Этапы стимуляции овуляции при эндокринном бесплодии у женщин

**П**онятие эндокринное бесплодие объединяет все те формы, которые связаны с нарушением процессов овуляции, обусловленных патологическими изменениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем.
   Диагноз эндокринного бесплодия ставится после исключения анатомических изменений органов малого таза при помощи гистеросальпингографии и эндоскопического обследования (лапаро- и гистероскопии), при положительной пробе на биологическую совместимость спермы и шеечно-влагалищного секрета. Мужской фактор бесплодия должен быть исключен, по данным клинического и лабораторного обследования (спермограмма, МАР-тест).
   Эндокринное бесплодие может быть обусловлено нарушением функции яичников по типу неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ) или ановуляции. НЛФ наиболее часто диагностируется при регулярном ритме менструаций и олигоменорее, в то время как ановуляция характерна для дисфункциональных маточных кровотечений, олигоменореи и аменореи (за исключением маточной формы).
   Диагноз ановуляции может быть поставлен на основании данных тестов функциональной диагностики: монофазная базальная температура, цервикальное число менее 10 баллов, содержание прогестрона в плазме крови менее 15 пмоль/л, отсутствие секреторной трансформации эндометрия. Однако различные клинические формы ановуляции возможно выделить только на основании данных гормонального обследования. Наиболее важным в этом отношении является определение уровня пролактина (ПРЛ), что позволяет охарактеризовать две большие группы больных: с гиперпролактинемией и нормопролактинемией.
   **Гиперпролактинемия** занимает ведущее место в структуре эндокринного бесплодия у женщин, составляя 40%. При получении результатов, указывающих на повышение концентрации ПРЛ более 500мМе/л, гормональный анализ необходимо повторить: при аменорее - не ранее чем через 2 нед, а у пациенток с сохраненным ритмом менструаций и олигоменореей - на 5 - 7-й день следующего менструального цикла. Повторное получение результатов, указывающих на повышение уровня ПРЛ, служит основанием для постановки диагноза гиперпролактинемии.
   Принимая во внимание, что у части пациенток с бесплодием хроническая ановуляция при гиперпролактинемии сочетается с гипотиреозом, определяют уровни ТТГ,Т3,Т4 в плазме крови.
   У пациенток с повышенным уровнем ПРЛ в плазме крови и нормальной функцией щитовидной железы дальнейшее обследование включает в себя краниограмму, исследование глазного дна и полей зрения на белую и цветную метки, консультацию нейрохирурга. Фармакологические пробы с ТРГ и МК проводят с целью дифференциальной диагностики между функциональной и органической гиперпролактинемией. В связи с тем, что компьютерная томография или магнитно-ядерный резонанс являются в большинстве случаев малодоступными и дорогостоящими методами исследования, проводить их следует по показаниям при подозрении на микропролактиному гипофиза (отсутствие патологических изменений на краниограмме у пациенток с отрицательной или слабой ответной реакцией ПРЛ в пробе с МК). В структуре всех гиперпролактиновых состояний частота органической гиперпролактинемии составляет около 60% (микро- и макропролактиномы гипофиза). Функциональная гиперпролактинемия встречается у 40% больных. Клиническими проявлениями органической гиперпролактинемии являются: нарушение менструального цикла по типу аменореи (74%), галакторея (80%) и хроническая ановуляция на фоне гипоэстрогении (94%). При функциональной гиперпролактинемии преобладают пациентки с олигоменореей (61%) и регулярным ритмом менструаций (38%).
   В клинической практике в настоящее время признаются три пути лечения пациенток с органической гиперпролактинемией: хирургический с интракраниальным или трансфеноидальным доступом к гипофизу, лучевая терапия и консервативные методы с применением дофамин (ДА)- и серотонинергических препаратов. Опыт применения хирургических и лучевых методов лечения органической гиперпролактинемии показал, что нередко их использование приводит к гипопитуатаризму без восстановления у части больных менструальной и репродуктивной функции. Поэтому широкое внедрение в клиническую практику препаратов агонистов дофамина в последнее время практически решило проблему терапии гиперпролактиновых состояний и явилось своеобразной альтернативой хирургическому лечению. Бромэргокриптин (парлодел, бромэргон, норпролак) является наиболее распространенным препаратом с дофаминергическим действием. В основе действия препарата лежит его способность стимулировать рецепторы ДА и снижать уровень ПРЛ. Кроме того, показана способность бромкриптина оказывать непосредственное влияние на опухолевые клетки гипофиза.
