



Е.Н. Кириллова, А.А. Генералова

СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Статья посвящена проблемам стимуляции овуляции в цикле ЭКО, проводимом у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проведена оценка эффективности стимуляции овуляции по длинному и короткому протоколам у женщин с синдромом поликистозных яичников, а также влияния таких факторов на эффективность ЭКО как предыдущее хирургическое лечение СПКЯ и метаболические нарушения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ЭКО, метаболические нарушения.

E.N. Kirillova, A.A. Generalova

OVARIAN STIMULATION PROBLEMS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The paper analyzes ovarian stimulation in IVF cycles as applied to women with polycystic ovary syndrome. We assess the effectiveness of ovarian stimulation in women with PCOS for both long- and short-term protocols as well as the impact of such factors as surgical treatment of PCOS and metabolic disturbances its efficiency.

Key words: polycystic ovary syndrome, IVF, metabolic disorders.

Согласно данным литературы, до 9% семейных пар являются бесплодными (Voivin et al., 2007), при этом около трети женщин, посещающих клиники по лечению бесплодия, страдают ановуляторным бесплодием, причиной которого в 70-75% случаев является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [4].

Синдром поликистозных яичников – это полиэтиологичный синдром, сопровождающийся нарушением структуры и функции яичников, поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечников (гиперсекреция надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза с развитием разнообразной клиники, включающей в себя метаболические (периферическая инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, висцеральный тип ожирения, дислипидемия, СД 2 типа) и репродуктивные (гиперандрогения) нарушения, андрогензависимые дерматопатии (гирсутизм, акне, алопеция); овуляторную и менструальную дисфункции; гиперплазию эндометрия при длительной ановуляции; ановуляторное бесплодие; осложнения во время беременности (привычная потеря плода, выкидыши малого срока); развитие гестационного диабета и гестационной гипертензии; неонатальные осложнения) нарушения.

Пациентки с СПКЯ имеют разнообразные клинические проявления, что затрудняет его диагностику и терапию, которая часто носит симптоматический характер [2, 3]. Сложной проблемой ведения данного контингента пациенток является лечение бесплодия, часто требующее применения стимуляторов овуляции и программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Каскад метаболических нарушений у женщин с СПКЯ нередко сопровождается неадекватным ответом яичников при стимуляции овуляции и приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), привычного невынашивания и осложнений уже развившейся беременности [2].

Одним из наиболее важных этапов программы ЭКО является получение достаточного количества зрелых преовуляторных ооцитов, способных к оплодотворению *in vitro*. Поэтому стимуляция суперовуляции является не-

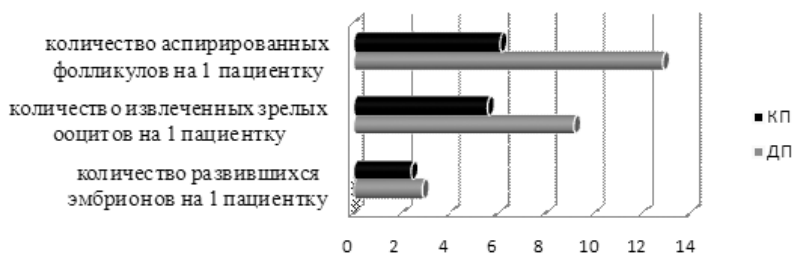
отъемлемой частью программы и заключается в применении гормональных препаратов по различным схемам. В практике ЭКО существует несколько видов протоколов стимуляции овуляции: длинный, короткий (оба с применением агонистов ГнРГ) и ультракороткий (с применением антагонистов ГнРГ). Протоколы различаются по длительности фазы блокады гипофиза, что определяет их достоинства и недостатки. Чаще используются длинный и короткий протоколы. При использовании длинного протокола блокада начинается на 21-25 день предыдущего цикла и длится от 12 до 22 дней, при коротком – блокада гипофиза начинается с 3 дня цикла и длится до произведенной пункции. Продолжительность длинного протокола составляет 40-50 дней, короткого – 28-35 дней.

Следует отметить, что применение длинного протокола при поликистозных яичниках считается «золотым стандартом», так как при этом достигается абсолютная гормональная подконтрольность. Это означает, что собственные гормоны пациентки, страдающей бесплодием, «выключены» при помощи блокаторов гипофиза.

