

ОБСУЖДЕНИЕ КОНSENSУСА ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Чеботникова

ФГУ Эндокринологический Научный Центр
(дир. – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Консенсус по восстановлению фертильности, принятый в Салониках, – одно из наиболее значимых событий за историю синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Принятие консенсуса в марте 2007 года стало решительным шагом от эмпирических попыток восстановления фертильности к четкому последовательному применению методов лечения бесплодия с прогнозируемым результатом. Обсуждение консенсуса проходило при поддержке международных организаций – Европейского общества по Репродукции и Эмбриологии Человека (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) и Американского общества Репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) [1].

Достижение согласия относительно принципов диагностики СПКЯ и принятие Роттердамского диагностического консенсуса (2003 г) позволило систематизировать проведенные исследования и создать прочную базу оценки эффективности различных методов лечения [2]. Подавляющее большинство рассматриваемых исследований были проведены до принятия Роттердамского диагностического консенсуса, исследователями были использованы иные диагностические критерии, поэтому некоторые вопросы остались открытыми, их решение предстоит найти в ближайшем будущем – еще предстоит найти место целому классу препаратов сенситайзеров к инсулину, определить оптимальную скорость и методы снижения массы тела у больных СПКЯ с ожирением при лечении бесплодия [3].

Основные обсуждаемые позиции консенсуса:

- необходимость планирования беременности у больных СПКЯ, которое должно включать нормализацию массы тела
- стимуляция овуляции при ановуляторном бесплодии, типичном при СПКЯ, при помощи кломифена цитрата
- при неэффективности препарата первого выбора оптимальна стимуляция при помощи низких доз гонадотропинов
- оперативное вмешательство не может рассматриваться вне планов по лечению бесплодия при СПКЯ, и может служить альтернативой гонадотропинам

при отсутствии возможности контроля у женщин с доказанной неэффективностью кломифена цитрата

- ановуляция не является показанием для использования метода экстракорпорального оплодотворения. Показаниями к использованию вспомогательных репродуктивных технологий при СПКЯ является необходимость генетической предимплантационной диагностики или непроходимость маточных труб.

Подготовка к беременности

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. Ожирение оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию. Наличие ожирения ассоциировано с прекращением овуляции, самопроизвольным прерыванием беременности, гестационным СД и поздними гестозами беременности.
2. Ожирение может быть причиной неэффективности лечения бесплодия при СПКЯ.
3. Снижение массы тела до начала лечения бесплодия увеличивает частоту овуляторных циклов у пациенток с СПКЯ, увеличивает способность к зачатию и вероятность успешного восстановления фертильности, а также снижает частоту осложнений беременности.
4. Алгоритмы снижения массы тела при СПКЯ и ожирении еще не разработаны.
5. Вмешательство первого выбора для лечения ожирения при СПКЯ – модификация образа жизни.
6. Оптимальная диета или физическая нагрузка неизвестны, для снижения массы тела должны быть рекомендованы ограничение калорийности питания и увеличение физической активности.
7. Планирование беременности в период быстрого снижения массы тела вне зависимости от метода снижения веса не рекомендовано, так как влияние гипокалорийной диеты, интенсивных физических нагрузок, фармакологического или бариатрического вмешательств на ранние стадии беременности еще не изучено.
8. Модификация образа жизни, снижение веса и увеличение физической активности должны проводиться перед индукцией овуляции.
9. Идеальное снижение веса остается неизвестным, однако уже снижение массы тела на 5% клинически значимо.



Модификация образа жизни

Прегавидарная подготовка должна выявить факторы риска репродуктивных потерь и обеспечить их устранение до начала лечения бесплодия. В период планирования беременности необходимо назначение фолиевой кислоты. Ожирение и курение – признанные факторы риска развития бесплодия. Ожирение ассоциировано с ановуляцией, самопроизвольным прерыванием и поздними осложнениями беременности (преэклампсия, гестационный диабет – ГД) [4].