   Режим приема парлодела зависит от генеза гиперпролактинемии (функциональная или органическая), а при органической гиперпролактинемии от вида патологии (микро- или макропролактинома гипофиза). Сроки нормализации уровня ПРЛ, частота восстановления овуляции (80%) и наступления беременности (72%) также зависят от вида гиперпролактинемии.
   Основным этапом гормонального обследования больных с ановуляцией и **нормопролактинемией** является определение уровней ЛГ,ФСГ и Е2 в плазме крови и проведение прогестероновой пробы. Сравнительная оценка полученных результатов у пациенток с нормопролактинемией позволяет выделить 4 клинические формы:
   - гипоталамо-гипофизарную дисфункцию;
   - гипоталамо-гипофизарную недостаточность;
   - яичниковую недостаточность;
   - поликистозные яичники (ПКЯ).
   Гипоталамо-гипофизарная дисфункция характеризуется: положительной прогестероновой пробой при нормальных или слегка сниженных базальных показателях секреции ЛГ и ФСГ. Основным клиническим проявлением заболевания является нарушение менструального цикла по типу олиго- и вторичной аменореи. Практически у каждой второй пациентки нарушение менструального цикла возникает после беременностей, закончившихся родами, самопроизвольными выкидышами или абортами. Приблизительно в 30% случаев нарушение менструальной функции связывают с различными перенесенными инфекционными заболеваниями, травмами, интоксикациями. В патогенезе заболевания лежит дисфункция гипоталамических и экстрагипоталамических структур головного мозга, формирующая клинические симптомы (нарушение жирового, углеводного и липидного обмена, головные боли, головокружение, отеки, эмоциональная лабильность, патологический рост волос на теле), объединенные под термином нейрообменно-эндокринный синдром. На краниограмме выявляются изменения костей свода черепа: гиперостоз внутренней пластинки, усиление сосудистого рисунка, гиперпневматизация пазух основной кости.
   Лечение больных с ановуляцией и нейрообменно-эндокринными нарушениями начинают с нормализации обменных нарушений: снижения массы тела на фоне низкокалорийной диеты и дозированной физической нагрузки до массо-ростового индекса менее 30, а также проведения медикаментозной терапии, включающей в себя назначение диуретиков (верошпирон в дозе 25 мг
   3 раза в сутки в течение 2 - 3 мес), при субклинической форме диабета - адебита (в дозе 100 - 150 мг в сутки в течение 30 - 40 дней) или адипозина в инъекциях (в дозе 50 ЕД в 2 мл 5% раствора новокаина внутримышечно через день в течение
   20 дней), регуляторов нейромедиаторного обмена (хлоракон по 0,5 г 4 раза в день и дифенин по
   1/2 - 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 - 3 мес). Применение указанной терапии позволяет восстановить менструальный цикл у 30% женщин. В дальнейшем возможно назначение гестагенов в течение 10 дней с любого дня цикла или с 16-го по 25-й день индуцированного цикла: 1% раствор прогестерона в дозе 10 мг ежедневно, а также таблетированные гестагены (дуфастон, ципротерон-ацетат) в дозе 10 мг в сутки в течение 3-4 циклов. У пациенток с признаками гирсутизма и гиперандрогении желательно воздержаться от назначения норстероидов (норэтистерон, норколут) ввиду того, что конечным продуктом метаболизма этих препаратов в организме являются андрогены.
   В качестве первого этапа лечения пациенток с нормальной массой тела без нейрообменно-эндокринных нарушений возможно назначение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (нон-овлон, гравистат, силест, фемоден и др.) с целью достижения ребаунд-эффекта. Препараты применяют по 1 таблетке с 5-го по 25-й день индуцированного гестагенами цикла в течение 2 - 3 мес.
