

Новое в лечении бесплодия

IX конференция Ferring Pharmaceuticals, посвященная репродуктивной медицине, 27-29 января, г. Севилья, Испания

О влиянии образа жизни на природную беременность и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) рассказал профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинского университета Пенсильвании (г. Херши, США) Ричард С. Легро.

— Ожирение ассоциируется с различными нарушениями репродуктивной функции, такими как бесплодие, повышенный риск аборта и осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам.

Наиболее частым овуляторным расстройством и одновременно ведущей причиной женского бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПЯ). Ожирение часто сопутствует СПЯ и усугубляет метаболические и репродуктивные нарушения, характерные для этого состояния. Повышенная масса тела может обуславливать неэффективность ряда препаратов, применяющихся для лечения бесплодия, включая кломифен и гонадотропины.

У женщин с СПЯ в качестве первого шага в терапии бесплодия рекомендуется снижение массы тела. Многие национальные руководства рекомендуют начинать лечение бесплодия у пациенток с СПЯ и ожирением только после того, как будет достигнуто значительное уменьшение массы тела путем изменения образа жизни, назначения консервативной терапии или проведения хирургического лечения.

Тем не менее следует отметить, что эффективность снижения веса массы тела в улучшении фертильности и уменьшении осложнений беременности не была доказана в проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, у многих женщин с помощью одного лишь изменения образа жизни невозможно достичь уменьшения массы тела, необходимого для значительного улучшения исходов. На сегодня единственным реальным методом восстановления нормальной массы тела у лиц с морбидным ожирением остается бариатрическая хирургия. Однако эти вмешательства ассоциируются с высокой частотой периоперационных осложнений и очень быстрым уменьшением массы тела в первые 6-12 мес вследствие хирургически индуцированного голодания. У всех женщин, в том числе при использовании ВРТ, резкое и значительное снижение энергетической ценности пищи и увеличение физической активности в период времени, близкий к зачатию, могут иметь различные неблагоприятные последствия. Эти факторы оказывают мощное стрессовое воздействие на репродуктивную систему и с большой вероятностью могут быть причиной неэффективности лечения бесплодия.

Таким образом, соотношение «польза/риск» от снижения массы тела в плане влияния на репродуктивную функцию должно быть изучено в тщательно спланированных клинических исследованиях, так как имеющиеся сегодня данные эпидемиологических исследований не позволяют сделать однозначное заключение. Актуальным остается также поиск наиболее эффективного метода лечения пациенток с бесплодием, страдающих от ожирения.

Доклад «Эндометриоз и бесплодие — причина или следствие?» представил заведующий кафедрой гинекологии Левенского католического университета (г. Брюссель, Бельгия), профессор Жак Донне.

— В отношении эндометриоза и бесплодия следует рассмотреть четыре ключевых вопроса.

1. Является ли эндометриоз причиной бесплодия? На сегодня доказано, что обширный эндометриоз, сопровождающийся значительными спайками и гидросальпинксом, вызывает бесплодие; в то же время связь между эндометриозом без гидросальпинкса и бесплодием остается неоднозначной. В двух исследованиях с участием женщин с бесплодием и минимальным или легким эндометриозом, в которых в качестве первой линии терапии применялась лапароскопическая деструкция, были получены противоречивые результаты. В исследовании Magsox и соавт. (1997) лапароскопическая резекция или абляция улучшала фертильность, в то время как в наблюдении Gturro и соавт. (1999) абляция эндометриоидных очагов не сопровождалась достоверным увеличением коэффициента фертильности. Оба исследования имели ряд недостатков, не позволяющих сделать окончательный вывод относительно связи между эндометриозом и бесплодием. Несмотря на это, в настоящее время существует больше аргументов в пользу лечения минимального и легкого эндометриоза с помощью лапароскопии.