По мнению экспертов, снижение массы тела рекомендуется как терапия первой линии у женщин с СПКЯ и ожирением при планировании беременности. Рекомендация основана на понимании связи ожирения с неудовлетворительными репродуктивными показателями (ожирение ассоциировано с увеличением частоты бесплодия и ухудшением результатов его лечения рис.1) и позитивного влияния снижения массы тела для предупреждения развития СД 2 типа и ССЗ.

При СПКЯ снижение массы тела приводит к увеличению количества овуляторных менструальных циклов и улучшению фертильности [3-4]. Достижение беременности возможно после потери всего лишь 5% от исходной массы тела [6]. Лечение ожирения включает изменение образа жизни (диета и физическая нагрузка), фармакологическое лечение и хирургические вмешательства (бариатрические вмешательства – оперативное лечение ожирения путем уменьшения объема желудка). Алгоритм действий, позволяющий сделать оптимальный выбор и добиться снижения веса при лечении бесплодия у женщин с СПКЯ, до настоящего времени отсутствует. Наиболее перспективна и позволяет достигнуть наибольших результатов комбинация медицинских и поведенческих методов лечения [7], хотя в долгосрочной перспективе удержание веса может быть более успешным после оперативного вмешательства [8].

Не исключено, что ограничение калорийности питания, увеличение физической нагрузки и использование препаратов для снижения веса на ранних сроках беременности потенциально способно повредить развитию плода. Снижать массу тела и менять образ жизни следует до наступления беремен-

ности, возможно, и до начала лечения бесплодия, так как соотношение выгоды и риска подобных вмешательств на ранних сроках беременности не изучено.

Изменение стиля жизни и привычек питания

В популяционных исследованиях (Исследования Здоровья Медсестер) убедительно показано, что физическая занятость и высокая физическая активность ассоциированы со снижением относительного риска ановуляторного бесплодия [9]. Вместе с тем в настоящее время явно недостаточно данных для принятия четких клинических рекомендаций по модификации физической активности при лечении ожирения и бесплодия: сравнение пищевых ограничений с физической нагрузкой или без таковой, не показало принципиальных отличий между группами (снижение веса или восстановления овуляторного менструального цикла) [10]. В нескольких исследованиях проведен анализ снижения массы тела при комбинации пищевых ограничений и физических нагрузок – однако не был обеспечен контроль соблюдения физической активности [11-12].

Первые позитивные результаты восстановления овуляции могут наблюдаться даже при отсутствии заметного уменьшения веса, достаточным является снижения поступления энергии. Эксперты пришли к общему мнению по отношению к вопросу оптимальной диеты для женщин с СПКЯ. При отсутствии доказательств I уровня (рандомизированные плацебоконтролируемые исследования – РПКИ и рандомизированные контролируемые исследования – РКИ) наличие ожирения у пациенток с СПКЯ позволяет рекомендовать любую гипокалорийную диету (дефицит 500 ккал/сут) с низким содержанием углеводов, или любое иное ограничение калорийности питания, которого сможет придерживаться пациентка, позволяющее достигнуть снижения веса на 5% от исходной массы [13]. В настоящее время проведено только два РКИ по сравнению различных видов диет и пищевых ограничений при СПКЯ с ожирением [14-15], и убедительных преимуществ какого-либо определенного типа диеты не получено. Поэтому рекомендации консенсуса о предпочтении низкоуглеводной диеты остаются на уровне доказательности IV, основанном на мнении экспер-