   Механизм лечебного действия синтетических прогестинов обусловлен их способностью оказывать временное тормозящее воздействие на секрецию гонадотропных и яичниковых гормонов, что создает "отдых" гипофизарно-яичниковой системе с последующей активацией ее функции после отмены препаратов. Чаще всего беременность наступает во 2 - 3-м циклах после прекращения лечения у 10 - 15% больных.
   Кломифенцитрат (клостилбегит, кломид, перготайм, серофен) - аналог хлортианизена, антиэстроген, по химической структуре сходен с синтетическим эстрогеном - диэтилстильбэстролом, но не обладает эстрогенным действием на органы-мишени (матка, влагалище и молочные железы). С увеличением дозы увеличивается эффективность препарата, однако наряду с этим возрастает количество таких тяжелых осложнений, как гиперстимуляция яичников и появление в них лютеиновых кист.
   Дозу препарата необходимо подбирать каждой больной и в каждом цикле лечения индивидуально. Лечение следует начинать с 5-го дня от начала очередной менструальноподобной реакции после применения гормонов (прогестероновая или циклическая гормональные пробы).
   В первом цикле лечения кломифен назначают по 50 мг в сутки per os после еды в одно и то же время в течение 5 дней. Во время цикла лечения больная должна быть осмотрена врачом в дни, соответствующие овуляции, для определения цервикального числа и по возможности проведения УЗИ мониторинга за созреванием фолликула, контролем овуляции и состоянием эндометрия с целью выявления стимулирующего действия кломифена. Осмотр необходим также во 2-й фазе менструального цикла (7 - 9-й день подъема базальной температуры). При этом обращают внимание на размеры яичников с целью выявления их возможного увеличения и появления лютеиновых кист. В течение цикла лечения необходимо тщательное измерение базальной температуры. Если температура остается повышенной в течение 16 дней и более, это следует расценивать как признак наступления беременности и уточнить диагноз с помощью определения В - субъединицы ХГ в крови. До уточнения диагноза не следует назначать повторные курсы кломифена.
   Во втором цикле лечения выбор дозы препарата определяется степенью стимуляции функции яичников в первом цикле. Так, если доза 50 мг была достаточной для стимуляции функции яичников в первом цикле и вызывала овуляцию, но беременность не наступала, можно повторить лечение в той же дозе. Если в первом цикле лечения овуляцию вызвать не удалось, то во втором цикле доза кломифена должна быть увеличена до 100 мг в день при той же длительности приема препарата (5 дней) с 5-го дня цикла. При отсутствии эффекта во втором цикле лечения дозу препарата увеличивают в последующие циклы терапии до 150 мг в сутки, но не более.
   Тщательно подобранная доза кломифена обычно позволяет провести лечение без каких-либо осложнений и побочных реакций. Однако у некоторых больных могут появляться такие явления, как приливы жара, тошнота, боли в печени, снижение остроты зрения, усиление выпадения волос на голове. Эти явления относятся к токсическому действию препарата и свидетельствуют об индивидуальной непереносимости кломифена. При появлении подобных симптомов лечение должно быть прекращено без повторения лечения этим препаратом в будущем.
   При неэффективности кломифена возможна стимуляция овуляции гонадотропинами.
   Менотропин - человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ) - пергонал (Сероно), хумегон (Органон), меногон (Ферринг), экстрагируемый из мочи женщин в период постменопаузы, является гормональным веществом, содержащим ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1. У женщин ЧМГ стимулирует рост и созревание фолликулов, вызывает повышение уровня эстрогенов, способствует пролиферации эндометрия. Препарат предназначен для внутримышечного введения. Дозы ЧМГ подбираются индивидуально и могут изменяться как для разных пациенток, так и для одной пациентки на разных стадиях лечения. Для оценки созревания фолликулов в ответ на введение препарата необходимо проводить контроль за лечением с помощью ультразвукового сканирования и определения уровня Е2 в плазме крови.