2. Способно ли лечение эндометриоза улучшить фертильность? В конце 1980-х гг. мы начали применять комбинированный подход, в котором после гормональной терапии

следовало хирургическое лечение; при этом частота наступления беременности составила >52% у женщин с эндометриозом средней тяжести и >45% у пациенток с тяжелым эндометриозом (Donnez et al., 1987). В более позднем исследовании с участием 814 пациенток с эндометриозом яичников кумулятивная частота наступления беременности после комбинированного лечения (агонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) + лапароскопическая операция) составила 51% (Donnez et al., 1996). В дальнейшем частота наступления беременности ~50% была подтверждена в работах других авторов.

3. Влияет ли эндометриоз на эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)? На сегодня не ясно, оказывает ли эндометриоз влияние на результаты ЭКО. Многие авторы считают, что наличие эндометриоза не влияет на частоту беременности в циклах ЭКО. Однако в одном исследовании наблюдалась значительно более низкая частота наступления беременности при 1 переносе свежего эмбриона у женщин с эндометриозом III-IV ст. (Kuivasaari et al., 2005). В руководстве по лечению эндометриоза Европейского общества репродуктивной медицины и эмбриологии (ESHRE, 2005) указывается, что частота беременности в циклах ЭКО у женщин с эндометриозом ниже, чем у пациенток с трубным бесплодием (Kennedy et al., 2005). В целом имеющиеся данные свидетельствуют в пользу хирургического лечения эндометриоза.



Участники конференции

4. Может ли хирургическое лечение эндометриоза стать причиной бесплодия? В центре продолжающейся сегодня дискуссии относительно наиболее приемлемой техники удаления овариального эндометриоза (цистэктомия vs абляция) стоит влияние оперативного лечения эндометриоза на фертильность. Действительно, обширное хирургическое вмешательство (удаление вместе с капсулой эндометриомы нормальной коры яичника) может снизить фертильность. Данные в отношении функции яичников после операции являются противоречивыми. В одних исследованиях указывается на отсутствие влияния цистэктомии или вапоризации на ответ яичников при ЭКО; в других был установлен риск повреждения яичников вследствие овариальной цистэктомии по поводу эндометриоза, проявляющийся меньшим количеством получаемых ооцитов и уменьшением объема яичника.

С учетом вышеприведенных данных мы считаем, что хирургическая резекция и абляция в руках опытного хирурга являются ценными лечебными техниками. Комбинированный метод, включающий проведение цистэктомии большей части (80%) эндометриомы с последующей абляцией оставшихся 20% (располагающихся возле ворот), вероятно, сочетает преимущества обеих техник и связан с меньшим риском побочных эффектов, однако требует дальнейшего изучения.

С протоколами индукции овуляции участники конгресса ознакомили профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Университета г. Тель-Авива (Израиль), профессор репродуктивной медицины Свободного университета г. Амстердам (Нидерланды), доктор Рой Хомбург.

— В индукции овуляции нуждаются две основные группы женщин с ановуляторным бесплодием: пациентки с гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ, I группа ВОЗ) и пациентки с эуэстрогенной ановуляцией (в подавляющем большинстве случаев — при СПЯ, II группа ВОЗ). При индукции овуляции у женщин с ГГ используемые препараты гонадотропинов должны содержать лютеинизирующий гормон (ЛГ), который способствует росту фолликулов, выработке эстрадиола, овуляции и

наступлению беременности. ЛГ необходим для стимуляции синтеза андрогенов в яичниках, который у таких пациенток нарушен.

Кломифена цитрат (КЦ) — препарат выбора в первой линии терапии ановуляторного СПЯ — индуцирует овуляцию примерно в 75% случаев; при этом частота беременности составляет 35%, прерванной беременности — 20% и множественных беременностей — 10% (Homburg et al., 2005). Таким образом, вероятность рождения одного живого ребенка у женщин, получавших КЦ, составляет 25%. Несоответствие между частотой овуляции и беременностью, как правило, связано с антиэстрогенным влиянием КЦ на эндометрий. Использование ультразвукового мониторинга в КЦ-циклах сопровождается более высокой частотой беременности (Konig et al., 2009).