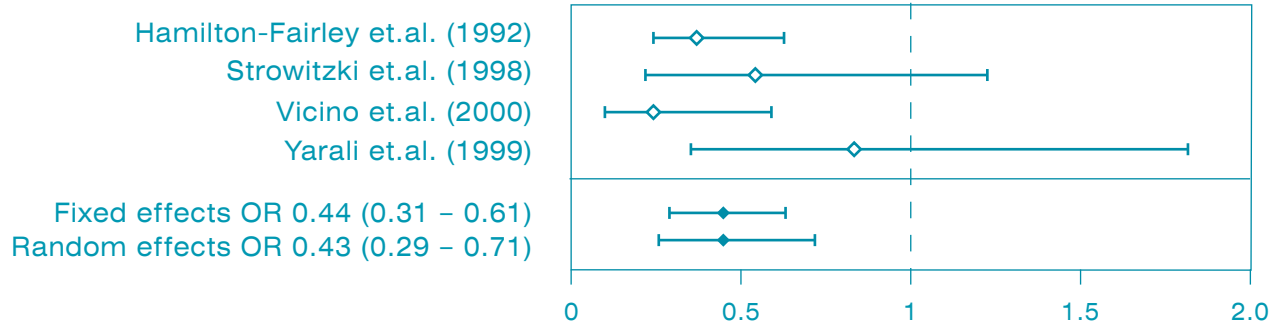


Рис 1. Влияние ожирения на эффективность стимуляции овуляции гонадотропинами (отношение шансов OR и 95% доверительный интервал - ДИ) (7). (различия считаются статистически значимыми, если ДИ не включает 1) [5].

тов. Несомненно, регулярная физическая деятельность – важный компонент программ снижения веса, поскольку позволяет добиться хороших результатов удержания достигнутой массы тела. Рекомендация увеличения физической активности для женщин с СПКЯ и ожирением основана на мнении экспертов. При планировании мероприятий по снижению веса должна быть учтена потенциальное наличие депрессии, сердечно-сосудистой и ортопедической патологии.

Препараты для лечения ожирения и бариатрические вмешательства

Бариатрические вмешательства и фармакологические препараты имеют вспомогательное значение для лечения ожирения при СПКЯ. Эффективность препаратов для снижения массы тела при СПКЯ и ожирении оценивалась в довольно небольшом количестве исследований. Оба препарата: орлистат, блокирующий поглощение жиров в просвете кишечника [16], и сибутрамин, снижающий аппетит [17], продемонстрировали убедительный позитивный эффект на уровень ИРМ и содержание андрогенов, независимый от потери веса.

Стимуляция овуляции

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. КЦ остается терапией первого выбора для индукции овуляции при лечении ановуляторного бесплодия при СПКЯ.
2. При планировании индукции овуляции КЦ необходимо принять во внимание ИМТ, возраст и потенциальное наличие других факторов бесплодия.
3. Стартовая доза КЦ составляет 50 мг/сут (препарат назначается в течение 5 дней), максимальная доза не должна превышать 150 мг/сут.
4. УЗИ-контроль или определение содержания прогестерона не обязательны для получения хорошего результата стимуляции.
5. Вероятность достижения беременности составляет до 22% в течение одного овуляторного цикла, индуцированного КЦ (что аналогично результатам достижения беременности у практически здоровых пар, планирующих беременность естественным путем).
6. Дальнейшие исследования должны подтвердить эффективность и безопасность ингибиторов ароматазы.

Кломифена цитрат

Подчеркнуто, что КЦ остается терапией первого выбора для индукции овуляции при ановуляторном бесплодии при СПКЯ. Низкая стоимость лечения, привычная и комфортная для пациентки форма, незначительная частота побочных эффектов и минимально необходимый мониторинг эффективности стимуляции в сочетании с обширными клиническими данными по безопасности препарата оставляют его препаратом первого выбора при лечении ановуляторного бесплодия. Механизм действия КЦ известен частично, и заключается в блокаде механизма отрицательной обратной связи, что способствует увеличению синтеза ФСГ. Основные предикторы неэффективности стимуляции овуляции КЦ – наличие ожирения, гиперандрогении и возраст паци-

ентки. Объем яичников и выраженность нарушений менструального цикла относятся к вспомогательным предикторам неэффективности препарата [18].

Критерии отбора

Специфические критерии исключения для индукции овуляции КЦ у пациенток с СПКЯ и ановуляторным бесплодием, имеющих содержание ФСГ и Е2, соответствующее репродуктивному возрасту, отсутствуют. ИМТ, возраст и потенциальное наличие других факторов бесплодия способны повлиять на эффективность стимуляции овуляции КЦ. Сочетание нескольких причин бесплодия позволяет сделать выбор в пользу применения гонадотропинов или ВРТ.