   Лечение ЧМГ начинают со 2-го дня менструальноподобной реакции, вызванной гестагенами в суточной дозе 1 - 2 ампулы препарата. Предварительно до начала лечения на 2-й день цикла проводят УЗИ, которое позволяет исключить существующие кистозные образования в яичниках и оценить состояние эндометрия. Инъекции продолжают до увеличения уровня Е2 в плазме крови до 1000 пкмоль/л, визуализации фолликулов по данным УЗИ (Д-20 мм), толщины эндометрия (10 мм), а также показателям цервикального числа более 10 баллов. Созревание фолликулов обычно продолжается в течение 10 - 12 дней. При отсутствии реакции яичников ежедневная доза пергонала может быть увеличена до 2 - 3 ампул, однако в этом случае возрастает угроза возникновения синдрома гиперстимуляции яичников.
   Курс лечения ЧМГ завершается введением овуляторной дозы ЧХГ - хорионического гонадотропина 5000 - 10000 МЕ при достижении доминантным фолликулом диаметра не менее 18 мм и толщины эндометрия 10 мм. В дальнейшем назначают 3 поддерживающие дозы ЧХГ: 1000 - 1500 МЕ внутримышечно с интервалом в 3 - 4 дня до предполагаемого срока менструации.
   Для поддерживающей терапии на фоне ЧХГ возможно назначение гестагенов: дуфастон 10 мг 3 раза в сутки или прогестерон 2,5% - 1,0 внутримышечно в течение 14 дней.
   Наряду с использованием схем с "чистыми гонадотропинами" применяют комбинированные схемы лечения, которые позволяют снизить не только суммарную дозу гонадотропинов в цикле стимуляции, но и стоимость лечения. С 5-го по 9-й день цикла назначают кломифен в дозе 100 мг в сутки, на фоне которого на 9-й день цикла начинают инъекции ЧМГ в дозе 1 - 2 ампулы ежедневно до достижения признаков зрелости фолликулов. В дальнейшем лечение проводится по описанной ранее схеме. Возможно также введение ЧХГ на фоне стимуляции овуляции кломифеном без применения ЧМГ для обеспечения овуляторного пика ЛГ. Овуляторная доза ЧХГ в данной схеме стимуляции, как правило, не превышает 4500 - 5000 МЕ. Во 2-ю фазу цикла возможно назначение поддерживающих доз препарата (по 1000 - 1500 МЕ внутримышечно с интервалом в 3 - 4 дня до предполагаемого срока менструации).
   Одним из последующих достижений гинекологической эндокринологии является применение при стимуляции овуляции и суперовуляции препаратов чистого фоликул-стимулирующего гормона (ФСГ) (метродин, Гонал - Ф (Сероно), пурегон (Органон).
   Наиболее эффективно назначение этих препаратов при лечении бесплодия у пациенток с синдромом ПКЯ (СПКЯ) и в программе ЭКО и ПЭ. Терапия начинается с 75 МЕ в сутки в течение 14 дней под контролем уровней Е2 и ультразвукового мониторинга. Изменение дозы препарата зависит от характера и степени созревания фолликулов. Курс лечения завершается введением 5000 - 10000 МЕ ЧХГ.
   Поликистозные яичники (ПКЯ). Диагностическими критериями ПКЯ являются: хроническая ановуляция на фоне нарушения менструального цикла по типу олиго- или аменореи; увеличение базального уровня секреции ЛГ и повышение индекса ЛГ/ФСГ более 2,0; умеренное повышение уровня Т. Приблизительно в 12% случаев ПКЯ сочетаются с гиперпролактинемией. Подтвердить диагноз ПКЯ помогает лапароскопия с последующей биопсией яичников. При лапароскопии визуализируются увеличенные с обеих сторон яичники с утолщенной, гладкой, блестящей капсулой и выраженным сосудистым рисунком, а также наличием подкапсулярных и мелких кист на разрезе. При морфологическом исследовании биоптатов яичников отмечают повышение количества примордиальных, зреющих и атретических фолликулов, отсутствие полноценных желтых тел, склероз и утолщение капсулы. Патологию эндометрия диагностируют у подавляющего большинства больных.
   Лечение больных с ПКЯ при нормопролактинемии. Принимая во внимание, что ПКЯ наиболее часто выявляют у женщин с выраженными нейрообменно-эндокринными нарушениями и избытком массы тела, гормональную терапию у данного контингента больных начинают только после нормализации массы тела и проведения медикаментозной терапии, направленной на коррекцию нейрообменно-эндокринных нарушений.