Серьезным «соперником» КЦ является летрозол — ингибитор ароматазы, вызывающий резкий выброс эндогенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вследствие эффективного подавления продукции эстрогенов. Летрозол не оказывает влияния на рецепторы эстрогенов в эндометрии и гипоталамусе и обладает более коротким периодом полувыведения по сравнению с КЦ. Эти теоретические преимущества перед КЦ клинически реализуются в более высокой частоте беременности, индуцируемой летрозолом (Polyzos et al., 2009). Препараты, улучшающие чувствительность к инсулину, такие как метформин, в первой линии терапии (вместо КЦ) не рекомендуются, однако могут назначаться в дополнение к КЦ при развитии резистентности.

Отсутствие овуляции на фоне приема КЦ или отсутствия беременности после 6 овуляторных циклов обычно являются показанием к прямой стимуляции яичников гонадотропином (длинный протокол с низкими дозами). Этот так называемый low&slow-протокол (начиная с 25-75 МЕ ФСГ или человеческого менопаузального гонадотропина, одна и та же доза в течение 14 дней; возможно лишь небольшое постепенное увеличение дозы при необходимости) практически нивелирует риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и позволяет сократить вероятность множественной беременности до <6% с сохранением приемлемой частоты успешных беременностей. В исследовании Homburg и соавт. сравнивали КЦ с низкими дозами ФСГ в первой линии терапии, было показано убедительное преимущество последнего, что позволяет рассматривать ФСГ в качестве приемлемой альтернативы КЦ.

Факторам, влияющим на эффективность ВРТ, был посвящен доклад заведующего отделением репродуктивной медицины Университетского медицинского центра (г. Утрехт, Нидерланды), профессора Франка Дж. Бройкманса.

— Лечение с помощью ВРТ является важнейшим шагом в ведении бесплодной пары. Несмотря на значительные достижения в области ВРТ, правильный по времени перенос морфологически нормальных эмбрионов в матку обеспечивает имплантацию с последующими родами только 1 эмбриона из 3. На успех оказывает влияние множество факторов со стороны пациентки, среди которых наиболее важные — возраст, овариальный резерв (ОР), анатомия таза и факторы, связанные с образом жизни.

Наиболее достоверным фактором успеха является возраст женщины. В многочисленных наблюдениях показано, что после достижения 32-летнего возраста отмечается снижение частоты живорождений. Причиной этого является прежде всего снижение ОР, а именно числа и, что важнее всего, качества ооцитов. Однако пациентки одного возраста могут иметь разный ОР.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется неблагоприятным факторам, связанным с образом жизни, таким как ожирение, курение и употребление алкоголя. У курящих женщин и пациенток с выраженным ожирением вероятность успеха ВРТ снижается на 30%. В настоящее время при ведении пациенток с бесплодием и данными аддитивными расстройствами рекомендуется проводить соответствующее консультирование.

Оценка трубно-маточных факторов является еще одним краеугольным камнем в подготовке женщин к ВРТ. Подслизистые миомы достоверно ассоциируются со сниженными шансами забеременеть после ЭКО (Pritts et al., 2009). Положительный эффект эндоскопической резекции не доказан, однако наличие гиперменореи в большинстве случаев требует проведения этого вмешательства до начала лечения. Рутинный скрининг полости матки в бессимптомных случаях с нормальной трансвагинальной сонографической картиной с целью

поиска и устранения небольших отклонений не рекомендуется. Терминальная окклюзия маточной трубы как следствие воспалительных заболеваний органов малого таза может сопровождаться накоплением жидкости. При гидросальпинксе успешность реконструктивной операции на маточной трубе является сомнительной, так же как и эффективность ВРТ. В таких случаях показана эндоскопическая сальпингэктомия с окклюзией маточной трубы в области перешейка, которая значительно улучшает шансы на успех последующего лечения с помощью ВРТ. Перспективными являются также техники гистероскопической интратубальной окклюзии, однако их эффективность требует дальнейшего изучения.

