



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке .....	7
Предисловие к изданию на английском языке .....	8
Авторы .....	9
Список сокращений и условных обозначений .....	14
<b>Глава 1.</b> Анатомия и физиология.....	16
<i>Фиделис Акагбосу</i>	
<b>Глава 2.</b> Диагностика женского бесплодия в условиях первичной медико-санитарной помощи .....	33
<i>Коринн Харгривз, Джаянт Мехта</i>	
<b>Глава 3.</b> Диагностика женского бесплодия в условиях стационара.....	55
<i>Сара Родригес Лопес, Масуд Афнан</i>	
<b>Глава 4.</b> Прегравидарная подготовка .....	74
<i>Мелани Браун</i>	
<b>Глава 5.</b> Овариальный резерв и антимюллеров гормон .....	97
<i>Стаматина Илиодромити, Скотт М. Нельсон</i>	
<b>Глава 6.</b> Синдром поликистозных яичников .....	115
<i>Рой Хомбург</i>	
<b>Глава 7.</b> Эндометриоз.....	128
<i>Симон Ферреро, Аннализа Ракка, Умберто Леоне Роберти Маджоре</i>	
<b>Глава 8.</b> Медикаментозная стимуляция овуляции.....	145
<i>Кирен Уилсон, Уильям Леджер</i>	
<b>Глава 9.</b> Человеческие ооциты: характеристика, сбор и оплодотворение.....	154
<i>Брайан Вудворд</i>	
<b>Глава 10.</b> Донорство ооцитов .....	177
<i>Мария Хесус Лопес, Хуан Хосе Гильен, Рита Вассена, Амелия Родригес Аранда</i>	
<b>Глава 11.</b> Имплантация .....	199
<i>Мариано Маскаренас, Мохан С. Каматх, Сеш Камал Сункара</i>	
<b>Глава 12.</b> Суррогатное материнство как способ создания семьи.....	211
<i>Уэнди Нортон</i>	
<b>Глава 13.</b> Поддержка и консультирование.....	225
<i>Сьюзен Синан, Кейт Брайан</i>	
<b>Глава 14.</b> Ведение беременности на ранних сроках .....	238
<i>Карен Сохан</i>	
<b>Глава 15.</b> Ведение наследственных заболеваний .....	248
<i>Семра Кахраман, Каролина Пиркеви</i>	
<b>Глава 16.</b> Неинвазивное пренатальное тестирование .....	273
<i>Кэтрин Сандерс, Тони Гордон</i>	

<b>Глава 17.</b> Получение ооцитов из стволовых клеток.....	285
<i>Густаво Тискорния, Монтсеррат Барраган, Рита Вассена</i>	
<b>Глава 18.</b> Митохондриальные заболевания.....	299
<i>Луиза Хайслон</i>	
<b>Глава 19.</b> Трансплантация матки .....	310
<i>Бенджамин П. Джонс, Срджан Сасо, Джей Ричард Смит</i>	
<b>Глава 20.</b> Сохранение фертильности: ооциты .....	329
<i>Грета Верхайен, Ингрид Сегерс, Нилке де Мунк, Доминик Ступ, Мишель де Вос</i>	
Предметный указатель.....	347

# Глава 6

## Синдром поликистозных яичников

Рой Хомбург

### ВВЕДЕНИЕ

СПКЯ представляет собой распространенное заболевание у женщин репродуктивного возраста, из которых у 5–10% наблюдается два симптома или более. Важно отметить, что СПКЯ является причиной 75% всех ановуляторных нарушений, вызывающих бесплодие. В 1935 г. это состояние было описано Stein и Leventhal на примере семи ановуляторных женщин с ожирением (Azziz, Adashi, 2016). С того момента СПКЯ стал считаться синдромом, который привлекает все больше внимания исследователей из разных областей медицинской науки. Несмотря на это, точная этиология заболевания нам неизвестна, но мы значительно продвинулись в том, что касается лечения репродуктивных последствий данного синдрома. В этой главе представлены обзор СПКЯ и способы ведения ановуляторного бесплодия, связанного с этим синдромом.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В 2003 г. в Роттердаме на согласительном симпозиуме ESHRE и ASRM были приняты критерии диагностики СПКЯ, которые стали с тех пор широко применяться (Fauser et al., 2004). Для подтверждения диагноза необходимо наличие любых двух признаков из трех представленных.

1. Олиго- или ановуляция.
2. Гиперандрогенизм (биохимический или клинический).
3. Картина поликистозных яичников на УЗИ.

Синдромы со схожими характеристиками, например врожденную гиперплазию надпочечников, опухоли, активно продуцирующие андрогены, или синдром Кушинга следует исключить.