Доза. Стартовая доза КЦ составляет 50 мг/сут (в течение пяти дней, начиная со 2-5 дня после самостоятельной менструации или индуцированной прогестинами менструально-подобной реакции). Рекомендуемая максимальная доза составляет 150 мг/сут (или 750 мг в каждый цикл лечения в соответствии с рекомендациями FDA), при дальнейшем повышении дозы эффективность не увеличивается [19].

Контроль терапии. Безопасность КЦ настолько велика, что теоретически врач может отказаться от обязательного УЗИ мониторинга при использовании КЦ, однако эффективность назначенной дозировки препарата и успешность индукции овуляции наиболее адекватно позволяет контролировать именно метод УЗИ. При абсолютной невозможности проведения УЗИ в период стимуляции перед назначением КЦ проводится УЗИ для оценки функции яичников и состояния эндометрия. В процессе стимуляции овуляции КЦ УЗИ-мониторинг может быть заменен на одно- или двухкратное измерение содержания прогестерона в предполагаемую лютеиновую фазу. Нет никаких данных, что назначение хорионического гонадотропина (ХГЧ) в середине цикла позволяет улучшить результаты стимуляции овуляции и увеличить вероятность достижения беременности [20].

Эффективность. При СПКЯ эффективность КЦ довольно высока: овуляция достигается у 75-80% пациенток [21-22]. При индукции овуляции КЦ наблюдается закономерное несоответствие между частотой овуляции и наступлением беременности 22% беременностей в течение каждого овуляторного цикла при применении КЦ [23-24]. Аналогичная ситуация при планировании беременности в естественном цикле – около 25% наступления беременности в каждом цикле. Шесть циклов применения КЦ позволяют добиться наступления беременности и рождения ребенка у 50-60% больных СПКЯ и бесплодием [24].

Продолжительность стимуляции. Продолжительность лечения должна быть ограничена 6 циклами [21,23]. Дальнейшая стимуляция КЦ возможна после обсуждения с пациенткой, но суммарно не должна превышать 12 циклов. При отсутствии беременности после 6 циклов стимуляции овуляции КЦ предпочтительно сделать выбор в пользу терапии второй линии (гонадотропины или лапароскопия с



ЭКОЯ) [23].

Побочные эффекты. КЦ, как правило, хорошо переносится. Приливы, головная боль и нарушение зрения – редкие типичные побочные эффекты. Многоплодная беременность наблюдается не более чем у 10% пациенток, синдром гиперстимуляции исключительно редок [23]. Антиэстрогенное влияние КЦ на слизистую оболочку матки и цервикальную слизь не способно снизить вероятность наступления беременности при наличии овуляции [25].

Комбинированная терапия

При первичной стимуляции КЦ добавление метформина [26] или дексаметазона [27] не позволяет добиться увеличения эффективности индукции овуляции.

Альтернатива КЦ

Антиэстрогены (тамоксифен), имеют механизм действия, аналогичный КЦ, что позволяет проводить стимуляцию овуляции, однако тамоксифен не сертифицирован для лечения ановуляторного бесплодия [28]. Использование тамоксифена в качестве альтернативы КЦ оправдано в редких случаях непереносимости КЦ.

Ингибитор ароматазы летрозол в предварительных исследованиях показал эффективность, аналогичную КЦ, однако препарат не зарегистрирован для лечения бесплодия. По мнению составителей консенсуса, в исключительных случаях после обсуждения преимуществ и рисков препарат может быть использован для индукции овуляции, несмотря на отсутствие официального разрешения к его применению.

Сенситайзеры к инсулину

Препараты, улучшающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры к инсулину) используются при лечении СД 2 типа. Сенситайзеры к инсулину включают бигуаниды, метформин и глитазоны (пиоглитазон и розиглитазон). Осложнения при назначении метформина (лактатацидоз) наблюдается только при наличии тяжелой соматической патологии – печеночной, почечной и сердечной недостаточности. Основная проблема глитазонов – возможный гепатотоксический эффект. FDA относит метформин к категории препаратов В: отсутствие тератогенного эффекта в исследованиях на животных, при отсутствии аналогичных ис-

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. В настоящее время использование метформина при СПКЯ ограничено пациентками с нарушениями углеводного обмена.
2. Решения о продолжении приема метформина во время беременности должно быть принято после оценки возможных рисков и преимуществ.
3. При индукции овуляции монотерапия метформином менее эффективна, чем КЦ.
4. Преимущества добавления метформина при первичной стимуляции овуляции КЦ неочевидны

следований на беременных женщинах. Пиоглитазон и розиглитазон отнесены к препаратам категории С (наличие тератогенного эффекта у животных и отсутствие у женщин).