О подходах к минимизации риска синдрома гиперстимуляции яичников рассказал профессор кафедры акушерства и гинекологии Университета короля Хуана Карлоса (г. Мадрид, Испания), директор клиники IVF г. Мадрида, доктор Хуан Антонио Гарсия-Веласко.

— В XXI веке СГЯ остается хоть и редким, но значимым осложнением контролируемой стимуляции яичников. Первые стратегии профилактики и лечения СГЯ развивались на эмпирической основе из-за недостаточного понимания патофизиологии этого состояния. Профилактика базировалась на клинических параметрах, таких как возраст, индекс массы тела, уровни эстрадиола сыворотки и количество развивающихся фолликулов.

В качестве лечения оценивались различные стратегии, в частности отмена хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), назначение агониста ГнРГ с целью инициации окончательного созревания фолликула, витрификация ооцита/эмбриона и, позднее, назначение агонистов дофамина.

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании было доказано, что у доноров ооцитов, имеющих высокий риск развития СГЯ (>20 фолликулов с диаметром >12 мм), назначение агониста дофамина каберголина в дозе 0,5 мг/сут позволяет значительно снизить частоту СГЯ средней тяжести по сравнению с плацебо. В более раннем исследовании нами было показано, что применение каберголина внутрь у пациенток с риском развития СГЯ не оказывает неблагоприятного влияния на оплодотворение, имплантацию и наступление беременности. Наконец, в еще одном нашем исследовании, которое в настоящее время готовится к публикации, было установлено, что неэрголиновый агонист дофамина хинаголид также оказался эффективным в профилактике СГЯ. Принимая во внимание результаты этих исследований и учитывая то, что каберголин и хинаголид являются хорошо изученными и безопасными препаратами, их можно рекомендовать для профилактики СГЯ у женщин, получающих лечение с помощью ВРТ.

О значении концентрации прогестерона в поздней фолликулярной фазе напомнил директор репродуктивной медицины Центра репродуктивной медицины г. Глазго, профессор Ричард Флеминг (Великобритания).

— Согласно результатам метаанализа, проведенного Venetis и соавт. (2007), повышение концентрации прогестерона в фолликулярной фазе не является клинически значимым. В то же время сегодня имеются новые данные, указывающие на противоположное.

Еще в прошлом столетии было доказано, что ФСГ действует на зернистые клетки яичника, способствуя делению клеток и биосинтезу стероидов путем превращения холестерина в прогестерон. Последующий метаболизм в андрогены требует вмешательства тека-клеток под действием ЛГ. Гипотеза, объясняющая этот процесс, получила название «две клетки — два гонадотропина» (Armstrong et al., 1978).

Помимо андрогенов, тека-клетки также продуцируют значительные количества прегненолона и прогестерона.

С помощью определения концентрации гормонов в яичниковой вене было показано, что секреция прогестерона увеличивается в ранней и промежуточной фолликулярной фазе, что, однако, отражается на циркуляции периферического прогестерона только в поздней фолликулярной фазе. Существует предсказуемый физиологический феномен, при котором яичник, имеющий большое число растущих фолликулов и стимулированный высокими концентрациями ФСГ, будет продуцировать и секретировать больше прогестерона, чем один фолликул в середине нормальной фолликулярной фазы, когда концентрация ФСГ снижается.

После введения аналога ГнРГ, подавляющего секрецию гонадотропина, действие ЛГ заключается в снижении уровня циркулирующего прогестерона путем его конверсии в андрогены, которые затем метаболизируются зернистыми клетками в эстрогены.

Исследование образцов крови, забор которых проводился ежедневно в поздней фолликулярной фазе при контролируемой стимуляции яичников, показало, что уровень циркулирующего прогестерона зависит от числа растущих фолликулов и концентраций ФСГ и ЛГ в периферической крови.

