гинекологов-эндоскопистов под руководством Grimbizis G. была предложена новая классификация аномалий развития, разделяющая пороки на 4 класса (рис. 7.2).

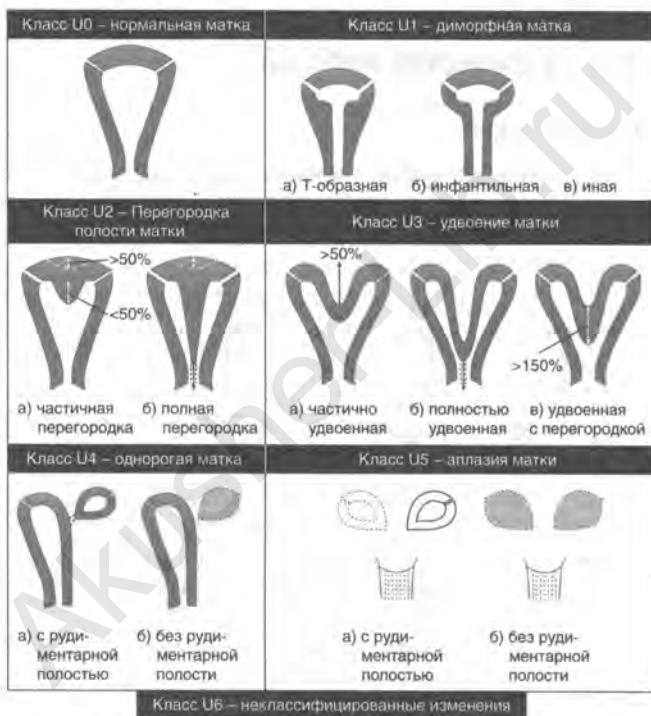


Рис. 7.2. Классификация аномалий развития матки (Европейского сообщества репродукции человека / Европейского сообщества гинекологов-эндоскопистов)

На представленных рисунках отображены 2 классификации аномалий развития матки. В классификации Американского общества фертильности пороки классифицированы на 7 клас-

сов, при этом классификация отражает корреляцию класса аномалии с репродуктивным прогнозом пациентки и исходами беременности. Существуют и недостатки данной систематизации. Описаны аномалии развития, которые не могут быть классифицированы по данной системе. Кроме того, отсутствует четкое разграничение между седловидной (аркуатной) маткой и неполной перегородкой полости матки. Первый класс данной классификации представляет собой «смесь» различных клинических проявлений разной степени сложности, сочетанные аномалии, требующие различного комплексного хирургического лечения. Данные недостатки классификации Американского общества фертильности пересмотрены в классификации Европейского сообщества репродукции человека / Европейского сообщества гинекологов-эндоскопистов. Решением научного комитета вариант аномалии «седловидная (аркуатная) матка» был исключен из классификации и заменен полной и неполной перегородкой полости матки. К данной категории пороков относятся пациентки с деформацией полости матки втяжением более 50% толщины стенки миометрия. Также варианты аномалии, классифицированные ранее как двурогая и удвоенная, в современной классификации обозначены как двуполостная (bicornuate). В классификации также отсутствуют аномалии развития влагалища и шейки матки.

Методы лечения

Пороки развития, требующие хирургической коррекции

Перегородка полости матки

Наличие саггитальной перегородки полости матки не является абсолютным показанием к проведению хирургической подготовки к беременно-

сти. Пересечение перегородки показано при наличии потерь беременностей в анамнезе на сроке более 12 нед на этапе планирования спонтанной беременности и у всех пациенток при проведении программы ВРТ. Выполнение процедуры возможно монополярным электродом L-образной формы, биполярной петлей, биполярным электродом. Оптимальный метод пересечения перегородки — биполярная гистерорезектоскопия в сочетании с лапароскопической ассистенцией (рис. 7.4, 7.5, см. цветную вклейку).

Особое внимание следует уделить полной саггитальной перегородке полости матки. При пересечении перегородки в шейке матки возможно формирование ИЦН при последующей беременности. В литературе нет статистически достоверных данных о частоте формирования подобной патологии, однако обширный клинический опыт МОНИИАГ располагает подобными примерами.

Мы считаем, что при наличии перегородки только в шейке матки нецелесообразно проводить ее пересечение как на этапе планирования беременности, так и при абдоминальном родоразрешении. Пересечение данного образования возможно во время активной фазы 1 периода самопроизвольных родов.