Цель исследования – сравнительная оценка результатов короткого и длинного протоколов стимуляции овуляции у женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 38 супружеских пар с длительностью бесплодия свыше 3-х лет, проходивших курс лечения на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Критерием исключения явился мужской фактор бесплодия. Все женщины имели подтвержденный диагноз, согласно критериям, установленным Рекомендациями NIH (1990) и Роттердамским консенсусом (2003) [5]. Диагноз СПКЯ верифицировался при наличии хотя бы 2 из 3 утвержденных критериев: 1) гиперандрогении (ГА), проявляющейся повышенными сывороточными уровнями общего или свободного тестостерона и/или клиническими признаками андрогенизации; 2) олигоменореи-аменореи или отсутствия овуляции; 3) наличии поликистозных яичников по результатам УЗИ. Показанием к ЭКО явилась неэффективность стимуляции овуляции препаратом первой линии – кломифена цитра-

Рис. 1. Эффективность стимуляции овуляции по длинному (ДП) и короткому (КП) протоколам



том (курсовая доза не превышала 1 гр.) и хирургического лечения.

Средний возраст пациенток составил $33,4 \pm 4,1$ года (возрастной диапазон 28–43 года).

Протокол обследования включал оценку антропометрических параметров (масса тела, ИМТ, объем талии – ОТ, объем бедер – ОБ, ОТ/ОБ). На 2–5 день самостоятельного или индуцированного прогестагенами менструального цикла с помощью радиоиммунологических методов определяли содержание гормонов в сыворотке крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), общего и свободного тестостерона, эстрадиола (Е2), 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С).

В среднем проводилось 2,1 цикла ЭКО на одну пациентку (от 1 до 5), при этом на долю суперовуляции по длинному протоколу среди всех попыток пришлось 55,3% (21 женщина), а по короткому протоколу – 44,6% (16 женщин). Критерием выбора длинного протокола был возраст женщины старше 30 лет и наличие гормональных нарушений. Короткий протокол чаще выбирался для молодых женщин с неярко выраженными гормональными изменениями.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel.

Изучение репродуктивной системы включало характер менструальной функции и анализ гормональных параметров. По данным анамнеза жизни, менархе у обследованных женщин наступило в среднем в $13,4 \pm 2,7$ лет (от 10 до 21 года). На момент обращения в центр у 22 (57,9%) пациенток были выявлены нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, признаки андроген-

низации в виде гирсутизма и акне – у 14 (36,8%) женщин. По данным ультразвукового обследования у 18 (47,3%) пациенток нами было отмечено увеличение среднего объема яичников до $13,9 \pm 2,4$ см³ (при норме до 10 см³), хотя по данным литературы аналогичные показатели несколько выше (в среднем до 18 см³) [2, 3]. Возможно это связано с тем, что 21 (55,3%) женщина имела в анамнезе хирургическое лечение СПКЯ в виде клиновидной резекции или ВЧ каутеризации яичников.

Оценка гормонального профиля выявила повышение уровней общего тестостерона (в среднем $2,1 \pm 1,3$ нмоль/л) у 17 (44,7%) пациенток и свободного тестостерона (в среднем $5,7 \pm 2,1$ пг/мл) у 15 (39,5%), что подтверждало ГА и диагноз СПКЯ.

Для того чтобы получить представление об особенностях разных схем стимуляции суперовуляции для последующего обоснованного выбора той или иной схемы в каждом индивидуальном случае важно сопоставить показатели собственно репродуктивных процессов, включая фолликулогенез, ранний эмбриогенез и беременность, в зависимости от применяемой схемы (рис.1).

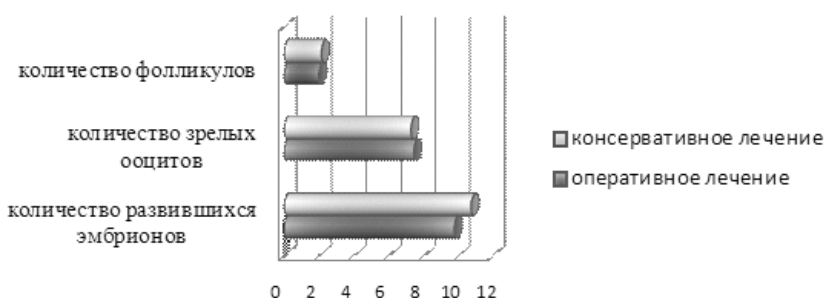
Как следует из приведенных на рисунке 1 данных, активность фолликулогенеза, которая оценивается по количеству зрелых фолликулов к моменту введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ), была выше при использовании длинного протокола. С этим показателем непосредственно связано количество аспирированных фолликулов в расчете на одну пациентку. В длинном протоколе этот показатель оказался выше (12,9), чем в коротком (6,1). По количеству извлеченных зрелых ооцитов можно судить об интенсивности фолликулогенеза и адекватности выбранного времени введения овуляторной дозы ХГ. В длинном протоколе количество полученных зрелых ооцитов оказалось выше (в среднем 9,2 на одну пациентку) по сравнению с коротким протоколом (в среднем 5,6 на одну пациентку), так же как и количество полученных эмбрионов (в среднем 2,9 и 2,4 на одну пациентку соответственно).