Высокие концентрации прогестерона в фолликулярной фазе могут вызывать патологические изменения в эндометрии, что в итоге приводит к асинхронии между эмбрионом и эндометрием и снижает вероятность имплантации. Весомые доказательства справедливости этой концепции были получены в масштабном проспективном рандомизированном исследовании MERiT (Menotropin versus Recombinant FSH in vitro fertilization Trial), в котором сравнивали рекомбинантный ФСГ (рФСГ) и менотропин, обладающий лютеинизирующей активностью (Andersen et al., 2006). У пациенток, получавших рФСГ, повышенные уровни циркулирующего прогестерона в конце фолликулярной фазы наблюдались в 2 раза чаще, чем в группе менотропина (23 vs 11% соответственно). Этот эффект является прогнозируемым, так как в отсутствие ЛГ не задействуются тека-клетки и, как следствие, снижается метаболизм прогестерона в андрогены. В группе рФСГ у пациенток с повышенным уровнем прогестерона частота имплантации была значительно ниже по сравнению с женщинами этой же группы, у которых повышения уровня прогестерона не наблюдалось (11 vs 23% соответственно). Последнее свидетельствует о том, что повышение уровня прогестерона перед введением ХГЧ может иметь клинические последствия.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии Университета г. Саутгемптона (Великобритания), доктор Ник Маклон представил последние данные о том, как с помощью ХГЧ можно улучшить качество эмбрионов.

— В предыдущих исследованиях с участием здоровых женщин было показано, что для созревания фолликулов необходим прежде всего ФСГ, и развития нескольких фолликулов можно достичь и без воздействия ЛГ в фолликулярной фазе. Однако была высказана гипотеза, согласно которой введение экзогенного ЛГ может оказывать положительные эффекты у женщин с недостаточным ответом на схемы с использованием только ФСГ.



Кроме того, у некоторых пациенток дополнительная лютеинизирующая активность позволяет ускорить развитие больших фолликулов и благодаря этому сократить длительность лечения. Нами было убедительно продемонстрировано, что рост доминантных фолликулов можно эффективно поддерживать с помощью назначения экзогенных ЛГ или ХГЧ. По данным других авторов, дополнительное назначение ХГЧ 100-200 МЕ/сут во время лечения агонистом ГнРГ позволяет уменьшить дозу экзогенного ФСГ с 200 до 50 МЕ/сут без уменьшения эффективности терапии. Этот подход обеспечивает снижение количества промежуточных фолликулов и уровня эстрадиола в поздней фолликулярной фазе. В недавних исследованиях было также установлено, что протоколы стимуляции, включающие ЛГ, могут ассоциироваться с увеличением количества диплоидных и высококачественных эмбрионов.

В различных наблюдениях было показано, что анеуплоидия является чувствительным маркером качества эмбрионов. Таким образом, рационально предположить, что меньшие по размеру и более однородные фолликулы, полученные в протоколах стимуляции с доминированием ФСГ в ранней фолликулярной фазе и ЛГ в поздней фолликулярной фазе, будут обеспечивать получение меньшего количества, но более компетентных ооцитов и, следовательно, более низкий показатель анеуплоидии эмбриона. Более того, если в поздней фолликулярной фазе для замещения ФСГ используется лютеинизирующая активность в виде ХГЧ, такие протоколы стимуляции позволяют изменять экспрессию генов зернистых клеток. Последняя коррелирует с качеством ооцитов и эмбрионов и эффективностью ЭКО.

В настоящее время нами при поддержке гранта FRIGA (Ferring Research Infertility and Gynaecology Grant) проводится исследование с целью оценки влияния «мягких»

протоколов стимуляции (в позднюю фолликулярную фазу доза ФСГ снижается и дополнительно назначается ХГЧ) на показатель анеуплоидии и экспрессию генов зернистых клеток отдельных ооцитов. Полученные результаты позволяют раскрыть молекулярные механизмы, влияющие на качество ооцитов, а также оценить возможности воздействия на эти механизмы с помощью различных комбинаций гонадотропинов (в частности ХГЧ), используемых для стимуляции яичников.