Двууголая матка с замкнутым рудиментарным рогом

Замкнутый нефункционирующий рудиментарный рог выявляется при проведении оперативного вмешательства или УЗИ. Данное состояние, как правило, протекает бессимптомно. Нередко рог интерпретируется при проведении УЗИ как интралигаментарная миома матки, что и служит показанием к оперативному лечению. Необходимости удалять данное образование нет.

Основным отличием функционирующего рудиментарного рога является наличие полости с функ-

ционирующим эндометрием, что выявляется при УЗИ. При проведении гистероскопии связь замкнутого рога с полостью матки не выявляется. При отсутствии пассажа менструальной крови по маточной трубе состояние проявляется стойким болевым синдромом, что служит поводом для обращения к специалисту.

Наличие функционирующего рудиментарного рога создает риск:

- разрыва рога при наступлении спонтанной беременности во 2—3-м триместре беременности с возможным летальным исходом;
- развития децидуальной трансформации в роге с выраженным болевым синдромом.

При выявлении замкнутого функционирующего рудиментарного рога показано проведение лапароскопии, удаления рога вместе с маточной трубой одноименной стороны.

Двурогая матка. Удвоение матки

При наличии септальных пороков развития, ведущих к неоднократным потерям беременности, возможно проведение метропластики, показаниями для которой являются 2—3 и более потери беременности в анамнезе, наличие бесплодия при исключении других факторов. Наиболее широко известны 3 основные методики. Это модификации по Штрассману, Джонсу, Томкинсу.

Операция проводится, как правило, в условиях лапаротомии, выполняется иссечение соединительнотканной перегородки, создавая единую полость.

Заключение

Аномалии развития матки — достаточно разнообразная форма патологии, затрагивающая репродуктивные органы женщины, требующая очень аккуратного и точного установления верного диа-

гноза. Необходимость выполнения коррекции и хирургический подход требуют выработки разумной стратегии лечения в каждом конкретном случае. Целью лечения является создание условий для вынашивания беременности и сохранение сексуального комфорта пациентки.

Список литературы

1. Grimbizis G.F. et all. ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies, Human Reproduction. — Vol. 28. — N. 8. — 2013. — P. 2032–2044.
2. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. Hum Reprod. — Jul. 1997. — 12 (7) — P. 1372–1376.
3. Raga F., Bauset C., Remohi J., Bonilla-Musoles F., Simon C., Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. Hum Reprod. — Oct. 1997. — 12 (10) — P. 2277–2281.
4. Nahum G.G. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? J Reprod Med. — Oct. 1998. — 43 (10) — P. 877–887.
5. Адамян Л.В. и соавт. Пороки развития матки и влагалища. — М.: Медицина, 1998.

Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения

Частота: по данным А. Bashiri [1], при анализе исходов кесарева сечения у 7883 пациенток в США, у 1,03% выявлен несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения.

Осложнения: наиболее опасным осложнением, представляющим угрозу для жизни матери и плода, является разрыв матки. Частота возникновения разрыва оперированной матки составляет 0,07% при анализе исходов 2 951 297 беременностей. При этом частота разрыва неоперированной матки значительно меньше и составляет 0,012%.

Диагностика: всем пациенткам, перенесшим ранее кесарево сечение, на этапе прегравидарной подготовки показано выполнение экспертного УЗИ с оценкой состояния послеоперационного рубца на матке. При выявлении признаков истончения рубца пациентке необходимо выполнить офисную гистероскопию и гидросонографию. Подобный метод обследования позволяет выявить локализацию «ниши» со стороны полости матки и толщину сохраненного миометрия в исследуемой зоне.

Метод визуальной оценки локализации ниши позволяет выявить дефекты перешейка, расположенные ниже внутреннего зева — в шейке матки. При расположении несостоятельного рубца на 5 мм и более ниже внутреннего зева, даже при наличии выраженного истончения рубца, выполнение метропластики на этапе планирования беременности при отсутствии симптоматики не показано. Показанием к хирургическому лечению несостоятельного рубца с подобной локализацией могут явиться имплантация плодного яйца в области рубца или предъявляемые пациенткой жалобы на мажущие кровяные выделения, являющиеся характерным признаком развития эндометриоза послеоперационного рубца.