При СПКЯ метформин способен снизить базальный уровень ИРИ, но не позволяет снизить ИМТ и уменьшить окружность талии. Частота овуляторных циклов при монотерапии метформином увеличивается, но большинство остаются ановуляторными. По предварительным оценкам, метформин позволяет получить одну дополнительную овуляцию каждые 5 менструальных циклов [29]. Добавление метформина к стандартным мероприятиям по снижению массы тела не дает дополнительных преимуществ в достижении результатов.

Первые результаты применения метформина были весьма многообещающими, что позволяло рассчитывать, что препарат может стать оптимальным для лечения СПКЯ – препаратом первого выбора, в частности, при лечении бесплодия. Однако дальнейшая работа с метформином не позволила убедиться в его преимуществах: не получено улучшения результативности индукции овуляции: эффективность КЦ выше вне зависимости от массы тела [26]. Комбинация метформина и КЦ при первичной стимуляции овуляции также не позволяет получить дополнительных преимуществ (в том числе ожидаемого снижения частоты прерывания беременности), однако добавление метформина к КЦ при ранее неэффективной монотерапии КЦ потенцирует эффект КЦ (табл. 2). Вопрос о роли и месте метформина еще предстоит решить – в проведенных исследованиях, на основании которых оценивалась эффективность метформина, доза препарата бы-

Таблица 2. Рандомизированные исследования Национального института здоровья США [31].

	Кломифена цитрат	Метформин	Комбинация КЦ+метформин
n	209	208	209
Овуляция	49 ¹	29	60 ²
Зачатие	20 ¹	12	38 ¹
Беременность	24 ¹	9	31 ¹
Живые новорожденные	23 ¹	7	27 ¹
Многоплодие	6	0	3

¹P < 0.001, ²P < 0.001 (комбинация vs КЦ).

ла существенно ниже терапевтической, и терапия была краткосрочной (3–6 мес), что является ключевым фактором для понимания сложившейся ситуации – пик эффективности достигается через 3–6 мес от начала его применения [30]. Мнение экспертов – сегодня монотерапия сенситайзерами к инсулину не должна быть первым шагом индукции овуляции при СПКЯ.

При наступлении беременности прием метформина следует прекратить, несмотря на отсутствие данных о его негативном влиянии на состояние матери и плода. Предположение, что метформин способен снизить развитие осложнений беременности, и обоснование продолжения приема препарата во время беременности, должно получить подтверждение в рамках клинических исследований [30].

Гонадотропины и их аналоги

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. Рекомендуемая стартовая доза гонадотропинов – 37,5–50 Ед/сут.
2. Пролонгация стартового периода до 14 дней в первом цикле снизит вероятность множественного развития фолликулов.
3. Постепенное увеличение дозы ФСГ не более, чем на 50% от стартовой или предыдущей снизит вероятность множественного развития фолликулов.
4. Продолжительность индукции овуляции гонадотропинами не должна превышать 6 овуляторных циклов.
5. Низкие дозы ФСГ эффективны для достижения овуляции при ановуляторном бесплодии.
6. Интенсивный контроль ответа яичников на стимуляцию необходим для уменьшения риска развития осложнений и увеличения эффективности.
7. Необходимо объяснить пациентке критерии прекращения стимуляции до начала вмешательства.
8. Использование низких доз гонадотропинов не позволяет полностью предотвратить СГЯ.
9. Существенное увеличение многоплодных беременностей и более высокая стоимость терапии при отсутствии очевидного увеличения количества беременностей не позволяет использовать гонадотропины в качестве препарата первого выбора при ановуляторном бесплодии при СПКЯ.

