

Т. А. Смирнова, А. М. Камлюк, А. В. Трифонова

Вспомогательные репродуктивные технологии при синдроме поликистозных яичников

Белорусский государственный медицинский университет

Дана современная оценка синдрома поликистозных яичников, проанализирована эффективность применения экстракорпоральных методов оплодотворения при синдроме поликистозных яичников, приведены сравнительные результаты применения длинного и короткого протоколов в программе ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие, синдром поликистозных яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ).

T.A. Smirnova, A.M. Kamluk, A.V. Trifonova

Assisted reproductive technology in the polycystic ovary syndrome

Belarusian State Medical University

Given the modern estimation of polycystic ovary syndrome, analyzed the effectiveness of extracorporeal fertilization techniques with polycystic ovary syndrome, shows comparative results of long and short protocols in the IVF program.

Key words: infertility, polycystic ovary syndrome, assisted reproductive technologies, IVF, agonists and antagonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся гиперандрогенией, хронической ановуляцией, увеличением и кистозным изменением яичников, нарушениями менструального цикла и бесплодием.(2,3,4,5)

Патогенез синдрома поликистозных яичников до настоящего времени не изучен, несмотря на большое количество исследований в этой области. СПКЯ рассматривается как генетически детерминированное заболевание, в основе которого может лежать полиморфизм генов, ответственных за секрецию и действие гонадотропинов и инсулина, за ароматазную активность и стероидогенные ферменты биосинтеза андрогенов. В результате этого возникают наследственно обусловленные ферментопатии, в основе которых лежит активация цитохрома P450 и стероидогенеза в яичниках.(2,4,5)

В 2003г на Роттердамской конференции был принят консенсус по диагностическим критериям СПКЯ: олиго- и(или) ановуляция; клинические и(или) биохимические признаки гиперандрогении; УЗИ-признаки измененных яичников. Наличие хотя бы двух вышеперечисленных признаков достаточно для постановки диагноза СПКЯ. Данное заболевание

необходимо дифференцировать с врожденной гиперплазией надпочечников, андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников, гиперпролактинемией, синдромом Иценко-Кушинга, акромегалией, гипотиреозом, побочными эффектами при лечении андрогенами.(4,5)

В последние годы отмечается рост бесплодного брака , несмотря на большие достижения в медицинской науке и практике. Практически каждая пятая семья страдает бесплодием в браке. В структуре бесплодного брака эндокринное женское бесплодие составляет 30-40%. В структуре эндокринного (ановуляторного) бесплодия СПКЯ составляет 50 - 75%.(2,4,5)

Вопросы лечения СПКЯ остаются весьма актуальной проблемой в современной медицине в связи со сложностью патогенеза данного заболевания. До сих пор не существует единых методов лечения данной патологии. Все виды терапии, направленные на восстановление репродуктивной функции, обычно дают только временный эффект. Через некоторое время после окончания лечения патологический симптомокомплекс проявляется вновь.(1,2,3,4,5)

Последние двадцать лет ученые всего мира работают над проблемой лечения бесплодия с использованием современных репродуктивных технологий(1,3,6,8,9,10)

Вспомогательные репродуктивные технологии - методы терапии бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне организма женщины.

Модификации вспомогательных репродуктивных технологий:

- Искусственная инсеминация
- Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки
- ЭКО с микроманипуляциями, инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ),
- Созревание ооцитов in vitro (IVM)
- Криоконсервация эмбрионов, ооцитов
- Аспирационная биопсия яичка и/или его придатка
- Донация ооцитов,спермы,эмбрионов.
- Суррогатное материнство

Этапы программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ):

- Отбор и обследование пациентов
- Оценка овариального резерва
- Выбор протокола стимуляции.
- Контролируемая медикаментозная индукция суперовуляции
- Пункция фолликулов (хирургический забор яйцеклеток)
- Инсеминация ооцитов и культивирование эмбрионов
- Трансплантация (перенос) эмбрионов в полость матки

-Поддержка посттрансферного периода после переноса эмбрионов.

-Диагностика беременности раннего срока (+ или -)

Целью исследования является оценка эффективности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечении пациенток с бесплодием при СПКЯ.

Задачи исследования:

1. Проанализировать результаты лечения обследуемой группы пациенток (применялось ЭКО):

1 подгруппа: пациентки, которым применялись циклы стимуляции суперовуляции с использованием агонистов ГнРГ.

2 подгруппа: пациентки, которым применялись циклы стимуляции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ.

2. Сравнить эффективность лечения обследуемой группы пациенток (с применением ЭКО) с контрольной группой (с применением медикаментозной стимуляции овуляции прямыми и непрямыми стимуляторами овуляции) у пациенток с СПКЯ.