Ультразвуковая диагностика поликистозных яичников основана на том, что в одном из яичников присутствует 12 фолликулов 2–9 мм в диаметре или более и/или увеличен объем яичника (>10 мл). Такое определение стало камнем преткновения, так как улучшенное разрешение новых ультразвуковых

сканеров позволило получить более четкое изображение малых фолликулов. А это может означать, что число фолликулов, являющееся критерием СПКЯ, может быть в ближайшее время пересмотрено.

Не являющаяся необходимой для постановки диагноза концентрация сывороточного АМГ объемом  $>40$  пмоль/л обычно подтверждает наличие СПКЯ и соответственно может помочь в планировании овариальной стимуляции (см. табл. 5.1).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Несмотря на то что СПКЯ в большинстве случаев является наследственным синдромом, поиск связанных с этим заболеванием генов пока не дал результатов. На сегодняшний день специалисты больше склоняются к тому, что это эпигенетический феномен, связанный с внутриутробным гипервоздействием тестостерона на плод женского пола. Это, в свою очередь, влияет на экспрессию генов, в частности таких, которые отвечают за выработку овариальных стероидных гормонов, воздействие инсулина и пульсирующую секрецию ГнРГ.

Такая теория происхождения СПКЯ во многом была сформулирована благодаря фундаментальной работе Abbott и соавт. (2005), которые вводили беременным обезьянам тестостерон на двух стадиях беременности. Когда за потомством наблюдали после наступления половой зрелости и сравнивали их с контрольной группой, у многих обезьян обнаруживали СПКЯ и устойчивость к инсулину, а также высокую концентрацию ЛГ в сыворотке крови (для ознакомления см. Abbott et al., 2016).

Дополнительная уверенность в способности высокого уровня материнского тестостерона влиять во время беременности на жизнь потомства во взрослом возрасте подкрепляется тем фактом, что девочки, подвергнувшиеся такому воздействию внутриутробно, чаще проявляют мужские черты поведения (Hines et al., 2002; Homburg et al., 2017). Кроме того, у них возрастает распространенность расстройств аутистического спектра (Kosidou et al., 2015) и проявляется высокий уровень сывороточного АМГ в юношеском возрасте (Hart et al., 2010).

Независимо от этиологии СПКЯ является очень разноплановым синдромом в отношении как клинической картины, так и лабораторных проявлений. Основная дисфункция, вероятнее всего, находится в яичнике и состоит в перепроизводстве андрогенов. Однако клиническая картина и тяжесть симптомов зависят от внеовариальных факторов, таких как ожирение, устойчивость к инсулину и концентрация ЛГ.

Патофизиологию синдрома можно охарактеризовать как бесконечный «андрогенный круг» (Homburg, 2009). Почти каждое ферментативное действие внутри поликистозных яичников, способствующее выработке андрогенов, ускоряется. Избыток андрогенов, вероятнее всего, ответствен за тот факт,

что в поликистозных яичниках количество преантральных и малых АФК в 6–8 раз больше, чем в нормальных яичниках. И хотя фолликулы по достижении 2–9 мм в диаметре останавливаются в развитии и имеют низкую скорость атрезии, они остаются чувствительными к экзогенным инъекциям гонадотропинов, содержащих ФСГ. Большое число малых фолликулов и тот факт, что каждый фолликул вырабатывает больше АМГ, чем его соразмерный аналог в здоровом яичнике, считаются причиной повышенной концентрации сывороточного АМГ у женщин с СПКЯ. По мере увеличения числа фолликулов повышается и уровень АМГ, а также усиливается тяжесть симптомов СПКЯ (Garg, Tal, 2016).

Гиперинсулинемия, возникающая в результате резистентности организма к инсулину, отмечается не только у 80% женщин с СПКЯ и центральным ожирением, но и у 30–40% худых женщин с СПКЯ. Считается, что это возникает по причине пострецепторного дефекта, влияющего на транспортировку глюкозы, и характерно только для женщин с СПКЯ. Резистентность к инсулину серьезно обостряется из-за ожирения, а компенсаторная гиперинсулинемия, в свою очередь, усугубляет выработку андрогенов.

Высокая концентрация сывороточного ЛГ фиксируется у 40–50% женщин с СПКЯ (чаще у худых, чем у полных женщин). Хотя концентрация сывороточного ФСГ нередко находится в пределах нижней границы нормальных значений, при этом может присутствовать внутреннее подавление ФСГ.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Ведение пациенток с СПКЯ зависит от присутствующих симптомов. Для женщин с избыточной массой тела сначала необходимо решить вопрос снижения массы, невзирая на другие симптомы типа гирсутизма, акне, олиго-, аменореи или ановуляторного бесплодия.