Цель стимуляции овуляции при ановуляторном бесплодии – индукция единственного фолликула и рождение единственного живого ребенка. Метод индукции овуляции при помощи гонадотропинов предполагает введение дозы ФСГ, превышающей физиологическую, достаточно продолжительный период времени, чтобы обеспечить развитие фолликулов в необходимом количестве. Данный момент является существенным – пациентки с СПКЯ склонны к развитию чрезмерного числа фолликулов и синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [3,32].

Режимы

Стандартная методика применения гонадотропинов подразумевает введение высокой стартовой дозы 150 Ед/сут. При СПКЯ данный режим связан

с высокой вероятностью развития СГЯ [3,32]. Модификация стандартной схемы назначения гонадотропинов привела к созданию низкодозированных протоколов стимуляции (37,5–75 Ед/сут), которые фактически заменили стандартный протокол стимуляции. В настоящее время применяются два протокола классической индукции овуляции низкими дозами ФСГ:

1. постепенное увеличение дозы ФСГ
2. постепенное снижение дозы ФСГ

Комбинация аналогов ГнРГ и гонадотропинов

Согласно одной из гипотез, причиной нарушения развития фолликулов и отбора доминантного фолликула при СПКЯ является избыток ЛГ. Механизм развития ановуляции включает преждевременное созревание ооцита, влияние ЛГ на процесс стероидогенеза в клетках гранулы фолликула. Добавление к гонадотропинам аналогов ГнРГ в протоколах стимуляции овуляции не позволяет увеличить частоту наступления беременности и приводит к существенному увеличению риска развития СГЯ при отсутствии снижения риска самопроизвольного прерывания беременности и многоплодия [3,32]. Поэтому применение аналогов ГнРГ в протоколах классической индукции овуляции при СПКЯ не оправдано.

Контроль. По мнению экспертов, ультразвуковое исследование должно быть проведено перед каждым циклом стимуляции овуляции. Последовательная серия ультразвуковых исследований – оптимальный метод оценки развития фолликулов и эффективности применения гонадотропинов [1]. Визуализация фолликулов диаметром более 10 мм позволяет предсказать возможность многоплодной беременности. Выбор режима стимуляции овуляции низкими дозами гонадотропинов позволяет предупредить развитие СГЯ. Перед принятием решения о применении гонадотропинов пациентка должна быть информирована о риске развития многоплодной беременности.

При получении более 3 фолликулов диаметром 16 мм и более для предупреждения развития СГЯ и многоплодия выходом может быть прекращение стимуляции (отмена протокола). Некоторыми экспертами предложены менее строгие критерии – прекращение стимуляции при получении 4 и более фолликулов диаметром более 14 мм. Кроме того, необходимо учитывать общее количество развивающихся фолликулов. Оценка уровня Е2 позволяет предсказать гиперэргическую реакцию на введение гонадотропинов, и минимизировать риск развития СГЯ или многоплодия. Вопрос о пороговом уровне Е2 при стимуляции овуляции остается нерешенным: ASRM считает оправданным прекращение дальнейшей стимуляции при быстром росте уровня Е2 или в том случае, если концентрация Е2 превышает 2500 пг/мл [33]. Однако пороговая концентрация Е2 более 1000 пг/мл более адекватна числу растущих фолликулов. Предпочтительно отказаться от введения ХГЧ при наличии более 2 фолликулов диаметром 16 мм, или при наличии одного фолликула диаметром 16 мм и двух дополнительных ди-



аметром 14 мм, чтобы минимизировать риск многоплодия у женщин моложе 38 лет.

Эффективность

Стимуляция овуляции низкими дозами гонадотропинов приводит к развитию единственного доминантного фолликула и овуляции в 70% циклов стимуляции, достижению беременности в 20% циклов стимуляции и многоплодной беременности в 5,7% циклов [34]. Таким образом, использование низкодозированного режима позволяет добиться низкой вероятности многоплодия (<6%) и СГЯ (<1%). При стандартных дозах гонадотропинов риск многоплодия составляет 36%, тяжелого СГЯ – 4,6% [3,32,34].