Материалы и методы исследования: В обследуемую(1) группу включены 26 пациенток с СПКЯ, у которых в качестве метода лечения бесплодия применялось ЭКО.

В обследуемой группе пациентки разделены на 2 подгруппы:

1 подгруппа: пациентки, которым применялись короткие протоколы(КП) стимуляции суперовуляции.

2 подгруппа: пациентки, которым применялись длинные протоколы(ДП) стимуляции суперовуляции.

В контрольную(2) группу включены 26 пациенток с СПКЯ, которым в качестве метода лечения бесплодия применялась контролируемая индукция овуляции прямыми и непрямыми стимуляторами.

Распределение пациенток 1 группы по возрасту представлены в таблице №1.

Таблица №1

Распределение пациенток 1 группы по возрасту

Возраст	Количество пациенток	Проценты
26-30 лет	8	31%
31-35 лет	15	58%
36-40 лет	3	11%
Всего	26	100%

Средняя длительность бесплодия 1 группы пациенток представлены в таблице №2.

Таблица №2

Средняя длительность бесплодия 1 группы пациенток

Длительность бесплодия	Количество пациенток	Проценты
3-6 лет	10	38%
7-10 лет	13	13%
11-14 лет	3	3%
Всего	26	100%

Сопутствующая гинекологическая патология в 1 группе пациенток представлена в таблице №3.

Таблица №3

Сопутствующая гинекологическая патология в 1 группе пациенток

Гинекологическая патология	Количество случаев	Проценты
Псевдоэрозия шейки матки	7	13,5%
Хронический воспалительный процесс придатков матки	17	32,7%
Миома матки	4	7,7%
Эндометриоз	2	3,8%
Кольпит	19	36,5%
Гиперпластические процессы эндометрия	2	3,8%
Опухоли яичников	1	2%
Всего	52	100%

По 1 заболеванию выявлено у 13 пациенток; по 2 заболевания - у 6 пациенток; по 3 заболевания у -3 пациенток. У 4 пациенток ни одного заболевания не выявлено.

Сопутствующая экстрагенитальная патология в 1 группе пациенток представлена в таблице №4.

Таблица №4

Сопутствующая экстрагенитальная патология в 1 группе пациенток

Экстрагенитальная патология	Количество случаев	Проценты
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3	13,64%
Заболевания органов дыхания	6	27,27%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	13,64%
Заболевания щитовидной железы	2	9,09%
Заболевания мочевыделительной системы	2	9,09%
Метаболический синдром	6	27,27%
Всего	22	100%

По 1 сопутствующему заболеванию выявлено у 9 пациенток; по 2 заболевания – у 5 пациенток; по 3 заболевания - у 1 пациентки. У 11 пациенток не выявлено ни одного сопутствующего экстрагенитального заболевания.

Диагноз СПКЯ устанавливали на основании анамнеза, жалоб, гинекологического исследования, данных лабораторно-инструментальных методов: Гирсутизм был выявлен у 31% пациенток; ановуляторные менструальные циклы у 92% пациенток; гиперандрогения смешанного генеза (повышение уровня тестостерона и ДГЭА-сульфата) у 27% пациенток; соотношение ЛГ/ФСГ > 2,0 у 42,3% пациенток; УЗИ - признаки СПКЯ у 86% пациенток; гистологическое подтверждение (биопсия яичников при лапароскопии) у 58% пациенток.

В группе обследуемых пациенток до применения методов ВРТ проводилось следующее лечение:

Комбинированные оральные контрацептивы (Ярина, Диане-35, Жанин) получали 19(73%) пациенток; гестагены (дюфастон, прогестерон, утрожестан) во вторую фазу менструального

цикла получали 17(65%) пациенток. Дексаметазон - 7пациенток(27%).

Гормональное (стимуляция овуляции) и хирургическое лечение (клиновидная резекция яичников, декапсуляция) до применения программ ВРТ проводилось - 13пациенткам; только хирургическое

-2 пациенткам; только гормональное (стимуляция овуляции) - 11пациенткам.

Для индукции овуляции применялись следующие препараты: непрямые (клостилбегит) и прямые(аналоги ФСГ- «Пурегон», «Гонал-Ф») стимуляторы овуляции.

Неэффективность применения в течение длительного времени всех указанных методов лечения обусловила необходимость последующего применения методов ВРТ.

В процессе проведенного исследования были изучены результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в зависимости от применения агонистов или антагонистов ГнРГ в протоколах контролируемой стимуляции овуляции.

При использовании агонистов ГнРГ применяли стандартный длинный протокол. Для достижения десенситизации гипофиза с 21-ого дня менструального цикла ежедневно вводили под кожу передней брюшной стенки 0,1мг "Диферелин-дейли". Стимуляцию овуляции проводили препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рек-ФСГ) ("Пурегон", " Гонал-Ф") со 2-3 дня менструального цикла.