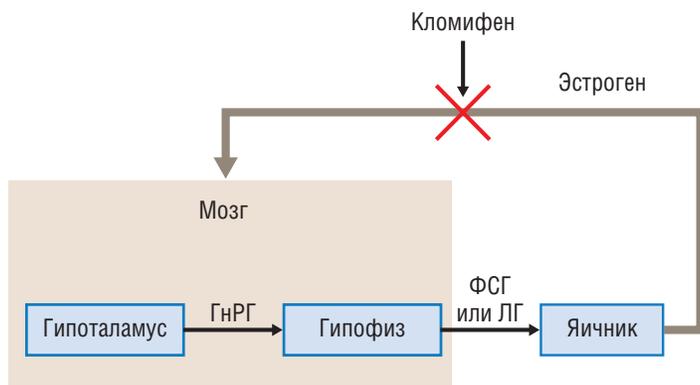
### СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Диета и физические упражнения («перемена образа жизни») могут стать эффективными в борьбе с повышенным объемом жировой массы у женщин с СПКЯ, так как такое состояние обостряет устойчивость к инсулину, провоцирует развитие гиперандрогенизма и соответственно повышает степень овуляторной нерегулярности (см. главу 4). Потеря всего 5% массы тела способна восстановить регулярный характер менструации, овуляцию и вызвать наступление самопроизвольной беременности. На первой консультации врач должен объяснить женщине эти моменты, чтобы мотивировать ее. Кроме того, рекомендуется дать направление в клинику, где помогут изменить образ жизни.

## АНТИЭСТРОГЕНЫ

### Кломифен (Кломифена цитрат<sup>а</sup>)

КЦ способен вызывать выброс ФСГ из передней доли гипофиза, что часто является достаточным для регулировки цикла событий, ведущих к овуляции. КЦ блокирует рецепторы гипоталамического эстрогена, которые сигнализируют гипоталамусу о нехватке циркулирующего эстрогена, приводя в движение механизм обратной связи (рис. 6.1).



**Рис. 6.1.** Принцип действия кломифена (Кломифена цитрата<sup>а</sup>). Кломифен (Кломифена цитрат<sup>а</sup>) блокирует рецепторы эстрогенов в мозге, и это заставляет гипоталамус думать, что существует нехватка циркулирующих эстрогенов. Как результат, гипоталамус секретирует больше гонадотропин-рилизинг гормона. Это заставляет гипофиз выделять больше фолликулостимулирующего или лютеинизирующего гормона, что, в свою очередь, приводит к тому, что яичники вырабатывают больше фолликулов

КЦ принимают перорально в дозе 50–150 мг/сут в течение 5 сут со 2, 3, 4 или 5-х суток самопроизвольного или индуцированного кровотечения (т.е. менструации), начиная с наименьшей дозы и повышая ее до 50 мг/сут на цикл до момента начала овуляции.

Какого-то очевидного преимущества использования ежедневной дозы >150 мг не отмечается (Homburg, 2003). Обычно достаточно курса из 4–6 овуляторных циклов, чтобы узнать, наступит ли беременность с использованием КЦ, так как примерно 75% беременностей, наступивших с КЦ, случаются в первые три цикла лечения (Homburg, 2003).

Хотя КЦ восстанавливает овуляцию примерно у 80% пациенток, к беременности он приводит только 35–40% женщин, а в 20% случаев не последует никакого ответа, поэтому такие женщины считаются резистентными к КЦ (Homburg, 2009). С меньшей вероятностью КЦ вызовет овуляцию у пациенток с ожирением, с резистентностью к инсулину, гиперандрогенией или с высоким уровнем ЛГ в начале цикла. Риск наступления многоплодной беременности после КЦ составляет 8–10% (Homburg, 2003).

Такой риск может быть значительно снижен при использовании УЗИ и сдерживании ХГЧ, а также при отказе от внутриматочной инсеминации или

вступления в половой акт, если обнаружено более двух фолликулов диаметром  $>14$  мм (Homburg, 2003).

Такое несоответствие между показателями овуляции и беременности у пациенток, проходящих лечение с КЦ, можно частично объяснить периферическими антиэстрогенными эффектами КЦ, особенно на уровне эндометрия (см. главу 11). Эти антиэстрогенные эффекты, по-видимому, являются специфическими, так как они не связаны с дозировкой или длительностью лечения. Тонкий эндометрий размером  $<7$  мм во время овуляции (показано на УЗИ) редко приводит к успешной беременности (Molina et al., 2018). Если тонкий эндометрий наблюдается в первом цикле лечения с КЦ, то рекомендуется переходить к другим формам индукции овуляции.