При выявлении дефекта (ниши) послеоперационного рубца на уровне внутреннего зева и выше методика офисной гистероскопии позволяет оценить глубину ниши, ширину и протяженность дефекта передней стенки перешейка. Данный метод в сочетании с сонографической оценкой (гидросонография) создает условия для определения истинной толщины сохраненного миометрия в области рубца при нагнетании давления жидкости в полости матки. На рис. 7.6, 7.7 (см. цветную вклейку) представлена УЗ-картина «ниши» со стороны полости матки.

На рис. 7.8 (см. цветную вклейку) представлено измерение глубины «ниши» и толщины сохраненного миометрия.

При выявлении истончения миометрия до 3 мм и менее и расположении послеоперационного рубца на уровне внутреннего зева и выше показано проведение хирургической коррекции. Цель оперативного вмешательства заключается в иссечении тканей по краям выявленного дефекта, послойном сопоставлении краев иссеченного миометрия с нормальной толщиной стенки перешейка. Данное хирургическое вмешательство может выполняться лапаротомным, вагинальным или лапароскопическим доступом. В настоящее время в мировой литературе отсутствуют данные о выполнении большого количества лапароскопических метропластик в одной группе исследователей.

Наибольший опыт выполнения данных манипуляций опубликован Marotta M. и Donnez J. и насчитывает 13 процедур.

Опыт МОНИИАГ на начало 2015 г. составляет 25 лапароскопических коррекций несостоятельного рубца.

Техника лапароскопической метропластики

Наркоз эндотрахеальный.

Положение на операционном столе — в литотомической позиции.

Производится гистероскопия, визуализируется ход цервикального канала, далее производится расширение цервикального канала до 10 мм.

Инициализация лапароскопии начинается с введения иглы Вереша в околопупочной области в верхней полусфере пупка. Накладывается пневмоперитонеум, устанавливается оптический троакар. Для выполнения манипуляций используются 3 троакара 6 мм. Порты троакаров устанавливаются на уровне верхних передних подвздошных остей.

Производится ревизия брюшной полости и полости малого таза. Острым путем с предпочтительным использованием УЗ-скальпеля производится десекция тканей по передней поверхности перешейка для адекватной мобилизации задней стенки мочевого пузыря. Выделяется зона рубца на 10–15 мм ниже нижнего края, латерально до маточных сосудов.

Исечение рубца начинается с верхнего края дефекта. Для проведения манипуляции возможно использование ножниц, УЗ-скальпеля или монополярного игольчатого электрода в режиме резки с мощностью не более 80 Вт и низким коагулирующим воздействием на ткани. После выделения верхнего края дефекта выделяется один из краев иссекаемого препарата, далее мобилизуется нижний край под контролем манипулятора, установленного в цервикальный канал для предотвращения ранения задней стенки цервикального канала. После удаления дефекта производится селективный биполярный гемостаз при необходимости.

Миография выполняется послойно. Первый ряд — мышечно-мышечные швы лигатуры 2(0) викрил или монокрil. Лигатуры накладываются сначала по краям, сопоставляя верхнюю и нижнюю стенки передней поверхности перешейка. Лигатуры не завязываются, а выводятся наружу через троакар одноименной стороны, создавая условия для адекватной визуализации сопоставляемых поверхностей. Далее под контролем манипулятора для предотвращения ссывания передней и задней стенок цервикального канала прошивается центральная лигатура первого ряда, после чего все лигатуры завязываются экстракорпорально.

Второй ряд выполняется отдельными экстракорпоральными швами. Шовный материал — викрил/монокрил (0). Используются 4 лигатуры. Швы второго ряда накладываются в шахматном порядке над

лигатурами первого ряда. Производится перитонизация за счет пузырно-маточной складки. При выполнении лапароскопической метропластики дренирование не производится.

В МОНИИАГ лапароскопическая коррекция несостоятельного рубца на матке выполняется с 2010 г. До февраля 2015 г. произведено 25 операций. Несмотря на то что целью оперативного лечения было сохранение репродуктивной функции и создание условий для вынашивания беременности, от наступления беременности на данном этапе по различным причинам отказались 10 пациенток. Пяти пациенткам в связи с небольшим сроком послеоперационного периода беременность не была разрешена. Всего наступило 5 беременностей. 4 пациентки родоразрешены оперативным путем при доношенном сроке гестации. Одна пациентка беременна в настоящий момент. 5 пациенток находятся под наблюдением репродуктологов в связи с бесплодием.