   Следующим этапом лечения в данной группе больных является назначение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов по 1 таблетке с 5-го по 25-й день цикла, прерывистыми курсами по 2 - 3 мес с целью достижения ребаунд-эффекта и уменьшения индекса ЛГ/ФСГ. Препаратом выбора у пациенток с ПКЯ является препарат Диане-35, обладающий антиандрогенными свойствами. В случае отсутствия положительных результатов в плане восстановления репродуктивной функции от терапии по типу ребаунд-эффекта показано проведение следующего этапа лечения с помощью прямых стимуляторов овуляции - кломифена и ЧМГ, у больных с ПКЯ и смешанной формой гиперандрогении, определяемой по результатам суточного ритма секреции Т и К, а также дексаметазоновой пробы, применяют сочетанную терапию дексаметазоном и кломифеном.
   Эффективность лечения бесплодия только лекарственными препаратами у пациенток с ПКЯ составляет в среднем 42% и зависит от длительности бесплодия, степени гиперандрогении и сопутствующих нейрообменно-эндокринных нарушений. При отсутствии эффекта от гормональной терапии в плане восстановления репродуктивной функции проводят лапароскопическую клиновидную резекцию или каутеризацию яичников.
   Гипоталамо-гипофизарная недостаточность характеризуется: отрицательной прогестероновой пробой на фоне сниженных ниже базального уровня секреции ЛГ, ФСГ и Е2 , которая свидетельствует о снижении резервных механизмов гипоталамо-гипофизарной системы. Основным клиническим проявлением заболевания является гипогодотропная форма аменореи, причем чаще первичная. Среди этиологических причин гипогонадотропной аменореи ведущей является врожденная неполноценность центров гипоталамо-гипофизарной области. При клиническом обследовании обращает внимание тот факт, что у трети пациенток семейный анамнез отягощен нарушением менструальной функции и бесплодием. При осмотре выявляют гипоплазию молочных желез, а также наружных и внутренних половых органов. На краниограмме - малое турецкое седло. Вторичная аменорея у пациенток с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, как правило, свидетельствует о наличии опухоли гипофиза. После исключения органических изменений гипоталамо-гипофизарной области на первом этапе лечения необходимо в течение
   2 - 3 мес назначить заместительную гормональную терапию: циклическую - микрофоллин в сочетании с прогестероном или комбинированные эстроген-гестагенные препараты по описанным ранее схемам. На втором этапе лечения начинают стимуляцию овуляции ЧМГ. Стимуляция овуляции гонадотропинами проводится так же, как и у пациенток при гипоталамо-гипофизарной дисфункции по указанной ранее схеме. Необходимо отметить, что при отрицательной прогестероновой пробе кломифен ввиду его неэффективности для стимуляции овуляции не применяется.
   В клинической практике показана возможность стимуляции овуляции и восстановления репродуктивной функции при введении релизинг-гормона в пульсирующем режиме с помощью прибора "Цикломат". Препарат вводится внутривенно через постоянный катетер мини-насосом каждые 90 мин. Такой режим введения препарата позволяет имитировать естественный циркадианный ритм секреции релизинг-гормона, что, в свою очередь, нормализует секрецию гонадотропных гормонов и функцию яичников. Частота стимуляции овуляции при применении данного метода составляет около 70%, частота наступления беременности - 62%. Однако ввиду того, что результаты терапии с помощью "Цикломата" сопоставимы с результатами лечения гонадотропинами, а стоимость лечения чрезвычайно высока, метод не нашел широкого применения в клинике.
   Яичниковая или гипергонадотропная аменорея. Яичниковая аменорея обусловлена отсутствием или поражением фолликулярного аппарата в корковом слое яичника и характеризуется отрицательной прогестероновой пробой на фоне значительного повышения уровня ЛГ и ФСГ и снижения уровня Е2 в плазме крови. Частота гипергонадотропной формы аменореи составляет от 10 до 15%. Применение традиционной гормонотерапии у данного контингента больных неэффективно. Методом выбора является программа ЭКО и ПЭ с использованием донорской яйцеклетки.