Короткий протокол с антагонистами ГнРГ начинали с введения препарата рекомбинантного ФСГ("Пурегон", " Гонал-Ф") или ЧМГ ("Менопур") со 2-3 дня менструального цикла. При достижении доминантным фолликулом диаметра 14мм назначали препараты антагонистов ГнРГ("Цетротид") в дозе 0,25мг под кожу передней брюшной стенки.

При использовании как агонистов, так и антагонистов ГнРГ, при достижении фолликулами диаметра 18-20мм вводили препараты ХГ("Прегнил", "Овитрель"). Доза "Прегнила" составляла 10000МЕ внутримышечно. Доза "Овитреля" составляла 6500 МЕ подкожно.

Результаты проведенного исследования:

Из 19 начатых циклов стимуляции суперовуляции с применением агонистов ГнРГ только в 14 состоялся перенос эмбрионов, в 5 циклах пациентки были сняты с протоколов: в двух случаях по причине развившегося синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) 2-3 степени тяжести, в одном случае из-за отсутствия менструальноподобной реакции на 36 день менструального цикла, в одном из-за гиперплазии эндометрия, в одном из-за обострения хронического воспалительного процесса придатков матки.

Из 30 начатых циклов стимуляции суперовуляции с применением антагонистов ГнРГ в 26 состоялся перенос эмбрионов, в 4 циклах пациентки были сняты с протоколов: в одном из-за отсутствия оплодотворения, в трех из-за гиперпластического процесса эндометрия.

У пациенток на длинном протоколе (с агонистами ГнРГ) было получено большее количество фолликулов >14мм - 15, зрелых ооцитов - 14, чем на коротком протоколе (с антагонистами ГнРГ), где соответствующие показатели составили 11,5 и 9,5 соответственно.

Также на длинном протоколе оказался меньше процент пустых фолликулов - 8% и 16,5% соответственно.

Осложнения в виде синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) 2-3 степени тяжести на длинном протоколе составили 15,8%, а на коротком протоколе - 6,7%.

По данным литературы преимуществом длинных протоколов с агонистами ГнРГ является то, что в условиях предварительного подавления функции (десенситизации) гипофиза препаратами агонистами ГнРГ унифицируются "стартовые" условия для фолликулогенеза. При последующем назначении гонадотропинов в фазу активного роста вступают фолликулы на одной и той же стадии развития. Это является предпосылкой для получения зрелых ооцитов и эмбрионов более высокого качества, но с другой стороны повышает вероятность таких осложнений, как СГЯ 2-3 степени. Также дозы препаратов рекФСГ и длительность стимуляции в длинных протоколах больше, чем в коротких (3,6,7,9)

Частота наступления беременности в расчете на перенос эмбриона (ЧНБпэ) на длинном протоколе составила 42,8%, а на коротком протоколе - 61,5%.

Частота многоплодных беременностей на коротком протоколе составила 32,1%, а на длинном протоколе 16,6%. Количество ectopических беременностей статистически не различалось.

Из 16 беременностей, наступивших после применения ант-ГнРГ 6 закончилось самопроизвольным абортom на раннем сроке, а после а-ГнРГ - прерываний беременности не было отмечено.

Из 6 случаев наступивших беременностей на длинном протоколе 5 закончилось родами (83%), а частота родов на перенос эмбрионов (ЧРпэ) составила 35,7%. На коротком протоколе из 16 случаев наступивших беременностей 9 закончились родами(56,25%), частота родов на перенос эмбрионов ЧРпэ - 34,6%.

В обследуемой группе 26 пациенткам было проведено 40 законченных циклов стимуляции суперовуляции с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ. В результате чего наступило 22 беременности, 14(63,3%) из которых закончились родами. Соответственно показатель частоты наступления беременности в расчете на перенос эмбриона (ЧНБпэ) составляет 55%,а частота наступления беременности на пациентку (ЧНБпац) - 85%. Частота родов на перенос эмбрионов (ЧРпэ) - 35%, Частота родов на пациентку (ЧРпац) - 53,8%

Среднее количество циклов стимуляции суперовуляции на 1пациентку составило 1,88 (от 1 до 5).

В контрольной группе пациентки были идентичны по возрастной структуре, наличию сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии пациенткам обследуемой группы.

В качестве метода лечения бесплодия в этой группе пациенток применялась контролируемая индукция овуляции. Использовались не прямые (кломид/бегит) или прямые (аналогамиФСГ-“Гонал-Ф”, “Пурегон”) индукторы овуляции. На фоне лечения у 12пациенток (из 26) наступила беременность. Частота наступления беременности на пациентку (ЧНБпац) составила 46% , что в два раза ниже соответствующего в программах ЭКО.