Список литературы

1. Gardeil F., Daly S., Turner M.J. Uterine rupture in pregnancy reviewed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — Aug 1994. — 56 (2) — P. 107–10 [Medline].
2. Marotta M.L., Donnez J., Squifflet J., Jadoul P., Darii N., Donnez O. Laparoscopic repair of post-cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol.* — 2013. May–Jun. — 20 (3): — 386–91. — doi: 10.1016/j.jmig.2012.12.006. — Epub. 2013 Jan. 26.
3. Kayani S.I., Alfrevic Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous cesarean section. *Br J Obstet Gynaecol.* — 2005. — 112. — P. 451–5. [PubMed].
4. Fabres C., Aviles G., De La Jara C., et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med.* — 2003. — 22. — P. 695–700 [PubMed].

5. Еремкина В.И., Гарифуллова Ю.В. Реконструктивно-восстановительная пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом вне беременности // Практическая медицина. — 04 (14). Инновационные технологии в медицине. — Т. 1.

Akusher-Lib.ru

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих региональных
представителей:**

Архангельск. «АВФ-книга»:

ул. Ленина, 3;
тел.: (8182) 65-38-79

Архангельск.

Книготорговая фирма «Рамкона»;
ул. Шубина, 3, оф. 47А;
тел.: (8182) 47-00-77;
www.ramcona.ru

Астрахань. «Медицинская книга»:

ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинской академии);
тел.: (8512) 60-87-06,
(917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.:

ул. Новоугольная, 24;
тел.: (902) 999-22-22

Владивосток. «Медицинская книга»:

Партизанский пр-т, 62А,
Дворец культуры железнодорожников;
тел.: (914) 792-11-26

Владикавказ.

«Книги»: ул. Маркуса, 26;
тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

Волгоград. «Современник»:

пр-т Ленина, 2;
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

Воронеж. ИП Собацкий Б.Н.:

«Медицинская книга»;
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56 (моб.)

Екатеринбург.

Магазин медицинской книги:
ул. Волгоградская, 184;
тел./факс: (343) 338-77-25;
<http://www.mimbook.ru/>;
торговый представитель: 625023,
г. Тюмень, ул. Одесская, 59.
Магазин «Милан», отдел
«Медкнига»

Екатеринбург. «Дом книги»:

ул. Антона Валека, 12;
тел.: (343) 253-50-10

Ессентуки.

Магазин «Твоя книга»:
ул. Кисловодская, 73 (3-й микрорайон,
бывший магазин «Час Пик»);
тел.: (8793) 44-12-45

Ессентуки. «РОССЫ»:

ул. Октябрьская, 424;
тел.: (8793) 46-93-09

Иваново. «Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5;
тел.: (4932) 41-64-16

Ижевск.

Магазин «Медицинская литература»
(ИП Тюлькин А.В.):
ул. Лихвинцева, 46 (ТЦ «Виктория»);
тел.: (912) 850-71-72, (950) 165-32-15;
e-mail: alextyulkin@yandex.ru;
www.doctorbooks.ru

Иркутск.

Магазин «Медкнига»:
ул. 3-го Июля, 8, ИГМУ;
тел.: (3952) 20-06-68;
мкр. Юбилейный, 100, ИГМАПО;
тел.: (914) 901-91-17

Казань. Магазин «Медкнига»:

ул. Бутлерова, 31;
тел.: +7 (843) 238-8-239,
+7 (950) 312-80-27

Казань. Магазин «Академкнига»:

пр-т Победы, 226а;
тел.: (843) 253-77-33, 276-95-85

Киров. ИП Комм В.З.: ул. Маклина, 39,

оф. 2; тел.: (8332) 54-88-51,
(919) 515-87-89

Краснодар. ИП Белик Е.Н.:

ул. Седина, 4 (киоск на территории
КГМУ); тел.: (918) 330-08-73

Красноярск. «Академкнига»:

ул. Сурикова, 45;
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;
e-mail: akademkniga@bk.ru

Махачкала.

«АРБАТ-МЕДИА»: ул. Толстого, 9;
ул. А. Акушинского, 11М
(напротив старой автостанции);
тел.: (8722) 78-06-38;
e-mail: arbat@td-arbat.ru

Москва.

Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70,
238-50-01

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих региональных
представителей:**

Москва.

Торговый дом «Библио-Глобус»:
ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел.: (495) 781-19-00;
факс: (495) 628-87-58

Нальчик. Магазин «Твоя книга»:
ул. Кирова, 353; тел.: (928) 704-93-87

Нижний Новгород.

«Дом книги»: ул. Советская, 14;
тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73,
277-52-07; e-mail: kniga@kis.ru

Новокузнецк.

Книжный магазин «Планета»:
ул. Кирова, 94; тел.: (3843) 70-38-83,
(3843) 70-35-83

Новосибирск. «Книги Сибири»:

ул. Часовая, 6/2;
тел.: (383) 335-61-63

Оренбург. Фирма «Фолиант»:

ул. Советская, 24;
тел.: (3532) 77-40-33, 77-46-92,
77-20-24

Пермь. Книжный магазин

«Пермкнига»: ул. Лодыгина, 6;
тел.: (342) 278-33-23,
242-84-90, 242-72-74

Пятигорск. Магазин «Твоя книга»:

ул. Береговая, 14;
тел.: (8793) 39-02-53

Ростов-на-Дону. «РОСТОВКНИГА»:

ул. Таганрогская, 106;
тел.: (863) 295-89-36;
tovaroved@rostovkniga.com

Ростов-на-Дону. «Азбука+»:

ул. Социалистическая, 58;
тел.: (863) 263-63-88, 299-90-66

Рязань. Супермаркет «Книги»:

Московское ш., 5А, ТД «БАРС-1»;
тел.: (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург.

«Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург.

МАПО (книжный киоск):
ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург.

ИП Кузьменок И. В. (медицинская
и ветеринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж,
место № 54, 80;
тел.: (962) 708-77-64 (место № 54),
(911) 24-22-54 (место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal/medkniga.htm

Санкт-Петербург.

«Медицинская литература
на Боткинской, 3»: ул. Боткинская, 3
(ТК «У метро», помещение 203);
тел.: (921) 927-27-37,
(905) 259-85-84

Саратов. «Стержень»: ул. Валовая, 92;

тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Севастополь, Симферополь.

ИП Славгородский П. Л.:
<http://knigamed.com/>;
тел.: +7 (3652) 70-13-65;
+7 (978) 796-36-99 (МТС РФ);
+7 (978) 941-40-05 (К Телеком — WIN)

Смоленск. СГМА, магазин «Пульс»:

ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Мир Знаний»:

355000, ул. Лермонтова, 191, корп.
43;
тел.: (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Ставрополь. «Книжный остров»:

ул. 50 лет ВЛКСМ, 18Б;
тел.: (8652) 24-28-77

Уфа. Магазин «Медицинская книга»

(ИП Сахаутдинов Р. Г.):
ул. Пушкина, 96/98, корп. 7
(здание БГМУ, 1-й эт.);
тел.: (905) 002-34-91

Хабаровск. «Деловая книга»:

ул. Промышленная, 20Д, Д1;
тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31,
45-06-64

Челябинск. ЧП Луговых А. Ю.,

Южно-Уральский ГМУ
(главный корпус, 1-й эт.):
ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Тел./факс: (495) 921-39-07, 662-91-32 (доб. 290, 120);

моб.: (916) 876-90-59, (916) 877-08-71;

e-mail: opt@geotar.ru, andreev@geotar.ru, lrakor@geotar.ru

Розничные продажи

Тел./факс: (495) 228-09-74, (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 207); моб.: (926) 817-51-50;

e-mail: sales2@geotar.ru

Отдел розничных продаж, выставок и продаж интернет-магазинам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 138, 113); моб.: (985) 339-53-01;

e-mail: zhernova@geotar.ru, bookpost@medknigaservis.ru,

sitnikova@geotar.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92; www.medknigaservis.ru;

e-mail: bookpost@medknigaservis.ru

Фирменные магазины «МЕДБУК» (Москва)

М. «Фрунзенская»,
Комсомольский пр-т., д. 28
(Московский дворец молодежи,
вход со стороны Детского парка).

Тел.: (916) 877-06-84,

(499) 685-12-47



М. «Цветной бульвар», «Суваревская»
ул. Троицкая д. 9, корп. 1.