   НЛФ цикла - это нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела и снижением уровня прогестерона (П) в плазме крови. НЛФ может быть диагностирована при нарушении менструального цикла по типу олигоменореи и при регулярном ритме менструаций. Причинами НЛФ могут являться: гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипотиреоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз.
   Диагноз НЛФ основан на данных тестов функциональной диагностики: укорочение 2-й фазы цикла до менее 10 дней, снижения амплитуды колебаний базальной температуры между 1 и 2-й фазой цикла менее чем на 0,5 градуса, снижение уровня прогестерона менее 15 пмоль/л в фазу расцвета желтого тела, неполноценная фаза секреции в эндометрии, по данным патоморфологического исследования, проведенного на 4 - 6-й день подъема базальной температуры. Наиболее точным диагностическим признаком НЛФ является не определение уровня прогестерона в фазу расцвета желтого тела, а патоморфологическое исследование эндометрия, которое позволяет оценить его рецепторные способности.
   Лечение начинают с назначения эстроген-гестагенных препаратов по 1 таблетке в день с 5-го по 25-й день цикла в течение 2 - 3 мес с целью достижения ребаунд-эффекта. Выраженность ребаунд-эффекта устанавливают по данным ТФД и уровню П в плазме крови в течение 2 - 3 мес после отмены препарата. Возможно начинать лечение по типу заместительной терапии чистыми гестагенами во 2-ю фазу цикла. Назначают 1% раствор прогестерона по 1 мл или оральные гестагены в дозе 10 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 2 - 3 мес. Применение указанных методов лечения ведет к восстановлению репродуктивной функции у 30% пациенток с НЛФ. При отсутствии эффекта от проведения указанной терапии проводят стимуляцию овуляции кломифеном в течение 3 - 5 циклов в дозе 50 - 150 мг в сутки с 5-го по 9-й день цикла по описанной ранее схеме, а при неэффективности - кломифеном и ЧХГ. Кломифен назначают с 5-го по 9-й день цикла под контролем УЗИ-мониторинга роста фолликулов, ЧХГ в дозе 4500 ЕД вводят внутримышечно при достижении преовуляторного фолликула диаметром не менее 18 мм и толщины эндометрия не менее 10 мм, в дальнейшем назначают поддерживающие дозы 1000 - 1500 ЕД ЧХГ с интервалом в 3 - 4 дня до срока предполагаемой менструации. Стимуляция овуляции ЧМГ также возможна, если другие методы терапии оказались неэффективны. Стимуляцию проводят по схеме, описанной в разделе гипоталамо-гипофизарная дисфункция под контролем УЗИ-мониторинга за ростом фолликулов и определения уровня Е2 в плазме крови. Предварительно на 2-й день цикла проводят УЗИ с целью исключения кист яичников и патологии эндометрия.
   Если НЛФ обусловлена гиперпролактинемией, лечение проводят как при функциональной гиперпролактинемии. При гиперандрогении и НЛФ начинают терапию дексаметазоном в дозе 0,25 мг (1/2 таблетки) в сутки с 1-го дня цикла в непрерывном режиме не менее чем 6 мес под контролем ТФД и данных базальной температуры. Дозу дексаметазона в дальнейшем корректируют индивидуально в зависимости от показателей ДЭА-С, К и Т в плазме крови и уровня 17 КС в моче, которые определяют на 5 - 7-й день каждого цикла лечения. При отсутствии беременности в первые 2 цикла приема препарата с 3-го цикла на фоне дексаметазона назначают кломифен с 5-го по 9-й день цикла в суточной дозе 50 - 150 мг в течение 3 - 5 мес. При неэффективности проводимой терапии возможно на фоне дексаметазона применение ЧМГ и ЧХГ.
   В заключение можно отметить, что при правильно поставленном диагнозе успех поэтапной дифференцированной терапии эндокринного бесплодия составляет 60 - 70%, что является хорошим показателем восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием

# Статья Д-р мед. наук Т.В. Овсянниковой, канд. мед. наук Д.П. Камиловой, канд. мед. наук И.Е. Корнеевой " Этапы стимуляции овуляции при эндокринном бесплодии у женщин "