Профессор кафедры эндокринной и репродуктивной физиологии университетской клиники Vrije Universiteit (г. Брюссель, Бельгия), доктор Йохан Смитц представил преимущества ХГЧ для эмбриона и эндометрия.

— В трех масштабных клинических исследованиях было показано, что использование ХГЧ в дополнение к ФСГ значительно влияет на исход лечения (Andersen et al., 2006; The European and Israeli Study Group on Highly Purified HMG vs recombinant FSH, 2002; Platteau et al., 2006). Концентрация ХГЧ в сыворотке на 6-й день стимуляции и в день введения ХГЧ (для индукции овуляции) с высокой степенью достоверности положительно коррелировала с частотой живорождений. Концентрация ФСГ в указанные периоды, напротив, ассоциировалась только с количеством извлеченных ооцитов.

Благодаря длительному времени полужизни в плазме ХГЧ является более стабильным стимулятором ЛГ-рецепторов, чем их природный лиганд ЛГ. Мутация экзона 10 гена ЛГ-рецепторов полностью нивелирует эффекты ЛГ, однако при этом сохраняется действие ХГЧ. В исследовании MERiT частота живорождения была выше у пациенток, получавших высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин по сравнению с рФСГ, и это преимущество не зависело от эндогенной концентрации ЛГ.

Заведующий отделением репродуктивной эндокринологии и бесплодия кафедры акушерства и гинекологии № 2 Университета им. Декарта (г. Париж, Франция), профессор Доминик де Зигле поделился собственным опытом поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ.

— Поддержка лютеиновой фазы с помощью экзогенных ХГЧ или прогестерона уже давно используется в протоколах контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ). Однако физиологический стимул, который в норме оказывает гипофиз на желтое тело, при КГЯ прерывается. Это происходит в результате сочетания двух факторов: применения агонистов или антагонистов ГнРГ, подавляющих секрецию гонадотропина, и индукции овуляции под действием супрафизиологического стимула — ХГЧ, обладающего более длительным временем полужизни в плазме по сравнению с ЛГ. Таким образом, поддержка лютеиновой фазы необходима во всех циклах стимуляции, когда овуляция индуцируется ХГЧ, как с экстракорпоральным, так и с внутриматочным оплодотворением независимо от использования агониста или антагониста ГнРГ.

В настоящее время продолжаются дискуссии относительно пути введения прогестерона. Уровни циркулирующего прогестерона выше при внутримышечном назначении, однако концентрации в ткани эндометрия, достигаемые при интравагинальном применении прогестерона, значительно превосходят таковые после внутримышечного введения (Cicinelli et al., 1999, 2000). На сегодня накоплено достаточно доказательств того, что интравагинальное применение прогестерона столь же эффективно, как и внутримышечное (Zarutskie, Phillips, 2009; Mitwally et al., 2009).

На сегодняшний день нерешенным остается вопрос необходимости дополнительной поддержки эстрадиолом. В нескольких проспективных наблюдениях были получены доказательства в пользу такого подхода, но в значительно большем количестве исследований эти результаты не подтвердились. В нашей клинике мы назначаем эстрадиол трансдермально начиная с 3-го дня после переноса эмбриона.

Необходимая длительность поддержки лютеиновой фазы также остается неясной. После установления беременности выработку прогестерона желтым телом контролирует ХГЧ, продуцируемый оплодотворенной яйцеклеткой. Соответственно, как только будут получены положительные результаты теста на беременность, введение экзогенного прогестерона можно прекратить (Schmidt et al., 2001). Однако мы, как и многие другие клиники, продолжаем назначать прогестерон на протяжении первых 8 недель беременности.

Некоторые нарушения эндометрия невозможно скорригировать с помощью одной лишь лютеиновой поддержки. В случае эндометриоза положительный эффект оказывает временная супрессия яичников путем назначения пероральных контрацептивов или агониста ГнРГ. Лечение этими препаратами следует проводить в течение 3 месяцев перед ЭКО.

Подготовил Алексей Терещенко