Тел.: 8 (985) 387-14-57



М. «Коньково»,
«Юго-Западная»,
ул. Островитянова, д. 1
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево).
Тел.: (495) 434-55-29



М. «Новокузнецкая»,
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.

Тел.: (495) 228-09-74,
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (Казань)

Ул. Бутлерова, д. 31. Тел.: +7 (843) 238-8-239, +7 (950) 312-80-27;

e-mail: gafurova@mail.ru

Время работы: ежедневно с 09.00 до 19.00

РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В СТРАНАХ СНГ (ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ИЗДАТЕЛЬСТВА, ФИЛИАЛЫ, ДИЛЕРЫ, МАГАЗИНЫ)

Представительство Издательской группы «ГЭОТАР-КазМедиа» ТОО «ГЭОТАР-КазМедиа»

Республика Казахстан,
010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 54, кв. 3.

Тел.: (7172) 39-82-62.

E-mail: yuliya_borisenko@list.ru

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» в Украине

Винница

ЧП Максименко Е.В.,

ул. Блока, 14.

Книга—почтой в Украине, а/я 4539.

Тел.: (3804) 326-605-10,

(3806) 883-473-89.

E-mail: maxbooks@svitonline.com

Киев. Интернет-магазин «Librabook»

(доставка курьером по Киеву,
почтой по Украине).

Тел.: +38 (044) 383-20-95,

+38 (093) 204-33-66,

+38 (094) 927- 90-95;

www.librabook.com.ua;

e-mail: info@librabook.com.ua;

ICQ: 570-251-870

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ЧПУП «Дар-Ника»

Республика Беларусь, 247760, г. Мозырь,
ул. Ленинская, 9/10.

Тел.: (37529) 662-46-51,

(37529) 730-13-66

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ООО «Лебенскрафт»

Республика Беларусь, 210024, г. Витебск,
пр-т Победы, 7/1, комн. 112.

Тел.: (37529) 718-41-51



Акушерство

Под ред. Г.М. Савельевой,
Г.Т. Сухих, В.Н. Серова,
В.Е. Радзинского



2015 г., 1088 с.

- «Национальные руководства» — серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и хирургическим методам лечения, подробно представлены клинические рекомендации по всем основным синдромам и заболеваниям.
- В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей, научных редакторов и рецензентов участвовали ведущие специалисты акушеры-гинекологи — сотрудники Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, Российского университета дружбы народов, Российской медицинской академии последипломного образования, Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова и др. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.
- Руководство предназначено врачам женских консультаций, родильных домов, работникам фельдшерско-акушерских пунктов, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ

учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

ЭКО ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Под редакцией Т.А. Назаренко

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Менеджер проекта *Е.А. Фёдорова*

Выпускающий редактор *С.Ю. Федотова*

Корректоры *Т.Н. Асташевич, И.В. Алфёрова*

Компьютерная верстка *С.Б. Клещев*

Дизайн обложки *Н.А. Лён*

Технолог *Ю.В. Дмитриева*

15-87504

Подписано в печать 13.10.2015. Формат 84x108 $\frac{1}{32}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 9,24 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 1559.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ППП «Типография "Наука"».
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6.

ISBN 978-5-9704-3658-5



9 785970 436585 >

ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях

Под редакцией Т.А. Назаренко

За последние десятилетия значительно изменился контингент больных, обращающихся в клиники ЭКО. Это связано, прежде всего, с расширением показаний для использования методов вспомогательной репродукции и откладыванием деторождения на поздний репродуктивный возраст. Сейчас наличие определенных гинекологических, эндокринных и соматических заболеваний, которые в большей степени характерны для женщин старшего возраста, не является абсолютным противопоказанием для реализации репродуктивной функции и сохранения фертильности. Методы вспомогательной репродукции способны предоставить пациентам различные варианты решения их репродуктивных проблем, что требует от специалистов новых знаний, опыта и подчас неординарных подходов.

Задача настоящего издания заключается в ознакомлении врачей со спецификой проведения программ ЭКО при некоторых гинекологических и эндокринных заболеваниях.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, как общего профиля, так и работающих в клиниках ЭКО, эндокринологов, специалистов, проходящих обучение и повышающих свою квалификацию.

ISBN 978-5-9704-3658-5



9 785970 436585 >