Оперативное вмешательство

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. ЭКОЯ лапароскопическим доступом позволяет добиться восстановления овуляции и развития единственного фолликула.
2. Интенсивный контроль развития доминантного фолликула после ЭКОЯ не требуется.
3. ЭКОЯ лапароскопическим доступом может рассматриваться в качестве альтернативы применения гонадотропинов для резистентных к КЦ женщин с ановуляторным бесплодием при СПКЯ.
4. Оперативное вмешательство наиболее очевидный выбор для пациенток, которым недоступен УЗ-контроль.
5. Риск оперативного вмешательства минимален.
6. ЭКОЯ лапароскопическим доступом не может быть рекомендовано вне планов по лечению бесплодия.

Хирургические вмешательства при СПКЯ варьируют от традиционной клиновидной резекции до современных минимально инвазивных методов доступа, обычно используется лапароскопическая диатермокоагуляция или лазерная коагуляция яичников.

Показания. Основное показание для оперативного вмешательства – резистентность к КЦ при индукции овуляции. Лапароскопия и электрокаутеризация яичников (ЭКОЯ) может быть рекомендована для пациенток с гиперсекрецией ЛГ при применении КЦ, при абсолютной необходимости диагностической лапароскопии у пациенток с СПКЯ или при отсутствии возможности контролировать проведение стимуляции. ЭКОЯ не предназначена для снижения риска гиперэргической реакции при проведении стимуляции овуляции.

Методы. Обычно используется монополярный электрод или лазер, результативность которых идентична [3], реже проводится гидролапароскопия трансвагинальным доступом. Рекомендовано проводить не менее 4-х коагуляций, большинство хирургов предпочитает 4-10 коагуляций, однако чрезмерное повреждение ткани яичников может привести преждевременной недостаточности яичников. Эффективность оперативного вмешательства определяется квалификацией хирурга. Второе оперативное вмешательство недопустимо.

Эффективность. После ЭКОЯ лапароскопическим доступом у 50% пациенток требуется последу-

ющая индукция овуляции. При отсутствии овуляции возможность назначения КЦ следует обсуждать через 3 мес после оперативного вмешательства, назначение ФСГ – через 6 мес [3]. Сравнение эффективности ЭКОЯ лапароскопическим доступом и применение гонадотропинов у пациенток, резистентных к КЦ не показали преимуществ оперативного вмешательства (получение беременности и рождение живого плода).

Вспомогательные репродуктивные технологии

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. При проведении ЭКО необходимо ограничить число переносимых эмбрионов.
2. Оптимальный протокол стимуляции овуляции в циклах ЭКО не разработан
3. Частота наступления беременности при проведении ЭКО у женщин с и без СПКЯ идентичны, что позволяет предположить отсутствие каких-либо нарушений механизма имплантации эмбриона при СПКЯ.
4. СГЯ – основная причина прекращения стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО.

Ановуляция не является показанием для ВРТ. Оптимальный выбор при СПКЯ – индукция овуляции КЦ, при резистентности к КЦ выбор должен быть сделан в пользу применения классической индукции овуляции низкими дозами гонадотропинов. Основное осложнение индукции овуляции – многоплодие, что особенно типично для использования гонадотропинов. При неэффективности модификации образа жизни, КЦ и ЭКОЯ можно не проводить классическую индукцию овуляции и сделать выбор в пользу метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При ЭКО с переносом единственного эмбриона существенно снижается риск многоплодия. При ановуляторном бесплодии в сочетании с непроходимостью маточных труб, выраженным эндометриозом, необходимостью генетической предимплантационной диагностики и/или мужским фактором бесплодия ЭКО может быть оптимальным методом лечения бесплодия.

Протоколы. При проведении ЭКО предложены различные протоколы стимуляции овуляции для пациенток с СПКЯ: КЦ с последующим введением ХГЧ, монотерапия ХГЧ, монотерапия рекомбинантным ФСГ (рФСГ), комбинация аналогов ГнРГ, ХГЧ или рФСГ. Наиболее распространенный в настоящее время – длинный протокол с использованием ФСГ.