Среднее количество циклов стимуляции овуляции на 1пациентку составил 2,8(от 1 до 5).

Важнейшими особенностями программ вспомогательных репродуктивных технологий являются: индукция суперовуляции, возможность отбора наиболее полноценных и жизнеспособных ооцитов, активно подвижных сперматозоидов, и лучших эмбрионов для переноса в матку.(1,3,6,7,8,9,10) В то время, как в основе индукции овуляции прямыми и непрямыми стимуляторами лежит созревание лишь одного доминантного фолликула, наличие и качество ооцита в котором не может быть спрогнозировано. А так же отсутствует возможность контроля за всеми дальнейшими этапами в отличие от программ ЭКО.

Выводы:

3. Выявлена высокая эффективность метода ЭКО: Частота наступления беременности на пациентку в 1(исследуемой) группе составила 85%, что в 1,8 раз выше по сравнению с 2(контрольной) группой – 46%.
4. В исследуемой группе 1 подгруппе(ДП) в 2,4 раза выше процент осложнений по сравнению со 2 подгруппой(КП) (соответственно 15,8% и 6,7%)
5. В исследуемой группе 1 подгруппе(ДП) процент пустых фолликулов 2 раза ниже по сравнению со 2 подгруппой(КП) (8,0% и 16,5%)
6. В исследуемой группе 1 подгруппе(ДП) ниже показатели наступления беременности по сравнению со 2 подгруппой(КП) (42,8% и 61,5% соответственно)
7. В исследуемой группе 1 подгруппе(ДП) ниже показатели репродуктивных потерь по сравнению со 2 подгруппой(КП) (0 и 6 случаев соответственно)
8. В исследуемой группе 1 подгруппе(ДП) частота родов составила 83%, что в 1,5 раз выше, чем во 2 подгруппе(КП)- 56,25%

Заключение:

ЭКО - высокоэффективный метод лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ, несмотря на то что эта патология является наиболее сложной в силу этиопатогенеза, особенностей эндокринного статуса и морфологического состояния яичников.

Выбор протокола стимуляции суперовуляции должен быть индивидуален и строго обоснован в каждом конкретном случае.

Более традиционным является применение длинных протоколов стимуляции суперовуляции. Но современные тенденции репродуктивных технологий направлены в сторону все более широкого использования коротких протоколов, с целью снижения таких тяжелых осложнений, как СГЯ 2-3 степени тяжести.

Высокая технологичность ЭКО, которая позволяет достигать хороших показателей эффективности, определяет и стоимость данной процедуры. А высокий риск таких осложнений как синдрома гиперстимуляции яичников 2-3степени тяжести, определяет строгие показания к данному методу лечения.

Современные методы лечения СПКЯ с использованием гормональных препаратов, эндоскопических методов и методов ВРТ являются звеньями одной цепи, конечная цель которой -

максимально быстрая реализация фертильности. Эти методы не являются антагонистами, а взаимно дополняют друг друга.

Основной принцип лечения СПКЯ - раннее выявление причины и последовательное проведение лечебных этапов. При отсутствии положительного эффекта от проводимыми традиционными способами лечения не более чем в течение 2-х лет, целесообразно рекомендовать ВРТ. В каждом конкретном случае вопрос о методе лечения бесплодия решается индивидуально, на основании совокупности параметров, оценивающих состояние репродуктивной функции супругов.

Литература

1. *Денисенко, С. В.* Генетика репродукции / С. В. Денисенко, А. С. Дарий. Киев, 2008.
2. *Корсак, В. С.* Бесплодие: вопросы и ответы / В. С. Корсак, Э. В. Исакова. СПб., 2005.
3. Кулаков В.И., Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении мужского и женского бесплодия / Леонов Б.В.. М., 2004. 762 с.
4. *Назаренко, Т. А.* Эндокринное бесплодие у женщин: диагностика и лечение / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, Т. Н Чечурина. М., 2004. 72 с.
5. *Тумилович, Л. Г.* Справочник гинеколога-эндокринолога / Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. М., 2010.
6. *Bing, J.* Fertilization in vitro / J. Bing // *Methods Mol Biol.* 2009. 5th ed. Chapter 50. P. 251–266.
7. *Frydman, R.* In Vitro Fertilization: innovative research to give life / R. Frydman // *Med Sci(Paris).* 2010. 12th ed. Chapter 26. P. 1007–1008.
8. *Gabbe.* Assisted reproduction technology // *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 2010. 5th ed. Chapter 26. P. 38–44.
9. *Goldberg, J. M.* In Vitro Fertilization update / J. M. Goldberg // *Cleve Clin J Med.* 2007. 5th ed. Chapter 74. P. 329–338.
10. *Katz.* In Vitro Fertilization // *Comprehensive Gynecology.* 2010. 5th ed. Chapter 41. P. 27–29.