Как нами было отмечено выше, 21 женщине на этапе подготовки к ЭКО было проведено хирургическое лечение в объеме клиновидной резекции яичников или ВЧ каутеризация. Мы сравнили эффективность ЭКО у женщин, имеющих в анамнезе хирургическое лечение и без такового (рис. 2).

Согласно полученным результатам, эффективность ЭКО в обеих группах не имела достоверных различий, что позволяет сделать предположение о том, что хирургическое лечение следует воспринимать не как альтернативу консервативному, а лишь как этап в комплексной терапии СПКЯ.

Данные литературы свидетельствуют, что СПКЯ часто сопровождается метаболическими

Рис. 2. Эффективность ЭКО после консервативного и хирургического лечения



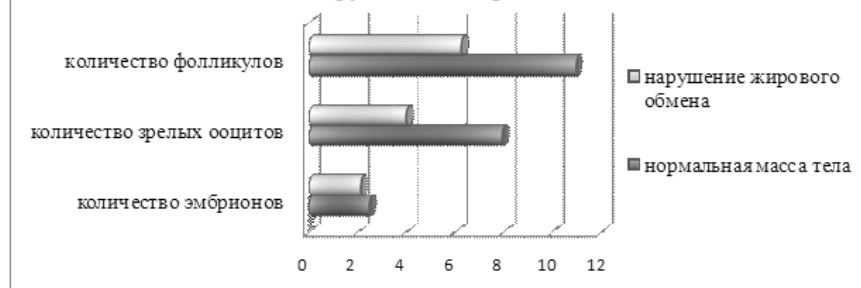
нарушениями [1]. Нарушение жирового обмена (НЖО) влечет за собой увеличение экстрагандулярной ароматизации андрогенов в эстрогены и уменьшение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к расстройству механизма обратной связи и нарушению синтеза и выделения гонадотропных гормонов, в результате чего развивается хроническая ановуляция. Кроме того, повышается синтез андрогенов, что подавляет созревание фолликулов и вызывает их атрезию.

В нашем исследовании НЖО отмечалось у половины пациенток (19 человек). Из них 7 (18,4% от общего числа обследованных) были выявлены метаболические изменения в виде гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, что потребовало назначения метформина.

Мы провели сравнительную оценку эффективности ЭКО в зависимости от наличия метаболических нарушений (рис. 3).

Как следует из приведенных данных, эффективность стимуляции овуляции у женщин с нарушением жирового обмена ассоциирована со снижением количества овуляторных циклов и снижением эффективности протоколов индукции овуляции (количество аспирированных фолликулов на 1 пациентку в среднем составило 10,95 при нормальной массе тела и 6,25 при нарушениях жирового обмена; количество зрелых ооцитов – 7,95 и 4 соответственно; количество полученных эмбрионов на 1 пациентку в среднем – 2,5 при нормальной массе тела и 2,1 при НЖО). Полученные данные указывают на важность коррекции метаболических нарушений за счет нормализации массо-ростовых соотношений. Кроме того, наличие метаболических нарушений может влиять на неадекватный ответ фолликулов поликистозно измененных яичников при ЭКО. Следует отметить, что синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) легкой степени, одним из проявлений которого является дискомфорт, чувство распирания в нижней части живота, легкая болезненность, отмечался у большого количества пациенток (в 23,7% случаев). Как правило, легкие проявления СГЯ не несут в себе опасности для здоровья женщины. Однако

Рис. 3. Эффективность ЭКО у женщин с нормальной массой тела и нарушением жирового обмена.



у 3 (7,8%) женщин с избыточной массой тела развился СГЯ тяжелой степени, который потребовал лечения в отделении интенсивной терапии.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно отметить, что у пациенток с СПКЯ эффективнее длинный протокол стимуляции овуляции. На эффективность ЭКО хирургическое лечение в анамнезе не оказывает выраженного влияния, а наличие метаболических нарушений приводит к снижению эффективности стимуляции овуляции, а так же большему числу осложнений в виде синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени.

Поскольку число женщин, принимавших участие в исследовании, было относительно небольшим, необходимо дальнейшее накопление материала по проблеме стимуляции овуляции у женщин с СПКЯ.

Литература

- Геворкян, М.А., Манухин И.Б., Кушлинский Н.Е. Метаболические нарушения у больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репрод. – 2000; 6: 38–42.
- Синдром поликистозных яичников. / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. М.: Медицинское информационное агентство, 2007 г. – 368 с.
- Синдром поликистозных яичников. / Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е., Манухин И. Б. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004 г.
- Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004г. – 782 с.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)//Fertil. and Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 901-907.

Поступила 10.12.2012