Эффективность. Прекращение протокола довольно часто сопровождается стимуляцией суперовуляции у пациенток с СПКЯ (12,8%), при других формах бесплодия вынужденное прекращение протокола не превышает 4,1% (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,2–1,0). Продолжительность стимуляции дольше при СПКЯ (1,2 дня, 95% ДИ 0,9–1,5), при аналогичной дозе ФСГ [35]. Несмотря на довольно большое число полученных ооцитов, частота достижения беременности не превышает частоту беременности при других формах бесплодия (35% в каждом цикле ЭКО). Применение метформина при проведении ЭКО у жен-

цин СПКЯ позволяет снизить частоту СГЯ и увеличить вероятность наступления беременности [36].

Осложнения. Наиболее частое осложнение стимуляции суперовуляции – развитие СГЯ.

Стимуляция овуляции и искусственная инсеминация

Позиция консенсуса (Салоники, 2007 г [1])

1. Комбинация индукции овуляции и искусственной инсеминации при СПКЯ может быть рекомендована при снижении фертильности партнера, если пациентка не достигает беременности, несмотря на успешную индукцию овуляции.
2. Повторная инсеминация не позволяет увеличить вероятность достижения беременности.

Снижение фертильности при СПКЯ обусловлено ановуляцией, поэтому ведущим методом остается

стимуляция овуляции. Искусственная инсеминация может быть предложена при сочетании ановуляции с мужским фактором бесплодия (субфертильность) [37]. При отсутствии беременности, несмотря на наличие овуляции, также может быть предложено проведение искусственной инсеминации.

Эффективность. Достижение беременности в течение каждого цикла комбинации инсеминации и стимуляцией овуляции составляет 11–20%, при риске развития многоплодия 11–36% [38]. Повторная инсеминация в том же цикле не позволяет улучшить результат лечения бесплодия (достижение беременности).

Выбор метода лечения бесплодия – ключевой момент для достижения результата. Консенсус по восстановлению фертильности у пациенток с СПКЯ позволяет решить проблему бесплодия наиболее эффективными методами, учитывая стоимость вмешательства и особенности самого заболевания.

Литература

1. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod, 2008;23(3):462–477.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 2004;19(1):41–7.
3. Синдром поликистозных яичников под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко Москва, МИА, 2007.
4. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update (2003) 9:359–372.
5. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. Hum Reprod Update (2003) 9:429–449.
6. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) (1992) 36:105–111
7. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med (2005) 353:2111–2120.
8. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med (2004) 351:2683–2693.
9. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology (2002) 13:184–190.
10. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. Appl Physiol Nutr Metab (2006) 31:384–391
11. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. J Clin Endocrinol Metab (2004) 89:3337–3344.
12. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. Hum Reprod (2003) 18:1928–1932
13. Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? Br J Nutr (2005) 94:154–165.
14. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab (2003) 88:812–819
15. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril (2004) 81:630–637
16. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab (2005) 90:729–733
17. Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril (2003) 80:1199–1204

18. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility. Fertil Steril (2002) 77:91–97
19. Dickey RP, Taylor SN, Cuore DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. Hum Reprod (1996) 11:2623–2628
20. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Toumaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. Fertil Steril (2007) 87:607–612
21. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. Hum Reprod (2005) 20:2043–2051
22. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. Hum Reprod (2005) 20:2688–2697
23. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod (2003) 18:2357–2362
24. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update (1997) 3:359–365
25. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van SA, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. Reprod Biomed Online (2004) 8:115–118
26. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, Veen van der F. Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ (2006) 332:1485
27. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril (1984) 41:844–848
28. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. Hum Reprod (2005) 20:1511–1515
29. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet (2003) 361:1894–1901
30. Чеботникова Т.В., Семичева Т.В. Метформин: терапевтические возможности при лечении синдрома поликистозных яичников. Вестник репродуктивного здоровья, 2008 №3-4, с.17-29.
31. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med (2007) 356:551–566
32. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. Москва, Медпресс, 2008.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril (2006) 86:S178–S183
34. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. Hum Reprod Update (1999) 5:493–499
35. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update (2006) 12:13–21
36. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod (2006) 21:1416–1425.
37. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. Cochrane Database Syst Rev (2000) CD000360