Мониторинг хотя бы первого цикла КЦ путем ультразвуковой оценки роста фолликулов и толщины эндометрия на 12–14-е сутки цикла оправдан из-за суммарного процента беременностей, составляющего 48% в сравнении с 35% у пациенток с неконтролируемыми циклами. Рутинное добавление в середине цикла инъекций экзогенного ХГЧ может стать полезным для установления времени оплодотворения (путем полового акта или внутриматочной инсеминации), особенно если оно используется, когда демонстрируемый при помощи УЗИ доминантный фолликул достигает 19–24 мм в диаметре. Добавление дексаметазона в качестве вспомогательного вещества в терапии с КЦ действительно оправдано только в том случае, если у пациентки присутствует врожденная гиперплазия надпочечников, которая является причиной ановуляции (Homburg, 2003).

Если КЦ приводит к повышению уровня сывороточного ЛГ, это может негативно сказаться на показателях беременности, так как у женщин с СПКЯ уровень ЛГ часто высок изначально. Мы ранее показали, что предварительное лечение с микронизированным прогестероном способно корректировать пульсирующий характер выброса ЛГ, сокращая тем самым концентрации ЛГ и способствуя более благоприятной среде для индукции овуляции с использованием КЦ (Homburg et al., 1988). Такое лечение помогло улучшить ответ организма на КЦ и привело к последующим беременностям.

## Ингибиторы ароматазы

Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы, который подавляет биосинтез эстрогенов путем блокирования действий ароматазы, преобразующей андростендион в эстроген. В основном летрозол назначается перорально в дозировке 2,5–5 мг/сут для лечения женщин в состоянии постменопаузы с последней стадией рака молочных желез и практически не дает побочных эффектов. Эффективные понижающие свойства летрозола в отношении эстрогена используются для временного освобождения гипоталамуса от негативного воздействия последствий этого понижения, позволяя тем самым осуществить повышенный выброс ФСГ из гипофиза.

И хотя конечный эффект характерен как для летрозола, так и для КЦ, механизм их действия очень различается и, вероятно, дает летрозолу ряд преимуществ в отношении индукции овуляции (Mitwally, Casper, 2003). В отличие

от КЦ, летрозол не оказывает прямого воздействия на рецепторы эстрогена, и поэтому вредное влияние на эндометрий отсутствует. Основную причину появления разрыва между показателями овуляции и беременности с использованием КЦ теоретически при использовании летрозола можно избежать. Еще одним гипотетическим преимуществом ингибиторов ароматазы является то, что выработка эстрогена усиливается при выбросе ФСГ, в отличие от использования КЦ, при котором гипоталамус способен отвечать на выработку эстрогена, запуская механизм отрицательной обратной связи. Это позволяет корректировать чрезмерную секрецию ФСГ, в результате чего, вероятнее всего, произойдет монофолликулярная овуляция. Наряду с более коротким периодом полужизни (около 2 сут), чем у КЦ, ожидается, что распространенность многоплодных беременностей будет меньше, чем при использовании КЦ для индукции овуляции.

Теоретические преимущества летрозола доказали свою практичность в крупном РКИ, проведенном Legro и соавт. (2014), продемонстрировавшем превосходство летрозола над КЦ. В этом РКИ приняли участие 750 женщин с ановуляторным СПКЯ, которым рандомно назначали либо КЦ, либо летрозол. Именно благодаря летрозолу, в отличие от КЦ, был достигнут прирост числа беременностей на 44% (27,5 и 19,5% соответственно). Показатель беременностей двойнями был незначительно выше у тех женщин, которым назначался КЦ (7,4 и 3,2%) при отсутствии существенной разницы в коэффициенте врожденных пороков развития.

Однако использование летрозола для индукции овуляции все еще остается за рамками показаний в соответствии с инструкцией, так как существует ряд вопросов относительно его возможной тератогенности. Эта озабоченность была выражена в одном неопубликованном докладе, в котором говорилось о возросшем количестве случаев заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы у детей грудного возраста, появившихся в результате беременности, индуцированной летрозолом, в сравнении с контрольной группой, в которой дети родились в результате естественного зачатия и нормально протекавшей беременности. Несмотря на научную ошибку при отборе компараторов, частота всех пороков развития между двумя группами не отличалась (Biljan et al., 2005).

Последующие исследования позволили устранить эти необоснованные сомнения, подтвердив меньшую распространенность как незначительных, так и серьезных врожденных патологий развития (Tulandi et al., 2006; Legro et al., 2014). В первом исследовании сравнивалась большая группа женщин ( $n=911$ ), которые зачали при помощи летрозола, с женщинами, зачавшими после использования КЦ (Tulandi et al., 2006). Дополнительная обнадеживающая информация была получена после серии исследований с участием пациенток, которые принимали летрозол для стимуляции овуляции и у которых не было предрасположенности к вынашиванию детей с врожденными пороками развития (Legro et al., 2014). В свете представленных данных остается загадкой, почему летрозол до сих пор противопоказан для стимуляции овуляции почти во всех странах мира.